

# Richtlijn Colorectaal Carcinoom en Colorectale Levermetastasen

**Ongeautoriseerd**

## Inhoud

10	<b>1</b>	<b>ALGEMEEN</b>	<b>4</b>
11	<b>2</b>	<b>SCREENING</b>	<b>6</b>
12	<b>3</b>	<b>DIAGNOSTIEK</b>	<b>8</b>
13	3.1	Diagnostiek primaire tumor	8
14	3.2	Aanvullende beeldvorming rectumcarcinoom	13
15	3.3	Beeldvorming bij levermetastasen en extrahepatische afwijkingen	18
16	3.4	Diagnostische laparoscopie bij levermetastasen	24
17	<b>4</b>	<b>PATHOLOGIE</b>	<b>26</b>
18	4.1	Vereiste klinische gegevens	26
19	4.2	Minimale rapportage in conclusie	26
20	4.3	Minimum aantal lymfeklieren	28
21	4.4	TNM	29
22	4.5	CRM en kwaliteit chirurgie	30
23	4.6	Beoordeling na neoadjuvante therapie	32
24	4.7	Moleculaire analyses	33
25	4.7.1	Resistentiebepaling: KRAS-mutatieanalyse	33
26	4.7.2	MSI-onderzoek	34
27	4.8	Pathologie van leverresecties	36
28	<b>5</b>	<b>PRIMAIRE BEHANDELING COLONCARCINOOM</b>	<b>38</b>
29	5.1	T1 invasief carcinoom in een poliep	38
30	5.2	Laparoscopische chirurgie	42
31	5.3	Peri-operatieve zorg	45
32	5.4	Obstructief coloncarcinoom	49
33	5.5	Multimodale behandeling Bij T4 coloncarcinoom	55
34	<b>6</b>	<b>ADJUVANTE SYSTEMISCHE THERAPIE</b>	<b>58</b>
35	6.1	Stadium	58
36	6.2	Adjuvante chemotherapie voor het coloncarcinoom	58
37	6.3	Adjuvante chemotherapie voor het rectumcarcinoom	62
38	<b>7</b>	<b>PRIMAIRE BEHANDELING RECTUMCARCINOOM</b>	<b>64</b>
39	7.1	Neoadjuvante radiotherapie	64
40	7.2	Totale Mesorectale Excisie (TME)	70
41	7.3	Rectumsparende behandeling	73
42	7.3.1	cT1-2	74
43	7.3.2	cT2N0 met neoadjuvante therapie	77
44	7.3.3	cT3N0-1 met neoadjuvante therapie	78
45	7.3.4	ypT0-1 na (chemo)radiotherapie en lokale excisie	79
46	7.3.5	ypT2-3 na (chemo)radiotherapie en lokale excisie	80
47	7.3.6	Klinisch complete respons na chemoradiotherapie	81
48	7.4	Centralisatie van T4 en lokaal recidief	85
49	<b>8</b>	<b>METASTATISCHE ZIEKTE</b>	<b>89</b>
50	8.1	Chirurgische behandeling van colorectale levermetastasen	89
51	8.2	Lokale therapie bij niet resectabele levermetastasen	97
52	8.3	Peritonitis carcinomatosa	103
53	8.4	Systemische behandeling	105
54	8.4.1	Primair resectabele metastasen	105
55	8.4.2	Primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen.	106
56	8.4.3	Permanent irresectabele metastasen	108
57			

58			
59	<b>9</b>	<b>DE OUDERE PATIËNT</b>	<b>116</b>
60	<b>10</b>	<b>NAZORG EN NACONTROLE</b>	<b>117</b>
61	10.1	Follow-up	117
62	10.2	Signalering en behandeling van de gevolgen colorectaal carcinoom	122
63	10.2.1	Fecale incontinentie	122
64	10.2.2	Mictie problemen na rectumchirurgie	124
65	10.2.3	Seksueel disfunctioneren na de behandeling van een rectumcarcinoom	126
66	10.3	Ondersteunende zorg	127
67	<b>11.</b>	<b>COMMUNICATIE EN BESLUITVORMING</b>	<b>130</b>
68	<b>12.</b>	<b>ORGANISATIE VAN ZORG</b>	<b>134</b>
69	12.1	De diagnostische fase	134
70	12.2	De behandelfase	135
71	12.3	De nazorgfase	136
72	12.4	Ondersteunende zorg	138
73	<b>Referenties</b>		<b>141</b>
74			
75			

## 76 1 ALGEMEEN

### 77 Aanleiding

78 In 2011 is het verzoek vanuit de Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren (LWGIT) gekomen  
79 om de richtlijnen coloncarcinoom en rectumcarcinoom (beiden uit 2008) te reviseren. Naar aanleiding  
80 hiervan is een landelijke richtlijnwerkgroep colorectaal carcinoom opgericht. Na een landelijke  
81 knelpunteninventarisatie en prioritering van de ingebrachte knelpunten zijn elf uitgangsvragen  
82 geformuleerd die volgens evidence based methodiek zijn uitgewerkt. Uit de ingezonden knelpunten  
83 bleek dat revisie van de richtlijn colorectale levermetastasen tevens wenselijk was, waarna deze  
84 richtlijn is gereviseerd en integraal in de richtlijn colorectaal carcinoom is opgenomen. De reeds  
85 bestaande teksten van de drie richtlijnen zijn volgens consensus based methodiek door de  
86 werkgroepleden herschikt, ontdebeld en waar nodig van een update voorzien. Uiterlijk in 2016 wordt  
87 door de eigenaars van de richtlijn bepaald of deze richtlijnteksten aan revisie toe zijn en welke  
88 procedure dan vereist is.

89

### 90 Doelstelling

91 Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en/of consensus. Het is  
92 een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering van  
93 zorgverleners die betrokken zijn bij patiënten met (een mogelijk) coloncarcinoom, rectumcarcinoom of  
94 colorectale lever- of longmetastase(n). De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek,  
95 behandeling, nacontrole en nazorg en organisatie van zorg. De richtlijn beoogt hiermee de kwaliteit  
96 van de zorgverlening te verbeteren, het klinisch handelen meer te baseren op bewijs dan op  
97 ervaringen en meningen, de transparantie van keuze voor behandelingen te vergroten en de  
98 diversiteit van handelen door professionals te verminderen.

99

### 100 Doelpopulatie

101 Per jaar wordt het colorectaal carcinoom bij circa 13.000 nieuwe patiënten vastgesteld. Bij ongeveer 1  
102 op de 3 patiënten van deze groep gaat het om een rectumcarcinoom. In Nederland staat het  
103 colorectaal carcinoom zowel bij mannen als bij vrouwen op de derde plaats van de oncologische  
104 aandoeningen qua incidentie. Bij mannen volgt het colorectaal carcinoom met 14% van het totaal  
105 aantal tumoren, na prostaatcarcinoom (22%) en huidkanker (exclusief basaalcelcarcinoom) (14%). Bij  
106 vrouwen staat deze aandoening met 13%, na mammacarcinoom (29%) en huidkanker (exclusief  
107 basaalcelcarcinoom) (15%) op de incidentielijst. Naar verwachting zal het aantal patiënten bij wie de  
108 diagnose colorectaal carcinoom gesteld wordt in 2020 gestegen zijn tot ongeveer 17.000, als gevolg  
109 van een licht stijgende incidentie (met name bij mannen), de bevolkingsgroei en de vergrijzing.

110 Het colorectaal carcinoom komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en negentig procent van  
111 de patiënten is 55 jaar of ouder. Meer informatie is te vinden op [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)

112

113 Deze richtlijn is van toepassing op alle volwassen patiënten met een (verdenking op) een primair  
114 colorectaal carcinoom als voor patiënten met (uitgebreid) gemetastaseerde ziekte. Er wordt extra  
115 aandacht besteedt aan de oudere patiënt. Voor volwassen patiënten met een verhoogd risico op  
116 erfelijke darmkanker is een aparte richtlijn beschikbaar.

117

### 118 Doelgroep

119 Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en  
120 begeleiding van patiënten met een colorectaal carcinoom, zoals chirurgen, huisartsen, IKNL-  
121 consulenten, internisten, MDL-artsen, MDL-verpleegkundigen, klinisch genetici, paramedici,  
122 pathologen, radiologen, radiotherapeuten en verpleegkundig (specialist)en.

123 Tevens is de richtlijn gebruikt bij het ontwikkelen van een patiëntenvoorlichtingstekst vanuit de  
124 Nederlandse patiënten consumenten federatie (NPCF). Naast informatie over diagnostiek en  
125 behandeling geven we in deze richtlijn informatie over hoe de patiënt de verschillende ingrepen kan  
126 beleven.

127

128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180

### Werkwijze werkgroep

De werkgroep is in juli 2012 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een eerste inventarisatie van knelpunten door werkgroepleden is een knelpunteninventarisatie gehouden door middel van een enquête onder professionals die betrokken zijn bij patiënten met een colorectaal carcinoom. Middels deze enquête hebben zestig professionals knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht. Daarnaast zijn aan de hand van een focusgroep bijeenkomst ervaringen van patiënten voor wat betreft zorgverlening geïnventariseerd. De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot elf uitgangsvragen.

Omdat in België ook een revisie van de richtlijn coloncarcinoom werd opgestart is samenwerking gezocht en gevonden waardoor de beantwoording van de uitgangsvragen op het gebied van het coloncarcinoom kon worden verdeeld.

Op het moment dat duidelijk werd dat de richtlijn colorectale levermetastasen in deze revisie meegenomen werd is op dit gebied extra expertise aan de werkgroep toegevoegd. Ook is specifieke kennis over de oudere patiënt aan de werkgroep toegevoegd door middel van een aparte uitgangsvraag op dit gebied.

Voor iedere uitgangsvraag werd binnen de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. Voor de evidence based uitgangsvragen werd het literatuuronderzoek, de (kritische beoordeling), de evidence tabellen en het opstellen van een concept literatuurbespreking verzorgd door externe methodologen. Werkgroepleden pasten afzonderlijk of in subgroepen de concept literatuurbespreking en conclusies aan en stelden overige overwegingen en aanbevelingen op volgens de internationaal gebruikte CoCanCPG formats 'PICO', 'overige overwegingen' en 'formulieren van aanbevelingen'.

Er is voor de consensus based revisie geen systematisch literatuuronderzoek verricht door een methodologisch expert; de werkgroepleden beoordeelden zelf de bij hen bekende literatuur. Op basis hiervan hebben de werkgroepleden de wetenschappelijke onderbouwing en conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen geformuleerd.

De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer zeven maanden gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De teksten zijn tijdens plenaire, veelal telefonische, vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De conceptrichtlijn is begin juni 2013 naar alle betrokken wetenschappelijke-, beroeps- en patiëntenverenigingen en landelijke en regionale tumorwerkgroepen gestuurd voor commentaar d.m.v. een enquête. Het commentaar werd verwerkt door de richtlijnwerkgroep en begin december 2013 is de richtlijn ter autorisatie aan verschillende wetenschappelijke- en beroepsverenigingen voorgelegd.

### Meer informatie over:

- Betrokken verenigingen en samenstelling van de werkgroep (zie bijlage 1)
- Leden van de werkgroep (zie bijlage 2)
- TNM 5 (zie bijlage 3)
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie bijlage 4)
- Uitgangsvragen (zie bijlage 5)
- Actualisatie (zie bijlage 6)
- Houderchap richtlijn (zie bijlage 7)
- Juridische betekenis (zie bijlage 8)
- Literatuursearches en evidencetabellen (zie bijlage 9)
- Verantwoording (zie bijlage 10)
- Knelpuntenanalyse (zie bijlage 11)
- Format nazorgplan oncologie (zie bijlage 12)
- Proforma MRI rapport (zie bijlage 13)
- Definities pathologie (zie bijlage 14)
- Kenmerken standaard pathologieverslag (zie bijlage 15)
- Richtlijnen en informatiebronnen voor ondersteunende zorg (zie bijlage 16)

181 **2 SCREENING**

182

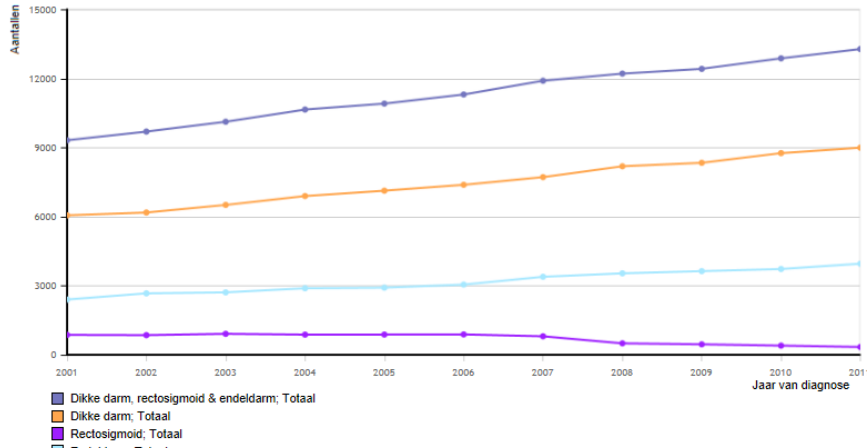
183

184

185

186

Colorectaal carcinoom (CRC) is een belangrijk gezondheidsprobleem, in Nederland worden per jaar meer dan 13.000 nieuwe patiënten met CRC [gediagnostiseerd](#). De verwachting is dat dit aantal in de komende jaren nog verder zal toenemen.



187

188

189

*Incidentiecijfers CRC: landelijk, man & vrouw, invasief (www.cijfersoverkanker.nl).*

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

Per jaar overlijden meer dan 4.000 mensen aan de gevolgen van CRC. Wanneer CRC in een vroeg stadium wordt ontdekt is de prognose goed, dit in tegenstelling tot CRC wat in een laat stadium wordt gediagnostiseerd. Colonoscopie met poliepectomie reduceert de incidentie van CRC (SIR 0,24 (95%BI: 0,08-0,56)) en de CRC gerelateerde mortaliteit (SIR 0,47 (95%BI: 0,26-0,80)) in een populatie met een gemiddeld risico [Winawer 1993, Zauber 2012]. Daarnaast hebben meerdere studies met lange follow up aangetoond dat screening middels tweejaarlijkse feces occult bloed test de CRC gerelateerde mortaliteit doet dalen met 16-18%. Recente studies hebben aangetoond dat eenmalige sigmoïdoscopie screening zowel de CRC gerelateerde mortaliteit doet dalen, als wel de incidentie van CRC [Atkin 2012].

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

Eind 2013/begin 2014 start in Nederland het [bevolkingsonderzoek](#) darmkanker [RIVM 2011, Gezondheidsraad 2009]. Alle personen tussen de 55 en 75 jaar krijgen vanaf dit moment elke twee jaar een uitnodiging voor een immunochemische feces occult bloed test (iFOBT). Personen met darmklachten of personen met een hoog risico op een colorectaal carcinoom (zoals personen met familiair CRC, erfelijk CRC syndroom, inflammatoire darmziekten, of in het verleden poliepen of CRC) hebben een indicatie voor colonoscopie (surveillance) en behoren niet tot de doelgroep van het bevolkingsonderzoek. Bij een afwijkende iFOBT wordt de deelnemer geadviseerd om een colonoscopie te ondergaan. De verwachting is dat er in 5-7% een afwijkende iFOBT wordt gevonden. In ongeveer 45% van alle deelnemers met een positieve iFOBT zal bij de colonoscopie een hoog risico afwijking worden gevonden, waaronder een hoogrisico adenoom of een CRC. Met de invoering van het bevolkingsonderzoek is veel extra colonoscopie capaciteit nodig. Het is dus belangrijk dat de beperkte colonoscopie capaciteit gebruikt gaat worden voor de patiëntengroepen die daar het meeste baat bij hebben. Vanaf eind 2013 is er een nieuwe Nederlandse richtlijn Coloscopie [Surveillance](#). Met het bevolkingsonderzoek is ook de verwachting dat er meer (asymptomatische) vroege CRC worden gedetecteerd. Dit biedt de mogelijkheid om minimaal invasieve technieken te gebruiken voor een geselecteerde groep patiënten. Daarnaast is het belangrijk om patiënten met een familiair en erfelijk colorectaal carcinoom syndroom te herkennen en deze groep patiënten en familieleden surveillance aan te bieden. De huidige richtlijn Erfelijke Darmkanker uit 2008 is op dit moment in revisie.

220  
221

Verwijscriteria voor erfelijkheidsonderzoek naar erfelijk CRC (non-polyposis) door een klinisch geneticus.

Gezond persoon of een persoon met een MSI-negatieve CRC	
Doorverwijzen indien in de familie-anamnese sprake is van minimaal één van de volgende kenmerken	Eerstegraads familielid met colorectaal carcinoom of endometriumcarcinoom <50 jaar, indien dit aangedane familielid zich zelf niet wil of kan laten verwijzen.
	Drie of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit (zoals van de baarmoeder, de maag, de dunne darm, de galgangen, de eierstokken, de hogere urinewegen en de talgklieren) alle <70 jaar
	Mutatie in één van de mismatch repair genen in de familie.
Patiënt met colorectaal carcinoom	
Doorverwijzen indien patiënt voldoet aan minimaal één van de volgende criteria	<50 jaar
	Eerstegraads familielid met CRC of een Lynch syndroom geassocieerde tumor (zoals maligniteit van de baarmoeder, de maag, de dunne darm, de galgangen, de eierstokken, de hogere urinewegen en een adenoom of carcinoom van de talgklieren), bij één van beiden vastgesteld <50 jaar.
	Een tweede CRC <70 jaar.
	De combinatie van CRC en een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit (gelijktijdig of na elkaar) <70 jaar.
	Twee of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit, bij allen <70 jaar.
Patiënt met een adenoom in het colon met hooggradige dysplasie <40 jaar	
Altijd doorverwijzen	
Patiënt met een endometriumcarcinoom <50 jaar	
Altijd doorverwijzen	

222

223  
224

### 3 DIAGNOSTIEK

#### 225 3.1 Diagnostiek primaire tumor

226 Colonoscopie is de referentiestandaard voor de detectie van colorectaal carcinoom door de  
227 combinatie van hoge sensitiviteit met hoge specificiteit (histopathologie). CT-colografie, MR-colografie  
228 of X-colon kunnen overwogen worden als alternatief voor een volledig darmonderzoek.

229  
230

##### Colonoscopie versus X-colon

231 In een meta-analyse varieerde de sensitiviteit van colonoscopie voor het aantonen van colon- of  
232 rectumcarcinoom tussen de 79% en 100% [de Zwart 2001]. De sensitiviteit van X-colon voor het  
233 aantonen van colon- of rectumcarcinoom varieerde tussen de 62% en 100%. De specificiteit is niet  
234 weergegeven (mogelijk sprake van verification bias). Volgens de auteurs heeft colonoscopie de  
235 voorkeur in verband met de hogere sensitiviteit, de mogelijkheid tot het nemen van een biopsie en  
236 therapeutische mogelijkheden. Het is echter onduidelijk welke referentietesten zijn gebruikt in de  
237 afzonderlijke studies. Daarnaast hebben de geïnccludeerde studies betrekking op zowel  
238 symptomatische patiënten als patiënten die diagnostiek ondergaan in verband met screening. Door  
239 NICE is de studie als matig beoordeeld.

240 De specificiteit van de combinatie colonoscopie met histopathologie van de biopsies is zeer hoog.

241  
242

##### CT-colografie

243 In 2011 is een nieuwe NICE richtlijn verschenen over de diagnostiek en behandeling van colorectaal  
244 carcinoom. Hierin wordt opgemerkt dat er alleen voor CT-colografie veel en goede kwaliteit literatuur  
245 beschikbaar is, maar weinig of geen voor de andere modaliteiten (bijvoorbeeld colonoscopie). Uit  
246 twee reviews blijkt de per poliep sensitiviteit van CT-colografie vergelijkbaar en beide rapporteren een  
247 hogere sensitiviteit voor grotere poliepen [Chaparro 2009; Halligan 2005]. In vergelijking met  
248 colonoscopie wordt voor CT-colografie voor poliepen >6 mm een gepoolde sensitiviteit gerapporteerd  
249 van 66% (95%BI: 64-68) en op per patiënt basis 69%-70% [Chaparro 2009; Mulhall 2005]. De overall  
250 specificiteit was 83% (95%BI: 81-84) [Chaparro 2009]. Voor poliepen van 10 mm en groter is in een  
251 meta-analyse de per patiënt sensitiviteit 85%-93%.

252  
253

##### CT-colografie versus X-colon

254 In een Britse gerandomiseerde studie in 21 ziekenhuizen was de detectie van colorectaal carcinoom  
255 en grote poliepen  $\geq 10$  mm bij symptomatische patiënten met CT-colografie (CTC) significant hoger  
256 dan met dubbel contrast barium onderzoek (7,3% vs. 5,6%;  $p=0,039$ ) [Halligan 2013]. Dit verschil was  
257 ook significant voor alleen poliepen  $\geq 10$  mm maar niet voor alleen colorectaal carcinoom (de studie  
258 was gepowered op colorectaal carcinoom en poliepen  $\geq 10$  mm). Na drie jaar follow-up had CTC een  
259 lagere miss rate voor colorectaal carcinoom, maar dit was niet significant verschillend (7% vs. 10%).  
260 Met CT-colografie waren er minder inadequate onderzoeken en was er meer klinische zekerheid op  
261 basis van de uitslag. Een ander verschil was de evaluatie van extracolonische afwijkingen bij CT-  
262 colografie. Een groot deel van de symptomatische patiënten hadden geen colonafwijkingen die hun  
263 klachten verklaarden en CT-colografie kon mogelijk een extracolonische oorzaak aantonen. In deze  
264 RCT hadden 36% van de patiënten een extracolonische afwijking waarvoor een nader onderzoek  
265 nodig was, waarbij de extracolonische afwijking een verklaring was voor een of meer van de  
266 symptomen.

267 In een meta-analyse bleek de sensitiviteit en specificiteit van CT-colografie groter dan voor X-colon  
268 voor zowel poliepen  $\geq 10$  mm als poliepen van 6-9 mm [Sosna 2008].

269  
270

##### CT-colografie versus colonoscopie

271 De sensitiviteit van CT-colografie voor colorectaal carcinoom was in een meta-analyse 96% (95%BI:  
272 94-98) en daarmee vergelijkbaar met colonoscopie (95%; 95%BI: 90-97). Ook in een Britse



273 gerandomiseerde multicenter studie was de detectie voor colorectaal carcinoom bij symptomatische  
274 patiënten vergelijkbaar (10,7% vs. 11,4%) [Atkin 2013]. Er werden meer patiënten bij CT-colografie  
275 voor een vervolgonderzoek doorgestuurd dan bij colonoscopie (30% versus 13%). Ongeveer de helft  
276 van de verwijzing bij CT-colografie was voor de verdenking op colorectaal carcinoom of poliepen  $\geq 10$   
277 mm (16%), de overigen voor kleine poliepen (9%) of inadequaet onderzoek/klinische onzekerheid  
278 (5%). Bij colonoscopie was de belangrijkste reden een incompleet onderzoek (11%). Na minimaal 3  
279 jaar follow-up had CT-colografie één van 29 colorectaal carcinomen gemist (3%) en colonoscopie  
280 geen van de 55 tumoren. Dit is vergelijkbaar (4%) met een Nederlandse studie waarbij de CT-  
281 colografie resultaten uit de dagelijkse praktijk met de kankerregistratie werden vergeleken [Simons  
282 2012].

283 Bij CT-colografie werd bij 10% van de patiënten een vervolgonderzoek uitgevoerd voor een  
284 extracolische afwijking, waarbij bij 9 van deze 48 patiënten een niet bekende extracolische  
285 maligniteit werd vastgesteld. Andere extracolische afwijkingen waren onder meer abdominaal  
286 aneurysma. 35% van de patiënten waarbij voor een extracolische afwijking een vervolgonderzoek  
287 werd uitgevoerd, had een extracolische bevinding die tenminste een van de presenterende  
288 symptomen kon verklaren.

289

#### 290 MR colografie

291 In een meta-analyse over de periode 1997-2009 bleken de data vooral adenomen te betreffen. Maar  
292 in vijf studies waren in totaal 32 colorectaal carcinomen die allen met MR-colografie werden  
293 gedetecteerd (sensitiviteit 100%) [Zijta 2010].

294 De systematische reviews over CT-colografie en MR-colografie bevatten ook studies bij screening en  
295 surveillance populaties [Zijta 2010]. Het ziektespectrum in de reviews was daarom maar deels  
296 overeenkomstig met het spectrum van de populatie van deze richtlijn. Daarnaast zijn er nogal wat  
297 artikelen waarbij de initiële ervaring werd gerapporteerd met dientengevolge nogal wat leercurve  
298 effecten.

299

#### 300 Tumor lokalisatie

301 Voor de chirurgische behandeling van een colorectaal carcinoom is de lokalisatie van de tumor van  
302 groot belang, met name bij laparoscopische chirurgie. Bij open chirurgie is lokalisatie belangrijk bij  
303 villeuze adenomen die niet bij palpatie vastgesteld kunnen worden, bij kleine retroperitoneale tumoren  
304 of indien reeds endoscopische resectie is verricht van een maligne poliep. Niet correcte lokalisatie bij  
305 colonoscopie wordt in de literatuur gerapporteerd tussen de 11% en 21% [Cho 2007; Vignati 1994;  
306 Piscatelli 2005].

307

308 Er zijn verschillende lokalisatietechnieken [Yeung 2009]. De tumor kan tijdens de colonoscopie  
309 worden gemarkeerd met clips of tatoeage of een colonoscopie tijdens de operatie met markering op  
310 de serosa door middel van een hechting of clip. Nadelen van coloscopische clips zijn kans op  
311 dislocatie, moeilijke visualisatie en noodzaak voor doorlichting. Peroperatieve colonoscopie vereist  
312 een MDL arts of endoscopische expertise van de chirurg, en kan door luchtinsufflatie de resectie  
313 hinderen [Conaghan 2011].

314

315 De techniek van voorkeur is daarom coloscopische tatoeage. Routinematige tatoeage lijkt  
316 geïndiceerd, maar zou eventueel achterwege gelaten kunnen worden bij rechtzijdige lokalisatie  
317 bevestigd bij CT of een grote T3-4 tumor. Oost-Indische inkt is eerste keus, aangezien methyleen  
318 blauw, indigokarmijn en indocyanine groen binnen enkele dagen verdwijnen. De inkt wordt bij  
319 voorkeur op 3 tot 4 plaatsen distaal (anale zijde) van de tumor aangebracht in een submucosale  
320 kwaddel van 1 ml fysiologisch zout rondom in de darmwand [Conaghan 2011; Yeung 2009].

321

322 In zeven geïdentificeerde studies waren in totaal 321 patiënten geïncludeerd, variërend tussen 10 en  
323 96 per studie [Askin 2002; Kim 1997; Cho 2007; Park 2008; Fu 2001; Feingold 2004; Arteaga-  
324 Gonzalez 2006]. De visualisatie varieerde in deze studies tussen de 86% en 100%, gezamenlijk  
325 306/321 patiënten (95%). Intra-abdominale lekkage werd gerapporteerd tussen de 0% en 14%,

326 meestal zonder nadelige gevolgen. Complicaties traden zelden op en betroffen onder andere  
327 peritonitis, abcesvorming en pseudotumor.

328

### 329 **Diagnostiek indien geen volledige colonoscopie**

330 Indien een volledige colonoscopie niet mogelijk is (5-20% van de gevallen) dient aanvullend  
331 onderzoek te worden verricht indien de oorzaak van de symptomen niet is vastgesteld of om bij een  
332 vastgesteld colorectaal carcinoom een proximale synchrone tumor uit te sluiten. Bij incomplete  
333 colonoscopie waarbij al de diagnose CRC is gesteld, kan men kiezen voor een colonoscopie  
334 postoperatief, dan wel voor preoperatief CT-colografie. Bepaling van de exacte tumorlokalisatie kan  
335 een reden zijn voor preoperatief aanvullend diagnostiek, met name bij vilieuze tumoren en bij  
336 laparoscopische chirurgie.

337

#### 338 CT-colografie (virtuele colonoscopie)

339 In meerdere studies zijn de diagnostische kenmerken van CT-colografie bij patiënten met een  
340 incomplete colonoscopie gerapporteerd [Yucel 2008; Gallo 2003; Macari 1999; Park 2012]. Er waren  
341 nogal wat beperkingen zoals veelal kleine aantallen patiënten en in sommige studies  
342 methodologische beperkingen (X-colon in referentiestandaard, onduidelijkheid over blindingen van  
343 onderzoeksgegevens), maar alle studies lieten goede sensitiviteit en specificiteit zien van CT-  
344 colografie voor colorectaal carcinoom. Sensitiviteit van CT-colografie voor colorectaal carcinoom was  
345 in deze studies tussen 95% en 100% en de specificiteit tussen 96% en 100% [Pickhardt 2011].

346

#### 347 MR colografie

348 In de studie van Ajaj (2005) zijn de uitkomsten van MR colografie vergeleken met de voorafgaande  
349 incomplete colonoscopie. De MR leidde tot het identificeren van twee extra laesies verdacht voor  
350 carcinoom en vijf extra poliepen. Het is echter twijfelachtig of de bevindingen van toepassing zijn op  
351 de populatie in de klinische praktijk: patiënten met verdenking op colorectaal carcinoom.

352

### 353 **Conclusies**

#### 354 *Diagnostiek van de primaire tumor*

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat voor het identificeren van colorectaal carcinoom colonoscopie een sensitiviteit heeft van 79-100%.
	B De Zwart 2001

355

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat voor het identificeren van colorectaal carcinoom CT-colografie (virtuele colonoscopie) een sensitiviteit heeft van 96% (95%BI: 94-98) en is daarmee vergelijkbaar met colonoscopie (95%; 95%BI: 90-97).
	B Pickhardt 2011

356

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat voor CT-colografie de proportie gedetecteerde colorectaal carcinoom vergelijkbaar is met colonoscopie (10,7% versus 11,4%).
	A2 Atkin 2013

357

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat voor CT-colografie de proportie gedetecteerde colorectaal carcinoom en grote poliepen hoger is dan voor dubbel contrast barium onderzoek (7,3% versus 5,6%).
	A2 Halligan 2013

358

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat het markeren van de tumor met behulp van submucosale
-----------------	---

tatoeage tijdens colonoscopie voorafgaande aan laparoscopische chirurgie leidt tot een adequate visualisatie en lokalisatie van de tumor bij 86-98% van de patiënten.

B Fu 2001

C Park 2008; Cho 2007; Arteaga-Conzalez 2006; Feingold 2004

359

360

#### *Diagnostiek indien geen volledige colonoscopie*

**Niveau 2** Er zijn aanwijzingen dat voor het identificeren van het colorectaal carcinoom bij patiënten met incomplete colonoscopie CT-colografie een sensitiviteit heeft van 95-100% en een specificiteit van bijna 100%.

B Gallo 2003; Park 2012

361

362

#### **Overige overwegingen**

363

Bij patiënten met substantiële comorbiditeit dient men de onderzoeksmethode te kiezen die het minst belastend is. De belasting van een CT-colografie onderzoek is in de klinische setting minder dan van colonoscopie [Van Gelder 2004; Jensch 2010; Liedenbaum 2010; Von Wagner 2012]. Belangrijk is hierbij dat de darmvoorbereiding beperkt kan worden zonder nadelig effect op de accuratesse. Als de primaire vraag het uitsluiten van colorectaal carcinoom is en poliepdetectie is minder relevant, dan bestaat de mogelijkheid om de darmvoorbereiding nog verder te beperken met behoud van goede resultaten voor de detectie van colorectaal carcinoom [Keeling 2010; Slater 2012]. De gegevens over colografie betreffen vrijwel alleen onderzoeken in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn; de kennis over CT-colografie in de 1<sup>e</sup> lijn is beperkt [Peulen 2010, Stoker 2013].

366

367

368

369

370

371

372

In Nederland zal eerder voor de CT-colografie dan de MR-colografie worden gekozen indien er om bepaalde redenen geen of geen volledige colonoscopie wordt uitgevoerd. De techniek is eenduidiger, er is veel evidence beschikbaar, de ervaring is groter en de kosten zijn lager. MR heeft het belangrijke voordeel dat er geen stralenbelasting plaatsvindt en zou dus bij jonge patiënten en met name ook bij zwangere vrouwen als alternatief overwogen kunnen worden. Probleem is dat de ervaring hiermee in Nederland zeer beperkt is.

375

376

377

378

CT-colografie is accurater dan dubbel contrast barium onderzoek voor detectie van colorectaal carcinoom en poliepen. CT-colografie is daarom de radiologische techniek van keuze.

381

382

Indien preoperatief vanwege stenoserende tumor of om andere redenen geen complete visualisatie van het colon is uitgevoerd dient binnen 3 maanden postoperatief een totale colonoscopie te worden verricht. Indien bij deze groep preoperatief (na de colonoscopie met stenoserende tumor) een CT-colografie is verricht, wordt geadviseerd postoperatief na 1 jaar een colonoscopie te verrichten.

384

385

386

387

#### **Aanbevelingen**

Voor het aantonen dan wel uitsluiten van colorectaal carcinomen is colonoscopie (met bij voorkeur ook histologische bevestiging) de techniek van voorkeur.

389

390

391

De werkgroep is van mening dat de tumor tijdens colonoscopie met behulp van tatoeage routinematig gemarkeerd dient te worden; tatoeage is essentieel bij een geplande laparoscopische resectie en bij endoscopische verwijdering van een klinisch maligne ogende poliep.

392

393

394

Als (aanvullende) diagnostiek wordt een CT-colografie (virtuele colonoscopie) geadviseerd indien:

- geen colonoscopie mogelijk is
- incomplete colonoscopie niet tot diagnose leidt
- colonoscopie niet tot exacte tumor lokalisatie geleid heeft

396

397

398

399

400

401  
402  
403

De werkgroep is van mening dat wanneer preoperatief vanwege stenoserende tumor of om andere redenen geen complete visualisatie van het colon is uitgevoerd, binnen 3 maanden postoperatief een totale colonoscopie dient te worden verricht.

Nog niet geautoriseerd

### 404 3.2 Aanvullende beeldvorming rectumcarcinoom

405 Rectumcarcinomen zijn geassocieerd met een slechte prognose door de hoge kans op een lokaal  
406 recidief en metastasen op afstand. Na een in opzet curatieve resectie van een rectumcarcinoom,  
407 varieert de kans op een lokaal recidief van 3% tot 32%. Inmiddels is bekend, dat het merendeel van  
408 deze lokaal recidieven te wijten is aan de incomplete resectie van de laterale uitbreiding van de  
409 tumor. Quirke (1986) heeft aangetoond dat een microscopisch positieve resectiemarge leidt tot een  
410 percentage lokaal recidieven van 83%. Een lokaal recidief heeft niet zo zeer invloed op de overleving,  
411 maar wel een aanzienlijke invloed op de kwaliteit van leven door ernstige pijn, immobiliteit,  
412 chemotherapie, radiotherapie en lange en multi-pele hospitalisatie voor chirurgische behandeling. Om  
413 deze reden wordt veel aandacht besteed aan het definiëren van de juiste behandeling van de  
414 primaire tumor, om een optimale lokale controle te bereiken.

415 De Nederlandse TME trial heeft aangetoond dat het risico op het krijgen van een lokaal recidief  
416 verschillend is voor verschillende groepen patiënten met een rectumcarcinoom [Kapiteijn 2001]. Aan  
417 één zijde van het spectrum staat de laag-risico groep: patiënten met een oppervlakkige tumor, die  
418 met chirurgie behandeld kunnen worden (zie rectumsparende behandeling). Anderzijds de hoog-  
419 risico groep: patiënten met een nauwe of betrokken resectiemarge bij TME-chirurgie en de lokaal  
420 (zeer) uitgebreide tumoren, die een intensievere behandeling nodig hebben - lange (chemo)radiatie  
421 gevolgd door uitgebreide chirurgie. Voorwaarde voor de gedifferentieerde behandeling is echter een  
422 betrouwbare manier van preoperatieve stadiëring om de hoog- en laagrisico te onderscheiden.  
423 Diagnostische beeldvorming wordt meer en meer gebruikt voor de preoperatieve selectie van de  
424 verschillende risicogroepen. Tot op heden echter bestaat er nog geen consensus over de rol van  
425 diagnostische beeldvorming in de zorg voor patiënten met een primair rectumcarcinoom.

426 In deze richtlijn wordt de literatuur besproken omtrent de preoperatieve diagnostiek van  
427 rectumcarcinomen, waarbij met name gekeken wordt naar het lokale proces: T-stadium, N-status,  
428 circumferentiële resectiemarge en de relevantie van ieder voor het bepalen van de lokale  
429 uitgebreidheid van het primair rectumcarcinoom.

430 Bipat (2004) publiceerde een meta-analyse naar de waarde van endo-echografie, CT-scan en MRI bij  
431 het stadiëren van het rectumcarcinoom (T-stadiëring en N-stadiëring). Negentig studies, gepubliceerd  
432 tussen 1985 en 2002, zijn geïnccludeerd. Door één beoordelaar zijn de studies geselecteerd waarin  
433 meer dan 20 patiënten zijn geïnccludeerd en waarbij pathologie als referentietest is gebruikt. De  
434 relevante informatie is door twee beoordelaars uit de artikelen geëxtraheerd. De sensitiviteit en  
435 specificiteit zijn geschat, waarbij gecorrigeerd is voor enkele studiekarakteristieken. De sensitiviteit  
436 van endorectale echografie is 94% voor het vaststellen van het T-stadium T<sub>1-2</sub>, 90% voor T<sub>3</sub>, en 70%  
437 voor stadium T<sub>4</sub>. De specificiteit is 86%, 75% en 97% respectievelijk. De sensitiviteit voor vaststellen  
438 van het T-stadium door middel van MRI ligt is voor stadium T<sub>1-2</sub>: 94%, T<sub>3</sub>: 82%, T<sub>4</sub>: 74%. De  
439 specificiteit voor het vaststellen van T<sub>1-2</sub>, T<sub>3</sub>, en T<sub>4</sub> is 69%, 76% en 96% respectievelijk. Bij subgroep  
440 analyses zijn kleine verschillen gevonden voor typen van MRI (wel/niet contrast; type spoel) en  
441 echografie (hoger of lager dan 7,5 MHz). De karakteristieken van de onafhankelijke studies zijn niet  
442 weergegeven. Tevens is niet weergegeven of de studies op validiteit zijn beoordeeld en wat de  
443 uitkomsten daarvan waren (behalve het inclusiecriteria met betrekking tot de referentietest).

444 In de meta-analyse van Lahaye is een overzicht gegeven van de EUS, CT en MR literatuur met  
445 betrekking tot het vaststellen van een geïnvadeerde circumferentiële resectiemarge (CRM). In 7  
446 klinische studies varieerde de sensitiviteit voor het voorspellen van de CRM+ tussen 60% en 88%. De  
447 specificiteit varieerde tussen 73% en 100%. Tevens is een Receiver Operating Characteristic (ROC)  
448 curve opgesteld waaruit blijkt dat een sensitiviteit van 80% samenhangt met 20% foutpositieven. In de  
449 meta-analyse zijn tevens artikelen samengevat waarin de accuratesse voor echografie, MRI of CT-  
450 scan bij het vaststellen van de N-stadiëring is onderzocht. Op basis van de studies is de  
451 diagnostische odds ratio (DOR) berekend die de discriminerende waarde van de test weergeeft (DOR

452 = 1, geen discriminatie). De DOR voor echo, CT-scan en MRI waren 8,83, 5,86 en 6,53  
453 respectievelijk (verschil niet significant).

454

455 In de studie van Bali (2004) was de diagnostische waarde van endorectale echografie (7MHz)  
456 onderzocht bij 29 patiënten met rectumcarcinoom. De wijze van patiëntselectie is niet beschreven.  
457 De accuratesse voor het vaststellen van de T-stadiëring was 79%. Voor het vaststellen van  
458 lymfekliermetastasen waren de sensitiviteit en specificiteit 50% en 65%. Het is niet duidelijk of de  
459 bevindingen van de echografie en de histopathologie onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld.

460 Liersch onderzocht de waarde van endorectale echografieën en CT-scan bij patiënten met lokaal  
461 vergevorderd rectumcarcinoom, stadium T<sub>3</sub> of hoger, of lymfekliermetastasen. 41 patiënten werden  
462 preoperatief behandeld met (neoadjuvante) chemoradiotherapie. In de subgroep zonder  
463 preoperatieve behandeling (n=61), was de stadiëring van de ingroei correct in 75% van de patiënten  
464 op basis van echografie en in 48% van de patiënten op basis van CT. De sensitiviteit voor het  
465 diagnosticeren van lymfekliermetastasen (>0,5 cm) was 81% voor echografie en 36% voor CT. De  
466 specificiteit was respectievelijk 71% en 76% voor echografie en CT-scan. Of de diagnostische tests  
467 onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld is onduidelijk.

468

469 Panzironi (2004) heeft de sensitiviteit van MR, transrectale echo en CT-scan onderzocht voor het  
470 bepalen van de CRM, T-stadiëring en N-stadiëring. De sensitiviteit voor het voorspellen van de CRM  
471 was 80% voor transrectaal echo en 100% voor zowel CT-scan als MRI. De sensitiviteit voor de T-  
472 stadiëring was 100% (echo), 75% (CT-scan) en 92% (MRI). Voor de N-stadiëring was de sensitiviteit  
473 72%, 88% en 76% voor echo, CT-scan en MRI respectievelijk.

474 In een studie van Peschard (2005), was de waarde van MRI voor het voorspellen van de CRM bij 38  
475 patiënten onderzocht. Tevens werd gekeken naar de accuratesse voor het voorspellen van het T-  
476 stadium en het N-stadium middels MRI. De sensitiviteit van MRI voor het voorspellen van de CRM  
477 was 100% en de specificiteit 66%. De sensitiviteit en specificiteit voor de T-stadiëring waren  
478 afhankelijk van het T-stadium: sensitiviteit tussen 48% en 100%; specificiteit tussen 68% en 91%.  
479 Identificatie lymfekliermetastasen: sensitiviteit en specificiteit: 65% en 73% respectievelijk. Over de  
480 wijze van selectie van de patiënten is geen informatie gegeven. Dertig van deze patiënten zijn  
481 preoperatief behandeld.

482 Knaebel (2005) onderzocht in een retrospectieve studie de diagnostische waarde (T- en N-stadiëring)  
483 van echo in de dagelijkse praktijk en vergeleek de uitkomsten met de resultaten van een klinische  
484 studie die eerder binnen hetzelfde ziekenhuis was uitgevoerd. De sensitiviteit voor het vaststellen van  
485 het T-stadium was 93% (vergelijkbaar met de klinische studie); de specificiteit bedroeg 65% (lager  
486 dan in de klinische studie, 81%). De sensitiviteit voor het vaststellen van de N-stadiëring was 91%  
487 (versus 71%) en de specificiteit 77% (versus 80%). Voor de retrospectieve studie was niet bekend of  
488 de beelden zijn beoordeeld onafhankelijk van de referentie test of andere informatie die de  
489 beoordeling kan beïnvloeden.

490 In een retrospectieve studie van Poon (2005) is de waarde van MR voor het vaststellen van het T-  
491 stadium onderzocht bij 42 patiënten. De sensitiviteit voor het vaststellen van het T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> en T<sub>4</sub> stadium  
492 waren 62%, 84% en 50% respectievelijk. De specificiteit was 79%, 59% en 76% respectievelijk.  
493 Hierbij was wederom onduidelijk of de MR uitslag en referentietest onafhankelijk van elkaar  
494 beoordeeld waren.

495

496 De Mercury Study Group (2006) rapporteerden de resultaten van een prospectieve studie met 408  
497 opeenvolgende patiënten naar de waarde van MRI bij het vaststellen van de circumferentiële  
498 resectiemarge. 87% van de patiënten hadden een niet geïnvadeerde resectiemarge (>1 mm tussen  
499 tumor en marge). De specificiteit voor het voorspellen van een niet geïnvadeerde marge was 92%. Bij  
500 de 311 patiënten die niet werden behandeld met preoperatieve chemoradiatie was de sensitiviteit  
501 voor het aantonen van een geïnvadeerde resectiemarge 42%, de specificiteit 98%.

502

503 **Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat voor het aantonen van lymfekliermetastasen (N-stadiëring) bij patiënten met rectumcarcinoom door middel van endorectale echografie de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 66% en 77% zijn.
	A2      Bipat 2004

504

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat voor het aantonen van oppervlakkige tumoren ( $T_1$ vs. $T_2$ ) endorectale echografie een sensitiviteit van 94% heeft. Voor het aantonen van tumoren met stadium $T_3$ of hoger is de sensitiviteit van endorectale echografie 90% en de specificiteit 75%.
	A2      Bipat 2004

505

<b>Niveau 3</b>	MRI heeft een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 67% voor het onderscheiden van stadium $T_2$ of hoger bij patiënten met rectumtumoren. MRI heeft een sensitiviteit van 82% en een specificiteit van 76% voor het aantonen of uitsluiten van tumoren met stadium $T_3$ of hoger.
	A2      Bipat 2004

506

<b>Niveau 3</b>	Zowel echo als MRI hebben een specificiteit van 96% voor het aantonen van tumoren met stadium $T_4$ .
	A2      Bipat 2004

507

<b>Niveau 2</b>	De diagnostische waarde van MRI voor het aantonen of uitsluiten van de circumferentiële resectiemarge (CRM) varieert sterk met een sensitiviteit van 60%-100% en een van specificiteit: 66%-100%.
	A2      Mercury Study Group 2006 B      Lahaye 2005

508

509

### Overige overwegingen

510

Men moet zich realiseren dat de resultaten van de EUS studies enigszins beïnvloed zijn door het feit dat er een selectie bias kan zijn opgetreden waarbij voornamelijk hoge en stenoserende, voor EUS moeilijk toegankelijke tumoren, niet zijn bestudeerd.

511

512

Veel geïnccludeerde EUS studies zijn verricht in expert centers. Uit de studie van Marusch (2002) blijkt dat de EUS resultaten afhankelijk zijn van de expertise van het centrum, waarbij hogere resultaten worden verkregen in expert centra ten opzichte van non-expert centra. Zowel nationaal als internationaal bestaat er een groeiende tendens om MRI te gebruiken als lokale stageringsmethode, vooral voor het identificeren van de grote tumoren. Uiteraard is hier een optimale MRI sequentie van belang.

513

514

515

516

517

518

519

Een ander probleem zijn de lymfeklieren. Tot op heden is er geen betrouwbare methode om de lymfeklierstatus preoperatief te bepalen. Bij primaire staging is de grootte van de klieren op beeldvorming minder voorspellend. Er bestaat geen betrouwbare cut off diameter voor maligniteit. Wel is bekend dat wanneer een klier  $\geq 9$  mm (korte asdiameter) is, de kans op tumorinvasie 93% bedraagt [Wang 2005]. Voor kleinere klieren is dit lastiger, een lymfeklier die op de MRI tussen 2 en 5 mm groot is, heeft in 50% een tumormetastase in de klier.

520

521

522

523

524

525

526

Andere morfologische criteria zoals irregulaire begrenzing, heterogene textuur en ronde vorm van de klier zijn meer voorspellend voor maligniteit, ongeacht de kliergrootte [Kim 2004].

527

528

529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580

Het is echter zo dat deze morfologische criteria niet altijd goed te beoordelen zijn op MRI, vooral bij kleinere klieren ( $\leq 8$  mm korte asdiameter). De combinatie van grootte en maligne morfologische criteria geeft een hogere voorspellende waarde.

De volgende normen voor kliervoorspelling op de MRI kunnen gehanteerd worden:

- Afwezigheid van klieren in het mesorectum en extramesorectaal wijst op een klinische  $N_0$  status.
- De aanwezigheid van klieren met een korte asdiameter van  $\geq 9$  mm wijst op een positieve N-status (de aanwezigheid van minstens 4 klieren met deze grootte wijst op een  $N_2$  status).
- De aanwezigheid van klieren met een korte asdiameter van 5-9 mm, gecombineerd met minstens 2 van de maligne morfologische kenmerken (irregulaire begrenzing, heterogene textuur en ronde vorm), is hoog voorspellend voor een positieve N-status (de aanwezigheid van minstens 4 van deze klieren is hoog voorspellend voor een  $N_2$  status).
- In overige gevallen (bijvoorbeeld indien geen beeldvorming is verricht) spreken we van een  $N_x$ . Bij twijfel tussen twee stadia moet het laagste stadium ( $N_0$ ) toegekend worden.
- Het onderscheid tussen  $N_1$  en  $N_2$  is niet accuraat te maken met MRI, gezien de lage accuratesse voor het detecteren van kleine metastatische klieren.

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het de patiëntenzorg ten goede komt als naast de radioloog ook de chirurg en de radiotherapeut de MRI beelden kan interpreteren. Het ideale forum hiervoor zijn de multidisciplinaire besprekingen.

#### Restadiëring na chemoradiatie

Restadiëring na chemoradiatie vindt plaats met MRI, meestal 6-8 weken na beëindiging van de CRT en vlak voor de resectie. Restadiëring door middel van beeldvorming is alleen belangrijk als het bepalend is voor de keuze van de juiste chirurgische benadering. Indien de resectie wordt uitgevoerd op basis van het initieel opgestelde resectieplan, ongeacht de mate van respons van de tumor, is restadiëring met MRI niet van belang [Mercury 2006; Vliegen 2008; Barbaro 2009].

In de meta-analyse van Van der Paardt werd de diagnostische waarde van MRI voor restadiëring van T-, N- en CRM status na preoperatieve chemo- en/of radiotherapie onderzocht in 33 studies (onder meer bovengenoemde studies: Mercury 2006; Vliegen 2008; Barbaro 2009; Dresen 2009; Kim 2009; Lambregts 2011; Lahaye 2009).

De meta-analyse toonde aan dat restadiëring van de mesorectale fascie met MRI middelmatige resultaten opleverde (gemiddelde sensitiviteit 76%, gemiddelde specificiteit 86%) [Van der Paardt 2013].

In de studie van Vliegen (2008) werden 64 patiënten bestudeerd en vier regressiepatronen op MRI beschreven:

- (A) fat plane groter dan 2 mm tussen resttumor en MRF
- (B) aanwezigheid van fibrotische strengen die de MRF invaderen
- (C) massieve fibrotisch weefsel die de MRF invadeert
- (D) persisteren van isointens tumorale weefsel in de MRF

Overstadiëring van invasie van de MRF daalde van 54% naar 34% door gebruik van deze patronen, onderstadiëring was 0%.

- (A) Bij patroon A tot D bleek bij pathologisch onderzoek een toenemende frequentie van MRF-invasie.
- (B) Bij patroon A en B was de MRF altijd vrij.
- (C) Bij patroon D was er altijd tumorinvasie van de MRF.
- (D) Bij patroon C kon niet accuraat beoordeeld worden of de MRF vrijgekomen is.

In het laatste geval wordt aanbevolen invasie eerder te overschatten dan te onderschatten.



581 Een andere uitdaging na chemoradiatie is het voorspellen van downstaging van de tumor.  
582

583 Complete respons is met MRI niet accuraat vast te stellen door de hiervoor genoemde moeilijkheden  
584 voor wat betreft de interpretatie van fibrose. Ook al kunnen endo-echografie, MRI of CT wel goed  
585 *downsizing* (krimpen van de tumor) aantonen, het onderscheiden van resttumor in fibrose is moeilijk  
586 met alle modaliteiten. Er wordt met name resttumor overschat. De meta-analyse toont matige  
587 resultaten voor restadiëring van  $\gamma T$  status. Wel is bekend uit 3 studies dat een hoge PPV (94%) kan  
588 worden bereikt voor het selecteren van de groep van tumoren die beperkt zijn tot de rectum wand  
589 ( $\gamma pT_{0-2}$ ), vooral als dit wordt gecombineerd met volumetrie (accuratesse 88%) [Barbaro 2009; Dresen  
590 2009, Kuo 2005].

591 Het aantonen van een pCR is echter inaccuraat met standaard MRI.

592 Drie MR studies hebben aangetoond dat het toevoegen van Diffusie gewogen MRI (diffusion  
593 weighted imaging (DWI)) aan standard MRI protocol de beoordeling accurater maakte voor het  
594 aantonen van CR (0,66-0,70 AUC (Area Under the ROC curve) voor MRI vs. 0,8-0,93 AUC voor MRI  
595 + DWI) [Kim 2009, Lambregts 2011, Curvo Semedo 2011].

596 In de meta-analyse werd dit nogmaals bevestigd [Van der Paardt 2013]. Toevoeging van DWI aan het  
597 conventionele MRI protocol toonde significant betere resultaten voor het aantonen van patiënten die  
598 niet gereageerd hadden op de behandeling (non-responders) ( $p=0,04$ ) zonder dat de resultaten voor  
599 responders daarbij verslechterde ( $p=0,99$ ). Verder lieten studies met ervaren observanten (>5 jaar  
600 ervaring met rectum of bekken MRI) significant betere resultaten zien ten aanzien van de restadiëring  
601 van de T-status ( $p=0,01$ ).

602 FDG-PET is van weinig waarde voor restadiëring. Studies hebben laten zien dat na chemoradiatie de  
603 verandering in standardized uptake value (SUV) van minder voorspellende waarde is dan wanneer  
604 deze uitgevoerd wordt twee weken na de start van de CRT [Janssen 2010].  
605

606 Voor restadiëring van klieren met MRI geldt hetzelfde als bij de primaire stadiëring. De grootte van de  
607 klieren op beeldvorming is weinig voorspellend, alhoewel de NPV iets hoger ligt bij restadiëring op  
608 MRI [Lahaye 2009].

609 Dit komt omdat na chemoradiatie meer dan 80% van de klieren in grootte afnemen en dan vooral de  
610 kleinere klieren (<4 mm) verdwijnen. De afwezigheid van mesorectale en extra-mesorectale klieren  
611 op een restadiëring MRI is dus hoog voorspellend voor een  $\gamma pN_0$  status.

612 Bij aanwezigheid van klieren op een restadiëring MRI kunnen dezelfde normen gehanteerd worden  
613 als bij primaire stadiëring MRI zoals eerder beschreven.  
614

615 Concluderend kan MRI, indien van belang voor het beleid, gebruikt worden voor restadiëring van de  
616  $\gamma T$ -status en mesorectale fascie status na preoperatieve chemo- en/of radiotherapie, waarbij geldt dat  
617 de accuratesse voor het aantonen van een pCR verbetert als er DWI wordt toegevoegd aan het  
618 standaard MRI protocol en als de beelden geïnterpreteerd worden door observanten met ruime  
619 ervaring. Voor restadiëring van klieren met MRI geldt hetzelfde als bij primaire stadiëring. De grootte  
620 van de klieren op beeldvorming is weinig voorspellend, alhoewel de NPV iets hoger ligt bij  
621 restadiëring op MRI.  
622

### 623 **Aanbevelingen**

624 Alle patiënten met een rectumcarcinoom dienen in een multidisciplinair oncologisch overleg  
625 besproken te worden.

626 (Re)stadiëring MRI dient gestructureerd te worden gerapporteerd. De items die in een rapport  
627 behoren te staan zijn aangegeven in bijlage MRI Proforma.  
628

### 629 Lokale stadiëring

630 Bij oppervlakkige tumoren is endorectale echografie (EUS) de techniek van voorkeur boven MRI voor  
631 differentiatie van  $T_1$  versus  $T_2$  tumoren.  
632

633 Bij niet-oppervlakkige tumoren behoort MRI tot de standaard work-up.

634

635 Er is sprake van een vrije (niet geïnvadeerde) mesorectale fascie als op MRI de afstand tussen tumor  
636 en mesorectale fascie >1 mm is

637

638 Klierstadiëring

639 De volgende criteria dienen te worden gehanteerd voor het vaststellen van het N-stadium op basis  
640 van MRI:

641

642 N<sub>0</sub>:

- 643 • Afwezigheid van klieren in het mesorectum en extramesorectaal.

644

645 N<sub>+</sub>:

- 646 • Aanwezigheid van klieren met een korte as diameter van 5–9 mm, gecombineerd met minstens 2  
647 van de volgende maligne morfologische kenmerken.

- 648 ○ een irregulaire begrenzing

- 649 ○ heterogene textuur

- 650 ○ ronde vorm

- 651 • Aanwezigheid van klieren met een korte as diameter van ≥9 mm.

652

653 N<sub>2</sub>

- 654 • De aanwezigheid van minstens 4 klieren zoals genoemd onder 'N+' is hoog voorspellend voor  
655 een N<sub>2</sub> status.

656

657 N<sub>x</sub> (bv indien geen MRI vervaardigd)

- 658 • Alle overige gevallen (bijvoorbeeld indien geen beeldvorming is verricht)

659

660 Restadiëring na radiotherapie (CRT of 5x5Gy met uitgestelde chirurgie)

661 Restadiëring na CRT dient bij voorkeur met MRI te geschieden indien dit consequenties heeft voor  
662 het te voeren beleid.

663

664 Bij aanwezigheid van klieren op een restadiëring MRI kunnen dezelfde normen gehanteerd worden  
665 als bij primaire stadiëring MRI.

666

### 667 3.3 Beeldvorming bij levermetastasen en extrahepatische afwijkingen

668 Er zijn vier belangrijke momenten waarbij beeldvorming een rol speelt:

669 1. ten tijde van diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone  
670 levermetastasen en beoordeling longvelden)

671 2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen)

672 3. bij bepaling van resectabiliteit of indicatiestelling van andere lokale behandeling van  
673 levermetastasen (detectie van levermetastasen alsook extrahepatische afwijkingen)

674 4. bij evaluatie en follow-up na of tijdens behandeling van levermetastasen (systemisch of lokaal)

675

676 CT lever

677 CT lever is de modaliteit van keuze in Nederland voor het afbeelden van de lever [Bipat 2012]. Uit de  
678 bevindingen van een meta-analyse van de literatuur van 1990-2010 naar de sensitiviteit en  
679 specificiteit van CT, MRI en FDG-PET voor colorectale levermetastasen bij patiënten zonder eerdere  
680 behandeling [Niekel 2010], blijkt dat CT een per laesie sensitiviteit van 74% en een per patiënt  
681 sensitiviteit van 84% heeft. Specificiteit is 95% [Niekel 2010]. Hierbij worden zowel de per patiënt  
682 (belangrijk voor onderscheid wel of geen leverbetrokkenheid) als per laesie (belangrijk voor beleid

683 indien leverbetrokkenheid) sensitiviteit gerapporteerd. Er blijkt geen significant verschil te zijn tussen  
684 de qua detectorringen verschillende CT systemen. Een scanprotocol met alleen een portale fase CT  
685 is voldoende; een bifasisch onderzoek met arteriële en portale fase geeft geen hogere sensitiviteit.  
686

#### 687 CT abdomen

688 In de praktijk wordt doorgaans, aansluitend aan CT lever, de rest van de buik in beeld gebracht voor  
689 de detectie van extrahepatische afwijkingen. Er zijn echter geen studies waarin de additionele waarde  
690 van CT abdomen voor detectie van extrahepatische afwijkingen wordt geëvalueerd. Er is echter geen  
691 literatuur waarin de additionele waarde van de rest van de buik, aansluitend aan de CT van de lever  
692 voor extrahepatische afwijkingen is onderzocht.  
693

#### 694 X-thorax vs CT thorax voor long metastasen

695 Ten tijde van de CT lever wordt vaak een CT thorax vervaardigd voor de detectie van  
696 longafwijkingen. Het is echter niet duidelijk of CT thorax meerwaarde heeft vergeleken met X-thorax.  
697 Er zijn geen studies waarin CT thorax en X-thorax met elkaar worden vergeleken in een populatie met  
698 colorectale levermetastasen. Wel zijn er twee studies met 302 patiënten met een negatieve X-thorax  
699 die vervolgens een CT thorax kregen [Kronawitter 1999, Povoski 1998]. Eenzeventig patiënten  
700 hadden een positieve CT scan; 13 patiënten hadden longmetastasen, 1 patiënt een longcarcinoom en  
701 de andere 57 waren fout-positieven. De prevalentie van longafwijkingen bij patiënten die potentieel  
702 resectabel lijken, is ook laag.  
703

#### 704 MRI lever

705 Uit de meta-analyse van Niekel (2010), blijkt verder dat de sensitiviteit van MRI voor colorectale  
706 levermetastasen per laesie 80% en per patiënt 88% is. Specificiteit is 90%. Er blijkt overall geen  
707 verschil in de detectie van verschillende 'state of the art'-protocollen zoals in de literatuur toegepast.  
708 Het gebruik van niet-specifieke of lever-specifieke contrastmiddelen blijkt niet tot een hogere  
709 sensitiviteit te leiden dan een protocol zonder contrastmiddel (met diffusion weighted imaging).  
710

#### 711 FDG PET voor leverafwijkingen

712 De data over de diagnostische accuratesse van FDG PET is relatief beperkt en vooral voor FDG  
713 PET-CT zeer beperkt (veelal studies naar behandelconsequenties en niet naar diagnostische  
714 accuratesse) Sensitiviteit van FDG PET per laesie is 81% en per patiënt 94%. Specificiteit is 96%.  
715 Voor FDG PET-CT is de sensitiviteit per laesie 66%, per patiënt 97% en de specificiteit 97%.  
716

#### 717 Vergelijk CT, MRI en FDG PET

718 FDG PET heeft een hogere per patiënt sensitiviteit dan CT ( $p=0,025$ ), er is geen verschil in per laesie  
719 sensitiviteit. MRI en FDG PET hebben een vergelijkbare per patiënt of per laesie sensitiviteit. De  
720 specificiteit van de drie modaliteiten is vergelijkbaar. Indien een onderscheid wordt gemaakt tussen  
721 laesies  $\geq 10$  mm versus laesies  $< 10$  mm, dan is er tussen CT en MRI geen verschil voor de laesies  
722  $\geq 10$  mm (87% versus 89%), echter heeft MRI wel een significant hogere sensitiviteit dan CT voor  
723 laesies  $< 10$  mm (60% vs. 47%); voor FDG PET zijn er te weinig data om de invloed van grootte op de  
724 sensitiviteit te bepalen [Rappeport 2007; Coenegrachts 2009].  
725

#### 726 Vergelijk FDG PET(CT) vs CT voor zowel lever als extrahepatische afwijkingen

727 Vijf systematische reviews, waaronder twee meta-analyses en één prospectieve studie evalueerden  
728 de accuratesse van PET-CT en CT voor de detectie van colorectale levermetastasen [Chan 2012,  
729 Patel 2011; Brush 2011; Niekel 2010; Facey 2007; Maintenti 2010]. Eén gerandomiseerde studie  
730 beoordeelde het klinisch nut van PET-CT voor patiënten met potentieel operabele levermetastasen  
731 [Ruers 2009].  
732

733 Niekel (2010) voerde een meta-analyse uit met alleen prospectieve studies van patiënten met  
734 verdenking op, of aangetoonde levermetastasen. Uit drie prospectieve studies werd een op  
735 patiëntbasis gepoolde sensitiviteit berekend van 97% (95%BI: 94%-98%) voor de detectie van

736 colorectale levermetastasen door FDG PET-CT en een gepoolde specificiteit van 97% (95%BI: 93%-  
737 99%). Voor CT werd uit negen prospectieve studies een gepoolde sensitiviteit van 84% (67%-93%)  
738 berekend en een gepoolde specificiteit van 95% (95%BI: 93-96%). Brush (2011) berekende voor  
739 FDG PET-CT uit 7 prospectieve en retrospectieve studies (281 patiënten met verdenking op, of  
740 aangetoonde levermetastasen) een op patiëntbasis gepoolde sensitiviteit van 91% (95%BI: 87%-  
741 94%) en een gepoolde specificiteit van 76% (95%BI: 58%-88%) voor de detectie van colorectale  
742 levermetastasen. Voor CT werden er geen gepoolde sensitiviteits- of specificiteitsgegevens  
743 berekend. Vier individuele studies in deze systematische review (362 patiënten) vergeleken FDG  
744 PET-CT met CT.

745  
746 Twee studies demonstreerden betere accuratessegegevens, twee studies vergelijkbare  
747 accuratessegegevens en één studie een lagere sensitiviteit, maar een hogere specificiteit van FDG  
748 PET-CT ten opzichte van CT (FDG PET-CT sensitiviteit: 87%-100%, specificiteit: 75%-100%, CT  
749 sensitiviteit: 75%-98%, specificiteit: 25%-100%). Patel (2011) suggereerde uit een overzicht van 6  
750 prospectieve en retrospectieve studies (totaal 440 patiënten met aangetoonde levermetastasen) dat  
751 FDG PET-CT op patiëntbasis een hogere accuratesse heeft dan CT voor het aantonen van intra- en  
752 extra-hepatische metastasen bij patiënten met verdenking op gemetastaseerd colorectaal carcinoom.  
753 Voor de detectie van intra-hepatische metastasen (5 studies, 316 patiënten) zou FDG PET-CT  
754 sensitiever (91%-100%) en specifiek (75%-100%) zijn dan CT (sensitiviteit: 78%-94%, specificiteit:  
755 25%-98%). Voor extra-hepatische metastasen (3 prospectieve studies) zou FDG PET-CT sensitiever  
756 (61%-97%) zijn dan CT (64%-88%), maar vergelijkbaar specifiek: FDG PET-CT (95%-96%) en CT  
757 (87%-97%). Chan (2012) vergeleek de accuratesse van FDG PET, FDG PET-CT en CT tussen zeven  
758 prospectieve studies. De auteurs wijzen op de meerwaarde die FDG PET of FDG PET-CT kan  
759 hebben voor met name patiënten met verdenking op colorectale levermetastasen die in aanmerking  
760 komen voor chirurgie. Bij die patiënten kan FDG PET of FDG PET-CT de besluitvorming  
761 ondersteunen door verdere metastasering aan te tonen die door CT alleen gemist zou worden. Deze  
762 conclusie werd gebaseerd op lesion based analyses.

763 Verschillende soorten bias, geïntroduceerd door de opzet van de bovengenoemde primaire studies  
764 (sampling bias, differentiële- of partiële verificatie bias en interpretatie- bias) kunnen hebben geleid tot  
765 onderschatting en overschatting van de accuratessegegevens. Hierdoor is het niveau van bewijs van  
766 de conclusies van de systematische reviews beperkt.

767 In een prospectieve studie met 57 patiënten, waarbij als gouden standaard tweehandige palpatie  
768 tijdens laparotomie en intra-operatieve US (IOUS) werd gebruikt, had FDG PET-CT een sensitiviteit  
769 van 100% en een specificiteit van 96% voor de detectie van levermetastasen. Contrast-enhanced  
770 multidetector CT (CE-MDCT) had een sensitiviteit van 83% en een specificiteit van 96%. Het verschil  
771 tussen FDG PET-CT en CE-MDCT was niet significant [Maintenti 2010].

772 Er is een kleine groep patiënten met verdenking op colorectale (lever)metastasen op basis van een  
773 verhoogd serum CEA gehalte, waarbij conventionele diagnostiek (inclusief een diagnostisch CT  
774 onderzoek) negatief is. Hoewel de literatuur beperkt is tonen de gepubliceerde studies een hoge  
775 sensitiviteit van FDG PET-CT bij deze patiënten voor het aantonen van metastasen, waarbij het  
776 vooral gaat om het aantonen van extra-hepatische ziekte [Ozkam 2012, Mittal 2011, Metser 2010].

777  
778 De klinische waarde van het verrichten van een FDG-PET onderzoek voor het aantonen van extra-  
779 hepatische ziekte is inmiddels door meerdere studies aangetoond. De opbrengst van FDG-PET is  
780 afhankelijk van de clinical risk score. Zo is de opbrengst van het onderzoek laag, indien er sprake is  
781 van een solitaire metachrone levermetastase op conventioneel beeldvormend onderzoek [Schussler-  
782 Firenze 2004]. De gerandomiseerde POLEM studie, met 150 patiënten en een follow-up duur van 3  
783 jaar, berekende een significante afname van het percentage niet-zinnige laparotomieën voor  
784 patiënten met levermetastasen in de FDG PET-CT groep (28%) ten opzichte van de CT-groep (45%),  
785 een relatieve risico reductie van 38% (95%BI: 4%-60%, p=0,042) [Ruers 2009].

786 De overleving (OS) en ziektevrije overleving (DFS) waren niet verschillend tussen de FDG PET-CT  
787 groep en de CT groep (FDG PET-CT groep: OS: 61%, DFS: 36%; CT groep: OS: 66%, DFS: 30%, p=  
788 0,378 en p=0,194 respectievelijk). Daarnaast vatte één systematische review van 5 studies de

789 effecten samen van FDG PET-CT op het behandelbeleid van patiënten met potentieel lokaal te  
 790 behandelen levermetastasen [Patel 2011]. Na herstadiëring met FDG PET-CT werd van operatie  
 791 afgezien in 13%-21% van de patiënten, onderging 8%-13% van de patiënten een aangepaste  
 792 operatie en werd voor 9%-21% van de patiënten het behandelbeleid aangepast. Een recente RCT liet  
 793 een wat lagere opbrengst van FDG-PET(CT) zien met een vermindering van het aantal niet-zinnige  
 794 laparotomieën van 4% [Moulton 2011].  
 795

796 Gezien de beperkte data is geen vergelijking van FDG PET-CT met de andere modaliteiten mogelijk.  
 797

### 798 CTAP

799 Het is bekend dat CTAP (CT Arterial Portography) een sensitieve techniek is voor de detectie van  
 800 levermetastasen, echter met veel fout positieven. In studies waarin de rol van deze techniek werd  
 801 geëvalueerd en vergeleken met up-to-date imaging modaliteiten zoals MRI met SPIO  
 802 (SuperParamagnetic Iron Oxide) bleek er geen toegevoegde waarde ten aanzien van de sensitiviteit  
 803 te bestaan, echter het aantal fout positieven (karakterisatie probleem) blijkt significant hoger te zijn.  
 804 CTAP in combinatie met CTHA (Computer Tomografie Hepato Arteriogram) kan een bijdrage leveren  
 805 aan de karakterisatie van leverhaarden waardoor het aantal fout positieven kan dalen. Echter zowel  
 806 CTAP en CTHA blijken erg afhankelijk te zijn van expertise en door het gebrek aan expertise in  
 807 Nederland en mede door de invasiviteit van deze technieken, zal de toepassing hiervan dan beperkt  
 808 blijven tot centra waar men veel ervaring heeft met deze technieken.  
 809

810 **Tabel 1:** op patiënt basis geanalyseerde sensitiviteit en specificiteit van FDG PET-CT en CT voor de  
 811 detectie van levermetastasen en extrahepatische metastasen van colorectaal carcinoom.

	Levermetastasen				Extrahepatische metastasen			
	Sensitiviteit (%)		Specificiteit (%)		Sensitiviteit (%)		Specificiteit (%)	
	FDG PET-CT	CT	FDG PET-CT	CT	FDG PET-CT	CT	FDG PET-CT	CT
Niekel, 2010 (pooled)	97 (95%BI: 94-98)	84 (95%BI: 67-93)	97 (95%BI: 93-99)	95 (95%BI: 93-96)				
Brush, 2011 (pooled)	91 (95%BI: 87-94)		76 (95%BI: 58-88)					
Brush, 2011 (range)	87-100	75-98	75-100	25-100				
Bellomi, 2007	100 (80-100)	94 (71-100)	100 (93-100)	98 (90-100)	75 (35-97)	100 (63-100)	NA	100 (94-100)
Chua, 2007	94 (85-98)	91 (82-97)	75 (35-97)	25 (3-65)				
Ramos, 2008	55 (46-64)	78 (70-85)	100 (66-100)	56 (21-86)				
Rappeport, 2007	93 (76-99)	100 (88-100)	100 (29-100)	33 (1-91)	83 (52-98)	58 (28-85)	96 (78-100)	87 (66-97)
Selzner, 2004	91 (81-97)	90 (80-96)	90 (55-100)	88 (47-100)	89 (74-97)	64 (46-79)	95 (83-99)	97 (87-100)
Mainenti, 2011	100	83	96	96				

### 812 Conclusies levermetastasen

<b>Niveau 1</b>	De per patiënt sensitiviteit en specificiteit en per laesie sensitiviteit voor colorectale levermetastasen van CT en MRI is vergelijkbaar
-----------------	---

814	A1	Niekel 2010
	<b>Niveau 1</b>	De per patiënt sensitiviteit, per laesie sensitiviteit en specificiteit voor colorectale levermetastasen van MRI en FDG PET is vergelijkbaar
815	A1	Niekel 2010
	<b>Niveau 1</b>	Voor de detectie van colorectale levermetastasen is de per patiënt sensitiviteit van CT lager dan voor FDG PET en de per laesie sensitiviteit van CT voor laesies <10 mm lager dan MRI.
816	A1	Niekel 2010
	<b>Niveau 4</b>	Ten tijde van resectie van de primaire tumor kan door middel van een spiraal CT of MRI van de lever een goede uitgangssituatie verkregen worden.
817	D	Mening van de werkgroep
818	<b>Conclusies extrahepatische afwijkingen</b>	
	<b>Niveau 4</b>	Omdat de additionele waarde van CT van de rest van de buik, aansluitend aan de CT lever, voor extrahepatische afwijkingen niet is onderzocht, kan geen conclusie getrokken worden.
819	D	Mening van de werkgroep
	<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een negatieve X-thorax de additionele waarde van CT thorax beperkt is.
820	C	Kronawitter 1999; Povoski 1998
	<b>Niveau 2</b>	FDG PET-CT en CT hebben een vergelijkbare accuratesse voor het aantonen van levermetastasen.
821	B	Patel 2011; Mainenti 2010; Brush 2009
	<b>Niveau 2</b>	Bij patiënten met lokaal in opzet curatief te behandelen levermetastasen van colorectaal carcinoom leidt aanvullende diagnostiek met FDG PET-CT in 13%-21% van de patiënten tot aanpassing van het behandelbeleid.
822	B	Patel 2011; Chan 2012; Ruers 2009
	<b>Niveau 3</b>	Bij patiënten die in aanmerking komen voor chirurgie op basis van op diagnostische CT aangetoonde colorectale levermetastasen, kan FDG PET of FDG PET-CT de besluitvorming ondersteunen door extrahepatische metastasering aan te tonen die door CT alleen gemist zou worden.
823	B	Chan 2012
	<b>Niveau 3</b>	Bij patiënten met een verhoogd serum CEA gehalte in de follow-up van colorectaal carcinoom en negatief conventioneel onderzoek kan een FDG PET-CT onderzoek overwogen worden om metastasen op te sporen.

824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872

### Overige overwegingen

Ten tijde van resectie van de primaire tumor een spiraal CT of MRI van de lever te verrichten om een goede uitgangssituatie te verkrijgen. Als aanvullend onderzoek wordt overwegend spiraal CT vervaardigd en in mindere mate MRI. Bij de keuze tussen spiraal CT of MRI spelen beschikbaarheid, kosten en lokale expertise een belangrijke rol. Gezien de vergelijkbare per patiënt sensitiviteit en specificiteit is het gebruik van CT gerechtvaardigd. De per patiënt sensitiviteit van FDG PET is hoger dan voor CT. In de meeste studies heeft de FDG PET een andere plaats in de diagnostiek in vergelijking tot CT. Hierdoor is de vertaling naar de praktijk niet direct van toepassing op FDG PET als eerstelijns onderzoek. Voor de keuze van de behandeling is vooral belangrijk de hogere per laesie sensitiviteit van MRI in vergelijking met CT voor laesies <10 mm. Bij patiënten waarbij resectie van colorectale levermetastasen wordt overwogen dient een aanvullende MRI overwogen te worden.

In de follow-up periode wordt doorgaans CEA als marker gebruikt, als de CEA ten tijde van de primaire tumor verhoogd was. Echografie wordt veelal als initieel beeldvormend onderzoek gebruikt. Voor de routine follow-up blijken CT en MRI geen meerwaarde te hebben vergeleken met echografie.

FDG PET-CT wordt in de praktijk ook als aanvullend onderzoek gebruikt als na spiraal CT of MRI twijfels over aard van de laesies blijft bestaan, maar vooral voor detectie van extrahepatische ziekte. Hoewel de literatuur beperkt is, lijkt FDG PET-CT wel een gevoelige techniek te zijn om een lokaal recidief na een lokale ablatieve therapie van levermetastasen (RFA, cryoablatie) vroegtijdig te detecteren [Joosten 2005; Langenhoff 2002; Donckier 2003; Nielsen 2013].

Verschillende studies, inclusief de Nederlandse POLEM studie, laten zien dat FDG PET-CT van waarde is om extracolische ziekte aan te tonen bij patiënten die als potentieel resectabel worden beschouwd op grond van CT thorax en abdomen. Het heeft bij deze patiënten klinisch relevante impact op de (keuze van de) behandeling.

Het bewijs over het gebruik van FDG PET-CT bij een verhoogd CEA gehalte bij negatieve conventionele diagnostiek (inclusief CT van de thorax/abdomen) is beperkt, maar de ervaring leert dat FDG PET-CT hierbij van waarde kan zijn, vooral voor het aantonen van extrahepatische ziekte. Het is overigens onduidelijk welke grenswaarde voor het CEA hierbij gehanteerd dient te worden.

### Aanbevelingen

#### Behandeling van de primaire tumor

Er wordt geadviseerd om voor het aantonen van longhaarden de beeldvormende diagnostiek te beperken tot een X-thorax, gezien de lage prevalentie van longmetastasen en de fout-positieve bevindingen bij routinematige CT-thorax.

Bij een verdenking van longmetastasen op de X-thorax is een CT thorax geïndiceerd voor het nauwkeurig in kaart brengen van de longhaarden. Om ten tijde van resectie van de primaire tumor een goede uitgangssituatie van de lever te verkrijgen, dient een spiraal CT of MRI van de lever uitgevoerd te worden.

Bij twijfel over aanwezigheid of aard van leverlaesies dient het onderzoek na 3 maanden herhaald te worden.

#### Follow-up na de behandeling van de primaire tumor

873 Als de lever echografisch niet goed te beoordelen is, bij CEA verhoging of bij echografische  
874 verdenking op levermetastasen, wordt ter beoordeling van de aanwezigheid en behandelopties van  
875 de levermetastasen geadviseerd aanvullend onderzoek (spiraal CT of MRI) te verrichten.

876  
877 In de follow-up periode na behandeling van de primaire tumor, wordt uit praktische overwegingen  
878 geadviseerd om bij een indicatie voor CT-lever, ook de gehele buik in beeld te brengen.

879  
880 Bij patiënten waarbij behandeling van colorectale levermetastasen wordt overwogen, heeft MRI de  
881 voorkeur boven CT door de betere detectie van laesies <10 mm. Er is op dit moment geen plaats  
882 voor FDG PET als primair diagnostische modaliteit bij de detectie van levermetastasen. Echter als er  
883 twijfels zijn over de aard van laesies op CT of MRI onderzoeken, kan overwogen worden om  
884 additioneel een FDG PET onderzoek te verrichten.

885  
886 Colorectale levermetastasen

887  
888 Indien colorectale levermetastasen, die op grond van CT thorax, CT lever en CT abdomen als lokaal  
889 behandelbaar beschouwd worden, dient een FDG PET(-CT) als aanvullend onderzoek overwogen te  
890 worden om eventuele extrahepatische metastasering aan te tonen die tot verandering van de  
891 behandeling kan leiden.

892  
893 Verdenking op recidief

894  
895 Bij verdenking op een recidief op basis van een verhoogd serum CEA gehalte bij negatieve  
896 conventionele diagnostiek (inclusief diagnostische CT van de thorax en het abdomen) dient een FDG  
897 PET-CT onderzoek worden overwogen.

898 **3.4 Diagnostische laparoscopie bij levermetastasen**

899 Diagnostische laparoscopie in combinatie met echografie is een techniek die ook toegepast kan  
900 worden voor de diagnostiek van extrahepatische afwijkingen en kleine, subcapsulair gelegen,  
901 levermetastasen. Vanwege de benodigde extra opname en narcose wordt deze techniek alleen  
902 incidenteel als aanvullend onderzoek toegepast. Om deze reden is geen uitgebreid  
903 literatuuronderzoek verricht naar de diagnostische waarde van diagnostische laparoscopie.

904 Uit een aantal studies blijkt dat diagnostische laparoscopie de selectie van patiënten met resectabele  
905 colorectale levermetastasen optimaliseert en daardoor onnodige laparotomieën voorkomt. Echter, in  
906 de meeste studies heeft de preoperatieve work-up plaatsgevonden door middel van conventionele  
907 imaging of betreft het retrospectieve studies of zijn patiënten met ook andere aandoeningen dan  
908 colorectale levermetastasen geïncludeerd.

909 Uit een recente meta-analyse lijkt de toegevoegde waarde van laparoscopische diagnostiek bij  
910 colorectale levermetastasen beperkt te zijn [Deepak 2012]. De kanttekening wordt gemaakt dat bij  
911 patiënten met een hoge risico score (bijvoorbeeld de CRS van Fong 4 en 5 [Fong 1999]), de  
912 opbrengst van de diagnostische laparoscopie hoger is en de diagnostische laparoscopie overwogen  
913 zou kunnen worden [Jarnagin 2001, Angelica 2003].

914  
915 **Conclusie**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat na uitgebreide beeldvorming bij colorectale levermetastasen de toegevoegde waarde van diagnostische laparoscopie beperkt is.
	C Deepak 2012; Jarnagin 2001; Angelica 2003

916  
917 **Overige overwegingen**

918 De lage prevalentie van kleine, subcapsulair gelegen, levermetastasen en extrahepatische  
919 afwijkingen bij patiënten na uitgebreid diagnostiek en het doorgaans ontbreken van



920 beleidsconsequenties van kleine levermetastasen (mee reseceren) tegen de achtergrond van de  
921 invasiviteit van de diagnostische laparoscopie beperken de rol van deze techniek in de praktijk.

922  
923

#### **Aanbevelingen**

Er is in de routinepraktijk geen plaats voor diagnostische laparoscopie.

924  
925

Beeldvorming speelt een belangrijke rol speelt in de work-up op drie momenten:

927  
928

1. ten tijde van de diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone levermetastasen en beoordeling longvelden),
2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen) en
3. bij de bepaling van resectabiliteit (detectie van levermetastasen alsook extrahepatische afwijkingen).

929  
930

931  
932

#### **Puncties levermetastasen**

934  
935

Indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt  
936 irresectabel lijken, (irresectabele tumoren), wordt over het algemeen getracht om de diagnose door  
937 middel van punctie te bevestigen. Bij dergelijke puncties is er echter kans op het ontwikkelen van  
938 entmetastasen [Metcalf 2004]. Er zijn veel case-reports in het verleden hierover gerapporteerd. 10%  
939 van de patiënten die een punctie van colorectale levermetastasen ondergingen, ontwikkelden  
940 entmetastasen [Ohlsson 2002].

936  
937

938  
939

940  
941

#### **Aanbevelingen**

Er wordt geadviseerd geen cytologische/ histologische punctie te verrichten indien levermetastasen  
942 op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt resectabel lijken.

943  
944

Er wordt geadviseerd om NIET routinematig te punteren voor het bevestigen van de diagnose indien  
945 levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt irresectabel  
946 lijken.

946  
947

947  
948

Er wordt geadviseerd om alleen te punteren, als histologische bevestiging van de diagnose  
949 noodzakelijk is voor het vaststellen van het behandelplan.

950  
951

952  
953

954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
  
974  
  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
  
992  
  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000  
1001

## 4 PATHOLOGIE

Het pathologieonderzoek van het resectiepreparaat is van cruciale betekenis voor de prognose en voor het bepalen van het adjuvante beleid. Ten behoeve van het pathologieverslag dient de patholoog adequate informatie te ontvangen omtrent de verrichte ingreep en de eventuele neoadjuvante therapie. In dit hoofdstuk wordt besproken aan welke eisen het pathologieverslag dient te voldoen en wat de (aanvullende) waarde is van een aantal pathologische kenmerken. Aan het einde van dit hoofdstuk worden de gebruikte begrippen gedefinieerd.

In het kader van dit hoofdstuk zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

1. Wat zijn de minimaal vereiste klinische gegevens die door de chirurg vermeld moeten worden op het aanvraagformulier?
2. Welke informatie dient het standaard pathologieverslag ten minste te bevatten?
3. Wat is het minimum aantal lymfeklieren dat moet worden onderzocht voor het vaststellen van het N-stadium?
4. Welke editie van TNM geniet de voorkeur?
5. CRM en kwaliteit van chirurgie
6. Beoordeling na neoadjuvante therapie
7. Moleculaire analyses
8. Leverdiagnostiek

### 4.1 Vereiste klinische gegevens

Voor een optimale pathologische beoordeling van een resectiepreparaat is goede klinische informatie onmisbaar. In het algemeen is de tumor in het preparaat eenvoudig zichtbaar of palpabel, echter er zijn een aantal omstandigheden waarin dit moeilijker is, zeker gezien de recente ontwikkelingen op gebied van neoadjuvante therapie. Histologisch complete en partiële remissies zijn beschreven. Voor een optimale risico-inschatting van met name patiënten zonder lymfekliermetastasen is het van belang te weten of er sprake was van obstructie of perforatie. Daarnaast is het belangrijk om geïnformeerd te zijn over risicofactoren van een patiënt, zoals (vermoeden op) een erfelijk kankersyndroom of chronische darmontsteking. Voorts is het voor de patholoog van belang om te weten wat voor type operatie is uitgevoerd.

#### Aanbevelingen

Voor een optimale beoordeling van een resectiepreparaat is het noodzakelijk dat de patholoog beschikt over de volgende klinische informatie:

- neoadjuvante therapie
- lokalisatie van de tumor
- type operatie

aanvullende klinische gegevens: obstructie, perforatie, familiale belasting, IBD

### 4.2 Minimale rapportage in conclusie

Het doel van een pathologie verslag is drieledig:

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

Uit diverse studies is gebleken dat het gebruik van standaardformulieren de verslaglegging van de pathologie verbetert [King 2004, Lankshear 2012]. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een minimale dataset, die nodig is voor bovengenoemde 3 punten.

1002 De minimale dataset opgesteld door de Royal College of Pathologists in 1998 bestaat uit informatie  
1003 over het T-stadium, type en gradering van de tumor, invasiediepte, aantal geëxciëerde en  
1004 aangedane lymfeklieren, resectiemarges en macroscopische beschrijving van de tumor. In de NICE  
1005 richtlijn wordt tevens geadviseerd om de grootte van de tumor op te nemen.

1006 Bij het opstellen van criteria voor verslaglegging kunnen verschillende doelen worden nagestreefd.  
1007 Onderscheid kan worden gemaakt tussen kenmerken/items die van belang zijn voor de  
1008 kankerregistratie en kenmerken/items ten behoeve van het bepalen van het beleid voor de individuele  
1009 patiënt. In het tweede geval is het verslag uitgebreider dan in het eerste geval. De bijlage bevat een  
1010 overzicht van alle items die werden genoemd in de acht artikelen die melding maakten van een  
1011 standaard. Compton heeft geen aanbevelingen gegeven voor de verslaglegging maar de bewijskracht  
1012 bepaald van alle factoren die van belang zijn voor de prognose van patiënten met colorectaal  
1013 carcinoom. De meeste hiervan hebben betrekking op eigenschappen van de tumor en zijn dus ook  
1014 relevant voor het pathologieverslag. Het bewezen prognostisch belang is toegevoegd in de bijlage.  
1015 Uit de bijlage wordt duidelijk dat de 10 items uit de minimale dataset van de Engelse Royal College of  
1016 Pathologists goed onderbouwd zijn en door vrijwel alle auteurs worden ondersteund (zie bijlage 18).

### 1017 **Overige overwegingen**

1018 Minder goed onderbouwd maar wel opgenomen in de meeste standaarden zijn de tumorgrootte, de  
1019 afstand van de tumor tot de distale (of dichtstbijzijnde) resectierand en de lengte en macroscopische  
1020 beschrijving van het preparaat.  
1021

### 1022 **Aanbevelingen**

1023 Het pathologieverslag dient informatie over ten minste de volgende kenmerken te bevatten:

#### 1024 **Macroscopie:**

- 1025 • Locatie van de tumor
- 1026 • Maximale tumordiameter
- 1027 • Afstand tot het dichtstbijzijnde resectievlak en melden welk resectievlak dat is
- 1028 • Perforatie
- 1029 • Kwaliteit van chirurgie (compleetheit van mesorectale oppervlak)

#### 1030 **Microscopie:**

- 1031 • Histologische typering van de tumor
- 1032 • Histologische gradering van de tumor
- 1033 • Invasiediepte (T-stadium)
- 1034 • Lymfatische invasie
- 1035 • Resectieranden
- 1036 • Aantal onderzochte en aangedane lymfeklieren (N-stadium)
- 1037 • Extramuraal vaatinvase
- 1038 • Circumferentiële marge (positief, negatief, afstand in mm) voor rectumcarcinoom
- 1039 • Aanwezigheid van significante tumorregressie (na neoadjuvante therapie)
- 1040 • Histologisch geverifieerde metastasen op afstand

#### 1041 **Optioneel is informatie over**

- 1042 • Perineurale invasie
- 1043 • Groeipatroon/budding
- 1044 • Tumor infiltrerende lymfocyten
- 1045 • Macroscopische beschrijving van de tumor

1046 Het gebruik van een standaardverslag voor resectiepreparaten is verplicht.  
1047  
1048  
1049  
1050  
1051  
1052

1053 De werkgroep is van mening dat het maken en bespreken van foto's van macroscopie van de  
1054 resectiepreparaten tot de standaard zorg behoort.

1055  
1056 Voor resectiepreparaten van patiënten die neoadjuvante therapie hebben ondergaan gelden andere  
1057 kenmerken, zie hier voor de module 'beoordeling na neoadjuvante therapie'.

1058  
1059 Voor gebruikte definities pathologie zie [bijlage 12](#).

### 1060 4.3 Minimum aantal lymfeklieren

1061 Er zijn een aantal factoren die mede het aantal onderzochte lymfeklieren bepalen. Bepaalde  
1062 eigenschappen van de patiënt (zoals BMI, leeftijd, geslacht), eigenschappen van de tumor (grootte,  
1063 differentiatiegraad, ontstekingsreactie, localisatie), maar ook chirurgische karakteristieken  
1064 (operatietechniek, uitgebreidheid en kwaliteit van de resectie), neoadjuvante therapie en inspanning  
1065 van de patholoog spelen hierbij een rol [Mekenkamp 2009].

1066 Uit diverse studies blijkt dat het aantal onderzochte lymfeklieren in stadium II en III colorectaal  
1067 carcinoom is geassocieerd met prognose, zowel in de zin van overleving als recidiefpercentage. Alle  
1068 artikelen beschrijven de resultaten van observationele studies zonder controlegroep [Chang 2007].

1069 Een absoluut aantal of afkapwaarde is op grond van literatuuronderzoek niet te bepalen.

1070 In een beperkte hoeveelheid artikelen wordt ingegaan op de situatie na chemoradiotherapie. De  
1071 trends die in deze studies beschreven worden komen overeen met het bovenstaande: hoe meer  
1072 lymfeklieren er onderzocht worden, hoe beter de prognose van de patiënt. Ook hier kan niet een  
1073 absoluut afkappunt worden gegeven.

#### 1074 Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat naarmate het aantal onderzochte lymfeklieren hoger is, er een betere schatting kan worden gemaakt van het T-stadium en de prognose A2 Chang 2007
-----------------	---

<b>Niveau 4</b>	Het minimum aantal lymfeklieren dat moet worden onderzocht, loopt uiteen van 9 tot zoveel mogelijk. D Mening van de werkgroep
-----------------	---

#### 1077 Overige overwegingen

1078 In de literatuur zijn geen harde criteria te vinden over het minimale aantal te onderzoeken  
1079 lymfeklieren. Er is geen evidence voor de 12 lymfeklieren, zoals geadviseerd door TNM. De staging  
1080 zoals die op dit moment gehanteerd wordt voor colorectale tumoren is gebaseerd op HE onderzoek  
1081 zonder speciale voorbehandeling. Daarom wordt het gebruik van immunohistochemische kleuringen  
1082 voor het aantonen van metastasen en het voorbehandelen van het preparaat met azijnzuur en  
1083 dergelijke niet geadviseerd. Voor de selectie van patiënten met TNM stadium II tumoren met een  
1084 verhoogd risico wordt in toenemende mate een aantal van minder dan 10 lymfeklieren gebruikt,  
1085 daarom lijkt het zinvol om een minimum van 10 lymfeklieren aan te houden.

1086 Gezien de hoeveelheid factoren die mede het aantal lymfeklieren bepalen, komt het voor dat minder  
1087 lymfeklieren dan gewenst worden onderzocht. Het is niet realistisch om in alle gevallen meer dan 10  
1088 lymfeklieren te onderzoeken. Wel moet ernaar gestreefd worden om alle in het preparaat aanwezige  
1089 lymfeklieren te onderzoeken. Wanneer lymfeklieraantallen als indicator worden gebruikt, dient  
1090 rekening te worden gehouden met deze bekende variatie en moet slechts naar medianen en  
1091 gemiddelden worden gekeken op populatieniveau.

#### 1092 Aanbeveling

1095  
1096  
1097  
1098

Voor het vaststellen van de lymfeklierstatus van een patiënt moeten zoveel mogelijk lymfeklieren worden onderzocht met conventionele technieken (HE, geen voorbehandeling). Er wordt geadviseerd een minimum van 10 lymfeklieren voor het vaststellen van een negatieve lymfeklierstatus te onderzoeken, te beginnen met de lymfklieren rondom de tumor.

1099 **4.4 TNM**

1100  
1101  
1102  
1103  
1104  
1105  
1106  
1107  
1108  
1109  
1110  
1111  
1112  
1113  
1114  
1115  
1116  
1117

Welke editie van de TNM geniet de voorkeur

Het belangrijkste verschil tussen de meest recente (2009) en de vorige edities (2002, 1997) van de TNM bevindt zich in de definitie van een positieve lymfeklier. In 1997 werden tumor deposits gerekend tot de positieve lymfeklieren indien ze groter waren dan 3 mm. In de editie van 2002 is de 3 mm regel verlaten en is de contour van de deposit beslissend. Tumor deposits met een gladde contour en de vorm van een lymfeklier moeten als positieve lymfeklier worden beschouwd, terwijl tumor deposits die onregelmatig van vorm zijn moeten worden beschouwd als discontinue tumoruitbreiding en vallen onder het T-stadium (i.e. T<sub>3</sub>). Deze regel leidt tot een classificatie die minder voorspellende kracht heeft dan de 5<sup>de</sup> editie van TNM [Nagtegaal 2011]. In de meest recente versie van TNM (7<sup>de</sup> edition, 2009), wordt geen definitie gegeven voor een positieve lymfeklier, de patholoog mag hierover een beslissing nemen.

Prognostische histopathologische factoren in het TNM II stadium

Zaniboni (2004) bespreekt in een niet systematische literatuurreview de mogelijk prognostische factoren bij coloncarcinoom stadium II. Dit is van belang om het adjuvante beleid te bepalen. Mogelijk bestaat er een subgroep van patiënten die weinig baat heeft van radio- of chemotherapie.

**Conclusie**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de reproduceerbaarheid van de beoordeling van tumordeposits in TNM6 slecht is en ook de prognostische waarde beperkt is
	C Nagtegaal 2011

1118  
1119  
1120  
1121  
1122  
1123  
1124  
1125  
1126  
1127  
1128  
1129  
1130  
1131  
1132  
1133  
1134  
1135  
1136  
1137  
1138

**Overige overwegingen**

Welke editie van de TNM geniet de voorkeur

Er is geen bewijs voor het gebruik van zowel TNM 1997 als TNM 2002 met betrekking tot de definitie van een lymfeklier. Gezien het gebrek aan reproduceerbaarheid bij het loslaten van definities zoals bij TNM7 raadt de richtlijncommissie het gebruik van TNM7 af. Er zijn geen argumenten om TNM6 te gebruiken, daarom wordt aangeraden om TNM5 te gebruiken voor de stadiëring van het colorectaal carcinoom. De 3 mm regel is praktisch toepasbaar en reproduceerbaar, terwijl de contour regel eigenlijk niet reproduceerbaar is. Het gebruik van die regel zou alleen gerechtvaardigd zijn omdat het de laatste versie van de TNM betreft. In een aantal andere Europese landen (Groot-Brittannië, België) wordt de 3 mm regel eveneens gebruikt.

Prognostische histopathologische factoren in het TNM II stadium

Vanuit de medische oncologie is belangstelling voor het definiëren van een subgroep van patiënten met stadium II tumoren, om deze patiënten met aanvullende chemotherapie te behandelen (zie hoofdstuk adjuvante chemotherapie). Selectie wordt gemaakt op grond van een aantal factoren: slechte differentiatie, perforatie en pT<sub>4</sub> tumoren, veneuze invasie, minder dan 10 lymfeklieren en obstructie (klinische parameter). In de huidige literatuur is geen bewijs voor deze selectie, maar in de praktijk wordt deze wel gebruikt.

**Aanbevelingen**

1139 De werkgroep is van mening om de TNM 5 (1997) te gebruiken, waarbij opgemerkt wordt dat het  
1140 verstandig is om het al dan niet aanwezig zijn van tumordeposities en hun karakteristieken apart aan  
1141 te geven.

1142  
1143 Er wordt geadviseerd voor de identificatie van patiënten met een hoog risico TNM stadium II de  
1144 ASCO richtlijnen te volgen. Hierbij worden de volgende histopathologische kenmerken beschouwd als  
1145 ongunstig:

- 1146 • perforatie,
- 1147 • T<sub>4</sub>,
- 1148 • EMVI (extramurale vasculaire invasie)
- 1149 • slecht- tot ongedifferentieerde tumoren
- 1150 • minder dan 10 lymfeklieren.

1151  
1152 Operatie in een spoedsituatie, zoals bij obstructie, wordt gezien als een hoog risico factor.

#### 1153 4.5 CRM en kwaliteit chirurgie

1154 In een systematische review met meer dan 17.500 patiënten is beschreven dat er een significante  
1155 relatie is tussen een positieve circumferentiële resectiemarge en lokaal recidief (HR 6,3 na  
1156 neoadjuvante therapie, HR 2,0 na chirurgie), metastasen op afstand (HR 2,8) en overleving (HR 1,7)  
1157 [Nagtegaal 2007; Quirke 2008]. Opvallend is dat een positieve CRM na neoadjuvante therapie een  
1158 significant hoger risico op lokaal recidief geeft in vergelijking met een positieve CRM na chirurgie  
1159 alleen. In een systematische review met 3.209 patiënten afkomstig uit 12 studies [Bosch 2012] is de  
1160 relatie tussen de kwaliteit van chirurgie bij het rectumcarcinoom op de prognose van patiënten  
1161 onderzocht. Er werd aangetoond dat een incomplete TME een hoger lokaal recidiefpercentage tot  
1162 gevolg heeft (HR 2,7). Deze groep heeft ook een hoger risico op ziekteretourkeer in het algemeen (HR  
1163 2,0) en een slechtere overleving [Nagtegaal 2002].  
1164 In analogie met de kwaliteit van chirurgie van het rectum kan ook de kwaliteit van een colonresectie  
1165 worden bepaald door de patholoog [West 2008, West 2010, West 2012]. Hoewel er nog geen grote  
1166 series zijn gepubliceerd of systematische reviews zijn verricht, lijkt dit een duidelijke prognostische  
1167 waarde te hebben (zie ook illustraties).

#### 1168 **Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van tumordeposits in het pericolon of mesorectale weefsel een ongunstige invloed heeft op de prognose. C Nagtegaal 2007
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat bij het rectumcarcinoom een positieve circumferentiële resectiemarge een ongunstige invloed heeft op het ontwikkelen van lokaal recidief, recidief op afstand, en de overleving, zowel na chirurgie alleen als na neoadjuvante therapie. C Nagtegaal 2007
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de compleetheid van TME van invloed is op het lokaal recidiefpercentage bij het rectumcarcinoom. C Nagtegaal 2007; Quirke 2008; Bosch 2012
-----------------	--

<b>Niveau 4</b>	Er zijn aanwijzingen dat de compleetheid van colonresecties prognostische waarde heeft. D Mening van de werkgroep op basis van West 2012; West 2010; West 2008
-----------------	---

1173  
1174  
1175  
1176  
1177  
1178  
1179  
1180  
1181  
1182  
1183  
1184  
1185  
1186  
1187  
1188  
1189  
1190  
1191  
1192  
1193  
1194  
1195  
1196  
1197  
1198  
1199  
1200  
1201  
1202  
1203  
1204  
1205  
1206  
1207  
1208  
1209  
1210  
1211  
1212  
1213  
1214  
1215  
1216  
1217  
1218  
1219  
1220  
1221  
1222  
1223

### Overige overwegingen

De bepaling van de circumferentiële marge (CRM) is belangrijk voor de prognose van patiënten met een rectumcarcinoom. Een marge van 1 mm of minder wordt gezien als positief. Wanneer de marge groter is dan 1 mm wordt aangeraden de exacte marge te vermelden in het verslag, omdat de kans op recidief afneemt met een toenemende marge.

Er zijn aanwijzingen dat een positieve CRM alleen een negatieve impact op de prognose heeft wanneer deze wordt veroorzaakt door de primaire tumor. Wanneer een positieve lymfeklier in de resectiemarge ligt, is de kans op lokaal recidief niet verhoogd. Daarom lijkt het zinvol om alleen consequenties te verbinden aan de positieve marge op basis van de primaire tumor (zie hoofdstuk radiotherapie). De aanwezigheid van de positieve lymfeklier moet wel in het verslag vermeld worden.

In de TNM wordt gesteld dat de circumferentiële of radiale marge te classificeren is in de R classificatie. Dit wordt niet aanbevolen. De R classificatie maakt onderscheid tussen microscopisch en macroscopisch aanwezige tumor, onafhankelijk van de plaats (lokaal, regionaal of op afstand). Bovendien gaat de R classificatie uit van een 0 mm marge, zodat het gebruik hiervan kan leiden tot verwarring en tot een onderschatting van het aantal positieve marges.

Het beoordelen van de kwaliteit van chirurgie van TME preparaten is een relatief nieuwe pathologische parameter, waarbij in een systemische review een duidelijke relatie met prognose is aangetoond. Uit praktisch oogpunt en ook met het oog op het objectiveren van de bevindingen wordt aangeraden om in plaats van over kwaliteit van chirurgie of compleetheid van excisie, het niveau van de resectie te bepalen. Het diepste niveau moet beoordeeld worden. Fotografische documentatie wordt aangeraden.

### Aanbevelingen

Bij het rectumcarcinoom dient standaard de circumferentiële marge beoordeeld te worden. Een marge van 1 mm of minder wordt beschouwd als positief. De marge kan zowel door de primaire tumor als door een lymfeklier bepaald worden en dient in voorkomende gevallen voor beiden separaat te worden gemeten.

De werkgroep is van mening dat het niveau van resectie moet worden aangegeven bij de beoordeling van zowel het rectumresectiepreparaat als het colonresectiepreparaat. Voor bespreking in het multidisciplinaire overleg is fotografische documentatie van groot belang.

De volgende niveaus worden voorgesteld voor het rectumcarcinoom:

- Niveau van de resectie op de *muscularis propria* (voorheen incompleet)
- Niveau van de resectie in het mesorectale vet (voorheen vrijwel compleet)
- Niveau van de resectie op de mesorectale fascia (voorheen compleet).

Wanneer een abdominoperineale resectie heeft plaatsgevonden (anale regio ook in de resectie) kan dit gebied als volgt worden beoordeeld:

- Niveau van de resectie in de submucosa/perforatie
- Niveau van de resectie in het gebied van de sfincters
- Niveau van de resectie buiten de sfincters

Bij een colonresectie worden de volgende niveaus beoordeeld:

- Niveau van resectie op de *muscularis propria*
- Niveau van de resectie in het mesocolische vet
- Niveau van de resectie op het mesocolon

## 1224 4.6 Beoordeling na neoadjuvante therapie

1225 Wanneer patiënten behandeld zijn met neoadjuvante therapie, is de pathologische beoordeling  
1226 anders dan wanneer er geen voorbehandeling is gegeven. Naast de beoordeling van de  
1227 tumorrespons (ook wel regressie genoemd), veranderen een aantal traditionele parameters. Dit wordt  
1228 besproken in de overwegingen.

1229 In 10 studies werd de relatie tussen de tumorrespons en het lokaal recidief bestudeerd [Bedrosian  
1230 2004; Bouzourene 2002; Diez 2003; Luppi 2005; Rullier 2005; Ryan 2005; Theodoropoulos 2002;  
1231 Vecchio 2005; Wheeler 2004; Chan 2005], in 3 studies de relatie met metastasen op afstand [Gavioli  
1232 2005; Rullier 2005; Vecchio 2005] (metastasevrije overleving) en in 12 studies de relatie met (overall  
1233 of ziektevrije) overleving [Bedrosian 2004; Bouzourene 2002; Diez 2004; Gavioli 2005; Pucciarelli  
1234 2004; Rodel 2005; Rullier 2005; Shia 2004; Theodoropoulos 2002; Vecchio 2005; Wheeler 2004;  
1235 Chan 2005].

1236  
1237 Een relatie tussen tumorrespons en lokaal recidief werd bevestigd in 9 van de 10 studies, terwijl de  
1238 relatie met metastasen op afstand werd bevestigd in alle 3 de studies. Een effect van tumorrespons  
1239 op overleving werd niet gevonden in 2 van de 12 studies [Bedrosian 2004, Pucciarelli 2008] in 3 van de  
1240 12 werd een borderline significant resultaat gevonden [Shia 2004; Wheeler 2004; Gavioli 2005] (trend  
1241 naar overlevingsvoordeel,  $p=0,1$ ), en in de overige 7 studies werd een duidelijk verband aangetoond  
1242 [Chan 2005]. In 5 studies werd tumorregressie beoordeeld aan de hand van de schaal van Mandard,  
1243 waarbij tumorregressie van 1 tot en met 5 is geclassificeerd (TRG 1-5) [Mandard 1994, Bouzourene  
1244 2002, Pucciarelli 2004, Rodel 2005, Vecchio 2005]. Bij 2 studies werd tumorregressie beoordeeld  
1245 volgens Wheeler (RCRG1-3) [Wheeler 2004; Box 2005]. Bij 1 studie werd de indeling volgens Dworak  
1246 (1997) gebruikt (regressiegraad 0-5). Er is geen bewijs voor een voorkeur voor een van de  
1247 classificaties.

### 1248 1249 **Overige overwegingen**

1250 Met de invoering van neoadjuvante therapie moeten resectiepreparaten ook op een nieuwe manier  
1251 beoordeeld worden. Dit betreft vooral rectumcarcinomen die behandeld zijn met langdurige  
1252 radiotherapie al dan niet in combinatie met chemotherapie. Vooralsnog zijn er geen aanwijzingen dat  
1253 de kortdurende voorbehandeling met 5x5 Gy (operatie binnen een week) leidt tot een significante  
1254 verandering in de histologie. Deze preparaten kunnen gewoon op de in de paragraaf 'standaard  
1255 verslag' beschreven wijze worden beoordeeld.

1256 Er bestaan verschillende tumorregressie systemen, die uit 5 categorieën bestaan. Deze systemen  
1257 worden door diverse auteurs op verschillende manieren samengevoegd tot een systeem met 2 of 3  
1258 categorieën, welke een relatie met de prognose geven. Er is geen uniforme manier voor het bepalen  
1259 van tumorregressie; bovendien is de reproduceerbaarheid van de systemen op zijn hoogst matig.  
1260 Vooralsnog hebben deze systemen geen onafhankelijke prognostische waarde, in tegenstelling tot  
1261 positieve circumferentiële marges [Luna Perez 2003; Mawdsley 2002].

1262  
1263 Wel lijkt het aan te bevelen om een uitspraak te doen over het al dan niet aanwezig zijn van enige  
1264 regressie, vooral ook vanwege eventuele vervolgtherapie. Uit praktische overwegingen wordt een  
1265 systeem voorgesteld met 3 classificaties: geen regressie, regressie en complete respons.

1266 Voor het bepalen van een complete respons (geen vitale tumor meer aanwezig) is internationaal een  
1267 afspraak gemaakt omdat het belangrijk is dit te standaardiseren: initieel worden minimaal 5 coupes  
1268 genomen uit het gebied van de tumor. Wanneer hier geen vitale tumor gevonden is, dan wordt het  
1269 gehele tumorgebied ingeblokt. Wanneer hier ook geen vitale tumor is dan worden de blokken op 3  
1270 niveau's aangesneden. Als er dan geen vitale tumor wordt aangetroffen is er sprake van een  
1271 complete respons.

1272  
1273 Wanneer slijmmeren worden aangetroffen zonder vitale tumorcellen wordt dit beschouwd als tumor  
1274 negatief. Dit geldt ook voor slijmmeren in lymfeklieren. Het lijkt wel zinvol om dit apart te beschrijven,



1275 omdat de kans op het ontwikkelen van metastasen op afstand van deze patiënten verhoogd is. De  
1276 lymfeklieren moeten wel als negatief worden beschouwd.  
1277 Er is geen rol voor het gebruik van immunohistochemie (cytokeratinen) in het beoordelen van  
1278 preparaten na langdurige neoadjuvante therapie. Het beoordelen van traditionele parameters zoals  
1279 tumortype en differentiatiegraad lijkt voornamelijk niet zinvol. Het bepalen van de circumferentiële  
1280 marge is wel belangrijk, er zijn aanwijzingen dat een positieve marge na neoadjuvante therapie een  
1281 grotere predictieve waarde heeft dan zonder die therapie. Tumorfoci in het perirectale vet moeten  
1282 worden gezien in het kader van tumorregressie als discontinue tumoruitbreiding.  
1283

#### 1284 **Aanbeveling**

1285 Na neoadjuvante therapie is een uitspraak over de mate van tumorregressie gewenst en dient de  
1286 circumferentiële marge te worden bepaald. Type en differentiegraad hoeven hierbij niet vermeld te  
1287 worden.

### 1288 **4.7 Moleculaire analyses**

1289 Momenteel zijn er twee indicaties voor het routinematig verrichten van moleculaire diagnostiek bij het  
1290 colorectaal carcinoom: ter bepaling van een mogelijke resistentie voor een specifieke therapeutische  
1291 behandeling en ter identificatie van patiënten met een potentieel erfelijk kankersyndroom. Diagnostiek  
1292 voor het vaststellen van een metastase bij een primaire tumor of bij mogelijke verwisselingen van  
1293 materiaal valt buiten de huidige richtlijn.  
1294

#### 1295 4.7.1 Resistentiebepaling: *KRAS*-mutatieanalyse

##### 1296 Indicatiestelling

1297 Wanneer behandeling met anti-EGF-R therapie wordt overwogen, dient de *KRAS*-mutatie status van  
1298 de tumor te worden bepaald (zie hoofdstuk Systemische therapie). Daarnaast kunnen sommige  
1299 resultaten van het *KRAS*-mutatie onderzoek ook ingezet worden ten behoeve van de MAP-  
1300 diagnostiek [van Puijtenbroek 2008].  
1301

##### 1302 Methode

1303 Opsporing van *KRAS*-mutaties kan geschieden via *mutatiescreening*, waarbij directe sequentie  
1304 analyse op het materiaal wordt uitgevoerd, en daarom in principe alle mutaties in het gekozen gebied  
1305 kunnen worden opgespoord, of bij wijze van *mutatiedetectie* (veelal met behulp van Real-time PCR),  
1306 waarbij met behulp van gerichte tests bekende, vaak veel voorkomende, en klinisch relevante  
1307 mutaties kunnen worden aangetoond. Zo zijn er meer dan 5.000 verschillende *KRAS*-mutaties  
1308 bekend in colorectaal carcinoomen, maar 95% van alle mutaties zijn te vinden in hotspots van codons  
1309 12 en 13.  
1310

1311 In deze context zijn beide benaderingen uitgebreid in de literatuur besproken, en hieruit blijkt dat er  
1312 op grond van een vergelijking van de sensitiviteit en kosten efficiëntie geen zekere voorkeur kan  
1313 worden uitgesproken, mits men accepteert dat bij mutatie detectie een klein aantal zeldzame of  
1314 onbekende mutaties ongedetecteerd zullen blijven, waarvan de mate afhangt van het gekozen  
1315 systeem [Soulières 2010; Allegra 2009]. Wel is het van belang dat het laboratorium zich bij de keuze  
1316 van het systeem/platform bewust is van de keuze van een test met een optimale voorspellende  
1317 waarde, waarbij ook kostentechnische aspecten en de relatieve noodzaak tot aanwezigheid van  
1318 moleculair biologische expertise zullen moeten worden meegenomen.  
1319

##### 1320 Materiaal

1321 Verschillende types tumormateriaal kunnen tot acceptabele testprestaties leiden, incl. (ingevroren)  
1322 vers materiaal, materiaal in RNA-preserverende oplossingen (bijvoorbeeld *RNA/later*), en formaline-  
1323 gefixeerd, in paraffine ingebed weefsel (FFPE). Bij de keuze van het te onderzoeken tumormateriaal  
1324 staat voorop dat de patholoog monsters/blokjes tracht te identificeren met een hoog tumor

1325 percentage (minimum voor sequentie analyse bijvoorbeeld 20-30%, voor ARMS (Amplification  
1326 Refractory Mutation System zoals Therascreen) 1%), liefst zonder necrose of ontsteking, al dan niet  
1327 in combinatie met aanvullende verrijkingstechnieken zoals microdissectie.

1328 Het hiertoe gebruikte weefsel is bij voorkeur afkomstig van de te behandelen metastase. Aangezien  
1329 er echter een hoge mate van concordantie (96,4% (95%BI: 93,6-98,2%)) bestaat in mutatiestatus  
1330 tussen primaire en levermetastasen [Knijn 2011], kan zowel weefsel van levermetastasen als van de  
1331 primaire tumor worden getest. De mutatiestatus van lymfekliermetastasen komt opvallend vaak niet  
1332 overeen met de mutatiestatus van andere lokalisaties, daarom dient *KRAS*-mutatieanalyse op  
1333 lymfekliermetastasen vermeden te worden [Baas 2011].

#### 1334 1335 Laboratorium

1336 Het laboratorium waar de bepalingen worden uitgevoerd en geïnterpreteerd dient te beschikken over  
1337 adequate faciliteiten en voldoende moleculair biologische expertise, zoals vastgelegd in de  
1338 kwaliteitsrichtlijn van de werkgroep moleculaire diagnostiek in de pathologie. Hiernaast moet de  
1339 validiteit van de test worden gewaarborgd, en gemonitord middels deelname aan hiertoe geëigende  
1340 rondzendingen, zoals aanbevolen door de subcommissie kwaliteitsborging (QC) en rondzending van  
1341 de WMDP. Verslaglegging vindt bij voorkeur plaats in een gestandaardiseerd formaat, met  
1342 inachtneming van geaccepteerde internationale nomenclatuur van de aangetoonde mutaties, zoals  
1343 o.a. eveneens aangegeven in de desbetreffende richtlijn van de WMDP. Hiervoor wordt momenteel  
1344 een protocolmodule ontwikkeld, geïntegreerd in het landelijke PA-archief systeem (PALGA).

#### 1345 1346 **Aanbevelingen**

1347 Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tegen EGFR gerichte antilichamen,  
1348 dient de *KRAS* mutatie status van de tumor te worden bepaald.

1349 In geval van levermetastasen kan de *KRAS* bepaling ook op het materiaal van de primaire tumor  
1350 worden verricht. Lymfekliermetastasen dienen niet gebruikt te worden voor *KRAS* test.

1351 De *KRAS*-mutatiestatus van de tumor dient te worden bepaald door een laboratorium dat hiertoe is  
1352 uitgerust en deelneemt aan kwaliteitsrondzendingen voor deze test.

1353 Het verrichten van routinematig aanvullende bepalingen (BRAF, PTEN, PIK3CA, MSI) wordt niet  
1354 aanbevolen.

#### 1355 1356 1357 1358 1359 4.7.2 MSI-onderzoek

##### 1360 1361 Indicatiestelling

1362 Voor indicatiestelling ten behoeve van MSI-onderzoek in het kader van het Lynch syndroom, de  
1363 zogenaamde MIPA ('indicaties voor MSI-onderzoek bij pathologisch onderzoek')-procedure, wordt  
1364 verwezen naar de richtlijn 'erfelijke darmkanker'. De indicatie voor MSI-analyse, zoals deze door de  
1365 patholoog gesteld kan worden, bij een nieuwe CRC-patiënt wordt hierin als volgt samengevat:

1366 Het is zinvol wanneer MSI-analyse door de patholoog wordt aangevraagd op nieuw  
1367 gediagnosticeerde tumoren die voldoen aan één van de volgende criteria:

- 1368 • CRC of endometriumcarcinoom onder de 50 jaar,
- 1369 • tweede CRC onder de 70 jaar,
- 1370 • CRC onder de 70 jaar met gelijktijdig of daaraan voorafgaand een andere met Lynch syndroom  
1371 geassocieerde tumor (zoals maligniteit van de baarmoeder, de maag, de dunne darm, de  
1372 galgangen, de alveesklier, de eierstokken, de hogere urinewegen, de hersenen en adenoom of  
1373 carcinoom van de talgklieren). Zie ook de richtlijn Erfelijke darmkanker.
- 1374

1375 Voor het aanvragen van MSI op basis van de familiegegevens is verwijzing naar een klinisch  
1376 geneticus geïndiceerd. In deze gevallen zal MSI-analyse over het algemeen worden geïnitieerd op  
1377 basis van de Bethesda criteria [van Lier 2012].  
1378

#### 1379 Methode

1380 MSI-analyse geschiedt over het algemeen op FFPE-materiaal en een tumorpercentage van minimaal  
1381 50% wordt hierbij aangeraden. PCR wordt gebruikt om regionen die microsatellieten (waarvan de  
1382 lengte bij MMR-deficiëntie ten gevolge van deletie of insertie kan variëren ten opzichte van  
1383 normaal/kiembaan DNA) bevatten te amplificeren, welke vervolgens op grootte worden gescheiden.  
1384 Het referentie ('Bethesda')-panel omvat vijf mononucleotide repeatmarkers (NR21, NR24, NR27,  
1385 *BAT-25* en *BAT-26*) en drie dinucleotide loci (*D2S123*, *D5S346* en *D17S250*), maar andere  
1386 informatieve loci zijn ook beschreven. [Boland 1998, Murphy 2006]. Tumoren gelden als 'MSI-high'  
1387 (MSI-H) als 2 of meer microsatelliet markers instabiliteit tonen, en als 'MSI-stable' (MSS) als er geen  
1388 instabiliteit wordt gevonden. Immunochemie om het verlies van MMR eiwit expressie (*MLH1*,  
1389 *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) aan te tonen kan als vervangende of aanvullende techniek worden gebruikt om  
1390 patiënten te screenen voor HNPCC [Shia 2008, Zhang 2008]. Het patroon van verlies van  
1391 aankleuring van deze eiwitten kan worden gebruikt om gerichte kiembaan mutatie analyse in te  
1392 zetten. Gezien de implicaties hiervan dient genetische counseling overwogen te worden alvorens  
1393 MMR-immunochemie van de tumor wordt ingezet. Hiernaast moet echter worden opgemerkt dat  
1394 verlies van *MLH1* en *PMS2*-expressie ook kan betekenen dat er sprake is van sporadische *MLH1*  
1395 promotor methylering, die kan worden aangetoond door hiervoor relevante assays.

1396 De vraag rijst of MSI dan wel IHC-analyse de voorkeur geniet in de identificatie van Lynch-  
1397 syndroompatiënten. Dit hangt onder meer af van beschikbaarheid van de tests, expertise en  
1398 financiële overwegingen. Lindor vergeleek de waarde van MSI-analyse en IHC voor *MLH1* en *MSH2*  
1399 in 1.144 patiënten [Lindor 2002]. IHC had een sensitiviteit van 92,3% en een specificiteit van 100%  
1400 voor MSI, en als alleenstaande techniek voor de identificatie van mutatiecarriers een sensitiviteit van  
1401 81,8% en een specificiteit van 93,9% vs. 90,0% en 93,9% voor alleenstaande MSI-analyse. Pinol  
1402 vond waarden van 81,8% en 98% versus 81,8% en 98,2% [Pinol 2005]. Lagerstedt en Robinson  
1403 daarentegen vonden MMR mutaties in 5 van 17 MSI-negatieve families die voldeden aan de  
1404 Amsterdam criteria en in 1 van 30 families die niet voldeden aan de Amsterdam criteria [Robinson  
1405 2007]. IHC identificeerde echter MMR-eiwitexpressieverlies in 3 van 5 van deze gevallen, maar had  
1406 enkele MSI-positieve gevallen gemist, vooral in het geval van missense mutaties. De voorkeur geniet  
1407 daarom een gecombineerde benadering van MSI-analyse in combinatie met IHC van MMR-eiwitten.  
1408 Overwogen kan worden om alleen IHC te verrichten in geval van kleine bipten of bij tumoren met  
1409 een relatief laag tumorcelpercentage, zoals ook aangegeven in de richtlijn 'erfelijke darmkanker'.  
1410 Voor iedere tumor die voldoet aan de selectiecriteria voor MSI-analyse is deze benadering  
1411 geïndiceerd. Er kan een indicatie bestaan voor analyse van MSI van meerdere tumoren van één  
1412 patiënt of van tumoren bij verschillende familieleden, ook wanneer een eerdere tumor geen MSI  
1413 vertoonde. In deze richtlijn is ook de indicatiestelling voor onderzoek van hypermethylering van de  
1414 *MLH1*-promoter, eventueel in combinatie met *BRAF*-mutatieanalyse, vastgelegd.  
1415

#### 1416 Laboratorium

1417 Het laboratorium waar de bepalingen worden uitgevoerd en geïnterpreteerd dient te beschikken over  
1418 adequate faciliteiten en voldoende moleculair biologische expertise, zoals vastgelegd in de  
1419 kwaliteitsrichtlijn van de werkgroep moleculaire diagnostiek in de pathologie. Hiernaast moet de  
1420 validiteit van de test worden gewaarborgd, en gemonitord middels deelname aan hiertoe geëigende  
1421 rondzendingen, zoals aanbevolen door de subcommissie kwaliteitsborging (QC) en rondzending van  
1422 de WMDP. Verslaglegging vindt bij voorkeur plaats in standaardformuleringen zoals zijn vastgelegd in  
1423 de richtlijn Erfelijke darmkanker. Tevens verdient (op termijn) vastlegging van de gegevens in een  
1424 protocolmodule overweging, zoals geïntegreerd in het landelijke PA-archief systeem (PALGA).  
1425

#### 1426 **Aanbevelingen**

1427 Moleculaire MSI analyse, MMR-IHC of een combinatie van MSI analyse met immuunhistochemie van  
1428 MMR eiwitten, dient te worden uitgevoerd bij patiënten met colorectaal carcinoom zoals vastgelegd in  
1429 de richtlijn erfelijke darmkanker.

1430  
1431 MSI analyse dient te worden uitgevoerd in een laboratorium dat hiertoe is uitgerust en deelneemt aan  
1432 kwaliteitsrondzendingen voor de betrokken test(en).

1433  
1434 De werkgroep is van mening dat voor het rapporteren van de resultaten van een MSI analyse die op  
1435 basis van de MIPA procedure door de patholoog is aangevraagd, standaard teksten gebruikt dienen  
1436 te worden.

## 1437 4.8 Pathologie van leverresecties

1438 In toenemende mate wordt leverchirurgie verricht voor metastasen van het colorectaal carcinoom.  
1439 Ten behoeve van de evaluatie van de preoperatieve imaging en het inschatten van de prognose van  
1440 de patiënt is histologisch onderzoek van het resectiepreparaat noodzakelijk.

1441  
1442 De prognose van een patiënt na metastasectomie hangt in belangrijke mate af van de bereikte  
1443 resectiemarge. Patiënten met een positieve resectiemarge hebben vaker een slechtere uitkomst. In  
1444 een meta-analyse van 18 studies met 4.821 patiënten blijkt dat een marge van meer dan 1 cm beter  
1445 is dan een marge van minder dan 1 cm. Het is echter niet mogelijk om een minimale resectiemarge te  
1446 definiëren op basis van de bestaande literatuur. Een recente moleculaire studie liet zien dat er op 0,4  
1447 cm van de tumor in de histologisch normale lever nog tumor-DNA kan worden aangetoond [Holthoff  
1448 2012].

1449 Verschillende methoden van intrahepatische uitbreiding van tumoren, zoals lymfatische invasie,  
1450 perineurale groei, veneuze invasie, hebben in kleinere studies een prognostische waarde [Knijn  
1451 2013], echter grote studies en multivariate analyses ontbreken.

1452 Er zijn verschillende methoden beschreven die therapierespons in levermetastasen beschrijven [Knijn  
1453 2013], echter ook in niet met chemotherapie behandelde tumoren komen necrose en fibrose voor. De  
1454 reproduceerbaarheid is beperkt.

### 1455 **Overwegingen**

1456 In diverse klinische prognostische modellen, waarvan de Fong-classificatie de bekendste is, worden  
1457 de grootte en het aantal levermetastasen meegenomen als variabele, daarom dient dit in het verslag  
1458 te worden aangegeven. Het is van belang om van alle aanwezige tumoren de afstand tot de  
1459 resectierand aan te geven. Er is op dit moment nog niet voldoende bewijs om verplicht  
1460 intrahepatische verspreiding en therapierespons te rapporteren.

### 1461 **Aanbevelingen**

1462 Het pathologieverslag dient informatie te bevatten over ten minste de volgende kenmerken:

#### 1463 **Macroscopie:**

- 1464 • Aantal metastasen
- 1465 • Maximale tumordiameter
- 1466 • Afstand tot het dichtstbijzijnde resectievlak
- 1467 • Tumorperforatie door het kapsel

#### 1468 **Microscopie:**

- 1469 • Histologische typering van de tumor
- 1470 • Resectieranden

#### 1471 **Optioneel:**

1477  
1478  
1479  
1480  
1481  
1482  
1483

- Lymfatische invasie
- Galganginvasie
- Vasculaire invasie
- Mogelijke tumor response

Er wordt geadviseerd gebruik te maken van een standaardverslag

Nog niet geautoriseerd

## 1484 5 PRIMAIRE BEHANDELING COLONCARCINOOM

### 1485 5.1 T1 invasief carcinoom in een poliep

1486 Met de introductie van een landelijk bevolkingsonderzoek colorectaal carcinoom (CRC) zal het  
1487 coloncarcinoom vaker in een vroeger stadium gedetecteerd worden [Gupta 2008; Gupta 2005]. Dit zal  
1488 leiden tot een grotere rol voor maag-darm-leverartsen in de lokale behandeling van vroege tumoren.  
1489 Echter, de kans op een incomplete lokale resectie en de onmogelijkheid om lokale lymfeklieren te  
1490 verwijderen beperken de applicatie van minimale invasieve technieken zoals poliepectomie,  
1491 endoscopische mucosale resectie (EMR) en endoscopische submucosale dissectie (ESD) voor T<sub>1</sub>  
1492 colon carcinen. In de literatuur varieert het percentage van voorkomen van lokale  
1493 lymfekliermetastasen bij een T<sub>1</sub> coloncarcinoom in verschillende case-series van 8-14% [Ricciardi  
1494 2006; Ueno 2004; Hassan 2005]. Daarmee is de kans groot dat chirurgische (segment) resectie van  
1495 het colon geen therapeutische bijdrage levert, terwijl dit wel geassocieerd is met morbiditeit en zelfs  
1496 mortaliteit. Om deze reden is het belangrijk om een weloverwogen keuze voor de behandeling van  
1497 maligne poliepen te maken.

#### 1498 1499 **Risicostatificatie en indicatie voor segmentele resectie**

1500 De vraag wat de prognostische factoren zijn voor het bepalen van de meest effectieve curatieve  
1501 behandeling voor patiënten met een maligne poliep kan met de huidige ter beschikking staande  
1502 literatuur niet beantwoord worden. Dit komt doordat veel van de literatuur zich richt op het  
1503 identificeren van de ongunstige prognostische kenmerken in plaats van zich te richten op de  
1504 langetermijnresultaten met betrekking tot dergelijke prognostische kenmerken of welk type van  
1505 behandeling het beste is voor patiënten met specifieke ongunstige kenmerken.

1506  
1507 Er zijn een aantal observationele studies die suggereren dat poliepectomie gevolgd door follow-up  
1508 misschien veilig is voor patiënten met een laag-risico T<sub>1</sub> CRC, maar niet voor patiënten met een  
1509 hoog-risico T<sub>1</sub> CRC.

1510  
1511 De resultaten van één review van observationele studies en vijf observationele studies (allemaal met  
1512 methodologische beperkingen) worden hieronder vermeld. Alle studies worden beschouwd als zeer  
1513 laag van kwaliteit. De reden hiervoor is het feit dat er geen heldere criteria voor de verschillende  
1514 behandelingsgroepen werden toegepast, er werd niet voldoende gecorrigeerd voor confounding en er  
1515 waren geen gegevens over de volledigheid van de follow-up.

1516  
1517 In 2012 hebben Di Gregorio en co-workers een review uitgevoerd op de beschikbare literatuur over  
1518 de uitkomst van laag- en hoogrisico maligne colorectale poliepen. Een uitgangsvraag was echter niet  
1519 geformuleerd en er werd geen kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde observationele studies  
1520 uitgevoerd. In de review werden hoogrisico maligne poliepen gedefinieerd door de aanwezigheid van  
1521 ten minste één van de volgende histologische kenmerken: positieve resectierand, slecht  
1522 gedifferentieerd adenocarcinoom, lymf-/angio invasie, en tumor budding. Als geen van deze  
1523 kenmerken aanwezig was, werden maligne poliepen geclassificeerd als laagrisico. Van de 345  
1524 patiënten met een laagrisico maligne poliep, ondergingen er 53 een operatie na de poliepectomie. In  
1525 één van de 53 chirurgische preparaten werd een residu gerapporteerd. Eén van de 345 laagrisico  
1526 patiënten overleed als gevolg van de kanker. Er waren in totaal 471 patiënten met een hoogrisico  
1527 maligne poliep, 335 van hen ondergingen een operatie. In 49 van de 335 (15%) chirurgische  
1528 preparaten, werd een residu gerapporteerd; 23/471 (5%) patiënten overleden als gevolg van de  
1529 kanker

1530  
1531 Benizri (2012) maakte een retrospectieve case series van 64 patiënten met T<sub>1</sub> CRC bij wie resectie  
1532 (door laparotomie of laparoscopie) en regionale lymfadenectomie werd uitgevoerd nadat analyse van  
1533 het preparaat van de poliepectomie ten minste één van de volgende nadelige criteria uitwees:  
1534 tumorvrije resectiemarge ≤1 mm, slecht gedifferentieerd carcinoom (graad III), lymf-/angioinvasie,

1535 submucosale SM II-III betrokkenheid, tumor budding, (de aanwezigheid van afzonderlijke cellen en  
1536 kleine clusters van tumorcellen aan de rand van het invasieve carcinoom), sessiele morfologie of  
1537 piecemeal resectie. Het voorkomen van rest adenocarcinoom en/of lymfeklier metastase was 7/64  
1538 (11%) in deze groep.

1540 Butte (2012) rapporteerde in een retrospectieve case series van 143 opeenvolgende patiënten met T<sub>1</sub>  
1541 CRC die poliepectomie gevolgd door colectomie ondergingen. Bij colectomie werd invasieve rest  
1542 carcinoom gevonden bij 13% van de patiënten lokaal rest tumor bij 11% en lymfekliermetastasen bij  
1543 7%). Bij positieve of onbekende resectiemarges, was het percentage rest carcinoom in de darmwand  
1544 16% vs. 0% bij een negatieve resectiemarge. Na een mediane follow-up periode van 63 maanden  
1545 werden geen recidieven geïdentificeerd.

1547 Kim (2011) volgde retrospectief een case serie van 65 patiënten met submucosale CRC die allen  
1548 ofwel EMR (Endoscopische Mucosale Resectie) of ESD (Endoscopische Submucosale Resectie)  
1549 hadden ondergaan. De overleving werd niet gerapporteerd. De kans op recidief (d.w.z. lokaal recidief  
1550 en/of recidief op afstand) was 7/65 (3/7 ondergingen een colectomie en 4/7 alleen een  
1551 poliepectomie). Van de zeven patiënten die een recidief hadden, hadden vijf een hoogrisico maligne  
1552 poliep en twee een laagrisico maligne poliep. Het totale aantal hoogrisico en laagrisico maligne  
1553 poliepen in het onderzoek is onduidelijk.

1555 Meining (2011) beschreef 390 patiënten met T<sub>1</sub> CRC: 141 patiënten hadden poliepectomie en  
1556 chirurgische verwijdering van T<sub>1</sub> CRC (groep A) en 249 hadden alleen poliepectomie (groep B).  
1557 Keuze voor wel of geen operatie was gebaseerd op risico-patronen, de persoonlijke wensen van de  
1558 patiënt en de performance status van de patiënt. Zowel patiënten met laagrisico als hoogrisico  
1559 maligne poliepen werden geïnccludeerd in beide groepen. Een ongunstige uitkomst werd gedefinieerd  
1560 als locoregionale recidief kanker, metastasen op afstand, lymfeklier metastase of CRC gerelateerd  
1561 overlijden.

1562 In de groep waarbij enkel poliepectomie werd uitgevoerd, werd een ongunstige uitkomst  
1563 waargenomen bij 17/249 (7%) patiënten. Een ongunstige uitkomst werd gezien bij 20% van de  
1564 patiënten met een incomplete resectie versus 4% in het geval van volledige resectie; patiënten met  
1565 een slecht gedifferentieerde tumor hadden een ongunstige uitkomst in 43% van de gevallen versus  
1566 6% bij patiënten met een goed of matig gedifferentieerd carcinoom en 44% van de tumoren met lymf-  
1567 /angioinvasie had een ongunstige uitkomst versus 5% in de tumoren zonder lymf-/angioinvasie.

1569 Oka (2011) rapporteerde een multicenter retrospectieve case serie van 792 patiënten met  
1570 submucosale CRC die na endoscopische resectie alleen controle kregen. Het recidiefpercentage was  
1571 2,3% (18/792) (lokaal recidief: 11 gevallen en metastasen in 13 gevallen). De associatie tussen  
1572 histopathologische kenmerken bij poliepectomie en recidief werd geëvalueerd aan de hand van een  
1573 multivariate logistische regressie-analyse: lymfatische invasie was significant geassocieerd met  
1574 recidief na endoscopische resectie (OR: 6,36; 95%BI: 1,46-27,79). Er moet echter wel genoemd  
1575 worden dat deze analyse slechts gebaseerd was op 387 gevallen omdat de histopathologische  
1576 gegevens ontbraken bij 49% van de specimen.

#### 1578 **Radicaliteit van de poliepectomie.**

1579 Het initiële uitgangspunt in de besluitvorming vormt de radicaliteit van de endoscopische resectie  
1580 gezien het risico op lokaal recidief, lymfekliermetastase en CRC gerelateerd overlijden [Hassan 2005,  
1581 Di Gregorio 2012]. Indien de maligne poliep endoscopisch niet radicaal verwijderd kan worden moet  
1582 aanvullende behandeling plaatsvinden (oncologische chirurgische resectie).

#### 1584 **Histologische kenmerken**

1585 Van de beperkte studies die gevonden zijn nemen de meeste een set van markers mee om de  
1586 maligne poliep in te delen in een hoog risico en een laag risico poliep. In weinig studies is  
1587 gecorrigeerd voor confounders.

1588  
1589  
1590  
1591  
1592  
1593  
1594  
1595  
1596  
1597  
1598  
1599  
1600  
1601  
1602  
1603  
1604  
1605  
1606  
1607  
1608  
1609  
1610  
1611  
1612  
1613  
1614  
1615  
1616  
1617  
1618  
1619  
1620  
1621  
1622  
1623  
1624  
1625  
1626  
1627  
1628  
1629  
1630  
1631  
1632  
1633  
1634  
1635  
1636  
1637  
1638  
1639

Hoog risico maligne poliepen zijn poliepen waarin ten minste 1 risico factor aanwezig is (positieve resectiemarge en/of slechte differentiatie en/of angio-invasie). De kans op een slechte uitkomst is significant hoger in deze groep:

- 9,2% kans op recidief carcinoom,
- 11,2% kans op lymfekliermetastasen,
- 7,1% kans op hematogene metastasen,
- 7,2% kans op CRC gerelateerd overlijden.

#### *Positieve resectiemarge; definitie*

In een review van Hassan (2005) werd een positieve resectiemarge significant vaker gezien bij sessiele maligne poliepen vergeleken met gesteelde maligne poliepen (25/44 vs. 34/182,  $p < 0,001$ ). De vraag is echter wat een veilige resectiemarge is. Benizri (2012) noemt de excisie adequate wanneer de tumorvrije afstand tot de resectiemarge  $> 1$  mm is. De Australische richtlijn gebruikt een marge van 1 tot 2 mm. Ueno (2004) liet zien dat in 36 tumoren met een tumorvrije resectie, waarvan 19  $< 1$  mm, er geen residu tumor werd gevonden bij de chirurgische resectie. Bij de 32 tumoren met een tumorvrije resectie (waarvan 14  $< 1$  mm) bij poliepectomie die alleen vervolgd werden trad tijdens follow-up van gemiddeld 41 maanden geen intramuraal lokaal recidief op. Hoewel er op basis van de literatuur geen goede wetenschappelijke onderbouwing is voor een bepaalde afkapwaarde, is besloten voor deze richtlijn de gangbare definitie van irradicaliteit als een resectiemarge van minder dan 1 mm te hanteren.

#### *Differentiatiegraad en kans op slechte uitkomst*

Slechte differentiatie is geassocieerd met lymfekliermetastasen, hematogene metastasen en CRC geassocieerd overlijden [Hassan 2004; Di Gregorio 2012]. Wat betreft de lymfekliermetastasen in relatie tot differentiatiegraad is het niet duidelijk in welk percentage het gaat om lymfekliermetastasen ten tijde van de diagnose (beoordeling na de chirurgische resectie) of lymfekliermetastasen tijdens follow-up.

#### *Lymf-/angioinvasie*

In de review van Di Gregorio (2012) is angio-invasie geassocieerd met restcarcinoom, recidief carcinoom, lymfekliermetastasen, hematogene metastasen en CRC gerelateerd overlijden. In de review van Hassan (2005) is angio-invasie alleen geassocieerd met lymfekliermetastasen. Lymf-invasie wordt in beide reviews niet als aparte risicofactor in de gepoolde analyse meegenomen. In de tekst van Di Gregorio wordt angio-invasie en lymf/angio-invasie door elkaar gebruikt. Het bepalen van angio-invasie en lymf-invasie door de patholoog is niet eenvoudig, en in geval van twijfel over lymf/angio-invasieve groei kan het nodig zijn om aanvullend immunohistochemisch onderzoek te verrichten. Immunohistochemische markers kunnen tevens worden gebruikt om het onderscheid te maken tussen lymf- dan wel angio-invasie. Dit laatste lijkt echter vooralsnog niet routinematig geïndiceerd, gezien het gebrek aan bewijs voor de noodzaak hiertoe in bovengenoemde studies.

#### *Maligne poliep morfologie*

De ASGE richtlijn van 2005 maakt duidelijk onderscheid tussen gesteelde en sessiele maligne poliepen. De kans op lokaal recidief of lymfekliermetastasen van een T<sub>1</sub> carcinoom in een gesteelde maligne poliep zonder risico factoren en radicaal verwijderd is heel laag, namelijk 0,3%; voor een sessiele maligne poliep zonder risico factoren en compleet verwijderd bedraagt dit risico echter 5% [Davila 2005]. Ook in de review van Hassan (2005) hebben patiënten met sessiele maligne poliepen significant vaker rest carcinoom, lokaal recidief, hematogene metastasen en CRC gerelateerd overlijden dan patiënten met gesteelde poliepen. Het is onbekend of sessiele maligne poliepen een hogere kans op lymfeklier metastasen hebben ten tijde van de diagnose dan gesteelde maligne poliepen, wat wel gesuggereerd wordt [Davila 2005]. De slechtere uitkomst kan ook goed verklaard worden door incomplete endoscopische resecties. Een recente prospectieve studie laat zien dat 10%



van alle polypectomieën van sessiele maligne poliepen (5-20 mm) irradicaal verwijderd waren, terwijl de endoscopist de poliepectomie als radicaal had beoordeeld [Pohl 2013]. Chirurgische resectie moet daarom overwogen worden voor sessiele maligne poliepen waarbij de resectiemarge niet goed beoordeeld kan worden. Ook voor sessiele maligne poliepen die piecemeal verwijderd zijn, en waarbij de marge dus niet betrouwbaar beoordeeld kan worden, is er mogelijk een indicatie voor chirurgische resectie in afwezigheid van andere risico factoren.

### Surveillance na poliepectomie van een T1 coloncarcinoom

Na verwijdering van een maligne poliep (T<sub>1</sub> coloncarcinoom) wordt in de Engelse richtlijn een surveillance colonoscopie na 3 maanden en vervolgens na 6 maanden geadviseerd ter controle van de radicaliteit van de poliepectomie [Cairns 2010]. Dit lijkt een veilige aanbeveling. Na 9 maanden kunnen patiënten vervolgd worden volgens het surveillance interval zoals geadviseerd in de Nederlandse richtlijn Coloscopie Surveillance [NVMDL 2013].

Omdat het litteken van de poliepectomie niet altijd meer te herkennen is wordt geadviseerd de poliepectomie plaats te markeren met een tatoeage, 2 cm distaal van de poliep of het litteken met een 2 tot 3-tal markeringen.

### Conclusies

<b>Zeer laag</b>	Er is geen bewijs om het effect van poliepectomie gevolgd door surveillance en poliepectomie gevolgd door (segment) resectie van het colon in patiënten met een T <sub>1</sub> coloncarcinoom te vergelijken met betrekking tot algehele overleving, progressie-vrije overleving of kwaliteit van leven.
------------------	--

<b>Laag</b>	Er is bewijs van lage kwaliteit dat een aantal histologische kenmerken geassocieerd zijn met het optreden van een ongunstige uitkomst (lokaal recidief kanker, lymfekliermetastasen, afstand metastasen, CRC gerelateerd overlijden). Deze kenmerken bestaan uit; positieve resectiemarge, slechte differentiatie, lymf-invasieve groei, angio-invasieve groei.
-------------	---

### Overige overwegingen

Voor hoog risico maligne colon poliepen moet het oncologische voordeel van een aanvullende colonresectie altijd afgewogen worden tegen de kans op morbiditeit en eventueel zelfs mortaliteit. In deze afweging moeten de leeftijd, de locatie van de tumor, de comorbiditeit van de patiënt en de wens van de patiënt meegenomen worden. Alle patiënten dienen besproken te worden op het MDO.

### Aanbevelingen

Alleen poliepectomie volstaat bij radicale resectie (resectiemarge  $\geq 1$  mm) van een goed of matig gedifferentieerd T<sub>1</sub> coloncarcinoom zonder (lymf)angio-invasie. In alle andere gevallen dient aanvullende chirurgische resectie te worden overwogen (resectiemarge  $< 1$  mm, en/of slecht gedifferentieerd, en/of (lymf)angio-invasie).

Bij een sessiele maligne poliep waarbij de resectiemarge niet te beoordelen is of de poliep middels piecemeal resectie verwijderd is dient een chirurgische resectie overwogen te worden.

Bij klinische verdenking op een maligne poliep - ten behoeve van eventuele aanvullende resectie indien geïndiceerd – dient de poliepectomie plaats distaal te worden gemarkeerd met een 2 tot 3-tal markeringen. Markerings kunnen ook gebruikt worden voor het terugvinden van het litteken voor controle op residu of lokaal recidief.

Bij aanvullende chirurgie dient een formele oncologische colonresectie te worden verricht met adequate mesocolische lymfadenectomie.

1683 Aanvullende chirurgische resectie na endoscopische verwijdering van een maligne poliep moet altijd  
1684 een gewogen beslissing zijn vanwege het relatieve hoge 'number needed to treat', waarbij de patiënt  
1685 volledig geïnformeerd dient te zijn over het mogelijk oncologische voordeel enerzijds en de kans op  
1686 complicaties anderzijds.

1687  
1688 Bij endoscopische verwijdering van een maligne poliep dient stadiëring en follow-up plaats te vinden  
1689 conform de adviezen voor T<sub>1</sub> coloncarcinoom. Endoscopische follow-up van het poliepectomie  
1690 litteken wordt aanbevolen na 3 en vervolgens na 6 maanden ter beoordeling van de lokale radicaliteit.  
1691 Daarna is de follow-up conform de Nederlandse richtlijn Coloscopie Surveillance.

## 1692 5.2 Laparoscopische chirurgie

1693 Sinds de eerste beschrijving van de laparoscopische colonresectie [Jacobs 1991], heeft de minimaal  
1694 invasieve benadering een hoge vlucht genomen in de colorectale chirurgie. In 2011 werd in  
1695 Nederland 42% van de patiënten met een coloncarcinoom laparoscopisch geopereerd en 45% van de  
1696 patiënten met een rectumcarcinoom ([www.dica.nl](http://www.dica.nl)). Laparoscopie is onderdeel geworden van de  
1697 dagelijkse klinische praktijk, hoewel de mate van toepassing nog sterk verschilt tussen de  
1698 Nederlandse ziekenhuizen. Ondanks toenemende expertise is niet elke patiënt geschikt voor  
1699 minimaal invasieve chirurgie waarbij voorafgaande abdominale chirurgie en lokaal vergevorderde  
1700 tumoren (relatieve) contra-indicaties vormen.

1701 Vele individuele studies [Lacey 2002; Schwenk 1998; Stage 1997] lieten de klassieke voordelen van  
1702 de laparoscopische techniek zien, zoals minder postoperatieve pijn, minder peroperatief bloedverlies,  
1703 een sneller herstel van darmfunctie en een kortere ziekenhuisopname. Gegevens uit de Dutch  
1704 Surgical Colorectal Audit (DSCA) bevestigen het snellere postoperatieve herstel zoals in  
1705 gerandomiseerde studies aangetoond, en suggereren daarnaast een lagere postoperatieve  
1706 morbiditeit en mortaliteit in het voordeel van de laparoscopische techniek voor zowel het colon als het  
1707 rectumcarcinoom, ook na case mix correctie [Kolfshoten 2012]. De klassieke nadelen van de  
1708 laparoscopische techniek zoals langere operatieduur en hogere kosten moeten in het perspectief van  
1709 korte- en langetermijns voordelen worden gezien. Recente vergelijkende cohort series rapporteren  
1710 zelfs minder kosten voor laparoscopie in vergelijking met open resectie door reductie in opnameduur  
1711 [Vaid 2012; Da Luz Moreira 2010].

1712 Lange tijd werd de laparoscopische techniek voor de behandeling van het colorectale carcinoom  
1713 voornamelijk in trial verband toegepast [Gouillou 2005; Cost 2004; Veldkamp 2004]. De oncologische  
1714 veiligheid van laparoscopische resectie voor het coloncarcinoom is inmiddels algemeen aanvaard, en  
1715 wordt verder onderbouwd voor het rectumcarcinoom [Lee 2012]

### 1716 Kortetermijn resultaten

1717 In een systematische review van Reza werd een review van goede kwaliteit uit 2000 van Vardaluki  
1718 geüpdatet met 12 RCT's [Vardaluki 2005; Reza 2006]. Laparoscopische chirurgie resulteerde in  
1719 vergelijking met open chirurgie in verminderd bloedverlies (+/- 70 ml, significant verschil in 5 van de 6  
1720 studies), vermindering van de pijn (5% vs. 6%, p<0,05 gebaseerd op 1 studie), eerder herstel van de  
1721 darmfunctie en vroegere terugkeer naar een normaal dieet. Ziekenhuisverblijf was meer dan twee  
1722 dagen korter na laparoscopische chirurgie. Er werd geen verschil in incidentie gevonden voor het  
1723 optreden van complicaties of postoperatieve mortaliteit. De operatieduur was significant langer bij  
1724 laparoscopische chirurgie (>30-60 min, in alle 7 studies die hier resultaten voor presenteerden).

1725 In een Cochrane review uit 2006 werden 80 studies geïdentificeerd met betrekking tot het  
1726 rectumcarcinoom, waarvan 48 studies (samen 4.224 patiënten) voldeden aan de inclusiecriteria  
1727 [Breukink, 2006]. Drie RCT's werden gevonden, 12 cohort studies, 5 patiënt-controle onderzoeken, en  
1728 28 klinische series. Laparoscopische totale mesorectale excisie (LTME) resulteert in minder  
1729 bloedverlies (80 ml, p<0,05; 2 studies), snellere terugkeer naar een normaal dieet, minder pijn,  
1730 minder gebruik van narcotische middelen en minder immunologische reacties. Het lijkt waarschijnlijk  
1731 dat LTME is geassocieerd met een langere operatietijd en hogere kosten. Er werden geen  
1732

1733 significante verschillen gevonden wat betreft mortaliteit, morbiditeit, en naadlekkage. Resultaten voor  
1734 Kwaliteit van leven werden niet gerapporteerd.

1735 Twee recente RCT's, de LAFA studie (coloncarcinoom) en COREAN studie (rectumcarcinoom), die  
1736 na de genoemde reviews zijn gepubliceerd bevestigen de korte- termijnvoordelen van laparoscopie  
1737 [Vlug 2011, Kang 2010].

### 1738 **Langetermijn resultaten**

1739 Met betrekking tot totale overlevingskans op lokaal recidief en afstandsmetastasen kwam uit een  
1740 Cochrane review van twaalf studies geen significant verschil tussen laparoscopische en open  
1741 chirurgie, zowel voor colon- als rectumcarcinoom [Kuhry 2008]. Er waren echter methodologische  
1742 beperkingen voor wat betreft heterogeniteit van de follow-up periode en ontbrekende actuariële  
1743 overleving in 5 van de 9 relevante studie met exclusie van patiënten die 'lost to follow-up' waren. Het  
1744 is niet duidelijk hoe deze factoren de resultaten van de meta-analyse hebben beïnvloed.

1745 Een vergelijkbare kans op lokaal recidief werd zowel voor coloncarcinoom (4 studies; OR 0,84 (0,47-  
1746 1,52)) als rectumcarcinoom gevonden (4 studies; OR 0,81 (0,45-1,43)). Ook de kans op  
1747 afstandsmetastasen was niet statistisch significant verschillend tussen laparoscopische en open  
1748 resectie voor zowel colon- (OR 1,01 (0,76-1,34)) als rectumcarcinoom (OR 0,82 (0,55-1,22)). Met  
1749 betrekking tot het percentage totale tumor recidieven, resulteerde kwantitatieve analyse van zeven  
1750 studies in een gepoolde (niet significante) RR van 0,92 (95%BI: 0,74-1,14) [Araujo 2003; COST 2004;  
1751 Ciret 2000; Kaiser 2004; Lacey 2002; Leung 2004; Ztage 1997].

1752 Voor zowel kanker specifieke (8 studies; OR 0,84 (0,76-1,06)) als totale overleving (9 studies; OR  
1753 0,84 (0,70-1,00) werd geen verschil gevonden tussen laparoscopische en open chirurgie.

1754 Voor wat betreft littekenbreuken werd geen statistisch significant verschil gevonden (2 studies; 8% vs.  
1755 11%; OR 0,72 (0,38-1,37)), evenals voor re-operaties gerelateerd aan intraperitoneale adhesies (1  
1756 studie: 1,1% vs. 2,5%; OR 0,42 (0,08-2,18)). De data van de Nederlandse LAFA studie laten een  
1757 significant lager percentage littekenbreuken en adhesie gerelateerde dunne darmobstructie zien.

### 1758 Stadiëring

1759 Er werden 2 RCT's geïdentificeerd waarin een subgroep analyse werd gepresenteerd voor het  
1760 stadium van kanker en totale overleving [COST 2004; Leung 2004]. Beide studies rapporteerden  
1761 geen statistisch significant verschil voor overleving voor patiënten die laparoscopische chirurgie  
1762 ondergingen in vergelijking met open chirurgie voor de stadia I, II of III

### 1763 **Conversie**

1764 Subgroep analyses van RCT's suggereerden een negatieve uitkomst voor patiënten die conversie  
1765 ondergingen naar open chirurgie [Curet 2000; Gouillou 2005; Kiaser 2004], bestaande uit meer  
1766 bloedverlies, langere operatieduur, langere opnameduur en een hoger risico op tumorrecidieven  
1767 zonder effect op overleving. Methodologische beperkingen van deze analyses zijn vergelijking met  
1768 een geplande laparoscopische operatie in plaats van met een open operatie, en het eventuele  
1769 leercurve effect in oudere studies, ondanks een vastgestelde minimaal vereiste ervaring voor  
1770 deelname.

1771 Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen een preventieve (vroeg) conversie en een  
1772 reactieve (late) conversie [Yang 2010]. De preventieve conversie kan beschouwd worden als een  
1773 'diagnostische' laparoscopie gevolgd door een open resectie en lijkt geen negatief effect op de  
1774 uitkomst te hebben. Reactieve conversie volgend op een complicatie zoals bloeding of darmletsel, is  
1775 echter wel geassocieerd met een slechtere uitkomst.

1776 Conversiepercentages in de DSCA 2010 waren 15% en 13% voor respectievelijk colon- en  
1777 rectumcarcinoom. Vergelijking van 446 geconverteerde laparoscopische resecties met 4.287 open  
1778 resecties liet een nagenoeg identieke uitkomst zien zonder significante verschillen voor ligduur (OR  
1779 1,09; 0,86-1,39), complicaties (OR 1,05; 0,84-1,31), re-interventies (OR 0,78; 0,58-1,05), irradicaliteit  
1780 (OR 1,30; 0,76-2,23), lymfeklier aantal (OR 0,90; 0,70-1,16) en mortaliteit (OR 1,09; 0,66-1,80)  
1781 [Kolschoten 2012].

1786

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Laparoscopische colorectale chirurgie is in vergelijking met open chirurgie significant geassocieerd met een:
	<ul style="list-style-type: none"><li>• langere operatietijd (30 tot 60 min)</li><li>• sneller herstel van de darmfunctie</li><li>• snellere terugkeer naar normaal dieet</li><li>• kortere opnameduur (&gt;2 dagen).</li></ul>
	A1 Vardaluki 2005; Reza 2006 A2 Breukink 2006

1787

<b>Niveau 3</b>	Er lijkt minder postoperatieve pijn (5 vs. 6%, $p < 0,05$ ) te zijn na laparoscopische chirurgie in vergelijking met open chirurgie.
A2	Leung 2004

1788

<b>Niveau 1</b>	Er is geen significant verschil in overleving en ziektevrije overleving tussen laparoscopische chirurgie en open chirurgie voor zowel het coloncarcinoom als het rectumcarcinoom.
A1	Vardaluki 2005; Reza 2006; Kuhry 2008

1789

<b>Niveau 3</b>	De uitkomst van geconverteerde patiënten lijkt vergelijkbaar met die van primair open geopereerde patiënten op populatieniveau.
C	Kolfschoten 2012

1790

<b>Niveau 3</b>	Reactieve (late) conversie is, in tegenstelling tot preventieve (vroeg) conversie, geassocieerd met een slechtere uitkomst
C	Yang 2010

1791

1792

## Overige overwegingen

1793

### Kortere opnameduur

1794

Ten aanzien van de kortere opname duur bij laparoscopische colorectale chirurgie dient te worden opgemerkt dat in de bovenvermelde RCT's in alle gevallen sprake was van standaard perioperatieve zorg. De eveneens kortere opnameduur bij enhanced recovery programma's en het additionele effect van minimaal invasieve chirurgie wordt elders in deze richtlijn besproken (zie module 'peri-operatieve zorg'). De LAFA studie heeft evenwel aangetoond dat toepassing van de laparoscopische techniek een belangrijker aandeel in een kortere totale hospitalisatie heeft dan Enhanced Recovery programma's [Vlug 2011].

1800

1801

1802

### Leercurve en implementatie

1803

De laparoscopische techniek voor colorectale resecties is een moeilijke techniek. Chirurgen die deze techniek willen toepassen hebben een duidelijke leercurve die in de literatuur tussen de 30 tot 100 ingrepen beschreven wordt. Tekkis (2005) berekende voor het doorlopen van de leercurve van de individuele chirurg tenminste 50 procedures voor de laparoscopische behandeling van het coloncarcinoom. Dit getal zal waarschijnlijk hoger liggen voor de laparoscopische behandeling van het rectumcarcinoom. De resultaten van de DSCA hebben laten zien dat de introductie van de laparoscopische techniek voor het colorectaal carcinoom in Nederland veilig is verlopen. Continue evaluatie van de resultaten met terugkoppelingsinformatie in een landelijke audit lijkt essentieel voor kwaliteitsborging.

1810

1811

1812

1813 De oudere patiënt met comorbiditeit

1814 In de RCT's is in het algemeen een selectie opgetreden van relatief laag risico patiënten. Op basis  
1815 van case-matched vergelijkende studies lijkt juist laparoscopische resectie van voordeel voor hoog  
1816 risico patiënten [McCloskey 2007; da LuzMoreira 2010] Dit zou kunnen verklaren dat er op  
1817 populatieniveau wel een postoperatieve mortaliteitsreductie wordt gevonden na case-mix correctie, in  
1818 tegenstelling tot de RCT's [Kolfshoten 2012].

1819

1820

### Aanbevelingen

1821

Laparoscopische chirurgie kan veilig worden toegepast voor zowel het colon als rectumcarcinoom bij  
1822 adequate patiënt selectie, voldoende expertise, en adequate beeldapparatuur en instrumentarium.

1823

1824

Aangezien de leercurve van laparoscopische chirurgie lang is, dient de chirurg adequaat getraind te  
1825 zijn alvorens zelfstandig dit soort chirurgie uit te oefenen. Elk ziekenhuis dient aan minimumeisen te  
1826 voldoen, zoals vastgesteld door de beroepsvereniging, om minimaal invasieve colorectale resecties  
1827 veilig te kunnen uitvoeren.

1828

1829

Het besluit tot eventuele conversie dient bij voorkeur vroeg in de procedure te worden genomen,  
1830 aangezien reactieve conversie geassocieerd lijkt met een slechtere uitkomst.

1831

1832

Laparoscopische resectie van een colorectaal carcinoom wordt geadviseerd als alternatief voor de  
1833 open procedure indien beide technieken voor een patiënt geschikt geacht worden. De keuze voor een  
1834 open of laparoscopische resectie moet een gezamenlijk besluit van patiënt en chirurg zijn na  
1835 bespreking van de voor- en nadelen van beide technieken en de ervaring van de chirurg.

1836

## 5.3 Peri-operatieve zorg

1837

Het is algemeen aanvaard dat optimalisering van de peri-operatieve zorg cruciaal is voor de uitkomst  
1838 van zorg. Dit concept is vormgegeven binnen de ERAS programma's (*enhanced recovery after  
1839 surgery*). Binnen ERAS is de peri-operatieve zorg gestandaardiseerd op 20 items, met als doel een  
1840 versneld herstel en vermindering van complicaties. Vermindering van de stress respons, vroeg  
1841 herstel van de darmfunctie en het behoud van de immunologische functie liggen ten grondslag aan  
1842 het versnelde herstel zoals dit gezien wordt na minimaal invasieve chirurgie in combinatie met ERAS  
1843 [Veenhof 2012, Bree 2011]. Binnen ERAS worden er duidelijke streefdoelen (ontslagcriteria)  
1844 gedefinieerd die postoperatief bereikt dienen te worden.

1845

1846

In deze module wordt ingegaan op de direct perioperatieve zorg zoals dit in ERAS programma's is  
1847 omschreven. Voor een optimale voorbereiding in de poliklinische aanloop tot een electieve  
1848 colorectale resectie en de poliklinische nazorg wordt verwezen naar de module ondersteunende zorg,  
1849 waarin onder andere aandacht besteed wordt aan het optimaliseren van de pre-operatieve  
1850 voedingstoestand.

1851

1852

Er is al veel aandacht geweest voor implementatie van ERAS binnen de electieve colorectale  
1853 chirurgie in Nederland. Een doorbraak project tussen 2005 en 2009 in 33 ziekenhuizen liet een  
1854 significante daling van de opnameduur zien van 9 naar 6 dagen [Gillissen 2013].

1855

1856

Waarschijnlijk zijn niet alle items binnen ERAS even belangrijk voor de uitkomst. ERAS items die in  
1857 multivariabele analyse onafhankelijk geassocieerd waren met een korter ziekenhuisverblijf in de  
1858 LAFA studie [Vlug 2011] waren normaal postoperatief dieet (HR 1,87 (1,46-2,38)) en vroege  
1859 mobilisatie (HR 1,72 (1,34-2,20)). In het Nederlandse doorbraakproject waren de elementen die van  
1860 invloed waren op ziekenhuisverblijf het mobiliseren op dag 1, laxantia postoperatief en postoperatief  
1861 stoppen van intraveneuze vochttoediening [Gillissen 2013].

Engelse studies uit de groep van Rockall hebben laten zien dat type analgesie en geïndividualiseerd vochtbeleid cruciaal zijn [Levy 2011]. In een gerandomiseerde studie werden epidurale analgesie, spinale analgesie en PCA (patiënt controlled analgesia) vergeleken bij laparoscopische colorectale chirurgie [Levy 2011]. Functioneel herstel was significant sneller in de spinale analgesie en PCA groepen in vergelijking met de epidurale analgesie.

Door het achterwege laten van darmvoorbereiding en het continueren van water of koolhydraat verrijkte drank tot 2 uur voor de ingreep wordt uitdroging voorkómen. Geïndividualiseerd vochtbeleid tijdens de operatie en vermijden van overmatige NaCl infusie postoperatief bevordert het herstel van de darmfunctie [Levy 2011].

In de literatuur is gezocht naar de effectiviteit van ERAS bij zowel open als laparoscopische colorectale chirurgie en de doelmatigheid hiervan.

### Effectiviteit

Voor beoordeling van de effectiviteit van ERAS ten aanzien van ligduur, complicaties, heropnames, mortaliteit en kwaliteit van leven ten opzichte van conventionele peri-operatieve zorg zijn na selectie een Cochrane review uit 2011 en 6 nadien verschenen RCT's geïnccludeerd. De RCT van Vlug (2011) was een 4 armige studie die voor dit doel is opgesplitst in twee delen op basis van de chirurgische benadering (open / laparoscopisch)

In onderstaande tabel zijn de belangrijkste uitkomsten weergegeven:

Studie	Lap/ open	N <sup>1</sup>	Ligduur <sup>2</sup> (dagen)	Complicaties <sup>3</sup> (%)	Heropnames (%)	Sterfte (%)
Cochrane 2011 <sup>4</sup>	open	119 : 118	-2,9 verschil*	28,6 vs. 56,8*	3,4 vs. 4,2	0,8 vs. 2,5
Ren 2012	open	299 : 298	5,7 vs. 6,6*	9,7 vs. 9,4	NV	0 vs. 0
Vlug 2011	lap	100 : 109	5 vs. 6*	34,0 vs. 33,9	6,0 vs. 6,4	2,0 vs. 1,8
Vlug 2011	open	93 : 98	6 vs. 7*	46,2 vs. 41,8	7,5 vs. 7,1	4,3 vs. 2,0
G Wang 2012	lap	49 : 50	4 vs. 5*	12,2 vs. 20,0*	4,1 vs. 6,0	2,0 vs. 0
Q Wang 2012	lap	40 : 38	5,5 vs. 7*	5,0 vs. 21,1*	NV	NV
G Wang 2011	NV	106 : 104	5 vs. 7*	18,9 vs. 37,5*	3,8 vs. 8,7	1,9 vs. 1,0
Yang 2012	open	32 : 30	6 vs. 11,7*	18,8 vs. 40,0*	0 vs. 0	NV

<sup>1</sup>aantal patiënten geanalyseerd in elke arm (ERAS:conventioneel)

<sup>2</sup>postoperatief ziekenhuisverblijf

<sup>3</sup>totaal gerapporteerde complicaties ongeacht ernst van de complicatie

<sup>4</sup>op basis van 4 RCT's

NV=niet vermeld

\*p<0,05

Zowel de Cochrane review als de 6 RCT's vonden een significante reductie in postoperatief ziekenhuis verblijf met een reductie variërend tussen de 1 en 6 dagen. In 2 van de 3 RCT's waarin de patiënten laparoscopisch werden geopereerd bedroeg dit verschil 1 dag en in de 3<sup>e</sup> RCT anderhalve dag. Met uitzondering van 2 RCT's werd een significante reductie gevonden in het totaal aantal complicaties. In de Cochrane review bleek dit significante verschil gebaseerd op een reductie van mineure complicaties (zoals wondinfectie), terwijl er geen verschil was in majeure complicaties (zoals naadlekkage). In geen van de studies werden significante verschillen gevonden voor het aantal heropnames of postoperatieve sterfte.

Eén studie had als uitkomstmaat kwaliteit van leven, gemeten met de Short-Form 36 en Gastro-Intestinal Quality of Life Index (GIQLI) [Vlug 2011]. Op beide schalen was er op geen enkel meetpunt een significant verschil tussen de 4 groepen.

### Doelmatigheid

1903  
1904  
1905  
1906  
1907  
1908  
1909  
1910  
1911  
1912  
1913  
1914  
1915  
1916  
1917  
1918  
1919  
1920  
1921  
1922  
1923

Voor het vaststellen van de doelmatigheid van ERAS werd 1 economische evaluatie geïnccludeerd [Sammour 2010]. Dit betrof een prospectieve cohortstudie die vergeleken werd met een individueel gematchte historische controlegroep. Het betrof electieve open colon chirurgie. De kosten die in de evaluatie werden meegenomen waren gerelateerd aan programmaontwikkeling, voorlichtingsmateriaal, medicatie, verzorging, complicaties, heropnames en poliklinische kosten. Er werd geen sensitiviteitsanalyse uitgevoerd en het prijsjaar werd niet genoemd. De kosten werden helder uitgesplitst in eenheden van zorggebruik, kosten per unit zorggebruik en totale kosten van zorggebruik.

De totale kosten en de per patiënt kosten waren lager in de ERAS groep dan in de controlegroep. De per patiënt kosten van het ERAS programma waren NZ\$ 16.052,35 (ongeveer € 10.000,-) en van de controlegroep NZ\$ 22.929,74 (ongeveer € 14.500,-). De grootste verschillen werden gevonden in de kosten voor complicaties en intra-operatief- en postoperatief vloeistofgebruik.

Onder de gevonden RCT's waren er 2 die kosten hadden opgenomen, maar dit waren geen volledige economische evaluaties. In de studie van Ren (2012) waren de postoperatieve kosten per patiënt in de ERAS groep \$ 548,40 (±\$ 223,10) en \$ 804,00 (±\$ 288,70) in de controlegroep (p<0,001), zonder verschil in preoperatieve en chirurgische kosten. In de studie van Vlug (2011) werd geen verschil in kosten gevonden tussen de 4 groepen (lap/ERAS vs. open/ERAS vs. lap/conventioneel vs. open/conventioneel).

**Conclusies**

<b>Niveau 1</b>	Toepassing van een ERAS programma voor electieve colorectale chirurgie leidt tot een vermindering van de duur van het postoperatief ziekenhuisverblijf na open chirurgie (0,9 tot 5,7 dagen).	
	A1	Cochrane 2011
	A2	Ren 2012; Vlug 2011

1924

<b>Niveau 2</b>	Toepassing van een ERAS programma voor electieve colorectale chirurgie leidt tot een vermindering van de duur van het postoperatief ziekenhuisverblijf na laparoscopische chirurgie (1-1,5 dagen).	
	A2	Vlug 2011
	B	Wang G 2012; Wang Q 2012

1925

<b>Niveau 1</b>	Toepassing van een ERAS programma voor electieve colorectale chirurgie leidt tot een reductie van mineure complicaties, maar niet van majeure complicaties.	
	A1	Cochrane 2011

1926

<b>Niveau 1</b>	Toepassing van een ERAS programma verhoogt het aantal heropnames niet.	
	A1	Cochrane 2011
	A2	Vlug 2011
	B	Yang 2012; Wang G 2012; Wang G 2011

1927

<b>Niveau 1</b>	Er is geen verschil in postoperatieve mortaliteit tussen ERAS en conventionele peri-operatieve zorg.	
	A1	Cochrane 2011
	A2	Vlug 2011
	B	Yang 2012; Wang G 2012; Wang G 2011

1928

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat ERAS op middellange termijn kosteneffectief is door verminderd gebruik van middelen in de postoperatieve periode in vergelijking met conventionele perioperatieve zorg.
	B      Sammour 2010

1929

1930

### **Overige overwegingen**

1931

#### Samenstelling van het ERAS programma

1932

Het is onduidelijk in hoeverre elk afzonderlijk item van het ERAS programma bijdraagt aan de verbeterde uitkomst van zorg. Ook waren in sommige studies enkele ERAS items reeds onderdeel geworden van de conventionele zorg. De samenstelling van het ERAS programma is ook in beweging. Een hoge thoracale epiduraal was initieel onderdeel van ERAS, maar wordt bij laparoscopische chirurgie in toenemende mate vervangen door PCA met opioïden. Daarnaast wordt in toenemende mate het gebruik van NSAID's vermeden vanwege mogelijk verhoogd risico op naadlekkage [Burton 2013]. Ook nieuwe items zijn onderwerp van studie zoals het effect van kauwgom en koffie op postoperatief herstel van de darmfunctie.

1933

1934

1935

1936

1937

1938

1939

De toepasbaarheid van ERAS voor specifieke patiënten is niet goed onderzocht. Mogelijk zijn bepaalde elementen binnen ERAS voor een individuele patiënt niet haalbaar of misschien zelfs niet wenselijk. Hierbij valt te denken aan mogelijk ongunstige effecten van direct normale orale intake postoperatief na een omentumplastiek of multiviscerale resectie met hoge kans op gastroparese. Algemene streefdoelen binnen een ERAS programma kunnen voor de oudere fragiele patiënt niet haalbaar zijn en misschien zelfs contraproductief werken.

1940

1941

1942

1943

1944

1945

1946

#### Naleving van ERAS

1947

Het is belangrijk om aandacht te hebben voor de naleving van ERAS items. In de LAFA studie was deze naleving gemiddeld 75% [Vlug 2011]. Gebleken is dat de winst die gezien wordt na implementatie van een ERAS programma in de tijd verloren kan gaan. Daarom is het belangrijk na implementatie bij voortdurende naleving hiervan onder de aandacht te brengen en uitkomst van zorg te blijven monitoren.

1948

1949

1950

1951

1952

1953

#### Functioneel herstel versus ligduur

1954

Tijd tot functioneel herstel is eigenlijk een beter eindpunt voor evaluatie van ERAS dan de duur van het postoperatief ziekenhuisverblijf. Hierbij wordt nagegaan op welk moment na de operatie de patiënt voldoet aan vooraf vastgestelde ontslagcriteria. In de Nederlandse studie van Vlug was er een verschil van 0,5 tot 1,5 dagen tussen het voldoen aan de ontslagcriteria en het daadwerkelijke ontslag [Vlug 2011]. Verwachtingen en andere patiënt gebonden factoren evenals cultureel maatschappelijke factoren kunnen verklaren dat de ligduur langer kan zijn dan de tijd tot functioneel herstel. Ook worden hiermee verschillen in ligduur in de literatuur verklaard.

1955

1956

1957

1958

1959

1960

1961

1962

Individuele aanpassingen in een ERAS programma kunnen worden overwogen voor hoog-risico groepen, zoals uitgebreide chirurgie (multiviscerale resectie / omentumplastiek) of de oudere, fragiele patiënt, hoewel geen data beschikbaar zijn over de toepasbaarheid en generaliseerbaarheid van ERAS voor specifieke subgroepen van patiënten.

1963

1964

1965

1966

1967

### **Aanbevelingen**

Een enhanced recovery after surgery (ERAS) programma dient te worden toegepast voor optimale perioperatieve zorg bij electieve colorectale resecties.

1968

1969

1970



1971 **5.4 Obstructief coloncarcinoom**

1972 Het obstructief coloncarcinoom, vooral indien linkszijdig gelokaliseerd, kent enkele belangrijke  
 1973 klinische dilemma's. Resectie in het acute stadium kan gepaard gaan met verhoogde morbiditeit en  
 1974 mortaliteit en een hoge kans op een stoma. Voor de introductie van de stent was een deviërend  
 1975 colostoma het alternatief voor acute resectie, maar met veel stoma gerelateerde problemen. Na het  
 1976 aanleggen van een colostoma volgde later een electieve resectie met sluiten van het colostoma (2-  
 1977 stage) of resectie met nog in situ laten van het colostoma gevolgd door sluiten colostoma (3-stage).  
 1978

1979 De stent leek alle problemen van gecompliceerde acute chirurgie en multipale chirurgische  
 1980 procedures op te gaan lossen. De eerste retrospectieve cohort series waren veelbelovend [Watt  
 1981 2007, Tilney 2007]. Naar aanleiding hiervan werden in Nederland een 2-tal RCT's geïnitieerd: de  
 1982 Stent-in I (palliatieve setting) [van Hooft 2008] en Stent-in II studie (curatieve setting als 'bridge to  
 1983 surgery') [van Hooft 2011]. In de Stent-in I zorgden stent gerelateerde complicaties, voornamelijk  
 1984 perforaties, voor voortijdig beëindiging van de inclusie. De Stent-in II studie werd gestopt vanwege  
 1985 een vermeend hogere morbiditeit in de stent arm. Voor wat betreft de oncologische uitkomst zijn er  
 1986 aanwijzingen voor een verhoogde kans op locoregional recidief en slechtere overleving na stenting  
 1987 [Sabbagh 2013]. Er wordt gesuggereerd dat stent gerelateerde perforaties hier een belangrijke rol bij  
 1988 spelen.  
 1989

1990 In Nederland blijkt op basis van de meest recente registratie (2009-2011) in de DSCA (Dutch Surgical  
 1991 Colorectal Audit) acute resectie de meest toegepaste behandeling (79%) voor het linkszijdig  
 1992 obstructief coloncarcinoom; een stent werd in 13% en een deviërend stoma gevolgd door electieve  
 1993 resectie in 8% toegepast. De terughoudendheid met stent plaatsen is mogelijk gerelateerd aan de  
 1994 resultaten van de eerder genoemde Nederlandse studies.  
 1995

1996 De meerwaarde van een stent of deviërend colostoma ten opzichte van acute resectie met of zonder  
 1997 primaire anastomose bij acute obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom werd onderzocht in de  
 1998 literatuur. Het rechtszijdig obstructief coloncarcinoom is buiten beschouwing gelaten vanwege de zeer  
 1999 beperkte relevante literatuur die beschikbaar is.  
 2000

2001 **Stent versus acute resectie**

2002 Er werden 7 RCT's gevonden die een stent met acute chirurgie vergeleken. Twee van de 7 RCT's  
 2003 includeerden uitsluitend patiënten in de curatieve setting, drie studies met het merendeel in de  
 2004 curatieve setting en 1 studie includeerde alleen palliatieve patiënten. Vier van de 7 RCT's werden  
 2005 vroegtijdig gestopt: meer naadlekkage na 1-stage acute resectie met anastomose en colon lavage  
 2006 [Alcantara 2011], stent perforaties (n=2) en hoog percentage technisch falen van de stentplaatsing  
 2007 (53%) [Pirlet 2011], en hoog complicatie percentage in de stent groep [van Hooft 2008 en 2011]. De  
 2008 studie van Sankararajay (2005) was een interim analyse en werd alleen beschreven in een abstract.  
 2009 Plaatsing van de stent was technisch succesvol bij 112 van de 155 patiënten (72%).  
 2010

2011 De studiekarakteristieken en peri procedurele uitkomsten ( $\leq 30$  dagen) zijn in onderstaande tabel  
 2012 weergegeven:  
 2013

Studie	n	Curatief of palliatief	Stent geplaatst	interventie	Peri-procedurele uitkomst	
					morbiditeit (%)	sterfte
Alcantara 2011	28	Curatief <sup>1</sup>	15/15 (100%)	Stent + 1-stage open resectie vs. acute 1-stage open resectie met colon lavage	13,3 vs. 53,8% <sup>2</sup> (p=0,04)	0 vs. 1 (p=0,46)
Cheung 2009	48	Gemengd <sup>3</sup>	20/24 (83%)	Stent + lap resectie vs.	8,3 vs. 33,3%	0 vs. 0

				acute open resectie	(p=0,04) <sup>4</sup>	(ns)
Ho 2012	39	Gemengd <sup>3</sup>	14/20 (70%)	Stent + lap/open resectie vs. acute open resectie	35 vs. 58% (p=0,15) <sup>6</sup>	0 vs. 3 (ns)
Pirlet 2011	60	Curatief	14/30 (47%)	Stent + open resectie vs. acute open resectie	23 vs. 23% (p=1,00) <sup>6</sup>	3 vs. 1 (ns)
Sankararajay 2005	19	Gemengd <sup>6</sup>	7/9 (78%)	Stent +/- electieve resectie vs. acute resectie	24 + 14% vs. 66% <sup>8</sup>	1 vs. 1 (ns)
van Hooft 2008	21	Palliatief	9/10 (90%)	Stent vs. acute resectie of devierend colostoma	18 <sup>9</sup> vs. 0% (ns)	2 vs. 0 (ns)
van Hooft 2011	98	Curatief	33/47 (70%)	Stent + open resectie vs. acute open resectie	Ng	5 vs. 5 (ns)

Afkortingen: ng: niet gerapporteerd; nvt: niet van toepassing; ns: niet significant; lap: laparoscopisch

<sup>1</sup> Patiënten met een niet te verwijderen tumor werden geëxcludeerd; de 4 patiënten met een stadium IV tumor hadden resectabele levermetastasen die later werden verwijderd

<sup>2</sup> Infecties, lekkage van de anastomose, en/of re-operatie

<sup>3</sup> Niet gerapporteerd. 25-26% van de patiënten had een stadium IV tumor

<sup>4</sup> Wond infecties

<sup>5</sup> Tot 60 dagen na operatie

<sup>6</sup> Intra-abdominale complicaties

<sup>7</sup> Niet gerapporteerd. 57% van de stent patiënten werd uiteindelijk electief geopereerd

<sup>8</sup> Aantallen niet gerapporteerd. In de stent groep had 24% van de patiënten een morbiditeit na stent plaatsing + 14% na electieve chirurgie

<sup>9</sup> Perforaties

De uitkomsten gedurende de langst beschikbare follow-up van de 7 RCT's waren als volgt:

Studie	n	FU	Stent gerelateerde perforatie		Morbiditeit	Permanent stoma	Ziektevrije overleving	Langetermijn overleving
			Klinisch	Occult <sup>1</sup>				
Alcantara 2011	28	37,6 mnd	0/24 (0%)	ng	13,3 vs. 53,8% (p=0,04) <sup>2</sup>	1 vs. 4% (ns)	Geen verschil tussen groepen (p=0,06) <sup>3</sup>	Geen significant verschil tussen groepen <sup>4</sup>
Cheung 2009	48	Ng	0/20 (0%)	ng	8,3 vs. 33,3% (p=0,04) <sup>5,2</sup>	0 vs. 25% (p=0,03)	Ng	Ng
Ho 2012	39	60 dgn	0/20 (0%)	ng	35 vs. 58% (p=0,15) <sup>2,6</sup>	1 vs. 2% (ns)	Ng	Ng
Pirlet 2011	60	Ng	2/30 (7%)	8/14 (57%)	23 vs. 23% (p=1,00) <sup>2,7</sup>	9 vs. 8% (ns)	Ng	Ng
Sankararajay 2005	19	12 mnd	ng	ng	24 + 14% vs. 66% <sup>2,8</sup>	Ng	Ng	54 vs. 57%
Van Hooft 2008	21	1 jaar	6/10 (60%) <sup>9</sup>	nvt	82% vs. 9,1%	0 vs. 20% (ns)	Nvt	38 vs. 56 dagen (p=0,68)
van Hooft 2011	98	6 mnd	6/47 (13%)	3/31 (10%)	53,2 vs. 45,1%	27 vs. 34% (p=0,35)	Ng	38/47 (81%) vs. 42/51 (82%)

Afkortingen: FU= follow-up; ng: niet gerapporteerd; nvt: niet van toepassing; ns: niet significant

<sup>1</sup> perforaties gevonden bij pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat met stent in situ

<sup>2</sup> Peri-procedurele morbiditeit

<sup>3</sup> Data niet gerapporteerd

<sup>4</sup> Data niet gerapporteerd, wel in een figuur weergegeven waarbij de overleving na 60 maanden ongeveer 57% vs. 70% lijkt

<sup>5</sup> Wondinfecties

<sup>6</sup> Na 1 jaar

2014  
2015  
2016  
2017  
2018  
2019  
2020  
2021  
2022  
2023  
2024  
2025  
2026  
2027

2028  
2029  
2030  
2031  
2032  
2033  
2034

2035  
2036  
2037  
2038  
2039  
2040  
2041  
2042  
2043  
2044  
2045  
2046  
2047  
2048  
2049  
2050  
2051  
2052  
2053  
2054  
2055  
2056  
2057  
2058  
2059  
2060  
2061  
2062  
2063  
2064  
2065  
2066  
2067  
2068  
2069  
2070  
2071  
2072  
2073  
2074  
2075  
2076  
2077  
2078  
2079  
2080  
2081  
2082  
2083  
2084  
2085  
2086  
2087

<sup>7</sup> Intra-abdominale complicaties

<sup>8</sup> Aantallen niet gerapporteerd. In de stent groep had 24% van de patiënten een morbiditeit na stent plaatsing + 14% na electieve chirurgie

<sup>9</sup> 4/6 perforaties traden op meer dan 30 dagen na stent plaatsing

Bij meta-analyse van de trials die stent met acute resectie vergeleken was het percentage definitief colostoma lager in de stent groep, maar niet statistisch significant (OR 0,70; 0,37-1,31). Voor wat betreft peri-procedurele sterfte (waarbij in de stent groepen ook de sterfte t.g.v. electieve chirurgie werd meegeteld) werd geen verschil gezien tussen stent en acute chirurgie (OR 1,09; 0,43-2,72). Er werd geen meta-analyse gemaakt van de sterfte op langere termijn, omdat die verschillend werd gerapporteerd door de zes trials die hierover rapporteerden.

In een meta-analyse van acht van de negen trials werd er minder peri-procedurele morbiditeit gezien in de stent groepen (OR) 0,45; 95%BI: 0,23-0,90). De morbiditeit op lange termijn werd in vier trials beschreven (vijf trials beschreven slechts de peri-procedurele morbiditeit). In een meta-analyse van trials die een stent met acute resectie vergeleken, van alle gegevens over morbiditeit, werd na de langst beschikbare follow-up geen verschil meer gezien in morbiditeit tussen patiënten die met een stent werden behandeld of patiënten die met acute chirurgie werden behandeld (OR 0,76; 95%BI: 0,25-2,32). Eén trial die verder keek dan de peri-procedurele periode rapporteerde veel morbiditeit in de stent groep [van Hooft 2008]: negen van de 11 patiënten die gerandomiseerd werden in de stent groep kende een complicatie, waarvan zes patiënten een perforatie ontwikkelden (vier van de zes na de peri-procedurele periode).

Perforaties van de stent  $\leq$ 30 dagen na plaatsing kwam in drie van de zes trials die dat beschreven voor: bij respectievelijk twee (7%), twee (20%) en zes (13%) van de patiënten [Pirlet 2011, van Hooft 2008, van Hooft 2011]. Dat is bij tien van de 151 pogingen tot plaatsing of succesvol geplaatste stents (7%). Perforaties van de stent op de langere termijn werd in 1 trial beschreven bij 4 patiënten (40%) [van Hooft 2008]. Daarmee is het totale percentage aan klinische stent gerelateerde perforaties 9% (14/151). In twee trials werden daarnaast nog occulte perforaties gevonden in het resectie preparaat: bij 8/14 en 3/31 resecties met stent in situ [Pirlet 2011, van Hooft 2011]. Het eventueel voorkomen van occulte perforaties werd niet gerapporteerd in de overige 5 trials. Het percentage occulte perforaties berekend over 2 trials die dit rapporteerden is daarmee 24% (11/45).

### **Deviërend colostoma versus acute resectie**

Er werd één gerandomiseerde studie gevonden waarin acute resectie werd vergeleken met een deviërend colostoma. Kronborg randomiseerde tussen 1978 en 1993 121 patiënten: bij 58 patiënten werd een laparotomie gedaan en een colostoma aangelegd [Kronborg 1995]. In tweede instantie werd dan een resectie verricht met anastomose. Bij de andere 63 patiënten werd direct een resectie verricht met een colostoma, waarna in tweede instantie een anastomose werd gemaakt. Bij zeven van de 63 patiënten werd tijdens de resectie een anastomose aangelegd (protocol schending). Bij 17 van de 121 patiënten was de diagnose kanker ontdekt (11 vs. 6 patiënten).

Er werd geen verschil tussen beide groepen gevonden voor wat betreft het aantal patiënten dat één of meer complicaties ondervond (31 vs. 42,  $p=0,19$ ) en de postoperatieve mortaliteit was 11 vs. 8 (na twee laparotomieën voor beide groepen).

Na 4 maanden tot 15 jaar follow-up werd een permanent colostoma minder vaak gezien bij patiënten die een gestadige resectie wegens kanker ondergingen en in leven bleven (3/35 vs. 14/50,  $p=0,05$ ) [Kronberg 1995]. Voor wat betreft de kanker-specifieke overleving op lange termijn werd geen significant verschil gezien (data niet gerapporteerd).

### **Stent versus deviërend colostoma**

Twee RCT's vergeleken stent versus een electief geplaatst colostoma in de palliatieve setting [Fiori 2004; Xinopoulos 2011]. Eén van de twee studies werd vroegtijdig gestopt vanwege gunstige uitkomsten van de stent na 22 van de geplande 30 patiënten [Fiori 2004].

2088  
2089  
2090  
2091

De studiekarakteristieken en peri procedurele uitkomsten ( $\leq 30$  dagen) zijn in onderstaande tabel weergegeven:

Studie	n	interventie	Peri-procedurele uitkomst	
			morbiditeit (%)	sterfte
Fiori 2004	22	Stent vs. electief deviërend colostoma	0 vs. 10% (ns)	0 vs. 0 (ns)
Xinopoulos 2011	30 <sup>1</sup>	Stent vs. electief deviërend colostoma	0 vs. 0% (ns)	0 vs. 0 (ns)

<sup>1</sup> 6/30 patiënten met een cervixcarcinoom

2092  
2093  
2094

De uitkomsten gedurende de langst beschikbare follow-up waren als volgt:

Studie	n	Follow-up	Stent perforatie	Morbiditeit	Permanent stoma	Overleving
Fiori 2004	22	Tot aan sterfte	0%	36 vs. 36% (ns)	Ng	297 vs. 280 dagen (ns)
Xinopoulos 2011	30	Tot aan sterfte	0%	40 vs. 0% <sup>1</sup>	1 vs. 15	21,4 vs. 20,9 weken (ns)

<sup>1</sup> 6/15 patiënten hadden ingroei van de tumor in het lumen van de stent, behandeld met laser. Eén van deze zes patiënten had later een extrusie van de stent via de anus, getal1 stent 2 colostoma

2095  
2096  
2097  
2098

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom geeft een stent minder peri-procedurele morbiditeit, maar evenveel morbiditeit in vergelijking met een acute resectie wanneer ook verder dan de peri-procedurele periode wordt gekeken.  B Alcantara 2011; Cheung 2009; Ho 2012; Pirlet 2011; Sankararajay 2005; van Hooft 2011
-----------------	---

2099

<b>Niveau 2</b>	Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom is de kans op een definitief colostoma niet significant verschillend tussen stent als overbrugging naar electieve resectie en acute resectie.  B Cheung 2009; Ho 2012; Pirlet 2011; van Hooft 2011
-----------------	--

2100

<b>Niveau 2</b>	Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom geeft een stent evenveel peri-procedurele sterfte als een acute resectie  B Alcantara 2011; Cheung 2009; Ho 2012; Pirlet 2011; Sankararajay 2005; van Hooft 2011
-----------------	--

2101

<b>Niveau 2</b>	Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom is de kans op een klinisch manifeste perforatie bij (poging) tot stentplaatsing 7%.  B Alcantara 2011; Cheung 2009; Ho 2012; Pirlet 2011; van Hooft 2008; van Hooft 2011
-----------------	--

2102

<b>Niveau 2</b>	Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom is de kans op een occulte perforatie op basis van pathologisch onderzoek van een resectiepreparaat met stent in situ 24%.  B Pirlet 2011; van Hooft 2011
-----------------	--

2103

<b>Niveau 3</b>	Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom lijkt het percentage periprocedurele complicaties bij patiënten die een gestadige of een acute resectie ondergaan niet verschillend.
	B Kronborg 1995

2104

<b>Niveau 3</b>	Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom lijkt een gestadige operatie (2- of 3-stage) minder vaak te resulteren in een permanent colostoma in vergelijking met een acute resectie.
	B Kronborg 1995

2105

<b>Niveau 3</b>	De periprocedurele sterfte en kanker-specifieke sterfte op lange termijn lijkt niet te verschillen tussen laparotomie met initieel alleen devierend colostoma of een acute resectie.
	B Kronborg 1995

2106

2107

### **Overige overwegingen**

2108

#### Linkszijdig versus rechtszijdig obstructief coloncarcinoom

2109

Deze paragraaf is bewust toegespitst op het linkszijdig obstructief coloncarcinoom, over het rechtszijdig obstructief coloncarcinoom is zeer beperkt literatuur beschikbaar. De voorkeursbehandeling bij rechtszijdige lokalisatie is acute resectie met of zonder primaire anastomose. Toepassing van de stent is beperkt in het rechtzijdige colon en vormt veelal een kleine subgroep binnen de cohort series, waarover geen separate uitspraken kunnen worden gedaan.

2110

2111

2112

2113

2114

2115

#### Preoperatieve beeldvorming

2116

Voor de besluitvorming bij het obstructieve coloncarcinoom is het belangrijk om geïnformeerd te zijn over de uitgebreidheid van de primaire tumor en al dan niet aanwezige metastasen. Een CT abdomen, zo mogelijk met rectaal contrast, is daarom essentieel in de diagnostiek van patiënten die zich presenteren met een obstruerend coloncarcinoom.

2117

2118

2119

2120

Als metastasen aanwezig zijn is ook de uitgebreidheid van metastasen relevant. Alleen bij een patiënt met een zeer slechte prognose is een stent de behandeling van voorkeur. Indien nog systemische behandeling mogelijk is dient een colostoma te worden overwogen, gezien de kans op perforaties op langere termijn onder chemotherapie, waarbij vooral het perforatierisico is verhoogd bij toevoeging van angiogenese remmers (bevacizumab) [Manes 2011].

2121

2122

2123

2124

2125

#### Oncologische veiligheid van de stent als brug tot electieve resectie

2126

Van de beschreven RCT's zijn vooralsnog geen data beschikbaar om de oncologische veiligheid van stenting in de curatieve setting te bepalen. Het niet te verwaarlozen percentage perforaties van de stent verhoogt theoretisch de kans op locoregionaal recidief. Op basis van een recent gepubliceerde vergelijkende niet gerandomiseerde studie [Sabbagh 2013] lijkt er een nadeel te zijn ten aanzien van locoregionale recidivering en overleving voor de stent als bridge to surgery in vergelijking met acute resectie. Initiële data van langetermijn follow-up van de Nederlandse Stent-in II studie lijken hiermee in overeenstemming te zijn (ongepubliceerd). Hoewel hieraan nog geen definitieve conclusies kunnen worden verbonden dient dit betrokken te worden in de besluitvorming over eventuele stent plaatsing in de curatieve setting.

2127

2128

2129

2130

2131

2132

2133

2134

2135

2136

#### Minimaal invasief aangelegd devierend colostoma

2137

In de beschreven gerandomiseerde studie werd het devierend colostoma via een laparotomie aangelegd. Dit kan echter met veel minder kans op morbiditeit worden uitgevoerd via een kleine dwarse incisie rechts paramediaan in de bovenbuik. Hoewel het dubbelloops transversostoma een

2138

2139

2140

2141 moeilijk verzorgbaar stoma is met veel stoma gerelateerde problemen zoals prolaps, lijkt dit  
2142 desondanks een bruikbaar alternatief voor stenting bij hoog risico patiënten waarbij afgezien wordt  
2143 van acute resectie, maar nog wel een electieve resectie wordt overwogen. Eventueel kan het  
2144 transversostoma dan ten tijde van de electieve resectie worden opgeheven (2-stage).  
2145

#### 2146 Timing tussen stent of deviërend stoma en uitgestelde resectie

2147 Er zijn geen data om een onderbouwd advies te geven over het meest geschikte interval tot resectie  
2148 na een stent of deviërend colostoma. Dit interval varieert tussen de 2 dagen en de 4 weken in de  
2149 literatuur, maar is meestal ongeveer 1 week.

2150 De timing van resectie zal ook afhangen van:

- 2151 • de mate van distensie;
- 2152 • het succes van desouflatie;
- 2153 • herstel van de darmfunctie;
- 2154 • de conditie van de patiënt.

2155 Een niet gerandomiseerde vergelijkende studie tussen resectie binnen 10 dagen of na een langer  
2156 tijdsinterval vanaf aanleggen colostoma liet gunstiger resultaten voor vroege resectie zien,  
2157 waarschijnlijk op basis van patiëntselectie [Yang 2012].  
2158

#### 2159 Leeftijd gerelateerde uitkomst

2160 In de beschreven RCT's zijn geen separate uitkomsten beschikbaar voor hoge leeftijd en/of ernstige  
2161 comorbiditeit. Anders dan in RCT's geven populatie studies meer inzicht in ongeselecteerde  
2162 patiëntgroepen. In de DSCA werd een opvallend verschil in postoperatieve sterfte na acute resectie  
2163 gezien bij een afkappunt van 70 jaar:  
2164 mortaliteit 10/450 (2%) bij leeftijd <70 jaar; mortaliteit 71/544 (13%) bij een leeftijd ≥70 jaar  
2165 (ongepubliceerde data).  
2166

#### 2167 **Aanbevelingen**

2168 Bij patiënten die zich presenteren met obstructieklachten meest waarschijnlijk op basis van een  
2169 obstruerend coloncarcinoom wordt geadviseerd om een CT abdomen te verrichten om de  
2170 uitgebreidheid van de primaire tumor en eventuele metastasen vast te stellen.  
2171

2172 Bij een linkszijdig obstructief coloncarcinoom bij een patiënt zonder verhoogd operatierisico en  
2173 curatieve intentie dient een acute resectie met eindstandig colostoma of acute resectie met  
2174 anastomose en eventueel deviërend ileostoma te worden uitgevoerd.  
2175

2176 Bij een linkszijdig obstructief coloncarcinoom kan een deviërend colostoma, bijvoorbeeld via een  
2177 kleine dwarse incisie in de rechter bovenbuik, worden overwogen als overbrugging naar electieve  
2178 resectie bij een verhoogd operatierisico.  
2179

2180 Het gebruik van een stent als overbrugging naar electieve resectie dient te worden overwogen bij een  
2181 verhoogd operatierisico indien dit technisch haalbaar lijkt en er de juiste expertise aanwezig is, daarbij  
2182 het risico op perforatie met mogelijk oncologisch nadeel in acht nemend.  
2183

2184 Bij een patiënt met een obstructief linkszijdig coloncarcinoom en uitgebreide metastasering met een  
2185 beperkte levensverwachting dient plaatsing van een stent ter palliatie te worden overwogen. Indien  
2186 een dergelijke patiënt nog kandidaat is voor systemische therapie lijkt een deviërend colostoma de  
2187 voorkeur te hebben.

## 2188 5.5 Multimodale behandeling Bij T4 coloncarcinoom

2189 Bij resectie van een T<sub>4</sub> coloncarcinoom bestaat het risico dat tumorweefsel (microscopisch of  
2190 macroscopisch) achter blijft dat weer kan uitgroeien tot een lokaal recidief. Een R0 resectie is een  
2191 belangrijke voorspeller voor de overleving [Croner 2009].  
2192

2193 Om preoperatief vast te stellen of een tumorresectie met tumorvrije marges verkregen kan worden  
2194 dient ter stadiëring een CT-scan van het abdomen gemaakt te worden, gevolgd door bespreking van  
2195 de patiënt in een multidisciplinair team (MDT). Deze preoperatieve beoordeling is essentieel voor:

- 2196 • het stellen van een eventuele indicatie voor neoadjuvante therapie;
- 2197 • om de kans op een R0 resectie te vergroten;
- 2198 • de chirurgische planning ten aanzien van noodzakelijke expertise (uroloog, gynaecoloog, HPB  
2199 chirurg).

2200  
2201 De plaats van radiotherapie in de behandeling van het T<sub>4</sub> coloncarcinoom heeft analogie met het  
2202 rectumcarcinoom. Neoadjuvante radiotherapie kan downstaging bewerkstellingen en de rol van  
2203 postoperatieve radiotherapie bij een irradicale resectie is onduidelijk.  
2204

2205 Studies naar adjuvante radiotherapie met of zonder concurrent chemotherapie na een radicale  
2206 resectie van een T<sub>4</sub> coloncarcinoom dateren uit een tijdperk van voor 2000 zonder moderne  
2207 systemische chemotherapie. De enige gerandomiseerde studie vergeleek adjuvante chemoradiatie  
2208 (45 Gy radiotherapie eventueel met 5,4 Gy boost; fluorouracil en levamisole) met adjuvante  
2209 chemotherapie (fluorouracil en levamisole) bij 187 patiënten met T<sub>3</sub> of T<sub>4</sub> coloncarcinoom (81% van  
2210 de patiënten had stadium T<sub>4</sub>) [Martenson 2004]. Zowel de 5-jaars overleving (58% indien  
2211 chemoradiatie; 62% indien chemotherapie) als de 5-jaars ziektevrije overleving (51% in beide  
2212 behandelgroepen) waren vergelijkbaar voor de twee behandelstrategieën. Patiënten die  
2213 chemoradiatie kregen hadden meer bijwerkingen (graad 3 toxiciteit, 54% bij chemoradiatie en 42% bij  
2214 chemotherapie alleen). De studie had problemen met de patiëntinclusie waardoor het beoogd aantal  
2215 patiënten (700) niet werd behaald.

2216 In een vergelijkende studie naar adjuvante radiotherapie (totale dosis 45 Gy) na een R0 resectie  
2217 (n=173) met een historische controle zonder adjuvante behandeling (n=395) [Willett 1993] was het  
2218 percentage patiënten zonder lokaal recidief na 5 jaar evenals de overleving hoger bij de  
2219 radiotherapiegroep voor het T<sub>4</sub> stadium. Daarnaast zijn meerdere kleine cohort studies beschreven,  
2220 waarbij patiënten met een radicale of irradicale resectie van een T<sub>4</sub> coloncarcinoom meestal een  
2221 combinatie van behandelingen ondergingen, waaronder intra-operatieve radiotherapie, pre- of  
2222 postoperatieve externe radiotherapie, concurrent chemotherapie en sequentieel intraperitoneaal  
2223 chemotherapie [Palerma 2000; Gunderson 1997; Amos 1996; Schild 1995; Willett 1997]. Onduidelijke  
2224 selectiecriteria voor een bepaalde behandeling, heterogene patiëntgroepen en ontbrekende controle  
2225 groep maakt interpretatie van deze studies lastig.

2226 In een retrospectieve analyse van 100 patiënten met locally advanced of recidief coloncarcinoom  
2227 worden de resultaten gepresenteerd van een multimodale behandeling bestaande uit intra-operatieve  
2228 radiotherapie met externe radiotherapie (merendeel preoperatief), en chemotherapie (bij het  
2229 merendeel van de patiënten preoperatief; bij 73 patiënten als 'radiosensitizer') [Taylor 2002], 25  
2230 patiënten hadden een T<sub>4</sub> stadium coloncarcinoom. In deze subgroep was de overleving 49% na 5 jaar  
2231 (95%BI: 31-76%). Sterfte gerelateerd aan de behandeling op langere termijn (24-93 maanden; sepsis  
2232 gerelateerd) trad op bij vier patiënten (16%). Het percentage patiënten met ernstige complicaties was  
2233 8%. Bij 12% van de patiënten was een operatie nodig in verband met complicaties.  
2234

2235 In een andere studie wordt een cohort beschreven van 33 patiënten met een locally advanced  
2236 coloncarcinoom [Cukier 2012]. Zij ondergingen neoadjuvante chemoradiatie. Alle patiënten  
2237 ondergingen een R0 resectie, terwijl in 66% er nog sprake was van ypT<sub>4b</sub> ziekte. De 3-jaars

2238 overleving bedroeg 86% en de 3-jaars DFS bedroeg 74%. Het percentage postoperatieve  
2239 complicaties bedroeg 36%; er was geen postoperatieve mortaliteit.

2240  
2241 In een gerandomiseerde pilot studie werden 150 patiënten met een radiologisch gestadiseerd T<sub>3</sub> (≥5  
2242 mm vetinvasie) of T<sub>4</sub> coloncarcinoom gerandomiseerd tussen neoadjuvante chemotherapie gevolgd  
2243 door chirurgie en adjuvante chemotherapie (n=99) of directe chirurgie met adjuvante chemotherapie  
2244 (n=51). In de experimentele groep resulteerde preoperatieve therapie in minder positieve  
2245 resectiemarges (4% vs. 20%), en matige tot goede tumorregressie bij 31% met pathologisch  
2246 complete remissie bij 2 patiënten. Postoperatieve complicaties waren gelijk (14% vs. 12%). Data over  
2247 lange termijn zijn nog niet beschikbaar [Foxtrot group 2012].  
2248

2249 Bij een T<sub>4</sub> coloncarcinoom moet bij klinische verdenking op ingroei een en-bloc resectie worden  
2250 verricht van de tumor met omringende weefsels, bijvoorbeeld buikwand, blaas, milt, dunne darm,  
2251 adnex etc. Een dergelijke multiviscerale resectie (MVR) heeft de voorkeur boven stompe dissectie  
2252 van de tumor, omdat peroperatieve beoordeling van tumorinfiltratie onnauwkeurig is [Lehnert 2002].  
2253 Daadwerkelijk histologische infiltratie wordt echter bij een minderheid van de MVR's vastgesteld.  
2254 MVR gaat gepaard met meer postoperatieve complicaties, maar lijkt geen invloed te hebben op de  
2255 postoperatieve mortaliteit [Lehnert 2002, Nakafusa 2004].

2256 Uit een analyse van operatieverslagen bleek adequate preoperatieve voorbereiding belangrijk voor de  
2257 beslissing tot een MVR [Govindarajan 2008]. Uit een populatiestudie van 8.380 patiënten met T<sub>4</sub>  
2258 coloncarcinoom bleek maar een derde een MVR te hebben ondergaan met opvallende geografische  
2259 spreiding [Govindarajan 2006]. Een MVR was geassocieerd met betere overleving (HR 0,89; 95%BI:  
2260 0,83-0,96) zonder stijging in postoperatieve mortaliteit. Bij ontbrekende lokale chirurgische expertise  
2261 wordt daarom verwijzing naar een centrum aanbevolen.  
2262

### 2263 Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Neoadjuvante chemoradiatie met als doel de kans op een R0 resectie te vergroten lijkt mogelijk met beperkte postoperatieve complicaties en goede 3-jaars overleving. B Cukier 2012
-----------------	---

2264

<b>Niveau 3</b>	Neoadjuvante chemotherapie voor het lokaal uitgebreide operabele coloncarcinoom induceert downstaging en resulteert in minder positieve resectiemarges zonder verhoging van de postoperatieve morbiditeit. A2 Foxtrot group 2012
-----------------	---

2265

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat bij een T <sub>4</sub> coloncarcinoom een overlevingsvoordeel optreedt wanneer een multiviscerale resectie wordt verricht. C Govindarajan 2006; Govindarajan 2008
-----------------	---

### 2266 Overige overwegingen

2267 Analyse van de beschikbare literatuur ter beantwoording van de vraag of er plaats is voor  
2268 neoadjuvante therapie in de behandeling van het T<sub>4</sub> coloncarcinoom, laat zien dat er nauwelijks  
2269 prospectief gerandomiseerde onderzoeken zijn en dat voorhanden zijnde evidence zwak is. Verder is  
2270 er nauwelijks recente literatuur beschikbaar en zijn de aantallen patiënten relatief klein. Het lijkt  
2271 gerechtvaardigd aanbevelingen te doen naar analogie van het locally advanced rectumcarcinoom.  
2272 Uitgangspunt van de behandeling dient te zijn dat een irradicale resectie van het tumorproces  
2273 voorkomen wordt. Bij voorkeur zal dit gebeuren door locally advanced tumoren preoperatief te  
2274 behandelen.  
2275  
2276



2277 Preliminare resultaten van de FOXTROT studie laten veelbelovende resultaten zien met  
2278 neoadjuvante chemotherapie, met minder positieve resectiemarges. Er kan op basis van de literatuur  
2279 geen uitspraak worden gedaan over de voorkeur voor neoadjuvante chemotherapie of chemoradiatie.  
2280 Preoperatieve inschatting van de kans op een R0 resectie met optimale chirurgie (MVR) is essentieel,  
2281 waarbij een eventuele indicatie voor neoadjuvante behandeling in het MDT moet worden besproken.  
2282 Wanneer peroperatief een R0 resectie toch niet haalbaar lijkt in tegenstelling tot preoperatieve  
2283 inschattingen, heeft het de voorkeur de operatie te staken en eerst middels chemoradiatie  
2284 downstaging te bereiken.  
2285 Mocht er onverhoopt toch sprake zijn van een irradicale resectie, neem dan maatregelen om  
2286 postoperatieve (chemo)radiatie mogelijk te maken. Hierbij kan gedacht worden aan het plaatsen van  
2287 clips in het hoogrisico gebied, zodat de radiotherapie gericht gegeven kan worden. Verder kan  
2288 overwogen worden een spacer te plaatsen, zodat de dunne darm uit het bestralingsveld gehouden  
2289 wordt en tijdens de radiotherapie zoveel mogelijk gespaard wordt. Bij lokale beschikbaarheid kan ook  
2290 intra-operatieve radiotherapie (IORT) worden overwogen.

### 2291 2292 **Aanbevelingen**

2293 Bij een T<sub>4</sub> coloncarcinoom dient gestreefd te worden naar een R0 resectie volgens oncologische  
2294 principes (en-bloc).

2295  
2296 Preoperatieve beeldvorming en bespreking in een multidisciplinair team is essentieel voor  
2297 besluitvorming ten aanzien van eventuele verwijzing naar een expertise centrum, neoadjuvante  
2298 behandeling, en planning van de resectie. Indien nodig dienen aanpalende specialismen (urologie,  
2299 gynaecologie, IORT faciliteiten) geconsulteerd te worden.

2300  
2301 Neoadjuvante therapie (zowel chemotherapie als chemoradiatie) dient overwogen te worden indien  
2302 uit de CT-scan van het abdomen blijkt dat er initieel geen radicale resectie verricht kan worden.  
2303 Binnen het MDO wordt bepaald of chemotherapie dan wel (chemo)radiatie wordt gegeven.

2304  
2305 Indien er peroperatief sprake blijkt te zijn van een gefixeerd tumorproces met risico van een niet-  
2306 radicale resectie, dan dient de tumor in situ gelaten te worden.

2307  
2308 De werkgroep is van mening dat indien preoperatieve (chemo)radiotherapie gegeven wordt en er  
2309 twijfel is over de haalbaarheid van een R0 resectie, boostbestraling middels IORT overwogen kan  
2310 worden.

2311  
2312 Aangezien tumorinfiltratie peroperatief moeilijk is te onderscheiden van reactieve benigne adhesies  
2313 wordt geadviseerd om bij twijfel een multiviscerale resectie uit te voeren.

2314

2315  
2316  
2317  
2318

## 6 ADJUVANTE SYSTEMISCHE THERAPIE

Het doel van systemische adjuvante behandeling bij patiënten met een primair coloncarcinoom na resectie is het vergroten van de genezingskans.

### 2319 6.1 Stadium

2320 Er is sprake van een stadium III coloncarcinoom als er in de lymfeklieren van het resectiepreparaat  
2321 metastasen worden ontdekt en er geen metastasen op afstand zijn.

2322  
2323 De werkgroep adviseert voor de identificatie van patiënten met een hoog risico stadium II dient de  
2324 American Society of Clinical Oncology (ASCO) richtlijn gevolgd te worden. Hierbij worden de volgende  
2325 histopathologische kenmerken beschouwd als ongunstig:

- 2326 • T<sub>4</sub>
- 2327 • <10 lymfeklieren onderzocht
- 2328 • obstructie/perforatie bij presentatie
- 2329 • vasculaire invasie
- 2330 • slecht- tot ongedifferentieerde tumoren

2331  
2332 Zowel lymfeklieren waarin ten hoogste 0,2 mm tumor, of anders gezegd geïsoleerde tumorcellen,  
2333 worden aangetoond en/of micrometastasen (0,2-2 mm) dienen als negatieve klieren beschouwd te  
2334 worden. De recidiefkans lijkt hoger als er geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen worden gezien  
2335 ten opzichte van compleet negatieve klieren [Mescoli 2012, Bonetti 2011, Rhabari 2012]. Maar er zijn  
2336 geen gegevens die aantonen dat in deze situatie adjuvante chemotherapie van waarde is.

2337  
2338 Bij MSI is er sprake van een deficiënt 'mismatch repair' mechanisme (MMR), fouten die worden  
2339 gemaakt in de cellen bij het overschrijven van DNA kunnen niet meer worden hersteld. Dit is in  
2340 ongeveer 15% van de coloncarcinomen het geval [Sinicrope 2012]. MSI ontstaat als het gevolg van  
2341 een kiembaanmutatie of door epigenetische silencing van mismatch repair genen. Indien er sprake is  
2342 van MSI dan is de prognose van patiënten relatief goed ten opzichte van patiënten met een  
2343 microsatteliet stabiele tumor (MSS) en is de kans groter dat patiënten geen baat hebben bij adjuvante  
2344 chemotherapie met fluoropyrimidine monotherapie [Des Guetz 2009; Sargent 2010; Sinicrope 2011].  
2345 Patiënten met een MSI tumor hebben dus een betere prognose, maar lijken op basis van  
2346 retrospectieve analyses minder te profiteren van adjuvante chemotherapie met fluoropyrimidines. De  
2347 beperkte gegevens over de waarde van oxaliplatin-bevattende chemotherapie bij deze groep tonen  
2348 geen verschil ten opzichte van patiënten met MSS tumoren, dus voor patiënten met stadium III MSI  
2349 tumoren wordt vooralsnog oxaliplatin-bevattende chemotherapie geadviseerd [Gavin 2012].

2350 Bij patiënten met een hoog risico stadium II MSI tumor is het advies is om geen adjuvante  
2351 chemotherapie te geven, omdat patiënten hiervan geen kans op een belangrijke overlevingswinst  
2352 hebben.

2353  
2354 Er zijn enige aanwijzingen dat moleculaire en genetische profielen zouden kunnen helpen bij het  
2355 beoordelen van de kans op recidief [Popovici 2012; De Sousa E Melo 2013; Peng 2011; Kelley 2011].  
2356 Op dit moment nog zijn er echter geen robuuste gegevens die het gebruik van dergelijke analyses in  
2357 de klinische praktijk rechtvaardigen.

### 2358 6.2 Adjuvante chemotherapie voor het coloncarcinoom

2359 Bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom is er een indicatie voor adjuvante chemotherapie,  
2360 aangezien dit de overleving van deze patiëntengroep significant verbetert [Moertel 1990]. De winst in  
2361 overleving is met de toevoeging van oxaliplatin aan fluoropyrimidine therapie nog verder verbeterd  
2362 [Andre 2009]. Bij patiënten met een hoog risico stadium II coloncarcinoom kan adjuvante  
2363 chemotherapie worden overwogen, mits er geen sprake is van MSI.

2364  
2365  
2366  
2367  
2368  
2369  
2370  
2371  
2372  
2373  
2374  
2375  
2376  
2377  
2378  
2379  
2380  
2381  
2382  
2383  
2384  
2385  
2386  
2387  
2388  
2389  
2390  
2391  
2392  
2393  
2394  
2395  
2396  
2397  
2398  
2399  
2400  
2401  
2402  
2403  
2404  
2405  
2406  
2407  
2408  
2409  
2410  
2411  
2412  
2413  
2414  
2415  
2416

Adjuvante chemotherapie kan bestaan uit de volgende regimes voor de duur van 6 maanden:

1. capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX)
2. 5-fluorouracil, leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX).

Bij ernstige comorbiditeit kan als alternatief monotherapie worden overwogen met capecitabine of 5-fluorouracil en leucovorin (5FU/LV). Ten aanzien van patiënten met oudere leeftijd (>70 jaar) zijn er geen eenduidige gegevens dat de waarde van adjuvante chemotherapie en in welke vorm (al dan niet met oxaliplatin) minder werkzaam zou zijn dan bij de jongere populatie.

Er is in de adjuvante setting geen plaats voor behandeling met irinotecan, of targeted geneesmiddelen zoals cetuximab of bevacizumab [Van Cutsem 2009; Alberts 2012; Allegra 2011; de Gramont 2012].

### **Type adjuvante chemotherapie en schema's**

#### Adjuvante chemotherapie met fluoropyrimidine monotherapie

De INT0035 trial was de eerste fase 3 studie die een significant voordeel van behandeling gedurende 1 jaar met 5-FU + levamisol in adjuvante setting bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom liet zien: 15% absolute risicoreductie (40% relatieve risicoreductie) van de kans op een recidief en een 16% absolute risicoreductie (33% relatieve risicoreductie) van mortaliteit. Nadien is in diverse studies aangetoond dat levamisol vervangen kan worden door leucovorin (LV), dat hoge dosis LV gelijkwaardig is aan lage dosis LV, en dat een half jaar adjuvante therapie vergelijkbare resultaten oplevert dan een jaar adjuvante therapie [Haller 2005; Impact 1995; Des Guetz 2010].

In de GERCOR studie werd in een factorial 2x2 design het continue 5FU/LV infusie schema (de Gramont) vergeleken met een 5FU/LV bolus schema (MAYO), en een behandelduur van 24 met 36 weken [Andre 2003]. Er werd geen verschil in DFS en OS aangetoond. Wel was de incidentie van graad 3 of 4 toxiciteit minder met het de Gramont schema. Op basis van deze gegevens werd in de jaren negentig 6 maanden 5-FU/LV de standaard adjuvante chemotherapie voor patiënten met een stadium III coloncarcinoom. In een gepoolde analyse van de NSABP C01-C05 studie bleek de absolute 5-jaars OS 14% hoger voor de patiënten die 5FU/LV chemotherapie toegediend hadden gekregen in vergelijking met de patiënten die alleen chirurgie hadden ondergaan (OS 0,76; 95%BI: 0,74-0,78) voor de 5FU/LV groep versus 0,62 (95%BI: 0,60-0,63) voor de chirurgie groep) [Wilkinson 2010]. In de publicatie van Twelves (2005) werd aangetoond dat adjuvante behandeling met oraal capecitabine resulteert in een tenminste gelijkwaardige overleving maar een lagere incidentie van bijwerkingen ten opzichte van intraveneuze toediening van 5FU/LV. Indien geen combinatietherapie kan worden toegepast is monotherapie capecitabine in de adjuvante setting daarom de behandeling van eerste keuze.

#### Adjuvante chemotherapie met oxaliplatin, 5FU/LV of capecitabine.

In de MOSAIC studie werden 2.246 patiënten met stadium II of III coloncarcinoom gerandomiseerd tussen behandeling met 5FU/LV en behandeling met 5-FU/LV+ oxaliplatin (FOLFOX-4).

In 2009 werden de uiteindelijke 5-jaars DFS en de 6-jaars OS van deze trial gepubliceerd [Andre 2009]. De 5-jaars DFS in de oxaliplatin groep was 73% vs. 67% in 5FU/LV groep (HR 0,80; 95%BI: 0,68-0,93; p=0,003). De 6-jaars OS bedroeg 79% in de oxaliplatin vs. 75% in de 5FU/LV groep (HR 0,84; 95%BI: 0,71-1,00; p=0,046); De 6-jaars OS voor patiënten met stadium III ziekte was 73% versus 69% voor respectievelijk de oxaliplatin en de 5FU/LV groep (HR 0,80; 95%BI: 0,65-0,97; p=0,023).

Er werd geen verschil gezien in OS bij patiënten met stadium II tussen beide armen, waarschijnlijk door het geringer aantal patiënten en hun relatief gunstiger prognose. In separaat uitgevoerde gerandomiseerde adjuvante studies werden vergelijkbare resultaten behaald met 5FU/LV of capecitabine in combinatie met oxaliplatin voor stadium II en III colorectaal carcinoom [Haller 2011;

2417 Yothers 2011]. Inmiddels is het FOLFOX-4 schema vervangen door het aangepaste FOLFOX-6  
2418 schema dat een vergelijkbare effectiviteit heeft maar eenvoudiger is toe te dienen (Oxaliplatin  
2419 85mg/m<sup>2</sup> en Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup> in twee uur op dag 1, gevolgd door 5FU 400mg/m<sup>2</sup> bolus injectie  
2420 op dag 1, gevolgd door 5FU 2400mg/m<sup>2</sup> als continue infusie in 46 uur) [Cheeseman 2002;  
2421 Tournigand 2004].  
2422

#### 2423 Toxiciteit van de combinatie behandeling:

2424 Bij patiënten die werden behandeld met FOLFOX traden vaker graad 3 neutropenie (29% FOLFOX  
2425 vs. 4% LV5FU) en graad 3 paresthesiën op (12% FOLFOX vs. 0,2% in 5-FU/LV). Een jaar na  
2426 behandeling was de graad 3 neurotoxiciteit 1,1%. De behandeling gerelateerde mortaliteit bedroeg in  
2427 beide studiearmen 0,5% [Andre 2009]. Ook in de studie van Sanoff (2012), wordt er meer toxiciteit  
2428 gezien van de combinatiebehandeling met oxaliplatin (ongeveer 10%), maar geen toename van  
2429 ziekenhuisopnames of fatale complicaties. Oudere patiënten lijken de combinatie met oxaliplatin  
2430 minder vaak te voltooien. In de studie van Kahn (2012) was 150 dagen na start van de behandeling  
2431 40% in de groep ouder dan 75 jaar gestopt ten opzichte van 25% in de groep die jonger dan was 75  
2432 jaar.  
2433

#### 2434 Evaluatie van het effect van adjuvante behandeling

2435 Voor de evaluatie van het effect van adjuvante behandeling worden vaak de twee- en driejaars DFS  
2436 geanalyseerd omdat deze direct voorspellend zijn voor de 5 en 6-jaars overleving bij patiënten met  
2437 stadium III ziekte [de Gramont 2010]. Uit een analyse van 18 gerandomiseerde studies waarin in  
2438 totaal 20.898 patiënten waren geïncludeerd, bleek namelijk dat lokale recidieven of metastasen  
2439 vooral optreden in de eerste twee jaar na resectie [Sargent 2007].

2440 De 2 en 3-jaars DFS blijkt echter niet voorspellend voor patiënten met stadium II coloncarcinoom. De  
2441 oorzaak hiervoor is waarschijnlijk gelegen in de geringere aantallen patiënten met stadium II in de  
2442 adjuvante studies en de kleinere kans op recidief of metastasen [Sargent 2007; Sargent 2011].  
2443 Daarnaast leidt het beschikbaar komen van betere behandelingen voor patiënten met een recidief of  
2444 metastasen tot een reductie van de betrouwbaarheid van de twee- of driejaars DFS voorspelling voor  
2445 de voorspelling van de OS, waarschijnlijk omdat de OS door meer effectieve behandeling bij recidief  
2446 of metastasen de OS verder is verbeterd.

2447 Voor de interpretatie van de resultaten van adjuvante studies is het belangrijk om de definities van  
2448 eindpunten zoals DFS en TTR in ogenschouw te nemen, daar er vaak verschillende definities worden  
2449 gehanteerd waardoor een vergelijking van studieresultaten niet mogelijk is [Punt 2007].  
2450

2451 Omdat het risico op recidief en mortaliteit bij patiënten met een stadium II gemiddeld lager is  
2452 (overleving ongeveer 80%) dan bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom is de absolute winst  
2453 van adjuvante chemotherapie beperkt en zijn voor het aantonen van significante verschillen grote  
2454 aantallen patiënten met een stadium II nodig. In de verrichtte RCT's is dit niet het geval en om die  
2455 reden laten individuele trials zeer waarschijnlijk geen statistisch significante verschillen zien ten  
2456 gunste van adjuvante chemotherapie voor het stadium II coloncarcinoom.

2457 De resultaten van een Cochrane meta-analyse toonden een significante verbetering van de DFS,  
2458 maar geen verbetering van de OS bij stadium II coloncarcinoom [Figueredo 2008]. Een retrospectieve  
2459 subset analyse van de MOSAIC studie bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom toonde dat de  
2460 toevoeging van oxaliplatin aan een fluoropyrimidine geen significante winst in DFS en OS oplevert  
2461 [Tournigand 2012]. Het lijkt zinvol om patiënten met een hoog-risico stadium II coloncarcinoom voor  
2462 te lichten over de mogelijke voordelen van adjuvante chemotherapie en de bijbehorende  
2463 bijwerkingen.  
2464

#### 2465 De oudere patiënt

2466 Adjuvante chemotherapie bij de oudere patiënt (in het algemeen wordt ouder dan 70 jaar  
2467 aangehouden), krijgt steeds meer aandacht door de steeds grotere groep van oudere patiënten met  
2468 een coloncarcinoom. Meerdere studies hebben aangetoond dat adjuvante chemotherapie eenzelfde  
2469 waarde heeft voor de oudere patiënt als voor de jongere patiënt [Sannoff 2012; Abraham 2013;

2470 lwashyna 2002]. Hoewel de waarde van 5FU-bevattende adjuvante chemotherapie duidelijk is  
 2471 aangetoond in deze patiëntengroep [Sargent 2001], is er onduidelijkheid over de toegevoegde  
 2472 waarde van oxaliplatin.  
 2473 De meest recente studies en analyses van onder andere de SEER database tonen wisselende  
 2474 resultaten. Mogelijk is dit te verklaren door een selectie van patiënten en/of doordat in deze  
 2475 patiëntengroep de kans om te overlijden aan een andere oorzaak groter is dan bij jongere patiënten.  
 2476 De toegevoegde waarde van oxaliplatin is hierdoor moeilijk vast te stellen [Hanna 2010; Sannoff  
 2477 2012; Tournigand 2012; Yothers 2011].  
 2478 Er is bij oudere patiënten op voorhand geen reden om oxaliplatin weg te laten uit een adjuvant  
 2479 schema met 5FU of capecitabine, echter de comorbiditeit en eventuele andere risico's dienen  
 2480 nauwkeurig in kaart te worden gebracht om tot een goede afweging te komen.

2481  
 2482 Aanvang en duur van adjuvante behandeling  
 2483 De tijdspanne waarin adjuvante chemotherapie moet worden gestart na operatie is van belang  
 2484 gebleken voor de succeskans. Elke 4 weken dat adjuvante chemotherapie later werd gestart  
 2485 resulteerde in een verlaging van de genezingskans van 14% [Des Guetz 2010, Biagi 2011]. De reden  
 2486 voor de vertraging is hierin niet opgenomen, maar het lijkt aannemelijk dat dit een natuurlijke selectie  
 2487 betreft op grond van conditie en herstel na de operatie.  
 2488 De duur van de adjuvante behandeling is 6 maanden. Langere behandeling (9 of 12 maanden) brengt  
 2489 geen voordeel voor DFS of OS in vergelijking met 3 of 6 maanden behandeling [Des Guetz 2010].  
 2490 Studies die een adjuvante behandelingsduur van 3 maanden vergelijken met 6 maanden zijn gaande.

2491  
 2492 **Conclusies**

<b>Niveau 1</b>	<p>Bij de adjuvante behandeling van het coloncarcinoom leidt een combinatie van 5-fluorouracil en leucovorin en oxaliplatin (FOLFOX-6 of Capox) tot een verbetering in de ziektevrije overleving en totale overleving na respectievelijk 5 en 6 jaar in vergelijking tot behandeling met fluorouracil en leucovorin.</p> <p>Subgroep analyse laat een significant effect zien bij patiënten met stadium III coloncarcinoom, maar niet bij patiënten met stadium II coloncarcinoom.</p> <p>A2 Andre 2009; Haller 2011; Yothers 2011</p>
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	<p>Bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom tonen de huidige 5-FU/LV bevattende adjuvante chemotherapieschema's een significant voordeel in ziektevrije overleving maar niet op de totale overleving.</p> <p>A1 Figueredo 2008</p>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	<p>Bij patiënten met stadium III coloncarcinoom leidt adjuvante behandeling met capecitabine tot vergelijkbare uitkomsten in overleving en ziektevrije overleving in vergelijking met intraveneuze bolus 5FU/LV.</p> <p>A2 Twelves 2005</p>
-----------------	---

<b>Niveau 3</b>	<p>Er is bij oudere patiënten op voorhand geen reden om oxaliplatin weg te laten uit een adjuvant schema met 5FU of capecitabine, echter de comorbiditeit en eventuele andere risico's dienen nauwkeurig in kaart te worden gebracht om tot een goede afweging te komen.</p> <p>A2 Sannoff 2012; Abraham 2013</p>
-----------------	---

2496  
 2497 **Aanbevelingen**

2498 Bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom is er een indicatie voor adjuvante chemotherapie,  
2499 bestaande uit een fluoropyrimidine (capecitabine of 5-fluorouracil/leucovorin) plus oxaliplatin (CAPOX  
2500 of FOLFOX).  
2501  
2502 Bij contra-indicaties voor oxaliplatin dient de behandeling te bestaan uit capecitabine monotherapie,  
2503 of eventueel 5FU/LV.  
2504  
2505 Daar het effect van adjuvante chemotherapie middels fluoropyrimidine monotherapie dubieus is bij  
2506 patiënten met een MSI carcinoom, wordt aanbevolen om deze patiënten alleen oxaliplatin-bevattende  
2507 chemotherapie met fluoropyrimidine aan te bieden.  
2508  
2509 Bij patiënten met een hoog risico stadium II coloncarcinoom kan adjuvante chemotherapie worden  
2510 overwogen. In deze situatie dient de behandeling te bestaan uit een oxaliplatin-bevattend schema, en  
2511 is de winst van fluoropyrimidine monotherapie niet aangetoond. Indien er tevens sprake is van MSI  
2512 dan is het advies om af te zien van adjuvante chemotherapie.  
2513  
2514 De criteria voor selectie van tumoren waarop MSI analyse dient te worden verricht is vastgelegd in de  
2515 richtlijn Erfelijke darmkanker.  
2516  
2517 Oudere leeftijd (>70 jaar) is op zich geen reden om een adjuvante behandeling niet toe te dienen of  
2518 de behandeling aan te passen. De meerwaarde van oxaliplatin op oudere leeftijd is onduidelijk.  
2519  
2520 De adjuvante behandeling heeft een duur van 6 maanden en dient bij voorkeur binnen 6-8 weken na  
2521 de resectie van het coloncarcinoom te starten, echter uiterlijk binnen 12 weken na de operatie.  
2522

### 2523 6.3 Adjuvante chemotherapie voor het rectumcarcinoom

2524 De waarde van adjuvante systeemtherapie heeft zich bewezen bij het primaire coloncarcinoom. Door  
2525 het minder frequent voorkomen van het rectumcarcinoom is de waarde van deze behandeling in deze  
2526 situatie minder goed onderzocht. Omdat primaire colon- en rectumcarcinomen grote histologische  
2527 overeenkomsten hebben en anatomisch in elkaars continuïteit liggen, worden de resultaten van de  
2528 adjuvante behandeling bij het coloncarcinoom nogal eens geëxtrapoleerd naar het rectumcarcinoom.  
2529 Er zijn echter ook verschillen tussen deze twee typen, hetgeen bijvoorbeeld blijkt uit een iets ander  
2530 patroon van metastasering, en op genetisch en moleculair niveau uit een ander profiel van  
2531 genexpressie, en prevalentie van microsatelliet instabiliteit en mutaties in KRAS en BRAF oncogenen  
2532 [Birkenkamp-Demtroder 2005; Fransén 2004; Kalady 2009].  
2533

2534 Een recente systematische review toonde dat er geen bewijs is voor de waarde van adjuvante  
2535 systeemtherapie bij het rectumcarcinoom [Bujko 2010]. De enige positieve resultaten zijn verkregen  
2536 in oudere onderzoeken waarin de chirurgie niet volgens de huidige norm (TME) werd uitgevoerd en  
2537 preoperatieve bestraling nog niet werd toegepast. Overigens liet een oudere Nederlandse studie ook  
2538 geen voordeel zien voor adjuvante therapie bij het rectumcarcinoom maar wel bij het coloncarcinoom  
2539 [Taal 2011]. In geen van de onderzoeken waarin patiënten de optimale lokale behandeling van  
2540 bestraling gevolgd door TME-chirurgie kregen toegediend is adjuvante chemotherapie van voordeel  
2541 gebleken [Bujko 2010]. Hierbij dient overigens wel te worden opgemerkt dat de betere lokale controle  
2542 ten gevolge van bestraling plus TME-chirurgie nog niet heeft geleid tot een winst in totale overleving.  
2543 Concluderend kan adjuvante chemotherapie niet als standaardbehandeling worden beschouwd voor  
2544 het rectumcarcinoom. De waarde van adjuvante chemotherapie is thans nog onderwerp van  
2545 onderzoek in de Simply Capecitabine in Rectal cancer after Irradiation plus TME-(SCRIPT-) studie  
2546 van de Dutch Colorectal Cancer Group. Een retrospectieve analyse van EORTC-studie 22921 toonde  
2547 een mogelijk voordeel aan voor adjuvante chemotherapie bij patiënten met een pathologisch  
2548 complete pathologische remissie op neoadjuvante chemoradiotherapie [Colette 2007]. De uitkomst

2549  
2550  
2551  
2552

van deze retrospectieve analyse dient in prospectief onderzoek bevestigd te worden, onder andere omdat ook deze patiënten niet allemaal met TME-chirurgie waren behandeld.

**Conclusie**

<b>Niveau 3</b>	Het is aannemelijk dat adjuvante chemotherapie niet van voordeel is bij patiënten met een rectumcarcinoom.
	A2 Bujko 2010

2553  
2554  
2555  
2556  
2557

**Aanbevelingen**

Er is geen indicatie voor adjuvante chemotherapie bij het rectumcarcinoom.

Nog niet geautoriseerd

## 2558 7 PRIMAIRE BEHANDELING RECTUMCARCINOOM

### 2559 7.1 Neoadjuvante radiotherapie

2560 Hoge lokale recidiefpercentages van suboptimale rectumchirurgie uit het verleden hebben geleid tot  
2561 de introductie van neoadjuvante radiotherapie. De conclusie van veertien gerandomiseerde studies,  
2562 gepubliceerd tussen 1975 en 1997, was dat preoperatieve radiotherapie met een biologisch effectieve  
2563 dosis van 30 Gy of meer de kans op lokaal recidief halveert en de sterfte aan rectumcarcinoom met  
2564 5% vermindert, maar ten koste van 4% toename in sterfte aan andere doodsoorzaken [Colorectal  
2565 Cancer Collaborative Group 2001]. In de jaren 90 is in Nederland de TME-chirurgie  
2566 gestandaardiseerd ingevoerd in de TME-trial, samen met het korte schema neoadjuvante  
2567 radiotherapie met kort interval tot chirurgie, zoals dit al langer in Scandinavië werd toegepast.  
2568

2569 Voor de indicatiestelling en keuze van het type neoadjuvante therapie is het belangrijk om  
2570 onderscheid te maken in het primair resectabel en primair niet-resectabel rectumcarcinoom. De MRI  
2571 die nu standaard wordt toegepast voor de klinische stadiëring kent een hoge accuratesse voor het  
2572 vaststellen van de afstand tot de mesorectale fascie (MRF) en groei door de mesorectale fascie (T<sub>4</sub>)  
2573 [Sukhni 2012; Beets-Tan 2011]. Daarmee kan de kans op een resectie met negatieve CRM goed  
2574 worden voorspeld en is het klinisch onderscheid tussen primair wel en niet-resectabel met hoge  
2575 nauwkeurigheid te maken.  
2576

#### 2577 **Primair resectabel rectumcarcinoom**

2578 Binnen het primair resectabel rectumcarcinoom kan afhankelijk van verschillende factoren een  
2579 individuele 'a priori kans' op lokaal recidief worden geschat op basis van preoperatieve MRI. Deze  
2580 kans bepaalt de eventuele bijdrage die neoadjuvante radiotherapie kan hebben bij de individuele  
2581 patiënt. De afstand tot de MRF is hierin mogelijk de belangrijkste. Lokalisatie distaal of ventraal in het  
2582 rectum resulteert vanwege het relatief dunne of afwezige mesorectum ter plaatse al snel in een  
2583 bedreigde MRF (afstand  $\leq 1$  mm op MRI) en een hogere kans op lokaal recidief. Daarnaast is het T-  
2584 stadium relevant, waarbij vanaf het T<sub>2</sub> stadium de mate van extramurale invasie van het mesorectum  
2585 bij een T<sub>3</sub> stadium de kans op lokaal recidief bepaalt, op MRI is dat nauwkeurig vast te stellen. Ook  
2586 binnen het N-stadium is er een geleidelijke toename van de kans op lokaal recidief van niet zichtbare  
2587 klieren op MRI tot multipole zichtbare klieren met een hoge verdenking op metastasen. Tevens heeft  
2588 de MERCURY-groep het geassocieerde risico laten zien van extramurale vasculaire invasie (EMVI)  
2589 op MRI.

2590 Het vooraf ingeschatte risico op lokaal recidief bepaalt de eventuele toegevoegde waarde van  
2591 neoadjuvante radiotherapie. De winst (door reductie van de kans op lokaal recidief en kanker-  
2592 specifieke overlevingswinst door neoadjuvante radiotherapie) dient afgewogen te worden tegen de  
2593 radiotherapie geassocieerde morbiditeit en niet kanker gerelateerde mortaliteit. Radiotherapie  
2594 verhoogde in de TME-trial de kans op fecale incontinentie van 38% naar 62% [Peeters 2005]. Voor  
2595 seksuele problemen zijn deze getallen 56% versus 68% bij mannen en 15% versus 22% bij vrouwen.  
2596 Naast de darmdysfunctie bij patiënten met een anastomose, geeft radiotherapie een stijging in  
2597 wondgenezingsstoornissen, zoals verdubbeling van wondcomplicaties na abdominoperineale resectie  
2598 [Bullard 2005]. Hoewel de kans op een naadlekkage niet toeneemt door radiotherapie, lijken de  
2599 gevolgen van een naadlekkage na radiotherapie wel groter: kleinere kans dat een devierend  
2600 ileostoma wordt opgeheven bij een naadlekkage na radiotherapie [Den Dulk 2007] en kans op  
2601 persistente pre-sacrale sinus met fisteling [Sloothaak 2012].

2602 De afweging tussen de voor- en nadelen van neoadjuvante therapie bij een individuele patiënt met  
2603 een resectabel rectumcarcinoom kan lastig zijn, vooral bij een intermediair risico en als er geen  
2604 goede uitspraak te doen is over het N-stadium op basis van pre-operatieve MRI. De afweging dient te  
2605 worden besproken in het multidisciplinair overleg (MDO). Het betrekken van de patiënt zelf in de  
2606 uiteindelijke besluitvorming is dan belangrijk, nadat die volledig is geïnformeerd [Kennedy 2011]. In  
2607 een aparte bijlage wordt verder ingegaan op volledige informatieverstrekking aan de patiënt.



In de literatuur werd gezocht naar het effect van neoadjuvante (chemo)radiotherapie ten opzichte van alleen TME chirurgie bij patiënten met een resectabel rectumcarcinoom op het gebied van morbiditeit, lokale controle, overleving en kwaliteit van leven.

Kort schema neoadjuvante radiotherapie (5 fracties van 5 Gy)

Twee gerandomiseerde, gecontroleerde trials beschreven het effect van neoadjuvante radiotherapie met 5 x 5 Gy ten opzichte van alleen totale mesenteriale excisie (TME) chirurgie bij patiënten met een resectabel rectumcarcinoom: de Nederlandse TME studie en de Medical Research Council (MRC) 07 trial. De Nederlandse TME studie (n=1.805) werd beschreven in zeven relevante artikelen [Kapiteijn 2001; Marijnen 2002; Marijnen 2005; Peeters 2006; Peeters 2007; Lange 2008; van Gijn 2011]. De MRC07 trial (n=1.350) werd beschreven in twee relevante artikelen [Sebag-Montefiore 2009; Stephens 2010]. In deze trial onderging 92% van de patiënten een TME en kregen patiënten die geen tumorvrije resectiemarge hadden postoperatieve chemoradiotherapie indien niet al eerder bestraald. In geen van beide trials vond stadiëring met behulp van MRI plaats.

Na vijf jaar kwamen er ongeveer 5% minder lokale recidieven voor in de neoadjuvante groepen van beide trials: 6 vs. 11% (HR 0,47; 95%BI: 0,33-0,68; p<0,01) [Peeters 2007]; respectievelijk 5 vs. 12%; (HR 0,39; 95%BI: 0,27-0,58) [Sebag-Montefiore 2009]. Subgroep analyses in beide trials, waarbij het effect per pTNM-stadium werd geëvalueerd, lieten het kleinste absolute verschil zien voor patiënten met pathologisch stadium I en het grootste absolute verschil voor patiënten met pathologisch stadium III. Deze verschillen waren niet altijd statistisch significant.

	Risico op lokaal recidief na 3 jaar (HR en 95%BI) [Sebag-Montefiore 2009]	Risico op lokaal recidief na 5 jaar (HR en 95%BI) [Peeters 2007]	Risico op lokaal recidief na 10 jaar (HR en 95%BI) [van Gijn 2011]
pTNM I	1,9 vs. 2,8% (0,68 (0,16–2,81))	0,4 vs. 1,7% (p=0,09) (nb)	<1% vs. 3% (p=0,03) (nb)
pTNM II	1,9 vs. 6,4% (0,29 (0,12–0,67))	5,3 vs. 7,2% (p=0,33) (nb)	5% vs. 8% (p=0,21) (nb)
pTNM III	7,4 vs. 15,4% (0,46 (0,28–0,76))	10,6 vs. 20,6% (p<0,001) (nb)	9% vs. 19% (p<0,0001) (nb)

*Subgroep analyses uit de Nederlandse TME studie en de Medical Research Council 07 trial naar het verschil in lokale recidieven per TNM stadium*

Er was geen verschil in overleving tussen de behandelgroepen in beide trials. De hazard ratio's (HR) voor overleving waren 1,02 (95%BI: 0,83-1,25) na twee jaar [Kapiteijn 2001] en 0,91 na vijf jaar (95%BI: 0,73-1,13) [Sebag-Montefiore 2009]. De ziektevrije overleving was 7% hoger in patiënten die neoadjuvante radiotherapie hadden gekregen (74% vs. 67%; HR: 0,76; 95%BI: 0,62-0,94) [Sebag-Montefiore 2009]. In subgroep analyses werd geen significant verschil gezien in de 10-jaars overleving voor patiënten met stadium I (65 vs. 72%, p=0,32), stadium II (50 vs. 55%, p=0,24) of stadium III (39 vs. 37%, p=0,53) [van Gijn 2011]. Wel hadden patiënten met een stadium III rectumcarcinoom en een negatieve resectiemarge na neoadjuvante radiotherapie een betere 10-jaars overleving (HR: 0,76; 95%BI: 0,59-0,98). Bij patiënten met een stadium I of II rectumcarcinoom en een negatieve resectiemarge werd geen significant verschil in 10-jaars overleving gezien (HR: 1,17; 95%BI: 0,86-1,59 respectievelijk 1,19; 95%BI: 0,91-1,56).

In beide trials was er geen verschil in de algehele kwaliteit van leven of in de subschalen (activiteit, fysieke symptomen, defecatie, psychisch leed, urine lozing) van de kwaliteit van leven vragenlijsten tot twee jaar na randomisatie. Behalve op de activiteit-subschaal waar patiënten die neoadjuvante therapie kregen, drie maanden na randomisatie slechter scoorden. Hoewel er dus geen verschil tussen behandelgroepen was op de defecatie-subschaal, scoorden patiënten die neoadjuvante

2651 therapie kregen uit beide trials slechter op het item 'incontinent voor feces', ook uit deze subschaal.  
2652 In beide trials scoorden mannen uit de neoadjuvante groep slechter op vragenlijsten voor seksueel  
2653 functioneren [Marijnen 2005, Stephens 2010]. Mannen uit de neoadjuvante groepen scoorden  
2654 slechter op zowel de vragen over ejaculatie als op de vragen over een erectie. In de TME-trial  
2655 scoorden vrouwen ook slechter op een vragenlijst voor seksueel functioneren. Omdat in de MRC07  
2656 trial slechts één vijfde van de vrouwen de vragenlijsten voor seksueel functioneren invulde werd deze  
2657 uitkomst niet gerapporteerd.

#### 2658 Neoadjuvante chemoradiotherapie

2660 Drie gerandomiseerde, gecontroleerde studies evalueerden neoadjuvante chemoradiotherapie vs.  
2661 adjuvante chemoradiotherapie, bij patiënten met resectabel rectumcarcinoom. De eerste trial uit  
2662 Duitsland includeerde 823 patiënten en randomiseerde hen tussen neoadjuvante behandeling (50,4  
2663 Gy, in fracties van 1,8 Gy/dag + fluorouracil gedurende de 1ste en 5de week + vier vijfdaagse cycli  
2664 fluorouracil postoperatief (TME)) of hetzelfde regime postoperatief, inclusief een 5,4 Gy boost [Sauer  
2665 2004; Sauer 2012]. De tweede trial, uit Korea, includeerde 220 patiënten en randomiseerde tussen  
2666 neoadjuvante of adjuvante chemoradiotherapie + TME, bestaande uit 50 Gy in 25 fracties + gelijktijdig  
2667 capecitabine [Park 2011]. De derde, Turkse trial, includeerde 51 patiënten en randomiseerde tussen  
2668 neoadjuvante chemoradiatie (4.500-5.040 cGy in 25-28 fracties + 5-fluorouracil + leucovorin) of  
2669 adjuvante chemoradiatie (5.040 cGy in 30 fracties + 540 cGy boost + 5-fluorouracil + leucovorin) +  
2670 TME [Kaçar 2008]. Geen van de trials stadiëerde patiënten met behulp van MRI.

2672 Er was geen verschil tussen behandelgroepen in overleving na vier tot vijf jaar (HR: 1,04; 95%BI:  
2673 0,76-1,43). Er kwamen 5% minder lokale recidieven voor bij de patiënten die een neoadjuvante  
2674 behandeling kregen (meta-analyse drie trials: -5% (95%BI: -8% tot -2%; I<sup>2</sup>: 10,5)). Geen van de trials  
2675 rapporteerde over kwaliteit van leven. Er was geen verschil voor wat betreft de postoperatieve sterfte  
2676 (0,7% vs. 1,3%, p=0,41) of het aantal postoperatieve complicaties (36% vs. 34%) in de Duitse trial  
2677 [Sauer 2004]. In de Koreaanse trial werd geen behandelings gerelateerde sterfte gezien [Park 2011].  
2678 In de Duitse trial werden er in de neoadjuvante behandelgroep minder graad 3 en 4 acute toxische  
2679 effecten gezien (27% vs. 40%; p=0,001) en minder toxische bijwerkingen op de lange termijn (14%  
2680 vs. 24%; p=0,01) [Sauer 2004].

2681 In de Koreaanse trial was er geen verschil tussen behandelgroepen wat betreft de toxische  
2682 bijwerkingen [Park 2011].

2684 Het kwaliteit van bewijs voor overleving was matig. Er werd afgewaardeerd omdat patiënten in de  
2685 neoadjuvante groepen vaker de volledige radiotherapie (92% vs. 54%) en chemotherapie (89% vs.  
2686 50%) kregen, en daarnaast minder vaak geen chemoradiatie kregen (<1% vs. 10%) [Sauer 2004] of  
2687 hun chemoradiatie vaker afmaakten volgens protocol (93% vs. 74%) [Park 2011]. Voor lokaal recidief  
2688 werd daarnaast nog afgewaardeerd omdat deze uitkomst niet geblindeerd werd vastgesteld,  
2689 waarmee de kwaliteit van bewijs op matig uitkwam.

#### 2691 **Primair niet resectabel rectumcarcinoom**

2692 Bij een bedreigde MRF ( $\leq 1$  mm op MRI) of T<sub>4</sub> stadium, maar ook bij 4 of meer lymfeklieren met  
2693 verdenking op lymfekliermetastase binnen het mesorectum of positieve lymfeklieren buiten het  
2694 mesorectum is er sprake van een lokaal gevorderd rectumcarcinoom. Er is dan een indicatie voor  
2695 neoadjuvante behandeling met als effect verkleining en eventueel stadiumverlaging om een radicale  
2696 resectie mogelijk te maken. Hoewel er nog geen goede gerandomiseerde data zijn, lijkt een  
2697 conventioneel radiotherapieschema (gecombineerd met chemotherapie) waarbij downstaging  
2698 optreedt, voor deze patiënten geïndiceerd. In die gevallen waarbij geen conventioneel chemoradiatie  
2699 schema gegeven kan worden kan een kort schema (5x5Gy) met lang wachten toegepast worden. Er  
2700 zijn inmiddels aanwijzingen in de literatuur dat ook met dit schema downstaging bewerkstelligd kan  
2701 worden [Radu 2008; Hatfield 2009; Petterson 2012; Pavalkis 2012].

2702 Met betrekking tot het toevoegen van chemotherapie aan conventioneel gefractioneerde  
2703 radiotherapie hebben twee gerandomiseerde studies hebben laten zien dat toevoeging van

2704 chemotherapie aan een conventioneel radiotherapieschema dit tot een significante vermindering van  
 2705 de lokale recidiefkans leidt (8% vs. 16% en 9% vs. 17%) [Bosset 2006; Gérard 2006]. Er werd geen  
 2706 verbeterde overleving gezien. Chemoradiotherapie ging in deze trials wel gepaard met significant  
 2707 meer bijwerkingen (graad 3 en 4 toxiciteit: 14% vs. 7% en 15% vs. 3%).  
 2708 Voor een verhoging van de respons na chemoradiotherapie zijn twee gerandomiseerde studies  
 2709 gedaan naar het intensiveren van de chemotherapie ten tijde van de bestraling. In de ACCORD trial  
 2710 werd 45 Gy met capecitabine vergeleken met 50 Gy met capecitabine en oxaliplatin waarbij de  
 2711 pathologische respons in beide groepen vergelijkbaar was met toegenomen toxiciteit voor de groep  
 2712 met oxaliplatin. Daarnaast werd er na een follow-up van drie jaar geen verschil gezien in lokale  
 2713 controle, progressievrije overleving en algehele overleving [Gerard 2010; Gerard 2012]. In de STAR  
 2714 trial werd neoadjuvante chemoradiatie in een totale dosis van 50,4 Gy met 5-FU vergeleken met  
 2715 dezelfde dosis (50,4 Gy), maar dan met de combinatie van 5-FU en oxaliplatin. Ook in deze RCT  
 2716 werd geen verschil in respons gezien met een toename van de acute toxiciteit [Aschele 2011].  
 2717  
 2718

### Conclusies

2719 **Hoog** Voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom, is er bewijs van hoge kwaliteit dat  
 neoadjuvante radiotherapie (5 x 5 Gy) + TME eenzelfde overleving geeft als TME alleen,  
 tot 10 jaar na behandeling.

2720 **Matig** Voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom is er bewijs van matige kwaliteit dat  
 neoadjuvante radiotherapie (5 x 5 Gy) + TME 5% minder lokale recidieven geeft dan  
 alleen TME, tot vijf jaar na behandeling.

2721 **Zeer laag** Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat voor patiënten met een resectabel  
 rectumcarcinoom, neoadjuvante radiotherapie (5 x 5 Gy) + TME bij  
 • patiënten met een pathologisch stadium I rectumcarcinoom 0,9% tot 1,3% minder  
 recidieven geeft,  
 • bij patiënten met een pathologisch stadium II rectumcarcinoom 1,9% tot 4,5% minder  
 recidieven geeft,  
 • en bij patiënten met een pathologisch stadium III rectumcarcinoom 8% tot 10% minder  
 recidieven geeft, drie tot vijf jaar na behandeling, dan alleen TME met eventueel  
 adjuvante chemoradiotherapie

2722 **Matig** Er is bewijs van matige kwaliteit dat voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom  
 er geen verschil in kwaliteit van leven is tussen neoadjuvante radiotherapie (5 x 5 Gy) +  
 TME of alleen TME.  
 Neoadjuvante patiënten zijn wel vaker incontinent voor feces maar dat beïnvloedt niet de  
 algehele kwaliteit van leven

2723 **Matig** Er is bewijs van matige kwaliteit dat voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom  
 het seksueel functioneren voor neoadjuvante patiënten (5 x 5 Gy + TME) slechter is dan  
 voor patiënten die alleen TME ondergingen

2724 **Matig** Voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom, is er bewijs van matige kwaliteit dat  
 de overleving na neoadjuvante chemoradiatie gelijk is aan de overleving na adjuvante  
 chemoradiatie.

2725 **Laag** Voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom, is er bewijs van lage kwaliteit dat er  
 5% minder lokale recidieven voorkomen na neoadjuvante chemoradiatie in vergelijking  
 met adjuvante chemoradiatie.

2726  
2727  
2728  
2729  
2730  
2731  
2732  
2733  
2734  
2735  
2736  
2737  
2738  
2739  
2740  
2741  
2742  
2743  
2744  
2745  
2746  
2747  
2748  
2749  
2750  
2751  
2752  
2753  
2754  
2755  
2756  
2757  
2758  
2759  
2760  
2761  
2762  
2763  
2764  
2765  
2766  
2767  
2768  
2769  
2770  
2771  
2772  
2773  
2774  
2775  
2776  
2777  
2778

## **Overige overwegingen**

### Effect van neoadjuvante therapie afhankelijk van het stadium

De stadium onafhankelijke relatieve risicoreductie van ongeveer 50% in lokaal recidief resulteert in een oplopende absolute winst van 1-2% in stadium I tot 8-10% in stadium III voor korte preoperatieve bestraling. Het 'number needed to treat' neemt dus af van 50-100 voor stadium I tot 10-13 voor stadium III.

Voor de gehele groep van patiënten met een resectabel rectumcarcinoom is er geen overlevingsvoordeel gezien van neoadjuvante radiotherapie. Er is echter een stadium onafhankelijke significante stijging van de niet kanker gerelateerde sterfte na neoadjuvante radiotherapie van 5 tot 10% [Lancet 2001; van Gijn 2011]. Daarnaast is er in subgroep analyses een stadium afhankelijke daling van kankergerelateerde sterfte. Het uiteindelijke effect op overleving is een niet significante trend naar een overlevingsnadeel voor stadium I die bij toenemend risico omslaat in een significant overlevingsvoordeel voor stadium III.

Concluderend is neoadjuvante radiotherapie pas van toegevoegde waarde vanaf een bepaalde absolute winst in lokaal recidief. Deze drempelwaarde lijkt ongeveer 5% te zijn, dus een a priori risico van 10% lokaal recidief bij TME chirurgie alleen.

### Klinisch versus pathologisch stadium

De inclusie van alle tot nu toe gerandomiseerde trials naar het effect van neoadjuvante radiotherapie waren niet gebaseerd op klinische MRI stadiëring. De MRI is echter nu standaard geworden voor klinische stadiëring van het rectumcarcinoom. Deze discrepantie maakt het eigenlijk onmogelijk om een op bewijs gebaseerd advies te geven voor een selectieve indicatie van neoadjuvante radiotherapie bij het resectabel rectumcarcinoom.

De stadiumafhankelijke effecten van neoadjuvante therapie gebaseerd op subgroep analyse van de gerandomiseerde studies zijn gebaseerd op pathologisch TNM stadium en pathologische CRM status. MRI is zeer accuraat in het voorspellen van de CRM status, maar weinig accuraat in het voorspellen van de N-status. Daarom kunnen de subgroep analyses niet vertaald worden naar aanbevelingen voor indicatiestelling op basis van klinische stadiëring.

De enige prospectieve cohortserie, met langetermijn uitkomsten van selectieve indicatiestelling voor neoadjuvante radiotherapie op basis van klinische MRI stadiëring, is de MERCURY studie [Taylor 2011]. Hierin werd een groep patiënten geselecteerd voor TME chirurgie zonder neoadjuvante radiotherapie op basis van een goed prognostisch profiel op basis van MRI. Dit profiel was gedefinieerd als een afstand tot de mesorectale fascia van >1 mm, een tumorvrij intersfincterisch resectievlak, T<sub>1-2</sub> of T<sub>3</sub> met een maximale extramurale invasie van 5 mm, en afwezigheid van extramurale vasculaire invasie (EMVI). Het N-stadium werd niet meegenomen als criterium. In de groep die alleen TME chirurgie kreeg (122 van totaal 374 patiënten) bedroeg het lokaal recidief 3% na 5 jaar.

EMVI blijkt een relatief lastig te definiëren kenmerk bij MRI beoordeling door radiologen en wordt in Nederland niet tot weinig gebruikt in de dagelijkse praktijk. Evidente EMVI gaat vaak samen met andere slechte prognostische kenmerken zoals de aanwezigheid van duidelijk pathologische lymfeklieren. Om deze redenen is EMVI niet in de criteria voor neoadjuvante therapie opgenomen.

Tot slot zijn er niet gepubliceerde aanwijzingen dat een eventuele pathologische lymfeklier die dicht bij de MRF is gelegen niet bepalend is voor de uitkomst. Daarom wordt de afstand tot de MRF bepaald door het primaire rectumcarcinoom en dient dit leidend te zijn voor de indicatiestelling voor neoadjuvante therapie.

### Keuze voor de verschillende radiotherapie schema's

Voor het primair resectabel rectumcarcinoom is vanuit de TME studie 5x5 Gy radiotherapie, met kort interval tot chirurgie, de standaard geworden. De onderbouwing van het korte interval tot chirurgie is beperkt, maar hierover zijn wel de meeste gerandomiseerde data beschikbaar. De Stockholm III trial vergelijkt in een 3-armige studie 5x5 Gy met kort interval, 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie en lang schema zonder chemotherapie met uitgestelde chirurgie [Pettersson 2010]. Vanwege de voordelen van downstaging en gemakkelijke logistiek na 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie wordt dit ook buiten

2779 trial verband in toenemende mate toegepast. Het is echter belangrijk om te realiseren dat dit nog niet  
2780 met oncologische langetermijn uitkomsten kan worden onderbouwd.

2781  
2782 Voor wat betreft het verschil tussen 5x5 Gy en chemoradiatie zijn er twee gerandomiseerde trials  
2783 beschikbaar. In een studie met 312 patiënten met een T3-4 rectumcarcinoom was de acute  
2784 radiotherapie geassocieerde morbiditeit hoger voor chemoradiatie dan voor 5x5 Gy (18% vs. 3%;  
2785  $p < 0,001$ ), met een vergelijkbare ernstige late toxiciteit (10% vs. 7%;  $p = 0,36$ ), zonder significante  
2786 verschillen in lokale controle of overleving [Bujko 2001]. In de TROG studie [Ngan, 2012], waarin 326  
2787 patiënten met een T<sub>3</sub>N<sub>0-2</sub> rectumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen 5x5 Gy en  
2788 chemoradiotherapie, werd geen verschil in driejaars lokaal recidief (7,5% vs. 4,4%;  $p = 0,24$ ), 5-jaars  
2789 algehele overleving (74% vs. 70%;  $p = 0,62$ ), of late toxiciteit (Graad 3-4: 5,8% vs. 8,2%;  $p = 0,53$ )  
2790 gevonden. Voor de aanbeveling om bij een klinisch N<sub>2</sub> stadium chemoradiatie toe te passen als  
2791 neoadjuvante therapie is geen bewijs beschikbaar, maar is gebaseerd op cN<sub>2</sub> stadium als algemeen  
2792 aanvaard criterium voor lokaal vergevorderd rectumcarcinoom.

2793  
2794 Er zijn enkele observationele cohort studies die laten zien dat 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie ook  
2795 een alternatief kan zijn voor chemoradiatie, bijvoorbeeld bij oudere patiënten of bij ernstige  
2796 comorbiditeit [Radu 2008, Hatfield 2009, Petterson 2012]. Ook hiervoor geldt dat de mate van bewijs  
2797 voor effectiviteit en effect op morbiditeit beperkt is.

2798  
2799 De optimale wachttijd na chemoradiotherapie is onderdeel van lopende gerandomiseerde studies. De  
2800 grootste observationele studie met Nederlandse data van de Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA)  
2801 laat zien dat het hoogste percentage pathologisch complete respons wordt gezien in week 10 tot 11  
2802 na de laatste bestraling [Sloothaak 2013]. Hierbij dient te worden opgemerkt dat dit een afspiegeling  
2803 is van de dagelijkse praktijk waarbij een selectie optreedt op basis van klinische respons, eventueel  
2804 vastgesteld bij re-stadiëring MRI, waarbij een korter interval wordt gekozen bij non-responders of  
2805 tekenen van progressie. Het is niet bekend wat het effect van het tijdsinterval tussen radiotherapie en  
2806 chirurgie is op de oncologische uitkomst, zoals lokaal recidief of overleving.

#### 2807 2808 Rol van intra-operatieve radiotherapie

2809 Bij het niet primair resectabele rectumcarcinoom, waarbij na chemoradiatie een radicale resectie niet  
2810 mogelijk lijkt, wordt in de literatuur de mogelijkheid van intra-operatieve radiotherapie (IORT)  
2811 beschreven. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar de waarde van IORT uitgevoerd, hoewel een  
2812 aantal cohort studies een goede lokale controle laten zien na IORT. Indien na eerdere behandeling  
2813 met chemoradiatie, peroperatief een radicale resectie niet mogelijk lijkt, kan intra-operatieve  
2814 radiotherapie een toegevoegde waarde hebben voor de lokale controle. IORT zou tijdens een MDO  
2815 overwogen kunnen worden als na optimale neoadjuvante behandeling geen radicale resectie mogelijk  
2816 lijkt, waarbij de peroperatieve indicatiestelling kan worden ondersteund door vriescoupe onderzoek  
2817 van het resectievlak.

#### 2818 2819 **Aanbevelingen**

2820 Alle patiënten met een rectumcarcinoom dienen preoperatief in een multidisciplinair oncologisch  
2821 overleg besproken te worden.

2822  
2823 Voor het laag risico resectabel rectumcarcinoom (cT<sub>1-3</sub>N<sub>0</sub>, extramuraal invasie tot ≤5 mm, afstand tot  
2824 de MRF >1 mm), dient chirurgie volgens TME principe zonder neoadjuvante radiotherapie te worden  
2825 beschouwd als de standaard.

2826  
2827 Voor het hoog risico en lokaal vergevorderd rectumcarcinoom (cT<sub>3</sub> met afstand tot de MRF ≤1 mm of  
2828 cT<sub>4</sub>, en/of hoge mate van waarschijnlijkheid op 4 of meer positieve lymfeklieren binnen het  
2829 mesorectum of positieve lymfeklieren buiten het mesorectum op basis van MRI) dient neoadjuvante  
2830 chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie te worden beschouwd als de standaard.

2831  
2832  
2833  
2834  
2835  
2836  
2837  
2838  
2839  
2840  
2841  
2842  
2843  
2844  
2845  
2846  
2847  
2848  
2849  
2850  
2851  
2852  
2853  
2854  
2855  
2856

Als chemoradiotherapie dient een radiotherapieschema met een dosis van 45-50 Gy (in fracties van 1,8-2 Gy) met orale chemotherapie (capecitabine 825-1.000 mg/m<sup>2</sup> bid gedurende 5-7 dagen per week gedurende de gehele radiotherapie) te worden overwogen.

Voor het intermediair risico resectabel rectumcarcinoom (cT<sub>1-3</sub>N<sub>1</sub> of cT<sub>3</sub>N<sub>0</sub> met extramuraal invasie >5 mm, afstand tot de MRF >1 mm) dient kortdurende preoperatieve bestraling (25 Gy in fracties van 5 Gy) voorafgaand aan TME chirurgie te worden overwogen.

Gezien de onzekerheid van het klinische N-stadium verdient het aanbeveling de voor en nadelen van de neoadjuvante radiotherapie nadrukkelijk met de patiënt te bespreken.

Eventuele postoperatieve (chemo)radiotherapie na TME chirurgie zonder voorbehandeling dient niet te worden overwogen.

Als alternatief voor chemoradiotherapie bij bijvoorbeeld hoge leeftijd of comorbiditeit kan een kort schema (25 Gy in fracties van 5 Gy) worden overwogen, met uitgestelde chirurgie (interval minimaal 8 weken).

Op basis van beschikbare data kan er geen eenduidige aanbeveling gedaan worden ten aanzien van het tijdsinterval tussen einde chemoradiotherapie en chirurgie. Gebruikelijk is een interval van 8-12 weken.

De afstand tot de MRF van het primaire rectumcarcinoom is leidend in de indicatiestelling voor neoadjuvante therapie en niet de afstand van een eventuele pathologische klier tot de MRF.

*Tabel 1 Schematische weergave indicatie neoadjuvante behandeling*

Tumorstadium (op MRI gestadieerd)	Neoadjuvante behandeling
cT <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> of cT <sub>3</sub> N <sub>0</sub> ≤5 mm extramuraal invasie; afstand tot de MRF >1 mm	Geen
cT <sub>1-3</sub> N <sub>1</sub> of cT <sub>3</sub> N <sub>0</sub> >5 mm extramuraal invasie; afstand tot de MRF >1 mm	5x5 Gy pre-operatieve radiotherapie
cT <sub>4</sub> of cT <sub>2-3</sub> met afstand tot de MRF ≤1 mm en/of cN <sub>2</sub> / extramesorectale pathologische klieren (elke N)	Chemoradiotherapie

2857

## 7.2 Totale Mesorectale Excisie (TME)

2858  
2859  
2860  
2861  
2862  
2863  
2864  
2865  
2866  
2867  
2868

Radicale chirurgische resectie is de basis van de curatieve behandeling van het rectumcarcinoom. Er bestaan in principe twee radicale chirurgische strategieën: de abdominoperineale resectie (APR) en de (lage) anterior resectie (LAR).

Varianten op de LAR zijn:

- de Hartmann procedure; de resectie volgt anatomisch de grenzen van een LAR, maar er wordt geen naad gemaakt.
- de intersfincterische resectie; de dissectie wordt voortgezet in het intersfincterische vlak, waarna een handgelegde anastomose op de interne kringspier wordt gemaakt.

Buiten bestek van dit hoofdstuk blijft de transanale excisie en de meer uitgebreide resecties die geïndiceerd kunnen zijn bij locally advanced of recidief rectumcarcinomen zoals de totaal exenteratie, de achterste exenteratie of de partiële sacrumresectie.

2869  
2870  
2871  
2872  
2873  
2874  
2875  
2876  
2877  
2878  
2879  
2880  
2881  
2882  
2883  
2884  
2885  
2886  
2887  
2888  
2889  
2890  
2891  
2892  
2893  
2894  
2895  
2896  
2897  
2898  
2899  
2900  
2901  
2902  
2903  
2904  
2905  
2906  
2907  
2908  
2909  
2910  
2911  
2912  
2913  
2914  
2915  
2916  
2917  
2918  
2919  
2920

#### De effectiviteit van Totale Mesorectale Excisie in vergelijking met conventionele excisie.

Een belangrijke vooruitgang in de chirurgie voor het rectumcarcinoom is de totale mesorectale excisie (TME). TME is een chirurgisch concept, waarbij een radicale rectumresectie wordt verricht door het volgen van anatomische vlakken langs de bekkenwand en langs de organen in het bekken. Door deze anatomische vlakken nauwgezet, door middel van scherpe dissectietechnieken en onder direct zicht te volgen kan een resectiepreparaat verkregen worden met een glad oppervlak, zonder letsels tot de darmwand of tot in het rectumcarcinoom. Het oppervlak van dit resectiepreparaat bestaat uit een intacte mesorectale vetlaag. Omdat in het merendeel van de gevallen het rectumcarcinoom met zijn eventuele lymfekliermetastasen beperkt zijn tot dit mesorectum kan zo een radicale operatie gedaan worden. Voor een uitvoerigere bespreking van de literatuur wordt verwezen naar de evidence review in de richtlijn van NICE (2004).

#### De betekenis van de distale marge met betrekking tot het lokaal recidiefpercentage en de overleving.

In 4 van de 11 artikelen werd de prevalentie van distale intramurale tumorinvasie onderzocht; deze werd aangetoond bij 4-15% van de patiënten, met maxima uiteenlopend van <1 cm tot 2,4 cm (bij de studie met het hoogste maximum had 0,5% van de patiënten meer dan 1 cm distale intramurale tumorinvasie). De klinische relevantie van de 1 cm regel die op basis van deze bevindingen is vastgesteld lijkt echter beperkt [Bujko 2012]. In de studies van Kwok (1996), Moore (2003), Stocchi (2001) en Bozetti (1997) werd geen verband gevonden tussen de distale resectiemarge en het lokaal recidief en/of overleving. In een systematische review uit 2013 toonde een gepoolde analyse van 6 studies een verschil van 1,2% lokaal recidief tussen een marge van >1 cm en  $\leq 1$  cm na perioperatieve radiotherapie (95%BI: -4,5% tot +7,0%, p=ns). Het verschil bij een afkapwaarde van 5 mm was 0,5% (95%BI: -7,6% tot +8,7%, p=ns) [Pahlman 2013].

#### Techniek van abdominoperineale resectie in relatie tot oncologische uitkomst

Een gepoolde analyse van 5 RCT's liet zien dat conventionele APR onafhankelijke geassocieerd was met positieve CRM (OR 2,52), lokaal recidief (HR 1,53) en slechtere overleving (HR 1,31) [den Dulk 2009]. Het is waarschijnlijk dat de slechtere resultaten van conventionele APR bepaald werden door het feit dat onvoldoende rekening gehouden is met de juiste anatomische verhoudingen.

Het omgevende mesorectale vet wordt naar distaal dunner. Ter hoogte van de anorectale overgang benadert de *muscularis propria* de bekkenbodemspieren. In dit gebied zal een T<sub>3</sub> rectumcarcinoom, en waarschijnlijk zelfs sommige T<sub>2</sub> rectumcarcinomen, alleen radicaal met een adequate marge verwijderd kunnen worden door de operatietechniek aan te passen. Bij de zogenaamde extralevatoire APR worden de levatoren en bloc met het preparaat uitgenomen. De perineale resectie wordt dan ruimer uitgevoerd waarbij de *musculus levator ani* vlak bij zijn insertie aan de *musculus obturatorius* wordt doorgenomen. Zo ontstaat een preparaat met ruimere marges rond de tumor. Op deze manier wordt taillering van het preparaat voorkomen en ontstaat een cilindrisch preparaat met adequate marge op de plaats waar het mesorectum distaal verdwijnt [Stelzner, 2011].

Een systematische review van niet gerandomiseerde studies laat significant betere resultaten van deze zogenaamde extralevatoire techniek of cilindrische resectie (n=1.097) zien ten opzichte van de conventionele APR techniek (n=4.147) [Stelzner 2011]. De kans op perforatie was 4,1% vs. 10,4%, de kans op positieve CRM 9,6% vs. 15,4%, en de kans op lokaal recidief 6,6% vs. 11,9%. De eerste kleine RCT uit 2012 die de conventionele techniek met de extralevatoire techniek vergelijkt (n=35 vs. n=32) bevestigt deze resultaten [Han, 2012].

#### Het verschil tussen LAR en APR in kwaliteit van leven bij patiënten met een rectumcarcinoom.

Er is een aantal overwegingen dat meespeelt in de keus om een APR of LAR uit te voeren. Indien het technisch mogelijk is een lage anastomose te maken zal dat vaak de voorkeur verdienen om zo een permanent colostoma te vermijden. Indien echter het rectumcarcinoom tot vlak bij of in de anale sfincter groeit, zal het niet mogelijk zijn een radicale resectie te doen met behoud van de anus. In een dergelijk geval is het onmogelijk een LAR uit te voeren.

2921 Een LAR kent helaas ook problemen. De incidentie van naadlekkage ligt rond de 10 procent, en gaat  
2922 gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en zelfs mortaliteit. De kans op naadlekkage wordt groter  
2923 indien de patiënt oud is of ernstige comorbiditeit heeft. In een dergelijk geval kan het daarom  
2924 verstandig zijn geen anastomose aan te leggen.

2925 Op langere termijn spelen functionele problemen een rol: patiënten klagen regelmatig over frequente  
2926 ontlasting en over problemen met de continentie. Zeker in de situatie dat de patiënt voor de operatie  
2927 geen optimale sfincterfunctie heeft kan het ook om deze reden verstandig zijn geen anastomose aan  
2928 te leggen. Hierbij spelen culturele en persoonlijke gedachten over het hebben of krijgen van een  
2929 colostoma een belangrijke rol. Omdat de keus voor een APR of LAR een resultaat is van de  
2930 hierboven geschetste afwegingen is er nooit een gerandomiseerde trial uitgevoerd waarin de beide  
2931 technieken zijn vergeleken.

2932 Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar deze interventies. Er zijn retrospectieve studies,  
2933 waarin een vergelijking achteraf wordt gemaakt tussen APR en LAR. De studies laten geen klinisch  
2934 relevant of significant verschil zien tussen beide interventies met betrekking tot kwaliteit van leven.

### 2935 **Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat voor carcinomen in het onderste twee derde deel van het rectum TME geassocieerd is met vermindering van lokale recidieven en verbetering van de overleving, wanneer vergeleken met conventionele resectie
	C NICE richtlijn 2004

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de distale resectiemarge niet significant van invloed is op het lokaal recidiefpercentage en/of de overleving.
	C Pahlman 2013

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een distale resectiemarge van 1 cm in het algemeen als adequaat wordt beschouwd, maar bij perioperatieve radiotherapie lijkt ook een kleinere marge acceptabel zolang een R0 resectie is verkregen.
	C Bujko 2012; Pahlman 2013

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat ten opzichte van conventionele APR techniek een extralevatoire techniek voor de APR geassocieerd lijkt met minder kans op iatrogene perforatie, positieve circumferentiële marge en lokaal recidief.
	B Han 2012 C Stelzner 2011

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil is tussen LAR en APR met betrekking tot kwaliteit van leven bij patiënten met een rectumcarcinoom.
	C Pacher 2005; Guren 2005; Frigell 1990

### 2941 **Overige overwegingen**

2942 De betekenis van de distale marge met betrekking tot het lokaal recidiefpercentage en de overleving.

2943 Het genoeg nemen met een distale marge van 1 cm geldt voor een totale mesorectale excisie,  
2944 waarbij het gehele mesorectum tot vlak boven de sfincter wordt geresceerd. In het geval van een  
2945 rectumcarcinoom gelegen in het proximale rectum, dus boven de omslagplooï, is het niet nodig het  
2946 mesorectum geheel te reseceren. Er kan in een dergelijk geval genoeg genomen worden met een  
2947 distale marge van 5 cm.  
2948



2949 Dit neemt niet weg dat resectie volgens de principes van TME uitgevoerd dient te worden zoals  
2950 beschreven in de literatuurbespreking. Een radicale resectie, met een circumferentiële marge van >1  
2951 mm blijft de essentie van chirurgie voor het rectumcarcinoom.

2952  
2953 Techniek van APR bij patiënten met een rectumcarcinoom.

2954 De perineale fase van de APR kan in rugligging (*supine*) of in knie elleboog ligging (*prone*) uitgevoerd  
2955 worden. Het voordeel van de laatste positie is, dat de chirurg en assistent beter zicht hebben  
2956 gedurende de perineale fase. Nadeel van de prone positie is dat er geen simultane toegang tot buik  
2957 en perineum mogelijk is. De oncologische resultaten zijn voor beide benaderingen vergelijkbaar.

### 2958 2959 **Aanbevelingen**

2960 Er wordt geadviseerd radicale chirurgie voor het resectabele rectumcarcinoom uit te voeren volgens  
2961 de TME principes.

2962  
2963 De kwaliteit van het TME preparaat dient bij voorkeur geclassificeerd te worden en met kleurenfoto in  
2964 ten minste twee richtingen vastgelegd:

- 2965 • goede kwaliteit bij een intacte viscerale bekleding van het mesorectum,
- 2966 • matige kwaliteit bij scheuren in het chirurgische sneevlak, en
- 2967 • slechte kwaliteit indien de muscularis propria van het rectum zichtbaar is.

2968  
2969 Eventuele perforatie van de darmwand dient door zowel de chirurg als patholoog te worden  
2970 geregistreerd.

2971  
2972 Bij distaal gelegen rectumcarcinomen kan een laag anterieure resectie, eventueel zelfs  
2973 intersfincterisch resectie, overwogen worden als een tumorvrije distale marge met een CRM van >1  
2974 mm verkregen kan worden.

2975  
2976 Bij proximaal gelegen rectumcarcinomen kan resectie van het distale mesorectum achterwege  
2977 gelaten worden als een distale marge van 5 cm aangehouden wordt (partiële mesorectale excisie of  
2978 PME).

2979  
2980 Een Abdomino Perineale Resectie (APR), Laag Anterieure Resectie (LAR) of intersfincterische  
2981 resectie bij behandeling van het rectumcarcinoom is te baseren op:

- 2982 • een preoperatieve analyse van de carcinoomhoogte,
- 2983 • het stadium (bij distale rectumcarcinomen),
- 2984 • de relatie met de omliggende structuren zoals het sfinctercomplex en de m. levator ani,
- 2985 • de comorbiditeit,
- 2986 • de leeftijd van de patiënt,
- 2987 • de preoperatieve sfincterfunctie,
- 2988 • de distale begrenzing van het bestralingsveld (sfincter al dan niet gespaard),
- 2989 • de voorkeur van de patiënt.

2990  
2991 Bij een APR voor een distaal rectumcarcinoom dient de TME dissectie niet tot op de bekkenbodem  
2992 voort te worden gezet, maar een extralevatoire techniek toegepast te worden waarbij de  
2993 bekkenbodemspieren worden meegenomen bij de resectie zodat een extra marge om het taps  
2994 toelopende mesorectum wordt verkregen.

## 2995 **7.3 Rectumsparende behandeling**

2996 Door de morbiditeit van conventionele rectumcarcinoombehandeling met radicale rectumchirurgie en  
2997 (chemo)radiotherapie is er in recente jaren steeds meer aandacht gekomen voor rectumsparende  
2998 behandeling. Dit heeft een belangrijke impuls gekregen door publicaties over een afwachtend beleid

2999 bij een complete klinische respons na chemoradiotherapie [Habr-Gama 2006]. Omdat klinische  
 3000 respons slechts matig correleert met pathologische respons [Guillem 2005] kan het litteken c.q. residu  
 3001 lokaal worden geëxideerd met een volle dikte rectumwand door middel van een (endoscopische)  
 3002 transanale techniek. Op basis van het ypT-stadium kan dan een betere afweging worden gemaakt  
 3003 tussen intensieve follow-up of alsnog TME chirurgie.

3004  
 3005 De meest beschreven chirurgische technieken voor transanale lokale excisie van een rectumlaesie  
 3006 zijn de open techniek met een spreider volgens Parks (TAE: transanale excisie) en transanale  
 3007 endoscopische microchirurgie (TEM). Beide technieken zijn veilig, vrijwel zonder mortaliteit en met  
 3008 overwegend milde morbiditeit, waarbij slechts incidenteel re-operatie noodzakelijk is al dan niet met  
 3009 het aanleggen van een tijdelijk stoma [Langer 2003]. Een nieuwere techniek is single port transanale  
 3010 endoscopische chirurgie (SPTS) [Berendse 2012]. Een endoscopische techniek lijkt beter dan een  
 3011 conventionele transanale excisie ten aanzien van radicaliteit en oncologische uitkomst [Christoforidis  
 3012 2009; Moore 2008]. Alternatieve technieken zoals de transsacrale benadering volgens Kraske en de  
 3013 transsfincterische benadering volgens York-Mason zijn zeer beperkt beschreven, waarbij geen  
 3014 duidelijke toegevoegde waarde is gebleken. Daarom zijn zij buiten beschouwing gebleven.

3015  
 3016 Er zijn globaal 3 scenario's waarbij rectumsparende behandeling in de literatuur wordt beschreven:

- 3017 1. Een pathologisch aangetoond invasief carcinoom na een endoscopische poliepectomie of
- 3018 transanale excisie van een klinisch beoordeeld groot adenoom of T<sub>1</sub> carcinoom.
- 3019 2. Een vroegcarcinoom op MRI in combinatie met endo-echo gestadieerd als cT<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub> bij patiënten die
- 3020 conventionele behandeling weigeren (bijvoorbeeld APR) of hiervoor niet fit genoeg zijn (hoge
- 3021 leeftijd, comorbiditeit).
- 3022 3. Een complete klinische respons na neoadjuvante chemoradiotherapie, waarbij initieel de intentie
- 3023 was om standaard TME chirurgie uit te voeren.

3024  
 3025 Er is in de literatuur gezocht naar beschikbaar bewijs voor effectiviteit, oncologische veiligheid,  
 3026 functionele uitkomsten kwaliteit van leven voor rectumsparende behandeling. Elk van deze 3  
 3027 scenario's zijn uitgesplitst naar klinisch of pathologisch stadium en al dan niet (neo-)adjuvante  
 3028 therapie.

### 3029 7.3.1 cT1-2

#### 3030 cT<sub>1</sub>N<sub>0</sub> lokale excisie zonder (neo-)adjuvante therapie

3031  
 3032 Er zijn 2 RCT's en 1 vergelijkende cohort studie gepubliceerd waarin TEM en radicale chirurgie voor  
 3033 een klinisch T<sub>1</sub> rectumcarcinoom werden vergeleken. Het grootste aantal patiënten werd beschreven  
 3034 in een observationele cohortstudie.

3035 Studie	Type studie	n	Inclusie	Interventie	FU [mnd.]	Lokaal recidief	Lange termijn overleving
Winde 1996	RCT	24	uT <sub>1</sub> N <sub>0</sub> G1-2	TEM	41	1/24 (4%)	5-j OS 96%
		26	uT <sub>1</sub> N <sub>0</sub> G1-2	TME	46	0/26	5-j OS 96%
Chen 2012	RCT	24	cT <sub>1</sub>	TEM	18	0/24	100%
		22	cT <sub>1</sub>	Lap TME	18	0/22	100%
Palma 2009	vergelijkend	34	uT <sub>1</sub> N <sub>0</sub> G1-2L0V0	TEM <sup>1</sup>	87	2/34 (6%)	-
		17	uT <sub>1</sub> N <sub>0</sub> G1-2L0V0	TME	93	0/17	-
Serra-Aracil 2008	observationeel	38	cT <sub>1</sub>	TEM	59	2/38 (5%)	-

3037  
3038  
3039  
3040  
3041  
3042  
3043  
3044  
3045  
3046  
3047  
3048  
3049

RCT=randomised controlled trial; u=endo-echografiestadiëring; Lap=laparoscopisch; FU=follow-up; OS=overall survival

<sup>1</sup>N=2 adjuvant RT i.v.m. Rx; N=1 salvage TME i.v.m. R1

In de studies van Chen en Serra-Aracil werden ook enkele cT<sub>2</sub> patiënten geïnccludeerd, waarbij respectievelijk 2/6 en 2/9 patiënten een lokaal recidief kregen na TEM. Een observationele studie naar TEM voor een cT<sub>2</sub>N<sub>0</sub> rectumcarcinoom toonde een lokaal recidiefpercentage van 8/32 (26%) na een mediane follow-up van 70 maanden zonder aanvullende behandeling [Allaix 2012].

pT1 na lokale excisie

Er werden 10 vergelijkende niet gerandomiseerde studies gevonden waarin de uitkomst van lokale excisie en radicale chirurgie van een pathologisch bewezen T<sub>1</sub> stadium werd gerapporteerd.

Studie	Inclusie	n	Interventie	N+	FU [mond.]	Lokaal recidief	5-jaar overleving
Heintz 1998	pT <sub>1</sub> G1-2L0 <sup>1</sup>	46	TEM	n.v.t.	52	2/46 (4%)	79%
		34	RR	0%		1/34 (3%)	81%
	pT <sub>1</sub> high risk	12	TEM	n.v.t.	43	4/12 (25%)	62%
		11	RR	36%		2/11 (18%)	69%
Mellgren 2000	pT <sub>1</sub> ; R0	69	TAE	n.v.t.	53	5-jaar LR 18%	72%
		30	RR	-	58	5-jaar LR 0%	80%
Lee 2003	pT <sub>1</sub>	52	TEM	n.v.t.	31	5-jaar LR 4%	100%
		17	RR	0% <sup>2</sup>	35	5-jaar LR 0%	93%
Nascimbeni 2004	pT <sub>1</sub> ; 16% L1V1, 40% G3	70	TAE	n.v.t.	54	6/70 (9%)	72%
	pT <sub>1</sub> ; 7% L1V1; 39% G3	74	RR <sup>3</sup>	-		4/74 (5%)	90%
Bentrem 2005	pT <sub>1</sub> ; 11% L1V1; 6% G3	151	TAE <sup>4</sup>	n.v.t.	48	19/151 (13%)	89%
	pT <sub>1</sub> ; 18% L1V1; 6% G3	168	RR <sup>5</sup>	18%	58	4/168 (2%)	93%
Endreseth 2005	pT <sub>1</sub> ; 3% G3, 34% R1-2	35	TAE	n.v.t.	27-94	5-jaar LR 12%	70%
	pT <sub>1</sub> ; 6% G3, 100% R0	256	RR	11%		5-jaar LR 6%	80%
Ptok 2007	pT <sub>1</sub> G1-2L0R0	105	TAE / TEM	n.v.t.	43	5-jaar LR 6%	84%
		312	RR	-	42	5-jaar LR 2%	92%
De Graaf 2009	pT <sub>1</sub>	80	TEM <sup>6</sup>	n.v.t.	42	5-jaar LR 24%	75%
		75	RR	-	84	5-jaar LR 0%	77%
Nash 2009	pT <sub>1</sub> ; 12% L1V1; 4% G3	137	TAE <sup>7</sup>	n.v.t.	67	19/137 (14%)	87 <sup>9</sup> %
	pT <sub>1</sub> ; 17% L1V1; 6% G3	145	RR <sup>8</sup>	20%		4/145 (3%)	97 <sup>9</sup> %
Peng 2011	pT <sub>1</sub> ; 74% G1-2L0V0	58	TAE	n.v.t.	72	5-jaar LR 11%	85 <sup>10</sup> %
	pT <sub>1</sub> ; 83% G1-2L0V0	66	RR	18%		5-jaar LR 2%	93 <sup>10</sup> %

3050  
3051  
3052  
3053

FU=follow-up; n.v.t.=niet van toepassing; RR=radicale resectie.

<sup>1</sup> 10/46 waren R1 resecties;

<sup>2</sup> alleen N0 patiënten geselecteerd in controle groep;

<sup>3</sup> 19/74 initieel TAE voor pT1 high risk

3054 <sup>4</sup> 16/151 adjuvante radiotherapie (50,4 Gy) voor R1 (N=11) of L1V1 (N=5);  
 3055 <sup>5</sup> 11/168 initieel TAE voor pT1 high risk;  
 3056 <sup>6</sup> 3/80 re-TEM i.v.m. irradiationaliteit;  
 3057 <sup>7</sup> adjuvante radiotherapie 10%;  
 3058 <sup>8</sup> adjuvante radiotherapie 9%;  
 3059 <sup>9</sup> ziektespecifieke overleving;  
 3060 <sup>10</sup> 10-jaar

Daarnaast zijn er 12 cohort studies gepubliceerd met meer dan 40 patiënten met uitkomsten van lokale excisie van een pT<sub>1</sub> rectumcarcinoom. Het lokaal recidief percentage varieerde in deze series tussen de 4% en 22%. De grootste serie van TEM voor een pT<sub>1</sub> rectumcarcinoom is een Engelse multicenter studie met 253 patiënten, waarbij het 5-jaars lokaal recidief 19% bedroeg [Bach 2009]. Hierin werd gekeken naar voorspellende factoren voor lokaal recidief in multivariate analyse: submucosale invasiediepte (SM) 2-3 ten opzichte van SM1 HR 2,74 (1,13-6,66); tumordiameter (cm) HR 1,18 (1,03-1,35); lymfovasculaire invasie HR 1,86 (1,01-3,41); slecht gedifferentieerd HR 1,93 (0,79-4,76). Dezelfde risicofactoren zijn geïdentificeerd voor de kans op recidief na endoscopische verwijdering van een maligne colon poliep.

#### pT2 na lokale excisie

Er werden 2 vergelijkende niet gerandomiseerde studies gevonden waarin de uitkomst van lokale excisie en radicale chirurgie van een pathologisch bewezen T<sub>2</sub> stadium werd gerapporteerd zonder aanvullende radiotherapie.

Studie	Inclusie	n	Interventie	FU [mnd.]	5-jaar Lokaal recidief	5-jaar overleving
Mellgren 2000	pT <sub>2</sub> , R0	39	TAE	53	47%	65%
		123	RR	58	6%	81%
Lee 2003	pT <sub>2</sub>	22	TEM	31	20%	95%
		83	RR	35	9%	96%

In 8 additionele observationele cohort studies naar lokale excisie met tenminste 10 patiënten (N=12-138) varieerde het lokaal recidief percentage tussen de 25% en 46% in 7 studies. In de kleinste studie met de kortste follow-up (N=13, 29 maanden FU) was het lokaal recidief percentage 0% [Mentges 1997].

#### pT1-2 na lokale excisie en adjuvante radiotherapie

Acht observationele cohort studies met tenminste 10 geïnccludeerde patiënten beschrijven de uitkomsten van adjuvante radiotherapie na lokale excisie van hoog risico pT<sub>1</sub> of pT<sub>2</sub> rectumcarcinomen.

Studie	Inclusie	n	Interventie	FU [mnd.]	Lokaal recidief	Lange termijn overleving
Steele 1999	pT <sub>2</sub> , R0	51	TAE + CRT (54 Gy + 5-FU)	48	7/51 (14%)	6-j OS 85%
Chakravarti 1999	pT <sub>1</sub> ; 50% high risk <sup>1</sup>	14	TAE + (C)RT (45-65 Gy + 49% 5-FU)	51	5-j LR 0%	5-j DFS 65%
	pT <sub>2</sub>	33			5-j LR 15%	5-j DFS 76%
Mendenhall 2001	pT <sub>1</sub>	34	TAE + RT (45-60 Gy)	65	5-j LR 11%	5-j OS 76%
Min 2007	pT <sub>1</sub> high risk <sup>2</sup>	11	TAE + RT (45 Gy + boost)	85	0/11	CSS 100%

Duek 2008	pT <sub>2</sub> G1-2 R0	12	TEM + RT	36	0/12	3-j OS 100%
Greenberg 2008	pT <sub>2</sub> ; R0, <4 cm	51	TAE + CRT	85	10-j LR 18%	10-j OS 66%
Morino 2011	pT <sub>2</sub>	19	TEM + CRT		4/19 (21%)	-
Ramirez 2011	pT <sub>2</sub> low risk	22	TEM + RT (50,4 Gy)	71	2/22 (9%)	-

(C)RT=(chemo)radiotherapie; FU=follow-up; LR=lokaal recidief; OS=algehele overleving; DFS=ziekte vrije overleving; CSS=ziekte specifieke overleving

<sup>1</sup> high risk = L1V1 en/of G3 en/of R1;

<sup>2</sup> high risk = L1V1 (N=1), R1 (N=3), SM3 invasiediepte (N=7)

3088  
3089  
3090  
3091  
3092

### 7.3.2 cT<sub>2</sub>N<sub>0</sub> met neoadjuvante therapie

Een trial randomiseerde 100 cT<sub>2</sub>N<sub>0</sub> patiënten tussen transanale endoscopische microchirurgie en laparoscopische resectie [Lezoche 2012]. Beide groepen kregen neoadjuvante chemoradiatie voor chirurgie. De keuze van de controle arm is niet in overeenstemming wat internationaal als standaardbehandeling voor een cT<sub>2</sub>N<sub>0</sub> wordt beschouwd, namelijk TME chirurgie zonder voorbehandeling.

3093  
3094  
3095  
3096  
3097  
3098  
3099

#### Effect op lokale controle

Na 10 jaar follow-up waren in beide groepen evenveel recidieven en metastasen gezien (12%, 95%BI: 6%-25% vs. 10%, 95%BI: 4%-22%, p=0,69) [Lezoche 2012]. In een regressie-analyse was het type operatie sterk gerelateerd aan het risico op recidief en metastasen (RR 14,24; 95%BI: 1,36-149,16; p=0,03). Dit wordt waarschijnlijk verklaard doordat recidieven en metastasen eerder optraden in de microchirurgie groep (vijf van de zes events in het eerste jaar) vergeleken met de laparoscopie groep (geen van de vijf events in het eerste jaar).

3100  
3101  
3102  
3103  
3104  
3105  
3106

#### Effect op overleving

Na 10 jaar was de ziektespecifieke overleving even hoog na microchirurgie (89%, 95%BI: 70-96%), in vergelijking met laparoscopische resectie (94%, 95%BI: 82%-98%) (p=0,69) [Lezoche 2012]. Hetzelfde gold voor de algehele overleving 72% (95%BI: 51%-86%) vs. 80% (95%BI: 62%-90%) (p=0,61).

3107  
3108  
3109  
3110  
3111  
3112  
3113

#### Kwaliteit van leven

Geen van de patiënten na microchirurgie had een permanent stoma, vergeleken met 12 patiënten na laparoscopische resectie (p<0,01) [Lezoche 2012].

3114  
3115  
3116  
3117

#### Ongewenste effecten

In geen van beide behandelgroepen trad postoperatieve sterfte op [Lezoche 2012]. Veranderingen van het chirurgische behandelplan en/of conversies naar open chirurgie kwamen vaker voor in de laparoscopische resectie groep (0 vs. 6, p<0,001). Bijwerkingen (6 vs. 7, p=0,77) en ernstige bijwerkingen (1 vs. 3, p=0,25) traden even vaak op in beide groepen.

3118  
3119  
3120  
3121  
3122  
3123

Naast deze RCT is nog 1 observationele cohort studie geselecteerd met meer dan 50 patiënten:

3124  
3125

Studie	Inclusie	n	Interventie	ypT-stadium	FU [mnd]	Lokaal recidief	Lange termijn overleving
Lezoche 2012	cT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> G1-2 <3 cm	50	CRT + TEM	14 T <sub>0</sub> , 12 T <sub>1</sub> , 24 T <sub>2</sub>	115	4/50 (8%)	OS 72%
		50	CRT + lap LAR	13 T <sub>0</sub> , 12 T <sub>1</sub> , 25 T <sub>2</sub>	115	3/50 (6%)	OS 80%
Guerrieri	cT <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	84	RT (50,4 Gy) +	24 T <sub>0</sub> , 15 T <sub>1</sub> , 45 T <sub>2</sub>	81	5/84 (6%)	DFS 90%

2008		TEM	T <sub>2</sub>			
------	--	-----	----------------	--	--	--

(C)RT=(chemo)radiotherapie; FU=follow-up; OS=algehele overleving; DFS=ziekte vrije overleving

3126  
3127  
3128  
3129  
3130  
3131  
3132  
3133  
3134  
3135  
3136  
3137  
3138  
3139  
3140  
3141  
3142  
3143  
3144  
3145  
3146  
3147  
3148  
3149  
3150  
3151  
3152  
3153  
3154  
3155  
3156  
3157  
3158  
3159  
3160  
3161  
3162  
3163  
3164

### 7.3.3 cT3N0-1 met neoadjuvante therapie

Negen studies beschreven het effect van lokale excisie bij patiënten met een stadium III rectumcarcinoom [Callender 2010; Guerrieri 2008; Nair 2008; Meadows 2006; Mohiuddin 1994; Kennelly 2012; Schell 2002; Tennyson 2012; Yeo 2010]. Eén studie was een vergelijkende cohort studie [Callender 2010], en vergeleek 47 T<sub>3</sub>N<sub>0-1</sub> patiënten die lokale excisie ondergingen met 473 patiënten die TME ondergingen [Callender 2010]. Alle patiënten kregen neoadjuvante chemoradiatie. Patiënten ondergingen een lokale excisie vanwege comorbiditeit (n=12), weigering van TME (n=15) of een complete klinische respons op neoadjuvante therapie met een sterke voorkeur voor lokale excisie (15) of andere/niet gedocumenteerde redenen (n=5). Patiënten die lokale excisie ondergingen waren ouder, hadden een kleinere tumor en minder vaak macroscopisch residu na chemoradiatie, in vergelijking met de patiënten die TME ondergingen. De andere acht studies volgden in totaal 172 T<sub>3</sub>N<sub>0-1</sub> patiënten na neoadjuvante (chemo)radiatie en lokale excisie [Guerrieri 2008; Nair 2008; Meadows 2006; Mohiuddin 1994; Kennelly 2012; Schell 2002; Tennyson 2012; Yeo 2010]. Patiënten ondergingen lokale excisie omdat ze wegens comorbiditeit niet in aanmerking kwamen voor radicale resectie of omdat ze radicale resectie weigerden [Guerrieri 2008; Kennelly 2012; Mohiuddin 1994; Nair 2008; Tennyson 2012; Yeo 2010].

Een klein deel van de patiënten maakte een informed consent keuze voor lokale excisie nadat:

- de tumor na radiatie  $\leq T_2$  was en <3 cm (n=15) [Mohiuddin 1994];
- de tumor na chemoradiatie T<sub>0-1</sub> was en <2 cm (n=11) [Schell 2002].

De studie van Kennelly sloot patiënten uit die geen of nauwelijks klinische respons op neoadjuvante chemoradiatie hadden [Kennelly 2012].

#### Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs begon op 'laag' omdat het hier observationele studies betrof. Er werd afgewaardeerd vanwege het kleine aantal patiënten en events in één groep, waardoor de resultaten fragiel zijn. De kwaliteit van bewijs kwam hiermee uit op zeer laag.

#### Effect op lokale controle

In de studie van Callender (2010) kwamen 10-jaars lokale recidieven even vaak voor in de lokale excisie groep, vergeleken met de TME groep (10,6% vs. 7,6%; p=0,52). In zeven cohort studies die patiënten volgden na lokale excisie kwamen lokale recidieven voor bij 0-27% van de patiënten na een follow-up van 4 tot 153 maanden. De twee kleine studies die alleen patiënten met een goede respons op chemoradiatie includeerden vonden geen lokale recidieven tijdens de follow-up [Kennelly 2012; Schell 2002].

Studie	Kenmerken patiënten	n	ypT <sub>0</sub> (%)	Follow-up [mnd]	lokaal recidief	Over- leving	Ziektevrije overleving
Callender 2010	comorbiditeit (n=12), weigering TME (n=15), cCR met sterke voorkeur lokale excisie (15)	47	49	63 (9-178)	10-j LR 11%	-	-
Guerrieri 2008	Te veel comorbiditeit voor radicale resectie, of geweigerd	61	15	12-178 <sup>1</sup>	3/61 (5%)	-	77%

Meadows 2006	Niet gerapporteerd	16	56	27 (2-123) <sup>1</sup>	71%	-	71%
Kennelly 2012 <sup>2</sup>	Patiënten met geen/nauwelijks respons op chemoradiatie geëxcludeerd	10	60	24 (9-42)	0/10 (0%)	-	-
Mohiuddin 1994	Te veel comorbiditeit voor radicale resectie of $\leq T_2$ na neoadjuvante radiotherapie	30	-	40 (1-96) <sup>1</sup>	3/30 (10%)	74% <sup>4</sup> 88% <sup>5</sup>	-
Nair 2008	Te veel comorbiditeit voor radicale resectie, of geweigerd	22	-	64 (6-153) <sup>1</sup>	2/22 (11%)	90%	-
Schell 2002 <sup>3</sup>	Electief, na significante respons op neoadjuvante therapie	11	73	48 (18-105)	0/11 (0%)	100%	91%
Tennyson 2012	Te veel comorbiditeit voor radicale resectie, of geweigerd	11	-	73 (4-133)	3/11 (27%)	-	-
Yeo 2010	Weigerden radicale resectie	11	73	59 (24-85)	1/11 (9%)	91%	82%

3165 Follow-up is mediaan (range)

3166 <sup>1</sup> Alleen beschikbaar voor  $T_2 + T_3$  patiënten

3167 <sup>2</sup> Patiënten met weinig of geen klinische respons op neoadjuvante chemoradiatie werden geëxcludeerd

3168 <sup>3</sup> Includeerde electieve patiënten met een significante klinische respons op neoadjuvante chemoradiatie

3171 <sup>4</sup> N=15 teveel comorbiditeit

3172 <sup>5</sup> N=15  $\leq T_2$  na neoadjuvante radiotherapie

### 3174 Effect op overleving

3175 In de studie van Callender (2010) verschilde de 10-jaars ziektevrij overleving niet tussen de lokale excisie groep en de TME groep (data gerapporteerd in een figuur,  $p=0,59$ ). Het zelfde gold voor de 10-jaars ziektespecifieke-overleving (data gerapporteerd in een figuur,  $p=0,64$ ) en de 10-jaars algemene overleving (data gerapporteerd in een figuur,  $p=0,81$ ). In de zes studies die  $T_3$  patiënten volgden na lokale excisie lag de overleving na ongeveer vijf jaar tussen de 74% en 90%; de ziektevrije overleving lag tussen de 71% en 77%.

### 3182 Kwaliteit van leven

3183 Aspecten van de kwaliteit van leven werden niet beschreven voor  $T_3$  patiënten in de geselecteerde studies.

### 3186 Ongewenste effecten

3187 Ongewenste effecten werden niet beschreven in een vergelijking met patiënten die radicale resectie ondergingen.

### 3190 7.3.4 ypT0-1 na (chemo)radiotherapie en lokale excisie

3191 Er werden 7 observationele cohort studies gevonden met ten minste 10 patiënten waarbij de uitkomst van een pathologisch  $T_{0-1}$  stadium op basis van lokale excisie na neoadjuvante chemoradiatie werd beschreven.

Studie	cTN-stadium	interventie	n	Follow-up [mnd]	lokaal recidief	Overleving
Badiani 2012	-	RT + TEM	17	25	0/17 (0%)	-
Belluco 2011	cT <sub>3</sub>	CRT + lokale excisie	17	-	5-j LR 7%	5-j OS 92%
Kim 2001	cT <sub>2-3</sub> N <sub>0-1</sub>	CRT + lokale excisie	19	24	0/19 (0%)	-
Issa 2012	4 T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> 11 T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> 3 T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> 5 T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	CRT + lokale excisie (16 TAE, 7 TEM)	23	87	0/23 (0%)	3/23 dood door andere maligniteit
Kundel 2010	3 T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> 7 T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> 1 T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> 3 T <sub>3-4</sub> N <sub>1</sub>	CRT (50-54 Gy + 5-FU/cap) + lokale excisie	14	48	0/14 (0%)	OS 100%
Lezoche 2005	16 T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> 11 T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	CRT (50,4 Gy 25% 5-FU) + lokale excisie	27	55	0/27 (0%)	CSS 100%
Hershman 2003	-	CRT (39-45 Gy + 5-FU) + TEM/TAE	11	45	1/11 (9%)	-

(C)RT=(chemo)radiotherapie; FU=follow-up; LR=lokaal recidief; OS=algehele overleving; CSS=ziekte specifieke overleving

3195  
3196  
3197

De studies zijn relatief beperkt van omvang, maar wel consistent voor wat betreft een laag risico op lokaal recidief indien er geen of beperkte resttumor aanwezig is in de lokale excisie na neoadjuvante chemoradiatie: 2 lokale recidieven in totaal 128 beschreven patiënten.

3200  
3201  
3202  
3203  
3204  
3205

### 7.3.5 ypT2-3 na (chemo)radiotherapie en lokale excisie

Vier observationele cohort studies beschrijven ten minste 10 patiënten met een pathologisch T<sub>2-3</sub> stadium in het lokale excisiepreparaat na neoadjuvante (chemo)radiotherapie.

Studie	cTN-stadium	interventie	n	ypT	FU [mnd]	lokaal recidief	Overleving
Badiani 2012	-	RT + TEM	13	T <sub>2</sub>	25	6/13 (46%)	-
Perez 2013	9 T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> 1 T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> 6 T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> 2 T <sub>3</sub> N <sub>1</sub>	CRT (50-54 Gy + 5-FU) + TEM	18	T <sub>2</sub>	15	3/18 (17%)	-
Hershman 2003	-	CRT (39-45 Gy + 5-FU) + TEM/TAE	15	11 T <sub>2</sub> , 4 T <sub>3</sub>	45	3/15 (20%)	-
Lezoche 2005	38 T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> 35 T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	CRT (50,4 Gy 25% 5-FU) + lokale excisie	73	54 T <sub>2</sub> , 19 T <sub>3</sub>	55	5/73 (7%)	OS 72%

RT=(chemo)radiotherapie; FU=follow-up; OS=algehele overleving

3206



3207  
3208  
3209  
3210  
3211  
3212  
3213  
3214  
3215  
3216  
3217  
3218  
3219  
3220  
3221  
3222  
3223  
3224  
3225  
3226  
3227  
3228  
3229

De aantallen patiënten en de follow-up van deze studies is beperkt, maar laat zien dat er een substantiële toename in lokaal recidief risico optreedt indien er een ypT<sub>2</sub> of hoger stadium wordt gevonden in vergelijking met een ypT<sub>0-1</sub> stadium.

### 7.3.6 Klinisch complete respons na chemoradiotherapie

In 2012 is een systematisch literatuuroverzicht gepubliceerd over de niet-operatieve behandeling van een rectumcarcinoom na een klinisch complete respons op chemoradiotherapie [Glynn Jones 2012]. Er werden 30 publicaties geïncludeerd waarvan 18 afkomstig van de groep van Habr-Gama.

Alle studies werden gekenmerkt door heterogeniteit in stadiëring, inclusie criteria, en follow-up met een inconsistente definitie van klinisch complete respons.

De 6 series van Habr-Gama beschreven 118 tot 361 patiënten met een percentage klinisch complete respons tussen de 27% en 39% met een lokaal recidief percentage tussen de 3% en 6% in 5 studies en 27% in de oudste studie. In totaal 8 andere studies waarin tussen de 6 en 27 patiënten werden beschreven met een klinisch complete respons varieerde het lokaal recidief percentage tussen de 23% en 83% in 5 van de 6 studies. In een Nederlandse studie was het lokaal recidief percentage 5% (1/21 patiënten) [Maas 2011].

De conclusie van de auteurs is dat het 'wait and see' beleid voornamelijk gebaseerd is op retrospectieve bevindingen in één enkele serie. De 'proof of principle' bij kleine distale tumoren kan naar de mening van de auteurs niet zondermeer worden geëxtrapoleerd naar meer gevorderde tumoren met hogere kans op lymfekliermetastasen.

### Conclusies

<b>Matig</b>	Er is bewijs van matige kwaliteit dat TEM, in vergelijking met TAE, beter in staat is T <sub>1</sub> rectumcarcinomen met tumorvrije marges te excideren, ongeacht de diameter van de tumor en de afstand van de tumor vanaf de anus.
--------------	---

3230

<b>Matig</b>	Voor patiënten met een klinisch laag risico T <sub>1</sub> rectumcarcinoom is er bewijs van matige kwaliteit dat er na lokale excisie met TEM geen significant verschil in lokaal recidief of overleving is in vergelijking met radicale chirurgie
--------------	--

3231

<b>Zeer laag</b>	Uit series van radicale chirurgie voor een pT <sub>1</sub> rectumcarcinoom blijkt de kans op lymfekliermetastasen 11-20% te bedragen.
------------------	---

3232

<b>Matig</b>	Bij patiënten met een pT <sub>1</sub> rectumcarcinoom is er bewijs van matige kwaliteit dat de kans op lokaal recidief na zowel TAE (6-18%) als TEM (4-24%) hoger is in vergelijking met radicale chirurgie (0-6%), zonder een duidelijk effect op overleving. De kans op lokaal recidief na lokale excisie hangt samen met tumordiameter, (lymf)angioinvasie, differentiatiegraad en resectiemarge.
--------------	--

3233

<b>Matig</b>	Er is bewijs van matige kwaliteit dat lokale excisie zonder aanvullende behandeling in een onacceptabel hoog lokaal recidief percentage van ongeveer 30% resulteert bij een klinisch of pathologisch T <sub>2</sub> rectumcarcinoom.
--------------	--

3234

<b>Matig</b>	Er is bewijs van matige kwaliteit dat na een lokale excisie van een hoog risico pT <sub>1</sub> of pT <sub>2</sub> rectumcarcinoom adjuvante (chemo)radiotherapie een gunstig effect heeft op lokale controle, maar gaat in series van meer dan 15 patiënten nog altijd gepaard met een kans op lokaal recidief tussen de 9 en 21%.
--------------	---

3235

<b>Matig</b>	Voor patiënten met een cT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> rectumcarcinoom, behandeld met neoadjuvante chemoradiotherapie en TEM of neoadjuvante chemoradiotherapie en laparoscopische TME chirurgie
--------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Is er bewijs van lage kwaliteit dat er 10 jaar na behandeling even veel lokale recidieven en metastasen voorkomen</li> <li>• Is er bewijs van matige kwaliteit dat de 10-jaars ziektespecifieke en algehele overleving gelijk zijn</li> <li>• Is er bewijs van matige kwaliteit dat minder patiënten een permanent stoma zullen hebben na lokale excisie</li> </ul>
--	--

3236

<b>Zeer laag</b>	<p>Voor patiënten met een cT<sub>3</sub> rectumcarcinoom, behandeld met neoadjuvante (chemo)radiatie, en ongeschikt voor radicale resectie vanwege comorbiditeit of met een complete klinische respons op neoadjuvante therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat lokale recidieven na 10 jaar even vaak voorkomen na lokale excisie, vergeleken met radicale resectie</li> <li>• is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat de ziektespecifieke overleving en algemene overleving na lokale excisie even lang zijn als na radicale resectie</li> <li>• is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat er na zes tot 178 maanden 0%-27% lokale recidieven optreden na een lokale resectie</li> <li>• is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat er na ongeveer 5 jaar 74%-100% na lokale resectie nog in leven is, en dat 71%-91% nog in leven is zonder (locoregionaal) recidief.</li> </ul>
------------------	---

3237

<b>Matig</b>	Indien bij lokale excisie na neoadjuvante chemoradiotherapie een ypT <sub>0-1</sub> stadium wordt gevonden is er bewijs van matige kwaliteit dat er een lage kans op lokaal recidief (0%-9%) met een goede lange-termijn overleving (92%-100%) is.
--------------	--

3238

<b>Matig</b>	Er is bewijs van matige kwaliteit dat er een relatief hoge kans op lokaal recidief (7%-46%) is, indien bij lokale excisie na neoadjuvante chemoradiotherapie een ypT <sub>2-3</sub> stadium wordt gevonden.
--------------	---

3239

<b>Matig</b>	Er is bewijs van matige kwaliteit dat er bij een klinisch complete respons na chemoradiotherapie (lokaal recidief variërend tussen de 3% en 83%) grote verschillen in uitkomsten van een 'wait and see' beleid (niet operatieve behandeling) worden gerapporteerd.
--------------	--

3240

3241

3242

3243

### Overige overwegingen

3244

3245

3246

3247

3248

3249

3250

3251

3252

3253

#### Maligne rectumpoliep

Indien na endoscopische verwijdering van een poliep uit het rectum sprake blijkt van een invasief carcinoom geldt globaal dezelfde besluitvorming als bij een maligne colon poliep. Voor het rectum gelden dezelfde histologische kenmerken om onderscheid te maken tussen een laag en hoog risico T<sub>1</sub> carcinoom in een rectumpoliep (laag risico gedefinieerd als radicaal (≥1 mm marge), goed to matig gedifferentieerd, geen (lymf)angio-invasie). Het enige verschil met het maligne colon poliep is de mogelijkheid tot het doen van een aanvullende transanale lokale excisie van het poliepectomie litteken in het rectum bij een laag risico T<sub>1</sub> carcinoom, waarbij de poliepectomie niet radicaal of dubieus radicaal was.

3254

3255

3256

3257

3258

#### Klinische versus pathologische stadiëring

Weinig van de beschreven prospectieve cohort series laten uitkomsten zien van een gestandaardiseerd beleid bij een opeenvolgende serie patiënten met een uniform vastgesteld klinisch stadium. In de meeste series heeft vaak achteraf selectie plaatsgevonden op basis van pathologisch stadium, met wisselende in- en exclusie van risicofactoren (grootte van de tumor, (lymf)angioinvasie, differentiatiegraad, radicaliteit van de lokale excisie) en aanvullende behandeling in de vorm van

3259 salvage chirurgie of radiotherapie. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de uitkomsten en het formuleren  
3260 van aanbevelingen.

3261

3262

#### Kwaliteit van de lokale excisie

3263

3264 Net als bij de TME chirurgie is ook kwaliteit van de lokale excisie van groot belang en is dus  
3265 gestandaardiseerd pathologisch onderzoek van de resectiemarges belangrijk. Na TAE bleek het  
3266 percentage irradicaliteit van 10% naar 29% te stijgen, nadat om andere redenen additioneel een TME  
3267 was verricht en in het preparaat rest tumor weefsel werd aangetroffen, terwijl in eerste instantie na  
3268 TAE de resectie als radicaal was afgegeven door de patholoog [Hahnloser 2005]. In de prospectieve,  
3269 multicentrische studie van Steele werd na TAE alleen tot follow-up besloten als beoordeling van de  
3270 circumferentiële marge door een panel en volgens een vast protocol mogelijk was en de  
3271 circumferentiële marge tumorvrij was [Steele 1999]. Borschitz beschreef de resultaten na TEM bij 105  
3272 patiënten met een T<sub>1</sub> rectumcarcinoom, waarbij de resecties ingedeeld werden aan de hand van  
3273 microscopische radicaliteit van de resectieranden in R0 (negatieve snijvlakken), R1 (microscopisch  
3274 positieve snijvlakken), R<sub>≤</sub>1 mm en Rx (snijvlakken niet te beoordelen). Bij 84,5% bleek er sprake van  
3275 R0, leidend tot 7% lokale recidieven. Als er sprake was van een R1, R<sub>≤</sub> 1 mm of Rx resectie, bedroeg  
3276 het lokale recidief percentage 46,1% [Borschitz 2006].

3276

3277

#### Follow-up na lokale excisie

3278

3279 De impact en wijze van follow-up na lokale resectie van rectumcarcinomen is feitelijk tot op heden  
3280 niet onderzocht. Het moge echter wel duidelijk zijn, dat voor een juiste bepaling van de waarde van  
3281 lokale technieken adequate en consistente follow-up schema's van belang zijn. Helaas zijn deze  
3282 schema's en de gehanteerde radiologische technieken hierbij, in de gepubliceerde TEM en TEA  
3283 series inhomogeen en wisselend van karakter. Voor een definitieve plaatsbepaling van lokale  
3284 resectietechnieken van rectumcarcinomen zijn deze studies noodzakelijk.

3284

3285

#### Neoadjuvante therapie voor een laagrisico rectumcarcinoom

3286

3287 In de discussie over rectumsparende behandeling wordt vaak de aandacht gericht op de groep  
3288 waarbij ook daadwerkelijk het rectum kan worden gespaard. De groep die door onvolledige respons  
3289 alsnog een rectumresectie moet ondergaan is echter overbehandeld, aangezien een resectabel T<sub>1</sub>,  
3290 <sub>3</sub>N<sub>0</sub> rectumcarcinoom ook met TME chirurgie alleen behandeld had kunnen worden. Daarnaast is er  
3291 weinig bekend over de functionele langetermijn uitkomst en kwaliteit van leven na  
3292 (chemo)radiotherapie gevolgd door lokale excisie.

3292

3293

#### Populatie studies

3294

3295 Populatiestudies geven in tegenstelling tot geselecteerde cohort studies een betere afspiegeling van  
3296 de dagelijkse praktijk. Wel zijn de data vaak weinig gedetailleerd en daardoor minder bruikbaar voor  
3297 wetenschappelijke bewijsvoering. In de SEER database werden 4.320 patiënten geanalyseerd met  
3298 een stadium I rectumcarcinoom, waarvan er 573 een lokale excisie kregen (poliepectomie,  
3299 chirurgische excisie, excisiebiopsie) en 283 patiënten een lokale excisie met adjuvante radiotherapie  
3300 [Hazard 2009]. In multivariate analyse was de kankerspecifieke overleving lager voor beide groepen  
3301 in vergelijking met radicale resectie zonder radiotherapie (respectievelijk HR 1,79 (1,15-2,76) en HR  
3302 2,05 (1,27-3,29)), waarbij in de groep met lokale excisie zonder radiotherapie ook een slechtere  
3303 algehele overleving werd gevonden (HR 1,54 (0,30-1,84)).

3303

3304 Analyse van de National Cancer Database liet een stijging in het gebruik van lokale excisie zien in de  
3305 afgelopen decennia [You 2007]. Bij vergelijking van 765 lokale excisies met 1.359 standaard  
3306 resecties voor stadium I was er een significant hoger lokaal recidief na lokale excisie (12,5% vs.  
3307 6,9%; HR 0,38 (0,23-0,62)). De 5-jaars overleving bleek bepaald te worden door leeftijd en  
3308 comorbiditeit, maar niet door type chirurgie.

3308

3309

#### Morbiditeit van TEM met en zonder neoadjuvante therapie

3310

3311 De morbiditeit van TEM is beperkt en lijkt geen effect te hebben op langetermijn anorectale functie of  
kwaliteit van leven [Allaix 2011]. Indien echter TEM wordt uitgevoerd na neoadjuvante

3312 chemoradiotherapie neemt de kans op complicaties aanzienlijk toe. In een serie van 23 patiënten  
3313 werden 56% gr II/III complicaties gerapporteerd, met een 30-dagen heropname percentage van 43%.  
3314 Bij 70% trad een dehiscentie van het litteken op [Perez 2011].  
3315

### 3316 **Aanbevelingen**

3317 Eventuele rectumsparende behandeling van een rectumcarcinoom dient alleen na volledige  
3318 stadiëring in een multidisciplinair oncologisch overleg in overweging genomen te worden, met als  
3319 uitgangspunt dat dit een alternatieve behandeling is voor radicale TME chirurgie met minder bewijs  
3320 voor lange termijn oncologische veiligheid. Daarbij is aanwezige expertise een voorwaarde.  
3321

3322 Lokale excisie van een rectumtumor dient door middel van een endoscopische techniek (transanale  
3323 endoscopische microchirurgie (TEM) of single port transanale endoscopische chirurgie (SPTS)) te  
3324 worden uitgevoerd. Deze technieken hebben de voorkeur boven een conventionele transanale  
3325 excisie (TAE).  
3326

3327 Ter bepaling van tumorvrije marges na lokale excisie van een rectumtumor dient nauwkeurig  
3328 gestandaardiseerd pathologisch onderzoek plaats te vinden.  
3329

3330 Bij een klinisch beoordeeld laag risico T<sub>1</sub> rectumcarcinoom (diameter kleiner dan 3-4 cm, goed tot  
3331 matig gedifferentieerd, geen lymfangioinvasie) kan lokale excisie zonder neoadjuvante therapie  
3332 worden overwogen  
3333

3334 Indien na lokale excisie van een rectumafwijking een invasief carcinoom wordt gevonden dient  
3335 aanvullende radicale chirurgie te worden uitgevoerd bij een hoog risico T<sub>1</sub> (slecht gedifferentieerd  
3336 en/of lymfangioinvasie en/of tumorvrije marge <1 mm / inconclusieve resectiemarges) of T<sub>2</sub> stadium.  
3337 Bij twijfel over de uiteindelijke radicaliteit kan radiotherapie voorafgaand aan de completerende TME  
3338 chirurgie worden overwogen.  
3339

3340 Neoadjuvante (chemo)radiotherapie gevolgd door lokale excisie bij een klinisch hoog risico T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>  
3341 (slecht gedifferentieerd, lymfangioinvasie) of T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub> rectumcarcinoom dient alleen overwogen te  
3342 worden indien standaard behandeling door patiënt niet wordt verdragen (leeftijd, comorbiditeit) of  
3343 wordt geweigerd, of in studieverband.  
3344

3345 Bij een complete klinische respons na (chemo)radiotherapie dient een lokale excisie van het litteken  
3346 te worden overwogen om de pathologische respons vast te stellen. Indien een ypT<sub>0-1</sub> stadium wordt  
3347 gevonden kan besloten worden tot follow-up. Bij een ypT<sub>2-3</sub> stadium wordt aanvullende radicale  
3348 chirurgie met een interval van 6-8 weken geadviseerd.  
3349

3350 Na (chemo)radiotherapie bij complete *klinische* respons (dus zonder lokale excisie) dient buiten  
3351 studieverband geen 'wait and see' beleid te worden toegepast.  
3352

3353 Gedurende de follow-up na lokale excisie van een rectumcarcinoom dient de eerste 2 tot 3 jaar  
3354 endoscopische inspectie van het litteken en MRI bekken met intervallen van 3 tot 6 maanden te  
3355 worden verricht, naast de standaard follow-up gericht op afstandsmetastasen en de surveillance  
3356 colonoscopie.  
3357

3358 Een aanbeveling over eventuele endorectale echografie na lokale excisie kan op basis van de  
3359 beschikbare literatuur niet worden gedaan.  
3360

## 3361 7.4 Centralisatie van T4 en lokaal recidief

3362 De behandeling van het voortgeschreden T<sub>4</sub> rectumcarcinoom en het lokaal recidiverende  
3363 rectumcarcinoom leent zich niet voor prospectief gerandomiseerde studies. Het ontbreken van  
3364 adequate diagnostiek middels een MRI in de voorgaande jaren, waardoor selectie van patiënten niet  
3365 mogelijk was, is hier gedeeltelijk debet aan. Verder is het feit dat het om zeldzame tumoren gaat een  
3366 belemmerende factor. De resultaten die in het verleden gepubliceerd zijn, zijn moeilijk vergelijkbaar.  
3367 Ze komen nagenoeg allemaal uit centra gespecialiseerd in de behandeling van deze tumoren en  
3368 laten een verbetering ten opzichte van population-based data zien.

3369  
3370 In dit hoofdstuk wordt vooral ingegaan op de vraag in hoeverre centralisatie van de behandeling van  
3371 T<sub>4</sub> en lokaal recidief rectumcarcinomen gewenst is. Argumenten om de gehele of een deel van de  
3372 behandeling te centraliseren zijn de noodzaak van bijzondere ervaring en expertise om met zo weinig  
3373 mogelijk schade een optimaal resultaat te bereiken. Daarnaast moet de aandoening in een dergelijk  
3374 lage frequentie voorkomen dat niet verwacht kan worden dat deze expertise zonder gecentraliseerde  
3375 aanpak ontwikkeld kan worden. Wat betreft het T<sub>4</sub> rectumcarcinoom en het lokaal recidief  
3376 rectumcarcinoom wordt aan deze voorwaarden voldaan. Er zijn overeenkomsten, maar ook  
3377 belangrijke verschillen tussen het T<sub>4</sub> rectumcarcinoom en het lokaal recidiverend rectumcarcinoom en  
3378 daarom zullen zij ook apart besproken worden. Vanwege het ontbreken van literatuur, zijn de  
3379 overwegingen uitsluitend gebaseerd op consensus binnen de werkgroep.

3380  
3381 De voorhanden literatuur gaat alleen over de effecten van ervaring en volume voor het niet  
3382 voortgeschreden rectumcarcinoom. In Nederland is een verplichte registratie in de DSCA en een  
3383 verplichting om kwaliteitsindicatoren aan te leveren, hierdoor is de kans op een slechte uitkomst  
3384 geminimaliseerd.

### 3385 3386 **T4 rectumcarcinoom**

3387 Met de MRI is het mogelijk om de relatie van een rectumtumor ten opzichte van de mesorectale  
3388 fascie vast te stellen. Wanneer op de MRI sprake is van een meer dan focale ingroei in de  
3389 mesorectale fascie (in principe nog te beschouwen als een voortgeschreden T<sub>3</sub> tumor), moet de kans  
3390 op reeds aanwezige doorgroei in de perirectale structuren overwogen worden (in dat geval te  
3391 beschouwen als vroege T<sub>4</sub>). Her evaluatie door middel van MRI na langdurige voorbehandeling met  
3392 radio(-chemotherapie) kan helpen om tussen een T<sub>3</sub> en T<sub>4</sub> te differentiëren. Indien er sprake is van op  
3393 de MRI zichtbare tumorinfiltratie in de omliggende structuren of organen is sprake van een  
3394 voortgeschreden T<sub>4</sub> rectumcarcinoom.

3395  
3396 Bij afwezigheid van metastasen is de enige kans op curatie een ruime radicale resectie. Een  
3397 standaard TME-benadering zal leiden tot een positieve circumferentiële marge en de kans op  
3398 genezing sterk verkleinen. Om een ruime radicale resectie te realiseren, zal dus een extra-  
3399 anatomische benadering nodig zijn. Aan de ventrale zijde betekent dit een gehele of gedeeltelijke  
3400 resectie van de urogenitale organen, lateraal een deel van de plexus en bekkenbodem en dorsaal  
3401 een deel van de veneuze plexus en sacrum. Voorbehandeling met radio- of chemotherapie is een  
3402 vereiste, maar bij een voortgeschreden T<sub>4</sub> tumor is de kans groot dat de tumor ook bij een goede  
3403 respons niet verdwijnt, maar vooral zal fibroseren. Met de huidige MRI-techniek is het niet mogelijk  
3404 om volledige fibrosering zonder resterende tumornesten vast te stellen. Daarom zal bij de definitieve  
3405 resectie toch het gehele fibrotische gebied, te weten het oorspronkelijke tumorbed, geresecteerd  
3406 moeten worden.

3407  
3408 Voortgeschreden curabele T<sub>4</sub> tumoren zijn een uitzondering in het spectrum van het  
3409 rectumcarcinoom. Een gedeelte van de tumoren zal bij het stellen van de diagnose reeds  
3410 gemetastaseerd zijn en niet voor een curatieve resectie in aanmerking komen. Er zullen echter in de  
3411 praktijk ook een aantal T<sub>4</sub> tumoren zijn die zich biologisch anders gedragen en vooral infiltratieve

3412 lokale groei laten zien zonder metastasen. Het aantal van deze patiënten per chirurgische praktijk in  
3413 een ziekenhuis zal variëren tussen 2 tot 3 patiënten per jaar. Gezien de heterogeniteit van de  
3414 presentatie zal per patiënt voor een andere opzet gekozen moeten worden: een ventrale doorgroei  
3415 vereist een andere benadering dan een laterale of dorsale doorgroei. Het is dan ook duidelijk dat er  
3416 geen gestandaardiseerde oplossing voor deze patiënten bestaat en centralisatie van de chirurgische  
3417 behandeling noodzakelijk is om voldoende expertise op te bouwen.

### 3419 **Het lokaal recidief rectumcarcinoom**

3420 Bij de primaire behandeling van het rectumcarcinoom zullen de meeste patiënten bestraling  
3421 ondergaan hebben en een TME-procedure. Wanneer na deze behandeling een recidief ontstaat, is er  
3422 altijd sprake van een intense relatie met multiple compartimenten in het kleine bekken. Er bestaat  
3423 geen duidelijk afgrensbaar tumorcompartiment. Een radicale resectie zal bijna altijd multi-  
3424 compartimenteel worden. Daarbij komt nog dat de diagnostiek moeilijk is. Uitbreiding van de tumor  
3425 kan alleen met MRI vastgesteld worden, doch differentiatie tussen fibrose en littekenvorming na de  
3426 eerdere resectie is ook met MRI niet goed mogelijk. Diagnostiek wordt verder bemoeilijkt door  
3427 gestoorde wondgenezing na de primaire resectie. Denk hierbij bijvoorbeeld aan 30 tot 40% perineale  
3428 wondinfecties na een rectumamputatie en aan de 10 tot 15% naadlekkages en presacrale abscessen  
3429 bij low anterior resecties. De patiënt met een lokaal recidief wordt niet alleen bedreigd door de lokale  
3430 tumor zelf, maar ook door vroegtijdig optreden van metastasen op afstand. Het lijkt erop dat patiënten  
3431 die een recidief krijgen na eerdere voorbestraling een selectie vormen van patiënten die juist snel  
3432 metastaseren, als zij al bij presentatie niet gemetastaseerd zijn. Het aantal patiënten dat uiteindelijk  
3433 voor, in opzet, curatieve behandeling met een lokaal recidief in aanmerking komt, is dus beperkt. In  
3434 Nederland krijgt ongeveer 5% van de patiënten nog een lokaal recidief. Dit betekent een 100-tal  
3435 patiënten per jaar. Een gedeelte hiervan zal gemetastaseerd zijn of vroegtijdig metastaseren en dit  
3436 betekent dat 25 tot 50 patiënten maximaal per jaar in opzet curatief behandeld zouden kunnen  
3437 worden. Ook voor deze patiënten geldt ook dat een radicale resectie voorwaarde is voor curatie. De  
3438 heterogeniteit van de tumorpresentatie en de complexiteit van de behandeling vereisen een  
3439 veelvoud van type operaties om deze radicaliteit te bereiken.

### 3441 **Multicompartmentele chirurgie**

3442 Het is belangrijk dat een complexe tumor (T<sub>4</sub> of recidief) met doorgroei in meerdere compartimenten  
3443 en bloc geresecteerd wordt. Het chirurgische resectieplan zal multivisceraal zijn en dwars door deze  
3444 compartimenten heen lopen. De bekkenchirurg zal thuis moeten zijn in alle compartimenten en ipso  
3445 facto kennis moeten hebben van de chirurgische benadering van de viscera in deze compartimenten.  
3446 Een teambenadering, waarbij de uroloog de blaas en prostaat mobiliseert, de gynaecoloog de uterus  
3447 en adnexe en tot slot de oncologische chirurg het rectum (en eventueel de orthopeed het sacrum)  
3448 werkt niet, en maakt een en bloc resectie onmogelijk. Het preparaat moet als een geheel benaderd  
3449 worden, bij deze benadering zal parallel aan de progressie van de dissectie voortdurend van  
3450 compartiment gewisseld worden.

3451 Na de resectie zal reconstructie plaats moeten vinden, waarbij de continuïteit van de urinewegen,  
3452 vagina, rectum, bekkenbodem, perineale huid etc. hersteld moeten worden. Het verdient aanbeveling,  
3453 dat de bekkenchirurg ook hier het grootste deel voor zijn rekening neemt. De bekkenchirurg zal dan  
3454 ook de meest voorkomende reconstructies moeten beheersen: bijvoorbeeld omentoplastiek en de  
3455 gesteelde rectus abdominislap om zowel perineale defecten als vagina reconstructies uit te voeren.  
3456 Bij complexe lappen of vrije transplantaten (die overigens maar zeer zelden nodig zullen zijn) verdient  
3457 overleg met de plastisch chirurg voor aanvang van de chirurgische procedure de voorkeur.

3459 Herstel van de urinewegen middels een brickerlis, zal de meest voorkomende reconstructie zijn.  
3460 Aangezien de uroloog een rol bij de follow-up van deze reconstructie speelt verdient het aanbeveling  
3461 dit deel samen met de uroloog te doen. Kleinere ingrepen aan de ureteren zouden tot het werkterrein  
3462 van de bekkenchirurg moeten behoren.

### 3463 **Conclusies**

<b>Niveau 4</b>	De chirurgische behandeling van T <sub>4</sub> en lokaal recidiverende rectumtumoren is complex, vaak multi-compartimenteel en dus discipline overstijgend.
	D Mening van de werkgroep

3465

<b>Niveau 4</b>	Een orgaanoverschrijdende chirurg dient de en-bloc resectie te verrichten omdat het moeilijk is om een en-bloc resectie te doen met orgaanchirurgen, zoals GE-chirurg, gynaecoloog, orthopeed, uroloog of neurochirurg waarbij ieder een deel van de en-bloc resectie verricht.
	D Mening van de werkgroep

3466

3467

**Overige overwegingen**

3468

3469

3470

3471

3472

3473

3474

3475

3476

3477

3478

3479

3480

3481

3482

3483

3484

3485

3486

3487

3488

3489

3490

3491

3492

3493

3494

3495

3496

3497

3498

3499

3500

3501

3502

**Aanbevelingen**

3503

3504

3505

T<sub>4</sub>- en lokaal recidief rectumcarcinomen dienen in een centrum met voldoende expertise op dit gebied behandeld te worden.

3506  
3507  
3508

Een deel van de voorbehandeling kan in de eigen regio in nauw overleg met het centrum plaatsvinden.

Nog niet geautoriseerd



## 3509 8 METASTATISCHE ZIEKTE

### 3510 8.1 Chirurgische behandeling van colorectale levermetastasen

3511 De behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen (CRLM) heeft zich in de laatste 20  
3512 jaar aanzienlijk ontwikkeld. Dit geldt zowel voor de systemische als de lokale  
3513 behandelingsmogelijkheden. Momenteel blijft chirurgische resectie de 'gouden standaard' bij  
3514 patiënten die voldoen aan de criteria voor resectabiliteit. Het merendeel van de patiënten met CRLM  
3515 is echter geen kandidaat voor resectie. De ontwikkeling van lokale therapieën voor de lever en de  
3516 verbetering van de effectiviteit van de systemische therapie hebben erin geresulteerd dat het  
3517 percentage patiënten dat in aanmerking komt voor primaire of secundaire (na downsizing d.m.v.  
3518 systemische therapie) resectie is gestegen tot 20%-30%. De selectie, de volgorde en de integratie  
3519 van interventies dient in een multidisciplinair team plaats te vinden, waarin expertise op alle relevante  
3520 deelgebieden vertegenwoordigd dient te zijn. In dit hoofdstuk worden de momenteel beschikbare en  
3521 meest gebruikte lokale therapieën voor de lever in Nederland besproken. Voor de opties ten aanzien  
3522 van de systemische therapieën wordt verwezen naar de betreffende module.  
3523

3524 Resectie van colorectale levermetastasen leidt in de meer recente studies bij geselecteerde  
3525 patiëntengroepen tot een 5-jaars overleving van 30% tot 60%, echter slechts 15-30% van de  
3526 patiënten met levermetastasen zijn uiteindelijk resectabel met curatieve intentie [Kanas 2012]. Er zijn  
3527 geen klinische studies die patiënten randomiseren tussen resectie en systemische chemotherapie. Er  
3528 zijn ook geen prospectieve studies uitgevoerd waarbij patiënten met een beperkt aantal en  
3529 resectabele colorectale levermetastasen behandeld zijn met moderne systemische therapie. Voor  
3530 patiënten met uitgebreide colorectale levermetastasen zijn er een tweetal case-control series  
3531 beschreven. De grootste serie is van Broquet (2011). Deze vergelijkt 2 groepen patiënten met  
3532 dezelfde patiënten karakteristieken behandeld met alleen systemische chemotherapie (n=62, groep  
3533 1) versus systemische chemotherapie gevolgd door resectie (n=65, groep 2). In groep 1 werden  
3534 alleen patiënten geïnccludeerd die repondeerden op systemische chemotherapie. Beide groepen  
3535 hadden mediaan 6 colorectale levermetastasen (range 2-18) en waren verder ook vergelijkbaar op  
3536 alle andere karakteristieken. Groep 2 had een langere overleving (5-jaars overleving 15% vs. 51%)  
3537 Ook Kopetz (2009) liet een vergelijkbaar resultaat zien in hun retrospectieve serie van patiënten die  
3538 een resectie hebben ondergaan versus alleen systemische therapie. Er is dus geen bewijs van hoog  
3539 niveau dat lokale therapie een langere overleving oplevert ten opzichte van systemische therapie. De  
3540 overleving na partiële leverresectie is dermate overtuigend ten opzichte van het resultaat van  
3541 systemische behandelingen dat dit de behandeling van voorkeur is.  
3542

#### 3543 Criteria voor resectabiliteit

3544 Gezien de eventuele toepassing van effectieve systemische chemotherapie, de verbeterde  
3545 technieken en toegenomen mogelijkheden van lokale therapieën voor patiënten met colorectale  
3546 levermetastasen en de toegenomen mogelijkheden voor behandeling van het eventuele recidief, zijn  
3547 de 'klassieke prognostische factoren' niet meer van toepassing [Bilchik 2008, Poston 2008]  
3548

#### 3549 *Voldoende rest- leverweefsel na resectie*

3550 De mogelijkheid om resectie van een groot deel van het levervolume uit te voeren, zonder risico op  
3551 postoperatieve insufficiëntie van de restlever, wordt mede bepaald door de kwaliteit van het  
3552 parenchym. Bij normaal leverparenchym kan maximaal tot 80% van het levervolume worden  
3553 verwijderd met gering gevaar op postoperatief leverfalen [de Beare 1996, Kokudo 2001, Kubota 1997,  
3554 Sneider 2004, Adballa 2006]. Bij aangedaan leverweefsel na systemische therapie en/of cirrose wordt  
3555 dit percentage kleiner [Abdalla 2006]. De normale lever heeft een aanzienlijk vermogen tot  
3556 regeneratie waardoor de levercapaciteit postoperatief zal toenemen. Echter als het te reseceren deel  
3557 meer dan 80 procent van het functionerend leverweefsel betreft worden de morbiditeit en mortaliteit  
3558 duidelijk hoger als gevolg van postoperatieve leverinsufficiëntie. Dit houdt in dat als er uitgebreide

3559 resecties worden overwogen waarbij slechts 20% van de lever overblijft na resectie, er een  
3560 combinatiebehandeling moet worden overwogen. Bij diffuse parenchymafwijkingen, zoals bij cirrose  
3561 of uitgebreide steatose, is het maximaal te verwijderen volume echter veel beperkter [Schneider  
3562 2004]. Ook het vermogen tot leverregeneratie en daarmee de mogelijkheid tot herstel van  
3563 leverfunctie, is veel kleiner.

3564 Een van de mogelijkheden om de toekomstige restleverfunctie te vergroten is het uitvoeren van een  
3565 preoperatieve selectieve vena portae embolisatie aan de aangedane zijde. Hierdoor wordt hypertrofie  
3566 geïnduceerd in het contralaterale deel van de lever zodat deze een grotere functionele capaciteit  
3567 krijgt en de resectie veiliger kan worden verricht. Een van de problemen is dat niet altijd het effect van  
3568 deze procedure voorspeld kan worden en dat metingen van de werkelijke leverfunctie lastig zijn.

#### 3570 *Volumetrie van de lever*

3571 Het meten van het volume van de toekomstige lever na resectie gebeurt door middel van volumetrie  
3572 van de al verkregen diagnostische spiraal CT of MRI data. De minimale grootte van de restlever ten  
3573 opzichte van het totale volume van een gezonde lever dient 20% te zijn om een veilige leverresectie  
3574 uit te voeren bij patiënten die niet zijn voorbehandeld met systemische therapie en/of levercirrose. Dit  
3575 komt ongeveer overeen met een resectie van minder dan 6 leversegmenten. Voor patiënten met een  
3576 chronische ziekte geldt hiervoor een grens van 50%-60% ofwel 4-5 segmenten. Het volume van de  
3577 lever correleert echter niet altijd goed met de werkelijke functie van de lever. Er zijn een tweetal  
3578 technieken om de leverfunctie te bepalen: Indocyaninegroen (ICG)-test en hepatobiliaire scintigrafie.  
3579 Met zowel de ICG-klaringstest als hepatobiliaire scintigrafie meet men uiteraard de functie van de  
3580 gehele lever. Er bestaat echter tot op heden geen manier om de functie van de toekomstige restlever  
3581 te bepalen.

3582  
3583 Met betrekking tot de kans op het optreden van postoperatieve leverinsufficiëntie en de complicaties  
3584 die daarvan het gevolg zijn wordt een voorspelling gedaan op basis van de volgende gegevens:

- 3585 • de geschatte functie van de lever,
- 3586 • het volume van de toekomstige restlever,
- 3587 • de aan- en afwezigheid van steatose of fibrose,
- 3588 • de algemene toestand van de patiënt.

3589  
3590 De resultaten van re-chirurgie indien het tijdsinterval van hernieuwde metastasen <6 maanden is,  
3591 lijken slechter dan indien het tijdsinterval >6 maanden is.

#### 3593 **Aanbevelingen**

3594 Iedere patiënt met colorectale levermetastasen dient te worden besproken met een centrum met  
3595 expertise ten aanzien van leverchirurgie, lokale behandelingstechnieken van de lever en het  
3596 (gemetastaseerde) colorectale carcinoom.

3597  
3598 Partiële leverresectie heeft de voorkeur boven alleen systemische therapie bij patiënten die voldoen  
3599 aan de criteria voor resectabiliteit.

3600  
3601 Leverresecties en combinatiebehandelingen dienen te worden uitgevoerd in centra waar

- 3602 • expertise aanwezig is
- 3603 • geschikte apparatuur beschikbaar is en
- 3604 • ervaring is opgebouwd met
  - 3605 ○ systemische therapie voor het colorectale carcinoom
  - 3606 ○ lokale behandelingstechnieken voor de lever (operatieve en percutane behandelingen)
  - 3607 ○ intensive care en
  - 3608 ○ anesthesie op dit vlak.

#### 3609 Criteria voor resectabiliteit

3610

3611 Bij normaal leverparenchym en indien er geen sprake is van neoadjuvante systemische therapie,  
3612 dient minimaal 20 procent van de lever over te blijven na resectie (=rest volume), indien er  
3613 uitgebreide resecties worden overwogen,

3614  
3615 Indien er primair onvoldoende leverparenchym zou overblijven na resectie zou inductie systemische  
3616 therapie en/of vena-portae embolisatie en/of 'two-stage' resecties moeten worden overwogen.

3617  
3618 Geen absolute contra-indicaties zijn; bilobaire levermetastasen, aantal metastasen, grootte van de  
3619 metastasen, wel of niet synchroniciteit, extra-hepatische metastasen, stadium primaire tumor, leeftijd  
3620 en waarde van het serum CEA.

3621  
3622 Geen contra-indicatie is een te verwachten krappe resectiemarge. In centra met veel expertise is er  
3623 de mogelijkheid om resecties uit te voeren direct grenzend aan grote vaat- en/of galwegstructuren  
3624 met kleinere marges. Omdat het echter moeilijk is op voorhand de marge te bepalen, wordt een ruime  
3625 marge van 10 mm geadviseerd.

3626  
3627 Gelijktijdig opereren van de primaire tumor en synchrone metastasen is geen standaard bij patiënten  
3628 met synchrone levermetastasen. De werkgroep is van mening dat deze behandeling na zorgvuldige  
3629 selectie in centra met veel ervaring op zowel colorectale chirurgie als leverchirurgie kan worden  
3630 overwogen.

3631  
3632 Er dient zo parenchymsparend mogelijk te worden geopereerd.

3633  
3634 Bij patiënten met nieuwe levermetastasen na eerdere leverchirurgie, wordt re-resectie geadviseerd  
3635 indien patiënt voldoet aan de criteria voor resectabiliteit.

#### 3636 3637 Vena portae embolisatie

3638 Mortaliteit en morbiditeit na leverresecties worden voor een belangrijk deel bepaald door de functie  
3639 van het deel van de restlever. Een te kleine restlever kan leiden tot postoperatieve leverinsufficiëntie.  
3640 Hierdoor kan de patiënt in een hepatisch coma raken en is de kans op overlijden groot (80%).

3641 Vena portae embolisatie (VPE) is een methode met als doel het vergroten van het volume van de  
3642 toekomstige restlever voordat de resectie plaatsvindt. De literatuur laat een gemiddelde stijging van  
3643 het volume van de toekomstige restlever na embolisatie ten opzichte van de toekomstige restlever  
3644 voor embolisatie van 37,9% [van Lienden 2013]. Voor patiënten met een normale leverfunctie is een  
3645 periode van 2-4 weken voldoende om adequate hypertrofie te bereiken. Voor patiënten met een  
3646 cirrotische lever of met diabetes mellitus geldt hiervoor een periode van 6-8 weken. Vooral cirrose  
3647 heeft een negatieve invloed op de mate van hypertrofie. Dit geldt in mindere mate voor schade aan  
3648 de lever door cholestase en chemotherapie [van Lienden 2013]. Het volume van de lever correleert  
3649 echter niet altijd goed met de werkelijke functie van de lever. Er zijn tweemaal technieken om de  
3650 leverfunctie te bepalen: Indocyaninegroen (ICG)-test en hepatobiliaire scintigrafie. 99mTC-  
3651 mebrofenin hepatobiliaire scintigrafie kan worden toegepast om het risico op postoperatief leverfalen  
3652 in te schatten [de Graaf 2010].

3653 Op basis van gegevens over de geschatte functie van de lever en het volume van de toekomstige  
3654 restlever, de aan- en afwezigheid van steatose of fibrose en de algemene toestand van de patiënt  
3655 wordt een voorspelling gedaan met betrekking tot de kans op het optreden van postoperatieve  
3656 leverinsufficiëntie en de complicaties die daarvan het gevolg zijn.

3657 De meest toegepaste technieken die worden gebruikt om toegang tot de vena portae te verkrijgen zijn  
3658 directe cannulatie van de vena ileocolica, de percutane toegangsweg en peroperatief chirurgisch als  
3659 blijkt dat het te reseceren volume groter is dan preoperatief voorspeld. De percutane techniek kan  
3660 zowel ipsilateraal als contralateraal worden toegepast en heeft als voordeel dat er geen laparotomie  
3661 hoeft plaats te vinden met de bijbehorende risico's. Deze techniek minimaliseert het risico van  
3662 trombose van de vena portae hoofdstam en schade aan de contralaterale vasculatuur.

3664 Er zijn verschillende middelen beschreven waarmee de embolisatie kan worden uitgevoerd zoals n-  
3665 butyl cyanoacrylaat met ethiodide olie, gelfoam, polidocanol, fibrineliem, coils, polyvinyl alcohol (PVA),  
3666 microsferen, ethanol, Amplatzer plugs, of een combinatie van middelen. De optimale (combinatie) van  
3667 embolisatiemateriaal voor porta-embolisatie is niet duidelijk. Bij tijdelijke (absorbeerbare) materialen  
3668 bestaat de kans op rekanalisatie met minder hypertrofie als gevolg [van den Esschert 2011]. N-butyl  
3669 cyanoacrylaat heeft mogelijk het beste effect, echter in een recente meta-analyse werd geen  
3670 statistisch verschil aangetoond tussen de verschillende embolisatiematerialen [van Lienden 2013]. De  
3671 preoperatieve mortaliteit varieert van 0-6,5% voor patiënten zonder cirrose en 6-7% voor patiënten  
3672 met cirrose. Bij minder dan 15% van de patiënten traden complicaties op. Dit percentage is gelijk aan  
3673 of lager dan het percentage complicaties na partiële resectie zonder VPE.  
3674 Een mogelijk nadeel van VPE is dat na resectie, de regeneratieve capaciteit van de restlever is  
3675 uitgeput en dat een relatief tekort niet meer kan worden gecompenseerd.

3676  
3677 Vrij recent is er een nieuwe techniek beschreven waar het leverparenchym wordt doorgenomen en de  
3678 vena portae wordt geligeerd, maar de leverkwab wordt niet direct geresecteerd ([Associating liver  
3679 partition and portal vein ligation for staged hepatectomy \(ALPPS\)](#)) [Schnitzbauer 2012]. Dit gebeurde  
3680 na mediaan 9 dagen waarbij er een volume toename werd gezien van de 'rest-lever' van 73%. Deze  
3681 techniek moet gezien worden als experimenteel en heeft nog geen vaste plaats in de behandeling  
3682 van patiënten met colorectale levermetastasen.

#### 3683 Tumorvrije marge na resectie metastasen.

3684 Over het algemeen wordt een marge van minimaal 10 mm gehanteerd, echter door de technische  
3685 ontwikkelingen, de ontwikkelingen van de systemische therapie en ervaring van chirurgen is het  
3686 mogelijk om bij marges van kleiner dan 10 mm te reseceren zonder vitale structuren (vaat/galweg) te  
3687 bedreigen. Er is geen eenduidige literatuur over de grootte van de marge (retrospectieve series). In  
3688 het algemeen kan men zeggen dat 1 mm voldoende is bij een gelijke overleving ten opzichte van  
3689 grotere marges [Ayez 2012]. In het tijdperk van moderne/effectieve chemotherapie lijkt een marge  
3690 van 0 mm te voldoen, afhankelijk van de respons op de chemotherapie [Ayez 2012; Andreou 2013].

#### 3691 Inductie systemische therapie

3692  
3693 Patiënten met primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen dienen behandeld te  
3694 worden met inductie systemische therapie. Het doel is een zodanige tumorreductie te verkrijgen dat  
3695 een radicale resectie alsnog mogelijk wordt. Kenmerken van deze inductiebehandeling zijn dat een  
3696 schema met een zo groot mogelijke kans op een objectieve respons wordt gekozen, en dat de duur  
3697 van de behandeling wordt beperkt ter voorkoming van chirurgische complicaties. Een resectie dient  
3698 dus plaats te vinden zodra metastasen resectabel zijn geworden. De bevinding dat metastasen in  
3699 complete radiologische remissie in de meeste gevallen nog vitale tumorcellen bevatten [Benoist 2006]  
3700 is een tweede argument om niet de maximale tumorrespons af te wachten. Op grond van huidige  
3701 gegevens kan echter geen duidelijke voorkeur worden uitgesproken om lokalisatie van radiologisch  
3702 niet meer aantoonbare metastasen chirurgisch te verwijderen dan wel intact te laten. Voor meer  
3703 gedetailleerde bespreking van de keuze van systemische therapie wordt verwezen naar de  
3704 betreffende module.

#### 3705 Extrahepatische tumorgroei (inclusief hilus lymfeklieren).

3706  
3707 Vele studies laten zien dat patiënten met extrahepatische afwijkingen een slechtere prognose hebben  
3708 dan patiënten zonder extrahepatische afwijkingen [Chua 2012]. Meerdere studies laten echter ook  
3709 zien, dat een langetermijnoverleving behaald kan worden bij een selectie van de patiënten. Dit zijn  
3710 retrospectieve series, waarbij specifieke lokalisaties zeer beperkte overlevingsgetallen laten zien na  
3711 resectie (bijvoorbeeld bijniermetastasen, para-aortale of truncus coeliacus klieren). Een meta-analyse  
3712 bij 1.152 patiënten met gelijktijdige extrahepatische metastasen, laat ook zien dat  
3713 langetermijnoverleving behaald kan worden na resectie van hepatische en extrahepatische  
3714 metastasen [Chua 2012]. Als er metastasen in één extrahepatisch orgaan zijn, lijkt de overleving  
3715 beter na resectie dan de overlevingsgetallen van patiënten die behandeld zijn met systemische  
3716

3717 therapie alleen. Indien er metastasen in meer dan één extrahepatisch orgaan zijn, is de toegevoegde  
3718 waarde van resectie mogelijk zeer beperkt en lijkt de overleving gelijk aan alleen systemische  
3719 therapie.

#### 3720 Leeftijd

3721 Twee patiëntkenmerken zijn belangrijk voor de bepaling van de operabiliteit: leeftijd en lichamelijke  
3722 conditie. Om vast te stellen of een patiënt een operatie kan ondergaan, is een preoperatieve evaluatie  
3723 belangrijk. Zowel de leeftijd als de algemene conditie zullen maatgevend zijn voor risico's op  
3724 complicaties. Uit meerdere studies blijkt dat bij patiënten ouder dan 70 jaar, en zelfs 80 jaar, een 5  
3725 jaars-overleving hebben die conform de jongere leeftijd is [Adam 2010].

#### 3726 **Aanbevelingen**

3727 De radicaliteit is het belangrijkste en de gewenste marge is afhankelijk van de patiëntgebonden  
3728 situatie.

3729 Een beperkte marge is geen contra-indicatie voor (het aanbieden van) resectie.

3730 Bij patiënten met beperkte extrahepatische metastase(n) kan een resectie worden overwogen. Dit  
3731 moet geschieden in expertise centra en het liefst in studieverband.

3732 Leeftijd is geen absolute contra-indicatie voor partiële leverresectie.

#### 3733 Synchrone vs. metachrone levermetastasen

3734 Er zijn geen studies die overleving van patiënten met synchrone levermetastasen vergelijken met  
3735 patiënten met metachrone levermetastasen in prospectieve setting, rekening houdend met andere  
3736 factoren zoals: aantal, grootte, uni-of bilobaire locatie, etc. In diverse retrospectieve studies wordt een  
3737 5-jaarsoverleving gerapporteerd conform de overleving na resectie van metachrone levermetastasen,  
3738 ook bij een lokaal uitgebreide primaire tumor [Yin 2013; Li 2013; Slesser 2013]. Synchroniciteit is  
3739 daarom geen contra-indicatie is voor partiële leverresectie [Lyass 2001; Vogt 1991; Fujita 2000].

3740 Verschillende reviews en meta-analyses zijn uitgevoerd ten aanzien van timing van resectie van  
3741 synchrone levermetastasen [Yin 2013; Li 2013; Slesser 2013]. Opgemerkt moet worden dat het hier  
3742 niet gaat om prospectieve of gerandomiseerde studies. De mogelijkheden zijn synchrone resectie van  
3743 primaire tumor en metastasen of metachrone resectie waarbij de primaire tumor eerst wordt  
3744 geopereerd en 2 tot 3 maanden later de metastasen.

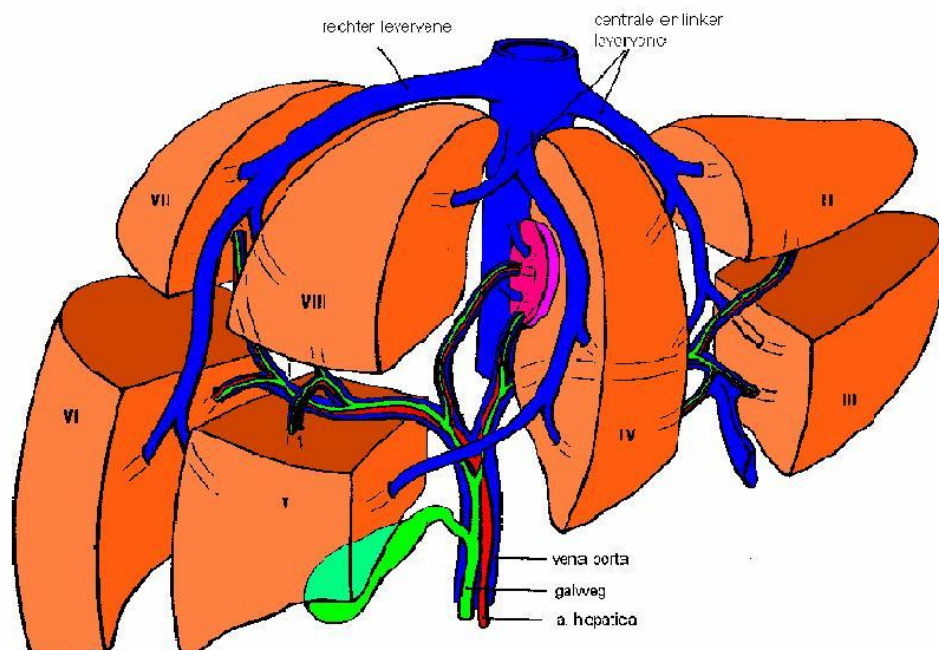
3745 De laatste jaren is er een opkomst van de 'Liver first approach' waarbij eerst de lever wordt  
3746 geopereerd en 2 tot 3 maanden later de primaire tumor. De literatuur over de 'liver first approach' is  
3747 zeer beperkt, er is een meta-analyse verricht en is er één artikel gepubliceerd met de langetermijns  
3748 overleving [Lam 2013; Ayez 2013; van Dijk 2013]. Op basis van de reviews en meta-analyse is er  
3749 geen absolute voorkeur uit te spreken voor één van deze drie benaderingen. Uit de literatuur is wel te  
3750 concluderen dat de synchrone resectie wordt uitgevoerd bij patiënten met een beperkt aantal  
3751 metastasen en een lokaal beperkte tumor. Dit omdat anders wordt verwacht dat morbiditeit en zelfs  
3752 mortaliteit zal toenemen [Adam 2007]. Timing is afhankelijk van expertise van het centrum.

#### 3753 Chirurgische anatomie van de lever

3754 De functionele, anatomische indeling van de lever in acht segmenten (I-VIII) door de Franse chirurg  
3755 Couinaud betekende een belangrijke stap voorwaarts in de ontwikkeling van de leverchirurgie. Ieder  
3756 segment vormt een functionele eenheid met gescheiden arteriële en portale aanvoerende vaten en  
3757 een eigen galweg. De drie levervenen (respectievelijk de rechter en linker levervenen, en de centrale  
3758 levervene) verdelen de lever in vier sagittale sectoren en draineren in de suprahepatisch gelegen  
3759 vena cava. Het vlak tussen de twee middelste sectoren vormt de anatomische scheiding tussen  
3760 rechter en linker leversegmenten (het anatomische midden van de lever) en wordt bepaald door de  
3761 centrale levervene (zie figuur 1).

3770  
3771

Figuur 1. Chirurgische anatomie van de lever



3772  
3773

#### Soorten partiële leverresectie

Een type resectie wordt benoemd naar de segmenten die bij de resectie worden verwijderd. De klassieke, anatomische resecties zijn de rechtszijdige en linkszijdige hemihepatectomie waarbij respectievelijk, de segmenten 5, 6, 7 en 8 of de segmenten 2, 3 en 4 worden geresecteerd. Deze resecties kunnen worden uitgebreid door van de contralaterale zijde, één of twee segmenten extra te resecteren: een uitgebreide (extended) hemihepatectomie rechts omvat dan excisie van de segmenten 5, 6, 7, 8 en 4 (in de Engelstalige literatuur ook wel trisegmentectomy genoemd) terwijl een uitgebreide (extended) hemihepatectomie links excisie van de segmenten 1, 2, 3, 4 en daarbij nog de segmenten 5 en 8 betekent.

3783  
3784

Kleinere resecties zijn de bisegmentectomieën zoals een segment 2/3 resectie of segment 6/7 resectie, meestal voor perifeer gelegen tumoren. De keuze van een resectie wordt bepaald door de locatie, aantal en grootte van de tumor(en) als ook de nabijheid van belangrijke vasculaire structuren. Over het algemeen wordt gestreefd naar zo klein mogelijk resecties, met behoud van zoveel mogelijk parenchym. Indien mogelijk zal men segmentele resecties uitvoeren of zelfs een deel van een segment (subsegmentele resectie). Oppervlakkige gelegen tumoren kunnen lokaal worden geresecteerd (wigexcisie).

3791  
3792

Er blijkt geen verschil in overleving te zijn tussen anatomische en niet-anatomische resecties, waarbij het resectievlak door een segment loopt. Bovendien is de morbiditeit en mortaliteit niet hoger in de niet-anatomische groep.

3793  
3794

#### Complicaties na leverresectie

De meest voorkomende complicaties na leverresecties zijn bloedverlies, gallekkage, sepsis en insufficiëntie van de restlever. Vooral de mate van bloedverlies tijdens de operatie en het aantal verwijderde segmenten zijn gecorreleerd met het optreden van complicaties na de ingreep. Veel van de maatregelen die worden toegepast bij leverresecties zijn dan ook gericht op het zoveel mogelijk beperken van het bloedverlies. Overmatig bloedverlies tijdens partiële leverresecties kan worden beperkt door:

3802  
3803

- Tijdelijke occlusie van de afferente bloedvaten naar de lever. De Pringle-manoeuvre waarbij zowel de vena portae als de arteria hepatica worden afgeklemd is de klassieke methode om

3804 bloedtoevoer naar de lever tijdelijk uit te schakelen. Er zijn twee manieren om dit uit te voeren:  
3805 intermitterend afklemmen en continue afklemmen.

3806 • Volledige vasculaire exclusie van de lever. Bij resecties waar ook een deel van de vena cava  
3807 dient te worden verwijderd, kan totale vasculaire exclusie van de lever worden toegepast waarbij  
3808 naast de Pringle-manoeuvere, ook de vena cava craniaal en caudaal van de lever wordt  
3809 afgeklemd.

3810 • Het laag houden van de centraal veneuze druk (<4 cm Hg) beperkt het retrograad bloedverlies  
3811 uit de levervenen en het capillaire bed. Onder deze omstandigheden kunnen de meeste  
3812 leverresecties zonder groot bloedverlies worden uitgevoerd.

3813 Het toepassen van technieken voor dissectie van het leverparenchym. Voor de parenchymale  
3814 dissectie kunnen verschillende technieken worden gebruikt om met zo min mogelijk bloedverlies het  
3815 parenchym te klieven. Er lijkt geen verschil te zijn in uitkomst, tussen de verschillende technieken van  
3816 parenchymdissectie. Een veel toegepaste methode is de CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical  
3817 Aspirator) waarbij het parenchym selectief wordt verwijderd zodat kleine bloedvaten en galtakken  
3818 kunnen worden afgebonden. Het toepassen van hemostatische middelen aan het einde van de  
3819 operatie lijkt geen invloed te hebben op post operatieve complicaties. Twee RCT's lieten geen  
3820 verschil zien in het optreden van post-operatieve resectievlak gerelateerde complicaties [Fiqueras  
3821 2007; de Boer 2012].

3822  
3823 Re-resecties

3824 Indien patiënten eerder een leverresectie hebben ondergaan en opnieuw levermetastasen  
3825 ontwikkelen bestaat er een optie voor chirurgische behandeling. Uit series waarin, na zorgvuldige  
3826 selectie van patiënten (voldoende rest leverparenchym, voldoende tumorvrije marge, afwezigheid van  
3827 extrahepatische ziekte en klinische toestand van de patiënt) reresectie werd uitgevoerd, bleek dit een  
3828 veilige procedure met goede langetermijnresultaten, conform de uitkomst van de resectie [Adam 199;  
3829 Adam 2002; Fong 1994; Imamura 2000; Muratore 2001; Nagakura 2002; Nordlinger 1994]. Ook de  
3830 mortaliteit en morbiditeit van reresectie blijken beperkt [Wicherts 2013]. De resultaten van re-chirurgie  
3831 als het tijdsinterval van hernieuwde metastasen <6 maanden is, lijken slechter dan wanneer het  
3832 tijdsinterval >6 maanden is [Pool 2009].

3833  
3834 *Two stage resections*

3835 Patiënten die irresectabele afwijkingen hebben, vanwege bilobaire distributie van tumoren, kunnen in  
3836 aanmerking komen voor second-stage resectie. Second-stage resectie houdt in complete resectie  
3837 van de tumor in een helft van de lever, gevolgd door in tweede instantie resectie van de tumor in de  
3838 contralaterale helft. De bedoeling is om het risico op leverfalen te reduceren door het uitvoeren van  
3839 een tweede complete resectie nadat regeneratie is opgetreden. Dit kan gecombineerd worden met  
3840 vena portae embolisatie en/of systemische therapie [Fusai 2003]. In combinatie met portae  
3841 embolisatie wordt in eerste instantie kleine laesies uit de toekomstige restlever verwijderd en in  
3842 tweede instantie de vena portae embolisatie en resectie worden toegepast [Adam 2000, Jaeck 2003].  
3843 Broquet (2011) vergelijkt 2 groepen patiënten, met dezelfde patiënten karakteristieken behandeld,  
3844 met alleen systemische chemotherapie (n=62, groep 1) versus systemische chemotherapie gevolgd  
3845 door second stage resectie (n=65, groep 2). In groep 1 werden alleen patiënten geïncludeerd die  
3846 respondeerden op systemische chemotherapie. Beide groepen hadden mediaan 6 colorectale  
3847 levermetastasen (range 2-18) en waren verder ook vergelijkbaar op alle andere karakteristieken.  
3848 Groep 2 had een evidente langere overleving (5-jaars overleving 15% vs. 51%)

3849  
3850 **Conclusies**

<b>Niveau 4</b>	Er is een enorme variatie in prognostische factoren voor de overleving na in opzet curatieve resectie van de colorectale levermetastasen. Er bestaan zogenaamde 'Clinical Risk Scores' om de prognose in te schatten. Over marges bij de resectie van de
-----------------	--

3851		<p>colorectale levermetastasen bestaat er geen duidelijkheid.</p> <p>Het medisch beleid bij synchrone levermetastasen en extrahepatische afwijkingen is niet eenduidig. Er is een enorme variatie in uitvoering van resecties (anatomische vs. niet-anatomische, vena cava reconstructie, two-stage, na porta-embolisatie, na inductie systemische therapie, etc.).</p> <p>Eenduidige resultaten over de effectiviteit van combinatiebehandelingen met (neo)-adjuvante systemische therapie ontbreken.</p> <p>Er is geen eenduidigheid over de criteria van resectabiliteit.</p> <p>D      Mening van de werkgroep</p>
3852	<b>Niveau 3</b>	<p>Resectie van colorectale levermetastasen leidt in geselecteerde patiëntengroepen tot een 5-jaars overleving van 25% – 60%.</p> <p>Als gevolg van lokale irresectabiliteit, extrahepatische uitbreiding of door aanwezige comorbiditeit komt slechts tot 30% van de patiënten in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.</p> <p>C      Yin 2013; Li 2013; Slesser 2013</p>
3853	<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat bij normaal leverparenchym maximaal 80% van het levervolume kan worden verwijderd met beperkt gevaar op postoperatief leverfalen.</p> <p>C      de Beare 1996; Kokudo 2001; Kubota 1997; Sneider 2004; Abdalla 2006</p>
3854	<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat bij diffuse parenchymafwijkingen zoals bij cirrose of uitgebreide steatose, het maximaal te verwijderen volume beperkt is en ook het vermogen tot leverregeneratie en daarmee de mogelijkheid tot herstel van leverfunctie veel kleiner is.</p> <p>C      Schneider 2004; Abdalla 2006</p>
3855	<b>Niveau 3</b>	<p>Er is geen eenduidig bewijs m.b.t. marges in relatie tot kans op recidief, progressievrije of totale overleving bij resectie.</p> <p>C      Andreou 2013</p>
3856	<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat patiënten met extrahepatische afwijkingen een slechtere prognose hebben in vergelijking tot patiënten zonder extrahepatische afwijkingen.</p> <p>C      Chua 2012</p>
3857	<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat een selecte groep van patiënten met extrahepatische ziekten een 5-jaarsoverleving hebben tussen de 19 en 36%.</p> <p>C      Chua 2012</p>
	<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat een oudere leeftijd (&gt;70 en/of 80 jaar) geen absolute contra-indicatie is voor resectie.</p>



3858	C	Adam 2010
	<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat synchroniciteit geen contra-indicatie is voor resectie.
3859	C	Lyass 2001; Vogt 1991; Fujita 2000
	<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat overleving bij gelijktijdig opereren van primaire tumor en synchrone metastasen vergelijkbaar is met opereren van synchrone levermetastasen na 2 of 3 maanden.
	C	Yin 2013; Li 2013; Slesser 2013

## 3860 8.2 Lokale therapie bij niet resectabele levermetastasen

3861 Indien de colorectale levermetastase(n) primair niet resectabel worden geacht door localisatie en dit  
3862 is niet veranderd na vena portae embolisatie en/of inductie systemische therapie, dan kunnen  
3863 alternatieve lokale behandelingen van de lever in aanmerking komen. De lokale therapieën kunnen  
3864 worden onderverdeeld in drie categorieën: Lokaal ablatieve thermale therapie, lokaal vasculaire  
3865 behandelingen en lokaal niet-vasculaire behandelingen.

### 3867 Radio Frequentie Ablatie

#### 3868 *Principe van de techniek*

3869 RFA is een techniek die gebruik maakt van lokale applicatie van hitte door middel van hoogfrequente  
3870 wisselstroom. Met deze techniek wordt weefsel verhit tot een temperatuur boven de 50°C, waardoor  
3871 denaturatie van intracellulaire eiwitten en vernietiging van celmembranen (coagulatie necrose)  
3872 optreedt [Macgahan 1990; Curley 1999; Solbiati 2001]. De tumor wordt aangeprikt met een naald  
3873 (open buik, laparoscopisch of percutaan). Het aanprikken van de tumor gebeurt meestal  
3874 echografisch, maar zo nodig met CT. De naald is een gedeeltelijke geïsoleerde schacht (14-17,5  
3875 gauge diameter) met een niet-geïsoleerde distale tip. Er zijn verschillende typen RFA-naalden  
3876 verkrijgbaar. Zodra de naald correct is gepositioneerd wordt de RFA-procedure gestart waarbij  
3877 hoogfrequente wisselstroom, vanuit de tip, het omliggende weefsel instromen. Hierdoor vindt de  
3878 applicatie plaats van thermale energie, totdat een adequate temperatuur wordt bereikt.

#### 3880 *Complicaties*

3881 Een uitgebreide review van Mulier (2002), waarin 82 artikelen met 3.670 patiënten vanaf 1990 tot  
3882 2002 werden geëvalueerd, meldde een morbiditeit van 8,9% en mortaliteit van 0,5%. Een  
3883 systematische review van Decadt (2004), waarin 44 artikelen met 1.931 patiënten vanaf 1995 tot  
3884 2003 werden geëvalueerd, meldde vergelijkbare resultaten: morbiditeit in 137 (7,1%) en mortaliteit in  
3885 10 patiënten (0,5%).  
3886 Er blijken bij RFA significant minder complicaties op te treden dan bij chirurgische resectie (3,9 vs.  
3887 18,3%) en een significant kortere opnameduur (3,9 vs. 9,2 dagen).

#### 3889 *Lokale controle en overleving*

3890 Lokale controle is volgens Solbiati (2001a) beter te bereiken bij tumoren kleiner dan 3 cm. Een  
3891 andere studie van Solbiati (2001b) vermeldt ook dat het recidiefpercentage hoger is bij grote laesies  
3892 (21% bij laesies  $\leq 2,5$  cm, 52,8% bij laesies van 2,6- 4,0 cm en 68,4% bij laesies  $\geq 4$  cm). Dit blijkt ook  
3893 uit een uitgevoerd prospectieve studie, waarin Berber (2005) een mediane overleving van 38, 32 en  
3894 21 maanden voor laesies  $<3$  cm, 3-5 cm en  $>5$  cm rapporteerde.

3896 De meeste studies rapporteren kleine patiëntengroepen [Gillams 2000; Oshowo 2003; Abdalla 2004;  
3897 White 2004] of het betreft studies met gecombineerde data van primaire levertumoren en metastasen  
3898 van verschillende origine [Curley 1999; Kuvshinoff 2002; Bleicher 2003; Solbiati 1997; Lencioni 1998;

3899 Jiang 2002]. Er zijn een aantal publicaties met lange termijn gegevens over overleving van grote  
3900 groepen patiënten met colorectale levermetastasen die behandeld zijn met RFA, echter geen  
3901 gerandomiseerde trials.

3902 In een prospectieve studie van Solbiati, werden 117 patiënten (179 metastasen variërend van 0,6 tot  
3903 9,6 cm) gevolgd die met RFA voor metachrone colorectale levermetastasen werden behandeld  
3904 [Solbiati 2001]. Eventuele lokale recidieven werden opnieuw met RFA behandeld. In deze studie werd  
3905 een 1-, 2- en 3-jaars overleving gemeld van respectievelijk 93%, 69% en 46% en een mediane  
3906 overleving van 36 maanden. Dezelfde auteurs hebben hun data geüpdatet (166 patiënten met 378  
3907 metastasen) met een 1, 2, 3, 4 en 5-jaars overleving van respectievelijk 96%, 64%, 45%, 36% en  
3908 22% [Solbiati 2003; Lencioni 2004] met 423 patiënten en 615 metastasen, variërend van 0,5 tot 5,0  
3909 cm, rapporteerde 1, 2, 3, 4 en 5-jaars overleving van 86%, 63%, 47%, 29% en 24% respectievelijk.  
3910 Ook Gillams liet vergelijkbare resultaten zien met een 1, 3 en 5-jaars van 91%, 40% en 17% en een  
3911 mediane overleving van 32 maanden in 167 patiënten behandeld [Gillams 2004].

3912  
3913 In een Cochrane review werden 18 studies bekeken waarbij RFA werd vergeleken met andere  
3914 behandelingsopties bij resectabele en niet-resectabele levermetastasen. Hierbij was er slechts 1  
3915 prospectief gerandomiseerde studie waarbij RFA gecombineerd met systemische chemotherapie  
3916 werd vergeleken met alleen chemotherapie bij 119 patiënten met niet-resectabele levermetastasen.  
3917 In deze studie vond men een significant betere progressievrije overleving bij 3 jaar van 27,6% voor de  
3918 combinatie behandeling t.o.v. 10,6% voor chemotherapie alleen (HR 0,60; 95%BI: 0,42-0,95). De 30  
3919 maanden OS van 61,7% (95%BI: 48,2-73,9) voor de combinatiebehandeling verschilde echter niet  
3920 significant met die van chemotherapie alleen (57,6%, 95%BI: 44,1-70,4).

3921 Bij 17 studies was geen sprake van randomisatie, met een sterk verhoogd risico op selectie bias en  
3922 onvergelijkbaarheid door verschillende inclusiecriteria van de diverse studies. Lokale ablatie wordt in  
3923 de klinische praktijk veelal toegepast bij patiënten die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie,  
3924 wat kan resulteren in slechtere uitkomsten. In klinieken met een succesvol RFA-programma wordt bij  
3925 patiënten met een hoger risico vaak voor een minder invasieve behandeling gekozen, zoals RFA, met  
3926 een striktere selectie voor chirurgische resectie en betere resultaten tot gevolg.

3927  
3928 Circa 20% van de patiënten met colorectale levermetastasen komt in aanmerking voor chirurgische  
3929 resectie. In de literatuur is geen bewijs dat RFA de chirurgische resectie van colorectale  
3930 levermetastasen kan vervangen. Chirurgische resectie blijft de gouden standaard bij resectabele  
3931 ziekte [Blomgren 1998; Dawson 2000; McGinn 1998; Laz 1994; Ambrosino 2009; Goodman 2010].  
3932 Door hoge leeftijd, comorbiditeit, ongunstige locatie of een geschiedenis van uitgebreide abdominale  
3933 chirurgie kunnen patiënten minder geschikt zijn voor een leverresectie [Blomgren 1995, Herfarth  
3934 2001, Katz 2007, Lee 2009]. Bij dergelijke patiënten kan bij beperkte tumorload in de lever en  
3935 afwezigheid van of stabiele extra-hepatische ziekte ablatie, de vorm van RFA een goede lokale  
3936 behandelingsoptie zijn met goede klinische uitkomsten [Blomgren 1995; Lee 2009; Mendez Romero  
3937 2006; Rule 2010; Rusthoven 2009].

3938  
3939 De mogelijkheden van uitgebreidere leverchirurgie nemen toe met de zich verder ontwikkelende  
3940 chirurgische technieken. RFA kan gebruikt worden als complementaire tool bij resectie van  
3941 levermetastasen, om meer patiënten chirurgische therapie te kunnen bieden [Schefter 2005;  
3942 Vautravers-Dewas 2011; Wulf 2006]. Waar voorheen lokalisatie van metastasen in zowel de linker als  
3943 rechter leverkwab een contra-indicatie was voor chirurgische resectie kan een patiënt nu, met een  
3944 (extended) hemihepatectomie en een RFA wel lokaal worden behandeld.

#### 3945 3946 Cryotherapie

##### 3947 *Principe van de techniek*

3948 Door het bevriezen van cellen vindt formatie van intra- en extracellulaire ijskristallen plaats. Dit heeft  
3949 schade aan de celmembranen en intracellulaire structuren tot gevolg waardoor celdood optreedt. Dit  
3950 wordt bereikt door snel vriezen of te vriezen tot een heel lage temperatuur [Adam 1997; Johnson

3951 1997; Adam 2002]. Het plaatsen van een probe vindt echogeleid plaats. Vervolgens wordt vloeibare  
3952 stikstof of argon in de tumor gebracht en de tumor wordt bevroren met een marge van 1 cm.

3953  
3954 *Complicaties*

3955 De beschreven complicaties van cryotherapie zijn relatief frequent. Voorbeelden zijn intra-operatieve  
3956 hypothermie, hartritmestoornissen, scheurvorming in leverkapsel door het uitzetten van het bevroren  
3957 weefsel, pulmonale complicaties, abcesvorming, galwegfistelvorming en het cryoshock syndroom  
3958 [Adam 2002; Seifert 1998]. Ernstige complicaties worden in de literatuur beschreven variërend van  
3959 21%-66% [Pathak 2011]. In verband met het hoge complicatierisico is cryotherapie door veel  
3960 gebruikers verlaten en vervangen door andere ablatieve technieken.

3961  
3962 *Lokale controle en overleving*

3963 Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde studies die cryotherapie vergelijken met andere vormen  
3964 van ablatieve technieken, chirurgie of systemische behandelingen. Er is geen meta-analyse gedaan  
3965 naar de resultaten van cryotherapie. In een recente systematische review werd een lokaal recidief  
3966 percentage variërend van 23%-39% gerapporteerd met een 5-jaars overleving van 0%-44% [Pathak  
3967 2011].

3968  
3969 *Microwave ablatie*

3970 *Principe van de techniek*

3971 Een meer recente ontwikkeling in de thermische ablatietechnieken is de Microwave (MW) ablatie. De  
3972 techniek is vergelijkbaar met RFA maar maakt gebruik van microgolven (0,9-2,4 GHz). De probe  
3973 wordt op vergelijkbare wijze als bij RFA in de tumor geplaatst, maar het gebruik van grounding pads  
3974 is niet nodig. Oscillatie van watermoleculen leidt door wrijving tot lokale verhitting en celdood. MW  
3975 ablatie heeft een theoretisch voordeel t.o.v. RFA. Een snellere en effectievere verhitting maakt de  
3976 techniek minder gevoelig voor het heatsink effect nabij grotere bloedvaten, waardoor een betere  
3977 ablatie plaats kan vinden nabij deze structuren. Daarnaast is de techniek minder gevoelig voor lokale  
3978 verdroging en verkoling van het weefsel [Pathak 2011; Herfarth 2005].

3979  
3980 *Complicaties*

3981 Livraghi rapporteerde de complicaties van MW ablatie bij 736 patiënten met 1.037 laesies. Zij  
3982 concludeerden dat MW ablatie van de lever veilig is met 2,9% majeure complicaties en 7,3% mineure  
3983 complicaties [Hoyer 2006].

3984  
3985 *Lokale controle en overleving*

3986 In een kleine gerandomiseerde prospectieve studie werd MW ablatie vergeleken met chirurgische  
3987 resectie bij patiënten met resectabele colorectale levermetastasen. Voor de MW groep van 14  
3988 patiënten was de 1, 2 en 3-jaars overleving 71%, 57% en 14% met een mediane overleving van 25  
3989 maanden. Bij de resectiegroep was dit 69%, 56%, 23% en 23 maanden. In een systematische review  
3990 werden 13 studies geïncludeerd. De 1, 3 en 5 jaar overleving was 40%-92%, 0%-57% en 14%-32%  
3991 met een mediane overleving van 21-43 maanden en een lokaal recidief percentage van 2%-13%  
3992 [Wulf 2006].

3993  
3994 **Conclusies**

<b>Laag</b>	Er is bewijs van lage kwaliteit dat RFA bij open buik, laparoscopisch en percutaan kan worden toegepast. Het is een veilige techniek met een geringe kans op complicaties en een korte opname duur. Er zijn meerdere niet gerandomiseerde studies beschikbaar die laten zien dat RFA een techniek is met een relatief lage local recurrence en een positief effect op de overleving.  Weng 2012; Ciriocchi 2012
-------------	---

3995

<b>Matig</b>	Er is bewijs van matige kwaliteit dat de kans op lokale recidieven na RFA toeneemt bij toename van de grootte van de leverlaesie.  Solbiati 2001; Solbiati 2001; Berber 2005
--------------	--

3996

<b>Zeer laag</b>	Bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat de toevoeging van RFA op systemische chemotherapie de Progression Free Survival verbetert, zonder een aantoonbaar effect op de Overall Survival.  Ruers 2012
------------------	--

3997

<b>Zeer laag</b>	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat cryotherapie een betere of slechtere lokale controle of overleving heeft dan RFA bij patiënten met colorectale levermetastasen. Cryotherapie is een ablatietherapie waarbij door bevrozing celdood optreedt en lijkt gepaard te gaan met meer complicaties dan RFA.  Pathak 2011
------------------	---

3998

<b>Zeer laag</b>	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat MW ablatie minder last heeft van ineffectieve ablaties door koeling nabij grote bloedvaten (heatsink). MW ablatie is een veilige thermische ablatie techniek, waarbij nog onvoldoende bewijs is dat het in de praktijk betere lokale controle en overleving geeft dan RFA.  Pathak 2011; Livraghi 2012
------------------	---

3999

4000

#### **Overige overwegingen**

4001

4002

4003

4004

4005

4006

4007

4008

4009

#### **Aanbevelingen**

4010

Lokale thermale ablatie is een belangrijke component in de multidisciplinaire behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen van een relatief beperkte omvang (tot 3 cm).

4012

4013

Lokale thermale ablatie is geen alternatief voor chirurgische resectie bij patiënten met resectabele levermetastasen, maar kan in geselecteerde patiënten worden toegepast in combinatie met resectie om resectie mogelijk te maken.

4016

4017

Percutane lokale thermale ablatie kan worden toegepast als lokale behandeling bij patiënten met colorectale levermetastasen die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie door hoge leeftijd, comorbiditeit, een ongunstige locatie van de laesie voor resectie of een geschiedenis van uitgebreide abdominale chirurgie.

4021

4022

RFA is op dit moment de lokale ablatie techniek van eerste keuze.

4023

4024

MW ablatie is mogelijk een goed alternatief, vooral bij tumor lokalisaties waarbij een negatief effect van grote bloedvaten is te verwachten (heatsink).

4025

4026

4027 Met de huidige RFA en MW technieken ziet de werkgroep geen indicatie voor het gebruik van  
4028 cryotherapie bij colorectale levermetastasen.

#### 4029 Geïsoleerde leverperfusie

4030 De geïsoleerde leverperfusie is ontwikkeld ten tijde van de relatief ineffektieve 'oude' systemische  
4031 chemotherapie, die een laag responspercentage gaf bij patiënten met een gemetastaseerd  
4032 colorectaal carcinoom [Verhoef 2008]. De huidige systemische therapie is veel effectiever in  
4033 vergelijking met historische chemotherapie, met dezelfde respons percentages als de geïsoleerde  
4034 leverperfusie [Van Iersel 2010]. Mede gezien de belasting voor de patiënt, wordt daarom de  
4035 geïsoleerde leverperfusie voor patiënten met colorectale levermetastasen zelden tot nooit meer  
4036 toegepast.  
4037

#### 4038 **Conclusies**

<b>Laag</b>	Er is bewijs van lage kwaliteit dat geïsoleerde leverperfusie voor tot de lever beperkte colorectale levermetastasen in een respons percentage bij een geselecteerde groep patiënten resulteert, vergelijkbaar met de moderne chemotherapie.  Alexander 2000; Barlett 2001; Rothbarth 2003
-------------	--

#### 4040 **Aanbeveling**

4041 Geïsoleerde leverperfusie dient alleen te worden aangeboden in studieverband.  
4042

#### 4043 Trans arteriële chemo embolisatie

4044 Trans Arteriële Chemo Embolisatie (TACE) is een methode waarbij men de colorectale  
4045 levermetastase probeert te vernietigen door zowel de bloedtoevoer naar de metastase af te sluiten,  
4046 als door zeer lokaal in de tumor chemotherapie te geven. Dit gebeurt door chemotherapeutica zeer  
4047 selectief toe te dienen in de arterie of meerdere arteriën die de metastase(n) van bloed  
4048 voorziet/voorzien. Recent is hier de TACE DEBIRI bijgekomen; dit is een TACE met zogenaamde  
4049 'drug eluting beads of irinotecan'. Tegelijkertijd vindt embolisatie plaats van desbetreffende  
4050 arterie/arteriën. Hierdoor ontstaat enerzijds een verminderde aanvoer van zuurstof en voeding voor  
4051 de metastase waardoor de tumorcellen beschadigd raken. Anderzijds vindt er een grotere opname  
4052 plaats van het chemotherapeuticum door de vertraagde bloedstroom en de hogere directe  
4053 concentratie. Het effect van de chemotherapie neemt hierdoor toe. In Nederland doet de interventie  
4054 radioloog dit op een percutane manier.  
4055

4056 De literatuur van TACE voor patiënten met colorectale levermetastasen is zeer beperkt. Tot 2013 zijn  
4057 er 6 case series beschreven en 1 fase 3 trial. De studie van Florentini (2012), randomiseerde 75  
4058 patiënten tussen chemo-embolisatie met irinotecan eluting beads (DEBIRI) of FOLFIRI. Na 50  
4059 maanden was de algehele overleving significant beter in de groep van patiënten die behandeld waren  
4060 met DEBIRI ten opzichte van de patiënten die behandeld waren met FOLFIRI ( $p=0,031$ ) HR 0,60  
4061 (95%BI: 0,37-0,97). De mediane overleving was 22 maanden (95%BI: 21-23), voor DEBIRI en 15  
4062 maanden (95%BI: 12-18) voor de FOLFIRI groep. Belangrijkste tekortkoming van de studie was de  
4063 onduidelijke randomisatie en daardoor de mogelijkheid van een ingeslopen bias.  
4064

#### 4065 **Conclusies**

<b>Laag</b>	Er is bewijs van lage kwaliteit dat TACE een veilige techniek met een geringe kans op complicaties en een korte opnameduur is.  Florentini 2012
-------------	---

<b>Laag</b>	Er is bewijs van lage kwaliteit dat TACE een hoge kans op lokale controle voor patiënten met niet resectabele colorectale levermetastasen biedt.
-------------	--

	Florentini 2012
--	-----------------

4068

<b>Zeer laag</b>	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat dat TACE een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van systemische chemotherapie ten aanzien van de progressie vrije overleving en mogelijk op de algehele overleving bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen.  Florentini 2012
------------------	---

4069

4070

**Overige overwegingen**

4071

Partiële leverresectie is de gouden standaard. TACE voor colorectale levermetastasen moet (nog) gezien worden als experimentele behandeling en dient in studieverband te worden verricht.

4072

4073

4074

De rol van TACE bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen in vergelijking met andere lokale behandeltechnieken of systemische behandeling moet adequaat onderzocht worden in gerandomiseerde studies. Op dit moment zijn er geen data die de voor- en nadelen van TACE hebben vergeleken met andere, lokale niet-chirurgische technieken en er is te weinig evidence om TACE toe te passen indien er nog systemische behandelingsopties zijn.

4075

4076

4077

4078

4079

4080

**Aanbeveling**

4081

TACE dient alleen te worden aangeboden in studieverband.

4082

4083

Yttrium-90-radio-embolisatie

4084

Intra-arteriële Yttrium-90 radio-embolisatie (90Y-RE) is een nieuwe behandeling voor salvage patiënten met colorectale levermetastasen (CRCLM). Het gaat hierbij om patiënten waarbij de uitzaaiingen beperkt zijn tot de lever, de primaire tumor verwijderd is en patiënt progressief is na standaard chemotherapie lijnen (oxaliplatin en irinotecan). Studies waarin CRCLM patiënten in salvage setting worden behandeld met radio-embolisatie rapporteren een mediane overleving van 10,0 maanden [Hendlisz 2010]. De potentiële voordelen van de behandeling met 90Y-RE ten opzichte van best-supportive care, voor de uitkomstenmaat totale overleving zijn onderzocht in 3 gerandomiseerde studies [Gray 2001; Hendlisz 2010; Van Hazel 2004]. Er zijn geen resultaten uit RCT's beschikbaar die 90Y vergelijken met 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> lijn chemotherapie. Een dergelijk studie is momenteel wel gaande.

4085

4086

4087

4088

4089

4090

4091

4092

4093

4094

4095

**Aanbevelingen**

4096

Radio-embolisatie kan worden overwogen als salvage therapie bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever. In een vroegere fase is de waarde t.o.v. palliatieve systemische therapie onvoldoende bekend.

4097

4098

4099

De behandeling dient uitgevoerd te worden in centra met expertise en bij voorkeur in studieverband.

4100

4101

4102

Stereotactische radiotherapie

4103

Bij stereotactische radiotherapie (SRT) wordt hoge bestralingsdoses gegeven met hoge precisie in een klein aantal fracties. Er zijn geen strikte criteria qua aantal metastasen en maximale tumordiameter voor SRT. Kandidaten voor een ablatieve behandeling met SRT zijn over het algemeen patiënten met één tot vier metastasen, met een maximale tumordiameter van 5 tot 6 cm, in redelijk goede conditie en indien extra-hepatische ziekte aanwezig is moet deze potentieel behandeld kunnen worden [Blomgren 1995; Ambrosino 2009; Goodman 2010; Katz 2007; Mendez Romero 2006; Rule 2010; Rusthoven 2009; Vautravers-Dewas 2011; Wulf 2006; Herfarth 2005; Hoyer 2006; Kavanagh 2006; Kim 2009; Stintzing 2010]. Patiënten die in aanmerking komen voor SRT hebben irresectabele levermetastasen en vaak liggen deze ongunstig voor radiofrequentie ablatie (RFA).

4104

4105

4106

4107

4108

4109

4110

4111

4112 De lokale controle bij 1 en 2 jaar na SRT in gepubliceerde series met alleen colorectale  
4113 levermetastasen varieerde tussen 67%-100% en 55%-78% [Hoyer 2006; Kim 2009; Stintzing 2010;  
4114 Chang 2011; Van der Pool 2010]\*. De overleving bij 1 en 2 jaar varieerde tussen 53-100% en 38-  
4115 83% [Kim 2009; Stintzing 2010; Chang 2011; van der Pool 2010]. De gerapporteerde mediane  
4116 overleving lag tussen 25 en 34 maanden in twee gepubliceerde series [Kim 2009; van der Pool 2010].  
4117 Toxiciteit gerelateerd aan de behandeling met SRT voor levermetastasen is over het algemeen  
4118 beperkt. Verhoogde geïsoleerde leverenzymen, misselijkheid, vermoeidheid, gastritis en huidtoxiciteit  
4119 zijn gerapporteerd [Goodman 2010; Lee 2009; Rusthoven 2010; Vautravers-Dewas 2011; Hoyer  
4120 2006; Van der Pool 2009].

4121 Een prospectieve studie heeft de impact geanalyseerd van SRT op de kwaliteit van leven van 28  
4122 patiënten met levertumoren, vooral patiënten met levermetastasen [Mendez Romero 2008].  
4123 Gemiddelde waarden van QoL-5D (EQ-5D) index, EQ-VAS score en EORTC-QLQ C-30 global health  
4124 status namen toe na de behandeling maar er was geen significant verschil tussen de waarden voor  
4125 de behandeling en één, drie en zes maanden daarna.

4126 \*) Met betrekking tot Hoyer 2006; personal communication over data betreffend lokale controle van  
4127 levermetastasen op 2 jaar was 78%.  
4128

4129

### Conclusie

<b>Matig</b>	Er is bewijs van matige kwaliteit dat voor patiënten met irresectabele colorectale levermetastasen met beperkte risico's van toxiciteit en zonder een negatieve beïnvloeding in de kwaliteit van leven, stereotactische radiotherapie een hoge kans van lokale controle biedt.  Van der Pool 2010; Mendez Romero 2008
--------------	---

4130

4131

### Overige overwegingen

4132

De rol van stereotactische radiotherapie in vergelijking met andere lokale behandeltechnieken als RFA moet onderzocht worden in gerandomiseerde studies. Op dit moment zijn er geen data die de voor- en nadelen van SRT hebben vergeleken met andere, lokale niet-chirurgische technieken.

4133

4134

4135

4136

### Aanbevelingen

4137

De werkgroep is van mening dat stereotactische radiotherapie overwogen kan worden voor patiënten met irresectabele colorectale levermetastasen waarbij de ligging voor RFA ongunstig is.

4138

## 4139 8.3 Peritonitis carcinomatosa

4140 Uit epidemiologisch onderzoek uit Nederland en Zweden blijkt dat synchrone peritonitis  
4141 carcinomatosa (PC) bij 5% van de patiënten met een colorectaal carcinoom voorkomt [Lemmens  
4142 2011, Segelman 2012]. Nog eens 5% van de patiënten ontwikkelt metachrone PC. Risicofactoren  
4143 voor het ontwikkelen van PC zijn een rechtszijdige tumor, een hoog T- en N- stadium, een slechte  
4144 differentiatiegraad, en een jongere leeftijd ten tijde van de diagnose. Wegens de lage sensitiviteit van  
4145 radiologisch stadiëringsonderzoek wordt PC in veel gevallen pas tijdens de operatie gediagnosticeerd  
4146 [Koh 2009].

4147

### Systemische behandeling

4148 Er zijn maar weinig studies gepubliceerd over de effectiviteit van systemische chemotherapie bij  
4149 patiënten met PC. Wegens het ontbreken van 'meetbare ziekte' worden patiënten met PC tot nu toe  
4150 uitgesloten van gerandomiseerde studies [Assersohn 1999]. Data van gerandomiseerde studies zijn  
4151 dan ook niet bekend.

4152 Niet-gerandomiseerde studies naar het effect van 5-fluorouracil en leucovorine bij patiënten met PC  
4153 laten over het algemeen teleurstellende resultaten zien, met een mediane overleving variërend van 5  
4154 tot 7 maanden [Sadeghi 2000; Jayne 2002; Chu 1989; Kohne 2002].  
4155

4156 Moderne chemotherapeutische combinaties, zoals oxaliplatin in combinatie met irinotecan lijken  
4157 betere resultaten te geven hoewel selectie-bias in veel gepubliceerde studies een groot probleem is  
4158 [Bloemendaal 2005; Folprecht 2007; Pelz 2010]. Niettemin is de mediane overleving van 23  
4159 maanden, zoals beschreven door Elias opmerkelijk.  
4160 Een epidemiologisch studie in Zuid-Nederland toonde aan dat patiënten met PC tussen 1995 tot 2008  
4161 geleidelijk steeds vaker met chemotherapie behandeld worden namelijk van 16% in 1995 tot 46% van  
4162 de patiënten in het laatste jaar ( $p=0,001$ ). Een overlevingsvoordeel werd echter pas duidelijk na 2005,  
4163 toen de moderne systemische therapie werd geïntroduceerd [Klaver 2011].  
4164

#### 4165 *Cytoreductieve chirurgie en intraperitoneale chemotherapie*

4166 Een geselecteerde groep patiënten met PC heeft geen systemische metastasen. Bij deze patiënten  
4167 wordt PC als locoregionale ziekte beschouwd die behandeld kan worden met cytoreductieve chirurgie  
4168 gevolgd door hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC).

4169 Deze ingrepen beginnen met een zorgvuldige en systematische exploratie van de peritoneale holte.  
4170 Deze is voor dit doel in 7 regio's verdeeld. Alleen indien de PC zich in maximaal 5 regio's bevindt  
4171 blijkt een HIPEC-procedure zinvol [Verwaal 2003]. Vervolgens wordt alle macroscopische ziekte  
4172 verwijderd. Het resultaat hiervan wordt geclassificeerd als R1 (geen rest-tumor), R2a (rest-tumor  
4173 maximaal 2,5 mm) of R2b (rest-tumor groter dan 2,5 mm) [Verwaal 2003]. Een R2b-resectie wordt als  
4174 niet zinvol beschouwd, waarschijnlijk omdat 2,5 mm de maximale penetratiediepte is van Mitomycine-  
4175 C, wat in Nederland het cytostaticum van keuze is bij een HIPEC-behandeling [Verwaal 2004]. Er zijn  
4176 ook studies met oxaliplatin of cisplatin [Brüger, Goeree]: curatiekans 16%. In Nederland wordt  
4177 oxaliplatin gebruikt bij een tweede HIPEC procedure indien er een geïsoleerd intraperitoneaal recidief  
4178 is ontstaan na eerdere cytoreductie en HIPEC met Mitomycine-C [Kuipers 2013].

4179 Tot op heden is er slechts een fase 3 studie gepubliceerd die de meerwaarde van HIPEC heeft  
4180 onderzocht. Verwaal rapporteerde een significante toename van de mediane overleving van patiënten  
4181 behandeld met cytoreductieve chirurgie en HIPEC, in vergelijking met patiënten die standaardzorg  
4182 kregen (22 vs. 12 maanden) [Verwaal 2003; Verwaal 2008; Verwaal 2005].

4183 Sindsdien zijn er vele observationele en case-control studies verschenen die resultaten van HIPEC-  
4184 behandeling rapporteren. Hierbij is een mediane overleving van meer dan 60 maanden met  
4185 acceptabele morbiditeit en mortaliteit geen uitzondering [Elias 2009, Kecmanovic 2005, Pilati 2003,  
4186 Piso 2007, Schneebaum 1996, Shen 2004]. Deze patiënten werden in opzet curatief behandeld en  
4187 kregen ter voorkoming van systemische ziekte in principe adjuvante chemotherapie.  
4188

#### 4189 **Aanbevelingen**

4190 Geselecteerde patiënten met peritonitis carcinomatosa van colorectale origine komen in aanmerking  
4191 voor cytoreductieve chirurgie (CR) en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC)  
4192

4193 De selectiecriteria voor CR en HIPEC zijn:

- 4194 • de ziekte breidt zich tot maximaal 5 van de 7 regio's in de buik uit
- 4195 • een adequate cytoreductie kan plaatsvinden
- 4196 • er zijn elders geen metastasen (CT thorax – abdomen)

4197 Van tevoren moet worden vastgesteld of een patiënt aan deze criteria voldoet.  
4198

4199 PET-CT heeft geen bewezen meerwaarde in de preoperatieve staging voor CR en HIPEC.  
4200

4201 Indien peritonitis carcinomatosa per toeval wordt aangetroffen tijdens exploratie voor de primaire en  
4202 een patiënt in aanmerking lijkt te komen voor CR en HIPEC, wordt geadviseerd om de primaire tumor  
4203 in situ te laten. Cytoreductie inclusief de primaire tumor en HIPEC kan dan in één ingreep  
4204 plaatsvinden, waarbij er geen implantatie plaatsvindt in het ontstane chirurgische tumorbed of de CR  
4205 met HIPEC bemoeilijkt of uitgesteld wordt door verklevingen en complicaties.  
4206



4207 Wegens het ontbreken van betrouwbare radiologisch staging van peritonitis carcinomatosa kan de  
4208 indicatiestelling moeilijk zijn en wordt geadviseerd dat dit in een centrum dat ook CR en HIPEC-  
4209 behandeling aan kan bieden gebeurt.

4210  
4211 Na een HIPEC-behandeling kan adjuvante chemotherapie worden overwogen.

## 4212 8.4 Systemische behandeling

4213 De keuze van systemische therapie bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom wordt vooral  
4214 bepaald door onderscheid te maken tussen patiënten met:

- 4215 1. primair resectabele metastasen (doel van behandeling: curatie)
- 4216 2. primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen na voldoende respons op  
4217 systemische therapie (doel van behandeling: curatie)
- 4218 3. permanent irresectabele metastasen (doel van behandeling: levensverlenging met behoud of  
4219 verbetering van kwaliteit van leven)

4220  
4221 De bespreking van de systemische behandeling beperkt zich tot die geneesmiddelen die een positief  
4222 resultaat in prospectief gerandomiseerd onderzoek hebben getoond. Dit zijn wat betreft  
4223 chemotherapie de fluoropyrimidines (5FU, capecitabine), oxaliplatin, en irinotecan. En wat betreft de  
4224 'targeted' geneesmiddelen bevacizumab en aflibercept (antilichamen tegen de vasculaire endotheliale  
4225 groeifactor, VEGF), cetuximab en panitumumab (antilichamen tegen de epidermale groeifactor  
4226 receptor, EGFR), en regorafenib (een tyrosine multikinase inhibitor). Op grond van de thans  
4227 beschikbare gegevens hebben cetuximab en panitumumab een vergelijkbare effectiviteit, en de  
4228 resultaten van beide geneesmiddelen kunnen dus worden gebruikt om de plaats van anti-EGFR  
4229 therapie vast te stellen.

### 4230 8.4.1 Primair resectabele metastasen

4231 Een toenemend percentage van patiënten bij wie een radicale levermetastasectomie is uitgevoerd  
4232 bereikt een langdurige overleving, en de 5-jaarsoverleving van deze groep bedraagt rond de 45%,  
4233 wat afhankelijk is van een aantal prognostische factoren (zie het betreffende hoofdstuk). Adjuvante  
4234 chemotherapie met 5-fluorouracil en leucovorin (5FU/LV) geeft bij deze patiënten een beperkte winst  
4235 in ziektevrrije en totale overleving ten opzichte van observatie [Mitry 2008]. Hetzelfde geldt voor  
4236 regionale chemotherapie toegediend via de arteria hepatica (hepatic arterial infusion, HAI) [Power  
4237 2010]. De EORTC Intergroup-studie 40983 onderzocht de waarde van perioperatieve chemotherapie  
4238 met 5FU, LV en oxaliplatin (FOLFOX) ten opzichte van observatie, bij 364 patiënten met maximaal 4  
4239 resectabele levermetastasen [Nordlinger 2008]. De absolute winst voor perioperatieve chemotherapie  
4240 in het primaire eindpunt van de studie, de 3-jaars ziektevrrije overleving, bedroeg 7,3% (28,1% tot  
4241 35,4%; HR 0,79; p=0,058) en was 9,2% (33,2% tot 42,4%; HR 0,73; p=0,025) bij patiënten die ook  
4242 werkelijk een resectie ondergingen. Perioperatieve chemotherapie gaf een statistisch niet-significante  
4243 verlenging van de mediane overleving van 54 naar 61 maanden en van de 5-jaars overleving van  
4244 47,8% naar 51,2% (HR=0,88; p=0,34), maar de studie was niet ontworpen om deze vraag te  
4245 beantwoorden [Nordlinger 2013].

4246 Op grond van de huidige gegevens kan geen voorkeur voor perioperatieve of postoperatieve  
4247 (adjuvante) chemotherapie worden uitgesproken. Omdat er geen duidelijk effect op de totale  
4248 overleving is aangetoond, is het aannemelijk dat systemische therapie bij patiënten met een recidief  
4249 na een radicale levermetastasectomie effectiever is indien geen eerdere perioperatieve of adjuvante  
4250 chemotherapie is toegediend. Een deel van de patiënten zal met alleen een radicale metastasectomie  
4251 zijn genezen en het is de vraag of de toxiciteit en belasting van een 6 maanden durende behandeling  
4252 opweegt tegen een uitstel van het optreden van een eventueel recidief.

4253 Het lijkt aannemelijk dat de resultaten bij patiënten met levermetastasen geëxtrapoleerd kunnen  
4254 worden naar patiënten die een radicale metastasectomie in een ander orgaan dan de lever hebben  
4255 ondergaan. Gezien het feit dat dit slechts een kleine groep patiënten betreft zullen hiervoor geen  
4256

gegevens van prospectief gerandomiseerd onderzoek beschikbaar komen. Er zijn nog geen predictieve factoren beschikbaar die een betere selectie van patiënten die in aanmerking komen voor perioperatieve/adjuvante chemotherapie mogelijk maakt. Er zijn geen gegevens die het gebruik van targeted geneesmiddelen in de adjuvante situatie rechtvaardigen.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Perioperatieve oxaliplatin-bevattende chemotherapie geeft een winst in ziektevrije maar niet in totale overleving bij patiënten die een radicale resectie ondergaan van colorectale levermetastasen.
	A2 Nordlinger 2013

### Aanbevelingen

Er is geen duidelijke voorkeur voor perioperatieve ten opzichte van postoperatieve chemotherapie.

Bij primair resectabele metastasen wordt perioperatieve of adjuvante chemotherapie niet als standaardbehandeling beschouwd.

Zeker bij patiënten die eerder behandeld zijn geweest met adjuvante therapie voor een stadium II/III coloncarcinoom lijkt een terughoudend beleid gerechtvaardigd.

#### 8.4.2 Primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen.

Omdat bij deze patiënten een verkleining van de metastasen het primaire doel is, dient een schema gekozen te worden met de grootste kans op een objectieve remissie. Indien hierdoor een zogenaamde secundaire resectie van metastasen kan worden bereikt is de 5-jaars overleving 33% [LiverMetSurvey registry]. Hoewel dit nooit prospectief gerandomiseerd is onderzocht, is dit percentage duidelijk hoger dan met alleen systemische therapie bereikt kan worden. Een secundaire resectie kan daarom als een zinvolle en geaccepteerde behandeling wordt beschouwd. Er bestaat echter geen consensus over de criteria voor resectabiliteit, waardoor het verschil tussen technisch haalbaar en medisch zinvol niet altijd duidelijk is (zie elders in de richtlijn voor verdere bespreking van dit onderwerp).

Chemotherapie met 5FU, irinotecan, of oxaliplatin verschillen in het type hepatotoxiciteit maar kunnen veilig preoperatief worden gegeven, mits deze middelen niet langdurig worden toegediend. Frequentie evaluatie van de tumorrespons is daarom aangewezen, omdat de kans op morbiditeit van de chirurgie als gevolg van hepatotoxiciteit van de systemische therapie toeneemt met het aantal toegediende kuren. De duur van de neoadjuvante systemische behandeling dient daarom de 4 maanden liefst niet te overschrijden [Saif 2009]. Dit lijkt meestal ook niet noodzakelijk omdat de maximale respons doorgaans binnen deze periode wordt bereikt. Behandeling met cetuximab, panitumumab, of bevacizumab gaat niet gepaard met een verhoogd operatierisico, wel dient bevacizumab tenminste 6 weken voorafgaand aan de operatie gestaakt te worden [Kesmodel 2008]. Eventueel kan preoperatief nog een laatste kuur chemotherapie zonder bevacizumab worden toegediend.

Bij de beoordeling van de resultaten van fase 3 studies bij deze patiëntencategorie moet men zich realiseren dat gegevens betreffende secundaire resecties meestal verkregen zijn uit ongeplande retrospectieve analyses. Het aantal patiënten met potentieel resectabele metastasen die tot de lever beperkt zijn kan dus verschillen tussen de studies. Er werd niet gestratificeerd voor deze categorie patiënten, de screening op eventuele extrahepatische metastasen en de criteria van resectabiliteit waren niet eenduidig, en de uitkomst in overleving van de groep die een secundaire resectie onderging werd meestal niet vermeld.

### Chemotherapie

4304 Gezien de hogere kans op een objectieve remissie heeft doublet chemotherapie met een  
4305 fluoropyrimidine + oxaliplatin of irinotecan sterk de voorkeur boven fluoropyrimidine monotherapie.  
4306 Hoewel de meeste ervaring is opgedaan met oxaliplatin bevattende schema's, zijn met irinotecan  
4307 bevattende schema's vergelijkbare resultaten beschreven. Met triplet chemotherapie (fluoropyrimidine  
4308 + oxaliplatin + irinotecan, FOLFOXIRI) zijn hoge percentages van remissies en secundaire resecties  
4309 beschreven met een 5-jaars ziektevrije overleving voor de patiënten die een secundaire radicale  
4310 resectie ondergingen van 29% en een 5 en 8-jaars totale overleving van respectievelijk 42% en 33%  
4311 [Masi 2009, Masi 2011]. Hiermee is FOLFOXIRI een goede keuze, maar er zijn nog onvoldoende  
4312 gegevens om dit als het meest optimale schema te beschouwen.

4313

#### 4314 Targeted therapie

4315 Ten aanzien van de keuze van een targeted geneesmiddel bestaat in deze setting de meeste  
4316 ervaring met een anti-EGFR antilichaam. Dit is het gevolg van het feit dat combinatiechemotherapie  
4317 met een anti-EGFR antilichaam (cetuximab, panitumumab) in prospectieve studies tot hogere  
4318 percentages objectieve remissies en secundaire resecties heeft geleid in vergelijking met  
4319 chemotherapie alleen [Bokemeyer 2011; van Cutsem 2009; Maughan 2011; Douillard 2010; Ye  
4320 2013]. Hierdoor zijn met deze behandeling ook hogere percentages van secundaire resecties bereikt  
4321 [Ye 2013]. Toevoeging van bevacizumab heeft ook tot hogere responspercentages geleid maar niet  
4322 in alle fase 3 studies. Wel is na toediening van bevacizumab in kleine studies een toename van de  
4323 pathologische respons in levermetastasen waargenomen die gecorreleerd was met de overleving  
4324 [Gruenberger 2012; Ribero 2007; Leone 2013; Bertolini 2011], en zijn morfologische veranderingen in  
4325 de tumor beschreven die correleren met een pathologische respons [Chun 2009; Shindoh 2012].  
4326 Deze bevindingen ondersteunen de gedachte dat de klassieke RECIST criteria onvoldoende zijn om  
4327 het effect van targeted therapie te beoordelen.

4328 Er zijn als abstract gepubliceerde gegevens van een fase 3 studie (FIRE-3) in 1<sup>e</sup> lijn bij patiënten met  
4329 een *KRAS* wildtype tumor waarin FOLFIRI + cetuximab is vergeleken is met FOLFIRI + bevacizumab  
4330 [Heinemann 2013a]. De uitkomsten waren niet verschillend voor het primaire eindpunt van objectieve  
4331 respons (respectievelijk 62% en 58%). Voor verdere bespreking van deze studie en de waarde van  
4332 RAS mutatiestatus, zie later. In kleine, soms gerandomiseerde, fase 2 studies zijn hoge percentages  
4333 van secundaire resectabiliteit bereikt met de toevoeging van zowel anti-EGFR antilichamen als  
4334 bevacizumab aan chemotherapie [Gruenberger 2008; Folprecht 2010; Loupakis 2013a; Bertolini  
4335 2011; Garafi 2010; Leone 2013]. De eerste resultaten van een 1<sup>e</sup> lijns fase 3 studie (TRIBE) met  
4336 FOLFIRI + bevacizumab versus FOLFOXIRI + bevacizumab tonen een significante toename van de  
4337 respons van 53% naar 65% ( $p=0,006$ ) [Falcone 2013]. Er was geen duidelijk verschil in het  
4338 percentage patiënten dat een secundaire resectie van metastasen onderging (respectievelijk 12% en  
4339 15%), of in de subgroep van patiënten met metastasen beperkt tot de lever (respectievelijk 28% en  
4340 32%).

4341

4342 Bij een belangrijk deel van de patiënten zal uiteindelijk onvoldoende respons optreden om een  
4343 secundaire resectie te ondergaan. Deze patiënten zal men vanaf het begin ook met het meest  
4344 optimale palliatieve schema willen behandelen, en dit bestaat uit chemotherapie + targeted therapie.  
4345 De effectiviteit van het toevoegen van een targeted geneesmiddel tijdens het beloop van een  
4346 behandeling met alleen chemotherapie is onbekend en verdient daarom niet de voorkeur. Dit is een  
4347 aanvullend argument om patiënten met primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen  
4348 vanaf het begin te behandelen met chemotherapie en targeted therapie. Ondanks genoemde grotere  
4349 ervaring kan anti-EGFR therapie nog niet als meer effectief worden beschouwd ten opzichte van  
4350 bevacizumab in deze setting.

4351 De waarde van adjuvante therapie na neoadjuvante systemische behandeling en secundaire  
4352 metastasectomie is niet aangetoond. Indien hiervoor gekozen wordt valt het te verdedigen om de  
4353 totale duur van behandeling (dus inclusief de duur van de neoadjuvante therapie) niet langer dan 6  
4354 maanden te laten zijn. Er zijn, net als bij primair resectabele metastasen, geen argumenten voor het  
4355 postoperatief gebruik van targeted geneesmiddelen.

4356

4357

## Conclusies

Niveau 1	Schema's met combinatie chemotherapie (doublet of eventueel triplet) in combinatie met targeted therapie geven de grootste kans op een objectieve respons.
	Er is geen optimaal schema chemotherapie + targeted therapie aan te geven voor patiënten die in aanmerking lijken te komen voor een secundaire resectie van levermetastasen.
	A1 Bokemeyer 2011; van Cutsem 2009; Maughan 2011; Douillard 2010; Ye 2013

4358

4359

## Aanbevelingen

Patiënten met primair irresectabele maar potentieel resectabele levermetastasen dienen behandeld te worden met ten minste doublet chemotherapie in combinatie met targeted therapie.

4361

4362

Er is ten aanzien van de keuze van targeted therapie bij RAS wildtype tumoren geen duidelijke voorkeur voor een anti-EGFR antilichaam (cetuximab of panitumumab) boven bevacizumab.

4364

4365

Neoadjuvante systemische therapie geeft geen verhoging van de morbiditeit van leverchirurgie mits de duur ervan wordt beperkt. Frequentie evaluatie van de respons met beeldvorming (elke 8-9 weken) en bespreking in het MDO is aangewezen.

4366

4367

4368

4369

4370

### 8.4.3 Permanent irresectabele metastasen

4371

#### Chemotherapie

Een groot deel van de patiënten komt in aanmerking voor meerdere lijnen van behandeling, hoewel dit op voorhand niet altijd te voorspellen is. In een retrospectieve analyse is aangetoond dat de mediane OS eerder wordt bepaald door het toedienen van de 3 beschikbare chemotherapeutica (een fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan) ergens in het beloop van de ziekte dan door het direct in combinatie geven van deze middelen [Grothey 2005]. Deze strategie is vervolgens bevestigd in 2 prospectieve gerandomiseerde fase 3 studies (CAIRO en FOCUS) [Koopman 2007; Seymour 2007]. De resultaten van deze studies toonden dat een sequentiële toediening van deze middelen, beginnend met fluoropyrimidine monotherapie, resulteren in een gelijkwaardige overleving in vergelijking met een initiële behandeling met doublet chemotherapie. Bij de beoordeling van deze resultaten moet men zich realiseren dat de relatief prognostisch gunstige groep patiënten met irresectabele maar potentieel resectabele metastasen in deze studies waren ondervertegenwoordigd gezien het feit dat monochemotherapie voor deze groep geen optimale therapie is.

4372

4373

4374

4375

4376

4377

4378

4379

4380

4381

4382

4383

Eerstelijns combinatiechemotherapie is wel geïndiceerd indien er wordt gestreefd naar lokale palliatie van symptomatische metastasen, of wanneer een matige conditie van de patiënt de kans op een vervolgbehandeling minder waarschijnlijk maakt [Koopman 2009]. Oxaliplatin en irinotecan hebben een gelijkwaardige effectiviteit, maar een verschillend toxiciteitsprofiel [Punt 2005]. Op grond hiervan kan de keuze voor één van deze middelen afhankelijk van de individuele klinische situatie en wensen van de patiënt worden gemaakt. Oxaliplatin dient altijd in combinatie met een fluoropyrimidine te worden gebruikt, [Rothenberg 2003], en bij de combinatie 5FU met irinotecan verdient een 5FU schema met continue infusie (FOLFIRI) de voorkeur boven een 5FU schema met bolusinjectie (IFL) op grond van een betere tolerantie [Rothenberg 2001].

4384

4385

4386

4387

4388

4389

4390

4391

4392

Capecitabine en 5FU/LV hebben een gelijkwaardige effectiviteit [van Cutsem 2001]. In combinatieschema's met oxaliplatin zijn capecitabine en 5FU eveneens gelijkwaardig [Arkenau 2008]. Behandeling met capecitabine + irinotecan (CAPIRI) heeft in enkele studies een hoge incidentie van bijwerkingen getoond [Fuchs 2007]. In het grootste cohort patiënten dat met deze combinatie is behandeld bleek de toxiciteit echter acceptabel [Koopman 2007; Punt 2008] maar was de incidentie van ernstige diarree wel hoger dan beschreven is van behandeling met FOLFIRI. Dit moet worden afgewogen tegen de noodzaak van een implanteerbaar infuussysteem bij behandeling met FOLFIRI.

4393

4394

4395

4396

4397

4398

4399

4400 Overigens zijn regionale verschillen in de tolerantie van capecitabine beschreven, wat van invloed  
4401 kan zijn geweest op de uitkomst van studies [Haller 2008a].  
4402 Er zijn geen predictieve factoren bekend die de keuze van een chemotherapeutikum kunnen bepalen  
4403 [Koopman 2009]. Indien er in 1<sup>e</sup> lijn een behandeling met fluoropyrimidine monotherapie is gegeven is  
4404 er voor de keuze van een 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijns behandeling behoudens op grond van het toxiciteitsprofiel  
4405 geen voorkeur voor de volgorde van irinotecan en oxaliplatin. Indien voor irinotecan wordt gekozen  
4406 kan dit als monotherapie of als FOLFIRI worden toegediend, in een prospectieve fase 3 studie zijn  
4407 iets gunstiger resultaten getoond in 2<sup>e</sup> lijn voor FOLFIRI ten opzichte van irinotecan [Seymour 2007]  
4408 maar ook hier moet dit worden afgewogen tegen de noodzaak van een implantaarbaar  
4409 infuussysteem. Resultaten van een fase 3 studie in 2<sup>e</sup> lijn na eerdere behandeling met  
4410 fluoropyrimidine monotherapie toonden een betere mediane overleving voor een combinatie van  
4411 irinotecan en oxaliplatin (IROX) ten opzichte van irinotecan monotherapie [Haller 2008b].

#### 4412 Targeted therapie

##### 4413 *Bevacizumab.*

4414 De toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie is effectief in 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> lijns behandeling [Welch  
4415 2010; Hurwitz 2013]. De resultaten van de meest relevante fase 3 studies zijn samengevat in Tabel I.  
4416 De toevoeging van bevacizumab aan 1<sup>e</sup> lijns chemotherapie (IFL, 5FU/LV, FOLFOX/CAPOX, en  
4417 capecitabine) toonde in 5 fase 3 studies een significante winst voor het primaire eindpunt (OS of PFS)  
4418 ten opzichte van alleen chemotherapie [Hurwitz 2004; Kabbinavar 2005; Saltz 2008; Tebbutt 2010;  
4419 Cunningham 2013]. Wel was er een verschil in absolute winst, wat mogelijk veroorzaakt is door het  
4420 niet volgens voorschrift toedienen van bevacizumab (behandeling met bevacizumab tot aan  
4421 progressie of onacceptabele toxiciteit) in de studie die het kleinste verschil in progressievrije  
4422 overleving toonde [Saltz 2008]. In deze studie toonde een geplande subsetanalyse van patiënten die  
4423 behandeld werden tot tenminste 28 dagen voorafgaand aan ziekteprogressie of overlijden een  
4424 grotere winst in progressie-vrije overleving voor de toevoeging van bevacizumab.

4425 De toevoeging van bevacizumab aan FOLFIRI chemotherapie is niet prospectief gerandomiseerd  
4426 onderzocht, maar van deze combinatie zijn wel gunstige resultaten beschreven [Fuchs 2008]. In 2  
4427 gerandomiseerde fase 2 studies bleek bevacizumab in combinatie met FOLFIRI of CAPIRI een  
4428 vergelijkbare effectiviteit te hebben, maar ging het bevacizumab-CAPIRI schema gepaard met een  
4429 hogere incidentie van graad 3 diarree [Ducreux 2013; Souglakos 2012]. Enkele gerandomiseerde  
4430 studies met verschillende irinotecan- of oxaliplatin-bevattende schema's werden als gevolg van de  
4431 registratie van bevacizumab gewijzigd, en voortgezet met toevoeging van bevacizumab aan alle  
4432 behandelingen [Fuchs 2007; Hochster 2008]. Hoewel dit dus geen prospectieve, rechtstreekse  
4433 vergelijkingen betreft resulteerde de toevoeging van bevacizumab in deze studies wel in een toename  
4434 van de mediane PFS en OS. De winst van bevacizumab wordt ondersteund door de consistente  
4435 uitkomsten voor PFS en OS van chemotherapie plus bevacizumab als standaardbehandeling in fase  
4436 3 studies waarin een experimentele behandeling geen meerwaarde toonde [Tol 2009a; Hecht 2009;  
4437 Saltz 2012; Schmoll 2012]

4438 De eerste resultaten van een fase 3 studie (TRIBE) in 1<sup>e</sup> lijn met FOLFOXIRI + bevacizumab versus  
4439 FOLFIRI + bevacizumab tonen een significante winst in PFS van 9,7 naar 12,1 maanden (HR 0,75;  
4440 p=0,003), de voorlopige resultaten van de mediane OS tonen een borderline significante toename  
4441 van 25,8 naar 31,0 maanden (HR 0,79; p=0,054) [Falcone 2013]. Het merendeel van de patiënten  
4442 had een PS 0 en was niet ouder dan 70 jaar. Dit zijn de beste resultaten die tot nu toe in een fase 3  
4443 studie zijn gevonden.

4444 De eerste resultaten van de CAIRO3 studie in abstractvorm suggereren dat onderhoudsbehandeling  
4445 met capecitabine + bevacizumab een betere overleving geeft ten opzichte van observatie bij  
4446 patiënten met stabiele ziekte of beter na 6 cycli combinatiechemotherapie (CAPOX) + bevacizumab  
4447 [Koopman 2013]. Deze resultaten bevestigen het voorschrift van bevacizumab om dit middel te  
4448 continueren tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit.

4449

4453 Toevoeging van bevacizumab aan 2<sup>e</sup> lijns chemotherapie (FOLFOX) resulteerde in een significante  
4454 winst in tumorrespons, mediane PFS en OS [Giantonio 2007]. Deze studie liet geen effectiviteit zien  
4455 voor behandeling met bevacizumab monotherapie, waardoor dit niet kan worden aanbevolen.  
4456

4457 In een recente fase 3 studie (TML) resulteerde het continueren van bevacizumab na progressie op 1<sup>e</sup>  
4458 lijns therapie in combinatie met 2<sup>e</sup> lijns chemotherapie een beperkte maar wel significante winst in  
4459 mediane PFS en OS ten opzichte van alleen 2<sup>e</sup> lijns chemotherapie (Tabel I) [Bennouna 2013].  
4460

4461 Er zijn nog geen predictieve factoren of biomarkers voor de effectiviteit van bevacizumab therapie in  
4462 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> lijn. Op grond van de huidige resultaten is er geen voorkeur voor een chemotherapieschema  
4463 waarmee bevacizumab wordt gecombineerd, en kan bevacizumab dus met fluoropyrimidine  
4464 monotherapie, met irinotecan- en met oxaliplatin-bevattende schema's worden toegepast.  
4465 Bevacizumab dient niet te worden gecombineerd met anti-EGFR antilichamen [Tol 2009a, Hecht  
4466 2009].  
4467

#### 4468 *Aflibercept*

4469 Toevoeging van aflibercept aan 2<sup>e</sup> lijns chemotherapie met FOLFIRI toonde een beperkte maar  
4470 significante winst in mediane PFS en OS (van 12,0 naar 13,5 maanden; HR 0,82; p=0,0032) (Tabel I)  
4471 [van Cutsem 2012]. Dit effect was onafhankelijk van eerder gegeven behandeling met bevacizumab.  
4472 Hoewel deze middelen niet rechtstreeks zijn vergeleken, lijkt behandeling met aflibercept met meer  
4473 bijwerkingen gepaard te gaan dan is waargenomen met bevacizumab.  
4474

#### 4475 *Anti-EGFR therapie*

4476 De effectiviteit van anti-EGFR therapie is in alle lijnen van behandeling aangetoond bij patiënten met  
4477 een KRAS wildtype tumor [Vale 2012]. De twee beschikbare antilichamen tegen de EGFR, cetuximab  
4478 en panitumumab, hebben in een prospectief gerandomiseerde fase 3 studie een vergelijkbare  
4479 effectiviteit en toxiciteit getoond [Price 2013]. Een KRAS mutatie van de tumor heeft een negatieve  
4480 predictieve waarde voor de respons op anti-EGFR therapie [Dahabreh 2011]. Retrospectieve analyses  
4481 suggereren dat patiënten met bepaalde KRAS-mutaties (codon 13) toch kunnen profiteren van anti-  
4482 EGFR therapie, maar deze gegevens dienen te worden bevestigd [de Roock 2010; Tejpar 2012].  
4483 Recente resultaten met panitumumab in 1<sup>e</sup> lijn in combinatie met oxaliplatin-bevattende  
4484 chemotherapie (FOLFOX) [Douillard 2013] bevestigen de eerder gepubliceerde gegevens van  
4485 cetuximab in combinatie met chemotherapie bij chemotherapie-refractaire patiënten [de Roock 2010]  
4486 dat patiënten met een KRAS wildtype/NRAS gemuteerde tumor (prevalentie rond de 10%) niet  
4487 profiteren van anti-EGFR therapie en zelfs in combinatie met oxaliplatin-bevattende therapie een  
4488 statistisch significant nadelig effect ondervinden. Op grond van deze bevindingen kan worden  
4489 geconcludeerd dat een RAS mutatie (KRAS/NRAS exon 2, 3 en 4) een negatief predictieve waarde  
4490 heeft, en dient anti-EGFR therapie daarom beperkt te worden tot patiënten met een RAS wildtype  
4491 tumor [Douillard 2013, de Roock 2010].

4492 De KRAS-mutatiestatus in de primaire tumor is in hoge mate voorspellend voor de mutatiestatus in  
4493 levermetastasen [Knijn 2011].

4494 Binnen de groep van patiënten met een KRAS wildtype tumor bleek een BRAF mutatie aanvankelijk  
4495 een predictieve waarde te hebben, maar dit is later onafhankelijk van anti-EGFR therapie als een  
4496 slecht prognostisch kenmerk herkend [Tol 2009]. Patiënten met een BRAF-gemuteerde tumor hebben  
4497 dus een slechte prognose maar lijken niet primair resistent tegen de thans beschikbare  
4498 behandelingen [Ince 2005, Richman 2009, Tol 2009b, van Cutsem 2011]. Onderzoek in deze  
4499 subgroep wordt bemoeilijkt door de lage prevalentie van BRAF mutaties bij patiënten met  
4500 gemetastaseerde ziekte (8-10%). In de volgende bespreking zijn de resultaten van toepassing op  
4501 patiënten met een KRAS wildtype tumor tenzij anders vermeld, en zijn samengevat in Tabel II.

4502 Drie 1<sup>e</sup> lijns gerandomiseerde studies (CRYSTAL [van Cutsem 2011], PRIME [Douillard 2010], OPUS  
4503 [Bokemeyer 2011]) waarin de waarde van toevoeging van cetuximab of panitumumab aan  
4504 chemotherapie werd onderzocht bij patiënten met KRAS wildtype tumoren (FOLFIRI [van Cutsem  
4505 2011] of FOLFOX [Douillard 2010, Bokemeyer 2011]) waren positief voor het primaire eindpunt (PFS

4506 [van Cutsem 2011, Douillard 2010] of RR [Bokemeyer 2011]), als ook voor het secundaire eindpunt  
4507 van OS [van Cutsem 2011] en PFS [Bokemeyer 2011]. De PRIME studie (FOLFOX+panitumumab  
4508 versus FOLFOX) toonde een niet-significante toename van de mediane OS als secundair eindpunt,  
4509 waarbij moet worden opgemerkt dat er sprake was een cross-over van anti-EGFR therapie bij 18%  
4510 van de patiënten. Een laatste, niet vooraf geplande analyse [Douillard 2013] toonde overigens wel  
4511 een significante winst voor de toevoeging van panitumumab bij patiënten met een KRAS wildtype  
4512 exon 2 tumor van 23,8 versus 19,4 maanden (HR 0,83, p=0,03), en bij patiënten met een RAS  
4513 wildtype tumor van 25,8 versus 20,2 maanden (HR 0,77; p=0,009). Twee andere studies (COIN  
4514 [Maughan 2011] en NORDIC VII [Tveit 2012]) toonden geen enkele winst voor de toevoeging van  
4515 cetuximab aan chemotherapie (respectievelijk FOLFOX/CAPOX en FLOX). Wanneer vergeleken  
4516 wordt met andere fase 3 studies heeft bij de COIN studie mogelijk een rol gespeeld dat een groter  
4517 aantal patiënten met een slechte prognose werd geïnccludeerd en dat er een hogere incidentie van  
4518 toxiciteit was. Hierdoor kwamen relatief weinig patiënten in de cetuximab-arm in aanmerking voor 2<sup>e</sup>  
4519 lijns therapie [Maughan 2011]. De resultaten van de NORDIC VII studie zijn niet goed te beoordelen  
4520 omdat deze studie niet was ontworpen voor een analyse van de subgroep patiënten met een KRAS  
4521 wildtype tumor [Tveit 2012].

4522  
4523 De als abstract gepubliceerde FIRE-3 studie [Heinemann 2013a] vergeleek bij patiënten met een  
4524 KRAS wildtype tumor een eerstelijns schema van FOLFIRI + cetuximab met FOLFIRI + bevacizumab.  
4525 Er werd geen verschil gevonden in het primaire eindpunt van tumorrespons (62% vs. 58%) en het  
4526 secundaire eindpunt van mediane PFS (10,0 vs. 10,3 maanden). Wel was er een significante winst in  
4527 mediane OS voor patiënten behandeld met FOLFIRI + cetuximab (28,7 vs. 25,0 maanden, HR 0,77;  
4528 p=0,017). Een volgende analyse [Heinemann 2013b] bij patiënten met een RAS wildtype tumor  
4529 toonde geen enkel effect op de tumorrespons en mediane PFS, maar wel een verdere toename van  
4530 het verschil in mediane OS (33,1 vs. 25,6 maanden, HR 0,70; p=0,011). Voor de winst in OS zonder  
4531 enig verschil in tumorrespons en PFS is nog geen goede verklaring gevonden. De studie was niet  
4532 ontworpen om de optimale sequentie van targeted geneesmiddelen te onderzoeken. Vooralsnog lijkt  
4533 er geen reden om op grond van deze resultaten een voorkeur voor anti-EGFR therapie boven  
4534 bevacizumab in 1<sup>e</sup> lijn uit te spreken, en dienen de resultaten van een grote fase 3 studie te worden  
4535 afgewacht (CALGB 80405, FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab of cetuximab).

4536  
4537 De toevoeging van panitumumab aan 2<sup>e</sup> lijns chemotherapie met FOLFIRI liet een significante winst  
4538 in het primaire eindpunt van de mediane PFS zien [Peeters 2010]. Er was geen significante toename  
4539 van de mediane OS, hetgeen werd beïnvloed doordat er een cross-over was van anti-EGFR therapie.  
4540 In een meer recente 2<sup>e</sup> lijns studie werden deze resultaten voor mediane PFS bevestigd, maar niet  
4541 voor het primaire eindpunt van OS [Seymour 2013].

4542 Twee gerandomiseerde studies van cetuximab of panitumumab versus best supportive care als late  
4543 lijns behandeling toonden beide een significante winst in mediane PFS, en in de studie waarin geen  
4544 cross-over was toegestaan ook van mediane OS [Amado 2008, Karapetis 2008].

4545 De absolute overlevingswinst van anti-EGFR therapie neemt niet af naarmate het in latere lijns  
4546 behandelingen wordt toegepast. De waarde van bevacizumab in 3<sup>e</sup> of latere lijn is nooit aangetoond.  
4547 De optimale strategie om patiënten, die voor meerdere lijnen van behandeling in aanmerking lijken te  
4548 komen, aan alle effectieve targeted geneesmiddelen bloot te stellen bestaat dus uit het toedienen van  
4549 bevacizumab in 1<sup>e</sup> lijn en anti-EGFR therapie in 2<sup>e</sup> of latere lijn.

4550 Indien anti-EGFR therapie wordt gecombineerd met chemotherapie is er op grond van de huidige  
4551 gegevens geen voorkeur voor een irinotecan of een oxaliplatin-bevattend schema [Moosmann 2011,  
4552 Folprecht 2010]. Wel is het opvallend dat de slechtere uitkomst van de toevoeging van een anti-  
4553 EGFR antilichaam bij patiënten met een KRAS-gemuteerde tumor vrijwel uitsluitend is waargenomen  
4554 met oxaliplatin-bevattende schema's. De toegevoegde waarde van een anti-EGFR antilichaam aan  
4555 fluoropyrimidine monotherapie is niet prospectief onderzocht.

4556  
4557 *Regorafenib*

In een recente studie bij patiënten die eerder behandeld waren met alle beschikbare geneesmiddelen (een fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab en, bij *KRAS* wildtype tumor, een anti-EGFR antilichaam) werd een beperkte, maar significante winst in zowel de mediane PFS als in het primaire eindpunt van de mediane OS waargenomen voor behandeling met regorafenib versus best supportieve care (respectievelijk 1,9 vs. 1,7 maanden;  $p=0,0001$ ; HR 0,49; 6,4 vs. 5,0 maanden,  $p=0,0052$ ; HR 0,77) [Grothey 2013]. Predictieve factoren zijn nog niet bekend.

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Systemische therapie bestaande uit chemotherapie in combinatie met targeted therapie (bevacizumab of cetuximab/panitumumab) heeft een levensverlengend effect bij patiënten met een irresectabel gemetastaseerd colorectaal carcinoom.
A1	Welch 2010; Hurwitz 2013

<b>Niveau 3</b>	Een <i>RAS</i> mutatie ( <i>KRAS/NRAS</i> exon 2,3 en 4) in een tumor heeft een negatieve predictieve waarde voor de effectiviteit van anti-EGFR therapie. Deze therapie dient dus alleen te worden toegepast bij patiënten met een <i>RAS</i> wildtype tumor.
A2	Dahabreh 2011

### Aanbevelingen

Voor patiënten met permanent irresectabele metastasen is chemotherapie plus targeted therapie de standaard 1<sup>e</sup> lijns behandeling.

#### Chemotherapie

Bij patiënten in goede algemene conditie die voor meerdere lijnen van behandeling in aanmerking lijken te komen, en bij wie geen lokale palliatie van symptomatische metastasen wordt nagestreefd, is fluoropyrimidine monotherapie een volwaardig alternatief voor combinatie chemotherapie. Voor combinatie chemotherapie is er op grond van effectiviteit en incidentie van toxiciteit geen verschil tussen irinotecan- en oxaliplatin-bevattende schema's. De resultaten van triple chemotherapie (fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin) zijn veelbelovend. Capecitabine is een goed alternatief voor 5-fluorouracil.

#### Targeted therapie

Bij patiënten met een *RAS* gemuteerde tumor bestaat de standaardbehandeling uit chemotherapie + bevacizumab. Bij patiënten met een *RAS* wildtype tumor en die in aanmerking lijken te komen voor meerdere lijnen van behandeling is er in de 1<sup>e</sup> lijn voorkeur voor bevacizumab zodat anti-EGFR therapie in 2<sup>e</sup> lijn in combinatie met chemotherapie of in latere lijn als monotherapie kan worden toegediend. Wanneer alleen de 1<sup>e</sup> lijn in beschouwing wordt genomen is er nog onvoldoende bewijs dat anti-EGFR de voorkeur verdient boven bevacizumab. Bevacizumab dient in combinatie met chemotherapie te worden toegediend. Voor zowel bevacizumab als anti-EGFR therapie is er geen chemotherapieschema van voorkeur, met dien verstande dat er geen gegevens zijn over de combinatie van anti-EGFR met fluoropyrimidine monotherapie of triple chemotherapie.

Het continueren van bevacizumab na eerste progressie tijdens 2<sup>e</sup> lijns therapie met een irinotecan- of oxaliplatin-bevattend schema, de toevoeging van aflibercept aan FOLFIRI in de 2<sup>e</sup> lijn na eerdere oxaliplatin-bevattende chemotherapie met of zonder bevacizumab, en behandeling met regorafenib in late lijn na falen van alle beschikbare geneesmiddelen tonen een statistisch significante overlevingswinst. De indicatiestelling voor deze behandelingen wordt bemoeilijkt door de beperkte omvang van deze winst en het ontbreken van predictieve factoren.

### Duur van behandeling

Voor fluoropyrimidine monotherapie en irinotecan-bevattende schema's is geen optimale duur van behandeling bekend. In het algemeen wordt geadviseerd om de behandeling te continueren tot onacceptabele toxiciteit of progressie van ziekte. Bij voortdurende stabiele respons kan een



afwachtend beleid worden verdedigd [Koopman 2009]. Met schema's die oxaliplatin bevatten leidt een tijdelijk staken van de oxaliplatin voordat ernstige (meestal neuro-)toxiciteit optreedt waarbij de fluoropyrimidine wordt gecontinueerd en de oxaliplatin weer wordt hervat bij progressie van ziekte tot vergelijkbare effectiviteit maar minder toxiciteit in vergelijking met het continueren van zowel de fluoropyrimidine als de oxaliplatin tot aan progressie van ziekte of onacceptabele toxiciteit (OPTIMOX studie [Tournigand 2006]). Patiënten bij wie inderdaad oxaliplatin wordt hervat bij progressie lijken een betere overleving te hebben ten opzichte van de patiënten bij wie dit niet wordt gedaan [de Gramont 2007]. In de OPTIMOX studie werd oxaliplatin gestaakt na 6 kuren (12 weken), in een CAPOX schema wordt dit meestal na 6 kuren (18 weken) gedaan.

De resultaten van de OPTIMOX2 studie (FOLFOX chemotherapie) [Chibaudel 2009] toonden een niet significante trend in het nadeel van patiënten die gerandomiseerd waren voor een therapievrij interval, waardoor deze strategie niet wenselijk lijkt. Een zelfde trend werd gevonden in de COIN studie [Adams 2011]. Een onderbreking van steeds 2 maanden na elke 2 maanden-durende toediening van een FOLFIRI schema bleek tot vergelijkbare effectiviteit en toxiciteit te leiden in vergelijking met de continue toediening van FOLFIRI [Labianca 2011]. Op grond van de eerste resultaten van de CAIRO3 studie dient bevacizumab in combinatie met chemotherapie te worden gecontinueerd tot aan progressie van ziekte of onacceptabele toxiciteit [Koopman 2013]. De resultaten van een gerandomiseerde studie (MACRO) waarin patiënten na 6 cycli CAPOX+bevacizumab werden gerandomiseerd tussen het continueren van deze behandeling en behandeling met bevacizumab monotherapie waren niet eenduidig zodat deze strategie vooralsnog niet kan worden aanbevolen [Diaz Rubio 2012].

Over de optimale duur van anti-EGFR of andere targeted therapie zijn geen gegevens bekend.

#### **Aanbeveling**

De werkgroep is van mening dat op grond van de thans beschikbare gegevens dat continuering van chemotherapie + targeted therapie valt te overwegen tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit.

#### **Behandeling van oudere patiënten**

Patiënten ouder dan 70-75 jaar zijn slecht vertegenwoordigd in klinische studies, en er zijn zeer weinig prospectieve studies bij oudere patiënten. In algemene zin kan worden gesteld dat leeftijd een minder belangrijk criterium is dan algemene conditie en comorbiditeit. Op grond hiervan dienen patiënten niet op voorhand op grond van leeftijd alleen te worden uitgesloten van behandeling [Audisio 2012]. Een retrospectieve analyse van patiënten ouder dan 75 jaar in de OPTIMOX studie toonde een geringe maar hanteerbare toename van toxiciteit en vergelijkbare effectiviteit van het FOLFOX schema ten opzichte van jongere patiënten [Figer 2007]. Een retrospectieve vergelijking in de Nederlandse CAIRO en CAIRO2 studies met chemotherapie en targeted therapie in verschillende combinaties van patiënten met een leeftijd van >75, 70-75 en <70 jaar toonde geen relevante verschillen in de algemene kwaliteit van leven. Ook de effectiviteit en toxiciteit van de verschillende behandelingen was niet verschillend met uitzondering van het feit dat capecitabine monotherapie bij oudere patiënten tot een hoger percentage objectieve remissies als ook dosisreducties leidde [Venderbosch 2012]. Een prospectieve studie toonde aan dat oudere en fragiele patiënten veilig behandeld kunnen worden met fluoropyrimidine- en oxaliplatin-bevattende chemotherapie mits initiële dosisreducties worden gehanteerd [Seymour 2011]. De toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie resulteert in een vergelijkbare overlevingswinst en toxiciteit bij patiënten  $\geq 65$  jaar ten opzichte van patiënten <65 jaar [Kabbinavar 2009]. De overlevingswinst van de toevoeging van bevacizumab aan capecitabine monotherapie is eveneens aangetoond in een prospectieve, gerandomiseerde fase 3 studie bij patiënten van 70 jaar en ouder [Cunningham 2013]. De effectiviteit en toxiciteit van behandeling met cetuximab + irinotecan bleek niet verschillend tussen patiënten jonger en ouder dan 65 jaar [Jehn 2012].

Er komen steeds meer gegevens dat geriatrische scoringssystemen de toxiciteit en belasting van systemische therapie kunnen voorspellen, maar de resultaten zijn nog onvoldoende consistent voor gebruik in de algemene praktijk [Hamaker 2012].

4655  
4656  
4657  
4658  
4659  
4660  
4661  
4662

Voor alle leeftijdsgroepen, en dus ook voor oudere patiënten, geldt dat de resultaten van klinische studies alleen bij patiënten in de dagelijkse praktijk kunnen worden bereikt indien deze patiënten voldoen aan de veiligheidscriteria die in de betreffende studies werden gehanteerd [Mol 2013].

### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat een systemische behandeling niet uitsluitend op grond van een oudere leeftijd dient te worden onthouden.

Studie	N	Schema	Mediane PFS (maanden)	Mediane OS (maanden)
<b>1<sup>e</sup> lijn</b>				
Hurwitz 2004	813	IFL + bevacizumab IFL	10,6* 6,2 HR 0,54 p<0,001	20,3* 15,6 HR 0,66 p<0,001
Kabbinavar 2005	209	5FU/LV + bevacizumab 5FU/LV	9,2 5,5 HR 0,50 p=0,0002	16,6* 12,9 HR 0,79 p=0,16
Saltz 2008	1401	FOLFOX/CAPOX + bevacizumab FOLFOX/CAPOX	9,4* 8,0 HR 0,83 <sup>§</sup> p=0,0023	21,3 19,9 HR 0,89; p=0,077
Tebbutt 2010	313	Capecitabine + bevacizumab Capecitabine	8,5* 5,7 HR 0,62; p<0,001	18,9 18,9 HR 0,88; p=0,31
Cunningham 2013	280	Capecitabine + bevacizumab Capecitabine	9,1* 5,1 HR 0,53; p<0,0001	20,7 16,8 HR 0,79; p=0,18
<b>2<sup>e</sup> lijn</b>				
Giantonio 2007	576	FOLFOX + bevacizumab FOLFOX	7,3 4,7 HR 0,61; p<0,0001	12,9* 10,8 HR 0,75; p=0,0011
Bennouna 2013**	819	Oxaliplatin/irinotecan schema + bevacizumab Irinotecan/oxaliplatin schema	5,7 4,1 HR 0,68; p<0,0001	11,2* 9,8 HR 0,81; p=0,0062
Van Cutsem 2012	1226	FOLFIRI + aflibercept FOLFIRI + placebo	6,9 4,7 HR 0,76; p<0,0001	13,5* 12,1 HR 0,82; p=0,0032

Tabel I. Fase 3 studies waarin werd gerandomiseerd voor chemotherapie met of zonder bevacizumab of aflibercept

\* primaire eindpunt van de studie

§ mediane PFS van patiënten die behandeld werden tot tenminste 28 dagen voorafgaand aan ziekteprogressie of overlijden: 10,4 versus 7,4 maanden; HR 0,63; p<0,0001).

\*\* vervanging van oxaliplatin door irinotecan of vice versa t.o.v. eerstelijns schema, en randomisatie voor al of niet continueren van bevacizumab na progressie op 1e lijns therapie.

4663  
4664  
4665  
4666  
4667  
4668  
4669  
4670  
4671

Studie	N	Schema	Mediane PFS (m)	Mediane OS (m)
<b>1<sup>e</sup> lijn</b>				
Bokemeyer 2011	179	FOLFOX + cetuximab FOLFOX	8,3 7,2 p=0,0064 HR 0,57	22,8 18,5 p=0,39 HR 0,85
Van Cutsem	666	FOLFIRI + cetuximab	9,9*	23,5

2009		FOLFIRI	8,4 p=0,0012 HR 0,69	20,0 p=0,0093 HR 0,79
Maughan 2011	731	FOLFOX/CAPOX + cetuximab FOLFOX/CAPOX	8,6 8,6 p=0,60 HR 0.96	17,0* 17,9 p=0,67 HR 1,04
Douillard 2010	656	FOLFOX + panitumumab FOLFOX	9,6* (10,1) <sup>4</sup> 8,0 (7,9) <sup>4</sup> p=0,02 (0,004) <sup>4</sup> HR 0,80 (0,72) <sup>4</sup>	23,9 (25,8) <sup>4</sup> 19,7 <sup>1</sup> (20,2) <sup>4</sup> p=0,07 (0,009) <sup>4</sup> HR 0,83 (0,77) <sup>4</sup>
Ye 2013 <sup>5</sup>	138	FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab FOLFOX/FOLFIRI	10,2 5,8 p=0,004 HR 0,60	30,9 21,0 p=0,013 HR 0,54
<b>2<sup>e</sup> lijn</b>				
Peeters 2010	597	FOLFIRI + panitumumab FOLFIRI	5,9* 3,9 p=0,004 HR 0,73	14,5* 12,5 <sup>2</sup> p=0,12 HR 0,85
Seymour 2013	460	Irinotecan + panitumumab Irinotecan	5,5 4,7 p=0,015 HR 0,78	10,4* 10,9 p=0,91 HR 1,01
<b>Late lijn</b>				
Karapetis 2008	394	Cetuximab + BSC BSC	3,7 1,9 p<0,001 HR 0,40	9,5* 4,8 p<0,001 HR 0,55
Amado 2008	427	Panitumumab + BSC BSC	12,3 weken* 7,3 weken p<0,0001 HR 0,45	8,1 7,6 <sup>3</sup> p niet significant HR 0,99

Tabel II. Gerandomiseerde studies waarin de effectiviteit van een anti-EGFR antilichaam is onderzocht. Resultaten van patiënten met een *KRAS* wildtype tumor.

\* Primaire eindpunt van studie

<sup>1-3</sup> cross-over van anti-EGFR therapie in 18%<sup>1</sup>, 31%<sup>2</sup>, en 76%<sup>3</sup> van patiënten

<sup>4</sup> uitkomsten bij patiënten met een *RAS* wildtype tumor

<sup>5</sup> patiënten met metastasen beperkt tot de lever

4672  
4673  
4674  
4675  
4676  
4677  
4678  
4679

4680  
4681  
4682

## **9 DE OUDERE PATIËNT**

Dit stuk komt later, wordt apart geautoriseerd en vervolgens als nieuwe module ingevoegd.

Nog niet geautoriseerd

## 4683 10 NAZORG EN NACONTROLE

### 4684 10.1 Follow-up

#### 4685 Niet gemetastaseerd colorectaal carcinoom

4686 De follow-up, na een in opzèt curatieve resectie, heeft als doel om lokale recidieven of metastasen in  
4687 een vroeg stadium op te sporen en metachrone neoplasmata (liefst nog in een premaligne stadium  
4688 als adenoom) op te sporen en te detecteren. De gedachte hierachter is dat vroege opsporing in een  
4689 asymptomatisch stadium tot betere behandelingsresultaten (chirurgie, ablatietechnieken en/of  
4690 chemotherapie) leidt, dan detectie als gevolg van opgetreden symptomen.

4691 Daarnaast kan tijdens follow-up visites worden ingegaan op hoe de behandeling is ervaren, op  
4692 eventuele klachten en symptomen en op vragen die leven bij de patiënt.

4693  
4694 In de praktijk worden verschillende follow-up schema's gehanteerd. Onduidelijk is wat de effecten van  
4695 deze schema's zijn op de overleving en kwaliteit van leven. Er is behoefte aan meer inzicht in deze  
4696 effecten en aan meer inzicht in de kosteneffectiviteit.

4697  
4698 In de literatuur wordt het effect van follow-up meestal bepaald op basis van de 5-jaarsoverleving,  
4699 waarbij intensieve schema's met frequente controle en uitgebreide diagnostiek zijn vergeleken met  
4700 minder intensieve schema's. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen patiënten zonder  
4701 metastasen op afstand en patiënten met metastasen (stadium IV, T<sub>x</sub>N<sub>x</sub>M<sub>1</sub>). In deze laatstgenoemde  
4702 groep is het M<sub>1</sub>-stadium al dan niet met curatieve intentie behandeld. In deze richtlijn zullen we de  
4703 bovengenoemde aspecten alleen beantwoorden voor de groep patiënten zonder metastasen op  
4704 afstand.

4705 Voor de groep patiënten met afstandsmetastasen die met curatieve intentie behandeld zijn, wordt  
4706 veelal een intensief follow-up schema gevolgd (CT thorax/abdomen elke 3 tot 6 maanden met CEA,  
4707 eventueel MRI lever op indicatie), maar hierover kan op basis van de beschikbare literatuur geen  
4708 duidelijke uitspraak worden gedaan. Ook bij familiair en erfelijk colorectaal carcinoom dient een ander  
4709 follow-up schema te worden gehanteerd (zie richtlijn Erfelijke Darmkanker), evenals bij  
4710 rectumcarcinoom patiënten die rectumsparend behandeld zijn (zie rectumsparende behandeling) en  
4711 coloncarcinoom patiënten die endoscopische poliepectomie van een maligne poliep ondergingen (zie  
4712 T<sub>1</sub> coloncarcinoom). Voor de adviezen over colonoscopie surveillance wordt verwezen naar de  
4713 Nederlandse richtlijn Coloscopie Surveillance.

4714  
4715 Vroege opsporing van metastasen van de gereseceerde tumor heeft alleen zin indien de algemene  
4716 conditie van de patiënt het toelaat om aan die opsporing therapeutische consequenties te verbinden.  
4717 Hieraan gerelateerd is de vraag in hoeverre vroege behandeling bij patiënten met een niet-curabel  
4718 recidief of metastasen in een asymptomatische fase, de overleving en/of kwaliteit van leven verbetert  
4719 ten opzichte van uitgestelde behandeling in afwachting van symptomen.

4720  
4721 De effecten van intensieve follow-up ten opzichte van reguliere of minimale follow-up op de  
4722 overleving zijn beschreven in twee meta-analyses [Jeffery 2007; Tjandra 2007]. In de Cochrane  
4723 review werden 8 RCT's geïnccludeerd [Jeffert 2007]. Meta-analyse van 6 trials voor 5-jaars totale  
4724 overleving liet een significant betere overleving zien met intensieve follow-up (OR 0,73; 0,59-0,91).  
4725 Geen significant verschil werd gevonden voor het aantal recidieven (OR 0,91; 0,71-1,10) en  
4726 ziektespecifieke overleving (OR 0,92; 0,64-1,31 op basis van 2 studies). Bij vergelijkingen tussen wel  
4727 of geen ziekenhuis bezoek (2 studies), dan wel meer of minder ziekenhuisbezoeken (2 studies)  
4728 werden geen significante verschillen gevonden. Op basis van 5 studies werd wel een significant  
4729 hogere totale overleving gevonden voor meer onderzoeken in vergelijking tot minder onderzoeken  
4730 (OR 0,64; 0,49-0,85) zonder een verschil in aantal recidieven. Voor wel of geen CEA werd in 1 studie  
4731 geen significante verschillen gevonden voor overleving of recidief, maar wel voor beeldvorming van

4732 de lever dat op basis van 6 studies geassocieerd was met een betere overleving (OR 0,64; 0,49-  
4733 0,85).

4734 Het percentage recidieven of metastasen was in beide groepen ongeveer gelijk (33% vs. 35%)  
4735 [Cochrane 2007]. Wel was de tijd waarop deze ontdekt werden bij de intensieve follow-up gemiddeld  
4736 7 maanden eerder dan bij de reguliere of minimale follow-up, maar dit moet met enige voorzichtigheid  
4737 worden geïnterpreteerd vanwege significante heterogeniteit tussen de studies. Het aantal in opzet  
4738 curatieve operaties in de intensieve follow-up groep was significant hoger dan in de controlegroep:  
4739 101/354 (28%) versus 44/351 (12%). Berekend over de totale patiëntpopulatie was het percentage  
4740 11% versus 6%, ofwel het aantal patiënten dat intensief moet worden vervolgd voor 1 extra in opzet  
4741 curatieve ingreep is 20 (100/11-6). Het is belangrijk om te realiseren dat hier sprake kan zijn van  
4742 interventiebias, omdat de behandelaars niet geblindeerd waren voor de studiearm waarin zich de  
4743 patiënten bevonden.

4744

4745 In de meta-analyse van Tjandra (2007) met dezelfde 8 RCT's werd het significante verschil in  
4746 mortaliteit bevestigd (21,8 vs. 25,7%), zonder verschil in kankerspecifieke overleving. Hoewel het  
4747 totale aantal recidieven niet significant verschillend was, werd wel een verschil in het percentage  
4748 asymptomatische recidieven gevonden (18,9 vs. 6,3%).

4749

4750 Ohlsson (2003) concludeerde op basis van literatuuronderzoek, waaronder ook cohortstudies, dat het  
4751 percentage curabele patiënten bij een recidief of metastase varieerde van 10-65% (mediaan 20%). Bij  
4752 een recidief percentage van 33, zouden dus 7 patiënten voor een in opzet curatieve operatie in  
4753 aanmerking komen. De helft van de geopereerde patiënten krijgt een nieuw recidief. Uiteindelijk zou  
4754 dan 3 van de 100 patiënten genezen door een (tweede) operatie.

4755

4756 Er kunnen een aantal kanttekeningen geplaatst worden bij bovenstaande trials. Ten eerste waren in  
4757 drie van de zeven trials patiënten met Dukes A uitgesloten. Deze groep patiënten heeft een dusdanig  
4758 gunstige prognose dat die nauwelijks beïnvloed zal worden door de intensiteit van de follow-up. Dit  
4759 kan verklaren dat het verschil tussen de intensief en minder intensief gecontroleerde groep bij trials  
4760 zonder Dukes A patiënten groter was (11-15%) dan bij trials met Dukes A patiënten (2-8%).

4761 Ten tweede is er een groot verschil in invulling van de follow-up schema's, waarbij het follow-up  
4762 schema in de intensieve arm van de ene studie vergelijkbaar was met de intensiteit van de follow-up  
4763 in de controle groep van andere studies. Daarom mag niet zonder meer worden geconcludeerd dat  
4764 het meest intensieve schema ook het meest effectief is.

4765 Ten derde is het belangrijk te realiseren dat er grote historische verschillen zijn door de tijd waarin de  
4766 RCT's zijn uitgevoerd met verschillen in beeldvormende technieken, chirurgische behandeling van  
4767 metastasen en effectiviteit van systemische behandeling.

4768

4769 Het effect van follow-up op de kwaliteit van leven werd onderzocht door Kjeldsen (1999) en Jeffery  
4770 (2003). Er werd een klein significant voordeel van reguliere follow-up gemeten ten opzichte van  
4771 minimale of afwezige follow-up. Graupe (1996) bestudeerde de psychische belasting van follow-up bij  
4772 70 patiënten met colorectaal carcinoom na een curatieve ingreep. In het algemeen werd follow-up  
4773 gewaardeerd en angst voor een recidief werd bij minder dan 20% gevoeld. Frequente  
4774 controlebezoeken werden niet als stressvoller ervaren dan minder frequente controles. Ook in een  
4775 Nederlandse studie werd follow-up bij colorectaal carcinoom als geruststellend ervaren en niet angst  
4776 verhogend [Stigelbout 1997, Figueredo 2004].

4777

4778 De optimale samenstelling van een (intensief) follow-up programma is niet te bepalen vanwege de  
4779 heterogeniteit van de programma's in de besproken studies. Figueredo (2004) vond dat bepaling van  
4780 het CEA en beeldvorming van de lever de mortaliteit significant verbeterden (RR 0,71 en 95%BI:  
4781 0,60-0,85 respectievelijk 0,74 en 0,63-0,87). Renehan (2002) concludeerde dat vooral de follow-up  
4782 programma's die gebruik maakten van CEA en CT-scan een gunstig effect hadden (gecombineerd  
4783 relatief risico 0,73 en 95%BI: 0,60-0,89).

4784  
4785  
4786  
4787  
4788  
4789  
4790  
4791  
4792  
4793  
4794  
4795  
4796  
4797

Kievit (2002) onderzocht de testeigenschappen van de testen die gebruikt worden bij de follow-up van colorectaal carcinoom op basis van 75 artikelen, waaronder ook niet-gerandomiseerd onderzoek. Hieruit concludeerde hij dat de kans op een positieve test bij een driemaandelijke controle ongeveer 8% is, maar dat 93% van deze testen vals-positief is. Voor het vaststellen van levermetastasen waren de CEA en het beeldvormend onderzoek (echo of CT) het meest betrouwbaar (zie tabel 1). De bepalingen van het bloedbeeld ('full blood count') en leverenzymen gaven de meeste fout-positieve uitslagen en droegen nauwelijks bij aan de diagnose. De waarde van de X-thorax was niet te bepalen vanwege gebrek aan data. Voor het vaststellen van een lokaal recidief had endoscopie de hoogste specificiteit. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat het lokale recidief vooral betrekking heeft op het rectumcarcinoom en dat deze getallen nu minder relevant zijn, omdat deze meestal gebaseerd zijn op oudere behandelmethoden.

Tabel 1 Diagnostische kenmerken van testen voor opsporing lokaal recidief colorectaal carcinoom of levermetastasen op basis van meta-analyse Kievit (2002) \*

	sensitiviteit	specificiteit	aantal artikelen	aantal patiënten
<b>test voor lokaal recidief</b>				
CEA	60%	86%	14	1305
CT-scan	85%	92%	17	1226
endoscopie	49%	100%	5	1020
<b>test voor levermetastasen</b>				
CEA	72%	91%	13	1293
echo	57%	97%	19	1873
CT-scan	68%	96%	27	2229

4798  
4799  
4800  
4801  
4802  
4803  
4804  
4805  
4806  
4807  
4808  
4809  
4810  
4811  
4812  
4813  
4814  
4815  
4816  
4817  
4818  
4819  
4820  
4821  
4822  
4823

\* Deze tabel bevat alleen de resultaten van testen die in 5 of meer artikelen en bij meer dan 1.000 patiënten zijn onderzocht.

Hierbij merken we op dat tumoren waarbij preoperatief geen verhoogd CEA werd gevonden, wel een CEA-verhoging kunnen geven bij metastasering.

De optimale frequentie en duur van de follow-up bezoeken is eveneens vanwege de heterogeniteit van de follow-up programma's in de diverse studies moeilijk te bepalen. De meta-analyse van Jeffery (2003) kwam na het poolen van de resultaten van de studies van Kjeldsen (1999) en Pietra (1998), waarin ook de frequentie van de controlebezoeken werd onderzocht, niet tot een significant verschil in overleving.

In 2013 zijn de eerste resultaten van de Nederlandse CEA Watch studie gepresenteerd (NTR 2182). Hierin is intensieve follow-up met frequente CEA metingen en beeldvorming bij significante (vooraf gedefinieerde) CEA stijging vergeleken met de nationale richtlijn. Er zijn 3.223 patiënten geïncludeerd. Het intensieve schema detecteert recidief (lokaal of op afstand) significant eerder en dit is geassocieerd met hogere curabiliteit (42% vs. 30%). Data over overleving en kosteneffectiviteit worden in de komende jaren verwacht.

Er zijn drie grote RCT's gedaan met 2.500 tot bijna 5.000 patiënten waarvan de resultaten in de komende jaren worden verwacht: de GILDA, FACS en COLOFOL studie. In de COLOFOL studie worden lage frequentie met hoge frequentie van follow-up met elkaar vergeleken, waarbij de onderzoeken in beide armen gelijk zijn (CEA met beeldvorming van lever en longen). In de GILDA en FACS studie wordt naast kwaliteit van leven ook kosteneffectiviteit onderzocht van de verschillende follow-up schema's. Het belang van de FACS studie is dat de controle arm in essentie bestaat uit geen follow-up, waardoor het werkelijke effect van follow-up kan worden gekwantificeerd.

#### 4824 Detectie en prognostische implicaties lokaal recidief colorectaal carcinoom

4825 Lokale recidieven na de behandeling van een coloncarcinoom komen in 2-4% van de gevallen voor  
4826 en zijn meestal niet curatief te behandelen [Rex 2006]. De incidentie van lokaal recidief na  
4827 behandeling van een rectumcarcinoom is met een moderne behandeling, die optimale chirurgie vaak  
4828 combineert met radiotherapie, ongeveer 5-10%. Uit onder andere de Nederlandse TME studie blijkt  
4829 dat een lokaal recidief na een primaire behandeling met radiotherapie en chirurgie een uiting is van  
4830 een prognostisch zeer ongunstige ziekte: 40-74% van de patiënten zijn bij het vaststellen van het  
4831 lokaal recidief binnen 1 maand reeds bekend met gemetastaseerde ziekte [van den Brink 2004]. De  
4832 mediane overleving is 6 maanden en er zijn geen langetermijn overlevers. Na chirurgie alleen waren  
4833 er in de TME studie minder dan 10% langetermijn overlevers.

4834 In een systematische review van 55 studies naar in opzet curatieve behandeling van recidief  
4835 rectumcarcinoom met 3.767 patiënten bleek dat 50% van de lokale recidieven zich met pijn  
4836 presenteren [Tanis 2013]. Omdat dit een slechte prognostische factor is lijkt detectie van een lokaal  
4837 recidief in een asymptomatisch stadium van belang, hoewel het effect op uitkomst van meer  
4838 intensieve follow-up niet is onderzocht in de literatuur.

4839 Resectie van het lokaal recidief ging in deze gepoolde analyse gepaard met een postoperatieve  
4840 mortaliteit van 2,2% en het percentage R0 resecties was 56%. Gerapporteerde 5-jaars overleving  
4841 was tenminste 25% in 11 van de 18 studies met meer dan 50 resecties met een bovengrens van  
4842 41%. Daarbij werd een significante trend in de tijd gezien met hogere gerapporteerde overleving in  
4843 recente publicaties. Mogelijk speelt hierbij een betere patiëntselectie en betere multimodale  
4844 behandeling in gespecialiseerde centra een rol. Follow-up gericht op detectie van een lokaal recidief  
4845 lijkt vooral belangrijk bij patiënten die initieel geen radiotherapie ondergingen en rectumsparend  
4846 behandeld zijn, waarbij vooral detectie van een naadrecidief kans biedt op een curatieve behandeling  
4847 met langetermijnoverleving.

#### **4848 Conclusies**

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat intensieve follow-up van patiënten die in opzet curatief behandeld zijn wegens colorectaal carcinoom de 5-jaars totale overleving verbeterd met gemiddeld 4% ten opzichte van reguliere of minimale follow-up, zonder effect op ziektespecifieke overleving. A1 Tjandra 2007; Jeffery 2007
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat de CEA-bepaling en beeldvormend onderzoek van de lever significant bijdragen aan de vroege diagnostiek van recidieven of metastasen, met een gunstig effect op de overleving. B Figueredo 2003; Renehan 2002
-----------------	--

<b>Niveau 1</b>	Follow-up programma's met een hogere (veelal driemaandelijke) controlefrequentie leiden niet tot een betere overleving dan programma's met een lagere (veelal halfjaarlijks) controlefrequentie. A1 Jeffery 2007
-----------------	---

#### **4852 Overige overwegingen**

4853 Vooral de verbeterde behandelingsmogelijkheden (leverchirurgie, RFA, chemotherapie) vormen de  
4854 basis om in vergelijking met het verleden vroege detectie van metastasen belangrijk te achten.

4855 Behalve het vroegtijdig opsporen van metastasen, recidieven en metachrone tumoren, zijn er ook  
4856 andere redenen om patiënten met colorectaal carcinoom te controleren. De belangrijkste hiervan is  
4857 het verstrekken van informatie over de ziekte aan de patiënt. Vooral kort na de behandeling hebben  
4858 patiënten veel vragen. De operaties die worden uitgevoerd, zijn vaak ingrijpend, evenals de gevolgen,  
4859



4860 vooral voor patiënten met een stoma. Daarnaast kan er onzekerheid bestaan over de prognose.  
4861 Andere argumenten voor follow-up zijn de mogelijkheid voor de behandelaar om het eigen handelen  
4862 te controleren, de kankerregistratie en deelname aan wetenschappelijk onderzoek of onderwijs.  
4863 Bovenal stellen patiënten regelmatige controle vaak op prijs ook al zijn de onderzoeken, zoals  
4864 colonoscopie soms belastend.  
4865

4866 Argumenten die tegen regelmatige controle pleiten zijn medicalisering, de telkens terugkerende  
4867 stress, onnodig vervolgonderzoek door fout-positieve bevindingen (welke overigens meevallen als de  
4868 follow-up zich beperkt tot CEA en beeldvormend onderzoek van de lever) en de hogere kosten.  
4869 Vooral bij patiënten met T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> colorectaal carcinoom is weinig intensieve, of geen follow-up vanwege  
4870 deze nadelen goed te verdedigen. Er is daarom voor een gedifferentieerd follow-upbeleid gekozen.  
4871

4872 Belangrijk is om ook te wijzen op de mogelijke pitfalls van het meten van CEA door interferenties,  
4873 meetfouten, natuurlijke biologische variatie, methodeverschillen tussen laboratoria en andere niet-  
4874 oncologische oorzaken van CEA verhogingen, zoals roken, acute leverschade, ontstekingen en  
4875 chemotherapie. Bij een onverwachte stijging van het CEA die niet bij het klinisch beeld van de patiënt  
4876 past moet daarom ook aan niet-oncologische factoren worden gedacht [Trapé 2011]  
4877

4878 Follow-up brengt een grote werklust met zich mee voor de behandelend artsen in de ziekenhuizen.  
4879 Daarom wordt in toenemende mate gezocht naar alternatieven. Daarbij kan geprotocolleerde follow-  
4880 up worden gedaan door gespecialiseerde verpleegkundigen, en wordt er momenteel onderzocht of de  
4881 follow-up van het colorectaal carcinoom ook (voor een deel) in de 1<sup>e</sup> lijn bij de huisarts kan  
4882 plaatsvinden. Verder heeft de Nederlands CEA-watch studie laten zien dat met behulp van  
4883 ondersteunende software het aantal polikliniek bezoeken veilig kan worden teruggebracht [Verberne  
4884 2012].  
4885

## 4886 **Aanbevelingen**

### 4887 Algemeen

- 4888 • Per ziekenhuis en per patiënt moet duidelijk zijn wie de follow-up coördineert.
- 4889 • Halfjaarlijkse spreekuurcontrole gedurende 2 tot 3 jaar, daarna jaarlijks tot 5 jaar na operatie.

### 4891 CEA en beeldvorming voor stadium I-III

- 4892 • Echografie van de lever of CT abdomen halfjaarlijks gedurende 1 tot 2 jaar, daarna jaarlijks tot 5  
4893 jaar na operatie. CT-scan is geïndiceerd indien echografie technisch niet goed uitvoerbaar is, of  
4894 CT kan worden overwogen bij hoog risico op recidief gezien hogere sensitiviteit.
- 4895 • Drie- tot zesmaandelijks CEA bepaling gedurende 3 jaar, daarna halfjaarlijks tot 5 jaar na  
4896 behandeling.
- 4897 • Bij rectumcarcinoom kan naast beeldvorming van de lever X-thorax of CT thorax worden  
4898 overwogen, eventueel afhankelijk van het risico op recidief.
- 4899 • Bij pT<sub>1</sub>N<sub>0</sub> stadium kan worden afgezien van CEA en beeldvorming vanwege de geringe  
4900 opbrengst.

### 4902 Colonoscopie

- 4903 • Colonoscopie 1 jaar na operatie, vervolgens volgens Nederlandse richtlijn Coloscopie  
4904 Surveillance (op basis van het aantal, de grootte, en de localisatie van de poliepen wordt een  
4905 interval van 3 of 5 jaar geadviseerd).
- 4906 • Indien preoperatief geen (volledige) colonoscopie is verricht (bij geperforeerde tumor of  
4907 stenoserende niet te passeren tumor of synchroon aanwezige poliepen welke niet werden  
4908 verwijderd), volgt 3 maanden na resectie een colonoscopie. Dit onderzoek is niet nodig indien het  
4909 colonsegment proximaal van de obstruerende maligniteit is meegenomen in het resectie  
4910 preparaat.
- 4911 • Bij onmogelijkheid van totale colonoscopie is CT-colografie een alternatief.

4912  
4913  
4914  
4915  
4916  
4917

- Na poliepectomie van een T<sub>1</sub> carcinoom wordt een colonoscopie na 3 en vervolgens na 6 maanden geadviseerd, gevolgd door routinematige colonoscopie surveillance volgens de richtlijn.
- Endoscopische inspectie van het litteken na rectumsparende behandeling dient 3 tot 6 maanden gedurende 2 tot 3 jaar te worden verricht, gevolgd door routinematige colonoscopie surveillance volgens de richtlijn.

## 4918 10.2 Signalering en behandeling van de gevolgen colorectaal carcinoom

### 4919 10.2.1 Fecale incontinentie

4920 *Welke interventies hebben een positief effect op de kwaliteit van leven bij patiënten die na low-*  
4921 *anterior rectumresectie vanwege rectum kanker klachten van fecale incontinentie hebben?*

4922

4923 Een low anterior resectie beïnvloedt altijd in meer of mindere mate het fecale continentiesysteem. Het  
4924 continentiesysteem bestaat uit een complexe samenwerking van somatische dwarsgestreepte  
4925 bekkenbodemspieren, de externe sphincter, de door het autonoom zenuwstelsel geïnnerveerde  
4926 gladde interne sphincter, de discriminatie in het anorectale gebied, de reservoirfunctie van de ampulla  
4927 recti en verdere fine tuning van het ophangstelsel in het kleine bekken. Veel factoren kunnen van  
4928 invloed zijn op delicate samenwerking van al deze elementen:

- Leeftijd, een obstetrische voorgeschiedenis, spier- of neurologische ziekten, diabetes en darmfunctiestoornissen, waardoor de consistentie van ontlasting dunner is en de defecatiefrequentie hoger is, kunnen reeds preoperatief aanwezig zijn.
- De voorbehandeling door middel van radiotherapie, al dan niet gecombineerd met chemotherapie, kan leiden tot zenuw schade, maar ook tot het ontstaan van fibrose in het kleine bekken, waardoor de ophangsystemen niet meer goed functioneren. Indien bij laaggelegen tumoren het perineum meebestraald moet worden, wordt het continentiesysteem vaak dusdanig beschadigd dat continentie zeer moeilijk is.
- Bij low anterior resectie wordt de ampulla recti geheel of grotendeels verwijderd, waardoor de reservoirfunctie sterk verminderd. Indien er een colo-anale naad nodig is, wordt ook een deel van het sensibele systeem ter hoogte van de anorectale overgang verwijderd en wordt discriminatiezin ten nadele beïnvloed, evenals de functie van de interne sphincter. In het bijzonder kan de techniek van reconstructie door middel van een pouch, side-to-end anastomose, coloplastiek of end-to-end de continentie de eerste maanden beïnvloeden. Overigens verdwijnt dit verschil tussen de diverse reconstructietechnieken meestal binnen één jaar.
- Complicaties, zoals een presacraal abces, al dan niet in combinatie met een naadlekkage, kunnen, indien ze al niet tot verlies van de continuïteit leiden, tot ernstige fibrosing en verlies van compliance in het kleine bekken leiden.
- Ook zonder complicaties kan tijdens de chirurgische procedure het autonome zenuwstelsel en het somatische zenuwstelsel (de *nervus levator ani* nerveert 2/3 van de bekkenbodembodem en de *nervus pudendus* nerveert de *externa sphincter* en de *plexus hypogastricus inferior* geeft autonome takken via het rectum af richting de *interne sphincter*) beschadigd worden. Vooral bij lokaal voortgeschreden tumoren, die de mesorectale fascia bereiken of zelfs penetreren, ligt zenuwbeschadiging voor de hand.

4953

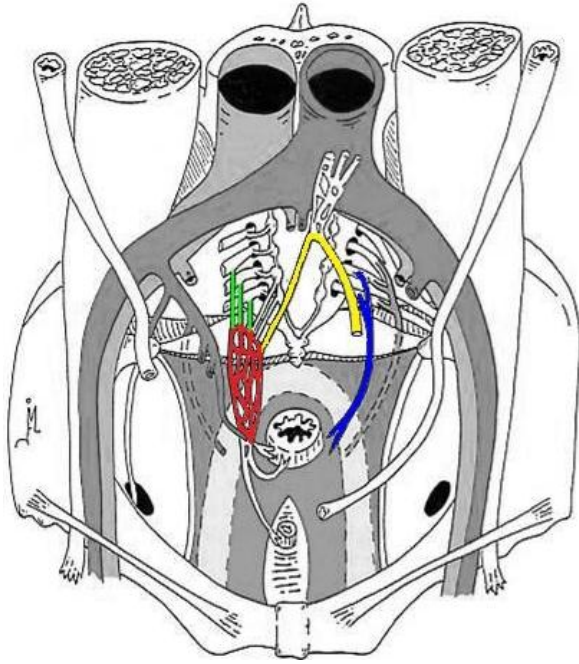


Figure 1. Anatomical Graph of the Pelvic Floor and the Autonomic Nerves

Yellow: hypogastric nerves; green: pelvic splanchnic nerves; red: pelvic plexus; blue: levator ani nerve. Adapted from: Lange JF (2002) *Surgical anatomy of the abdomen*. Maarssen (Netherlands): Elsevier. p. 178.

#### Diagnostiek van fecale incontinentie na low anterior resectie.

Anamnese is heel belangrijk om te begrijpen welk onderdeel van het continentiesysteem beschadigd is. Aan incontinentie worden verschillende eigenschappen toegekend:

- toegenomen hoge frequentie, ook 's nachts;
- dunne consistentie tot waterdun toe;
- onvermogen om te discrimineren tussen flatus en feces;
- onvermogen om ontlasting tegen te houden, waardoor onwillekeurig verlies van ontlasting;
- de imperatieve defecatie drang, waardoor het krijgen van ontlasting niet uitgesteld kan worden of onvoldoende uitgesteld kan worden;
- gefragmenteerde ontlasting, waarbij het niet mogelijk is om de ontlasting in één keer kwijt te raken, maar waarbij in korte tijd steeds kleine beetjes komen.

De anamnese is heel belangrijk, omdat deze de richting aangeeft waar het continentiesysteem het meest insufficiënt is. Gelukkig kan spontaan herstel optreden in de maanden na de ingreep en kan zelfs tot jaren na de operatie verbeteren.

Beeldvormend onderzoek is van weinig nut, tenzij dit gebruikt wordt om andere oorzaken, zoals presacrale abscessen, naadlekkage of een recidief tumor aan te tonen.

Het rectaal toucher is het belangrijkste onderzoek. Hierbij kan de sphincterspanning vastgesteld worden, vaak kan ook de naad beoordeeld worden en de consistentie van de bekkenbodem of deze soepel dan wel fibrotisch is. Een dynamische MRI (met en zonder aanspannen van de bekkenbodem) kan informatie over functie van de bekkenbodemspieren opleveren.

#### Behandeling.

De behandeling van fecale incontinentie is empirisch. Indien de consistentie van de ontlasting een probleem is, kan een bulkvormer geprobeerd worden. Met loperamide kan de frequentie afgeremd worden en meestal een dusdanige rust in de darmen verkregen worden dat patiënten weer een aantal uren zonder continentieproblemen vooruit kunnen. Bij bekkenbodempzwakte valt oefentherapie of biofeedbacktherapie te overwegen. Neurostimulatie kan een rol spelen bij beschadiging van het autonome zenuwstelsel. In de ergste gevallen, wanneer er geen enkele controle meer mogelijk is, is het mogelijk om patiënt te leren eenmaal daags een volledige lavage van de darmen te doen, zodat

4988 de incontinentie beperkt blijft tot flatusverlies en enige mucus, die gemakkelijk met hulpmiddelen  
4989 opgevangen kan worden.

4990

#### 4991 Kwaliteit van leven

4992 Indien allerlei conservatieve maatregelen geprobeerd zijn en als er voldoende tijd verstreken is om  
4993 een spontaan herstel te kunnen beoordelen, moet er een evenwicht ontstaan tussen de continentie  
4994 die een patiënt heeft en de mogelijkheden die hij heeft om met dit probleem een normaal leven te  
4995 leiden. De subjectieve ervaring van de patiënt is belangrijker dan de objectieve mate van  
4996 incontinentie. Sommige patiënten zullen in staat zijn om hun incontinentieprobleem te accepteren,  
4997 anderen zullen kiezen voor een benadering met spoelen en weer anderen zullen waarschijnlijk toch  
4998 kiezen voor een stoma. Om patiënten te helpen een keuze te maken is het belangrijk dat patiënten  
4999 langere tijd begeleid worden, dat zij alle opties onder ogen zien en daar een voor hen zo goed  
5000 mogelijke keuze uit maken. Er zijn geen objectieve maatstaven die hier gebruikt kunnen worden.

5001

5002 Door systematische literatuurverkenning zijn studies geselecteerd. Er is onderzoek gedaan in 3  
5003 observationele studies naar biofeedback training en in 2 observationele en 1 case controle studie  
5004 naar multimodale rehabilitatie programma's [Bartlett 2011; Ho 1997; Kim 2011]. Daaruit bleek dat er  
5005 weinig positief effect werd gemeten, en dan nog maar gestaafd met bewijs van zeer lage kwaliteit.

5006 Eén observationele studies beschreef het effect van retrograde colon irrigatie op fecale incontinentie  
5007 [Koch 2009]. Ze evalueerden een serie van 26 opeenvolgende patiënten met fecale incontinentie na  
5008 low-anterior resectie die retrograde colon irrigatie toepasten. Twaalf van de 26 patiënten (46%)  
5009 werden volledig (pseudo)continent. Drie van de 26 (12%) patiënten waren incontinent voor flatus en  
5010 zes van de 26 patiënten (23%) waren nog steeds incontinent voor feces, na gemiddeld 1,6 jaar  
5011 retrograde irrigatie. Alle patiënten gebruikten nog steeds incontinentiemateriaal.

5012

#### 5013 **Overige overwegingen**

5014 Gezien de omvang van de problematiek betreffende fecale incontinentie en bij het ontbreken van  
5015 degelijke onderbouwing van veelvuldig toegepaste interventies kan hier gesproken worden over een  
5016 'gap in knowledge'. Omdat bewijs ontbreekt dat bepaalde interventies een positief effect hebben is  
5017 het raadzaam hier verder onderzoek naar te doen.

5018

#### 5019 **Aanbevelingen**

5020 Patiënten met fecale incontinentie dienen begeleid te worden door een chirurg of in samenwerking  
5021 met een verpleegkundig specialist met betreffende expertise.

5022

5023 De aard van de fecale continentieproblemen (frequentie, consistentie, discriminatie, ongecontroleerd  
5024 verlies, imperatieve defecatie drang en fragmentatie) moeten worden uitgevraagd om de  
5025 onderliggende oorzaak aan patiënten te kunnen uitleggen.

5026

5027 Bij onbegrepen problemen kan beeldvorming op zijn plaats zijn en andere oorzaken uitgesloten  
5028 moeten worden.

5029

5030 Loperamide, bulkvormers, irrigatie en bekkenfysiotherapie kunnen als ondersteunende behandeling  
5031 ingezet worden.

5032

5033 Neurostimulatie dient alleen te worden aangeboden in studieverband.

5034

5035

#### 5036 10.2.2 Mictie problemen na rectumchirurgie

5037 *Welke interventies hebben een positief effect op de kwaliteit van leven van patiënten die na*  
5038 *rectumchirurgie voor rectumcarcinoom klachten van urine-incontinentie hebben?*

5039

5040

Mictieproblemen na rectumchirurgie treden frequent op en worden veelal tijdens de periode van nazorg en follow up gesignaleerd. In de TME trial werd het disfunctioneren met betrekking tot het urineren tot vijf jaar na de behandeling voor een rectumcarcinoom geëvalueerd [Lange 2008-a]. Mictieproblemen na rectumchirurgie kunnen bestaan uit 'urge'-incontinentie, 'overloop' incontinentie en/of stress incontinentie. Daarnaast kunnen problemen met ontleding van de blaas optreden. Ongeveer 14% van de patiënten heeft zowel klachten van fecale- als ook urine-incontinentie, terwijl zij pre-operatief geen functiebeperkingen hadden. Binnen de TME trial bleek een derde van de patiënten tot vijf jaar na TME chirurgie incontinent van urine te zijn. Dit kan leiden tot sociale beperkingen [Lange 2008c].

Als oorzaken worden onder andere genoemd:

- zenuwshade ten gevolge van de chirurgische resectie (fig 1. hypogastric nerves – geel ; pelvic plexus – rood ; sacrale splanchnic nerves – groen )
- verminderde blaascapaciteit
- verhoogde buikdruk
- hormonale invloeden (vrouwen: menopauze)
- bekkenbodempromblematiek
- gecompliceerde wondgenezing (bijv. na APR)

Het disfunctioneren met betrekking tot urineren lijkt niet gerelateerd te zijn aan preoperatieve radiotherapie, maar wordt meer toegeschreven aan de chirurgische interventie [Lange 2008a].

De geschetste problematiek op het gebied van urine-incontinentie was voor de werkgroep de aanleiding om deze betreffende uitgangsvraag uit te zoeken. Helaas blijkt uit de systematische literatuursearch en –weging, dat er nauwelijks bewijslast is voor geschikte interventies. Er werd geen enkele systematische review, gerandomiseerde studie of vergelijkende observationele studie gevonden welke interventies evalueerden voor patiënten met urine-incontinentie na rectumresectie.

#### Gewenste effecten - Kwaliteit van leven

Er werd slechts één studie gevonden waarin één casus werd beschreven van een patiënt die na een rectumresectie vanwege rectumcarcinoom werd behandeld voor urine-incontinentie, inclusief het effect van behandeling [Gillespie 1985]. De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege een zeer hoog risico op bias en zeer ernstige onnauwkeurigheid.

#### Ongewenste effecten

Er werd geen studie gevonden die de ongewenste effecten van interventies voor patiënten met urine-incontinentie na rectumresectie beschreef.

#### **Conclusie**

<b>Zeër laag</b>	Voor patiënten met complete urine-incontinentie en een blaas prolapse met instulping van de blaashals na rectumresectie voor rectumcarcinoom is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat een Pereyra-operatie kan leiden tot complete urine retentie
------------------	---

#### **Overige overwegingen**

Net als bij de onderbouwing van interventies bij urine-incontinentie na rectumchirurgie is hier sprake van een 'gap of knowledge'. In de praktijk dienen mictieproblemen gericht uitgevraagd te worden zodat ook uitleg gegeven kan worden over deze beperkende gevolgen van de behandeling. Deze patiënten dienen verwezen te worden naar een uroloog ten behoeve van bijv. urodynamisch onderzoek, cystoscopie ter uitsluiting van defecten, mogelijke medicamenteuze behandeling of (zelf-) katheterisatie.

Daarnaast dient er aandacht te zijn voor praktische adviezen met betrekking tot passend incontinentiemateriaal en aan de mogelijke problemen op het gebied van een veranderd lichaamsbeeld of eventuele sociale beperkingen ten gevolge van de incontinentie.

#### **Aanbevelingen**

5085 De begeleiding van patiënten met mictieproblemen na de behandeling van een rectumcarcinoom kan  
5086 door een chirurg en/of een verpleegkundig specialist worden geboden. Disfunctioneren op het gebied  
5087 van het urineren na rectumchirurgie dient gericht uitgevraagd te worden zodat mogelijke oorzaken  
5088 achterhaald kunnen worden.

5089  
5090 Ten behoeve van aanvullende diagnostiek en mogelijke ondersteunende behandelingen dient  
5091 verwijzing naar een uroloog te worden overwogen

5092  
5093 10.2.3 Seksueel disfunctioneren na de behandeling van een rectumcarcinoom

5094 *Welke interventies hebben een positief effect op de kwaliteit van leven van patiënten die na*  
5095 *rectumchirurgie voor rectumcarcinoom klachten van seksuele disfunctie hebben?*

5096  
5097 Ten aanzien van seksuele problemen, verrichtte Lange (2008b) onderzoek, dat zich voornamelijk  
5098 richtte op het identificeren van behandeling gerelateerde risicofactoren voor seksueel disfunctioneren  
5099 en het vergroten van kennis over deze problematiek.

5100 Zowel mannen als vrouwen meldden postoperatief een verslechtering van de seksuele functies in het  
5101 algemeen, hoewel deze functies voor vrouwen wel verbeterden in de loop der tijd. In de TME trial  
5102 werd seksueel disfunctioneren in het algemeen, erectiestoornissen en ejaculatieproblemen  
5103 respectievelijk door 76,4; 79,8 en 72,2% van de mannen gemeld. Risicofactoren waren:  
5104 zenuwschade, bloedverlies, naadlekkage, preoperatieve radiotherapie en de aanwezigheid van een  
5105 stoma. Bij de vrouwelijke patiënten in de TME trial werd seksueel disfunctioneren in het algemeen,  
5106 dyspareunia en vaginale droogheid gerapporteerd door respectievelijk 61,5; 59,1 en 56,6%. Dit bleek  
5107 geassocieerd met preoperatieve radiotherapie en het feit of de vrouw wel of geen stomadrager was  
5108 [Lange 2008b], waarbij in acht genomen moet worden dat de respons op de seksuele vragenlijst  
5109 gering was.

5110 Na de behandeling voor rectumcarcinoom spelen echter meer factoren een rol, zoals een  
5111 verminderde zelfwaardering, veranderd lichaamsbeeld, vermoeidheid, verlies van zelfstandigheid,  
5112 depressiviteit en relationele problematiek [Lange 2008b]. Seksualiteit is multidimensionaal, dus er zijn  
5113 meer invloeden bepalend voor de uitkomsten na de behandeling.

5114  
5115 In de literatuur over de gevolgen van de behandeling, wijzen verschillende auteurs op het belang van  
5116 patiënteninformatie, liefst al voorafgaand aan de therapie. Patiënten dienen geïnformeerd te worden  
5117 over de oorzaken van optredende klachten en de korte en lange termijn effecten op de kwaliteit van  
5118 leven [Camilleri-Brennan 2001; Peeters 2005; Marijnen 2005; Rauch 2004]. Dit wordt bepleit om  
5119 zodoende tot een behandeling 'op maat' te kunnen komen voor de individuele patiënt. Het  
5120 stelselmatig evalueren van de QOL wordt benoemd als aanbeveling voor de praktijk.

5121 Lange (2008b) onderschrijft het specifieke belang van informatie over mogelijk seksueel  
5122 disfunctioneren en in dit verband ook het belang van emotionele ondersteuning in de follow up.

5123  
5124 Eén observationele studie beschreef het effect van intracaverneuze auto-injecties bij vijf mannen die  
5125 drie maanden na chirurgie voor rectumcarcinoom geen erecties konden krijgen. Met intracaverneuze  
5126 auto-injecties konden alle mannen een erectie, voldoende voor penetratie, verkrijgen. Echter, deze  
5127 studie rapporteerde niets over ongewenste effecten en werd afgewaardeerd vanwege het ontbreken  
5128 van een controlegroep (kwaliteit bewijslast is zeer laag).

5129  
5130 Eén gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial beschreef het effect van Sildenafil voor 32  
5131 patiënten die na een rectumresectie een erectiestoornis hadden gekregen [Lindsey 2002]. Twaalf  
5132 patiënten hadden een rectumcarcinoom; 20 patiënten hadden een inflammatoire darmziekte. De  
5133 resultaten werden niet apart weergegeven voor de patiënten met rectumcarcinoom.

5134 Elf van de 14 patiënten had een globale respons op sildenafil, tegenover drie van de 18 patiënten uit  
5135 de placebo groep (verschil 61,9%, 95%BI: 34,4%-89,4%,  $p < 0,01$ ) [Lindsey 2002]. De erectiele functie  
5136 score was significant beter in de sildenafil groep (23,6 vs. 10,6;  $p < 0,01$ ), net zo als de International  
5137 Index of Erectile Function score (57,4 vs. 34,5;  $p < 0,01$ ). 50% van de Sildenafil patiënten ondervond  
5138 een bijwerking, vergeleken met 22% van de placebo patiënten. 91% van de bijwerkingen was mild.

5139 Het betrof hier echter een enkele trial, die voortijdig werd gestopt vanwege de positieve resultaten en  
5140 omdat slechts 12/32 patiënten een rectumcarcinoom hadden.

5141  
5142 **Conclusies**

**Zeer laag** Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat mannen met erectie-stoornissen na rectumchirurgie baat hebben bij intra-caverneuze injecties

**Zeer laag** Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat mannen met erectie-stoornissen na rectumchirurgie baat hebben bij het gebruik van Sildenafil.

### Aanbevelingen

Seksueel disfunctioneren na de behandeling voor een rectumcarcinoom in de preoperatieve fase dient te worden besproken met de patiënt, ook in het kader van fertiliteit.

Tijdens de nazorg- en follow up fase dient gericht te worden geïnformeerd naar mogelijke problematiek op het gebied van de seksualiteit, zodat gerichte doorverwijzing naar uroloog of seksuoloog kan plaatsvinden.

5143

5144

5145

5146

5147

5148

5149

5150

5151

## 5152 10.3 Ondersteunende zorg

5153

Ondersteunende zorg omvat alle zorg in aanvulling op de medische zorg, die ten goede komt aan de patiënt met een colorectaal carcinoom. Volgens de werkgroep is ondersteunende zorg niet gebonden aan een bepaalde fase in het behandeltraject, maar dient iedere betrokken professional gedurende het gehele zorgtraject alert te zijn op een hulpvraag met betrekking tot ondersteunende zorg.

5154

5155

5156

5157

Gegevens uit de TME-trial leverden data op over de fysieke gevolgen en de kwaliteit van leven na de behandeling van het rectumcarcinoom. Patiënten ervaren in meer of mindere mate een veranderd ontlastingspatroon, loze aandrang, incontinentie van urine en feces, pijn, en seksueel disfunctioneren [Lange 2007; Lange 2008a; Lange 2008b; Lange 2008; Marijnen 2005]. Vooral de groep patiënten die het meest lijkt te profiteren van de peroperatieve bestralingen, in termen van lokale controle van de ziekte en overleving, ervaren op korte en langere termijn meer veranderingen [Peeters 2005]. Naast deze fysieke problemen worden meer belevingsgerichte patiëntervaringen beschreven, zoals de onvoorspelbaarheid van het ontlastingspatroon, sociale beperkingen, angst en onzekerheid [Desnoo 2006; Shaha 2008].

5158

5159

5160

5161

5162

5163

5164

5165

5166

5167

Hoewel er beperkte evidence werd gevonden, zijn er aanwijzingen dat gerichte aandacht voor voeding en leefstijl, en begeleiding door een gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut bijdragen aan verbetering van de klachten bij fecale- of urine-incontinentie of zit- en balansproblemen na een rectumamputatie.

5168

5169

5170

5171

5172

Na de behandeling van het rectumcarcinoom kunnen blijvende defecatiestoornissen optreden, welke per patiënt kunnen verschillen en gerelateerd lijken aan voedingsmiddelen. Om inzicht te verkrijgen in de keuze van voedingsmiddelen en de relatie met defecatieproblemen, kan overwogen worden om ondersteuning door een diëtist in te zetten.

5173

5174

5175

5176

Het belang wordt onderstreept van realistische informatie en de bereikbaarheid van steun en support door de specialist, stomaverpleegkundige, en specifiek een verpleegkundig specialist oncologie [Fitzgerald-Smith 2003; Rozmovits 2004; Sahay 2000; Taylor 2008].

5177

5178

5179

5180

Naar schatting is voor 25-30% van de kankerpatiënten extra gespecialiseerde psychosociale en/of paramedische zorg noodzakelijk. Het detecteren van een hulpvraag naar psychosociale begeleiding ten tijde van de behandeling en follow-up, is uitgewerkt in de richtlijn 'Detecteren psychosociale zorg' (2009). Het betreft hier screening op 'distress', vrij vertaald: 'De last die kankerpatiënten kunnen ervaren op lichamelijk, emotioneel, sociaal, praktisch en levensbeschouwelijk gebied'. Systematische signalering voorkomt onderdiagnostiek en onderbehandeling van distress [De Kok 2009, IKNL 2009]. Voor het signaleren van distress gaat de voorkeur uit naar de Lastmeter, conform de richtlijn van IKNL. Omdat het een eenvoudig instrument is met een afkappunt waarop de hulpvraag nadere interventies behoeft [Tuinman 2008, Bauwens 2008].

5181

5182

5183

5184

5185

5186

5187

5188

5189

5190

5191 Voor adviezen over tumorspecifieke voedingsbehandeling bij het colorectaal carcinoom wordt  
5192 verwezen naar de voedingsrichtlijn colorectaal carcinoom (<http://www.oncoline.nl/voeding-colon-en-rectumcarcinoom>). Algemene oncologische voedingsproblematiek en voedingsadviezen staan in de  
5193 richtlijnen algemene voedings- en dieetbehandeling en ondervoeding bij patiënten met kanker.  
5194

5195  
5196 Recent werden in het multidisciplinaire normeringsrapport van de Stichting Oncologische  
5197 Samenwerking (SONCOS) algemene normeringen opgesteld voor de oncologische zorg [SONCOS,  
5198 2012]. Deze normen zijn onder andere gebaseerd op het Rapport van de Inspectie voor de  
5199 Gezondheidszorg (IGZ): 'Zorgketen voor kankerpatiënt moet verbeteren' [IGZ 2009]. Er wordt  
5200 geadviseerd om vanaf het moment van diagnose in de instelling waar de zorg voor de patiënt met  
5201 kanker wordt verleend, een 'casemanager' aan te stellen. Ten aanzien van een casemanager worden  
5202 geen functionarissen benoemd; wel worden bekwaamheden en eigenschappen toegekend aan een  
5203 dergelijke functionaris. In de praktijk blijken gespecialiseerde (oncologie) verpleegkundigen en  
5204 verpleegkundig specialisten (binnen het specifieke domein) deze rol tot tevredenheid te vervullen  
5205 ([http://www.umcutrecht.nl/subsite/cancercenter/Verwijzers/Vaste-contactpersoon /](http://www.umcutrecht.nl/subsite/cancercenter/Verwijzers/Vaste-contactpersoon/))  
5206

5207 **Conclusies**

5208 

<b>Niveau 4</b>	Een casemanager is voor de patiënt met een colorectaal carcinoom ondersteunend ter begeleiding en regievoering in het gehele zorgtraject. D Mening van de werkgroep
-----------------	--

5209 

<b>Niveau 4</b>	De ondersteuning door een gecertificeerde stomaverpleegkundige is een voorwaarde voor het bieden van optimale stomazorg. D Mening van de werkgroep
-----------------	---

5210 

<b>Niveau 4</b>	Patiëntenorganisaties zijn ondersteunend voor patiënten met een colorectaal carcinoom. D Mening van de werkgroep
-----------------	---

5211 

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat de Lastmeter het meest geschikte instrument is om distress te signaleren bij volwassen kankerpatiënten A2 Tuinman 2008, Bauwens 2008
-----------------	---

5212 

<b>Niveau 4</b>	Voor patiënten met colorectale carcinomen leidt systematische screening op distress met behulp van de Lastmeter tot tijdige signalering van de behoefte aan psychosociale zorg D Mening van de werkgroep
-----------------	---

5213 **Overige overwegingen**

5214 Ten tijde van het gehele zorgtraject dient er aandacht te zijn voor de voedingstoestand van de  
5215 patiënt. Vanaf de fase van diagnostiek dient er systematisch gescreend te worden op ondervoeding  
5216 (SNAQ, Must, NMA) en verwijzing naar een diëtiste te volgen. Perioperatief wordt de intake en het  
5217 gewichtsverloop van de patiënt gemonitord. Om inzicht te verkrijgen in de keuze van  
5218 voedingsmiddelen en de relatie met defecatieproblemen, kan overwogen worden om ondersteuning  
5219 door een diëtist in te zetten.  
5220

5221 Indien binnen instellingen andere vroegsignaleringslijsten dan de Lastmeter gebruikt worden, kan  
5222 goed lopende screening met een reeds breed geïmplementeerde andere gevalideerde  
5223 vroegsignaleringslijst voortgezet worden.



5224  
5225  
5226  
5227  
5228  
5229  
5230  
5231  
5232  
5233  
5234  
5235  
5236  
5237  
5238  
5239  
5240  
5241  
5242  
5243  
5244  
5245  
5246  
5247  
5248  
5249  
5250  
5251  
5252  
5253  
5254  
5255  
5256  
5257  
5258  
5259  
5260

In de focusgroep-bijeenkomsten van patiënten met colorectale carcinomen werd benadrukt dat ondersteunende en praktische zorg door een gespecialiseerde en gecertificeerde stomaverpleegkundige en een laagdrempelige toegang tot stomazorg van wezenlijk belang zijn voor patiënten die ten gevolge van een colorectale maligniteit stomadrager zijn geworden (Focusgroepbijeenkomst 3/9/2012).

De werkgroep wil ook wijzen op het belang van een tijdige verwijzing van patiënten met de diagnose een colorectaal carcinoom naar de patiëntenorganisaties. Deze patiëntenorganisaties spelen een grote rol in het verlenen van ondersteunende zorg, zoals het aanreiken van actuele patiënteninformatie, het bieden van lotgenotencontact of het behartigen van de belangen van patiënten met een colorectaal carcinoom.

Er zijn diverse richtlijnen en informatiebronnen beschikbaar voor de ondersteunende zorg. De directe linken naar deze bronnen treft u aan in bijlage 21.

### **Aanbevelingen**

Bij het verlenen van ondersteunende zorg dient aandacht uit te gaan naar de specifieke zorgbehoeften van de patiënt die behandeld wordt voor een colorectale maligniteit en zijn naasten.

Vanaf het moment van de diagnose 'colorectaal carcinoom' kan een contactpersoon voor de patiënt aan worden gesteld die als 'Casemanager' kan functioneren en laagdrempelig te consulteren is gedurende het zorgtraject.

Binnen het centrum waar patiënten met een colorectale maligniteit worden behandeld, dient stomazorg gegarandeerd te zijn conform de aanbevelingen van de richtlijn Stomazorg Nederland.

Er wordt geadviseerd om patiënten met een colorectale maligniteit standaard en structureel en bij voorkeur op meerdere momenten in het hele zorgproces, te screenen op 'distress', door middel van een gevalideerd meetinstrument als de Lastmeter.

Na de behandeling van het rectumcarcinoom (door rectumchirurgie, al dan niet in combinatie met (chemo-) radiatie op het kleine bekken), dient er specifieke aandacht te zijn voor fecale of urine-incontinentie en seksueel disfunctioneren.

Verwijzing naar een gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut dient op indicatie plaats te vinden.

## 11. COMMUNICATIE EN BESLUITVORMING

In algemene zin kan worden vastgesteld dat patiënten veel belang hechten aan:

- Hoe patiënten geïnformeerd worden over de behandelingsmogelijkheden, over eventuele alternatieven (eventueel in andere ziekenhuizen), en over de voor- en nadelen van elke behandelingsmogelijkheid
- Door wie en wanneer er met patiënten over de voortgang gecommuniceerd wordt, op een voor de patiënt begrijpelijke manier. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) geeft hiervoor het wettelijk kader.

De communicatie tussen arts en patiënt is een integraal onderdeel van de zorg voor de patiënt. Adequate communicatie heeft positieve effecten op de tevredenheid van de patiënt, therapietrouw en kwaliteit van leven. Drie belangrijke aspecten van de interactie tussen arts en patiënt zijn:

- a. informatieverstrekking aan de patiënt (voorlichting)
- b. besluitvorming over de behandeling
- c. ondersteuning op emotioneel gebied

### Informatieverstrekking

Informatieverstrekking aan patiënten moet nauw aansluiten bij de behoeften en problemen van patiënten, waarbij ook de verwerkingsstrategieën dienen te worden betrokken. De behoefte aan informatie bij patiënten is groot, zowel voor als na de behandeling en wordt door artsen soms onderschat [Jenkins 2001]. De arts wordt door patiënten gezien als de meest belangrijke informatiebron [Jenkins 2001; Ong 1999].

Adequate voorlichting draagt eraan bij dat patiënten een helder beeld vormen van wat de ziekte en behandeling inhouden. Daarnaast voorkomt het informeren van patiënten dat zij de ernst van hun ziekte onderschatten en de mogelijkheid tot genezen overschatten [Hack 2005]. Tevens worden therapietrouw, welbevinden en tevredenheid bevorderd door een goede informatievoorziening [Ong 1999]. Patiënten die tevreden zijn over de hoeveelheid en duidelijkheid van de informatie die zij hebben gekregen, rapporteren een hogere kwaliteit van leven dan patiënten die ontevreden zijn over de verstrekte informatie. Bovendien is tevredenheid met de verstrekte informatie gerelateerd aan minder angstgevoelens en minder depressies bij kankerpatiënten [Husson 2013; O' Connor 1995]. Ook informatief contact met een goed gevalideerde lotgenoot kan de angst doen verminderen, in het bijzonder rond een grote chirurgische ingreep [Ackerstaff 1998].

De hoeveelheid en soort informatie die kankerpatiënten willen hebben varieert en wordt onder andere beïnvloed door de coping-stijl van de patiënt (informatie zoeken of informatie mijden) en de fase van de ziekte. Dit stelt eisen aan de communicatievaardigheden van de zorgverleners. Belangrijk is daarbij om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen [Ontwikkeling van een informatieprotocol 1997].

In de praktijk blijkt dat veel patiënten de geboden informatie vergeten, onder andere door de hoeveelheid informatie en optredende emoties [Kessels 2003]. Het ondersteunen van mondelinge voorlichting met schriftelijke en audiovisuele hulpmiddelen blijkt effectief bij het onthouden en verwerken van de verstrekte informatie [Tattersall 2002]. Als positief neveneffect blijkt het gebruik van audiovisuele middelen de communicatie tussen arts en patiënt te verbeteren.

Ten aanzien van de aanvulling op de mondelinge patiëntenvoorlichting benadrukt de werkgroep dat foldermateriaal, waarin onder andere verwezen wordt naar de patiëntenorganisaties, bijdragend is.

Om de informatieverstrekking zo optimaal mogelijk te laten verlopen is een planmatige werkwijze, vastgelegd in een protocol, aan te bevelen [Klein Poelhuis 1997].

### Besluitvorming

5313 Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te  
5314 passen behandelingen. Dit vraagt van de behandelend arts en andere betrokken zorgverleners goede  
5315 communicatieve vaardigheden.

5316  
5317 Veel aandacht is er in de literatuur voor wat wordt genoemd 'gezamenlijke besluitvorming' ('shared  
5318 decision making'). Gezamenlijke besluitvorming is het meest wenselijk bij ernstige ziekten zoals  
5319 kanker, in situaties waarin er meer dan één redelijke optie is, waarbij er mogelijk ongewenste effecten  
5320 bestaan of waarbij de wijze waarop individuele patiënten mogelijke voor- en nadelen waarderen sterk  
5321 kan variëren [Muller-Engelmann 2011; Wong 2012].

5322 Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- 5323 • Zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces.
- 5324 • Zowel patiënt als arts wisselen informatie uit.
- 5325 • Zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen.
- 5326 • Er wordt een behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen  
5327 [Charles 1999, Jansen 2002].

5328  
5329 Deze wijze van besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grote mate van tevredenheid,  
5330 gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele  
5331 ondersteuning [Gattellari 2001]. Daarnaast wordt de noodzaak van gezamenlijke besluitvorming  
5332 onderstreept doordat de voorkeuren van patiënten ten aanzien van behandelingen of  
5333 behandelingsuitkomsten sterk uiteenlopen, vaak verschillen van de voorkeuren van oncologen, en  
5334 bovendien moeilijk te voorspellen zijn op grond van sociaal-demografische factoren en  
5335 ziektekenmerken [Pieterse 2007; Pieterse 2011; Degner 1992]. Daarom dient de oncoloog, ook  
5336 wanneer de richtlijn een duidelijk advies aangeeft, de medisch relevante opties aan de patiënt voor te  
5337 leggen en de patiënt de ruimte te geven om zijn/haar voorkeuren te uiten en mee te beslissen.

5338  
5339 Uit onderzoek blijkt dat de mate waarin patiënten willen participeren in de besluitvorming over de  
5340 behandeling sterk varieert en afhankelijk is van bepaalde patiëntkarakteristieken. Zo blijkt de mate  
5341 van actieve participatie af te nemen bij het toenemen van de leeftijd, en hoger te zijn bij patiënten met  
5342 een hogere opleiding en actievere 'coping'-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich actiever op te stellen  
5343 dan mannen [Arora 2000]. Echter, patiënten die zich aanvankelijk terughoudend opstellen in de  
5344 besluitvorming, willen juist wel betrokken worden in de besluitvorming nadat zij over hun  
5345 behandelingsmogelijkheden geïnformeerd zijn [van Tol-Geerdink 2006]. Bovendien blijken patiënten,  
5346 ongeacht hun gewenste rol in het besluitvormingsproces, betere gezondheidsuitkomsten te hebben  
5347 zodra zij meer betrokken zijn [Kiesler 2006, Hack 2006]. Patiënten die actief betrokken zijn, hebben  
5348 een grotere mate van tevredenheid, zijn meer toegewijd aan het behandelplan, begrijpen hun ziekte  
5349 en behandeling beter, en ervaren een grotere verbetering in gezondheid dan passieve patiënten  
5350 [Stewart 1995]. Artsen zouden daarom:

- 5351 1. patiënten van de benodigde informatie moeten voorzien,
- 5352 2. patiënten moeten uitnodigen om deel te nemen aan de besluitvorming,
- 5353 3. de voorkeuren van patiënten moeten vaststellen,
- 5354 4. patiënten moeten ondersteunen in het maken van een beslissing.

5355 [Stiggebout 2012]

5356  
5357 Los van de mate van participatie bij de besluitvorming op zich, wil de overgrote meerderheid van de  
5358 patiënten uitgebreid worden geïnformeerd over zijn ziekte en mogelijke behandeling [Blanchard 1988,  
5359 Cassileth 1980]. De WGBO stelt dat voor verrichtingen ter uitvoering van een  
5360 behandelingsovereenkomst de toestemming van de patiënt is vereist. Een andere bepaling is dat als  
5361 de patiënt te kennen heeft gegeven geen inlichtingen te willen ontvangen, het verstrekken daarvan  
5362 achterwege blijft. Dit op voorwaarde dat het belang dat de patiënt bij het verkrijgen van de informatie  
5363 heeft niet opweegt tegen het mogelijke nadeel, voor zichzelf of voor anderen, dat kan voortvloeien uit  
5364 het verkrijgen de informatie.

5365  
5366  
5367  
5368  
5369  
5370  
5371  
5372  
5373  
5374  
5375  
5376

Als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de naderende dood, dient er speciale aandacht te zijn voor patiënten uit sommige, vooral niet-westerse, culturen. De waarden en normen van deze groep over de autonomie van de patiënt en het recht op volledige informatie verschillen van dat wat in de westerse cultuur gebruikelijk is. Dit kan gevolgen hebben voor de besluitvorming. Zo worden in sommige culturen belangrijke beslissingen genomen door daartoe bevoegde personen, meestal een ouder familielid, en niet door de patiënt zelf. In sommige, vooral niet-westerse, culturen kan het vertellen van de waarheid als bedreigend en onverantwoord worden ervaren, in plaats van als eerlijk en principieel [van Boevink 2001]. Zie ook de [Handreiking Palliatieve zorg aan mensen met een niet westerse achtergrond](#) en de website van [Pharos](#).

**Conclusies:**

<b>Niveau 4</b>	Patiënten met een colorectaal carcinoom behoeven geïndividualiseerde aandacht (onder andere op basis van cultuur) als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de eventuele gevolgen, en de daarbij behorende wijze van besluitvorming.  D           Mening van de werkgroep
-----------------	--

5377

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat bij patiënten met een colorectaal carcinoom gezamenlijke besluitvorming leidt tot betere gezondheidsuitkomsten en tot een grotere tevredenheid bij de patiënt en naasten.  B           Charles 1999; Gattellari 2001
-----------------	---

5378

<b>Niveau 3</b>	Patiënten met een colorectaal carcinoom dienen uitgebreid geïnformeerd te worden over hun ziekte en de behandelingsmogelijkheden met bijbehorende voor- en nadelen.  C           Blanchard 1988; Cassileth 1980
-----------------	---

5379

**Ondersteuning op emotioneel gebied**

5380  
5381  
5382  
5383  
5384  
5385  
5386  
5387  
5388  
5389  
5390  
5391  
5392

Om te komen tot een verantwoorde besluitvorming is het van belang dat er bij alle betrokkenen duidelijkheid bestaat over de fase waarin het ziekteproces zich bevindt ('de besefscontext'). Het doel van de behandeling kan in de loop van de tijd veranderen van gericht zijn op genezing, tot palliatie om kwaliteit van leven te behouden met een zo beperkt mogelijke ziektelast, tot uitsluitend symptoomcontrole in de palliatief terminale fase. De proportionaliteit van de behandeling is een belangrijke afweging, waarbij de draagkracht en preferentie van de patiënt een grote rol spelen. De voorkeuren van de patiënt worden door zowel lichamelijke als psychische, sociale en levensbeschouwelijke aspecten bepaald. Kennisname hiervan is voor de behandelend arts van belang om gezamenlijk tot een goede afweging te komen, zeker bij het vorderen van het ziekteproces. Een multidisciplinaire benadering is nodig om te komen tot goede besluitvorming, en de daarbij behorende emotionele ondersteuning.

5393  
5394  
5395  
5396  
5397

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

5398  
5399  
5400  
5401  
5402

Welke zorgverlener de patiënt het beste kan informeren, is afhankelijk van de fase waarin het ziekteproces van de patiënt zich bevindt en van ziekenhuisfactoren. Het ligt het meest voor de hand dat dit moet gebeuren door de zorgverlener die in de desbetreffende fase van het ziekteproces geldt als de hoofdbehandelaar (wat bij de behandeling van het colorectaal carcinoom bijvoorbeeld de MDL-arts, chirurg, of internist-oncoloog kan zijn), waarbij de oncologieverpleegkundige (onder

5403 verantwoordelijkheid van de hoofdbehandelaar) of verpleegkundig specialist (zelfstandige  
5404 behandelrelatie binnen intensieve somatische zorg) ook een rol kan hebben. Het heeft de voorkeur  
5405 dat er binnen een ziekenhuis duidelijke afspraken zijn gemaakt welke zorgverlener wanneer  
5406 verantwoordelijk is voor het informeren van de patiënt.

5407

#### 5408 **Aanbevelingen**

5409 Elke patiënt met een colorectaal carcinoom dient gedurende het hele zorgtraject eerlijk, volledig en op  
5410 een voor de patiënt begrijpelijke wijze, geïnformeerd te worden over zijn/haar ziekte en over:

- 5411 • de aard en het doel van het diagnostische onderzoek of de behandeling
- 5412 • alternatieve methoden van onderzoek of behandeling die in aanmerking komen
- 5413 • de te verwachten voor- en nadelen van verschillende behandelingsmogelijkheden
- 5414 • de eventuele aanleg van een stoma en de tijdelijkheid van een deviërend stoma.

5415

5416 De werkgroep benadrukt het advies om gedurende het hele zorgtraject de patiënt te verduidelijken  
5417 wie op welk moment de hoofdbehandelaar is. Bij voorkeur wordt de patiënt hierover mondeling en  
5418 schriftelijk geïnformeerd. Daarnaast moet voor de patiënt duidelijk zijn wie de casemanager is

5419

5420 Het verdient aanbeveling om zorg te dragen voor uniformiteit in de patiënten informatie en –  
5421 voorlichting. Informatie van verschillende zorgverleners dient op elkaar afgestemd te zijn, wordt bij  
5422 voorkeur gedoseerd aangereikt en bevat geen tegenstrijdigheden.

5423

5424 De werkgroep doet de aanbeveling om te streven naar gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt en  
5425 diens behandelend specialist. Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende  
5426 voorwaarden is voldaan:

- 5427 • Zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces.
- 5428 • Zowel patiënt als arts wisselen informatie uit.
- 5429 • Zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen.
- 5430 • Er wordt een behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen.

5431

5432

## 12. ORGANISATIE VAN ZORG

5433

### 12.1 De diagnostische fase

5434

De diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een coloncarcinoom, rectumcarcinoom of colorectale levermetastase dient plaats te vinden door een gespecialiseerd team. Dit team bestaat uit ten minste twee geregistreerde MDL-artsen (eventueel één MDL-arts en één internist met deelcertificaat MDL/endoscopie), twee chirurgen, twee radiologen, één patholoog, één radiotherapeut, en één internist-oncoloog, allen met aantoonbaar specifieke expertise in colorectale pathologie. Er is een adequaat ingerichte endoscopie afdeling (conform eisen van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen) met beschikking over een dagcentrum voor bewaking na de procedure. Multislice CT en MRI zijn beschikbaar, waarbij het 'service level' is vastgelegd.

5442

De diagnostiek dient bij voorkeur plaats te vinden op een multidisciplinaire polikliniek met een zo kort mogelijke toegangstijd. In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan de polikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven, en het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen wordt geminimaliseerd.

5447

Wekelijks belegt het team een multidisciplinair overleg (MDO). Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Hierbij zijn in ieder geval de volgende specialisten vertegenwoordigd: een chirurg, MDL-arts, internist-oncoloog, radioloog, radiotherapeut, patholoog, case manager en eventueel andere verpleegkundigen, zoals een stomaverpleegkundige.

5452

Het doel van het overleg is:

5454

- Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding in geval er sprake is van een colorectaal carcinoom.
- Het opstellen van het nadere diagnostisch beleid wanneer er onzekerheid over de diagnose bestaat, dan wel met grote zekerheid gezamenlijk vaststellen dat het geen maligniteit betreft.
- Het bespreken van patiënten waarbij colorectale levermetastasen zijn vastgesteld.
- Andere situaties, waarbij multidisciplinaire afstemming gewenst is, zoals het op indicatie toedienen van intra-operatieve radiotherapie.

5455

5456

5457

5458

5459

5460

5461

#### Diagnostisch traject

5463

Conform de WGBO moet er voldoende tijd uitgetrokken worden om met de patiënt te bespreken wat de verschillende onderzoeken voorafgaand aan de behandeling zijn en waarom men wel of niet voor bepaalde onderzoeken in aanmerking komt. Het moet de patiënt duidelijk zijn waar deze zich kan vervoegen als hij nog vragen heeft. Het diagnostisch traject is complex, in het bijzonder voor patiënten die tijdens het traject multidisciplinaire zorg behoeven. Dit betreft niet alleen de organisatie maar ook de daadwerkelijke begeleiding van de patiënten.

5469

#### Begeleiding

5471

De diagnose 'maligniteit' dient op professionele wijze door de behandelaar aan de patiënt te worden verteld. Het verdient aanbeveling om patiënten een naaste mee te laten nemen wanneer de uitslagen besproken worden. Vervolgens wordt een gesprek met een gespecialiseerd verpleegkundige aangeboden, die voorlichting, steun en begeleiding geeft bij het nemen van een beslissing over de behandeling. Tijdens een tweede gesprek met de behandelaar eventueel in aanwezigheid van de gespecialiseerd verpleegkundige, wordt met de patiënt tot het uiteindelijke behandelbeleid besloten. Vervolgafspraken worden gemaakt en de patiënt dient te weten hoe en bij welke vragen of problematiek betrokken professionals te bereiken zijn.

5479

#### Berichtgeving aan de huisarts

5480

Voor een goede continuïteit van zorg is het van belang dat de huisarts zo spoedig mogelijk op de

5481

5482 hoogte wordt gesteld van de diagnose colorectaal carcinoom evenals het behandelplan, zodat hij de  
5483 eventuele vragen over de aard van de aandoening, prognose en de komende behandeling(sopties)  
5484 met de patiënt kan bespreken. De hoofdbehandelaar stelt de huisarts daarom binnen enkele dagen  
5485 na diagnose op de hoogte van de diagnose en het behandelplan.

5486 Spoedige berichtgeving aan de huisarts is ook van belang als postoperatief aan de hand van de PA-  
5487 beoordeling van het operatiepreparaat en eventueel verwijderde lymfeklieren meer duidelijkheid is  
5488 verkregen over het al dan niet radicale karakter van de ingreep én de prognose. Indien aanvullende  
5489 radiotherapie en/of chemotherapie wordt beoogd, stelt de behandelaar de huisarts hiervan op de  
5490 hoogte mét vermelding van het doel van deze behandeling: vermindering van de kans op recidief dan  
5491 wel palliatie.

5492 De huisarts wordt eveneens ingelicht door de behandelaar als in de loop van het behandeltraject  
5493 nieuwe gezichtspunten ontstaan of zich nieuwe ontwikkelingen voordoen die leiden tot wijziging in het  
5494 behandelplan.

5495

### 5496 **Aanbevelingen**

5497 Zorg voor patiënten met een colorectaal carcinoom of colorectale levermetastasen dient uitgevoerd te  
5498 worden door een gespecialiseerd team.

5499

5500 Dit team heeft minimaal eenmaal per week een multidisciplinair overleg (MDO).

5501

5502 Tijdens het pre-behandeling MDO worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken.  
5503 Aanwezig zijn minimaal een chirurg, MDL-arts, internist-oncoloog, radioloog, radiotherapeut,  
5504 patholoog, case manager en eventueel andere verpleegkundigen, zoals een stomaverpleegkundige.

5505

5506 Doel van het pre-behandeling MDO is:

5507 • Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding  
5508 van de patiënt in geval er sprake is van een colorectaal carcinoom.

5509 • Het opstellen van het beleid in geval er onzekerheid is over de diagnose: bepalen of er nog  
5510 nadere diagnostiek noodzakelijk is of dat met grote zekerheid gezamenlijk vastgesteld kan worden  
5511 dat het geen maligniteit betreft.

5512

5513 De huisarts wordt bij de diagnose colorectaal carcinoom op korte termijn op de hoogte gesteld van  
5514 deze diagnose. Als er postoperatief meer duidelijkheid is over de radicaliteit van de ingreep en de  
5515 prognose, wordt de huisarts daar eveneens van verwittigd. Berichtgeving aan de huisarts geschiedt  
5516 ook ieder keer als de zich in de loop van het behandelingstraject nieuwe ontwikkelingen voordoen die  
5517 leiden tot wijziging van het behandelingsplan en/of de prognose van de patiënt

## 5518 **12.2 De behandelfase**

5519 De keuze van behandeling wordt mede bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de  
5520 voordelen en de nadelen (bijwerkingen) van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie  
5521 met schriftelijke en/of internetinformatie. De leeftijd, comorbiditeit, BMI en algemene conditie worden  
5522 bij de overwegingen betrokken. Het verhoogde risico bij een sterk belaste familieanamnese moet,  
5523 indien van toepassing, met de patiënt besproken worden. Bij een belaste familieanamnese, zeer  
5524 jeugdige leeftijd ofwel multipole carcinomen en/of dysplastische poliepen wordt met patiënt besproken  
5525 dat er wellicht sprake is van een familiale aanleg en wordt een consult klinische genetica  
5526 aangeboden.

5527

### 5528 Normen

5529 SONCOS heeft normen opgesteld over de behandeling van colorectale tumoren, levermetastasen,  
5530 peritoneale metastasering. Extra eisen betreffende radiotherapie staan beschreven in de  
5531 'Kwaliteitsnormen van Radiotherapie', als bijlage van SONCOS normering oncologische zorg.

5532

5533  
5534  
5535  
5536  
5537  
5538  
5539  
5540  
5541  
5542  
5543  
5544  
5545  
5546  
5547  
5548  
5549  
5550  
5551  
5552  
  
5553  
  
5554  
5555  
5556  
5557  
5558  
5559  
5560  
5561  
5562  
5563  
5564  
5565  
5566  
5567  
5568  
5569  
5570  
5571  
5572  
5573  
5574  
5575  
5576  
5577  
5578  
5579  
5580  
5581  
5582

### Voorlichting

Voorlichting is een essentieel onderdeel van de behandeling. Voorlichting binnen een multidisciplinaire setting moet eenduidig worden gegeven, zodat iedere professional weet wanneer welke informatie aan de patiënt gegeven wordt en wie hiervoor verantwoordelijk is. Het is van belang patiënten te wijzen op gezond beweeg- en voedingsgedrag, maar ook op risicofactoren die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken of verergeren. Ook leefstijl en beroep/werk moeten aan de orde worden gesteld.

### **Aanbevelingen**

Pre-behandeling, eventueel al bestaande comorbiditeit, BMI en pijn moeten in kaart gebracht worden.

Een intensive care afdeling met personeel dat bekwaam is in de verzorging van patiënten na grote gastro-intestinale en oncologische ingrepen in de instelling aanwezig is.

Lokaal uitgebreide of recidief rectumcarcinomen moeten worden behandeld in centra met aantoonbare expertise in de behandeling hiervan.

HIPEC behandeling moet door ten minste twee hierin bekwame chirurgen in de vakgroep worden uitgevoerd. Ook van de andere betrokken specialismen zoals anesthesiologie (en perfusionist) zijn er ten minste twee specialisten die toegewijd zijn aan HIPEC behandeling.

## **12.3 De nazorgfase**

### Ketenzorg en individueel nazorgplan

Ketenzorg is het samenhangend geheel van zorginspanningen dat door verschillende zorgaanbieders onder een herkenbare regiefunctie wordt geleverd, waarbij het patiëntproces centraal staat en waarbij zoveel mogelijk aansluiting wordt gezocht met diens omgeving. Er wordt een sluitende keten gevormd van diagnostiek, behandeling en begeleiding, maar ook van preventie, vroeg opsporen en self-assessment. Het aanstellen van een regiefunctionaris wordt ten zeerste aanbevolen, om te zorgen voor een goed gecoördineerd vangnet en een individueel nazorgplan [Gezondheidsraad 2007, IGZ 2009].

Het individueel nazorgplan bevat op zijn minst informatie over:

- lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling,
- de wenselijkheid en inrichting van de nazorg,
- het moment van heroverweging en blijvende aandachtspunten:
  - mogelijk late gevolgen van de behandeling,
  - signalen aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen,
  - afspraken over coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners.

Voor een voorbeeld van een nazorgplan zie bijlage 20

Met het nazorgplan is goede overdracht naar de meer integrale zorg mogelijk [Institute of Medicine, 2005]. De inhoud van het nazorgplan is bekend bij de patiënt en zijn huisarts. Aanvullende hulpprogramma's zijn te vinden op [www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie](http://www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie), [www.herstelenbalans.nl](http://www.herstelenbalans.nl) en [www.oncoline.nl/herstel-na-kanker](http://www.oncoline.nl/herstel-na-kanker). Het verdient aanbeveling terugkeer naar werk bespreekbaar te maken en in de behandeldoelen te integreren. Zie [www.oncoline.nl/kanker-en-werk](http://www.oncoline.nl/kanker-en-werk) [NVAB 2009].

Geadviseerd wordt om het nazorgplan van de patiënt met een colorectaal carcinoom op te nemen in elektronische databases en dossiers en te gebruiken voor interdisciplinaire overdracht, o.a. naar de huisarts en de patiënt een kopie van het nazorgplan te geven.

### Zorg na afronden nazorg in het ziekenhuis



5583 De duur van de nazorg in het ziekenhuis dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald.  
5584 De keuze voor de duur kan niet worden gemaakt zonder invulling te geven aan primaire aspecten van  
5585 nazorg, zoals voorlichting en zorg voor de patiënt. Des te meer, omdat de patiënt na afsluiting van de  
5586 controles het contact met de behandelaars in het ziekenhuis verliest en patiënt en huisarts niet altijd  
5587 weten wat de gevolgen op lange termijn zijn van de kanker en de behandeling [KWF 2011]. Bij  
5588 afronding van de nazorg in het ziekenhuis dient afgesproken te worden wie de contactpersoon blijft,  
5589 dit moet worden doorgegeven aan de huisarts.

5591 In het algemeen wordt in de fase na de primaire behandeling voor kanker ook vaak een beroep  
5592 gedaan op de huisarts. Dit geldt vooral voor kankers met een lange overlevingsduur, zoals het  
5593 colorectaal carcinoom en voor patiënten met comorbiditeit. Er bestaat behoefte aan een pro-actieve  
5594 opstelling van de huisarts en aan hulp bij de coördinatie van de nazorg.  
5595 De huisarts kan hier vaak (nog) niet aan voldoen, en het KWF adviseert ook hier de introductie van  
5596 casemanagers en het uitwerken van scenario's, waarbij de huisarts het medische deel en de  
5597 praktijkondersteuner huisarts of praktijkverpleegkundige het niet-medische deel bewaken.  
5598  
5599

### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Een individueel nazorgplan zorgt voor systematische identificatie van problemen, geeft richting aan de nazorg, geeft duidelijkheid over taken en verantwoordelijkheden van betrokken hulpverleners en ondersteunt de onderlinge communicatie.  D Institute of Medicine 2005
-----------------	---

5600

### Overige overwegingen

5601 Het effect van nazorgplannen op een reductie van kankergerelateerde morbiditeit en mortaliteit, op  
5602 een verbetering in kennis over de ziekte en behandeling en kwaliteit van leven, en op het naleven van  
5603 een gezondere leefstijl is nog niet onderzocht.  
5604

5605

### Aanbevelingen

#### Ketenzorg

5606 Voor elke patiënt dient een individueel nazorgplan gemaakt te worden, dat ter beschikking komt van  
5607 de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen.  
5608

5609 Met de huisarts moet gekeken worden of en wanneer de nazorg het beste door de huisarts of door de  
5610 casemanager in het ziekenhuis gecoördineerd kan worden. Indien besloten wordt de huisarts hierin  
5611 een grotere rol te laten spelen, zijn een snelle, complete informatieoverdracht en  
5612 deskundigheidsbevordering bij de huisarts inclusief de professionele ondersteuners essentieel.  
5613  
5614

#### Nazorginterventies

5615 Vooral in het eerste jaar moet aandacht zijn voor psychosociale begeleiding.

5616 Werkhervatting dient bespreekbaar te worden gemaakt en te worden gestimuleerd.

5617 Artsen en verpleegkundig specialisten / verpleegkundigen dienen op de hoogte te zijn van  
5618 verwijsmogelijkheden voor psycho-oncologische zorg, sociale steungroepen / lotgenotencontact en  
5619 revalidatieprogramma's.

5620 Patiënten die hiervan gebruik willen maken dienen hierover te worden geïnformeerd.  
5621

#### Duur van de nazorg

5622 De duur van de nazorg dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. Er dient te worden  
5623 afgesproken wie de contactpersoon blijft en dit dient ook aan de huisarts te worden doorgegeven.  
5624  
5625  
5626  
5627

5628

## 12.4 Ondersteunende zorg

5629

Ondersteunende zorg omvat alle zorg in aanvulling op de medische zorg, die ten goede komt aan de patiënt met een colorectaal carcinoom. Volgens de werkgroep is ondersteunende zorg niet gebonden aan een bepaalde fase 1n het behandeltraject, maar dient iedere betrokken professional gedurende het gehele zorgtraject alert te zijn op een hulpvraag met betrekking tot ondersteunende zorg.

5630

5631

5632

5633

5634

### Literatuurbespreking

5635

Gegevens uit de TME-trial leverden data op over de fysieke gevolgen en de kwaliteit van leven na de behandeling van het rectumcarcinoom. Patiënten ervaren in meer of mindere mate een veranderd ontlastingspatroon, loze aandrang, incontinentie van urine en feces, pijn, en seksueel disfunctioneren [Lange 2007; Lange 2008-a; Lange 2008-b; Lange 2008; Marijnen 2005]. Vooral de groep patiënten die het meest lijkt te profiteren van de peroperatieve bestralingen, in termen van lokale controle van de ziekte en overleving, ervaren op korte en langere termijn meer veranderingen [Peeters 2005]. Naast deze fysieke problemen worden meer belevingsgerichte patiënt-ervaringen beschreven, zoals de onvoorspelbaarheid van het ontlastingspatroon, sociale beperkingen, angst en onzekerheid [Desnoo 2006; Shaha 2008].

5636

5637

5638

5639

5640

5641

5642

5643

5644

Het belang wordt onderstreept van realistische informatie en de bereikbaarheid van steun en support door de specialist, stomaverpleegkundige, en specifiek een verpleegkundig specialist oncologie [Fitzgerald-Smith 2003; Rozmovits 2004; Sahay 2000; Taylor 2008].

5645

5646

5647

5648

5649

Uitgangsvraag 4 in deze richtlijn (zie hoofdstuk 9.2 Signalering en behandeling van gevolgen) vormde de aanleiding voor een uitgebreide literatuursearch naar mogelijke interventies om de kwaliteit van leven bij patiënten met deze problematiek te verbeteren. Hoewel er beperkte evidence werd gevonden, zijn er aanwijzingen dat gerichte aandacht voor voeding en leefstijl, en begeleiding door een gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut bijdragen aan verbetering van de klachten bij fecale- of urine-incontinentie of zit- en balansproblemen na een rectumamputatie.

5650

5651

5652

5653

5654

5655

Naar schatting is voor 25-30% van de kankerpatiënten extra gespecialiseerde psychosociale en/of paramedische zorg noodzakelijk. Het detecteren van een hulpvraag naar psychosociale begeleiding ten tijde van de behandeling en follow-up, is uitgewerkt in de richtlijn 'Detecteren psychosociale zorg' (2009). Het betreft hier screening op 'distress', vrij vertaald: 'De last die kankerpatiënten kunnen ervaren op lichamelijk, emotioneel, sociaal, praktisch en levensbeschouwelijk gebied'. Systematische signalering voorkomt onderdiagnostiek en onderbehandeling van distress [De Kok 2009; IKNL 2009]. Voor het signaleren van distress gaat de voorkeur uit naar de Lastmeter, conform de richtlijn van IKNL. Omdat het een eenvoudig instrument is met een afkappunt waarop de hulpvraag nadere interventies behoeft [Tuinman 2008; Bauwens 2008].

5656

5657

5658

5659

5660

5661

5662

5663

5664

5665

Recent werden in het multidisciplinaire normeringsrapport van de Stichting Oncologische Samenwerking algemene normeringen opgesteld voor de oncologische zorg [SONCOS, 2012]. Deze normen zijn onder andere gebaseerd op het Rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ): 'Zorgketen voor kankerpatiënt moet verbeteren' [IGZ 2009]. Er wordt geadviseerd om vanaf het moment van diagnose in de instelling waar de zorg voor de patiënt met kanker wordt verleend, een 'casemanager' aan te stellen. Ten aanzien van een casemanager worden geen functionarissen benoemd; wel worden bekwaamheden en eigenschappen toegekend aan een dergelijke functionaris. In de praktijk blijken gespecialiseerde (oncologie) verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten (binnen het specifieke domein) deze rol tot tevredenheid te vervullen (<http://www.umcutrecht.nl/subsite/cancercenter/Verwijzers/Vaste-contactpersoon/>)

5666

5667

5668

5669

5670

5671

5672

5673

5674

5675

5676

5677

### **Conclusies**

**Niveau 4** Een casemanager is voor de patiënt met een colorectaal carcinoom ondersteunend ter

	begeleiding en regievoering in het gehele zorgtraject.
	D Mening van de werkgroep

5678

<b>Niveau 4</b>	De ondersteuning door een gecertificeerde stomaverpleegkundige is een voorwaarde voor het bieden van optimale stomazorg.
	D Mening van de werkgroep

5679

<b>Niveau 4</b>	Patiëntenorganisaties zijn ondersteunend voor patiënten met een colorectaal carcinoom.
	D Mening van de werkgroep

5680

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat de Lastmeter het meest geschikte instrument is om distress te signaleren bij volwassen kankerpatiënten.
	A2 Tuinman 2008; Bauwens 2008

5681

<b>Niveau 4</b>	Voor patiënten met colorectale carcinomen leidt systematische screening op distress met behulp van de Lastmeter tot tijdige signalering van de behoefte aan psychosociale zorg.
	D Mening van de werkgroep

5682

5683

#### Overige overwegingen

5684

Om inzicht te verkrijgen in de keuze van voedingsmiddelen en de relatie met defecatieproblemen, kan overwogen worden om ondersteuning door een diëtist in te zetten.

5685

5686

5687

In de focusgroep-bijeenkomsten van patiënten met colorectale carcinomen werd benadrukt dat ondersteunende en praktische zorg door een gespecialiseerde en gecertificeerde stomaverpleegkundige en een laagdrempelige toegang tot stomazorg van wezenlijk belang zijn voor patiënten die ten gevolge van een colorectale maligniteit stomadrager zijn geworden (Focusgroeptbijeenkomst 3/9/2010).

5691

5692

5693

Indien binnen instellingen andere vroegsignaleringslijsten dan de Lastmeter gebruikt worden, kan goed lopende screening met een reeds breed geïmplementeerde andere gevalideerde vroegsignaleringslijst voortgezet worden.

5694

5695

5696

De werkgroep wil ook wijzen op het belang van een tijdige verwijzing van patiënten met de diagnose colorectaal carcinoom naar de patiëntenorganisaties. Deze patiëntenorganisaties spelen een grote rol in het verlenen van ondersteunende zorg, zoals het aanreiken van actuele patiënteninformatie, het bieden van lotgenotencontact of het behartigen van de belangen van patiënten met een colorectaal carcinoom (zie onder: verwijzing naar specifieke bronnen voor ondersteunende zorg colorectaal).

5701

5702

5703

Er zijn diverse richtlijnen en informatiebronnen beschikbaar voor de ondersteunende zorg. De directe link naar deze bronnen treft u aan in bijlage 21.

5704

5705

5706

#### Aanbevelingen

5707

Bij het verlenen van ondersteunende zorg dient aandacht uit te gaan naar de specifieke zorgbehoeften van de patiënt die behandeld wordt voor een colorectale maligniteit en zijn naasten.

5708

5709

5710  
5711  
5712  
5713  
5714  
5715  
5716  
5717  
5718  
5719  
5720  
5721  
5722  
5723  
5724  
5725  
5726  
5727

Vanaf het moment van de diagnose 'colorectaal carcinoom' kan een contactpersoon voor de patiënt aan worden gesteld die als 'Casemanager' kan functioneren en laagdrempelig te consulteren is gedurende het zorgtraject.

Binnen het centrum waar patiënten met een colorectale maligniteit worden behandeld, dient stomazorg gegarandeerd te zijn conform de aanbevelingen van de richtlijn Stomazorg Nederland.

Er wordt geadviseerd om patiënten met een colorectale maligniteit standaard en structureel en bij voorkeur op meerdere momenten in het hele zorgproces, te screenen op 'distress', door middel van een gevalideerd meetinstrument als de Lastmeter.

Na de behandeling van het rectumcarcinoom (door rectumchirurgie, al dan niet in combinatie met (chemo-) radiatie op het kleine bekken), dient er specifieke aandacht te zijn voor fecale of urine-incontinentie en seksueel disfunctioneren. Op indicatie kunnen patiënten verwezen worden naar een gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut (zie <http://nvfb.fysionet.nl/>)

Verwijzing naar een gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut dient op indicatie plaats te vinden.

## Referenties

1. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001;88:165-75.
2. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004 Jun;239(6):818-25.
3. Abdel-Razek AA, bu-Zeid MM, Bilal M, Abdel-Wahab NM. Virtual CT colonoscopy versus conventional colonoscopy: a prospective study. *Hepatogastroenterology* 2005;52(66),1698-702.
4. Abraham A, Habermann EB, Rothenberger DA, Kwaan M, Weinberg AD, Parsons HM, et al. WB. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer in the oldest old: results beyond clinical guidelines *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):395-403. doi: 10.1002/cncr.27755. Epub 2012 Jul 17.
5. Ackerstaff AH, Hilgers FJ. Rehabilitation after head and neck cancer. In: Jones AS, Philips DE, Hilgers FJ (eds). *Diseases of the head and neck and nose and throat*. London:Arnold,1998:435-48.
6. Ackland SP, Jones M, Tu D, Simes J, Yuen J, Sargeant AM et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93,11:1236-43.
7. Acunas B, Rozanes I, Caunas G, Celik L, Sayi I, Gökmen E. Preoperative staging of colon carcinoma (excluding the recto-sigmoid region). *Eur J Radiol* 1990;11:150-3.
8. Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997;225:39-8
9. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:347-53.
10. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225:51-60
11. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240:644-57.
12. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002;137:1332-9.
13. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777-785.
14. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003;238:871-883.
15. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):642-53. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70102-4. Epub 2011 Jun 5.
16. Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Meta-analysis of randomised trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:960-969.
17. Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10:896-903.
18. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, El-Gazzaz G, Aucejo F, Pelley R, et al. Complementary Use of Resection and Radiofrequency Ablation for the Treatment of Colorectal Liver Metastases: An Analysis of 395 Patients. *World J Surg*. 2013 Jun;37(6):1333-9.
19. Aigner KR, Walther H, Link KH. Isolated liver perfusion with MMC/5-FU; surgical technique, pharmacokinetics, clinical results. *Contr Oncol* 1988;29:229-46.
20. Aigner KR, Walther H, Tonn JC, Link KH, Schoch P, Schwemmler K. Isolated liver perfusion in advanced metastases of colorectal cancers]. *Onkologie* 1984;7:13-21.
21. Ajaj W, Lauenstein TC, Pelster G, Holtmann G, Ruehm SG, Debatin JF et al. MR colonography in patients with incomplete conventional colonoscopy. *Radiology* 2005;234:452-9.
22. Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, Yoshida S, Shirao K, Kodaira S; National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicentre randomized controlled trial. *Jap J Clin Oncol* 2006;36:237-44.
23. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Apr 4;307(13):1383-93. doi: 10.1001/jama.2012.385.
24. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falcó J, Mora L, Bombardó J, Navarro S. Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg*. 2011 Aug;35(8):1904-10
25. Alexander HR Jr, Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol* 1998;16:1479-89.
26. Alexander HR Jr, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res* 2003 ;9:6343-49
27. Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, Puhlmann M, Fraker DL, Bacheneimer LC. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res* 2000;6:3062-70.
28. Allaix ME, Rebecchi F, Giaccone C, Mistrangelo M, Morino M. Long-term functional results and quality of life after transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg*. 2011 Nov;98(11):1635-43.
29. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):11-6. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0855. Epub 2010 Oct 12.
30. Allen DC, Fon LJ, McAleer JJ, Irwin ST. Pathology of rectal adenocarcinoma following preoperative adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *Ulster Med J* 1998;68:17-21.
31. Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;344:1255-60.
32. Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, et al: Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:468-73.
33. Allgayer H, Dietrich CF, Rohde W, Koch GF, Tuschhoff T. Prospective comparison of short- and long-term effects of pelvic floor exercise/biofeedback training in patients with fecal incontinence after surgery plus irradiation versus surgery alone for colorectal cancer: clinical, functional and endoscopic/endosonographic findings. *Scand J Gastroenterol* 2005 40(10): 1168-75.

5802  
5803  
5804  
5805  
5806  
5807  
5808  
5809  
5810  
5811  
5812  
5813  
5814  
5815  
5816  
5817  
5818  
5819  
5820  
5821  
5822  
5823  
5824  
5825  
5826  
5827  
5828  
5829  
5830  
5831  
5832  
5833  
5834  
5835  
5836  
5837  
5838  
5839  
5840  
5841  
5842  
5843  
5844  
5845  
5846  
5847  
5848  
5849  
5850  
5851  
5852  
5853  
5854  
5855  
5856  
5857  
5858  
5859  
5860  
5861  
5862  
5863  
5864  
5865  
5866  
5867  
5868  
5869  
5870  
5871  
5872  
5873  
5874  
5875

34. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*. 2006 May;141(5):460-6.

35. Al-Sukhni E, Messenger DE, Charles Victor J, McLeod RS, Kennedy ED. Do MRI reports contain adequate preoperative staging information for end users to make appropriate treatment decisions for rectal cancer? *Ann Surg Oncol*. 2013 Apr;20(4):1148-55.

36. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jul;19(7):2212-23. doi: 10.1245/s10434-011-2210-5.

37. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626-34. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116. Epub 2008 Mar 3.

38. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1999;42:632-9.

39. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, Francescon P, Guglielmi R, Zanco P, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res* 2009 Aug;29(8):3381-4.

40. Amin Z, Bown SG, Lees WR. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). *Clin Radiol* 1993; 48:166-71.

41. Amos EH, Mendenhall WM, McCarty PJ, Gage JO, Emlet JL, Lowrey GC et al. Postoperative radiotherapy for locally advanced colon cancer. *Ann.Surg.Oncol*. 1996;3:431-6.

42. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators.Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350:2343-51.

43. André T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.

44. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2896-903.

45. André T, Louvet C, Raymond E, et al. Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin (FOLFOX3) for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen. *Ann Oncol* 1998;9:1251-1253.

46. Angelica M, Fong Y, Weber S, Gonen M, DeMatteo RP, Conlon K, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases. *Ann Surg Oncol* 2003;10:183-9.

47. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al. Geriatric Factors Predict Chemotherapy Feasibility: Ancillary Results of FFOCD 2001-02 Phase III Study in First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer in Elderly Patients. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 10;31(11):1464-70.

48. Araujo SE, da Silva eSouza AH Jr, de Campos FG, Habr-Gama A, Dumarco RB, Caravatto PP et al. Conventional approach x laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003;58(3):133-40.

49. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H. et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5910-7

50. Arkenau HT, Rettig K, Porschen R. Adjuvant chemotherapy in curative resected colon carcinoma: 5-fluorouracil/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion. *Int J Colorectal Dis*. 2005 May;20(3):258-61. Epub 2004 Nov 11.

51. Arora NK, McHorney CA. Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate? *Med Care* 2000;38:335-41.

52. Arteaga-González I, Martín-Malagón A, Fernández EM, Arranz-Durán J, Parra-Blanco A, Nicolas-Perez D, The use of preoperative endoscopic tattooing in laparoscopic colorectal cancer surgery for endoscopically advanced tumors: a prospective comparative clinical study.*World J Surg* 2006

53. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;29(20):2773-80

54. Askin MP, Wayne JD, Fiedler L, Harpaz N. Tattoo of colonic neoplasms in 113 patients with a new sterile carbon compound. *Gastrointest Endosc*. 2002 Sep;56(3):339-42.

55. Aslinia F, Uradomo L, Steele A, Greenwald BD, Raufman JP. Quality assessment of colonoscopic intubation: an analysis of 6 years of continuous practice at a university hospital. *Am J Gastroenterol*. 2006 Apr;101(4):721-31.

56. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013 doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62186-2

57. Audisio RA, Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:716-25.

58. Audisio RA, Setti-Carraro P, Segala M et al. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis. *Ann Surg Oncol* 1996;3:349-57.

59. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000;231:480-6.

60. Babineau TJ, Lewis WD, Jenkins RL, et al. Role of staging laparoscopy in the treatment of hepatic malignancy. *Am J Surg* 1994;167:151-4.

61. Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, Warren B, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009 Mar;96(3):280-90. doi: 10.1002/bjs.6456.

62. Badiani S, et al., TEMS as treatment for early rectal cancer: A single regional referral centre experience. *Colorectal Disease* 2012. 14: 19-20.

63. Badiani, S., et al., Organ preservation is possible: Local excision of early rectal cancer with Transanal Endoscopic Microsurgery (TEMS). *Colorectal Disease*, 2012. 14: p. 16.

64. Bali C, Nousias V, Fatouros M, Stefanou D, Kappas AM. Assessment of local stage in rectal cancer using endorectal ultrasonography (EUS). *Tech Coloproctol*. 2004 Nov;8 Suppl 1:s170-3.

65. Baravelli C, Krishnasamy M, Pezaro C, Scholfield P, Lotfi-Jam K, Rogers M, et al. The views of bowel cancer survivors and health care professionals regarding survivorship care plans and post treatment follow up. *J Cancer Surviv*. 2009 Jun;3(2):99-108.

5876  
5877  
5878  
5879  
5880  
5881  
5882  
5883  
5884  
5885  
5886  
5887  
5888  
5889  
5890  
5891  
5892  
5893  
5894  
5895  
5896  
5897  
5898  
5899  
5900  
5901  
5902  
5903  
5904  
5905  
5906  
5907  
5908  
5909  
5910  
5911  
5912  
5913  
5914  
5915  
5916  
5917  
5918  
5919  
5920  
5921  
5922  
5923  
5924  
5925  
5926  
5927  
5928  
5929  
5930  
5931  
5932  
5933  
5934  
5935  
5936  
5937  
5938  
5939  
5940  
5941  
5942  
5943  
5944  
5945  
5946  
5947  
5948  
5949

66. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009;250:730-9.
67. Barbot DJ, Marks JH, Feld RI, Liu JB, Rosato FE. Improved staging of liver tumors using laparoscopic intraoperative ultrasound. *J Surg Oncol* 1997;64:63-7.
68. Barendse RM, Doornebosch PG, Bemelman WA, Fockens P, Dekker E, de Graaf EJ. Transanal employment of single access ports is feasible for rectal surgery. *Ann Surg*, 2012Dec 256(6): 1030-3.
69. Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Surgery* 2001;129:176-87.
70. Bartlett L, Sloots K, et al. Biofeedback therapy for symptoms of bowel dysfunction following surgery for colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2011 15(3): 319-326
71. Barton, JB, Langdale LA, Cummins JS, Stelzner M, Lyngne DC, Mock CN et al. The utility of routine preoperative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer. *Am J Surg* 2002;183: 499-503.
72. Ba-Ssalamah A, Heinz-Peer G, Schima W, Schibany N, Schick S, Prokesch RW et al. Detection of focal hepatic lesions: comparison of unenhanced and SHU 555 A-enhanced MR imaging versus biphasic helical CTAP. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:665-72
73. Baulieu F, Bourlier P, Scotto B, Mor C, Eder V, Picon L, et al. The value of immunoscintigraphy in the detection of recurrent colorectal cancer. *Nucl Med Commun* 2001;22:1295-304.
74. Bauwens S, Baillon C, Distelmans W, Theuns P. The 'Distress Barometer': validation of method of combining the Distress Thermometer with a rated complaint scale. *Psychooncology* 2009;18(5):534-42.
75. Beart RW Jr. Follow-up: does it work? Can we afford it? *Surg Oncol Clin N Am* 2000; 9(4):827-34.
76. Beattie GC, McAdam TK, Elliott S, Sloan JM, Irwin ST. Improvement in quality of colorectal cancer pathology reporting with a standardized proforma--a comparative study. *Colorectal Dis* 2003;5:558-62.
77. Becker D, Hansler JM, Strobel D, Hahn EG. Percutaneous ethanol injection and radio-frequency ablation for the treatment of nonresectable colorectal liver metastases - techniques and results. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:339-43.
78. Becker GL, Whitlock WL, Schaefer PS, Tenholder MF. The impact of thoracic computed tomography in clinically staged T1, N0, M0 chest lesions. *Arch Intern Med* 1990;150:557-9.
79. Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, Bollschiweiler E, Siewert JR. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84:1081-4.
80. Bedrosian I, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, Hunt KK, Ellis L, Curley SA et al. Predicting the node-negative mesorectum after preoperative chemoradiation for locally advanced rectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:56-62.
81. Beets-Tan RG, Beets GL. Local staging of rectal cancer: a review of imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011 May;33(5):1012-9. doi: 10.1002/jmri.22475. Review.
82. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *European radiology* 2013, in press
83. Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, Fantini C, Russolillo N, Belli A. Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:607-13.
84. Belluco C, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R, Fornasari M, Buonadonna A, et al. Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: implications for local excision surgical strategies. *Ann Surg Oncol*. 2011 Dec;18(13):3686-93.
85. Benizri EI, Bereder JM, Rahili A, Bernard JL, Vanbiervliet G, Filippi J, et al. Additional colectomy after colonoscopic polypectomy for T1 colon cancer: A fine balance between oncologic benefit and operative risk. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(11):1473-8.
86. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005 Dec 1;23(34):8739-47.
87. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. 1. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1. Epub 2012 Nov 16.
88. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg* 2005;242:472-7.
89. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of Survival After Radiofrequency Thermal Ablation of Colorectal Cancer Metastases to the Liver: A Prospective Study. *J Clin Oncol* 2005;23:1358-1364.
90. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2008 Nov;12(11):1967-72.
91. Berberoglu U. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4N0M0 colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1689-93.
92. Beresford M, Glynne-Jones R, Richman P, Makris A, Mawdsley S, Stott D, et al. The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol* 2005;17:448-55.
93. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8706-12.
94. Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000;355:395-9.
95. Bertolini F, Malavasi N, Scarabelli L, Focchi F, Bagni B, Del Giovane C, et al. FOLFOX6 and bevacizumab in non-optimally resectable liver metastases from colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:1079-84.
96. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2335-42.
97. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch Surg* 2000;135:657-62.
98. Bilimoria KY, Stewart AK, Edge SB, Ko CY. Lymph node examination rate, survival rate, and quality of care in colon cancer. *JAMA*. 2008 Feb 27;299(8):896-7.
99. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232:773-83.
100. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography in the diagnosis of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-131.
101. Bipat S, van Leeuwen MS, IJzermans JNM, Bossuyt PM, Greve JW, Stoker J. Imaging and treatment of patients with colorectal liver metastases in the Netherlands: a survey. *Neth J Med*. 2006;64:147-51.

5950  
5951  
5952  
5953  
5954  
5955  
5956  
5957  
5958  
5959  
5960  
5961  
5962  
5963  
5964  
5965  
5966  
5967  
5968  
5969  
5970  
5971  
5972  
5973  
5974  
5975  
5976  
5977  
5978  
5979  
5980  
5981  
5982  
5983  
5984  
5985  
5986  
5987  
5988  
5989  
5990  
5991  
5992  
5993  
5994  
5995  
5996  
5997  
5998  
5999  
6000  
6001  
6002  
6003  
6004  
6005  
6006  
6007  
6008  
6009  
6010  
6011  
6012  
6013  
6014  
6015  
6016  
6017  
6018  
6019  
6020  
6021  
6022  
6023

102. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-57.

103. Birkenkamp-Demtroeder K, Olesen SH, Sørensen FB, Laurberg S, Laiho P, Aaltonen LA, et al. Differential gene expression in colon cancer of the caecum versus the sigmoid and rectosigmoid. *Gut* 2005;54:374-84.

104. Blanchard CG, Labrecque MS, Ruckdeschel JC, Blanchard EB. Information and decision-making preferences of hospitalized adult cancer patients. *Soc Sci Med* 1988;27:1139-45.

105. Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, Fayers P, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1384-94.

106. Bleeker WA, Mulder NH, Hermans J, Otter R, Plukker JT. Value and cost of follow-up after adjuvant treatment of patients with Dukes' C colonic cancer. *Br J Surg* 2001; 88(1), 101-6.

107. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol* 2003;10:52-8.

108. Blomgren H, Lax I, Göranson H, Kraepelien T. Radiosurgery for Tumors in the Body: Clinical Experience Using a New Method. *Journal of Radiosurgery* 1998;1(1):63-74.

109. Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34(6):861-70.

110. Blumberg D, Paty PB, Guillem JG, Picon AI, Minsky BD, Wong WD, et al. All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum* 1999;42:881-5.

111. Blumberg D, Paty PB, Picon AI, Guillem JG, Klimstra DS, Minsky BD, et al. Stage I rectal cancer: identification of high-risk patients. *J Am Coll Surg* 1998;186:574-9.

112. Boer AG de, Genovesi PI, Sprangers MA, Sandick JW van, Obertop H, Lanschot JJ van. Quality of life in long-term survivors after curative transhiatal oesophagectomy for oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:1716-21.

113. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1535-46. doi: 10.1093/annonc/mdq632. Epub 2011 Jan 12

114. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, Sargent DJ, Lacy Am Castells A et al. The Trans Atlantic Laparoscopically-Assisted versus Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted versus open colectomy for colon cancer - a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;Mar 142(3):298-303.

115. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 May;7(5):587-91.

116. Borie F, Combesure C, Daures JP, Tretarre B, Millat B. Cost-effectiveness of two follow-up strategies for curative resection of colorectal cancer: comparative study using a Markov model. *World J Surg* 2004a;28(6):563-9.

117. Borie F, Daures JP, Millat B, Tretarre B. Cost and effectiveness of follow-up examinations in patients with colorectal cancer resected for cure in a French population-based study. *J Gastrointest Surg* 2004b;8[5]:552-8.

118. Borne HW van den, Pruy JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Assen: Van Gorcum, 1985.

119. Borschitz T, Heintz A, Junginger T. The influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised pT1 rectal carcinomas: results of local excision (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation. *Dis Colon Rectum*. 2006 Oct;49(10):1492-506; discussion 1500-5

120. Bosker RJ, Eddes EH, Ter Borg F, Ledebroer M, Jaspers MM, Eeftink Schattenkerk M. The use of a self-expanding stent as palliation or before elective surgery in patients with obstructive colorectal carcinoma. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:21-1163.

121. Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, et al; EORTC Radiotherapy Group. 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. *Eur J Cancer* 2004;40:219-24.

122. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620-7.

123. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:1114-23.

124. Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buyse M, Duez N. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1984; 53: 1811-8.

125. Bouzourene H, Bosman FT, Matter M, Coucke P. Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative hyperfractionated and accelerated radiotherapy. *Hum Pathol* 2003;34:541-8.

126. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2002;94:1121-30.

127. Bowles CJA, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut*. 2004;53:277-83.

128. Box B, Lindsey I, Wheeler JM, Warren BF, Cunningham C, George BD, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: improved tumor response, local recurrence, and overall survival in nonanemic patients. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1153-60.

129. Boykin KN, Zibari GB, Lilién DL, et al. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surg* 1999;65:1183-5.

130. Bozzetti F, Mariani L, Miceli R, Montalto F, Baratti D, Andreola S. Impact of distal clearance margin on oncologic outcome after restorative resection of the rectum. *Tumori* 1997;83:907-11.

131. Brancatisano R, Isla A, Habib N. Is radical hepatic surgery safe? *Am J Surg* 1998;175:161-3.

132. Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, Millikan KW. Liver resection for colorectal cancer: liver metastases in the aged. *Am Surg* 2000; 66:412-5.

133. Branstor LK, Greening S, Newcombe RG, Daoud R, Abraham JM, Wood F, et al. The implementation of guidelines and computerised forms improves the completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a randomised controlled trial in pathology. *Eur J Cancer* 2002;38:764-72.

134. Breukink SO, Grond AJ, Pierie JP, Hoff C, Wiggers T, Meijerink WJ. Laparoscopic vs open total mesorectal excision for rectal cancer: an evaluation of the mesorectum's macroscopic quality. *Surg Endosc* 2005;19:307-10.

135. Breukink SO, Pierie JP, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer; a systematic review. Thesis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005200.



6024  
6025  
6026  
6027  
6028  
6029  
6030  
6031  
6032  
6033  
6034  
6035  
6036  
6037  
6038  
6039  
6040  
6041  
6042  
6043  
6044  
6045  
6046  
6047  
6048  
6049  
6050  
6051  
6052  
6053  
6054  
6055  
6056  
6057  
6058  
6059  
6060  
6061  
6062  
6063  
6064  
6065  
6066  
6067  
6068  
6069  
6070  
6071  
6072  
6073  
6074  
6075  
6076  
6077  
6078  
6079  
6080  
6081  
6082  
6083  
6084  
6085  
6086  
6087  
6088  
6089  
6090  
6091  
6092  
6093  
6094  
6095  
6096  
6097

136. Brienza S, Bensmaine M, Soulie P, Louvet C, Gamelin E, François E, et al. Oxaliplatin added to 5-fluorouracil-based therapy (5-FU+/-FA) in the treatment of 5-FU pretreated patients with advanced colorectal carcinoma: results from the European compassionate-use program. *Ann Oncol* 1999;10:1311-6.
137. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003 May; 227(2):371-7
138. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219:174-82.
139. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(35):i-142.
140. Buie WD, Attard JA. Follow-up recommendations for colon cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18:3:232-43.
141. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol* 2010;21:1743-50.
142. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-23.
143. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
144. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012 Mar;19(3):801-8. doi: 10.1245/s10434-011-2035-2. Epub 2011 Aug 31.
145. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):801-8.
146. Bull AD, Biffin AH, Mella J, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ, et al. Colorectal cancer pathology reporting: a regional audit. *J Clin Pathol* 1997;50:138-42.
147. Bullard KM, Trudel JL, Baxter NN, Rothenberger DA. Primary perineal wound closure after preoperative radiotherapy and abdominoperineal resection has a high incidence of wound failure. *Dis Colon Rectum*. 2005 Mar;48(3):438-43.
148. Burton TP, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jan;56(1):126-34. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825fe927.
149. Butte JM, Tang P, Gonen M, Shia J, Schattner M, Nash GM, et al. Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp.[Erratum appears in *Dis Colon Rectum*. 2012 Apr;55(4):498 Note: Nash, Garret M [corrected to Nash, Garrett M]]. *Dis Colon Rectum*. [Journal Article]. 2012 Feb
150. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 356:373-8.
151. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998;227:566-71.
152. Cafiero F, Gipponi M, Lionetto R. Randomised clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. sequential postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with stage II-III resectable rectal cancer: a final report. *J Surg Oncol* 2003; 83:140-6.
153. Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, Bertoglio S, Lionetto R. Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with TNM stage II-III resectable rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000;75:80-8.
154. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010 May;59(5):666-89.
155. Callender GG, Das P, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Crane CH, Krishnan S, et al. Local excision after preoperative chemoradiation results in an equivalent outcome to total mesorectal excision in selected patients with T3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):441-7.
156. Camilleri-Brennan J, Steele RJ.. Prospective analyses of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2001 Dec;88(12):1617-22.
157. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-15.
158. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
159. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, et al. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:526-9.
160. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3617-27.
161. Carter R, Hemingway D, Cooke TG, Pickard R, Poon FW, McKillop JA, et al. A prospective study of six methods for detection of hepatic colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:27-30.
162. Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980;92:832-6.
163. Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:714-23.
164. Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:665-77.
165. Chan K, Welch S, Walker-Dilks C, Raifu A, Ontario provincial Gastrointestinal Disease Site Group. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in colorectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012 May;24(4):232-49.
166. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Culnane M, Steinberg SM. A prospective randomised trial of regional versus continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987;206:685-93.

6098  
6099  
6100  
6101  
6102  
6103  
6104  
6105  
6106  
6107  
6108  
6109  
6110  
6111  
6112  
6113  
6114  
6115  
6116  
6117  
6118  
6119  
6120  
6121  
6122  
6123  
6124  
6125  
6126  
6127  
6128  
6129  
6130  
6131  
6132  
6133  
6134  
6135  
6136  
6137  
6138  
6139  
6140  
6141  
6142  
6143  
6144  
6145  
6146  
6147  
6148  
6149  
6150  
6151  
6152  
6153  
6154  
6155  
6156  
6157  
6158  
6159  
6160  
6161  
6162  
6163  
6164  
6165  
6166  
6167  
6168  
6169  
6170  
6171

167. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011 Sep 1;117(17):4060-9.

168. Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, Cantero J, Maté J. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion*. 2009;80(1):1-17. doi: 10.1159/000215387. Epub 2009 May 4.

169. Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med* 1999;49:651-61.

170. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, Wilson G, Dent JT, Richards FJ, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002 Aug 12;87(4):393-9.

171. Chen YY, Liu ZH, Zhu K, Shi PD, Yin L. Transanal Endoscopic Microsurgery versus Laparoscopic Lower Anterior Resection for the Treatment of T1-2 Rectal Cancers. *Hepatogastroenterology*. 2013 Jun;60(124):727-32.

172. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennaïoum M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-33.

173. Cho YB, Lee WY, Yun HR, Lee WS, Yun SH, Chun HK. Tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. *World J Surg*. 2007 Jul;31(7):1491-5. Epub 2007 May 30.

174. Chong A, Shah JN, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Ginsberg GG et al. Diagnostic yield of barium enema examination after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002; 223(3):620-4.

175. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, Mellgren AF, Madoff RD, Finne CO. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg*. 2009 May;249(5):776-82. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a3e54b.

176. Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg* 2004; 28:987-94.

177. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2338-44. doi: 10.1001/jama.2009.1755.

178. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg* 2002;26:384-9.

179. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6:CD006317.

180. Civalieri D, Pector J, Hakansson L, Arnaud JP, Duez N, Buyse M. Treatment of patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer by chemo-occlusion with degradable microspheres. *Br J Surg* 1994;81:1338-41.

181. Clavien PA, Selzner N, Morse M, Selzner M, Paulson E. Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intra-arterial chemotherapy. *Surgery* 2002;131:433-42

182. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. COST 2004 - A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050-9.

183. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, Van Hazel G, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16 2943-52.

184. Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J., et al. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. *Eur Radiol*. 2009 Feb;19(2):370-9. doi: 10.1007/s00330-008-1163-y. Epub 2008 Sep 16

185. Collette L, Bosset JF, Den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. 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 EORTC Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-86

186. Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan. Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1995;25:91-103.

187. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001 Oct 20;358(9290):1291-304.

188. Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2000;321(7260):531-5.

189. Comella P, Massidda B, Farris A. Oxaliplatin vs irinotecan plus leucovorin/bolus as first-line treatment of advanced colorectal carcinoma. 2004; European Medical Oncology Annual Meeting, 2004; conference presentation.

190. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.

191. Compton CC. Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15;13(22 Pt 2):6862s-70s.

192. Conaghan PJ, Maxwell-Armstrong CA, Garrioch MV, Hong L, Acheson AG. Leaving a mark: the frequency and accuracy of tattooing prior to laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2011;13: 1184-7.

193. COST 2004 - Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050-9.

194. Cotton PB, Connor P, McGee D, Jowell P, Nickl N, Schutz S et al. Colonoscopy: practice variation among 69 hospital-based endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2003;57:352-7.

195. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2009 Aug;52(8):1381-6. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181ab580b.

196. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002;81:63-9.

197. Cukier M, Smith AJ, Milot L, Chu W, Chung H, Fenech D et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Aug;38(8):677-82. doi: 10.1016/j.ejso.2012.05.001. Epub 2012 May 24.

198. Cunningham D, Glimelius B. A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who have failed 5-fluorouracil therapy. V301 Study Group. *Seminars in Oncology* 1999;26:6-12.

199. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;351:337-45.

200. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocivirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-85

6172  
6173  
6174  
6175  
6176  
6177  
6178  
6179  
6180  
6181  
6182  
6183  
6184  
6185  
6186  
6187  
6188  
6189  
6190  
6191  
6192  
6193  
6194  
6195  
6196  
6197  
6198  
6199  
6200  
6201  
6202  
6203  
6204  
6205  
6206  
6207  
6208  
6209  
6210  
6211  
6212  
6213  
6214  
6215  
6216  
6217  
6218  
6219  
6220  
6221  
6222  
6223  
6224  
6225  
6226  
6227  
6228  
6229  
6230  
6231  
6232  
6233  
6234  
6235  
6236  
6237  
6238  
6239  
6240  
6241  
6242  
6243  
6244  
6245

201. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-1418.

202. Cunningham D, Zalcborg JR, Rath U, Oliver I, Van Cutsem E, Svensson C et al. Final results of a randomised trial comparing 'Tomudex' (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. 'Tomudex' Colorectal Cancer Study Group. *Annals of Oncology* 1996;7:961-5.

203. Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE, Josloff RK, Zucker KA. Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma: perioperative results and long-term outcome. *Surg Endosc* 2000;14(11):1062-6.

204. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-8.

205. Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, Thywissen T, Mehsen RT, Lammering G, et al. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy--conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):734-43. doi: 10.1148/radiol.11102467. Epub 2011 Jun 14.

206. da Luz Moreira A, Kiran RP, Kirat HT, Remzi FH, Geisler DP, Church JM, et al. Laparoscopic versus open colectomy for patients with American Society of Anesthesiology (ASA) classifications 3 and 4: the minimally invasive approach is associated with significantly quicker recovery and reduced costs. *Surg Endosc*. 2010 Jun;24(6):1280-6. doi: 10.1007/s00464-009-0761-3. Epub 2009 Dec 24.

207. Dafnis G, Granath F, Pahlman L, Ekbo A, Blomqvist P. Patient factors influencing the completion rate in colonoscopy. *Dig Liver Dis* 2005;37:113-8.

208. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011;154:37-49

209. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998 May;41(5):543-9.

210. Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680-6.

211. D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG, Cohen AM, Blumgart LH, Fong Y. Ninety-six five-year survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 1997;185:554-9.

212. Daniels IR, Strassburg J, Moran BJ. The need for future surgical low rectal cancer studies. *Colorectal Dis* 2006; 8 Suppl 3:25-29.

213. Davila RE, Rajan E, Adler D, Hirota WK, Jacobson BC, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2005 Jan;61(1):1-7.

214. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(11):2210-8.

215. de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 1996;24:1386-91.

216. De Graaf EJ, Doornebosch PG, Tollenaar RA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, de Boer AC, Bekkering FC, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Dec;35(12):1280-5. doi: 10.1016/j.ejso.2009.05.001. Epub 2009 May 31.

217. de Graaf EJ, Doornebosch PG, Stassen LP, Debets JM, Tetteroo GW, Hop WC. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38:904-10.

218. De Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol*. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005:3501.

219. De Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3224-9.

220. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:2938-47.

221. De Gramont A, Hubbard J, Shi Q, O'Connell MJ, Buyse M, Benedetti J, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):460-5. doi: 0.1200/JCO.2009.23.1407. Epub 2009 Dec 14.

222. De Gramont A, Van Cutsem E, Schmol HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1225-33. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70509-0. Epub 2012 Nov 16.

223. de Miguel M, Oteiza F, Ciga MA, Armendáriz P, Marzo J, Ortiz H. Sacral nerve stimulation for the treatment of faecal incontinence following low anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010 13(1): 72-7.

224. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncology* 2010;11:753-62

225. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, Lamba S, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1812-20. doi: 10.1001/jama.2010.1535.

226. De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, Fessler E, Trinh A, de Rooij LP, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med*. 2013 May;19(5):614-8. doi: 10.1038/nm.3174. Epub 2013 Apr 14.

227. De Vargas Macchiucca M, Manganaro L, Balesio L, Ricci F Casale A et al. Preoperative locoregional staging of rectal carcinoma: comparison of MR, TRUS and Multislice CT. *Personal experience. Radiol Med (Torino)* 2004 Apr;107(4):344-55.

228. De Vries MR, Rinkes IH, van de Velde CJ, Wiggers T, Tollenaar RA, Kuppen PJ, et al. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan: experimental studies in pigs and phase I data from humans. *Recent Results Cancer Res* 1998;147:107-19.

229. De Zwart I, Griffioen G, Shaw MP, Lamers CB, de Roos A. Barium enema and endoscopy for the detection of colorectal neoplasia: sensitivity, specificity, complications and its determinants. *Clin Radiol* 2001;56:401-9.

230. Decadt B, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *Lancet Oncol* 2004;5:550-60.

231. Degner LF, Sloan JA. Decision making during serious illness: what role do patients really want to play? *J Clin Epidemiol* 1992;45:941-50.

232. Del Frate C, Bazzocchi M, Morteale KJ, Zuiani C, Londero V, Como G, et al. Detection of liver metastases: comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. *Radiology* 2002;225:766-72.

6246 233. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK Jr et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med.* 1997;38:1196-1201.

6247 234. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2000;4:178-184.

6248 235. den Dulk M, Smit M, Peeters KC, Kranenbarg EM, Rutten HJ, Wiggers T, Putter H, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2007 Apr;8(4):297-303.

6249 236. den Dulk M, van de Velde CJ. Considerations and restrictions for non-operative treatment of rectal cancer in selected patients. *Lancet Oncol.* 2007 Jul;8(7):570-1.

6250 237. Denis B, Weiss AM, Peter A, Bottlaender J, Chiappa P. Quality assurance and gastrointestinal endoscopy: an audit of 500 colonoscopic procedures. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:1245-55.

6251 238. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010 Apr;46(6):1049-55.

6252 239. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009 Jul;45(10):1890-6.

6253 240. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007046. doi: 10.1002/14651858.CD007046.pub2.

6254 241. De-Salvo GL, Gava C, Pucciarelli S, Lise M. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: primary or staged resection? *Cochrane Database Syst Rev* 2004 [2], CD002101

6255 242. Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006 Jul;15(3):244-51.

6256 243. Detmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH. How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality-of-life issues. *J Clin Oncol* 2000;18:3295-301.

6257 244. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LDV, Aaronson NK. Health-Related Quality of Life Assessments and Patient-Physician Communication. A Randomized controlled Trial. *JAMA.* 2002 Dec 18;288(23):3027-34.

6258 245. Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, Fumagalli I, Kramar A, Jarraya H, et al. Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by Stereotactic Body Radiation Therapy. *Radiat Oncol* 2012;7:166.

6259 246. Di Gregorio C, Bonetti LR, de Gaetani C, Pedroni M, Kaleci S, Ponz de Leon M. Clinical outcome of low- and high-risk malignant colorectal polyps: results of a population-based study and meta-analysis of the available literature. *Intern Emerg Med.* 2012 Mar 27.

6260 247. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012;17:15-25

6261 248. Dick EA, Joarder R, de Jode M, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Foster GR, et al. MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours. *Clin Radiol* 2003; 58:112-20.

6262 249. Dick EA, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Gedroyc WM. Ablative therapy for liver tumours. *Gut* 2002;50:733-9.

6263 250. Diez M, Ramos P, Medrano MJ, Mugerza JM, Villeta R, Lozano O, et al. Preoperatively irradiated rectal carcinoma: Analysis of the histopathologic response and predictive value of proliferating cell nuclear antigen immunostaining. *Oncology* 2003;64:213-9.

6264 251. Dinkel E, Munding A, Schopp D, Grosser G, Hauenstein KH. Diagnostic imaging in metastatic lung disease. *Lung* 1990;168 Suppl:1129-36.

6265 252. Dixon AR, Maxwell WA, Thornton Holmes J. Carcinoma of the rectum: a 10 year experience. *Br J Surg* 1991;78:308-11.

6266 253. Dixon E, Vollmer CM, Jr., Bathe OF, Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. *Am J Surg* 2005;190:75-86.

6267 254. Douillard J, Cunningham D, Roth A, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for colorectal cancer: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.

6268 255. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.

6269 256. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3605-16.

6270 257. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer *NEJM* 2013;369:1023-34

6271 258. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4697-705. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860. Epub 2010 Oct 4.

6272 259. Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, Engelen SM, Lahaye MJ, Vliegen RF, de Bruïne AP et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectal wall? *Radiology* 2009 : 252: 71-80

6273 260. Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(1):35-41.

6274 261. Ducreux M, Adenis A, Pignon JP et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: Final results from a randomised phase ii study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *Eur J Cancer* 2013;Jan 24 Epub ahead of print

6275 262. Duek SD, Issa N, Hershko DD, Krausz MM. Outcome of transanal endoscopic microsurgery and adjuvant radiotherapy in patients with T2 rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008 51(4): 379-84; discussion 384.

6276 263. Duncan JR, Hicks ME, Cai SR, Brunt EM, Ponder KP. Embolization of portal vein branches induces hepatocyte replication in swine: a potential step in hepatic gene therapy. *Radiology* 1999;210:467-477.

6277 264. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:174-9.

6278 265. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser P. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 1998; 69:88-93.

6279 266. Elias D, de Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 1999; 86:784-8.

- 6320 267. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:567-74.
- 6321 268. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 May 15;21(1):109-22.
- 6322 269. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A, et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1380-8.
- 6323 270. Erce C, Parks RW. Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. *Br J Surg* 2003; 90:272-289.
- 6324 271. Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroepleden, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, april 2005.
- 6325 272. Facey F, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 2007;11(44):iii-85.
- 6326 273. Falcone A, Cremolini C, Masi G, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab versus FOLFIRI/bevacizumab as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer patients: results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *Proc ASCO* 2013;abstract #3505
- 6327 274. Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Boman BM, Christensen MA, et al. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;37(2):153-6.
- 6328 275. Feingold DL, Addona T, Forde KA, Arnell TD, Carter JJ, Huang EH et al. Safety and reliability of tattooing colorectal neoplasms prior to laparoscopic resection. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(5):543-6.
- 6329 276. Figer A, Perez-Staub N, Carola E, Tournigand C, Lledo G, Flesch M, et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer* 2007;110:2666-71.
- 6330 277. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88:980-5.
- 6331 278. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3395-407.
- 6332 279. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD005390.
- 6333 280. Figueredo A, Fine S, Maroun J, Walker-Dilks C, Wong S, and members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer Following Complete Resection. Practice Guideline Report # 2-2. December 2000 Cancer Care Ontario Program.
- 6334 281. Figueredo A, Germond C, Maroun J, Browman G, Walker-Dilks C, Wong S, and members of the Gastrointestinal Disease Site Group. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer Following Complete Resection. Practice Guideline Report # 2-1. December 2000 Cancer Care Ontario Program.
- 6335 282. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer.* 2003;3:26.
- 6336 283. Figueredo A, Zuraw L, Wong RK, Agboola O, Rumble RB, Tandan V. The use of preoperative radiotherapy in the management of patients with clinically resectable rectal cancer: a practice guideline. *BMC Med* 2003;1:1-14.
- 6337 284. Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, Marinelli T, Genovesi D, Bonomo L. Preoperative T and N staging of colorectal cancer : accuracy of contrast enhanced multi-detector row CT colonography – initial experience. *Radiology* 2004;231:83-90.
- 6338 285. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, Bononi M, Volpino P, Schillaci A, Cavallaro A, Cangemi V. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res.* 2004 Jan-Feb;24(1):265-8
- 6339 286. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham D, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
- 6340 287. Fitzgerald-Smith AM, Srivastava P, Hershman MJ. The role of the nurse in colorectal cancer follow up. *Hosp Med.* 2003 Jun;64(6):344-7.
- 6341 288. Foley EF, Kolecki RV, Schirmer BD. The accuracy of laparoscopic ultrasound in the detection of colorectal cancer liver metastases. *Am J Surg* 1998;176:262-4.
- 6342 289. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-50.
- 6343 290. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di-Costanzo F, Wils J, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann.Oncol.* 2004;15[9]:1330-8.
- 6344 291. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):38-47.
- 6345 292. Fong Y, Blumgart LH, Cohen A, Fortner J, Brennan MF. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1994; 220:657-62.
- 6346 293. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15:938-46.
- 6347 294. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-18.
- 6348 295. Fountzilas G, Zisiadis A, Dafni U, Konstantaras C, Hatzitheoharis G, Liaros A, et al. Postoperative radiation and concomitant bolus fluorouracil with or without additional chemotherapy with fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with high-risk rectal cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 1999;10:671-6.
- 6349 296. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0. Epub 2012 Sep 25.
- 6350 297. Fransén K, Klinton M, Osterström A, Dimberg J, Monstein HJ, Söderkvist P. Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colorectal adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2004;25:527-33.
- 6351 298. Frigell A, Ottander M, Stenbeck H, Pahlman L. Quality of life of patients treated with abdominoperineal resection or anterior resection for rectal carcinoma. *Ann Chir Gynaecol.* 1990;79(1):26-30.
- 6352 299. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.
- 6353 300. Fu KI, Fujii T, Kato S, Sano Y, Koba I, Mera K et al. A new endoscopic tattooing technique for identifying the location of colonic lesions during laparoscopic surgery: a comparison with the conventional technique. *Endoscopy.* 2001;33(8):687-91.
- 6354 301. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):689-90.

- 6394  
6395  
6396  
6397  
6398  
6399  
6400  
6401  
6402  
6403  
6404  
6405  
6406  
6407  
6408  
6409  
6410  
6411  
6412  
6413  
6414  
6415  
6416  
6417  
6418  
6419  
6420  
6421  
6422  
6423  
6424  
6425  
6426  
6427  
6428  
6429  
6430  
6431  
6432  
6433  
6434  
6435  
6436  
6437  
6438  
6439  
6440  
6441  
6442  
6443  
6444  
6445  
6446  
6447  
6448  
6449  
6450  
6451  
6452  
6453  
6454  
6455  
6456  
6457  
6458  
6459  
6460  
6461  
6462  
6463  
6464  
6465  
6466  
6467  
6468
302. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4779-86.
  303. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:7-11.
  304. Furuhashi T, Okita K, Tsuruma T, Hata F, Kimura Y, Katsuramaki T, et al. Efficacy of SPIO-MR imaging in the diagnosis of liver metastases from colorectal carcinomas. *Dig Surg* 2003; 20:321-5.
  305. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg* 2003;20:481-96.
  306. Gallo TM, Galatola G, Fracchia M, Delazio G, De Bei F, Pera A et al. Computed tomography colonography in routine clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1323-31.
  307. Garcea G, Polemonivi N, O'Leary E, Lloyd TD, Dennison AR, Berry DP. Two-stage liver resection and chemotherapy for bilobar colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:759-764
  308. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000; 231:345-51.
  309. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettorre GM, Zeuli M, Campanella C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer*. 2010 Nov 9;103(10):1542-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605940. Epub 2010 Oct 19.
  310. Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. *Soc Sci Med* 2001;52:1865-78.
  311. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res*. 2012 Dec 1;18(23):6531-41.
  312. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Oct;48(10):1851-7.
  313. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*. 1994 Oct;116(4):703-10; discussion 710-1.
  314. Gelber RD, Goldhirsch A, Cole BF, Wieand H, Schroeder G, Krook J, et al. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis of adjuvant radiation therapy and chemotherapy for resectable rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1039-45.
  315. Gennatas C, Darfoudas C, Mouratidou D, Tsavaris N, Pouli A, Androulakis G et al. Surgical adjuvant therapy of rectal carcinoma: a controlled evaluation of leucovorin, 5-fluorouracil and radiation therapy with or without interferon-alpha2b. *Ann Oncol* 2004;14:378-82.
  316. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4558-65. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8771. Epub 2012 Oct 29.
  317. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1638-44. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8376. Epub 2010 Mar 1.
  318. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-5.
  319. Germond et al. Postoperative adjuvant radiotherapy and / or chemotherapy for resected stage II or III rectal cancer. *Cancer Care Ontario program*. 2001.
  320. Gezondheidsraad. (2007). Nacontrole in de oncologie: Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen. Den Haag: Gezondheidsraad publicatienummer 2007/10.
  321. Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/13)
  322. Gezondheidsraad. Opsporing van darmkanker in de praktijk, 2011.
  323. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10:663-9.
  324. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18 136-47.
  325. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
  326. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1797-806.
  327. Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004;14:2261-7.
  328. Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:656-61.
  329. Gillespie L, Barbaric Z, Raz S. Effect of abdominal perineal resection on genitourinary tract. *Urology*. 1985 Mar;25(3):259-63.
  330. Gillissen F, Hoff C, Maessen JM, Winkens B, Teeuwen JH, von Meyenfeldt MF, Dejong CH. Structured synchronous implementation of an enhanced recovery program in elective colonic surgery in 33 hospitals in the Netherlands. *World J Surg*. 2013 May;37(5):1082-93. doi: 10.1007/s00268-013-1938-4.
  331. Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, De Stefano G, Perrotta A, Aloisio V, et al. Ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection in large an/or multiple liver metastases. *Radiol Med* 1998;96:238-42.
  332. Giovanni M, Seitz JF. Ultrasound-Guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. *Cancer* 1994;73: 294-7.
  333. Glavashevich M, McKibon A, Thomas S. Information needs of patients who undergo surgery for head and neck cancer. *Can Oncol Nurs J* 1995;5:9-11.
  334. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg*. 2008 Dec;143(12):1204-12.
  335. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol*. 2003;42:476-92.
  336. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg*. 2012 Jul;99(7):897-909. doi: 10.1002/bjs.8732. Epub 2012 Apr 27.
  337. Goldberg J, Kerr D, Wilmott N, McKillop JH, McArdle CS. Regional chemotherapy for colorectal livermetastases: a phase II evaluation of targeted hepatic arterial 5FU for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1990;77:1238-40.

6469  
6470  
6471  
6472  
6473  
6474  
6475  
6476  
6477  
6478  
6479  
6480  
6481  
6482  
6483  
6484  
6485  
6486  
6487  
6488  
6489  
6490  
6491  
6492  
6493  
6494  
6495  
6496  
6497  
6498  
6499  
6500  
6501  
6502  
6503  
6504  
6505  
6506  
6507  
6508  
6509  
6510  
6511  
6512  
6513  
6514  
6515  
6516  
6517  
6518  
6519  
6520  
6521  
6522  
6523  
6524  
6525  
6526  
6527  
6528  
6529  
6530  
6531  
6532  
6533  
6534  
6535  
6536  
6537  
6538  
6539  
6540  
6541  
6542  
6543

338. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.

339. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209-16.

340. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228-38.

341. Goletti O, Celona G, Galatioto C, Viaggi B, Lippolis PV, Pieri L, et al. Is laparoscopic sonography a reliable and sensitive procedure for staging colorectal cancer? A comparative study. *Surg Endosc*. 1998 Oct;12(10):1236-41.

342. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Oct 1;78(2):486-93.

343. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, Rabeneck L, Smiths AJ, Law CH. Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1474-81.

344. Govindarajan A, Fraser N, Cranford V, Wirtzfeld D, Gallinger S, Law CH et al. Predictors of multivisceral resection in patients with locally advanced colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul;15(7):1923-30. doi: 10.1245/s10434-008-9930-1. Epub 2008 May 13.

345. Graham RA, Garnsey L, Jessup JM. Local excision of rectal carcinoma. *Am J Surg* 1990; 160:306-12.

346. Graupe F, Schwenk W, Bracht B, Kroner-Herwig B, Stock W. Die psychische Belastung von Patienten in der Tumornachsorge nach R0-Resektion colorectaler Carcinome. [Psychological stress on patients in tumor after-care after R0 resection of colorectal carcinomas]. *Chirurg* 1996;67(6):604-9.

347. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. 2001 Dec;12(12):1711-20.

348. Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE 2nd, Steele GD Jr, Mayer R, Bleday R. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Dis Colon Rectum*, 2008 51(8):1185-91; discussion 1191-4.

349. Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent-the GILDA trial. *Surg Oncol* 2004; 13[2-3], 119-24.

350. Grothey A, Deschler B, Kroening H. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; Abstract: 512.

351. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1209-14.

352. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9441-2.

353. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22.

354. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 10;26(11):1830-5. doi: 10.1200/JCO.2007.13.7679.

355. Gruenberger T, Arnold D, Rubbia-Brandt L. Pathologic response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and its correlation with survival. *Surg Oncol*. 2012 Dec;21(4):309-15. doi: 10.1016/j.suronc.2012.07.003. Epub 2012 Aug 9

356. Guerrieri M, Baldarelli M, Organetti L, Grillo Ruggeri F, Mantello G, Bartolacci S, et al. Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of selected patients with distal rectal cancer: 15 years experience. *Surg Endosc*. 2008;22(9):2030-5.

357. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Moore HG, Mazumdar M, Bernard B et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3475-9

358. Guillem JG, Moore HG, Paty PB, Cohen AM, Wong WD. Adequacy of distal resection margin following preoperative combined modality therapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:824.

359. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne D, Smith AM et al. Classic 2005. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-26.

360. Gumus M, Yumuk PF, Atalay G, Aliustaoglu M, Macunluoglu B, Dane F et al. What is the optimal number of lymph nodes to be dissected in colorectal cancer surgery? *Tumori* 2005;91:168-72.

361. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):264-71. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0952. Epub 2009 Nov 30.

362. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation ± 5-FU. *Int J radiation oncology Biol Phys* 1997;37:601-614.

363. Gupta AK, Melton LJ, 3rd, Petersen GM, Timmons LJ, Vege SS, Harmsen WS, et al. Changing trends in the incidence, stage, survival, and screen-detection of colorectal cancer: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;3(2):150-8

364. Guren MG, Eriksen MT, Wiig JN, Carlsen E, Nesbakken A, Sigurdsson HK et al. Norwegian Rectal Cancer Group. Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Sep;31(7):735-42.

365. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2006 Dec;10(10):1319-28; discussion 1328-9.

366. Hack TF, Degner LF, Parker PA. The communication goals and needs of cancer patients: a review. *Psychooncology* 2005;14:831-45.

367. Hack TF, Degner LF, Watson P, Sinha L. Do patients benefit from participating in medical decision making? Longitudinal follow-up of women with breast cancer. *Psychooncology* 2006;15:9-19.

368. Hafstrom LR, Holmberg SB, Naredi PL, Lindner PG, Bengtsson A, Tidebrant G, et al. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol* 1994;3:103-8.

369. Hagenthau P, Wagner HJ, Stinner B, Klose KJ. Die Wertigkeit der Kolondoppelkontrastuntersuchung bei unzureichender koloskopischer Diagnostik. *Radiologe* 1995;35(5):356-60.

370. Hagemuller E, Hartung G, Sturm J, Diezler P, Queisser W. [Adjuvant radiochemotherapy with 5-FU and folinic acid in Dukes stage B and C rectum carcinoma: an interim analysis]. [German]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie - Supplement - Kongressband* 1998;115:1397-9.

- 6544  
6545  
6546  
6547  
6548  
6549  
6550  
6551  
6552  
6553  
6554  
6555  
6556  
6557  
6558  
6559  
6560  
6561  
6562  
6563  
6564  
6565  
6566  
6567  
6568  
6569  
6570  
6571  
6572  
6573  
6574  
6575  
6576  
6577  
6578  
6579  
6580  
6581  
6582  
6583  
6584  
6585  
6586  
6587  
6588  
6589  
6590  
6591  
6592  
6593  
6594  
6595  
6596  
6597  
6598  
6599  
6600  
6601  
6602  
6603  
6604  
6605  
6606  
6607  
6608  
6609  
6610  
6611  
6612  
6613  
6614  
6615  
6616  
6617
371. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995;196:471-8.
  372. Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, Ping J, Nivatvongs S. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? *Dis Colon Rectum*. 2005 Mar;48(3):429-37
  373. Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC, et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiology* 2002;225:137-142. < /A >
  374. Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 1998;41:979-83.
  375. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, Cunningham D, Van Cutsem E, Hoff PM, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2118-23. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2090.
  376. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8671-8.
  377. Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4544-50. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1249.
  378. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465-71.
  379. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005;237(3):893-904.
  380. Halligan S, Lilford RJ, Wardle J, Morton D, Rogers P, Wooldrage K, et al. Design of a multicentre randomized trial to evaluate CT colonography versus colonoscopy or barium enema for diagnosis of colonic cancer in older symptomatic patients: the SIGGAR study. *Trials*. 2007 Oct 27;8:32.
  381. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013 Feb 13. doi:pii: S0140-6736(12)62124-2
  382. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer. *Oncologist* 2012;17:1439-49
  383. Han JG, Wang ZJ, Wei GH, Gao ZG, Yang Y, Zhao BC. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg* 2012 Sep;204(3):274-82
  384. Hanna NN, Onukwugha E, Choti MA, Davidoff AJ, Zuckerman IH, Hsu VD, et al. Comparative analysis of various prognostic nodal factors, adjuvant chemotherapy and survival among stage III colon cancer patients over 65 years: an analysis using surveillance, epidemiology and end results (SEER)-Medicare data. *Colorectal Dis*. 2012 Jan;14(1):48-55.
  385. Harewood GC. Relationship of colonoscopy completion rates and endoscopist features. *Dig Dis Sci* 2005;50:47-51.
  386. Hariharan D, Constantinides V, Kocher HM, Tekkis PP. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of patients with resectable colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Am J Surg*. 2012 Jul;204(1):84-92.
  387. Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. *Cancer* 1996; 78:1639-45.
  388. Harris JE, Ryan L, Hoover HC Jr, Stuart RK, Oken MM, Benson AB 3rd, et al. Adjuvant active specific immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5283. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):148-57.
  389. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, VanderZwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Hum Pathol* 1995;26:31-8.
  390. Harten WH van, Noort O van, Warmerdam R, Hendricks H, Seidel E. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. *Int J Rehabil Res* 1998;21:247-57.
  391. Hartley JE, Kumar H, Drew PJ, Heer K, Avery GR, Duthie GS, et al. Laparoscopic ultrasound for the detection of hepatic metastases during laparoscopic colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43:320-4.
  392. Hartmann D, Bassler B, Schilling D, Pfeiffer B, Jakobs R, Eickhoff A, et al. Incomplete conventional colonoscopy: magnetic resonance colonography in the evaluation of the proximal colon. *Endoscopy* 2005;37(9):816-20.
  393. Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M, Yamamoto S, Kitajima M. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surg Endosc* 2003;17(4):636-40.
  394. Hassan C, Zullo A, Risio M, Rossini FP, Morini S. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2005 Aug;48(8):1588-96.
  395. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, Cooper R, Melcher A, Crellin A, et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol*. 2009 Aug;92(2):210-4. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.007. Epub 2009 May 4.
  396. Haward RA, Morris E, Monson JR, Johnston C, Forman D. The long term survival of rectal cancer patients following abdominoperineal and anterior resection: results of a population-based observational study. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Feb;31(1):22-8.
  397. Hazard LJ, Shrieve DC, Sklow B, Pappas L, Boucher KM. Local Excision vs. Radical Resection in T1-2 Rectal Carcinoma: Results of a Study From the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. *Gastrointest Cancer Res*. 2009 May;3(3):105-14.
  398. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):672-80. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8135. Epub 2008 Dec 29.
  399. Heijstek, J. et al. Namens de Projectgroep. Blauwdruk vaste contactpersoon in de oncologische keten. *Cancer Center UMCU*. Op 27 februari 2013 ontleend aan: [http://www.umcutrecht.nl/NR/rdonlyres/CC31753A-8B6E-4E88-AC10-85DFAB9F19D7/32189/UMCUtrechtCancerCenter\\_brochure\\_vastecontactpersoo.pdf](http://www.umcutrecht.nl/NR/rdonlyres/CC31753A-8B6E-4E88-AC10-85DFAB9F19D7/32189/UMCUtrechtCancerCenter_brochure_vastecontactpersoo.pdf)
  400. Heinemann V et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: a randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wildtype KRAS (exon2) metastatic colorectal cancer patients. *Proc ECCO/ESMO/ESTRO European Cancer Congress 2013b;abstract LBA17*
  401. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wildtype metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *Proc ASCO 2013a;abstract #LBA3506]*



- 6618  
6619  
6620  
6621  
6622  
6623  
6624  
6625  
6626  
6627  
6628  
6629  
6630  
6631  
6632  
6633  
6634  
6635  
6636  
6637  
6638  
6639  
6640  
6641  
6642  
6643  
6644  
6645  
6646  
6647  
6648  
6649  
6650  
6651  
6652  
6653  
6654  
6655  
6656  
6657  
6658  
6659  
6660  
6661  
6662  
6663  
6664  
6665  
6666  
6667  
6668  
6669  
6670  
6671  
6672  
6673  
6674  
6675  
6676  
6677  
6678  
6679  
6680  
6681  
6682  
6683  
6684  
6685  
6686  
6687  
6688  
6689  
6690  
6691  
6692
402. Heintz A, Morschel M, Junginger T. Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 1998;12:1145-8.
  403. Helgeson VS, Cohen S, Schulz R, Yasko J. Education and peer discussion group interventions and adjustment to breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:340-7.
  404. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg* 2003;237:686-91.
  405. Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Fujita S, van der Werf WJ, Howard RJ. Hepatic vein reconstruction for resection of hepatic tumors. *Ann Surg* 2002;235:850-858.
  406. Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Jr, Fujita S, Howard RJ. Combined resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy. *Ann Surg* 2004;239:712-9.
  407. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3687-94. doi: 10.1200/JCO.2010.28.5643. Epub 2010 Jun 21.
  408. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001 Jan 1;19(1):164-70.
  409. Herfarth KK, Debus J. Stereotactic radiation therapy for liver metastases. *Chirurg* 2005 Jun;76(6):564-9.
  410. Hermanek P, Junginger T. The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery. *Tech Coloproctol* 2005;9:193-9.
  411. Hewitt PM, Ip SM, Kwok SP, Somers SS, Li K, Leung KL et al. Laparoscopic-assisted vs. open surgery for colorectal cancer: comparative study of immune effects. *Dis Colon Rectum* 1998;41(7):901-9.
  412. Hind D, Tappenden P, Tumur I, Eggington S, Sutcliffe P, Ryan A. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltirexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic valuation (review of guidance no. 33). NHS R&D HTA program, January 2005.
  413. Ho Y, Tan H, Tan M. Biofeedback therapy for bowel dysfunction following low anterior resection. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 1997 26(3): 299-302.
  414. Ho YH. Postanal sphincter repair for anterior resection anal sphincter injuries: report of three cases. *Dis Colon Rectum* 2001 44(8): 1218-1220.
  415. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3523-9. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4138.
  416. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2001;19(8) :2282-92.
  417. Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, Hannigan JF Jr, Rayner A, Ignoffo RJ, et al. A randomised trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial fluorouridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1989; 7:1646-54.
  418. Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B. Tumour location and the effects of preoperative radiotherapy in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88:839-43.
  419. Holzer B, Rosen HR, Zaglmaier W, Klug R, Beer B, Novi G, et al. Sacral nerve stimulation in patients after rectal resection--preliminary report. *J Gastrointest Surg* 2008 12(5): 921-5.
  420. Hoyer M, Roed H, Traberg HA, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):823-30.
  421. <http://www.iknl.nl>
  422. Hung GU, Shiau YC, Tsai SC, Chao TH, Ho YJ, Kao CH. Value of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001;21:1375-8.
  423. Hunt T, Flowerdew A, Birch S, Williams JD, Mullee MA, Taylor I. Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1990;77:779-82.
  424. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2009 Jun;197(6):728-36.
  425. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
  426. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18:1004-12
  427. Ike H, Shimada H, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Tanaka K. Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89:1164-116.
  428. Imamura H, Kawasaki S, Miyagawa S, Ikegami T, Kitamura H, Shimada R. Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver. *Surgery* 2000; 127:528-35.
  429. Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 1999 ;29:1099-105.
  430. Impact (no Authors listed). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995 Apr 15;345(8955):939-44.
  431. IMPACT-B2. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1356-63.
  432. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 6;97(13):981-9.
  433. Inoue H, Kobayashi H, Itoh Y, Shinohara S. Treatment of liver metastases by arterial injection of adriamycin/mitomycin C lipiodol suspension. *Acta Radiol* 1989;30:603-8.
  434. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:238-44.
  435. Inspectie voor de Gezondheidszorg [IGZ]. (2009). Zorgketen voor kankerpatiënten moet verbeteren. Onderzoek naar de kwaliteit van de oncologische zorgketen voor patiënten die worden behandeld met radiotherapie. Op 1 april 2010 ontleend aan <http://www.igz.nl/publicaties/rapporten/1772323/zorgketen-kankerpatiënten>
  436. Integraal kankercentrum Amsterdam (2008). Thema: Revalidatie en Nazorg, Vernieuwen nazorg & nacontrole. Op 19 oktober 2009 ontleend aan [http://www.ikcnet.nl/IKA/thema\\_s/revalidatie/index.php](http://www.ikcnet.nl/IKA/thema_s/revalidatie/index.php)
  437. Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991;67:1097-117.

- 6693  
6694  
6695  
6696  
6697  
6698  
6699  
6700  
6701  
6702  
6703  
6704  
6705  
6706  
6707  
6708  
6709  
6710  
6711  
6712  
6713  
6714  
6715  
6716  
6717  
6718  
6719  
6720  
6721  
6722  
6723  
6724  
6725  
6726  
6727  
6728  
6729  
6730  
6731  
6732  
6733  
6734  
6735  
6736  
6737  
6738  
6739  
6740  
6741  
6742  
6743  
6744  
6745  
6746  
6747  
6748  
6749  
6750  
6751  
6752  
6753  
6754  
6755  
6756  
6757  
6758  
6759  
6760  
6761  
6762  
6763  
6764  
6765  
6766  
6767
438. Isbister WH, al-Sanea O. The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery. *J R Coll Surg Edinb*. 1996 Aug;41(4):232-4.
  439. Issa N, Murrinkas A, Powsner E, Dreznick Z. Long-term outcome of local excision after complete pathological response to neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer. *World J Surg*. 2012 Oct;36(10):2481-7.
  440. Ito K, Yamaguchi A, Miura K, Kato T, Baba S, Matsumoto S, et al. Oral adjuvant chemotherapy with capecitabine (HCFU) for colorectal cancer: five-year followup. Tokai HCFU Study Group - third study on colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1996;63:107-11.
  441. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 1;20(19):3992-8.
  442. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144-50.
  443. Jacobsen PB, Ransom S. Implementation of NCCN Distress Management Guidelines by Member Institutions. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Jan;5(1):99-103.
  444. Jaeck D, Bachelier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg* 1997;84:977-80.
  445. Jaeck D, Bachelier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2003;185:221-9.
  446. Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1007-11.
  447. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132:505-10.
  448. Jansen SJT. Dokter, wat vindt u?, de patiënt helpen beslissen. *Kanker bij de oudere patiënt: wat is er anders. Boerhaavecursus*, 2002:21-36.
  449. Janssen MH, Öllers MC, van Stiphout RG, Riedl RG, van den Bogaard J, Buijsen J, et al. PET-based treatment response evaluation in rectal cancer: prediction and validation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):871-6. doi: 0.1016/j.ijrobp.2010.11.038. Epub 2011 Mar 5.
  450. Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J, Dougherty E, DeMatteo RP, Blumgart LH, et al. A clinical scoring system predicts the yield of diagnostic laparoscopy in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Cancer* 2001;91:1121-8.
  451. Jarrett ME, Matzel KE, Stösser M, Christiansen J, Rosen H, Kamm MA. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence following a rectosigmoid resection for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005;20(5): 446-51.
  452. Jatzko GR, Lisborg PH, Stettner HM, Klimpfing MH. Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma--a survival analysis. *Eur J Cancer* 1995;31A:41-6.
  453. Jefferey M, Hickey BE, Hider PN. Follow up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Retrieved October 1, 2009 from: [http://scripts.hro.nl/cgi-bin/nph-proxy.cgi/000000A/http/www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002200/pdf\\_fs.html](http://scripts.hro.nl/cgi-bin/nph-proxy.cgi/000000A/http/www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002200/pdf_fs.html)
  454. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane review). *The Cochrane Library Issue 1 Oxford; Update Software; 2003.*
  455. Jehn CF, Böning L, Kröning H, Possinger K, Lüftner D. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;106:274-8.
  456. Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 2001;84:48-51.
  457. Jensch S, Bipat S, Peringa J, de Vries AH, Heutinck A, Dekker E, et al. CT colonography with limited bowel preparation: prospective assessment of patient experience and preference in comparison to optical colonoscopy with cathartic bowel preparation. *Eur Radiol*. 2010 Jan;20(1):146-56. doi: 10.1007/s00330-009-1517-0. Epub 2009 Jul 23.
  458. Jeyarajah S, Adams K, Higgins L, Ryan S, Leather A, Papagrigoriadis S. Prospective evaluation of a Colorectal Cancer Nurse Follow-up Clinic. *Colorectal Dis*. 2011 Jan;13(1):31-8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02027.x.
  459. Jiang HC, Liu LX, Piao DX, Xu J, Zheng M, Zhu AL, et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers. *World J Gastroenterol* 2002;8:624-30.
  460. John TG, Greig JD, Crosbie JL, Miles WF, Garden OJ. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. *Ann Surg* 1994;220:711-9.
  461. Johnson LB, Krebs TL, Van Echo D, Plotkin JS, Njoku M, Wong JJ, et al. Cytoablative therapy with combined resection and cryosurgery for limited bilobar hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1997;174:610-3.
  462. Johnson R, Marsh R, Corson J, Seymour K. A comparison of two methods of palliation of large bowel obstruction due to irremovable colon cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004 Mar;86(2):99-103.
  463. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998;85:1058-60.
  464. Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Cancer*. 2000 82(11):1789-94.
  465. Jouret-Mourin A. Recommendations for pathological examination and reporting for colorectal cancer. *Belgian consensus. Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:40-5.
  466. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 1;21(1):60-5.
  467. Kabbinavar F, Schultz J, McLeod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;16:3697-705.
  468. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 (B)23(16):3706-12.
  469. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, et al. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009;27:199-205.
  470. Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, Chrischilles EA, Schrag D, Ayanian JZ, et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1037-45.
  471. Kaiser AM, Kang JC, Chan LS, Vukasin P, Beart RW, Jr. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004;14(6):329-34.
  472. Kalady MF, Sanchez JA, Manilich E, Hammel J, Casey G, Church JM. Divergent oncogenic changes influence survival differences between colon and rectal adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jun;52(6):1039-45. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819edbd4.

6768  
6769  
6770  
6771  
6772  
6773  
6774  
6775  
6776  
6777  
6778  
6779  
6780  
6781  
6782  
6783  
6784  
6785  
6786  
6787  
6788  
6789  
6790  
6791  
6792  
6793  
6794  
6795  
6796  
6797  
6798  
6799  
6800  
6801  
6802  
6803  
6804  
6805  
6806  
6807  
6808  
6809  
6810  
6811  
6812  
6813  
6814  
6815  
6816  
6817  
6818  
6819  
6820  
6821  
6822  
6823  
6824  
6825  
6826  
6827  
6828  
6829  
6830  
6831  
6832  
6833  
6834  
6835  
6836  
6837  
6838  
6839  
6840  
6841  
6842

473. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol*. 2005 Jun;16(6):869-77. Epub 2005 Apr 26.

474. Kamel IR, Cohade C, Neyman E, Fishman EK, Wahl RL. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdom Imaging* 2004; 29:663-6.

475. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jul;11(7):637-45.

476. Kantorová I, Lipská L, Belohlávek O, Visokai V, Trubač M, Scheiderová M. Routine 18F-FDG-PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 2003;44:1784-8.

477. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.

478. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1757-65. doi: 10.1056/NEJMoa0804385.

479. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Mar 1;67(3):793-8.

480. Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol* 2006 Apr;16(2):77-84.

481. Keating J, Lolohea S, Kenwright D. Pathology reporting of rectal cancer: a national audit. *N Z Med J* 2003;116:U514.

482. Keeling AN, Slattery MM, Leong S, McCarthy E, Susanto M, Lee MJ, et al. Limited-preparation CT colonography in frail elderly patients: a feasibility study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 May;194(5):1279-87. doi: 10.2214/AJR.09.2896.

483. Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19-23.

484. Kelley RK, Van Bebber SL, Phillips KA, Venook AP. Personalized medicine and oncology practice guidelines: a case study of contemporary biomarkers in colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 Jan;9(1):13-25. Review.

485. Kemeny N, Cohen A, Seiter K, Conti JA, Sigurdson ER, Tao Y, et al: Randomized trial of hepatic arterial floxuridine, mitomycin and carmustine versus floxuridine alone in previously treated patients with liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:330-5.

486. Kemeny N, Daly J, Reichmann B, Geller N, Botet J, Oderman P. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987;107:459-65.

487. Kemeny N, Gonen M, Sullivan D, Schwartz L, Benedetti F, Saltz L, et al. Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2687-95

488. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:2039-48.

489. Kennedy ED, Schmocker S, Victor C, Baxter NN, Kim J, Brierley J, McLeod RS. Do patients consider preoperative chemoradiation for primary rectal cancer worthwhile? *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):2853-62. doi: 10.1002/cncr.25842. Epub 2011 Jan 10.

490. Kennelly RP, Heeney A, White A, Fennelly D, Sheahan K, Hyland JM, et al. A prospective analysis of patient outcome following treatment of T3 rectal cancer with neo-adjuvant chemoradiotherapy and transanal excision. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(6):759-64.

491. Kerr D, McArdle C, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2003;361:368-73.

492. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5254-60. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7857. Epub 2008 Oct 14.

493. Kessels RP. Patients' memory for medical information. *J R Soc Med* 2003;96:219-22.

494. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002;89(9):1096-1102.

495. Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: evidence, models and interventions. *Patient Educ Couns* 2006;61:319-41.

496. Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer* 2002;38(7):986-99.

497. Kim E, Hwang JM, Garcia-Aguilar J. Local excision for rectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2008 Nov;7(6):376-85. doi: 10.3816/CCC.2008.n.050.

498. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*. 2004 Oct;52(1):78-83.

499. Kim JH, Czernin J, Ien-Auerbach MS, Halpern BS, Fueger BJ, Hecht JR et al. Comparison between 18F-FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46:587-95.

500. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*. 2011 Jul;81(1):25-34.

501. Kim KH, Yu CS, Yoon YS, Lim SB, Kim JC. Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2011;54(9): 1107-13.

502. Kim MN, Kang JM, Yang JI, Kim BK, Im JP, Kim SG, et al. Clinical features and prognosis of early colorectal cancer treated by endoscopic mucosal resection. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. [Journal Article]. 2011 Nov 2011;26(11):1619-25.

503. Kim MS, Kang JK, Cho CK, Choi CW, Seo YS, Hwang DY, et al. Three-fraction stereotactic body radiation therapy for isolated liver recurrence from colorectal cancer. *Tumori* 2009 Jul;95(4):449-54

504. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology*. 2009 Oct;253(1):116-25. doi: 10.1148/radiol.2532090027.

505. Kim SH, Milsom JW, Church JM, Ludwig KA, Garcia-Ruiz A, Okuda J, Fazio VW. Perioperative tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 1997 Oct;11(10):1013-6.

506. Kim SH, Milsom JW, Gramlich TL, Toddy SM, Shore GI, Okuda J et al. Does laparoscopic vs. conventional surgery increase exfoliated cancer cells in the peritoneal cavity during resection of colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998;41(8):971-8.

507. King PM. Open versus laparoscopic surgery for colorectal cancer: a randomised study embedded within an enhanced recovery programme (unpublished).

508. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224:748-56.

- 6843  
6844  
6845  
6846  
6847  
6848  
6849  
6850  
6851  
6852  
6853  
6854  
6855  
6856  
6857  
6858  
6859  
6860  
6861  
6862  
6863  
6864  
6865  
6866  
6867  
6868  
6869  
6870  
6871  
6872  
6873  
6874  
6875  
6876  
6877  
6878  
6879  
6880  
6881  
6882  
6883  
6884  
6885  
6886  
6887  
6888  
6889  
6890  
6891  
6892  
6893  
6894  
6895  
6896  
6897  
6898  
6899  
6900  
6901  
6902  
6903  
6904  
6905  
6906  
6907  
6908  
6909  
6910  
6911  
6912  
6913  
6914  
6915  
6916  
6917
509. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986;10:803-8.
  510. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:666-9.
  511. Kjeldsen BJ, Thorsen H, Whalley D, Kronborg O. Influence of follow-up on health-related quality of life after radical surgery for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(5):509-15.
  512. Klein Poelhuis EH, Schadé E, Kiezebrink ML, Pruyt JFA, Razenberg PPA, Wijnberg AES. Bewaakte overgangen; continuïteit in de zorg voor patiënten met kanker. Eindhoven: IKZ, 1997.
  513. Knaebel HP, Koch M, Feise T, Benner A, Kienle P. Diagnostics of rectal cancer: endorectal ultrasound. *Recent Results Cancer Res.* 2005;165:46-57.
  514. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, Vink-Börger ME, Tol J, Teerenstra S, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2011 Mar 15;104(6):1020-6. doi: 10.1038/bjc.2011.26. Epub 2011 Mar 1
  515. Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:1090-6.
  516. Koch SM, Rietveld MP, Govaert B, van Gemert WG, Baeten CG. Retrograde colonic irrigation for faecal incontinence after low anterior resection. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(9):1019-22.
  517. Kocha W, Maroun J, Jonker D, Rumble RB, Zuraw L. Oral capecitabine in the first line treatment of metastatic colorectal cancer. 1. A clinical practice guideline & 2. a systematic review. *Cancer Care Ontario*, February 2005.
  518. Kodaira S. Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for rectal cancer. *Oncology* 1997;11:40-3.
  519. Köhne CH. Current stages of adjuvant treatment of colon cancer. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23 Suppl 10:x71-6.
  520. Köhne, CH, Van Cutsem E, Wils JA et al Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC GI Group study 40986. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22 254-Abstract 1018.
  521. Kok E de, Garssen B, Kuiper B, Visser A, Honing, C. Signaleringslijst helpt onderdiagnostiek van psychosociale problemen voorkomen. *Oncologica*, 2009; 4:36-9.
  522. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002;137:833-40.
  523. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2001; 181:153-9.
  524. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001; 34:267-72
  525. Kolfschoten NE, van Leersum NJ, Gooiker GA, Marang van de Mheen PJ, Eddes EH, Kievit J, et al. Successful and Safe Introduction of Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery in Dutch hospitals. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):916-21. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825d0f37.
  526. Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. The contribution of follow-up programs in the reduction of mortality of rectal cancer recurrences. *Dig Surg* 2001;18:403-8.
  527. Kondo H, Kanematsu M, Hoshi H, Murakami T, Kim T, Hori M, et al. Preoperative detection of malignant hepatic tumors: comparison of combined methods of MR imaging with combined methods of CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:947-54
  528. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkooop AH, Erdkamp FL et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42.
  529. Koopman M, Punt CJ. Chemotherapy, which drugs and when. *Eur J Cancer* 2009;45(suppl1):50-6
  530. Koopman M, Seymour MT, Punt CJ. The CAIRO and FOCUS studies: which lesson is to be learned? *Oncologist.* 2009 Feb;14(2):192-3; author reply 194-6. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0247.
  531. Koopman M, Simkens LH, ten Tije AJ et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Proc ASCO* 2013;abstract # 3502
  532. Koopman M, Venderbosch S, Nagtegaal ID, van Krieken JH, Punt CJ. A review on the use of molecular markers of cytotoxic therapy for colorectal cancer, what have we learned? *Eur J Cancer.* 2009 Jul;45(11):1935-49. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.023. Epub 2009 May 25.
  533. Koppenol-van Hooijdonk M, van Boxtel R. De bespreekbaarheid van ziekte en een naderende dood bij niet-westerse patiënten. *Ned Tijdschr Palliat Zorg* 2002;3:65-9.
  534. Körner H, Søreide K, Stokkeland PJ, Søreide JA. Systematic follow-up after curative surgery for colorectal cancer in Norway: a population-based audit of effectiveness, costs, and compliance. *J Gastrointest Surg* 2005;9(3):320-8.
  535. Kornprat P, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Arch Surg.* 2007 Nov;142(11):1087-92.
  536. Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, Fata F, Fong Y. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;86:229-35.
  537. Kronborg O. Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomized trial of emergency colostomy versus resection. *Int J Colorectal Dis* 1995;10(1):1-5.
  538. Kronborg O. Emergency colorectal surgery in perforated sigmoid diverticulitis and obstructive carcinoma of the left colon. *Seminars-in-Colon-and-Rectal-Surgery.* 2002;13:1-95.
  539. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand H, Collins R, Bear R, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
  540. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26:1176-18.
  541. Kuhry E, Schwenk W, Gausset R, Romild U, Bonjer J. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2008 Oct;34(6):498-504
  542. Kundel Y, Brenner R, Purim O, Peled N, Idelevich E, Fenig E et al. Is local excision after complete pathological response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer an acceptable treatment option? *Dis Colon Rectum.* 2010 Dec;53(12):1624-31
  543. Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH, Liu MC, Jian JJ, Chen CM, et al. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum.* 2005 Jan;48(1):23-8.
  544. Kuvshinov BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery* 2002;132:605-11.
  545. Kwok SP, Lau WY, Leung KL, Liew CT, Li AK. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1996;83:969-72.

- 6918  
6919  
6920  
6921  
6922  
6923  
6924  
6925  
6926  
6927  
6928  
6929  
6930  
6931  
6932  
6933  
6934  
6935  
6936  
6937  
6938  
6939  
6940  
6941  
6942  
6943  
6944  
6945  
6946  
6947  
6948  
6949  
6950  
6951  
6952  
6953  
6954  
6955  
6956  
6957  
6958  
6959  
6960  
6961  
6962  
6963  
6964  
6965  
6966  
6967  
6968  
6969  
6970  
6971  
6972  
6973  
6974  
6975  
6976  
6977  
6978  
6979  
6980  
6981  
6982  
6983  
6984  
6985  
6986  
6987  
6988  
6989  
6990  
6991  
6992
546. Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011;22:1236-42.
  547. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2224-9.
  548. Laforest A, Bretagnol F, Mouazan AS, Maggiori L, Ferron M, Panis Y. Functional disorders after rectal cancer resection: Does a rehabilitation programme improve anal continence and quality of life? *Colorectal Dis* 2012;14(10):1231-7.
  549. Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SM, Kessels AG, de Bruïne AP, Kwee HW et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? *Radiology*. 2009 Jul;252(1):81-91. doi: 10.1148/radiol.2521081364.
  550. Lahaye MJ, Engelen SME, Nelemans PJ, Beets GL et al. Imaging for predicting the risk factors - the circumferential resection margin and nodal disease - of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MRI* 2005; 26:259-68.
  551. Lal R, Dickson J, Cunningham D, Chau I, Norman AR, Ross PJ, et al. A randomized trial comparing defined-duration with continuous irinotecan until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004 Aug 1;22(15):3023-31
  552. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ, Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000; 135:473-9.
  553. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FC, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug;18(8):2224-31. doi: 10.1245/s10434-011-1607-5. Epub 2011 Feb 23.
  554. Lange MM (2009). Long Term Outcome of Rectal Cancer Treatment. *Universiteit Leiden, Proefschrift*.
  555. Lange MM, Dulk M den, Bossema ER, Maas CP, Peeters KC, Rutten HJ, et al. Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1278-84.
  556. Lange MM, Maas GP, Marijnen CAM, Wiggers T, Rutten HJ, Klein Kranenbarg E, et al. Urinary dysfunctioning after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Br J Surg*. 2008 Aug;95(8):1020-8. doi: 10.1002/bjs.6126.
  557. Lange MM, Marijnen CAM, Maas CP, Putter H, Rutten HJ, Stiggelhout AM, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009 Jun;45(9):1578-88. doi: 10.1016/j.ejca.2008.12.014. Epub 2009 Jan 13.
  558. Lange MM, Van de Velde CJH. Faecal and urinary Incontinence after Multimodality Treatment of Rectal Cancer. Description of a case. *Public library of Science* 2008, (5), 1436-1438. Op 19 oktober 2009 ontleend aan <http://plosjournal.deepdyve.com/search?author=Marilyne+M%2C+Lange>
  559. Langer C, Liersch T, Suss M, Siemer A, Markus P, Ghadimi BM, et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:222-9.
  560. Law WL, Choi HK, Chu KW. Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing primary left-sided colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90(11):1429-33.
  561. Law WL, Choi HK, Lee YM, Chu KW. Palliation for Advanced Malignant Colorectal Obstruction by Self-Expanding Metallic Stents: Prospective Evaluation of Outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1-43.
  562. Lax I, Blomgren H, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* 1994;33(6):677-83
  563. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2912-9.
  564. Lee JH, Lee JH, Ahn JH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2002;20:1751-8.
  565. Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. *Ann Surg Innov Res*. 2012 Jul 30;6(1):5. doi: 10.1186/1750-1164-6-5.
  566. Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Iwasa R. Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg* 1993;17:109-15.
  567. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1585-91.
  568. Lee SH, Hernandez-de-Anda E, Finne CO, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. The effect of circumferential tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2249-57.
  569. Lee W, Lee D, Choi S et al. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg Endosc* 2003; 17:1283-7.
  570. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42(8):945-9.
  571. Lehnert T, Knaebel HP, Duck M, Bulzebruck H, Herfarth C. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 1999; 86:241-3.
  572. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg*. 2002 Feb;235(2):217-25.
  573. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2059-64.
  574. Lemmens VEPP, Coebergh JWW. Epidemiologie van colorectale tumoren. *IKR Bulletin* 2006; 30 (december):4-7.
  575. Lencioni R, Donati F, Cioni D et al. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-phase spiral CT, and spiral CT during arterial portography. *MAGMA* 1998;7:76-87.
  576. Lencioni R, Goletti O, Armillotta N, Paolicchi A, Moretti M, Cioni D, et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol* 1998;8:1205-11.
  577. Lencioni R. Lencioni R for the Tumor Radiofrequency Ablation Italian Network (TRAIN). Long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases. *Radiology*, in press.
  578. Leone F, Artale S, Marino D, Cagnazzo C, Cascinu S, Pinto C, et al. Panitumumab in combination with infusional oxaliplatin and oral capecitabine for conversion therapy in patients with colon cancer and advanced liver metastases. The MetaPan study. *Cancer*. 2013 Oct 1;119(19):3429-35.
  579. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004;363(9416):1187-92.

- 6993  
6994  
6995  
6996  
6997  
6998  
6999  
7000  
7001  
7002  
7003  
7004  
7005  
7006  
7007  
7008  
7009  
7010  
7011  
7012  
7013  
7014  
7015  
7016  
7017  
7018  
7019  
7020  
7021  
7022  
7023  
7024  
7025  
7026  
7027  
7028  
7029  
7030  
7031  
7032  
7033  
7034  
7035  
7036  
7037  
7038  
7039  
7040  
7041  
7042  
7043  
7044  
7045  
7046  
7047  
7048  
7049  
7050  
7051  
7052  
7053  
7054  
7055  
7056  
7057  
7058  
7059  
7060  
7061  
7062  
7063  
7064  
7065
580. Levy BF, Scott MJ, Fawcett W, Fry C, Rockall TA. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg*. 2011 Aug;98(8):1068-78. doi: 10.1002/bjs.7545. Epub 2011 May 17.
  581. Levy BF, Scott MJ, Fawcett WJ, Day A, Rockall TA. Optimizing patient outcomes in laparoscopic surgery. *Colorectal Dis*. 2011 Nov;13 Suppl 7:8-11. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02770.x.
  582. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg*. 2012 Sep;99(9):1211-8. doi: 10.1002/bjs.8821.
  583. Li L, Liu LZ, Xie ZM, Mo YX, Zheng L, Ruan CM, et al. Multi-phasic CT arterial portography and CT hepatic arteriography improving the accuracy of liver cancer detection. *World J Gastroenterol* 2004; 10:3118-21.
  584. Liedenbaum MH, de Vries AH, Gouw CI, van Rijn AF, Bipat S, Dekker E, et al. CT colonography with minimal bowel preparation: evaluation of tagging quality, patient acceptance and diagnostic accuracy in two iodine-based preparation schemes. *Eur Radiol*. 2010 Feb;20(2):367-76.
  585. Liersch T, Langer C, Jakob C, Muller D, Ghadimi BM, Siemer A, et al. Praoperative Diagnostik beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (> or =T3 oder N+). Was leistet die Endosonographie gegenüber der Computertomographie im Staging und Restaging (nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie)? [Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma (> or =T3 or N+). What does endoluminal ultrasound achieve at staging and restaging (after neoadjuvant radiochemotherapy) in contrast to computed tomography?]. *Chirurg* 2003;74[3], 224-34.
  586. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2006 Apr 15;66(8):3992-5.
  587. Lim JF, Tang CL, Seow-Choen F, Heah SM. Prospective, randomized trial comparing intraoperative colonic irrigation with manual decompression only for obstructed left-sided colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(2):205-9.
  588. Lindner P, Fjalling M, Hafstrom L. Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia, tumour necrosis factor alpha and melphalan. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:179-85.
  589. Lindsey I, George B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil (Viagra) for erectile dysfunction after rectal excision for cancer and inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2012;45(6):727-32.
  590. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Law WL, Ng IO, Wong J. Hepatic resection for colorectal liver metastases: prospective study. *Hong Kong Med J* 2002;8:329-33.
  591. Liver Infusion Meta-analysis Group. Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies. *J.Natl.Cancer Inst*. 1997; 89(7): 497-505.
  592. LiverMetSurvey: International registry of liver metastases of colorectal cancer. <http://www.livermetsurvey.org>.
  593. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G; Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Aug;35(4):868-74.
  594. Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S. Liver metastases ;results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. *Radiology* 1991;179 :709-12.
  595. Lodge JP, Ammori BJ, Prasad KR, Bellamy MC. Ex vivo and in situ resection of inferior vena cava with hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2000 Apr;231(4):471-9.
  596. Lorenz M, Hottenrott C, Maier P, Reimann M, Inglis R, Encke A. Continuous regional treatment with fluoropyrimidines for metastases from colorectal carcinomas: influence of modulation with leucovorin. *Semin Oncol* 1992; 19:163-70.
  597. Lorenz M, Muller HH for the German Cooperative Group on Liver Metastases. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:243-54.
  598. Lorenz M, Muller HH, Staib-Sebler E, et al. Relevance of neoadjuvant and adjuvant treatment for patients with resectable liver metastases of colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:328-38.
  599. Loupakis F, et al. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFIRI + bevacizumab as 1st line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the phase III randomized TRIBE trial. *Proc ASCO GI 2013 (abstract)*
  600. Loupakis F, Schirripa M, Caparelli C, Funel N, Pollina L, Vasile E, et al. Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab. *Br J Cancer* 2013a;108:2549-56;
  601. Luglio G, Celentano V, Tarquini R, Sollazzo V, Giglio MC, Bucci L. Functional and oncological outcomes after transanal local excision for rectal cancer. A prospective study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2011;37 (12):S4.
  602. Luna Pérez P, Rodríguez RS, Alvarado I, Gutierrez-De-La BM, Labastida S. Prognostic significance of retrieved lymph nodes per specimen in resected rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Arch Med Research* 2003;34:281-6.
  603. Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A, Rodríguez-Ramírez S, Gutierrez-de-la-Barrera M, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. *J Surg Oncol* 2005;90:20-5.
  604. Lyass S, Zamir G, Matot I, Goitein D, Eid A, Jurim O. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 78:17-21.
  605. Maas, M., et al., Selection of rectal cancer patients eligible for local excision with lymph node specific contrast-enhanced MRI. *European Journal of Surgical Oncology*, 2010. 36 (9): p. 817-818.
  606. Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR Am.J Roentgenol*. 1999;173(3), 561-4.
  607. Mack MG, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Roggan A, et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001; 26:369-74.
  608. Maeda K, Inoue T, Yashiro M, Nishihara T, Nishiguchi Y, Hirakawa K. Successful treatment using a self-expandable metallic stent in the palliation for unresectable malignant obstruction of the colon and rectum. *Dig Endosc* 2004;16:4-336.
  609. Maeda K, Maruta M, Sato H, Masumori K, Matsumoto M. Effect of oral diazepam on anal continence after low anterior resection: a preliminary study. *Tech Coloproctol* 2002; 6(1): 15-8.
  610. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: Prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging* 2010;35(5):511-21.
  611. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995;130:1062-7.
  612. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990 May;107(5):521-7.

7066  
7067  
7068  
7069  
7070  
7071  
7072  
7073  
7074  
7075  
7076  
7077  
7078  
7079  
7080  
7081  
7082  
7083  
7084  
7085  
7086  
7087  
7088  
7089  
7090  
7091  
7092  
7093  
7094  
7095  
7096  
7097  
7098  
7099  
7100  
7101  
7102  
7103  
7104  
7105  
7106  
7107  
7108  
7109  
7110  
7111  
7112  
7113  
7114  
7115  
7116  
7117  
7118  
7119  
7120  
7121  
7122  
7123  
7124  
7125  
7126  
7127  
7128  
7129  
7130  
7131  
7132  
7133  
7134  
7135  
7136  
7137  
7138  
7139  
7140

613. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04) *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1349-55.
614. Manes G, de Bellis M, Fuccio L, Repici A, Masci E, Ardizzone S, et al. Endoscopic palliation in patients with incurable malignant colorectal obstruction by means of self-expanding metal stent: analysis of results and predictors of outcomes in a large multicenter series. *Arch Surg*. 2011 Oct;146(10):1157-62.
615. Mansour EG, Lefkopoulou M, Johnson R, Douglass H. A comparison of postoperative adjuvant chemotherapy, radiotherapy or combination therapy in potentially curable resectable rectal carcinoma. An ECOG study EST 4276 [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1991;10:154. Abstract 484.
616. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenburg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1311-20.
617. Marijnen CAM, Velde CJH, van de Putter H, Brink M, van den Maas CP, Martijn H, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1847-58.
618. Marinelli A, de Brauw LM, Beerman H, Keizer HJ, van Bockel JH, Tjaden URI. Isolated liver perfusion with mitomycin C in the treatment of colorectal cancer metastases confined to the liver. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:341-50.
619. Marinelli A, van Dierendonck JH, van Brakel GM, Irth H, Kuppen PJ, Tjaden UR, van de Velde CJ. Increasing the effective concentration of melphalan in experimental rat liver tumours: comparison of isolated liver perfusion and hepatic artery infusion. *Br J Cancer* 1991;64:1069-75.
620. Marsoni S; International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and leucovorin in stage B2 and C colon cancer. International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials Investigators. *Semin Oncol*. 2001 Feb;28(1 Suppl 1):14-9.
621. Martenson JA Jr, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3277-83.
622. Martin JK JR, O'Connell MJ, Wieand HS, Fitzgibbons RJ Jr, Mailliard JA, Rubin J, et al: Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1990;125:1022-7.
623. Martinez F, Kondylis P, Reilly J. Limitations of barium enema performed as an adjunct to incomplete colonoscopy. *Dis.Colon Rectum* 2005;48(10):1951-4.
624. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Kuhn R, Wolff S, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2002 May;34(5):385-90.
625. Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, Abe N, Mori T, Atomi Y, et al. Budding as a useful determinant of the optimal treatment for T1 rectal carcinomas. *Hepato-gastroenterology*. 2003 Mar-Apr;50(50):388-91.
626. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg*. 2009 Mar;249(3):420-5. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486
627. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jan 5;103(1):21-30. doi: 10.1093/jnci/djq456. Epub 2010 Dec 1.
628. Matsuda T, Yasutomi M, Kikuchi K, Kasai Y, Abe O, Kondo T et al. [Cooperative study of surgical adjuvant chemotherapy for colorectal cancer (third report): five-year results. Cooperative Study Group of Surgical Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer in Japan] *Gan To Kagaku Ryoho*. 1991 Mar;18(3):461-9.
629. Matsuo M, Kanematsu M, Inaba Y, Matsueda K, Yamagami T, Kondo H, et al. Pre-operative detection of malignant hepatic tumours: value of combined helical CT during arterial portography and biphasic CT during hepatic arteriography. *Clin Radiol* 2001; 56:138-45
630. Matsuo M, Kanematsu M, Itoh K, Maetani Y, Kondo H, et al. Detection of malignant hepatic tumors: comparison of gadolinium- and ferumoxide-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:637-43.
631. Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, Sugiyama M, Takahara T, Hachiya J, et al. Comparison between endorectal coil and pelvic phased-array coil magnetic resonance imaging in patients with anorectal tumor. *Am J Surg*. 2003 Apr; 185(4):328-32.
632. Matzel KE, Stadelmaier U, Bittorf B, Hohenfellner M, Hohenberger W. Bilateral sacral spinal nerve stimulation for fecal incontinence after low anterior resection. *Int J Colorectal Dis* 2002;17(6):430-4.
633. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2103-14. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2. Epub 2011 Jun 5.
634. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1555-63.
635. Mawdsley S, Glynn-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:745-52.
636. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am.Surg*. 1999;65(3):205-8.
637. McCloskey CA, Wilson MA, Hughes SJ, Eid GM. Laparoscopic colorectal surgery is safe in the high-risk patient: a NSQIP risk-adjusted analysis. *Surgery*. 2007 Oct;142(4):594-7; discussion 597.e1-2.
638. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990;25:267-70.
639. McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD, Walker S, Wang S, Lawrence TS. Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol* 1998 Jun;16(6):2246-52.
640. McKay A, Fradette K, Lipschitz J. Long-term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *HPB Surg*. 2009;2009:346863.
641. McLarty AJ, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC, Harmsen WS. Esophageal resection for cancer of the esophagus: long-term function and quality of life. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1568-72.
642. Meadows K, Morris CG, Rout WR, Zlotnicki RA, Hochwald SN, Marsh RD, et al. Preoperative radiotherapy alone or combined with chemotherapy followed by transanal excision for rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2006 Oct;29(5):430-4.
643. Meining A, von Delius S, Eames TM, Popp B, Seib HJ, Schmitt W. Risk factors for unfavorable outcomes after endoscopic removal of submucosal invasive colorectal tumors. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. [Journal Article]. 2011 Jul 2011;9(7):590-4.
644. Meisner S, Hensler M, Knop FK, West F, Wille-Jorgensen P. Self-expanding metal stents for colonic obstruction: experiences from 104 procedures in a single center. *Dis Colon Rectum* 2004;47(4):444-50.

- 7141  
7142  
7143  
7144  
7145  
7146  
7147  
7148  
7149  
7150  
7151  
7152  
7153  
7154  
7155  
7156  
7157  
7158  
7159  
7160  
7161  
7162  
7163  
7164  
7165  
7166  
7167  
7168  
7169  
7170  
7171  
7172  
7173  
7174  
7175  
7176  
7177  
7178  
7179  
7180  
7181  
7182  
7183  
7184  
7185  
7186  
7187  
7188  
7189  
7190  
7191  
7192  
7193  
7194  
7195  
7196  
7197  
7198  
7199  
7200  
7201  
7202  
7203  
7204  
7205  
7206  
7207  
7208  
7209  
7210  
7211  
7212  
7213  
7214  
7215
645. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998;187:620-5.
646. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, García-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1064-71.
647. Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006;45(7):831-7.
648. Mendez Romero A, Wunderink W, van Os RM, Nowak PJ, Heijmen BJ, Nuyttens JJ, et al. Quality of life after stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Apr 1;70(5):1447-52.
649. Mentges B, Buess G, Effinger G, Manncke K, Becker HD. Indications and results of local treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 1997 Mar;84(3):348-51.
650. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006 Oct 14;333(7572):779-82.
651. Meric F, Patt YZ, Curley SA, Chase J, Roh MS, Vauthey JN, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:490-5.
652. Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, Giacomelli L, Russo VM, Fassan M, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):965-71. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9539. Epub 2012 Feb 21.
653. Meta-analysis Group in Cancer. Alpha-interferon does not increase the efficacy of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2001;84:611-620.
654. Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J.Clin.Oncol*. 1998;16(1):301-8.
655. Meta-Analysis Group In Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Meta-Analysis Group in Cancer. J Natl Cancer Inst* 1996;88:252-8.
656. Metcalfe MS, Bridgewater FH, Mullin EJ, Maddern GJ. Useless and dangerous--fine needle aspiration of hepatic colorectal metastases. *BMJ* 2004;328:507-8.
657. Metcalfe MS, Close JS, Iswariah H, Morrison C, Wemyss-Holden SA, Maddern GJ. The value of laparoscopic staging for patients with colorectal metastases. *Arch Surg* 2003;138:770-2.
658. Metcalfe MS, Mullin EJ, Maddern GJ. Choice of surveillance after hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004; 139:749-54.
659. Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcino-embryonic antigen level: FDG PET-CT versus contrast enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Mar;194(3):766-71
660. Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995;14:101-8.
661. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003;30:3-360.
662. Middleton PF, Sutherland LM, Maddern GJ. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:270-84.
663. Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;187(1):46-54.
664. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Bollero P, Roselli M, Mineo D, et al. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:386-91
665. Ministry of Health. Colorectal cancer. MOH Clinical Practise Guidelines 2/2004. Ministry of Health, Singapore; 2004.
666. Mity E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4906-11.
667. Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh B, Kapoor R, et al. 18-FDG PET-CT in the evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA. *Nucl Med Comm* 2011; 32(9):789-93.
668. Mock V, Olsen M. Current management of fatigue and anemia in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003;19(4 suppl 2):36-41.
669. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990 Feb 8;322(6):352-8.
670. Mohiuddin M, Marks G, Bannon J. High-dose preoperative radiation and full thickness local excision: a new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Nov 15;30(4):845-9.
671. Mol L, Koopman M, van Gils CWM, Ottevanger PB, Punt CJ. Comparison of treatment outcome in metastatic colorectal cancer patients included in a clinical trial versus daily practice in The Netherlands. *Acta Oncol*. 2013 Jun;52(5):950-5.
672. Monges G, Piard F. Recommendations pour la redaction des comptes rendus anatomopathologiques des cancers colorectaux. [Recommendations for editing pathology reports of colorectal cancer]. *Ann Pathol* 1998;18:444-9.
673. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:80-5.
674. Moore JS, Cataldo PA, Osler T, Hyman NH. Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jul;51(7):1026-30; discussion 1030-1. doi: 10.1007/s10350-008-9337-x. Epub 2008 May 15
675. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, et al. Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104--a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):1050-8. doi: 10.1200/JCO.2010.31.1936. Epub 2011 Feb 7.
676. Morino M, Allaix ME, Caldart M, Scozzari G, Arezzo A. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc* 2011 25(11): 3683-90.
677. Morrin MM, Kruskal JB, Farrell RJ, Goldberg SN, McGee JB, Raptopoulos V. Endoluminal CT colonography after an incomplete endoscopic colonoscopy. *AJR Am.J Roentgenol*. 1999;172(4) :913-8.
678. Moulton C, Levine N, Law R, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol* 2011(29): suppl;abstr. 3520.
679. Moya P, Arroyo A, Soriano-Irigaray L, Frangi A, Candela Polo F, Calpena Rico R. Sacral nerve stimulation in patients with severe fecal incontinence after rectal resection. *Tech Coloproctol*. 2012 Jun;16(3):263-4
680. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 19;142(8):635-50.



- 7216  
7217  
7218  
7219  
7220  
7221  
7222  
7223  
7224  
7225  
7226  
7227  
7228  
7229  
7230  
7231  
7232  
7233  
7234  
7235  
7236  
7237  
7238  
7239  
7240  
7241  
7242  
7243  
7244  
7245  
7246  
7247  
7248  
7249  
7250  
7251  
7252  
7253  
7254  
7255  
7256  
7257  
7258  
7259  
7260  
7261  
7262  
7263  
7264  
7265  
7266  
7267  
7268  
7269  
7270  
7271  
7272  
7273  
7274  
7275  
7276  
7277  
7278  
7279  
7280  
7281  
7282  
7283  
7284  
7285  
7286  
7287  
7288  
7289
681. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002;89:1206-22.
  682. Müller H, Nakchbandi W, Chatzissavvidis I, Valek V. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and chemoembolization with melphalan in the treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2001 Nov;27(7):652-61.
  683. Muller-Engelmann M, Keller H, Donner-Banzhoff N, Krones T. Shared decision making in medicine: the influence of situational treatment factors. *Patient Educ Couns* 2011;82:240-6.
  684. Multicenter Study Research Support Non-U S Gov't]. 2011 Apr 2011;23(2):190-4.
  685. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation? *J Surg Oncol* 2001; 76:127-32.
  686. Murray A, Lourenco T, de Verteuil R, Hernandez R, Fraser C, McKinley A, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Health Technol Assess*. 2006 Nov;10(45):1-141, iii-iv.
  687. Mutsaerts EL, Van CF, Krause R, Borel Rinkes IH, Strobbe LJ, Prevoo W, et al. Initial experience with radiofrequency ablation for hepatic tumours in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:731-4.
  688. Nagakura S, Shirai Y, Suda T, Hatakeyama K. Multiple repeat resections of intra- and extrahepatic recurrences in patients undergoing initial hepatectomy for colorectal carcinoma metastases. *World J Surg* 2002; 26:141-7.
  689. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van deVelde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-7.
  690. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005; 23(36):9257-64.
  691. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*. 2002;20:1729-34.
  692. Nair RM, Siegel EM, Chen DT, Fulp WJ, Yeatman TJ, Malafa MP, et al. Long-term results of transanal excision after neoadjuvant chemoradiation for T2 and T3 adenocarcinomas of the rectum. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(10):1797-805; discussion 805-6.
  693. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2004 Dec;47(12):2055-63
  694. Naredi P, Oman M, Blind P, Lindner P, Gustavsson B, Hafström L. A comparison between hepatic artery ligation and portal 5-FU infusion versus 5-FU intra arterial infusion for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Jun;29(5):459-66.
  695. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:200-6.
  696. Nascimbeni R, Nivatvongs S, Larson DR, Burgart LJ. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1773-9.
  697. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, Temple LK, Shia J, Gonen M, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009 Apr;52(4):577-82. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181a0adb.
  698. Nationaal Programma Kankerbestrijding [NPK] (2004). Deel I. Visie en samenvatting NPK 2005-2010. Leens: Grafische Industrie De Marne.
  699. Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen. Nederlandse richtlijn coloscopie surveillance 2013.
  700. Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002;223(3):615-9.
  701. Nesbakken A, Nygaard K, Westerheim O, Lunde OC, Mala T. Audit of intraoperative and early postoperative complications after introduction of mesorectal excision for rectal cancer. *Eur J Surg* 2002;168:229-35.
  702. Neudecker J, Junghans T, Ziemer S, Raue W, Schwenk W. Prospective randomized trial to determine the influence of laparoscopic and conventional colorectal resection on intravascular fibrinolytic capacity. *Surg Endosc* 2003;17(1):73-7.
  703. NICE. Guidance for Commissioning Cancer Services. Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Research Evidence for the Manual Update. NICE 2004.
  704. NICE. Overview. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer. February 2005.
  705. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257:674-84
  706. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy of primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904-11.
  707. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996;77:1254-62.
  708. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
  709. 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, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; for the 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).
  710. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: long-term survival results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012; abstract 3508
  711. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P, et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol* 1994; 12:1491-6
  712. Norum J, Olsen JA. A cost-effectiveness approach to the Norwegian follow-up programme in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 1997;8(11):1081-7.
  713. Noter SL, Rothbarth J, Pijl ME, Keunen JE, Hartgrink HH, Tijl FG, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of uveal melanoma metastases confined to the liver. *Melanoma Res*. 2004;14:67-72.
  714. Nymann T, Jess P, Christiansen J. Rate and treatment of pelvic recurrence after abdominoperineal resection and low anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1995 Aug;38(8):799-802.
  715. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Oct 6;96(19):1420-5.

7290  
7291  
7292  
7293  
7294  
7295  
7296  
7297  
7298  
7299  
7300  
7301  
7302  
7303  
7304  
7305  
7306  
7307  
7308  
7309  
7310  
7311  
7312  
7313  
7314  
7315  
7316  
7317  
7318  
7319  
7320  
7321  
7322  
7323  
7324  
7325  
7326  
7327  
7328  
7329  
7330  
7331  
7332  
7333  
7334  
7335  
7336  
7337  
7338  
7339  
7340  
7341  
7342  
7343  
7344  
7345  
7346  
7347  
7348  
7349  
7350  
7351  
7352  
7353  
7354  
7355  
7356  
7357  
7358  
7359  
7360  
7361  
7362  
7363

116. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):246-50.

117. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med.* 1994;331(8):502-7.

118. O'Connor AM. Validation of a decisional conflict scale. *Med Decis Making* 1995;15:25-30.

119. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Trannberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38:619-26.

120. Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, Akerman M, Tranberg KG. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. *Br J Surg.* 2002 ;89:757-62.

121. Ohlsson B, Pålsson B. Follow-up after colorectal cancer surgery. *Acta Oncol* 2003;42(8):816-26.

122. Ohlsson B, Tranberg KG, Lundstedt C, Ekberg H, Hederstrom E. Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods. *Eur J Surg* 1993;159:275-281.

123. Oka S, Tanaka S, Kanao H, Ishikawa H, Watanabe T, Igarashi M, et al. Mid-term prognosis after endoscopic resection for submucosal colorectal carcinoma: summary of a multicenter questionnaire survey conducted by the colorectal endoscopic resection standardization implementation working group in Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Dig Endosc.* 2011 Apr;23(2):190-4.

124. Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg.* 2004 Dec;8(8):1032-9; discussion 9-40.

125. Oldhafer KJ, Lang H, Frerker M, Moreno L, Chavan A, Flemming P, et al. First experience and technical aspects of isolated liver perfusion for extensive liver metastasis. *Surgery* 1998;123:622-31.

126. Ong LJM, Hoos AM, Laarhoven FJ van, Molenaar S, Visser MRM. De arts als boodschapper. In: Haes JC de, Hoos AM, Everdingen JJ van (eds). *Communiceren met patiënten.* Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999:49-62.

127. Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997.

128. Ortega M, et al. Sacral nerve stimulation for the treatment of faecal incontinence after anterior resection. *Colorectal Disease* 2012;14: 29.

129. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2003 Oct;90(10):1240-3.

130. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1269-84.

131. Oudkerk M, van den Heuvel AG, Wielopolski PA, Schmitz PI, Borel Rinkes IH, Wiggers T. Hepatic lesions: detection with ferumoxide-enhanced T1-weighted MR imaging. *Radiology* 1997;203:449-56.

132. Ozkam E, Soydal C, Araz M, Kir KM, Ibis E. The role of (18)F PET-CT in detecting colorectal cancer recurrence in patients with elevated CEA level. *Nucl Med Comm* 2012; 33(4): 395-402.

133. Pachler J, Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004323.

134. Pahlman L, Bujko K, Rutkowski A, Michalski W. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of less than 1 cm in patients with low-lying rectal cancer: a systematic review and commentary. *Colorectal Dis* 2013 Jan 19. doi: 10.1111/codi.12120. [Epub ahead of print]

135. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 1990 Feb;211(2):187-95.

136. Palermo JA, Richards F, Lohman KK, Lovelace JV, Atkinson J, Case LD, et al. Phase II trial of adjuvant radiation and intraperitoneal 5-fluorouracil for locally advanced colon cancer: results with 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):725-33.

137. Palma P, Horisberger K, Joos A, Rothenhoefer S, Willeke F, Post S. Local excision of early rectal cancer: is transanal endoscopic microsurgery an alternative to radical surgery? *Rev Esp Enferm Dig.* 2009 Mar;101(3):172-8.

138. Pandor A, Eggington S, Paisley S, Tappenden P, Sutcliffe P. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006 Nov;10(41):iii-iv, xi-xiv,1-185.

139. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Kim PN, Won HJ, Kim JC. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jan;15(1):227-32.

140. Park JS, Kang SB, Kim DW, Namgung HW, Kim HL. The efficacy and adverse effects of topical phenylephrine for anal incontinence after low anterior resection in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(11):1319-24.

141. Park JW, Sohn DK, Hong CW, Han KS, Choi DH, Chang HJ, et al. The usefulness of preoperative colonoscopic tattooing using a saline test injection method with prepackaged sterile India ink for localization in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2008 Feb;22(2):501-5. Epub 2007 Aug 17

142. Park SH, Lee JH, Lee SS, Kim JC, Yu CS, Kim HC, et al. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut* 2012;61:1716-22.

143. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg* 2011 Apr;253(4):666-71.

144. Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2011 Sep;13(9):e252-65.

145. Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002;236:522-9.

146. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-22, discussion

147. Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5FU+LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of a randomized, multicenter, North American trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16 228a-Abstr 801.

148. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999;178:592-9.

149. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005 Sep 1;23(25):6199-206.

150. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4706-13. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055. Epub 2010 Oct 4

7364  
7365  
7366  
7367  
7368  
7369  
7370  
7371  
7372  
7373  
7374  
7375  
7376  
7377  
7378  
7379  
7380  
7381  
7382  
7383  
7384  
7385  
7386  
7387  
7388  
7389  
7390  
7391  
7392  
7393  
7394  
7395  
7396  
7397  
7398  
7399  
7400  
7401  
7402  
7403  
7404  
7405  
7406  
7407  
7408  
7409  
7410  
7411  
7412  
7413  
7414  
7415  
7416  
7417  
7418  
7419  
7420  
7421  
7422  
7423  
7424  
7425  
7426  
7427  
7428  
7429  
7430  
7431  
7432  
7433  
7434  
7435  
7436  
7437

751. Peng J, Chen W, Sheng W, Xu Y, Cai G, Huang D, Cai S. Oncological outcome of T1 rectal cancer undergoing standard resection and local excision. *Colorectal Dis*. 2011 Feb;13(2):e14-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02424.x.

752. Peng J, Chen W, Venook AP, Sheng W, Xu Y, Guan Z, et al. Long-term outcome of early-stage rectal cancer undergoing standard resection and local excision. *Clin Colorectal Cancer*. 2011 Mar 1;10(1):37-41.

753. Peng, J., et al., Outcome of T1N0 rectal cancer undergoing standard resection and local excision. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2010. 53 (4): p. 638.

754. Penna C, Nordlinger B. Surgery of liver metastases from colorectal cancer: new promises. *Br Med Bull* 2002;64:127-40.

755. Perez RO, Habr-Gama A, Lynn PB, São Julião GP, Bianchi R, Proscurshim I, et al. Transanal Endoscopic Microsurgery for Residual Rectal Cancer (ypT0-2) Following Neoadjuvant Chemoradiation Therapy: Another Word of Caution. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jan;56(1):6-13

756. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Proscurshim I, Scanavini Neto A, Gama-Rodrigues J. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission rates. *Dis Colon Rectum*. 2011 May;54(5):545-51. doi: 10.1007/DCR.0b013e3182083b84.

757. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; Oct 10 [Epub ahead of print]

758. Peschard F, Cuenod CA, Benoist S, Julie C, Beauchet A, Siauve N, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum*. 2005 Aug;48(8):1603-9.

759. Peterson MS, Baron RL, Murakami T. Hepatic malignancies: usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1996;201:337-45.

760. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235:863-71

761. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pålman L, Glimelius B, Martling A. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2010 Apr;97(4):580-7. doi: 10.1002/bjs.6914.

762. Pettersson D, Holm T, Iversen H, Blomqvist L, Glimelius B, Martling A. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg*. 2012 Apr;99(4):577-83. doi: 10.1002/bjs.7796. Epub 2012 Jan 12.

763. Peulen JJ, de Witte MT, Friederich P, Dirix HL, de Visser DC, van Langen H, et al. CT-colografie als eerstelijnsdiagnosticum bij patiënten met darmklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1681

764. Phillips RK. Adequate distal margin of resection for adenocarcinoma of the rectum. *World J Surg* 1992;16:463-6.

765. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259:393-405

766. Pieterse AH, Stalmeier PF, Kroep JR, Stiggelbout AM. [Adjuvant cancer treatment: what benefit does the patient consider worthwhile?]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3905.

767. Pieterse AH, Stiggelbout AM, Baas-Thijssen MC, van de Velde CJ, Marijnen CA. Benefit from preoperative radiotherapy in rectal cancer treatment: disease-free patients' and oncologists' preferences. *Br J Cancer* 2007;97:717-724.

768. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-33.

769. Pijl ME, Wasser MN, Joeke EC, van De Velde CJ, Bloem JL. Metastases of Colorectal Carcinoma: Comparison of soft and hard copy helical CT interpretation. *Radiology* 2003;227:747-51.

770. Pijl ME, Wasser MN, van Persijn van Meerten EL, Gratama JW, van de Velde CJ, Hermans J, et al. Comparison of inversion-recovery grad. *Radiology* 1998;209:427-34.

771. Pirlat IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2011 Jun;25(6):1814-21. doi: 10.1007/s00464-010-1471-6. Epub 2010 Dec 18.

772. Piscatelli N, Hyman N, Osler T. Localizing colorectal cancer by colonoscopy. *Arch Surg*. 2005 Oct;140(10):932-5.

773. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy--results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):74-80 e1.

774. Poon FW, McDonald A, Anderson JH, Duthie F, Rodger C, McCurrach G, et al. Accuracy of thin section magnetic resonance using phased-array pelvic coil in predicting the T-staging of rectal cancer. *Eur.J.Radiol*. 2005 Feb;53(2):256-62.

775. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004;240:698-708.

776. Popovici V, Budinska E, Tejpar S, Weinrich S, Estrella H, Hodgson G, et al. Identification of a poor-prognosis BRAF-mutant-like population of patients with colon cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1288-95.

777. Povoski SP, Fong Y, Sgouros SC, Kemeny NE, Downey RJ, Blumgart LH. Role of chest CT in patients with negative chest x-rays referred for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 1998;5:9-15.

778. Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2010;28:2300-9.

779. Price T, et al. A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study of panitumumab versus cetuximab for previously treated wild-type KRAS metastatic colorectal cancer. *ECCO 2013; LBA18*

780. Pucciani F, Ringressi MN, Redditi S, Masi A, Giani I. Rehabilitation of fecal incontinence after sphincter-saving surgery for rectal cancer: encouraging results. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(10):1552-8.

781. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1798-1807.

782. Punt CJ, Koopman M. Capecitabine and irinotecan as first-line treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 10;26(11):1907-8; author reply 1908-9. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9640.

783. Punt CJ. Irinotecan or oxaliplatin for first-line treatment of advanced colorectal cancer? *Ann Oncol*. 2005 Jun;16(6):845-6. Epub 2005 May 12.

784. Punt CJ. New options and old dilemmas in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1453-9.

785. Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, Aziz O, Negus R, Gedroyc W et al. Magnetic resonance colonography versus colonoscopy as a diagnostic investigation for colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2005;60:980-9.

786. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1588-96.

787. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986 Nov 1;2(8514):996-9.

- 7438 788. Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiother Oncol.* 2008 Jun;87(3):343-9. Epub 2008 Feb 21.
- 7439 789. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, Thorlund K, Büchler MW, Koch M, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 1;30(1):60-70. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9504. Epub 2011 Nov 28.
- 7440 790. Rahusen FD, Cuesta MA, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Barkhof F, Doesburg T, et al. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999;230:31-7.
- 7441 791. Ramirez JM, Aguilera V, Valencia J, Ortego J, Gracia JA, Escudero P, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. Long-term oncologic results. *Int J Colorectal Dis* 2011. 26(4): 437-43.
- 7442 792. "Rapport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, Wettergren A, Rasmussen A, Hillingsøe J, Kirkegaard P, Thomsen C. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol.* 2007 May;48(4):369-78.
- 7443 793. "
- 7444 794. Ratto C, Grillo E, Petrolino M, Costamagna G, Doglietto GB. Sacral neuromodulation in treatment of fecal incontinence following anterior resection and chemoradiation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(5):1027-36.
- 7445 795. Ratto C, Parello A, et al. Sacral nerve stimulation as therapeutic option in patients with faecal incontinence following rectal cancer treatment. *Colorectal Dis.* 2012 Jun;14(6):297-304.
- 7446 796. Ratto C, Ricci R, Rossi C, Morelli U, Vecchio FM, Doglietto GB. Mesorectal microfoci adversely affect the prognosis of patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:733-42.
- 7447 797. Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, Johnston DR, Dietz DW, Myerson RJ, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: histologic response of the primary tumor predicts nodal status. *Dis Colon Rectum* 2004;47:825-31.
- 7448 798. Reddy RH, Kumar B, Shah R, Mirsadraee S, Papagiannopoulos K, Lodge P, et al. Staged pulmonary and hepatic metastasectomy in colorectal cancer--is it worth it? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:151-4.
- 7449 799. Reggiani Bonetti L, Di Gregorio C, De Gaetani C, Pezzi A, Barresi G, Barresi V, et al. Lymph node micrometastasis and survival of patients with Stage I (Dukes' A) colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Jul;46(7-8):881-6. doi: 10.3109/00365521.2011.571708. Epub 2011 Apr 15.
- 7450 800. Regina GH Beets-Tan1; Doenja MJ Lambregts1; Monique Maas1; Shandra Bipat2; Brunella Barbaro3; Filipe Caseiro-Alves4; Luis Curvo-Semedo4; Helen Fenlon5; Marc J Gollub6; Sofia Gourtsoyianni7; Steve Halligan8; Christine Hoeffel9; Seung Ho Kim10; Andrea Laghi11; Andrea Maier12; Sören R Rafaelsen13; Jaap Stoker2; Stuart A Taylor8; Michael R Torkzad14; Lennart Blomqvist15. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *European radiology* 2013, in press
- 7451 801. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:214-8.
- 7452 802. Ren L, Zhu D, Wei Y, Pan X, Liang L, Xu J, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg.* 2012 Feb;36(2):407-14. doi: 10.1007/s00268-011-1348-4.
- 7453 803. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813.
- 7454 804. Renehan AG, O'Dwyer ST, Whyne DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer. *BMJ* 2004;328:81.
- 7455 805. Research Support Non-U S Gov't. 2011
- 7456 806. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg.* 2009 Mar;13(3):486-91.
- 7457 807. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D et al. American Cancer Society; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterol* 2006;130:1865-71.
- 7458 808. Reza MM, Blasco JA, Andradas E, Cantero R, Mayol J. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006 Jul 17;93(8):921-8.
- 7459 809. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007 Dec 15;110(12):2761-7.
- 7460 810. Ricciardi R, Madoff RD, Rothenberger DA, Baxter NN. Population-based analyses of lymph node metastases in colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1522-7.
- 7461 811. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 10;27(35):5931-7. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4295. Epub 2009 Nov 2.
- 7462 812. Rigby K, Brown SR, Lakin G, Balsitis M, Hosie KB. The use of a proforma improves colorectal cancer pathology reporting. *Ann R Coll Surg Engl* 1999;81:401-3.
- 7463 813. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Uitvoeringstoets bevolkingsonderzoek naar darmkanker.
- 7464 814. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95:2283-92.
- 7465 815. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-96.
- 7466 816. Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000; 87:1142-55.
- 7467 817. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Pinol V, Bessa X et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24(3):386-93.
- 7468 818. Rohren EM, Paulson EK, Haggie R, Wong TZ, Killius J, Clavien PA, et al. The role of F-18 FDG positron emission tomography in preoperative assessment of the liver in patients being considered for curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2002;27:550-5.
- 7469 819. Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthonie G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116-26.
- 7470 820. Rothbarth J, Pijl ME, Vahrmeijer AL, Hartgrink HH, Tijl FG, Kuppen PJ, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver. *Br J Surg* 2003;90:1391-7.

7512 821. Rothbarth J, Vahmeijer AL, Mulder GJ. Modulation of cytostatic efficacy of melphalan by glutathione: mechanisms and efficacy. *Chem Biol Interact* 2002;140:93-107.

7513 822. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S. Mortality associated with irinotecan plus bolus

7514 fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3801-7

7515 823. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-

7516 leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-

7517 leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2059-69.

7518 824. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver

7519 metastases from colorectal carcinoma: long term results of a prospective randomised trial. *J Clin Oncol* 1992;10:1112-8.

7520 825. Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by

7521 continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.[erratum appears in *Lancet*

7522 1998;352(9140):1634]. *Lancet* 1998;352:1407-12.

7523 826. Rozmovits L, Rose P, Ziebland S. In the absence of evidence, who choose? A qualitative study of patients' needs after treatment for

7524 colorectal cancer. *J Health Serv Res Policy*. 2004 Jul;9(3):159-64.

7525 827. Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 2002;38:1023-33.

7526 828. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group,

7527 Arbeitsgruppe Lebermetastasen und—tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO) and the National

7528 Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Radiofrequency ablation combined with systemic treatment

7529 versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II

7530 study (EORTC 40004). *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2619-26.

7531 829. Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, Wobbes T. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Br J Surg*

7532 2001;88:844-9.

7533 830. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with

7534 colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:388-395.

7535 831. Ruers TJM, Wiering B, Van Der Sijp J, Roumen RM, De Jong K, Comans EFI, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery

7536 of colorectal liver metastases with 18F-FDG PET: A randomized study. *J Nucl Med* 2009;50(7):1036-1041.

7537 832. Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, et al. Phase I Dose-Escalation Study of Stereotactic Body

7538 Radiotherapy in Patients With Hepatic Metastases. *Ann Surg Oncol* 2010 Nov 3.

7539 833. Rullier A, Laurent C, Vendrely V, Le-Bail B, Bioulac-Sage P, Rullier E. Impact of colloid response on survival after preoperative

7540 radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:602-6.

7541 834. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the

7542 2-cm distal rule. *Ann Surg* 2005;241:465-9.

7543 835. Rullier E, Laurent C, Carles J, Saric J, Michel P, Parneix M. Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal and anterior

7544 resection. *Br J Surg*. 1997 Apr;84(4):525-8.

7545 836. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic

7546 body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1572-8.

7547 837. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant

7548 chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-6.

7549 838. Ryzdzewski B, Dehdashti F, Gordon BA, Teefty SA, Strasberg SM, Siegel BA. Usefulness of intraoperative sonography for revealing

7550 hepatic metastases from colorectal cancer in patients selected for surgery after undergoing FDG PET. *AJR Am J Roentgenol*

7551 2002;178:353-8.

7552 839. Sabbagh C, Browet F, Diouf M, Cosse C, Brehant O, Bartoli E, et al. Is stenting as "a bridge to surgery" an oncologically safe strategy

7553 for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. *Ann*

7554 *Surg*. 2013 Jul;258(1):107-15.

7555 840. Safi F, Bittner R, Roscher R, Schuhmacher K, Gaus W, Beger GH. Regional chemotherapy for hepatic metastases of colorectal

7556 carcinoma (continuous intraarterial versus continuous intraarterial/intravenous therapy). *Cancer* 1989; 64:379-87.

7557 841. Safi F, Link KH, Beger HG. Is follow-up of colorectal cancer patients worthwhile? *Dis Colon Rectum* 1993;36:636-43.

7558 842. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1986 Mar;83(3):293-304.

7559 843. Sahay TB, Gray RE, Fitch M. A qualitative study of patient perspectives on colorectal cancer. *Cancer Pract*. 2000 Jan-Feb;8(1):38-44.

7560 844. Saif MW. Secondary hepatic resection as a therapeutic goal in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2009 Aug

7561 21;15(31):3855-64.

7562 845. Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, Nakazato H, Ohashi Y. Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic

7563 agents after curative resection for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Jpn J Clin Oncol*.

7564 1999;29(2):78-86.

7565 846. Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-

7566 bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:101-11.

7567 847. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based

7568 chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr

7569 20;26(12):2013-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.

7570 848. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic

7571 colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:905-14.

7572 849. Sammour T, Zargar-Shoshtari K, Bhat A, Kahokehr A, Hill AG. A programme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a cost-

7573 effective intervention in elective colonic surgery. *N Z Med J*. 2010 Jul 30;123(1319):61-70.

7574 850. Sankararajah D, Forshaw MJ, Aggrawal A, Stewart M, Kirk J. Images of interest. Gastrointestinal: colonic intussusception in adults. *J*

7575 *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;20(8):1300.

7576 851. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of

7577 patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2624-34.

7578 852. Sargent D, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker

7579 for lack of efficacy of FU-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26.

7580 853. Sargent D, Shi Q, Yothers G, Van Cutsem E, Cassidy J, Saltz L, et al; Adjuvant Colon Cancer End-points (ACCENT) Group. Two or

7581 three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or

7582 without oxaliplatin or irinotecan: data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer*.

7583 2011 May;47(7):990-6.

7584

7585

7586 854. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, Haller DG, Gray R, Benedetti J, et al; ACCENT Group. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4569-74. Epub 2007 Sep 17.

7587

7588 855. Sastre J, Marcuello E, Masutti B, Navarro M, Gil S, Anton A, et al. Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors. Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3545-51.

7589

7590 856. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.

7591

7592 857. Scheffer TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenas HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Aug 1;62(5):1371-8.

7593

7594 858. Schell SR, Ziotecki RA, Mendenhall WM, Marsh RW, Vauthey JN, Copeland EM 3rd. Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Am Coll Surg*. 2002 May;194(5):584-90; discussion 590-1.

7595

7596 859. Schiffman SC, Bower M, Brown RE, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR. Hepatectomy is superior to thermal ablation for patients with a solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2010 Dec;14(12):1881-6.

7597

7598 860. Schild SE, Gunderson LL, Haddock MG, Wong WW, Nelson H. The treatment of locally advanced colon cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(1):51-8.

7599

7600 861. Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2000;24:43-47.

7601

7602 862. Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). *J Clin Oncol* 2012;30:3588-95.

7603

7604 863. Schmoll HJ. Improving longevity in advanced intestinal cancer]. *Krankentpfl J*. 2005;43(1-3):48

7605

7606 864. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004;84:355-73.

7607

7608 865. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.

7609

7610 866. Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kankerpatiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. Utrecht: Nederlands Centrum Geestelijke Volksgezondheid, 1992. 614 -Nisso X. Verlost van kanker, nog altijd vermoeid. *Tijdschr Kanker* 2002;26:32-3.

7611

7612 867. Schreuder-Cats, M. (2012). Blauwdruk vaste contactpersoon in de oncologische keten. *Oncologica...*

7613

7614 868. Schussler-Fiorenza CM, Mahvi DM, Niederhuber J, Rikkers LF, Weber SM. Clinical risk score correlates with yield of PET scan in patients with colorectal hepatic metastases. *J Gastrointest Surg* 2004;8(2):150-7; discussion 157-8.

7615

7616 869. Schwartz AL. Physical activity after a cancer diagnosis: psychosocial outcomes. *Cancer Invest* 2004;22:82-92.

7617

7618 870. Schwartzberg L et al. Proc ASCO Gastrointestinal Cancers Symp 2013; (abstract 446)

7619

7620 871. Schwartzberg LS et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). Proc ASCO 2013;abstract#3631.

7621

7622 872. Schwemmler K, Link KH, Rieck B. Rationale and indications for perfusion in liver tumors: current data. *World J Surg* 1987;11:534-40.

7623

7624 873. Schwenk W, Bohm B, Haase O, Junghans T, Muller JM. Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomised study of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383(1):49-55.

7625

7626 874. Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P, Ward J, Atchley J, Wilson D, et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for the detection of colorectal liver metastases: correlation with intra-operative sonography, surgical and pathological findings. *Clin Radiol* 2001;56:235-42.

7627

7628 875. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Colorectal Cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scotland; 2003.

7629

7630 876. Sebag-Montefiore D. for the NCR1 colorectal cancer study group. Routine short course pre-op radiotherapy or selective post-op chemoradiotherapy for resectable rectal cancer? Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3511.

7631

7632 877. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):2051-7.

7633

7634 878. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G et al. Efficacy and cost of risk-adapted followup in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(4):418-23.

7635

7636 879. Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 228:201-8.

7637

7638 880. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240:1027-34.

7639

7640 881. Semelka RC, Cance WG, Marcos HB, Mauro MA. Liver metastases: comparison of current MR techniques and spiral CT during arterial portography for detection in 20 surgically staged cases. *Radiology* 1999;213:86-91.

7641

7642 882. Serra-Aracil X, Vallverdú H, Bombardó-Junca J, Pericay-Pijaume C, Urgellés-Bosch J, Navarro-Soto S. Long-term follow-up of local rectal cancer surgery by transanal endoscopic microsurgery. *World J Surg*. 2008 Jun;32(6):1162-7.

7643

7644 883. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, Lowe C, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:749-59

7645

7646 884. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Swyther SJ et al. FOCUS Trial Investigators: National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:143-52.

7647

7648 885. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011;377:1749-59.

7649

7650 886. Shaha M, Cox CL, Talman K, Kelly D. Uncertainty in breast, prostate, and colorectal cancer: implications for supportive care. *J Nurs Scholarsh*. 2008;40(1):60-7.

7651

7652 887. Shia J, Guillem JG, Moore HG, Tickoo SK, Qin J, Ruo L, et al. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:215-23.

7653

7654 888. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000 Jul 15;89(2):276-84

7655

7656

7657

7658

7659

7660 889. Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, Namieno T, Ogasawara K, Yamashita K, et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous  
7661 transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery* 1997;121:135-41.

7662 890. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, et al. Optimal morphologic response to preoperative  
7663 chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2012 Dec  
7664 20;30(36):4566-72. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2854. Epub 2012 Nov 13.

7665 891. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving  
7666 surgery. *Cancer* 1995;76:388-92.

7667 892. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer*  
7668 Collaborative Group. *BMJ* 2000;321(7260):531-5.

7669 893. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S69-83.

7670 894. Simon D. Das Rektumkarzinom--die onkologisch adaequate Resektion. [Rectal carcinoma--oncologically adequate resection]. *Schweiz*  
7671 *Rundsch Med Prax* 2001;90:575-80.

7672 895. Simons PC, Van Steenberghe LN, De Witte MT, Janssen-Heijnen ML. Miss rate of colorectal cancer at CT colonography in average-  
7673 risk symptomatic patients. *Eur Radiol*. 2012 Oct 20. [Epub ahead of print]. PMID: 23085864.

7674 896. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer  
7675 recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 8;103(11):863-75. doi:  
7676 10.1093/jnci/djr153. Epub 2011 May 19. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 2;103(21):1639. Kim, George P [added]. PubMed  
7677 PMID: 21597022; PubMed Central PMCID: PMC3110173.

7678 897. Sinicrope FA, Foster NR, Yoon HH, Smyrk TC, Kim GP, Allegra CJ, et al. Association of obesity with DNA mismatch repair status and  
7679 clinical outcome in patients with stage II or III colon carcinoma participating in NCCTG and NSABP adjuvant chemotherapy trials. *J*  
7680 *Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):406-12. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2563. Epub 2011 Dec 27. PubMed PMID: 22203756; PubMed  
7681 Central PMCID: PMC3269966.

7682 898. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic  
7683 implications. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 15;18(6):1506-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1469. Epub 2012 Feb 2. PubMed PMID:  
7684 22302899; PubMed Central PMCID: PMC3306518.

7685 899. Sinicrope FA, Shi Q. Combining molecular markers with the TNM staging system to improve prognostication in stage II and III colon  
7686 cancer: are we ready yet? *J Natl Cancer Inst*. 2012 Nov 7;104(21):1616-8. doi: 10.1093/jnci/djs441. Epub 2012 Oct 25. PubMed  
7687 PMID: 23104213.

7688 900. Skibba JL, Quebbeman EJ. Tumorocidal effects and patient survival after hyperthermic liver perfusion. *Arch Surg* 1986;121:1266-71.

7689 901. Slater A, North M, Hart M, Ferrett C. Gas insufflation of minimal preparation CT of the colon reduces false-positives. *Br J Radiol*. 2012  
7690 Apr;85(1012):346-50. doi: 10.1259/bjr/20678489. Epub 2011 Jan 11.

7691 902. Sloothaak DA, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Treatment of chronic presacral sinus after low anterior resection. *Colorectal*  
7692 *Dis*. 2012 Dec 5. doi: 10.1111/codi.12094. [Epub ahead of print]

7693 903. Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, et al; Dutch Surgical Colorectal Audit. Optimal  
7694 time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013 Jun;100(7):933-9. doi:  
7695 10.1002/bjs.9112. Epub 2013 Mar 27.

7696 904. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy  
7697 regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3542-7.

7698 905. Smidt ML, Wegdam JA, Bremers AJ, Bleichrodt RP. Missing evidence for the adequacy of a 1-cm distal margin in resected rectal  
7699 cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:823-24.

7700 906. Smyrniotis V, Kostopanagioutou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular  
7701 control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004;187:398-402.

7702 907. Snoeren N, Voest EE, Bergman AM, Dalesio O, Verheul HM, Tollenaar RA, et al. A randomized two arm phase III study in patients  
7703 post radical resection of liver metastases of colorectal cancer to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus  
7704 oxaliplatin (CAPOX) vs CAPOX alone as adjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2010 Oct 11;10:545. doi: 10.1186/1471-2407-10-545.

7705 908. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). TNM Prognostic Factors Project, International  
7706 Union Against Cancer, Washington, DC, USA.

7707 909. Sobin LH, Wittekind CH (Eds). *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition*. International Union Against Cancer,  
7708 Washington, DC, USA, 2002.

7709 910. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of  
7710 liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997;202:195-203.

7711 911. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Osti V, Cova L. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound*  
7712 2001;13:149-158.

7713 912. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M. Long-term survival of patients treated with radiofrequency ablation for liver colorectal metastases:  
7714 improved outcome with increasing experience. *Radiology* 2003 S;229:411.

7715 913. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic  
7716 metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221:159-166.

7717 914. Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *Am J*  
7718 *Roentgenol*. 2003;181(6):1593-8.

7719 915. Sosna J, Sella T, Sy O, Lavin PT, Eliahou R, Fraifeld S, Libson E. Critical analysis of the performance of double-contrast barium  
7720 enema for detecting colorectal polyps > or = 6 mm in the era of CT colonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Feb;190(2):374-85.  
7721 doi: 10.2214/AJR.07.2099.

7722 916. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin  
7723 and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a  
7724 multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805.

7725 917. Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovicinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI  
7726 (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line  
7727 treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer*. 2012 Jan 31;106(3):453-9. doi:  
7728 10.1038/bjc.2011.594. Epub 2012 Jan 12.

7729 918. Soyer P, Laissy JP, Sibert A, Azencot M, Vissuzaine C, Marmuse JP, et al. Hepatic metastases: detection with multisection FLASH  
7730 MR imaging during gadolinium chelate-enhanced arterial portography. *Radiology* 1993;189:401-405.

7731 919. Soyer P, Laissy JP, Sibert A, Blanc F, Belghiti J, Marmuse JP, et al. Focal hepatic masses: comparison of detection during arterial  
7732 portography with MR imaging and CT. *Radiology* 1994;190:737-40.

7733 920. Soyer P, Levesque M, Caudron C et al. MRI of liver metastases from colorectal cancer vs. CT during arterial portography. *J Comput*  
7734 *Assist Tomogr* 1993;17:67-74.

7735 921. Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. *Acta Oncol* 2002;41:229-37.

7736 922. Stage JG, Schulze S, Moller P, Overgaard H, Andersen M, Rebsdorf-Pedersen VB et al. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 1997;84(3):391-6.

7737 923. Staib L, Link KH, Beger HG. Follow-up in colorectal cancer: cost-effectiveness analysis of established and novel concepts. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:412-20.

7738 924. Steele GD Jr., Herndon JE, Bleday R, Russell A, Benson A 3rd, Hussain M, et al. Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:433-41.

7739 925. Stelzner S, Holm T, Moran BJ, Heald RJ, Witzigmann H, Zorenkov D, Wedel T. Deep pelvic anatomy revisited for a description of crucial steps in extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011 Aug;54(8):947-57. doi: 10.1097/DCR.0b013e31821c4bac

7740 926. Sterk P, Shekarriz B, Günter S, Nolde J, Keller R, Bruch HP, et al. Voiding and sexual dysfunction after deep rectal resection and total mesorectal excision: prospective study on 52 patients. *Int J Colorectal Dis*. 2005 Sep;20(5):423-7. Epub 2005 Apr 22.

7741 927. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152:1423-33.

7742 928. Stichting Oncologische Samenwerking. Multidisciplinaire normeringrapport oncologie, 12/12/2012. Op 27 februari 2013 ontleend aan: <http://www.soncos.org/Basis.aspx?Tid=2&Sid=156&Hmi=156&Smi=156>

7743 929. Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, van de Velde CJ, Bruijninx CM, van Groningen K, Kievit J. Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up. *Br J Cancer* 1997; 75(6): 914-20.

7744 930. Stiggelbout AM, van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Légaré F, Montori VM, et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ* 2012;344:e256.

7745 931. Stintzing S, Hoffmann RT, Heinemann V, Kufeld M, Muacevic A, et al. Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2010 Apr;46(6):1026-32.

7746 932. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook JE, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001;19:3895-902.

7747 933. "Stoker J, Dekker E. CT-colografie in de dagelijkse praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157:A6477

7748 934. "

7749 935. Strotzer M, Gmeinwieser J, Schmidt J, Fellner C, Seitz J, Albrich H, et al. Diagnosis of liver metastases from colorectal adenocarcinoma. Comparison of spiral-CTAP combined with intravenous contrast-enhanced spiral-CT and SPIO-enhanced MR combined with plain MR imaging. *Acta Radiol* 1997;38:986-92.

7750 936. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T, et al. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. *Surgery* 2001;129:421-8

7751 937. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.

7752 938. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.

7753 939. Sweed MR, Schiech L, Barsevick A, Babb JS, Goldberg M. Quality of life after esophagectomy for cancer. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:1127-31.

7754 940. Taal BG, Tinteren H, Zoetmulder FA, NACCP group". Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001 Nov 16;85(10):1437-43

7755 941. Takahashi S, Inoue K, Konishi M, Nakagouri T, Kinoshita T. Prognostic factors for poor survival after repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2003;133:627-34

7756 942. Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JGS, MacHin D, Seow-Choen F. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88(6):801-7.

7757 943. Tanimoto A, Wakabayashi G, Shinmoto H, Nakatsuka S, Okuda S, Kuribayashi S. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging for focal hepatic lesions: a comparison with CT during arteriography plus CT during hepatic arteriography. *J Gastroenterol* 2005; 40:371-80.

7758 944. Tanis PJ, Doeksen A, van Lanschoot JJ. Intentionally curative treatment of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Can J Surg*. 2013 Apr;56(2):135-44. doi: 10.1503/cjs.025911.

7759 945. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The use of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. NHS R&D HTA program, February 2006.

7760 946. Targownik LE, Spiegel BM, Sack J, Hines OJ, Dulai GS, Gralnek IM et al. Colonic stent vs. emergency surgery for management of acute left-sided malignant colonic obstruction: A decision analysis. *Gastrointest.Endosc*. 2004;60:6-874.

7761 947. Tattersall MH, Butow PN, Clayton JM. Insights from cancer patient communication research. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:731-43.

7762 948. Taylor C. Reviewing the follow up care of colorectal cancer patients. *Gastrointestinal Nursing*,2008; (6), 29-34.

7763 949. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. MERCURY study group. One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br J Surg*. 2011 Jun;98(6):872-9. doi: 10.1002/bjs.7458. Epub 2011 Apr 8.

7764 950. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. MERCURY study group. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg*. 2011 Apr;253(4):711-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.

7765 951. Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H, Nagorney DM, Devine RM et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann.Surg.Oncol*. 2002;9(2):177-85.

7766 952. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3191-8. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7723. Epub 2010 Jun 1.

7767 953. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 10;30(29):3570-7. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2592. Epub 2012 Jun 25.

7768 954. Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the Learning Curve in Laparoscopic Colorectal Surgery: Comparison of Right-Sided and Left-Sided Resections. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):83-91.

7769 955. Tennyson N, Mendenhall WM, Morris CG, Huang EH, Zlotnick RA. Transanal excision with radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Clin Med Res*. 2012;10(4):224-9.

7770 956. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030-9.



7810 957. Termuhlen PM, Kemeny MM. Surgery in the older patient. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16:183-9

7811 958. The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network. Clinical practise guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Australian Cancer Network, Australia; 2005.

7812

7813 959. The SCOTIA Study Group. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. *Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis. Br J Surg* 1995;82(12):1622-7.

7814

7815

7816 960. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45:895-903.

7817

7818 961. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW et al. Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3766-75.

7819

7820 962. Thirion P, Wolmark N, Haddad E, Buyse M, Piedbois P. Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal cancer confined to the liver: a re-analysis of 1458 non-operable patients randomised in 22 trials and 4 meta-analyses. *Ann Oncol* 1999;10:1317-20.

7821

7822 963. Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol.* 1988 Dec;13(4):245-52.

7823

7824 964. Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, Sains PS, Weston-Petrides GK, Darzi AW, et al. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc.* 2007 Feb;21(2):225-33. Epub 2006 Dec 9.

7825

7826 965. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007 Nov;50(11):1783-99.

7827

7828 966. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48:411-23.

7829

7830 967. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):563-72. doi: 10.1056/NEJMoa0808268.

7831

7832 968. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Jul 2;361(1):98-9. doi: 10.1056/NEJMc0904160.

7833

7834 969. Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, Takatsuka Y, Kikkawa N. Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: A randomized study. *Cancer* 2000;88:1549-1556.

7835

7836 970. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229-37.

7837

7838 971. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 20;30(27):3353-60.

7839

7840 972. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M et al. 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 Oncol.* 2006;24(3):394-400.

7841

7842 973. Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer Á, Rigo-Bonnin R; et al. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1605-20

7843

7844 974. Trijsburg RW, Knippenberg FC van, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review. *Psychosom Med* 1992;54:489-517.

7845

7846 975. Tsavaris N, Gennatas K, Kosmas C, Skopelitis HM, Gouveris P, Dimitrakopoulos A, et al. Leucovorin and fluorouracil vs levamisole and fluorouracil as adjuvant chemotherapy in rectal cancer. *Oncol Rep.* 2004 Oct;12(4):927-32.

7847

7848 976. Tschmelitsch J, Kronberger P, Prommegger R, Reibenecker G, Glaser K, Bodner E. Survival and local recurrence after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1995 Dec;21(6):640-3.

7849

7850 977. Tsioulis GJ, Wood TF, Chung MH, Morton DL, Bilchik A. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography optimize the staging and resectability of intraabdominal neoplasms. *Surg Endosc* 2001;15:1016-1019.

7851

7852 978. Tuinman MA, Gazendam-Donofrio SM, Hoekstra-Weebers JE. Screening and Referral For Psychosocial Distress in Oncologic Practice. Use of the Distress Thermometer. *Cancer.* 2008 Aug 15;113(4):870-8.

7853

7854 979. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. Br J Surg* 1997; 84: 1130-5.

7855

7856 980. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1755-62. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0915. Epub 2012 Apr 2

7857

7858 981. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30;352(26):2696-704.

7859

7860 982. Twelves C, Xeloda Colorectal Cancer Group. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: Pooled data from two large, phase III trials. *Eur J Cancer.* 2002; 38(suppl. 2):15-20.

7861

7862 983. Uemura T, Miyazaki M, Hirai R, Matsumoto H, Ota T, Ohashi R, et al. Different expression of positive and negative regulators of hepatocyte growth in growing and shrinking hepatic lobes after portal vein branch ligation in rats. *Int J Mol Med* 2000;5:173-179.

7863

7864 984. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto H, Shinto E, et al. Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. *Ann Surg* 2004;239:34-42.

7865

7866 985. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(2):385-94.

7867

7868 986. Ueno H, Mochizuki H, Tamakuma S. Prognostic significance of extranodal microscopic foci discontinuous with primary lesion in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:55-61.

7869

7870 987. Vahrmeijer AL, Van Dierendonck JH, Keizer HJ, Beijnen JH, Tollenaar RA, Pijl ME, et al. Increased local cytostatic drug exposure by isolated hepatic perfusion: a phase I clinical and pharmacologic evaluation of treatment with high dose melphalan in patients with colorectal cancer confined to the liver. *Br J Cancer* 2000;82:1539-46.

7871

7872 988. Vaid S, Tucker J, Bell T, Grim R, Ahuja V. Cost analysis of laparoscopic versus open colectomy in patients with colon cancer: results from a large nationwide population database. *Am Surg.* 2012 Jun;78(6):635-41.

7873

7874 989. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38:618-25.

7875

7876 990. Valls C, Andia E, Sanchez A, Gumà A, Figueras J, Torras J, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001;218:55-60.

7877

7878 991. Valls C, Lopez E, Guma A, Gil M, Sanchez A, Andia E, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1341-7.

7879

7880

7881

7882

7883

7884

- 7885  
7886  
7887  
7888  
7889  
7890  
7891  
7892  
7893  
7894  
7895  
7896  
7897  
7898  
7899  
7900  
7901  
7902  
7903  
7904  
7905  
7906  
7907  
7908  
7909  
7910  
7911  
7912  
7913  
7914  
7915  
7916  
7917  
7918  
7919  
7920  
7921  
7922  
7923  
7924  
7925  
7926  
7927  
7928  
7929  
7930  
7931  
7932  
7933  
7934  
7935  
7936  
7937  
7938  
7939  
7940  
7941  
7942  
7943  
7944  
7945  
7946  
7947  
7948  
7949  
7950  
7951  
7952  
7953  
7954  
7955  
7956  
7957  
7958  
7959
992. van Bree SH, Vlug MS, Bemelman WA, Hollmann MW, Ubbink DT, Zwinderman AH, et al. Faster recovery of gastrointestinal transit after laparoscopy and fast-track care in patients undergoing colonic surgery. *Gastroenterology*. 2011 Sep;141(3):872-880.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.034. Epub 2011 May 26.
  993. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17. doi: 10.1056/NEJMoa0805019.
  994. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;20:2011-9
  995. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3117-25. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6663. Epub 2009 May 18.
  996. Van Cutsem E, Taberero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506. Epub 2012 Sep 4.
  997. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J.Clin.Oncol*. 2001;19[21]:4097-106.
  998. Van den Brink M, Stiggelbout AM, Van den Hout WB, Kievit J, Klein Kranenburg E, Marijnen CA, et al. Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3958-64.
  999. van der Pool AE, Lalmahomed ZS, Ozbay Y, Wilt JH, Eggermont AM, Jzermans JN, et al. "Staged" liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases; differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Dis*. 2010 Oct;12(10 Online):e229-35
  1000. van der Pool AE, Mendez RA, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010 Mar;97(3):377-82.
  1001. van der Zee J, Kroon BB, Nieweg OE, van de Merwe SA, Kampinga HH. Rationale for different approaches to combined melphalan and hyperthermia in regional isolated perfusion. *Eur J Cancer* 1997;33:1546-50.
  1002. van Gelder RE, Birnie E, Florie J, Schutter MP, Bartelsman JF, Snel P, et al. CT colonography and colonoscopy: assessment of patient preference in a 5-week follow-up study. *Radiology*. 2004 Nov;233(2):328-37. Epub 2004 Sep 9.
  1003. van Harten WH, van Noort O, Warmerdam R, Hendricks H, Seidel E. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. *Int J Rehabil Res* 1998;21:247-57.
  1004. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, et al. Randomised Phase 2 Trial of SIR-Spheres1 Plus Fluorouracil/Leucovorin Chemotherapy Versus Fluorouracil/Leucovorin Chemotherapy Alone in Advanced Colorectal Cancer. *J Surg Oncol*. 2004 Nov 1;88(2):78-85.
  1005. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, Marinelli AW, Holzik MF, Grubben MJ, et al.; collaborative Dutch Stent-In study group. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011 Apr;12(4):344-52. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70035-3.
  1006. van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, Timmer R, van Berkel AM, Bossuyt PM, et al.; Dutch Colorectal Stent Group. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy*. 2008 Mar;40(3):184-91. doi: 10.1055/s-2007-995426.
  1007. Van Lier MG, Leenen CH, Wagner A, Ramsoekh D, Dubbink HJ, van den Ouweland AM, et al. LIMO Study Group. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients  $\leq 70$  years to detect underlying Lynch syndrome. *J Pathol*. 2012 Apr;226(5):764-74. doi: 10.1002/path.3963. Epub 2012 Jan 17. PMID 22081473
  1008. van Puijenbroek M, Nielsen M, Tops CM, Halfwerk H, Vasen HF, Weiss MM, et al. Identification of patients with (atypical) MUTYH-associated polyposis by KRAS2 c.34G > T prescreening followed by MUTYH hotspot analysis in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Clin Cancer Res*. 2008 Jan 1;14(1):139-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1705. PMID: 18172263.
  1009. van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, van Lin EN, Schimmel EC, Huizenga H, van Daal WA, et al. Do prostate cancer patients want to choose their own radiation treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1105-11.
  1010. Vardulaki K, Bennett-Lloyd BD, Parfitt J, Normond C, Paisley S, Darzi A et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer. July 2000:<http://www.nice.org.uk/pdf/HTAreportonlapsurgcoloreccanc.pdf> [1 October 2005].
  1011. Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, Adenis A, Lacornerie T, Penel N, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Nov 1;81(3):39-47.
  1012. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:752-60.
  1013. Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, Sietses C, van der Peet DL, de Lange-de Klerk ES, et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg*. 2012 Feb;255(2):216-21. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824336e2.
  1014. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ et al. COLOR 2005 - Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7):477-84.
  1015. Venderbosch S, Doornebal J, Teerenstra S, Lemmens W, Punt CJ, Koopman M. Outcome of first line systemic treatment in elderly compared to younger patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the CAIRO and CAIRO2 studies of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *Acta Oncol* 2012;51:831-9.
  1016. Verberne CJ, Nijboer CH, de Bock GH, Grossmann I, Wiggers T, Havenga K. Evaluation of the use of decision-support software in carcino-embryonic antigen (CEA)-based follow-up of patients with colorectal cancer. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012 Mar 5;12:14. doi: 10.1186/1472-6947-12-14.
  1017. Vereniging Integrale Kankercentra [VIKC]. (2010). Landelijke Evidence- Based Richtlijn "Detecteren behoefte psychosociale zorg". VIKC: Utrecht.
  1018. Vermorken JB, Claessen AM, van Tinteren H, Gall HE, Ezinga R, Meijer S et al. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 30;353(9150):345-50.
  1019. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21(20):3737-43.
  1020. Vignali A, Braga M, Zuliani W, Frasson M, Radaelli G, Di C, V. Laparoscopic colorectal surgery modifies risk factors for postoperative morbidity. *Dis Colon Rectum* 2004;47(10):1686-93.
  1021. Vignati P, Welch JP, Cohen JL. Endoscopic localization of colon cancers. *Surg Endosc*. 1994 Sep;8(9):1085-7.

7960  
7961  
7962  
7963  
7964  
7965  
7966  
7967  
7968  
7969  
7970  
7971  
7972  
7973  
7974  
7975  
7976  
7977  
7978  
7979  
7980  
7981  
7982  
7983  
7984  
7985  
7986  
7987  
7988  
7989  
7990  
7991  
7992  
7993  
7994  
7995  
7996  
7997  
7998  
7999  
8000  
8001  
8002  
8003  
8004  
8005  
8006  
8007  
8008  
8009  
8010  
8011  
8012  
8013  
8014  
8015  
8016  
8017  
8018  
8019  
8020  
8021  
8022  
8023  
8024  
8025  
8026  
8027  
8028  
8029  
8030  
8031  
8032  
8033

1022. Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, Muffak K, Mansilla A, Garrote D et al. Surgical options for malignant left-sided colonic obstruction. *Surg Today*. 2005;35(4):275-81.

1023. Virgo KS, Vernava AM, Longo WE, McKirgan LW, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. *JAMA* 1995;273:1837-41.

1024. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996;171:21-6.

1025. Vliegen RF, Beets GL, Lammering G, Dresen RC, Rutten HJ, Kessels AG, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology* 2008;246:454-62.

1026. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF et al. LAFA study group. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg*. 2011 Dec;254(6):868-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821fd1ce

1027. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999;9:675-84.

1028. Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, Pietsch M, Shamsi K, Franz M, et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* 2003; 13:262-72

1029. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002;225:367-77.

1030. Vogt P, Raab R, Ringe B, Pichlmayr R. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 1991 Jan-Feb;15(1):62-7.

1031. von Schulhess GK, Steinert HC, Hanny TF. Integrated PET/CT: Current Applications and Future Directions. *Radiology* 2006;238:405-22

1032. von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, et al. SIGGAR Investigators. Patient acceptability and psychologic consequences of CT colonography compared with those of colonoscopy: results from a multicenter randomized controlled trial of symptomatic patients. *Radiology*. 2012;263:723-31.

1033. Vyslouzil K, Klementa I, Starý L, Zboril P, Skalický P, Dlouhý M, Cwiertka K, Duda M. [Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases]. *Zentralbl Chir*. 2009 Apr;134(2):145-8

1034. Wagman LD, Kemeny MM, Leong LL, et al: A prospective evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 1990;8:1885-93.

1035. Wakabayashi H, Okada S, Maeba T, Maeta H. Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy for advanced-stage hepatocellular carcinomas in injured livers: a preliminary report. *Surg Today* 1997;27:403-10.

1036. Wang C, Zhou Z, Wang Z, Zheng Y, Zhao G, Yu Y, et al. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within the mesorectum. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:312-8.

1037. Ward J, Chen F, Guthrie JA, Wilson D, Lodge JP, Wyatt JI, et al. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 2000;214:159-66.

1038. Ward J, Guthrie JA, Wilson D, Arnold P, Lodge JP, Toogood GJ, et al. Colorectal Hepatic Metastases: Detection with SPIO-enhanced Breath-hold MR Imaging--Comparison of Optimized Sequences. *Radiology* 2003 Sep;228(3):709-18. Epub 2003 Jul 29.

1039. Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 1999;210:459-66.

1040. Ward S, Kaltenthaler E, Cowan J, Brewer N. A review of the evidence for the clinical and cost-effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer. NHS R&D HTA program, September 2002.

1041. Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol* 2003;32:107-109.

1042. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007 Jul;246(1):24-30. Review.

1043. Watt E, Whyte F. The experience of dysphagia and its effect on the quality of life of patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003;12:183-93.

1044. Wei JT, Miller EA, Woosley JT, Martin CF, Sandler RS. Quality of colon carcinoma pathology reporting: a process of care study. *Cancer* 2004;100:1262-7.

1045. Wein A, Riedel C, Kockerling F, Martus P, Baum U, Brueckl WM, et al. Impact of surgery on survival in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. *Ann Oncol* 2001;12:1721-7.

1046. Welch S, Kocha W, Rumble RB, Spithoff K, Aroun J. The role of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of patient with advanced colorectal cancer. part 1. A clinical practice guideline & part 2. A systematic review. *Cancer Care Ontario* 2005.

1047. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010;21:1152-62

1048. Weng M, Zhang Y, Zhou D, Yang Y, Tang Z, Zhao M, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45493.

1049. Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G, Vassallo P, Kivelitz D, Wiesmann W, et al. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:731-9.

1050. Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, Cunningham C, George BD, Jones AC, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2025-31.

1051. Whistance RN, Conroy T, Chie W, Constantini A, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QOL-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(17):3017-26. doi: 10.1016/j.ejca.2009.08.014. Epub 2009 Sep 16.

1052. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2007 Mar;11(3):256-63.

1053. White TJ, Roy-Choudhury SH, Breen DJ, Cast J, Maraveyas A, Smyth EF, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases - initial experience. An adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases. *Dig Surg* 2004;21:314-20.

8034 1054. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000;43:759-67.

8035 1055. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of FDG-PET in the management of colorectal liver metastases: a systematic review and (meta)-analysis. *Cancer* 2005;104:2658-70.

8036 1056. Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S, Costantino JP, Petrelli NJ, Wolmark N. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05. A baseline from which to compare modern adjuvant trials. *Ann Surg Oncol*. 2010 Apr;17(4):959-66.

8037 1057. Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, Efid J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1112-7.

8038 1058. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, Grossbard M, Clark J, Fung C et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999;5(4):242-7.

8039 1059. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329(27):1977-81.

8040 1060. Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bunte H. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:969-76.

8041 1061. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 388-96.

8042 1062. Wong J, Szumacher E. Patients' decision-making in radiation oncology. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12:95-104.

8043 1063. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):838-47

8044 1064. Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Thiele W, Ness-Dourdoumas R, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol* 2001 Dec;177(12):645-55.

8045 1065. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, Tsamakidis K, Bitsakou G, Plataniotis G et al. Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis. *Surg Endosc*. 2004;18(3):421-6.

8046 1066. Xinopoulos D, Kypreos D, Bassioulas SP, Korkolis D, Mavridis K, Scorilas A, et al. Comparative study of balloon and metal olive dilators for endoscopic management of benign anastomotic rectal strictures: clinical and cost-effectiveness outcomes. *Surg Endosc*. 2011 Mar;25(3):756-63. doi: 10.1007/s00464-010-1247-z. Epub 2010 Oct 7.

8047 1067. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999;86:332-7.

8048 1068. Yang DH, Byeon JS, Lee KH, Yoon SM, Kim KJ, Ye BD, et al. Is endoscopic closure with clips effective for both diagnostic and therapeutic colonoscopy-associated bowel perforation? *Surg Endosc*. 2010 May;24(5):1177-85.

8049 1069. Yang HY, Wu CC, Jao SW, Hsu KF, Mai CM, Hsiao KC. Two-stage resection for malignant colonic obstructions: the timing of early resection and possible predictive factors. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 7;18(25):3267-71

8050 1070. Yasuda S, Makuuchi Y, Sadahiro S, Mukai M, Tokunaga N, Tajima T, et al. Colorectal cancer recurrence in the liver: detection by PET. *Tokai J Exp Clin Med* 1998;23:167-71.

8051 1071. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1931-8.

8052 1072. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Kim SY, Chang HJ, Park JW, et al. Local excision following pre-operative chemoradiotherapy-induced downstaging for selected cT3 distal rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(8):754-60.

8053 1073. Yeung JM, Maxwell-Armstrong C, Acheson AG. Colonic tattooing in laparoscopic surgery - making the mark? *Colorectal Dis*. 2009 Jun;11(5):527-30. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01706.x. Epub 2008 Oct 10

8054 1074. Yoshimatsu K, Ishibashi K, Umehara A, Yokomizo H, Yoshida K, Fujimoto T et al. How many lymph nodes should be examined in Dukes' B colorectal cancer? Determination on the basis of cumulative survival rate. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1703-6.

8055 1075. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011 Oct 1;29(28):3768-74.

8056 1076. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):726-33.

8057 1077. Yucel C, Lev-Toaff AS, Moussa N, Durrani H. CT colonography for incomplete or contraindicated optical colonoscopy in older patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jan;190(1):145-50.

8058 1078. Zaniboni A, Labianca R; Gruppo Italiano per lo Studio e la Cura dei Tumori del Digerente. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: an elephant in the living room? *Ann Oncol* 2004;15:1310-8.

8059 1079. Zhao GP, Zhou ZG, Lei WZ, Yu YY, Wang C, Wang Z, et al. Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. *World J Gastroenterol* 2005;11:319-22.

8060 1080. Zhou ZG, Hu M, Li Y, Lei WZ, Yu YY, Cheng Z et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc* 2004;18(8):1211-5.

8061 1081. Zijta FM, Bipat S, Stoker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies. *Eur Radiol* 2010;20:1031-46.

8062 1082. Zoetmulder FAN, Taal BG, Van Tinteren H for the NACCP. Adjuvant 5FU plus levamisole improves survival in stage II and III colonic cancer, but not in rectal cancer. Interim analysis of the Netherlands Adjuvant Colorectal Cancer Project (NACCP) [abstract]. *Proc Annu meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:266a. Abstract 1021.

8098 **Bijlage 1. Betrokken verenigingen en samenstelling van de werkgroep**

---

8099

8100 **Initiatief, organisatie en financiering**

8101 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

8102

8103 **Mandaterende verenigingen/instanties**

8104 Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

8105 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

8106 Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

8107 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)

8108 Nederlandse Vereniging van Klinische Chemie (NVKC)

8109 Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)

8110 Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

8111 Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

8112 Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

8113 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

8114 Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)

8115 Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

8116 Stichting Gerionne

8117

8118 **Autoriserende verenigingen**

8119 Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

8120 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)

8121 Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)

8122 Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

8123 Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

8124 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

8125 Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)

8126 Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

8127 Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

8128 Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

8129

8130 **Instemmende verenigingen**

8131 Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

8132 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

8133

8134 Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens een wetenschappelijke, beroeps- of  
8135 patiëntenvereniging en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de  
8136 werkgroep is getracht rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel  
8137 academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende  
8138 verenigingen/disciplines.

8139 De patiënten zijn eveneens vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van de coördinator van  
8140 de patiëntenvereniging, alsmede een ervaringsdeskundige, en een uitgevoerde  
8141 focusgroepbijeenkomst.

8142

8143

**Bijlage 2 Leden van de werkgroep**

Naam	Functie	Werkplek	Mandatering
Mw. prof. dr. C.A.M. Marijnen Voorzitter	Radiotherapeut-oncoloog	LUMC Leiden	NVRO
Mw. prof. dr. R.G.H. Beets-Tan	Radioloog	MUMC Maastricht	NVVR
Mw. S. de Bruijn	Verpleegkundig Specialist	Renier de Graaf Gasthuis Delft	V&VN
Mw. dr. A. Cats	MDL- arts	NKI/AvL Amsterdam	NVMDL
Prof. dr. E.F.I. Comans	Nucleair Geneeskundige	VUMC Amsterdam	NVNG
Dr. A.R. van Erkel	Interventie radioloog	LUMC Leiden	NVVR
Mw. dr. M.A.M. Frasa	Klinisch chemicus	Groene Hart Ziekenhuis Gouda	NVVC
Mw. C. Gielen	Verpleegkundig Specialist	MUMC Maastricht	V&VN
Dr. E.J.R. de Graaf	Chirurg	IJsselland Ziekenhuis Capelle a/d IJssel	NVVH
Mw. dr. M. Hamaker	Geriatr	Diakonessenhuis Utrecht	NVKG
Mw. dr. J.E. van Hooft	MDL-arts	AMC Amsterdam	NVMDL
Mw. H.J.A.M. Kunneman	Onderzoeker/PhD-candidate	LUMC Leiden	n.v.t.
Mw. dr. M.E. van Leerdam	MDL-arts	NKI/AvL Amsterdam	NVMDL
Dr. H. Martijn	Radiotherapeut	Catharina-ziekenhuis Eindhoven	NVRO
Mw. dr. A.M. Mendez Romero	Radiotherapeut	Erasmus MC Kanker Instituut Rotterdam	NVRO
Mw. prof. dr. I.D. Nagtegaal	Patholoog	UMCN St Radboud Nijmegen	NVVP

Dr. L.A. Noorduyt	Patholoog	Lab. Voor Pathologie Dordrecht e.o.	8148 NVVP 8149
Mw. A. Ormeling	ervaringsdeskundige	Stomavereniging	NFK
Drs. T.A.M.. van Os	Klinisch Geneticus	AMC Amsterdam	VKGN
Dr. F.T.M. Peters	MDL-arts	UMCG Groningen	NVMDL
Mw. J. Pon	ervaringsdeskundige	NFK/SPKS	NFK
Mw. dr. J.E.A. Portielje	Internist-oncoloog	Haga Ziekenhuis Den Haag	Gerionne
Prof. dr. C.J.A. Punt	Internist-oncoloog	AMC Amsterdam	NIV
Mw. dr. H. Rütten	Radiotherapeut	UMCN Radboud Nijmegen	NVRO
Prof. dr. H.J.T. Rutten	Chirurg	Catharina-ziekenhuis Eindhoven	NVVH
Prof. dr. J. Stoker	Radioloog	AMC Amsterdam	NVVR
Dr. P.J. Tanis	Chirurg	AMC Amsterdam	NVVH
Dr. J.H. von der Thüsen	Patholoog	MC Haaglanden Den Haag	NVVP
Prof. dr. H.M.W. Verheul	Internist-oncoloog	VUMC Amsterdam	NIV
Prof. dr. C. Verhoef	Chirurg	Erasmus MC Kanker Instituut Rotterdam	NVVH
Dr. Tj. Wiersma	huisarts	NHG	NHG
<b>Naam</b>	<b>Functie</b>	<b>Werkplek</b>	
Mw. drs. A.Y. Steutel	procesbegeleider	Utrecht	
Drs. T. van Vegchel	procesbegeleider	Amsterdam	
Mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	Rotterdam	

8150  
8151  
8152

### Bijlage 3 TNM 5

#### Tumour

- T<sub>1</sub> the tumour is confined to the submucosa  
T<sub>2</sub> the tumour has grown into (but not through) the muscularis propria  
T<sub>3</sub> the tumour has grown into (but not through) the serosa  
T<sub>4</sub> the tumour has penetrated through the serosa and the peritoneal surface. If extending directly into other nearby structures (such as other parts of the bowel or other organs/body structures) it is classified as T<sub>4a</sub>. If there is perforation of the bowel, it is classified as T<sub>4b</sub>.

#### Nodes

- N<sub>0</sub>\* no lymph nodes contain tumour cells  
N<sub>1</sub><sup>^</sup> there are tumour cells in up to 3 regional lymph nodes  
N<sub>2</sub><sup>^</sup> there are tumour cells in 4 or more regional lymph nodes

\* A tumour nodule in the pericolic or perirectal adipose tissue without evidence of residual lymph node is regarded as a lymph node metastasis if it is >3mm in diameter. If it is <3mm in diameter, it is regarded as discontinuous tumour extension

<sup>^</sup> If there are tumour cells in non-regional lymph nodes (i.e. in a region of the bowel with a different pattern of lymphatic drainage to that of the tumour), that is regarded as distant metastasis (pM<sub>1</sub>)

#### Metastases

- M<sub>0</sub> no metastasis to distant organs  
M<sub>1</sub> metastasis to distant organs

Dukes	Astler-Coller	TNM			Stadium
A	A	TIS	N0	M0	0
	B1	T1-2	N0	M0	I
B	B2	T3	N0	M0	II
	B3	T4	N0	M0	
C	C1	T1-2	N+	M0	III
	C2	T3	N+	M0	
	C3	T4	N+	M0	
D	D	Tx	Nx	M1	IV

Bron: The Diagnosis and Management of Colorectal Cancer. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116633/>



8191  
8192  
8193  
8194  
8195  
8196  
8197  
8198

#### **Bijlage 4 Onafhankelijkheid werkgroepleden**

---

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring '*Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremeling*' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Orde van Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld.

Nog niet geautoriseerd

**Bijlage 5 Uitgangsvragen**

Nr	EB <sup>1</sup>	Uitgangsvraag	Auteurs	Paragraaf
1a	EB	Wat is de meerwaarde van lokale behandeling al dan niet gecombineerd met neoadjuvante (chemo)radiotherapie ten opzichte van conventionele chirurgie bij patiënten met een stadium 0 of 1 rectumcarcinoom op het gebied van lokale controle, QoL en OS?	E.J.R. de Graaf (chirurg), H. Martijn (radiotherapeut), F.T.M. Peters (MDL arts)	7.3
2a	EB	Wat is het effect van neoadjuvante radiotherapie of neoadjuvante chemoradiotherapie ten opzichte van TME chirurgie zonder neoadjuvante therapie bij patiënten met een resectabel cT1-3N0-1 rectumcarcinoom op het gebied van lokale controle, OS en QoL?	H. Rutten (radiotherapeut), P.J. Tanis (chirurg)	7.3
3	EB	Is PET-CT sensitiever en/of specifiekere dan CT voor de detectie van overige metastasen welke tot mogelijke wijziging in beleid leiden bij patiënten met potentieel lokaal te behandelen metastasen?	E.F.I. Comans (nucleair geneeskundige), J. Stoker (radioloog)	3.3
4a	EB	Welke interventies hebben een positief effect op de QOL bij patiënten die na low-anterior <b>rectumresectie</b> klachten van fecale incontinentie hebben?	H.J.T. Rutten (chirurg), S. de Bruijn (verpleegkundig specialist)	10.2
4b	EB	Welke interventies hebben een positief effect op de QOL bij patiënten die na rectumresectie klachten van urine-incontinentie hebben?		
4c	EB	Welke interventies verbeteren de QoL bij patiënten met seksueel disfunctioneren na rectumchirurgie?		
5	EB	Wat is de meerwaarde van een stent of devieërend colostoma ten opzichte van acute resectie met of zonder primaire anastomose bij acute obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom?	P.J. Tanis (chirurg), J.E. van Hooft, (MDL arts)	5.4
6	EB	Is toepassing van een <i>enhanced recovery after surgery</i> (ERAS) programma doelmatig bij laparoscopische resectie of open resectie van een colorectaal carcinoom?	P.J. Tanis (chirurg), S. de Bruijn (verpleegkundig specialist)	5.3
<b>Uitgangsvragen in samenwerking met KCE België</b>				
7	EB	Geeft aanvullende segmentele colonresectie een betere uitkomst in termen van recidief vrije en totale overleving bij patiënten die een endoscopische poliepectomie hebben	P.J. Tanis (chirurg), M.E. van Leerdam (MDL arts)	5.1.1

		ondergaan waarbij sprake bleek van een Tis/T1 coloncarcinoom?		
8	EB	Wat is de beste behandelingsvolgorde (systemische therapie, lokale behandeling) bij patiënten met resectabele metachrone metastasen in de lever?	C. Verhoef (chirurg), H.W. Verheul (internist-oncoloog)	8.2
9	EB	Wat is de beste behandelingsvolgorde (systemische therapie, primaire tumorresectie, lokale metastase behandeling, en eventuele radiotherapie) bij patiënten met resectabele synchrone colorectale metastasen in de lever?	C. Verhoef (chirurg), H.W. Verheul (internist-oncoloog)	8.2
10	EB	Wanneer kan welke lokale therapie het beste ingezet worden bij patiënten met colorectale long of levermetastasen en speelt de locatie, aantal en grootte van de metastasen een rol in de keuze voor behandeling?	A.R. van Erckel (interventie radioloog ) A. Mendez-Romero (radiotherapeut), C. Verhoef (chirurg)	8.3
11	EB	Welke wijzigingen zijn er op het gebied van palliatieve systemische therapie voor patiënten met een stadium IV colorectaal carcinoom?	C.J.A. Punt (internist-oncoloog) en H.W. Verheul (internist-oncoloog)	8.5
12	EB	De oudere patiënt met kanker	M. Hamaker (geriater) J.E.A. Portielje (internist-oncoloog) C.A.M. Marijnen (radiotherapeut-oncoloog) H.J.T. Rutten (chirurg)	

<sup>1</sup> Evidence Based methodiek

8201  
8202

8203  
8204  
8205  
8206  
8207  
8208  
8209  
8210  
8211  
8212  
8213  
8214  
8215  
8216  
8217  
8218  
8219  
8220  
8221  
8222  
8223  
8224  
8225  
8226  
8227  
8228  
8229  
8230  
8231  
8232  
8233  
8234  
8235  
8236  
8237  
8238  
8239  
8240  
8241  
8242  
8243  
8244  
8245  
8246  
8247  
8248  
8249  
8250  
8251  
8252  
8253  
8254

## **Bijlage 6 Actualisatie**

---

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op vijf jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig kan de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2016 wordt besloten of een nieuwe multidisciplinaire werkgroep moet worden geïnstalleerd om de richtlijn te reviseren.

## **Bijlage 7 Houderschap richtlijn**

---

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## **Bijlage 8 Juridische betekenis**

---

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## **Bijlage 9. Literatuursearches en evidencetabellen**

---

De per uitgangsvraag opgestelde PICO, selectiecriteria, literatuursearches en evidencetabellen worden als bijlagen op de Richtlijnen database ([www.richtlijnen database.nl](http://www.richtlijnen database.nl)) gepubliceerd.

## **Bijlage 10 Verantwoording**

---

Integraal Kankercentrum Nederland bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod.

Het Integraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Integraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen.

Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

8255  
8256  
8257  
8258  
8259  
8260  
8261  
8262  
8263  
8264  
8265  
8266  
8267  
8268

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

Nog niet geautoriseerd

8269  
8270  
8271  
8272  
8273

## Bijlage 11 Knelpuntenanalyse

---

### Respons en respondenten

- In totaal hebben 213 professionals de enquête ingevuld.

Professional	Respons%	Aantal
MDL arts	19	40
Internist	10	22
Radioloog	1	2
Radiotherapeut	9	19
Chirurg	20	43
Patholoog	3	6
Psycholoog	1	2
Verpleegkundige	16	35
Overig	21	44

8274

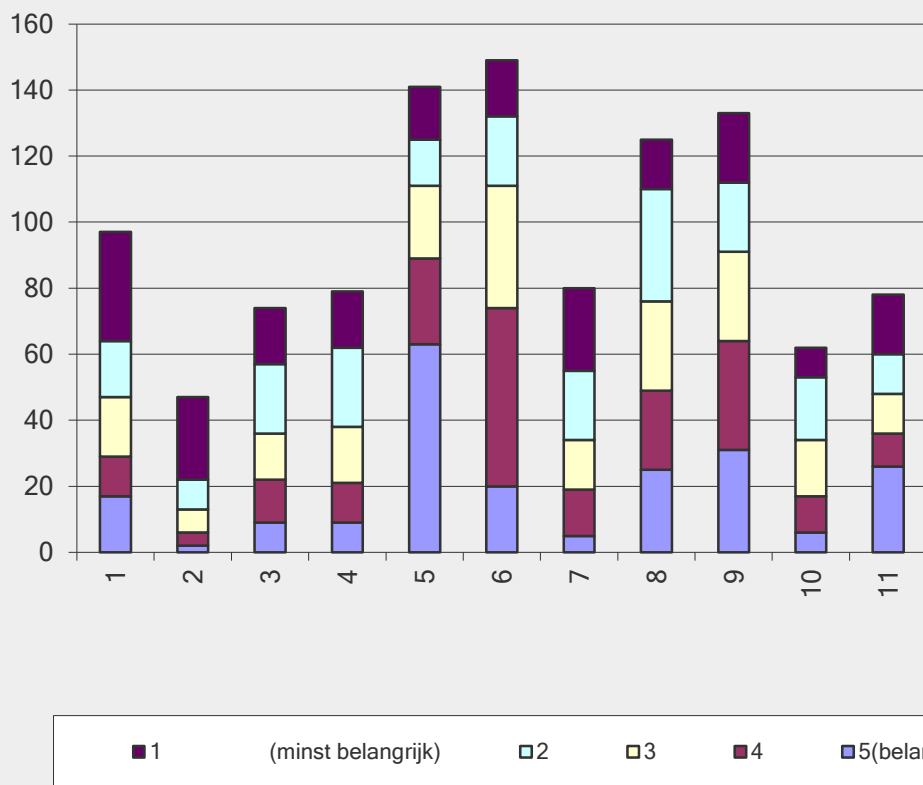
Werkgebied	Respons%	Aantal
Academisch	26	56
Perifeer	65	139
Anders	9	18

8275  
8276  
8277  
8278  
8279  
8280  
8281  
8282  
8283  
8284  
8285  
8286  
8287  
8288  
8289  
8290

### Knelpunten uit de analyse

1. Het bepalen van de kwaliteitseisen waaraan colonscopie in de diagnostische fase dient te voldoen.
2. Het diagnosticeren van Pseudomyxoma Peritonei (PMP)
3. Het gebruik van TNM 6 of 7.
4. De kwaliteit van moleculaire analyses als K-RAS en MSI bepalingen.
5. Het indiceren van neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij het niet gemetastaseerd rectumcarcinoom.
6. Het bepalen van de meerwaarde van adjuvante chemotherapie bij het stadium II-III rectumcarcinoom.
7. Het inzetten van (anti-EGFR ) targeted therapie bij de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom.
8. Het inzetten van de juiste diagnostiek voor het vroege rectumcarcinoom.
9. Het inzetten van de beste behandeling voor het vroege rectumcarcinoom.
10. Het bepalen van het juiste moment van doorverwijzen.
11. De communicatie tussen hulpverlener en patiënt/naaste op het gebied van inhoud en organisatie van zorg.

Resultaten knelpuntenanalyse richtlijn colorectaal carcinoom  
Totale groep



8291  
8292  
8293

Nog niet ge

Knel punt	Totaal		Internist		Chirurg		Radioloog		Radio therapeut		Patholoog		MDL arts		Verpleeg kundige		Overig	
	%	score	%	score	%	score	%	score	%	score	%	score	%	score	%	score	%	score
1	45,5	2,62	18,2	2,5	37,2	2,36	100	1	10,5	2	33,3	1,5	75	3	48,6	2,59	50	2,68
2	22	1,91	36,4	1,5	13,9	1,33	50	2,5	26,3	1	83,3	2,4	17,5	1,71	17,1	3	20,5	1,66
3	34,7	2,68	31,2	2,71	34,9	2,6	50	1,5	57,9	1,64	100	4,5	35	2,93	17,1	2,83	31,8	2,86
4	37,1	2,65	63,6	2,86	27,9	2,17	0	0	26,3	2,2	83,3	3,6	37,5	2,6	25,7	2,56	43,2	2,74
5	66,2	3,75	86,4	4	72,1	4,29	50	2,5	89,5	4,41	16,6	2	65	3,46	65,7	3,48	52,3	3,04
6	70	3,26	90,1	4,15	83,7	3,53	50	2	73,7	3,29	0	0	67,5	2,96	74,3	2,77	54,5	3
7	37,6	2,41	72,7	2,75	18,6	2	0	0	26,3	2,2	50	2,66	30	2,08	34,3	2,25	52,3	2,74
8	58,7	3,08	27,2	1,33	65,1	2,86	0	0	73,7	2,86	83,3	3	62,5	3,2	40	3,08	72,7	3,63
9	62,4	3,24	50	2,45	86,0	3,41	100	3,5	63,2	4,33	33,3	1	65	3,62	60	2,66	47,7	3,10
10	29,1	2,77	13,6	2,33	37,2	2,25	50	1	31,6	2,33	16,6	1	15	2,33	37,1	3,15	31,9	3,43
11	36,6	3,18	9,1	2	23,3	2,2	50	1	21,1	2,25	0	0	30	3,08	80	3,82	43,2	3,16

8295

8296

8297

8298

8299

8300

8301

8302

8303

8304

8305

8306

8307

8308

8309

8310

8311

8312

8313

8314

8315

8316

8317

8318

8319

8320

8321

8322

8323

8324

8325

8326

8327

8328

8329

8330

8331

8332

8333

% = Bij elk knelpunt is per doelgroep aangegeven welk percentage van de professionals dir knelpunt hebben aangevinkt als zijnde belangrijk. (Dus in zijn top 5 heeft gezet)

Score = Bij elk knelpunt is per doelgroep aangegeven welke gemiddelde score is toegekend (1: minst belangrijk – 5 heel belangrijk)

Vet = Top 3 van hoogste% en hoogste scores

### Extra knelpunten bij colorectaal carcinoom

#### Chirurgen

1. indicaties voor HIPEC
2. registratie per discipline (binnen DSCA)
3. de centralisering van locally advanced rectumcarcinomen in een centrum met beschikbaarheid van intra-operatieve radiotherapie
4. logistiek , snelheid van inplannen , aantallen , samen opereren
5. na neoadjuvante therapie niks doen en wachten ( trial maastricht!)
6. duidelijke richtlijn voor welk stagingonderzoek noodzakelijk is bv; echo lever, of altijd 4-fase CT of altijd MRI etc etc
7. relevantie van uitgebreide klierdissectie bij coloncarcinoom, welke vorm van preoperatieve beeldvorming, welke follow-up etc.
8. Welke pre-operatieve beeldvorming voor stadiëring op afstand CRC?
9. Plaats van extralevatoire benadering voor APR bij distaal rectumcarcinoom.
10. Standaardisatie pathologieverslag.
11. Aard en frequentie van follow-up en eventuele rol van de huisarts hierin.
12. welke elementen moeten deel uitmaken van de follow-up (Rect toucher, echo, thorax, CT, CEA...) met welke frequentie en dat voor de verschillende stadia
13. follow up. hoe vaak en waarmee.
14. waarde follow-up. geeft hoge belasting vd de beschikbare middelen terwijl bijv lichamenlijk weinig bijdraagt
15. proximale rectumcarcinomen cf internationale literatuur zeker niet meer bestralen
16. Hoe om te gaan met de organisatie van zorg rond de individuele patiënt. Een case-manager (bij voorkeur een p.a. of np) zou de afstemming sterk kunnen verbeteren. Een verplichting tot aanstellen van een dergelijke functie zou bestuurderen van diverse ziekenhuizen over de streep kunne trekken dit ook financieel mogelijk te maken.

#### MDL-artsen

1. Follow up na verwijderen maligne poliep
2. rol endo-echo in diagnostiekt



- 8334 3. De waarde van preoperatieve screening voor longmetastasen m.b.v. CT-scan bij het  
8335 rectumcarcinoom.. Volgorde behandeling synchroon solitair levermeta bij rectumcarcinoom en evt  
8336 ook coloncarcinoom;liver first?
- 8337 4. Standaard bepalen tumormarkers. Aanpassen chemo keuze
- 8338 5. Rare vraag: nog nooit last gehad van alle genoemde zaken.
- 8339 6. Ook endoscopische behandelmogelijkheden benoemen, incl welke criteria er zijn om  
8340 endoscopisch verwijderde colonmaligniteit als definitieve behandeling te beschouwen, en onder  
8341 welke omstandigheden aanvullende behandeling/chirurgie geïndiceerd is.
- 8342 7. radiologische diagnostiek; Cthorax/abdomen, wel/niet 4 fasen CT lever.
- 8343 8. wanneer patiënt verwijzen naar klinisch genetica( als patiënten niet voldoen aan  
8344 Amsterdamcriteria, maar wel sterk belaste familieanamnese hebben.
- 8345 9. surveillance colonoscopie nadat colon.rectumcarcinoom is behandeld (2 jaar /3 jaar ??)
- 8346 10. Het beleid bij een naar de lever gemetastaseerde colo-rectale maligniteit
- 8347 11. De surveillance na CRC zou ik graag eenduidig geprotocolleerd zien.
- 8348 12. toezien op uitvoeren ván en juiste timing van follow up colonoscopieën ná behandeling van  
8349 colorectaal carcinoom. Wie ziet erop toe dat de juiste patiënt op het juiste moment onderzocht  
8350 wordt. Loopt in ons ziekenhuis niet geheel optimaal (veelal overdiagnostiek)
- 8351 13. Onderscheid lage en hoge rectumtumor: duidelijke eenduidige criteria, zodat ook minder  
8352 onduidelijkheid over soort neo-adjuvant behandeling dat geïndiceerd is. Wanneer kort en  
8353 wanneer lang ? Boven welke leeftijd is adjuvant behandeling niet meer zinvol, danwel duidelijke  
8354 criteria tav vitaliteit aan de hand waarvan bij een patiënt besloten kan worden om af te zien van  
8355 aanvullende behandeling omdat de winst te beperkt is of niet opweegt tegen belasting/ kosten.
- 8356 14. niet alle genoemde punten kunnen worden gescoord!Het laatste punt is uiteraard ook  
8357 belangrijk.Voor de optiek van de patiënt is de voortgang van het traject erg belangrijk

#### 8358 **Internisten**

- 8359 1. onvoldoende kwaliteit radiologen bij beoordeling MRI, gestandariseerd verslag voor patholoog en  
8360 radioloog bij rectumca, terugkoppeling beoordeling radioloog en uiteindelijke PA
- 8361 2. adjuvant chemotherapie bij
- 8362 1. na levermetastasectomie (RFA?)
- 8363 2. na longmetastasectomie
- 8364 3. na LAR met IORT
- 8365 3. De afweging van welke therapie eerst gaat bij diagnose gemetastaseerd rectumcarcinoom. Dit  
8366 blijft zo individueel bepaald, dat het misschien goed is dit expliciet te vermelden?!

#### 8367 **Radiologen**

- 8368 1. Consensus over welke radiologie standaard zou moeten worden uitgevoerd, wanneer een  
8369 coloncarcinoom is gediagnosticeerd. Ondanks aanbevelingen toch vaak niet uniforme  
8370 diagnostiek. als CT abdomen dan ook CT thorax.
- 8371 2. financiering van multi-disciplinaire besprekingen (vormen een steeds toenemende tijdsinpanning),  
8372 zowel academisch als perifeer.
- 8373 3. standarisering, bijv mbv een afvinklijstje
- 8374 4. trainingen efficient vergaderen stimuleren

#### 8375 **Radiotherapeuten**

- 8376 1. Kwantitatieve criteria voor het vastleggen van klinische en pathologische respons na  
8377 (chemo)radiatie.
- 8378 2. Wanneer kan chirurgie na preoperatieve (chemo)radiatie eventueel achterwege gelaten  
8379 worden?
- 8380 3. interval tussen RT en chir
- 8381 4. Beleid bij medisch inoperabele patiënten, niet gemetastaseerd
- 8382 5. Beleid bij beperkt gemetastaseerde patiënten bij div subgroepen en sequentie van  
8383 behandeling:

- 8387 tzt levermetastasen operabel, lokaal beperkte ziekte  
8388 tzt levermetastasen operabel, lokaal uitgebreide ziekte  
8389 tzt levermetastase inoperabel, lokaal beperkte ziekte  
8390 tzt levermetastase inoperabel, lokaal uitgebreide ziekte  
8391 6. Andere behandeling indien ingroei in anus? Dit heeft nl geen invloed op TNM stadiëring,  
8392 maar mogelijk wel op de indicatie voor radiotherapie, chemoradiatie en bepaling van je  
8393 bestralingsgebied en operatieve ingreep.  
8394 7. Wat maakt dat lymfeklieren als pathologisch beschouwd dienen te worden. Naast grootte ook  
8395 aspect?  
8396

#### **Psychologen**

- 8397  
8398 1. Voor mij als psycholoog lastig om verdere knelpunten te beoordelen. dus 3,2,1 is niet goed te  
8399 beoordelen.  
8400

#### **Verpleegkundigen**

- 8401  
8402 1. Case - management voor de patiënt met CRC. Wijze waarop continuïteit binnen zorgverlenig aan  
8403 de patiënt kan worden gewaarborgd (betrokkenheid verpleegkundig specialisten of consulenten  
8404 bv als contactpersoon voor die patiënt)  
8405 2. hoe moet de follow up er uit zien?  
8406 3. Ik vind het moeilijk deze vragen te beantwoorden. Ik krijg vooral cliënten in mijn onco-begeleiding,  
8407 die al behandeld zijn, in behandeling zijn of uitbehandeld zijn.  
8408

#### **Overig**

- 8409  
8410 1. Het op gezette tijden met zorg evalueren met de patiënt of de behandelingen en de  
8411 consequenties van de behandelingen overeenstemmen met wat hij van de behandelingen en van  
8412 zijn leven verwacht.  
8413 2. Aandacht voor de existentiële en spirituele vragen van de patiënt. (zie ook richtlijn spirituele zorg)  
8414 3. Het formuleren van de spankracht en de mogelijke krachtbronnen van betrokkene en diens  
8415 context.  
8416 4. op verschillende momenten dmv lastmeter toetsen in hoeverre patiënt gespecialiseerde  
8417 psychosociale hulpverlening nodig heeft  
8418 5. Aandacht voor specifieke patiëntengroepen zoals geriatrische, slechte performance etc  
8419 6. Lange termijn visie over integreren van nieuwe moleculen in de huidige behandelalgoritme  
8420

#### **Nucleair geneeskundigen**

- 8421  
8422 1. De impact van een juiste implementatie van diagnostische technieken (zoals multimodality  
8423 Imaging) op het therapiebeleid / management van colorectaalcarcinoom.  
8424 2. De (meer)waarde van het gebruik van FDG-PET/CT (huidige generatie) bij het (a) recidief  
8425 colorectaal carcinoom (b) diagnose, (c) follow-up in het algemeen of na ingestelde therapie (als  
8426 response meting).  
8427 3. Veel verschil van het gebruik van FDG-PET/CT in de verschillende academische centra (bv  
8428 NKI/AVL en Erasmus MC; wel versus niet).  
8429 4. methode en implementatie van respons monitoring/evaluatie op systemische en multimodality  
8430 therapie: RECIST 1.1?  
8431 5. Als nucleair geneeskundige heb ik weinig met bovenstaande knelpunten te maken en kan ik dus  
8432 moeilijk aangeven welke het meest belangrijk is.  
8433 6. knelpunt kan zijn dat de patiënt door meerdere dokters wordt gezien uit verschillende  
8434 ziekenhuizen. In het Deventer ziekenhuis zijn wij voorstander van een one stop shop mbt de  
8435 workup van het colorectaalca.  
8436 7. waarde van pet/ct bij staging en follow-up  
8437 8. Adequaat positioneren van FDG-PET/CT bij de diagnostiek (primair, voor metastasectomie, bij  
8438 verdenking recidief en bij monitoren van behandeling)  
8439 9. inzet van PET/CT in diagnostiek en follow up

8440  
8441  
8442  
8443  
8444  
8445  
8446  
8447  
8448  
8449  
8450  
8451

**Klinisch genetici**

1. Welke adviezen voor controle te geven voor patiënten en familieleden bij MSI high en uitval van MMR genen, maar geen mutatie in het bloed?
2. Wel of geen urologische screening voor Lynch syndroom patiënten?
3. Wel of geen DNA-diagnostiek bij patiënten met mixed of serrated polyposis? Advies familieleden?
4. klinisch-genetische aspecten van diagnostiek en behandeling
5. Het afnemen van de familie anamnese

Nog niet geautoriseerd

---

---

Nog niet geautoriseerd

8452  
8453

**Bijlage 12.   Format Nazorgplan oncologie**

---

## Nazorgplan colorectaalcarcinoom (concept)

Persoonsgegevens			
Naam patiënt			
Geboortedatum			
Adres			
Tel / @mail			
Contactgegevens			
Hoofdbehandelaar			
Medebehandelaar			
1ste aanspreekpersoon			
Huisarts			
Informatie			
<b>Diagnostiek</b>			
Datum & diagnose:			
Staging: (TNM)			
<b>Comorbiditeiten</b>			
Soort			
Data			
Behandelaar			
Behandeling			
	Operatie	Chemotherapie	Radiotherapie
<b>Behandeling</b>			
Data			
Locatie			
Behandelaar			
Behandeling			
Laatste behandeling			
Datum start nazorgplan			
Heroverweging nazorg			
<b>Familieanamnese / erfelijke belasting</b>	Ja/nee Zo ja, advies:		
Genetisch onderzoek			
Genetisch consulent			
<b>Complicaties van de behandeling</b>			
1.			
2.			
3.			
<b>Mogelijke gevolgen van de behandeling</b>			
Operatie			
Chemotherapie			
Radiotherapie			

8454  
8455  
8456  
8457

**Aanbevelingen voor een gestandaardiseerd MRI report'**

**IV Resultaten van een evidence based consensus met 11 expert centers**

**a. Primary staging**

- Afstand van de anorectal junctie tot aan de distale tumor begrenzing

Tumor lengte

- T & N stage

-indien N+ - het aantal hoog suspecte metastatische klieren

Aanwezigheid en aantal van suspecte extramesorectale klieren

- Eventueel aanwezigheid van de mesorectale fascie en kortste afstand van de tumor tot aan de mesorectale fascie

- The circumferentiele locatie van de tumor in de rectum wand (e.g. lateraal, anterior, posterior)

- Eventueel aanwezigheid van extramuraire vasculaire invasie (EMVI)

- Morphologisch aspect vd tumor (e.g. polypoid, mucineus, ulceratief, perforatie)

**b. Restaging na CRT**

- Afstand van de anorectal junctie tot aan de distale tumor begrenzing

Tumor lengte

- Aan of afwezigheid van residuele tumor

- Aan- of afwezigheid van fibrosis

- yT-stage

- yN-stage en by yN+ aantal hoogsuspecte metastatische klieren zowel in het mesorectum als extramesorectaal

- Eventueel persisteren van invasie vd mesorectale fascie of evt tumor retractie en vrijgekomen fascie

- Kortste afstand tussen van de tumor tot aan de mesorectale fascie

- The circumferentiele locatie van de tumor in de rectum wand (e.g. lateraal, anterior, posterior)

8461  
8462  
8463  
8464  
8465  
8466  
8467  
8468  
8469  
8470  
8471  
8472  
8473  
8474  
8475  
8476  
8477  
8478  
8479  
8480  
8481  
8482  
8483  
8484  
8485  
8486  
8487  
8488  
8489  
8490  
8491  
8492  
8493  
8494  
8495  
8496  
8497  
8498  
8499  
8500  
8501  
8502

## **Bijlage 14 Definities pathologie**

---

### **Colon**

#### Tumor type

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

#### Differentiatiegraad

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

### **Rectum**

#### Tumor type

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

#### Differentiatiegraad

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

#### Vasculaire of lymfatische invasie

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

#### Standaard bewerking voor rectumcarcinoom

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

8503  
8504  
8505

**Bijlage 15 Kenmerken standaard pathologieverslag**

Kenmerken/items	Naam eerste auteur en jaartal	Niveau van bewijs†
<b>Coloncarcinoom</b>		
Tumortype*	Branston 2002, Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Keating 2003, Monges 1998, Rigby 1999, Wei 2004	IIB
Tumorgrootte	Branston 2002, Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Keating 2003, Monges 1998, Rigby 1999, Wei 2004	IV
Tumorgradering (histologische differentiatie)*	Beattie 2003, Branston 2002, Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Keating 2003, Monges 1998, Rigby 1999, Wei 2004	IIA
Betrokkenheid* plus aantal (positieve) lymfeklieren	Beattie 2003, Branston 2002, Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Keating 2003, Monges 1998, Wei 2004	I
Extramurale vasculaire invasie*	Beattie 2003, Branston 2002, Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Keating 2003, Monges 1998, Wei 2004	I
pT en pN (TNM stadium)*	Beattie 2003, Branston 2002, Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Keating 2003, Monges 1998, Rigby 1999, Wei 2004	I
Afstand van tumor tot distale (of dichtstbijzijnde) resectierand	Beattie 2003, Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Keating 2003, Rigby 1999, Wei 2004	
Achtergrond pathologische afwijking	Beattie 2003, Wei 2004	
Betrokkenheid apicale lymfeklier	Beattie 2003, Rigby 1999	
Volledigheid resectie (tumor in resectieranden)*	Beattie 2003, Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Monges 1998, Wei 2004	I-IIA‡
Lengte preparaat	Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Monges 1998, Rigby 1999, Wei 2004	
Macroscopische beschrijving ('appearance')	Bull 1997, Jouret-Mourin 2004, Keating 2003, Rigby 1999, Wei 2004	
Vasculaire of lymfatische invasie	Jouret-Mourin 2004, Keating 2003, Monges 1998, Rigby 1999, Wei 2004 (optioneel)	I
Perineurale invasie	Keating 2003, Monges 1998, Wei 2004 (optioneel)	
Beschrijving preparaat ontvangen en identificatie)	Wei 2004	
Aspect van de rand	Wei 2004 (optioneel)	
Ontstekingsinfiltraat	Wei 2004 (optioneel)	

\* minimale dataset van the Royal College of Pathologists (UK);

† niveau van bewijs opgesteld door College of American Pathologists waarbij:

- Category I includes factors definitively proven to be of prognostic importance based on evidence from multiple statistically robust published trials and generally used in patient management;
- Category IIA includes factors extensively studied biologically and/or clinically and repeatedly showed to have prognostic value for outcome and/or predictive value for therapy that is of sufficient importance to be included in the pathology report but that remains to be validated in statistically robust studies. Category IIB includes factors shown to be promising in multiple studies but lacking sufficient data for inclusion in category I or IIA;
- Category III includes factors not yet sufficiently studied to determine their prognostic value;
- Category IV includes factors well studied and shown to have no prognostic significance.

‡ niveau I na in opzet curatieve chirurgie, IIA na neoadjuvante therapie)

8506  
8507  
8508  
8509  
8510  
8511  
8512  
8513  
8514  
8515  
8516  
8517  
8518



8519  
8520  
8521 Verwijzing naar bestaande richtlijnen voor ondersteunende zorg:

8522 Relevante multidisciplinaire richtlijnen:

- 8523 • Detecteren behoefte psychosociale zorg (2010)
- 8524 • Stomazorg Nederland (2012)
- 8525 • Voor voedings- en dieetadvies zie de richtlijn Colon/rectumcarcinoom van de Landelijke
- 8526 Werkgroep Diëtisten Oncologie (LWDO). Ook specifiekere voedingsadviezen bij een high
- 8527 outputstoma zijn beschikbaar
- 8528 • Voor interventies bij algemene verpleegkundige diagnoses, zoals een veranderd seksueel
- 8529 functioneren, verstoord lichaamsbeeld en angst en depressie, zie de richtlijnen verpleegkundige
- 8530 zorg van de V&VN Oncologie onder de niet-tumor specifieke richtlijnen op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).

8531  
8532 Informatieve bronnen voor ondersteunende zorg specifiek colorectaal carcinoom

- 8533 - Patiëntenfolder dikkedarmkanker (NCPF?)
- 8534 - [www.mlds.nl](http://www.mlds.nl)  
8535 De site van de Maag Lever Darm Stichting voor verschillende filmpjes en brochures
- 8536 betreffende een gezonde of verstoorde spijsvertering, colonoscopie, darmkanker, kanker in
- 8537 de lever en voeding.
- 8538 - [www.DarmkankerNederland.nl](http://www.DarmkankerNederland.nl)  
8539 Patiënten met een colorectaal carcinoom of naasten van patiënten met een colorectaal
- 8540 carcinoom kunnen verwezen worden naar de Stichting voor patiënten met Kanker aan het
- 8541 Spijsverteringskanaal (SPKS) en de website van Darmkanker Nederland. Dit is de
- 8542 patiëntenorganisatie die de belangen behartigt van patiënten met een colorectaal carcinoom
- 8543 en voorziet in actuele informatie voor patiënten.
- 8544 - [www.nederlandsestomavereniging.nl](http://www.nederlandsestomavereniging.nl)  
8545 Patiënten die behoefte hebben aan informatie over stomazorg en aan lotgenotencontact,
- 8546 kunnen verwezen worden naar de website van de Stomavereniging Nederland, die wordt
- 8547 beheerd voor een door ervaringsdeskundigen.
- 8548 - <http://nvfb.fysionet.nl/>  
8549 Voor verwijzing naar een gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut op indicatie.

8550  
8551 Informatieve bronnen algemeen

- 8552 - De website [www.lookgoodfeelbetter.nl](http://www.lookgoodfeelbetter.nl) biedt praktische tips bij de uiterlijke verzorging bij
- 8553 kanker en beschikt over namen van schoonheidsspecialisten en haarwerkers met een
- 8554 aanvullende opleiding 'Goed verzorgd, Beter gevoel'.
- 8555 - De website [www.toekomstnakanker.nl](http://www.toekomstnakanker.nl) biedt een overzicht van het aanbod van hulpverlening
- 8556 in de fase van nazorg na de behandeling van kanker.
- 8557 - [www.sgan.nl](http://www.sgan.nl) Stichting Gezondheid Allochtonen Nederland. Zie ook onder het hoofdstuk
- 8558 Communicatie.
- 8559 - [Kanker.nl](http://Kanker.nl)