

Coloncarcinoom

Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 09-01-2008

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke werkgroep
Gastro Intestinale Tumoren

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Diagnostiek	4
<u>Primaire tumor en indien geen volledige colonoscopie</u>	4
<u>Met betrekking tot locoregionale uitbreidheid</u>	8
Pathologie	10
<u>Standaard pathologieverslag</u>	10
<u>Minimum aantal lymfklieren voor vaststellen N stadium</u>	11
<u>TNM</u>	12
Behandeling	14
<u>Laparoscopische chirurgie</u>	14
<u>Optimale behandeling bij acute obstructie</u>	17
<u>Radiotherapie bij T4 coloncarcinoom</u>	20
<u>Ondersteunende zorg</u>	22
<u>Communicatie</u>	23
(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling	24
<u>Adjuvante chemotherapie</u>	24
<u>Immunotherapie</u>	27
Follow-up	28
<u>Lokaal recidief</u>	30
<u>Gevolg optimale follow-up op kosten</u>	31
<u>Ondersteunende zorg</u>	33
Metastasen behandeling	34
Communicatie	40
Implementatie en evaluatie	44
TNM classificatie	45
Referenties	46
Bijlagen	65
<u>Totstandkoming van de aanbevelingen</u>	68
Notities	73
Disclaimer	75

Algemeen

Literatuurbespreking:

Per 1 januari 2010 heeft TNM 7 zijn intrede gedaan. Voor de richtlijnen coloncarcinoom en rectumcarcinoom is echter afgesproken deze nieuwe TNM classificatie **niet** over te nemen. Derhalve zullen we voor de richtlijnen coloncarcinoom en rectumcarcinoom TNM 5 blijven hanteren.

Aanleiding

Per jaar wordt het colorectaal carcinoom bij circa 10.000 nieuwe patiënten vastgesteld. In Nederland staat het colorectaal carcinoom bij mannen met 14% van het totale aantal tumoren op de derde plaats qua incidentie, na prostaat- (21%) en longkanker (16%), en bij vrouwen met 13% op de tweede plaats, na borstkanker (33%). Verwacht wordt dat het aantal patiënten bij wie de diagnose colorectaal carcinoom gesteld wordt in 2015 zal zijn gestegen tot ongeveer 14.000 als gevolg van een licht stijgende incidentie (met name bij mannen), de bevolkingsgroei en de vergrijzing ¹³⁸.

Voor deze richtlijn is gekeken naar de epidemiologische gegevens van het coloncarcinoom, en heel specifiek alleen de adenocarcinomen. De erfelijk darmkanker en de tumoren van de anus zijn buiten beschouwing gelaten.

De geschetste knelpunten, de grote veranderingen in diagnostiek en behandeling, nieuwe ontwikkelingen en de betrokkenheid van diverse disciplines bij de behandeling maken een duidelijke uniforme richtlijn noodzakelijk.

Bovengenoemde overwegingen waren voor de Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren van de [Vereniging voor Integrale Kankercentra \(VIKC\)](#) aanleiding een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij het coloncarcinoom en rectumcarcinoom. Het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#) verleende hierbij methodologische ondersteuning.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een coloncarcinoom. De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, behandeling, en follow-up van volwassen patiënten, zowel mannen als vrouwen met een coloncarcinoom. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten en aan een betere behandeling, daarmee aan een betere overleving van deze patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van patiënten met een coloncarcinoom betrokken zijn: huisartsen, chirurgen, medisch oncologen, maag-darm-leverartsen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, nucleair geneeskundigen, apothekers, oncologieverpleegkundigen en IKC-consulenten.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De [Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren](#) die de richtlijn heeft geïnitieerd heeft een aantal uitgangsvragen geformuleerd (zie [bijlage 3](#)) die de problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-upbeleid van patiënten met een coloncarcinoom omschrijven. Hierbij is beschreven wat de diagnostiek en behandelingsmogelijkheden zijn met hun effectiviteit en invloed op kwaliteit van leven. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn.

Werkwijze van de werkgroep

Elke uitgangsvraag was toebedeeld aan een of maximaal twee werkgroepleden. Elk werkgroeplid heeft in samenwerking met een informatiespecialist van het CBO systematisch zoekacties verricht naar relevante literatuur met betrekking tot zijn of haar uitgangsvraag. De geselecteerde literatuur is samengevat door epidemiologen van het CBO, onder verantwoordelijkheid van de werkgroepleden. De werkgroepleden

hebben vervolgens de wetenschappelijke conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen hebben geformuleerd. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer een jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. Aangezien er tegelijkertijd met de werkgroep voor de richtlijn coloncarcinoom een werkgroep voor de richtlijn rectumcarcinoom was opgericht, is er met het oog op onderlinge afstemming en efficiëntie voor gekozen om de plenaire vergaderingen met beide richtlijnwerkgroepen gezamenlijk organiseren. Een redactieteam, bestaande uit de voorzitters en de medewerkers van de VIKC zorgden voor de coördinatie en onderlinge afstemming tussen de werkgroepleden. De voltallige werkgroep is 6 maal bijeen geweest om de resultaten in onderling verband te bespreken. De afzonderlijk teksten zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd op 12 april 2007 ter commentaar aangeboden aan de relevante wetenschappelijke verenigingen en aan de regionale werkgroepen van de verschillende IKC's. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn op 10 juli 2007 door de voltallige werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. In eerste instanties is gezocht naar recent gepubliceerde relevante buitenlandse richtlijnen. Indien deze voorhanden waren zijn deze als uitgangspunt genomen en is met systematische zoekacties gezocht naar relevante artikelen die na het verschijnen van de buitenlandse richtlijn waren gepubliceerd. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library en Medline en waar dit nodig werd geacht ook in Embase, Cinahl en Psychinfo. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels, Duits, Frans en Nederlands. Daarnaast werden ook handmatige zoekacties verricht. Indien buitenlandse richtlijnen voorhanden waren is gezocht vanaf de verschijningsdatum van de buitenlandse richtlijn tot en met februari 2006. Indien er geen buitenlandse richtlijnen voorhanden waren is gezocht vanaf 1980 tot en met februari 2006. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen. Voor zoektermen zie [bijlage 12](#).

Case reports werden geëxcludeerd. Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Hierna werden de artikelen geselecteerd op grond van in- en exclusie criteria: Een belangrijk selectie criterium was vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematic reviews, randomised controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT's). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt-controle-studies of niet-vergelijkend onderzoek. Belangrijke criteria waren verder voldoende omvang, voldoende follow-up, selectiebias voldoende uitgesloten en gevonden resultaat vertaalbaar naar de Nederlandse situatie. De kwaliteit van de geselecteerde artikelen werd beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren ⁶¹. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals hieronder beschreven. De mate van bewijskracht en [niveau van bewijs](#) zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het tabblad 'Literatuurbespreking'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Herziening

De richtlijn zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door de Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren. Het bestuur van de de Landelijke Werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan er besloten worden in overleg met de VIKC om tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. Uiterlijk in 2012 zal de Landelijke Werkgroep een nieuwe multidisciplinaire werkgroep installeren voor een volledig herziene versie van de richtlijn.

Juridische betekenis

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Voor achtergrondinformatie zie:

- uitgangsvragen (zie [bijlage 3](#))
- samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))
- werkgroepleden (zie [bijlage 2](#))

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Preoperatieve diagnostiek coloncarcinoom

Zodra een patiënt is doorverwezen in verband met klachten die passen bij coloncarcinoom (zoals bloedverlies per anum, ijzergebreks-anemie, veranderd defecatiepatroon met alarmsymptomen, of palpabele verdachte afwijking) is nadere diagnostiek gewenst voor het aantonen of uitsluiten van een carcinoom en eventuele afstandsmetastasen (lever en long). In dit hoofdstuk over de diagnostiek wordt onderscheid gemaakt tussen het aantonen van een primaire tumor en het vaststellen van de regionale stadiëring. De diagnostiek met betrekking tot afstandsmetastasen wordt behandeld in de recent verschenen richtlijn '[Colorectale levermetastasen](#)' en wordt, behoudens een korte beschrijving hieronder verder niet nader behandeld. Screening en surveillance voor colorectaal carcinoom valt buiten deze richtlijn.

De richtlijn Diagnostiek en behandeling colorectale levermetastasen geeft op het gebied van de preoperatieve diagnostiek van het coloncarcinoom de volgende aanbevelingen:

- Er is een tendens om, ten tijde van de diagnostiek en behandeling van de primaire colorectale tumor, echografische diagnostiek van de lever te vervangen door CT-scan of MRI, teneinde een gedetailleerde uitgangssituatie te creëren voor de verdere follow-up ¹⁹. Derhalve wordt er geadviseerd om voor een goede uitgangssituatie een spiraal-CT of MRI van de lever te verrichten. Dit heeft enerzijds tot doel leverlaesies te detecteren en te karakteriseren (goedaardige vs metastasen) en anderzijds het aanvullend beleid te bepalen, namelijk het wel of niet starten van adjuvante chemotherapie. Bij twijfel over de aanwezigheid of de aard van leverlaesies dient het onderzoek na drie maanden te worden herhaald.
- Voor de beoordeling van de extrahepatische afwijkingen wordt geadviseerd voor het aantonen van longhaarden de beeldvormende diagnostiek te beperken tot een X-thorax, gezien de lage prevalentie van longmetastasen en het ontbreken van evidence van de meerwaarde van CT-thorax ^{131 180}.

Diagnostische technieken omvatten endoscopie en beeldvormende technieken, zoals colon röntgenfoto met bariumcontrast middel (X-Colon). Recente ontwikkeling op het gebied van afbeelding van coloncarcinomen is de 'virtuele colonoscopie', waarbij de darmen driedimensionaal in beeld gebracht kunnen worden. Virtuele colonoscopie kan gebaseerd zijn op zowel CT-scan (CT-colografie) als MRI (MR colografie). Voor regionale staging zijn CT-scan, MRI en PET(CT) diagnostische modaliteiten. De bevindingen hebben betrekking op patiënten die in verband met klachten zijn verwezen naar specialist en niet op patiënten met afwijkende bevindingen bij screeningsonderzoek.

Primaire tumor en indien geen volledige colonoscopie

Aanbevelingen:

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

Bij incomplete colonoscopie zonder diagnose of bij patiënten waarbij geen colonoscopie mogelijk is of indien een exacte tumor localisatie noodzakelijk is maar niet voldoende bekend bij colonoscopie, is als (aanvullende) diagnostiek een CT-colografie (virtuele colonoscopie) of X-Colon geïndiceerd.

CT-colografie (virtuele colonoscopie) heeft als tweede keuze diagnostiek voor het aantonen of uitsluiten van een colorectaal carcinoom de voorkeur boven X-Colon.

Markeren van de tumor tijdens colonoscopie met behulp van tatoeage maakt peroperatief lokaliseren van de tumor makkelijker.

Indien preoperatief vanwege stenoserende tumor of om andere redenen geen complete visualisatie van het colon is uitgevoerd, dient tot maximaal 3 maanden postoperatief een colonoscopie te worden uitgevoerd.

Screening voor metastasen op afstand dient te gebeuren middels een CT-abdomen en een X-thorax (zie richtlijn [Colorectale levermetastasen](#)).

Literatuurbespreking:

Diagnostiek van de primaire tumor

In de richtlijn van NICE zijn de aanbevelingen gebaseerd op één meta-analyse en een retrospectieve studie. In de overige richtlijnen zijn geen andere relevante studies beschreven. Aanvullend literatuur onderzoek leverde twintig artikelen op (inclusief de meta-analyse die werd besproken in de NICE richtlijn) [168](#) [169](#), waarvan negen studies betrekking hebben op patiënten bij wie de colonoscopie incompleet was (zie hoofdstuk [Diagnostiek indien geen volledige colonoscopie](#)). De overige elf studies omvatten: één meta-analyse over colonoscopie en X-Colon, 3 meta-analyses over CT-colografie, 1 meta-analyse over MR colografie en zes klinische studies over CT-colografie (virtuele colonoscopie). Twee studies over CT-colografie bleken geëxcludeerd in de meta-analyse van Halligan, terwijl drie studies onderdeel zijn van de meta-analyses. Deze klinische studies zijn niet nogmaals apart beoordeeld. De overgebleven studies, vijf meta-analyses en één recente klinische studie, worden hieronder kort besproken.

Colonoscopie versus X-colon

In een meta-analyse zijn diagnostische studies naar colonoscopie, X-Colon of beide beoordeeld en samengevat [244](#). Achtentwintig studies, gepubliceerd tussen 1980 en 2000 waarin data over poliepsensitiviteit en specificiteit waren weergegeven werden geïnccludeerd. De gevonden waarden voor de sensitiviteit van colonoscopie voor het aantonen van colon- of rectumcarcinoom variëren tussen de 79 en 100%. De sensitiviteit van X-colon voor het aantonen van colon- of rectumcarcinoom varieert tussen de 62 en 100%. De specificiteit is niet weergegeven (mogelijk sprake van verification bias). Volgens de auteurs heeft colonoscopie de voorkeur in verband met de hogere sensitiviteit, de mogelijkheid tot het nemen van een biopsie en therapeutische mogelijkheden. Het is echter onduidelijk welke referentietesten zijn gebruikt in de afzonderlijke studies. Daarnaast hebben de geïnccludeerde studies betrekking op zowel symptomatische patiënten als patiënten die diagnostiek ondergaan in verband met screening. Door NICE is de studie als matig beoordeeld.

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

CT-colografie

Recent zijn drie meta-analyses verschenen naar de waarde van CT-colografie bij patiënten met colorectaal carcinoom. In de meta-analyse van Halligan zijn studies geïnccludeerd die zijn gepubliceerd tussen 1994 en 2003 [90](#). Inclusiecriteria waren: gericht op de detectie van poliepen, ≥ 30 patiënten, volledige darmvoorbereiding en gebruik van helical CT scanner. De sensitiviteit voor het aantonen van het carcinoom is 96% (95% BI 91%, 99%) bij een gemiddelde prevalentie van 4%. Voor het aantonen van tumoren worden geen gegevens over de specificiteit vermeld. Door de auteurs wordt opgemerkt dat het aantal carcinomen per studie laag is voor een adequate meta-analyse. In deze studie zijn de selectieprocedure en kwaliteitsbeoordeling van de oorspronkelijke studies nauwelijks beschreven. De lage prevalentie in deze meta-analyse is verklaarbaar door het feit dat in de meeste CT-colografie studies de aandacht met name gericht is op detectie van poliepen.

De studies van Sosna en Mulhall beperken zich tot onderzoeken in hoeverre de techniek geschikt is om (adenomateuze) poliepen aan te tonen, dit in verband met een mogelijke rol van deze techniek voor screening of surveillance [209](#) [163](#). Voor patiënten met colorectaal carcinoom is poliepdetectie voor de chirurg niet relevant, want poliepen worden of bij de preoperatieve colonoscopie gedetecteerd en verwijderd of bij de postoperatieve colonoscopie die wordt uitgevoerd voor inspectie van het colon tot en met het cecum voor synchrone afwijkingen. Deze meta-analyses hebben om deze reden voor deze richtlijn derhalve geen relevantie.

Na het verschijnen van de systematische reviews is nog een kleine prospectieve studie gepubliceerd [1](#). Bij 32 patiënten met klachten passend bij coloncarcinoom, werd een sensitiviteit van 87% en specificiteit van 100% gerapporteerd voor het opsporen van een carcinoom. In dit artikel is echter onvoldoende informatie gegeven over de wijze van selectie van patiënten.

MR colografie

In de meta-analyse van Purkayastha zijn 7 studies geïnccludeerd met betrekking tot het aantonen van maligniteit door middel van MR colografie [181](#). Studies gepubliceerd tussen 1990 en 2004 waarin zowel MR als colonoscopie werden uitgevoerd zijn geïnccludeerd. De studies omvatten zowel patiënten met

symptomen als een familiale belasting met colorectaal carcinoom. De sensitiviteit voor het detecteren van maligniteit is 91% (95% BI 79-97%) en de specificiteit 98% (96-99%). De selectie van artikelen is niet door twee reviewers onafhankelijk van elkaar uitgevoerd. Er wordt niets gerapporteerd over een expliciete beoordeling van de oorspronkelijke studies.

De systematische reviews over CT-colografie en MR-colografie bevatten ook studies bij screening en surveillance populaties. Het ziektespectrum in de reviews is daarom maar deels overeenkomstig met het spectrum van de populatie van deze richtlijn. Daarnaast zijn er nogal wat artikelen waarbij de initiële ervaring wordt gerapporteerd met dientengevolge nogal wat leercurve effecten.

Tumor localisatie

Voor de chirurgische behandeling van een colorectaal carcinoom is de localisatie van de tumor van groot belang, met name bij laparoscopische chirurgie. Bij laparoscopische chirurgie ontbreekt de palpatoire informatie, zodat de tumor niet met palpatie kan worden gevonden tijdens de operatie. Bij open chirurgie is localisatie belangrijk bij vilieuze adenomen die niet bij palpatie vastgesteld kunnen worden en bij kleine retroperitoneale tumoren. De tumor kan tijdens de colonoscopie worden gemarkeerd (tatoeage) of eventueel kan voor colon transversum tumoren (indien met zekerheid de coecumpool is bereikt) ook de afstand van coecumpool tot tumor met colonoscopie worden vastgesteld. Een andere optie is een X-colon of een CT-colografie (met 3D overview van het colon).

Twee studies zijn geïdentificeerd waarin veiligheid en betrouwbaarheid is onderzocht van technieken om de tumor te markeren (niet in evidence tabellen weergegeven). In de studie van Feingold is retrospectief nagegaan wat de uitkomsten waren van aankleuren van de tumor met behulp van coloscopische tatoeage bij 50 opeenvolgende patiënten met colorectaal carcinoom (waarvan 18% rectumcarcinoom) ⁶³. Meerdere circumferentiële marges werden aangekleurd. Er werden geen complicaties gerapporteerd. In 44 patiënten (88%) was de aankleuring intraoperatief zichtbaar en accuraat gelokaliseerd. Fu beschreef een vergelijking tussen een conventionele en een nieuwe techniek om de tumor aan te kleuren op basis van een retrospectieve studie ⁷⁰. Bij de conventionele methode (toegepast tussen 1994 en 1997) werd Oost-Indische inkt direct in de mucosa van het colon geïnjecteerd. Bij de nieuwe methode (toegepast in 1998 en 1999) werd fysiologisch zout geïnjecteerd in de submucosa gevolgd door Oost-Indische inkt. Met de conventionele methode werden 31 van de 36 tumoren zichtbaar (86%). Bij drie patiënten traden complicaties op (twee maal lokale peritonitis; een maal reactieve zwelling van een lymfeklier). Met de nieuwe methode werden 54 van 55 tumoren zichtbaar gemaakt (98%). Bij één patiënt trad een complicatie op (lekken van inkt).

Diagnostiek indien geen volledige colonoscopie

Een veelvoorkomend probleem bij het uitvoeren van een colonoscopie is dat de colonoscopie niet geheel kan worden voltooid onder andere vanwege obstructie. Indien een volledige colonoscopie niet mogelijk is (5-20% van de gevallen) dient aanvullend onderzoek te worden verricht. Bij een vastgesteld coloncarcinoom kan overwogen worden dat ook postoperatief te doen. Bij een incomplete colonoscopie komen de volgende onderzoeken in aanmerking. Indien bij een incomplete colonoscopie de oorzaak van de symptomen niet is vastgesteld, dan is aanvullende diagnostiek geïndiceerd. Bij incomplete colonoscopie waarbij al de diagnose CRC is gesteld, kan men kiezen voor een colonoscopie postoperatief, dan wel voor preoperatief X-colon of CT-colografie. Een exacte tumorlocalisatie kan een reden zijn voor preoperatief aanvullend beeldvormende diagnostiek, met name bij vilieuze tumoren en bij laparoscopische chirurgie.

X-Colon

In de studie van Chong zijn de diagnostische kenmerken van X-colon onderzocht bij 158 patiënten bij wie om diverse redenen geen volledige colonoscopie is uitgevoerd ³⁹. Bij 11% van alle patiënten was er sprake van obstructie door een tumor. In geval van een positieve testuitslag op de X-colon zijn de dossiers nagezocht voor gerapporteerde bevindingen na operatie of colonoscopie. Bij 5 patiënten (3%) werden additionele carcinomen gedetecteerd. De sensitiviteit en specificiteit van X-colon voor het identificeren van deze additionele tumoren waren 100% en 99% respectievelijk.

CT-colografie (virtuele colonoscopie)

In drie studies van Gallo, Macari en Neri zijn de diagnostische kenmerken van CT-colografie bij patiënten met een incomplete colonoscopie gerapporteerd ^{71 144 166}. In de studie van Gallo zijn 304 patiënten geïnccludeerd na incomplete colonoscopie (56%) of weigering van colonoscopie (44%) ⁷¹. De sensitiviteit en specificiteit van CT-colografie voor het identificeren van tumoren zijn 95% en 99% respectievelijk. In de studie wordt niet aangegeven of bij patiënten met incomplete colonoscopie al de diagnose coloncarcinoom

gesteld was. Tevens is onduidelijk of de testen onafhankelijk van elkaar beoordeeld zijn. In de studie van Macari zijn de gegevens gepresenteerd van 20 patiënten die na incomplete colonoscopie zijn verwezen voor CT-colografie ¹⁴⁴. In 10 van de 20 patiënten zijn geen afwijkingen op de CT-colografie gevonden. Bij de overige 10 patiënten (2 met waarschijnlijk poliepen en 8 bij wie geen abnormaliteiten werden gevonden) is aansluitend een X-colon gemaakt. Bij één patiënt werd proximaal een tumor gevonden. Het betreft een zeer kleine studie, waarbij de referentietest alleen is uitgevoerd indien er afwijkingen werden gevonden op de CT-colografie.

In de prospectieve studie van Neri onder 34 patiënten was bij 19 patiënten sprake van een distale occlusie (rectum/sigmoid/colon decedens) ¹⁶⁶. Bij de 15 overige patiënten is om andere redenen geen (volledige) colonoscopie uitgevoerd. Daarnaast zijn 20 controlepersonen geïnccludeerd, patiënten bij wie volledige colonoscopie en CT-colografie zijn uitgevoerd in verband met screening en maligniteit was uitgesloten. De auteur rapporteerde een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 96% voor het identificeren van tumoren. Hierbij zijn zowel de primaire tumoren als synchrone tumoren meegenomen. Wanneer de controlepersonen worden weggelaten is de specificiteit 80%.

MR colografie

In de studie van Ajaj zijn patiënten geïnccludeerd bij wie een incomplete colonoscopie is uitgevoerd ⁵. Vervolgens is MR colografie uitgevoerd en is nagegaan hoeveel laesies gevonden met colonoscopie (ontsteking en tumoren) ook op de MR colografie werden gevonden. Uitkomsten van MR colografie zijn vergeleken met de voorafgaande incomplete colonoscopie. Alle obstructies door tumoren konden als zodanig worden bevestigd met MR. Daarnaast leidde MR tot het identificeren van twee extra laesies verdacht voor carcinoom en vijf extra poliepen. Het is echter twijfelachtig of de bevindingen van toepassing zijn op de populatie in de klinische praktijk: patiënten met verdenking op coloncarcinoom.

Conclusies:

Diagnostiek van de primaire tumor

Colonoscopie heeft een sensitiviteit van 79-100% voor het identificeren van coloncarcinoom.

Niveau 2: B De Zwart 2001²⁴⁴

X-Colon heeft een sensitiviteit tussen 61% en 100% voor het identificeren van coloncarcinoom.

Niveau 2: B De Zwart 2001²⁴⁴

De sensitiviteit van CT-colosopie (virtuele colonoscopie) voor het aantonen van colorectaal carcinoom wordt geschat op 96% (95% BI 91-99%).

Niveau 2: B Halligan 2005⁹⁰

Markeren van de tumor met behulp van submucosale tatoeage tijdens colonoscopie voorafgaande aan laparoscopische chirurgie leidt tot een adequate visualisatie en localisatie van de tumor bij 86 tot 98% van de patiënten.

Niveau 3: C Feingold 2004⁶³; B Fu 2001⁷⁰

Diagnostiek indien geen volledige colonoscopie

Bij patiënten met incomplete colonoscopie heeft CT-colografie een sensitiviteit van 95% -100% en een specificiteit van bijna 100% voor het identificeren van coloncarcinoom.

Niveau 3: B Gallo 2003⁷¹

Bij patiënten met incomplete colonoscopie heeft X-Colon een sensitiviteit van 100% en specificiteit 99% voor het aantonen van carcinomen in het niet gescopieerde gebied.

Niveau 3: B Chong 2002⁸⁹

Overwegingen:

Bij patiënten met substantiële co-morbiditeit dient men de onderzoeksmethode te kiezen die het minst belastend is.

Afhankelijk van het beleid in het ziekenhuis (wel of geen gelijktijdige leverchirurgie bij levermetastasen: zie richtlijn [Colorectale levermetastasen](#)) kan indien een CT-colografie wordt verricht, het doelmatig zijn om deze CT-colografie met intraveneus contrastmiddel uit te voeren. Zodoende kan gelijktijdig de lever worden beoordeeld en kan een echografie achterwege blijven.

Het percentage synchrone laesies bij een bekend colorectaal carcinoom wordt geschat op 2-7% ¹⁸⁴. Bij patiënten met uitgebreide levermetastasen is aantonen van een tweede (synchrone) tumor ondergeschikt.

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, veel evidence beschikbaar, de ervaring groter en de kosten lager. MR heeft het belangrijke voordeel van geen stralenbelasting 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.

Met betrekking tot locoregionale uitgebreidheid

Aanbevelingen:

Bij vermoeden van een lokaal uitgebreide tumor of een voorgenomen laparoscopische resectie is een CT abdomen geïndiceerd.

Uit praktische overwegingen (therapiekeuze en volgorde) kan besloten worden om routinematig te stadiëren met een CT lever/abdomen.

Literatuurbespreking:

In tegenstelling tot het rectumcarcinoom is de locoregionale stadiëring voor het coloncarcinoom minder belangrijk. Dit omdat de behandeling toch meestal bestaat uit chirurgie zonder neoadjuvante behandeling. In ongeveer 15% van de patiënten is sprake van een lokaal uitgebreid coloncarcinoom. Bij doorgroei in andere organen dient een 'en bloc' multiviscerale resectie te gebeuren, en in sommige gevallen kan neoadjuvante therapie een optie zijn (zie hoofdstuk [adjuvante chemo](#)). Grote reeksen laten zien dat niet alle patiënten met een lokaal uitgebreid coloncarcinoom adequate chirurgie ondergaan, met een lagere overleving als gevolg ⁷⁹. Hoewel er geen data voorhanden zijn om dit te ondersteunen lijkt het aannemelijk dat een preoperatieve identificatie van een lokaal uitgebreide tumor leidt tot een betere kans op een optimale behandeling. Dit heeft geleid tot het enigszins dubbelzinnige advies van de American Society of Colon and Rectal Surgeons dat een preoperatieve CT-scan geïndiceerd is in geselecteerde patiënten en dat een routine CT-scan optioneel is ¹⁷¹. In de richtlijn levermetastasen werd al geadviseerd om een goede uitgang-CT (of MRI) van de lever uit te voeren. Het is een kleine en voor de hand liggende stap om bij gelegenheid van deze CT-scan de overige buik ook mee te scannen.

Acht studies die betrekking hebben op de regionale stadiëring bij patiënten met coloncarcinoom zijn geïnccludeerd. In vier studies is nagegaan wat het effect is van beeldvormende diagnostiek op het klinisch beleid. In de prospectieve studie van Isbister is bij 116 patiënten met colorectaal carcinoom (60 hiervan rectumcarcinoom) het besluit ten aanzien van het beleid voorafgaande aan de CT-scan vergeleken met het uiteindelijke beleid ¹⁰⁵. In 12 % van de patiënten was het uiteindelijke beleid anders. Tevens wordt gemeld dat bij slechts 1 patiënt dit direct naar aanleiding van de CT-scan uitslag was. In de studies van Barton en McAndrew werd aangegeven dat in 4% en 19% respectievelijk het beleid anders was ^{13 152}. Hierbij is echter niet duidelijk of de CT-scan onafhankelijk van andere informatie beoordeeld is. Tevens is in de studie van McAndrew niet duidelijk op basis waarvan de patiënten zijn geselecteerd voor een preoperatief CT-scan. In een prospectieve studie van Kantorava is bij 38 opeenvolgende patiënten met colorectaal carcinoom FDG-PET voorafgaande aan de operatie uitgevoerd ¹¹⁷. Hierin is echter weinig informatie gegeven over de wijze waarop scanresultaten zijn beoordeeld. Het besluit ten aanzien van de operatie voor en na de PET zijn met elkaar vergeleken. Bij 8% van de patiënten veranderde de behandeling en bij 13% veranderde de omvang van de operatie.

Locoregionale stadiëring

In vier studies zijn de sensitiviteit en specificiteit van beleidsvormende diagnostiek voor het aantonen van regionale lymfeklieren onderzocht. In een prospectieve studie van Acunas is bij 28 opeenvolgende patiënten met coloncarcinoom preoperatief een CT-scan uitgevoerd ⁴. De sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van regionale lymfeklieren (klier van > 1 cm of cluster van 3 klieren < 1 cm) waren 75%. Er is echter weinig informatie gegeven over de wijze van beoordeling van de CT-scan en of de CT-scan en

referentietest onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld. Daarnaast zijn de sensitiviteit en specificiteit van detectie van extramurale ingroei van de tumor berekend. Ingroei is gedefinieerd als weke delen dichtheden of aangrenzende lineaire streperige afwijkingen uitbreidend in het perirectale vet. De sensitiviteit voor tumoringroei was 60% en de specificiteit 67%.

McAndrew presenteerde op basis van retrospectief onderzoek onder patiënten met coloncarcinoom een sensitiviteit van 19% voor de CT-scan ¹⁵². In deze studie is echter weinig informatie gegeven over de wijze waarop patiënten zijn geselecteerd voor CT-scan, de wijze waarop testen zijn beoordeeld en wat de criteria waren voor het identificeren van regionale lymfeklieren. De sensitiviteit en specificiteit voor het vaststellen van Dukes stadium D ziekte (metastasen) waren 75% en 88% respectievelijk. De data met betrekking tot de overige stadia zijn niet weergegeven.

In de prospectieve studie van Kantarova (zie hierboven) is een sensitiviteit van 29% en specificiteit van 88% gepresenteerd voor de FDG-PET scan ¹¹⁷. CT-scan en echografie bleken niet in staat gemetastaseerde regionale lymfeklieren te identificeren.

In een andere studie door Filippone is onderzocht hoe vaak stadiëring van tumoringroei en positieve regionale klieren met CT-colografie correct is (op basis van TNM classificatie) ⁶⁸. Eenenvestig patiënten met colorectaal carcinoom (waarvan 26 patiënten met rectumcarcinoom) werden geïnccludeerd. In vergelijking met uitslagen van pathologie, leidde CT-colografie in 73% van de gevallen tot een correcte stadiëring van de tumoringroei. Bij 22% was er sprake van overstadiëring, bij 5% onderstadiëring. De stadiëring gerelateerd aan regionale lymfeklieren was in 59% van de gevallen correct. In 29% leidde CT-colografie tot een overstadiëring, in 12 % tot een onderstadiëring.

Conclusies:

De uitslag van een CT-scan leidt in 4% tot 19% van de patiënten tot een wijziging in het uiteindelijke beleid.

Niveau 2: B Ibister 1996¹⁰⁵; Barton 2002¹³; McAndrew 1999¹⁵²

De uitslag van een FDG-PET scan leidt in 8% van de patiënten tot een wijziging in het uiteindelijke beleid.

Niveau 3: B Kantarova 2003¹¹⁷

De sensitiviteit en specificiteit van CT-scan voor identificeren van regionale lymfeklieren zijn ongeveer 75%. De sensitiviteit en de specificiteit voor het vaststellen van tumoringroei zijn ongeveer 60% en 67% respectievelijk.

Niveau 3: B Acunas 1990⁴

De sensitiviteit van PET scan voor het identificeren van regionale lymfeklieren wordt geschat op 29% en de specificiteit op 88%.

Niveau 3: B Kantarova 2003¹¹⁷

Overwegingen:

In tegenstelling tot het rectumcarcinoom is de locoregionale stadiëring voor het coloncarcinoom minder belangrijk. Wel lijkt preoperatieve identificatie van een lokaal uitgebreide tumor te leiden tot een betere kans op een optimale behandeling. Er is echter beperkte informatie uit wetenschappelijk onderzoek naar de waarde van CT-scan bij het vaststellen van de uitgebreidheid van het primaire proces (lokale stadiëring).

Bij vermoeden op lokale uitbreiding of bij laparoscopische resectie is een CT abdomen geïndiceerd. Uit praktische overwegingen wordt in verband met het therapeutisch beleid (bijvoorbeeld keuze laparoscopische chirurgie) en de eventuele volgorde van therapieën CT-scan aanbevolen voor het vaststellen van lokale uitbreiding (onder meer voor indicatie laparoscopische chirurgie) en intra abdominale afstandsmetastasen (zie ook richtlijn colorectale levermetastasen bij [Diagnostiek](#) en [behandeling](#)).

Pathologie

Literatuurbespreking:

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. Het verslag van de patholoog vermeldt ten minste alle bevindingen die nodig zijn voor het vaststellen van het TNM-stadium (zie [bijlage 7](#)). Daarnaast zijn er andere parameters die de prognose en het beleid mede bepalen. In dit hoofdstuk wordt besproken aan welke eisen het pathologieverslag dient te voldoen en wat de (aanvullende) waarde is van een aantal pathologische kenmerken.

Standaard pathologieverslag

Aanbevelingen:

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

- histologische typering van de tumor
- histologische gradering van de tumor
- invasiediepte (T stadium)
- afstand van de tumor tot dichtstbijzijnde resectierand en volledigheid van resectie
- aantal geëxcideerde en aangedane lymfklieren (N-stadium)
- grootte van de tumor

Optioneel is informatie over:

- perineurale invasie
- macroscopische beschrijving van de tumor
- vasculaire invasie
- lymfatische invasie

De voorkeur gaat uit naar een standaardverslag. Voor resectiepreparaten van patiënten die neoadjuvante therapie hebben ondergaan gelden andere kenmerken, zie hiervoor [hoofdstuk neoadjuvante chemotherapie](#).

Voor gebruikte definities (zie [bijlage 10](#)).

Literatuurbespreking:

Uit diverse studies is gebleken dat het invoeren van standaardformulieren de verslaglegging van de pathologie van het colorectale resectiepreparaat verbetert [15](#) [30](#) [188](#). Uit het onderzoek van Beattie bleek dat de verbetering na twee jaar nog aanwezig was [15](#). In deze onderzoeken werd gebruik gemaakt van de standaard 'minimum dataset' opgesteld door de Royal College of Pathologists in 1998. Deze dataset bestaat uit informatie over het stadium, type en gradering van de tumor, invasiediepte, aantal geëxcideerde en aangedane lymfklieren, tumormarge de circumferentiële marge en macroscopische beschrijving van de tumor. In de NICE richtlijn wordt tevens geadviseerd om de grootte en de macroscopische beschrijving van de tumor op te nemen [168](#).

Bij het opstellen van criteria voor verslaglegging kunnen verschillende doelen worden nagestreefd. Onderscheid kan worden gemaakt tussen kenmerken/items die van belang zijn voor de kankerregistratie en kenmerken/items ten behoeve van het bepalen van het beleid voor de individuele patiënt. In het tweede geval is het verslag uitgebreider dan in het eerste geval. De bijlage bevat een overzicht van alle items die werden genoemd in de acht artikelen die melding maakten van een standaard. Compton heeft geen aanbevelingen gegeven voor de verslaglegging maar de bewijskracht bepaald van alle factoren die van belang zijn voor de prognose van patiënten met colorectaal carcinoom [46](#). De meeste hiervan hebben betrekking op eigenschappen van de tumor en zijn dus ook relevant voor het pathologieverslag. Het

bewezen prognostisch belang is toegevoegd in bijlage. Uit de bijlage wordt duidelijk dat de 7 items uit de minimale dataset van de Engelse Royal College of Pathologists goed onderbouwd zijn en door vrijwel alle auteurs worden ondersteund (zie [bijlage 9](#)).

Voor definities: zie [bijlage 10](#).

Overwegingen:

Minder goed onderbouwd maar wel opgenomen in de meeste standaarden zijn de tumorgrootte, de afstand van de tumor tot de distale (of dichtstbijzijnde) resectierand en de lengte en macroscopische beschrijving van het preparaat. De vasculaire of lymfatische invasie is goed onderbouwd maar nog niet in alle standaarden opgenomen. Een probleem bij het beoordelen van vasculaire of lymfatische invasie is de reproduceerbaarheid.

Minimum aantal lymfklieren voor vaststellen N stadium

Aanbevelingen:

Voor het vaststellen van de lymfklierstatus van een patiënt moeten zoveel mogelijk lymfklieren worden onderzocht met conventionele technieken (HE, geen voorbehandeling). Een minimum van 10 lymfklieren voor het vaststellen van een negatieve lymfklierstatus wordt aanbevolen.

Literatuurbespreking:

In 9 van de 13 artikelen werd onderzocht wat de correlatie was tussen het aantal onderzochte lymfklieren en de overleving of het recidiefpercentage bij patiënten met colorectaal carcinoom stadium II of III. Alle artikelen beschrijven de resultaten van observationele studies zonder controlegroep.

In twee artikelen werd specifiek ingegaan op de situatie na chemoradiotherapie [17](#) [143](#). Beresford concludeerde op basis van een prospectieve studie met 161 patiënten dat patiënten met tenminste 3 negatieve klieren een betere overleving hadden dan patiënten met 1 of 2 negatieve klieren. Luna Perez concludeerde op basis van een retrospectief onderzoek bij 210 patiënten dat bij 11 klieren of meer de kans op een lokaal recidief kleiner is en de 5-jaars overleving groter is dan bij 1-10 klieren.

In de NICE richtlijn zijn de resultaten van 13 studies beschreven, waaronder Caplin en Cianchi plus drie studies opgenomen in de review van Cserni [35](#) [40](#) [50](#). Geconcludeerd werd dat er op basis van deze resultaten geen uitspraak gedaan kan worden over het minimale aantal lymfklieren dat zou moeten worden onderzocht. In de NICE Guidance wordt geadviseerd om bij patiënten met coloncarcinoom (met name bij TNM II) 12 of meer lymfklieren te onderzoeken.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat naarmate het aantal onderzochte lymfklieren hoger is, er een betere schatting kan worden gemaakt van het stadium en de prognose.

[Niveau 3](#): C Cserni 2002⁵⁰

De aanbevelingen over het minimum aantal lymfklieren dat moet worden onderzocht, lopen uiteen van 9 tot zoveel mogelijk.

[Niveau 4](#): C Cianchi 2002⁴⁰; Yosihimatsu 2002²⁴¹; Cserni 2002⁵⁰

Overwegingen:

In de literatuur zijn geen harde criteria te vinden over het minimale aantal te onderzoeken lymfklieren. Er is geen evidence voor de 12 lymfklieren, zoals geadviseerd door TNM. De staging zoals die op dit moment gehanteerd wordt voor colorectale tumoren is gebaseerd op HE onderzoek zonder speciale voorbehandeling. Derhalve wordt het gebruik van immunohistochemische kleuringen voor het aantonen van metastasen en het voorbehandelen van het preparaat met azijnzuur en dergelijke niet geadviseerd.

Voor de selectie van patiënten met TNM II tumoren met een verhoogd risico wordt in toenemende mate een aantal van minder dan 10 lymfklieren gebruikt, derhalve lijkt het zinvol om een minimum van 10 lymfklieren aan te houden.

TNM

Aanbevelingen:

Welke editie van TNM geniet de voorkeur

Voorlopig wordt aangeraden om de TNM 5 (1997) te gebruiken, waarbij opgemerkt wordt dat het verstandig is om het al dan niet aanwezig zijn van tumor deposities en hun karakteristieken apart aan te geven.

Prognostische histopathologische factoren in het TNM II stadium

De werkgroep adviseert voor de identificatie van patiënten met een hoog risico TNM stadium II de ASCO richtlijnen te volgen. Hierbij worden de volgende histopathologische kenmerken beschouwd als ongunstig: perforatie, T4, veneuze invasie, slecht- tot ongedifferentieerde tumoren of weinig lymfklieren (minder dan 10).

Literatuurbespreking:

Welke editie van de TNM geniet de voorkeur

Het belangrijkste verschil tussen de meest recente (2002) en de vorige editie (1997) van de TNM bevindt zich in de definitie van een positieve lymfklier [220](#) [221](#). In 1997 werden tumordeposities gerekend tot de positieve lymfklieren indien ze groter waren dan 3 mm. In de editie van 2002 is de 3 mm regel verlaten en is de contour van de depositie beslissend. Tumordeposities met een gladde contour en de vorm van een lymfklier moeten als positieve lymfklier worden beschouwd, terwijl tumordeposities die onregelmatig van vorm zijn moeten worden beschouwd als discontinue tumor uitbereiding en vallen onder het T-stadium (i.e. T3).

In de onderstaande tabel zijn de resultaten van 6 onderzoeken van patiëntenseries samengevat waarin tumordeposities nader werden bestudeerd.

Onderzoeken naar de betekenis van tumordeposities

Naam eerste auteur en jaartal	Patiëntenpopulatie	Aantal patiënten	Resultaten
Allen 1998 ⁶	Matig gedifferentieerd rectumcarcinoom na preoperatieve chemoradiotherapie	13	5/13 (38%) 'residual microscopic foci' van 0,6-4 mm
Goldstein 1996 ⁷⁷	Coloncarcinoom T3N+M0	400	18% 'pericolonic tumor deposits (PTD)'; 5-jaarsoverleving bij ³ 1 PTD 13% vs. 35% indien afwezig (p < 0,01)
Harrison 1995 ⁹³	Coloncarcinoom (Dukes A-C)	344	26% 'metastatic tumor nodules in pericolonic fat'; 5-jaarsoverleving 35% vs. 70% indien afwezig (p < 0,001); prognostische betekenis is ongeveer vergelijkbaar met 4-5 positieve lymfklieren (uitkomst multivariate analyse)
Ratto 2002 ¹⁸³	Rectumcarcinoom na totale mesorectale excisie (stadium I-IV)	77	44% microscopische foci; 5-jaars mediane overleving 43% vs 63% mnd indien afwezig (p = 0,016)
Ueno 1998 ²²⁷	Rectumcarcinoom (stadium I-III)	477	31% 'large tumor nodules'; 5-jaarsoverleving 45% vs 75% indien afwezig (p < 0,001)
Wang 2005 ²³²	Rectumcarcinoom na mesorectale excisie	31	349 'mesorectal neoplastic foci' in 18/31 (58%) preparaten

Prognostische histopathologische factoren in het TNM II stadium

Zaniboni bespreekt in een niet systematische literatuurreview de mogelijk prognostische factoren bij coloncarcinoom stadium II ²⁴². 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. In dit artikel worden een aantal factoren genoemd die prognostische betekenis hebben. Daarnaast worden genoemd: vasculaire invasie, differentiatiegraad, perineurale invasie, grootte van de lymfklieren, preoperatief verhoogde CEA en een aantal moleculaire (DNA) markers.

Conclusies:

Welke editie van TNM geniet de voorkeur

De aanwezigheid van tumordeposits in het pericolon of mesorectale weefsel heeft een ongunstige invloed op de prognose.

Niveau 3: C Goldstein 1996⁷⁷; Harrison 1995⁹³; Ueno 1998²²⁷

Op basis van de literatuur valt geen voorkeur voor TNM 5 (1997)²²⁰ of TNM 6 (2002)²²¹ te bepalen.

Niveau 4

Prognostische histopathologische factoren in het TNM II stadium

De volgende factoren worden genoemd als prognostische betekenis; het T stadium en de invasiediepte buiten de muscularis propria, de tumorlokatie (linkszijdig of distaal ongunstiger dan rechtszijdig of proximaal), aanwezigheid van obstructie of perforatie en het aantal onderzochte lymfklieren.

Niveau 4: D Compton 2000⁴⁶

Overwegingen:

Welke editie van TNM geniet de voorkeur

Er is geen evidence voor het gebruik van zowel TNM 1997 als TNM 2002 met betrekking tot de definitie van een lymfklier. 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-Brittanie, België) wordt de 3 mm regel nog gebruikt.

Prognostische histopathologische factoren in het TNM II stadium

Vanuit de oncologie is belangstelling voor het definiëren van een subgroep van patiënten met TNM II tumoren, om deze patiënten met aanvullende chemotherapie te behandelen (zie hoofdstuk adjuvante chemo) Selectie wordt gemaakt op grond van een aantal factoren: slechte differentiatie (zie bijlage gebruikte definities), perforatie en pT4 tumoren, veneuze invasie, minder dan 10 lymfklieren en obstructie (klinische parameter). In de huidige literatuur is geen evidence voor deze selectie, maar in de praktijk wordt deze wel gebruikt.

Behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Laparoscopische chirurgie

Aanbevelingen:

De aanbevelingen zijn voor het coloncarcinoom en het rectumcarcinoom, tenzij specifiek anders vermeld.

Laparoscopische chirurgie voor het **colon** kan veilig worden toegepast met tenminste even goede resultaten als open chirurgie mits voldoende expertise aanwezig is.

Aangezien er in de literatuur onvoldoende bewijs is, dat laparoscopische chirurgie voor het **rectumcarcinoom** tenminste gelijkwaardig is aan open chirurgie, is het van belang deze vorm van chirurgie, mits voldoende expertise aanwezig is, in een gecontroleerde setting uit te voeren (trial, audit).

Aangezien de leercurve van laparoscopische chirurgie lang is, is het van groot belang, dat de chirurg adequaat getraind is alvorens zelfstandig dit soort chirurgie uit te oefenen.

The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) hebben minimum eisen geformuleerd, waaraan de chirurg moet voldoen alvorens te starten met in opzet curatieve laparoscopische chirurgie voor kanker. Ten minste 20 laparoscopische colonoperaties voor benigne of incurabele ziekte moeten zijn uitgevoerd, alvorens te kunnen starten met curatieve laparoscopische colonchirurgie. De werkgroep is van mening dat deze internationale richtlijnen overgenomen kunnen worden, waarbij opgemerkt wordt dat deze eerste 20 ingrepen bij voorkeur onder supervisie van een expertchirurg dienen te worden uitgevoerd. In dat geval kunnen zowel benigne als curatieve laparoscopische colorectale resecties worden verricht.

Literatuurbespreking:

De traditionele, curatieve behandeling van het colorectale carcinoom is de open chirurgische benadering. Sinds 1991 is de laparoscopische techniek toegepast om het colon te verwijderen [106](#).

Vele individuele studies [134](#) [201](#) [210](#) lieten de klassieke voordelen van de laparoscopische techniek zien, zoals minder postoperatieve pijn, minder peroperatief bloedverlies, een sneller herstel van darmfunctie en een kortere ziekenhuisopname. De korte termijn resultaten op het gebied van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit leken in het voordeel van de laparoscopische techniek te zijn. Naast de voordelen lijken ook de klassieke nadelen aan de laparoscopische techniek verbonden te zijn zoals langere operatieduur en hogere kosten.

Twijfels aan de oncologische veiligheid op het gebied van oncologische resectievlakken, het aantal verwijderde lymfeklieren en trocarmetastasen, stonden een snelle verspreiding van de laparoscopische techniek bij de behandeling van het colorectale carcinoom in de weg. Lange tijd werd laparoscopische techniek voor de behandeling van het colorectale carcinoom voornamelijk in trial verband toegepast [41](#) [48](#) [43](#).

Korte termijnresultaten

Laparoscopische chirurgie was in vergelijking met open chirurgie significant geassocieerd met een langere operatieduur (WMD = 40 minuten; 95% BI 32 - 48), gebaseerd op drie studies [134](#) [139](#) [201](#) en een kortere opnameduur (WMD = 2.6 dagen; 95% BI 2.0-3.1), gebaseerd op vier studies [43](#) [134](#) [201](#) [243](#). Er lijkt tevens een associatie te bestaan met een lichte afname in het aantal verwijderde lymfeklieren (- 0.41 klieren; 95%BI -1.4 - 0.6), gebaseerd op drie studies [134](#) [139](#) [230](#); een toename van het risico op anastomotische lekkages (gepoolde RR = 1.13; 95% BI 0.74 - 1.73), gebaseerd op zeven studies [41](#) [43](#) [96](#) [122](#) [134](#) [139](#) [213](#) [243](#); en een lichte afname van het risico op operatieve en 30-daagse sterfte, alhoewel deze verschillen niet significant waren [43](#) [48](#) [122](#).

Lange termijnresultaten

Met betrekking tot totale overleving en ziektevrije overleving kwam uit een kwantitatieve samenvatting van de studies geen significant verschil tussen laparoscopische en open chirurgie. Er was echter veel heterogeniteit van de follow-up periodes (1 tot 108 maanden) van de zes studies die opgenomen werden in de meta-analyse voor totale overleving^{48 54 116 134 139 243}. Bovendien sloten twee van de zes studies 5% en 16% van de gerandomiseerde deelnemers uit van de analyse. Het is niet duidelijk hoe deze factoren de resultaten van de meta-analyse hebben beïnvloedt.

Met betrekking tot het percentage totale tumor recidieven, resulteerde kwantitatieve analyse van zeven studies in een gepoolde (niet significante) RR van 0.92 (95% BI 0.74 -1.14)^{11 48 54 116 134 139 210}.

Conversie

Er werden maar drie studies geïdentificeerd die afzonderlijke uitkomsten rapporteerden voor patiënten die gerandomiseerd waren in de laparoscopie groep, maar die conversie ondergingen naar open chirurgie^{54 41 116}. Er leek sprake te zijn van meer bloedverlies, langere operatieduur, langere opnameduur en een hoger risico op tumorrecidieven, in vergelijking met een geplande laparoscopische of open operatie. De incidentie van urineweginfecties; urinaire tractus en wondinfecties en totale overleving leek hetzelfde te zijn.

Lokatie

Anastomotische lekkage was de enige uitkomst waarvoor genoeg data aanwezig waren om een op lokatie (colon vs. rectum) gestratificeerde meta-analyse uit te kunnen voeren. De gepoolde RR was 1.27 (95% BI 0.70-2.31) voor coloncarcinoom gebaseerd op vier studies^{41 43 134 213} en 1.25 (95% BI 0.63 -2.46) voor rectumcarcinoom gebaseerd op twee studies^{41 243}.

Stadiëring

In het rapport werden 2 RCT's geïdentificeerd waarin een subgroepanalyse werd gepresenteerd voor het stadium van kanker en totale overleving^{48 139}. Beide studies rapporteerden geen statistisch significant verschil voor overleving voor patiënten die laparoscopische chirurgie ondergingen in vergelijking met open chirurgie voor de stadia I, II of III.

In een recente review van Reza werd een review (Vardulaki) van goede kwaliteit uit 2000 geupdate met 12 recente RCT's^{185 228}. Hierin komen een aantal dezelfde studies voor als in het hierboven beschreven rapport. In deze review werd gevonden dat laparoscopische chirurgie in vergelijking met open chirurgie resulteerde in verminderd bloedverlies (+/- 70 ml, significant verschil in 5 van de 6 studies), vermindering van de pijn (4.6 vs 5.6, $p < 0.05$ gebaseerd op 1 studie), eerder herstel van de darmfunctie en vroegere terugkeer naar een normaal dieet. Ziekenhuisverblijf was > 2 dagen korter na laparoscopische chirurgie. Er werd geen verschil in incidentie gevonden voor het optreden van complicaties of postoperatieve mortaliteit. De operatieduur was significant langer bij laparoscopische chirurgie (> 30- 60 min, in alle zeven studies die hier resultaten voor presenteerden).

In een recente Cochrane review van Breukink werden 80 studies geïdentificeerd met betrekking tot het rectumcarcinoom, waarvan 48 studies (samen 4224 patiënten) voldeden aan de inclusiecriteria³¹. De methodologische kwaliteit van de meeste studies was matig. Drie RCT's werden gevonden, 12 cohort studies, 5 patiënt-controle onderzoeken, en 28 klinische series. Een meta-analyse kon niet uitgevoerd worden, aangezien maar een RCT de primaire uitkomst (3-jaars en 5-jaars ziektevrije overleving) presenteerde. Er werden geen significante verschillen gevonden wat betreft ziektevrije overleving, lokale recidieven, mortaliteit, morbiditeit, anastomose lekkage, resectie marges, of aantal geogste lymfklieren. Er is bewijs dat laparoscopische TME (LTME) resulteert in minder bloedverlies (80 ml, $p < 0.05$, 2 studies), snellere terugkeer naar een normaal dieet, minder pijn, minder gebruik van narcotische middelen en minder immunologische reacties. Het lijkt waarschijnlijk dat LTME is geassocieerd met een langere operatietijd en hogere kosten. Er werden geen resultaten voor Kwaliteit van Leven (KvL) gerapporteerd.

Conclusies:

De conclusies zijn voor het coloncarcinoom en het rectumcarcinoom gelijk, tenzij specifiek anders vermeld.

Korte termijn

Laparoscopische colorectale chirurgie is in vergelijking met open chirurgie significant geassocieerd met een:

- langere operatietijd (30 tot 60 min)

- kortere opnameduur (>2 dagen) bij traditionele perioperatieve zorg

Niveau 1: A1 Murray 2006¹⁶⁴; Reza 2006¹⁸⁵; A2 Breukink 2006³¹

Laparoscopische colorectale chirurgie resulteert in vergelijking met open chirurgie in verminderd bloedverlies (+/- 70-80 ml, p <0.05)

Niveau 1: A1 Reza 2006¹⁸⁵; A2 Breukink 2006³¹

Er lijkt minder postoperatieve pijn (4.6 vs 5.6, p<0.05) te zijn na laparoscopische chirurgie in vergelijking met open chirurgie.

Niveau 2: A2 Leung 2004¹³⁹

Lange termijn coloncarcinoom

Er is geen significant verschil in overleving en ziekte-vrije overleving tussen laparoscopische chirurgie en open chirurgie voor wat betreft het **coloncarcinoom**.

Niveau 1: A1 Murray 2006¹⁶⁴; Reza 2006¹⁸⁵

Conversie

Er blijkt sprake te zijn van meer bloedverlies, langere operatieduur, langere opnameduur en een hoger risico op tumor recidieven bij de geconverteerde patiënten in vergelijking met een geplande laparoscopische of open operatie. De incidentie van urineweg en wondinfecties en totale overleving bleek hetzelfde te zijn.

Niveau 1: A1 Murray 2006¹⁶⁴

Overwegingen:

Kortere opnameduur

Ten aanzien van de kortere opname duur bij laparoscopische colorectale chirurgie dient te worden opgemerkt dat deze niet is afgezet tegen de eveneens kortere opnameduur bij enhanced recovery programma's. Gerandomiseerde prospectieve trials lopen om de relatieve bijdrage van de verschillende factoren te bekijken (o.a. de LAFA trial).

Kosteneffectiviteit

In het rapport van NICE is ook de kosteneffectiviteit bestudeerd van laparoscopische chirurgie in vergelijking met open chirurgie op basis van vijf primaire studies en een zelf uitgevoerde economische analyse. In vergelijking met open chirurgie zijn de gemiddelde kosten voor laparoscopische chirurgie hoger in vier van de vijf studies. Er was echter een groot verschil in gerapporteerde kosten en de studies werden van een matige kwaliteit geacht. Uit de economische analyse kwam een gemiddeld verschil in geschatte kosten van €360 euro (€- 5179 tot €5958). Ervan uitgaande dat de lange termijn uitkomsten hetzelfde zijn, is het van belang te beoordelen of de korte termijn voordelen (ten gevolge van eerder herstel) de extra kosten van laparoscopische operatie kunnen compenseren. Het verschil in opnameduur is een van de belangrijkste determinanten van dit verschil ¹⁶⁴.

De totale kosten van de laparoscopische techniek zijn mogelijk vergelijkbaar met de open techniek, als ze worden gezien inclusief de maatschappelijke voordelen zoals eerder ontslag uit het ziekenhuis en snellere werkhervatting. Ook het aantal reïnterventies op langere termijn zou op de langere duur minder kunnen zijn (m.n. littekenbreuken). Hierover zijn nog weinig harde getallen beschikbaar.

Leercurve en implementatie

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 berekende voor het doorlopen van de leercurve van de individuele chirurg tenminste 50 procedures voor de laparoscopische behandeling van het coloncarcinoom ²¹⁸. Dit getal zal waarschijnlijk hoger liggen voor de laparoscopische behandeling van het rectumcarcinoom. De lange leercurve staat een snelle verbreiding van de techniek en een veilige implementatie in de weg. Er zal een goed trainingsprogramma opgezet moeten worden om chirurgen die willen starten met deze techniek op te leiden. Snelle introductie van de laparoscopische techniek zonder een duidelijk trainingsprogramma zal leiden tot slechte laparoscopische resultaten. Goede patiënten selectie is dan ook van groot belang om het relatieve gemis aan voldoende ervaring te compenseren.

Coloncarcinoom versus rectumcarcinoom

Uit de recente Cochrane review gericht op het rectumcarcinoom van Breukink blijkt dat de gevonden

studies van matige kwaliteit zijn ³¹. Dit is voor de werkgroep reden geweest om de aanbevelingen voor de behandeling met laparoscopie van het rectumcarcinoom terughoudend te formuleren.

Optimale behandeling bij acute obstructie

Aanbevelingen:

Bij de behandeling van een acute obstructie van het colon door een coloncarcinoom dient vooraf overleg te worden gevoerd met de mdl-arts en chirurg. Hierbij dient stentplaatsing te worden besproken m.n. als er proximaal van de obstructie evidente dilatatie van het colon is en het acuut plaatsen van een stent voorhanden is.

Behandeling van acute colon obstructie in studieverband, waarbij gerandomiseerd operatieve behandeling wordt vergeleken met het plaatsen van een stent al of niet gevolgd door operatie, moet zoveel mogelijk gestimuleerd worden.

Indien deelname aan een studie niet mogelijk is, dan is primair plaatsing van een stent, binnen enkele weken gevolgd door resectie met primaire anastomose, te prefereren boven direct operatief behandelen, mits er voldoende ervaring is met acute decompressie van het geobstrueerde colon door het plaatsen van een stent.

Bij primair operatief opheffen van een acute obstructie van het colon is resectie van de tumor bij de eerste operatie aan te bevelen.

Bij patiënten met een albumine < 20 mmol/l, bij ascites en bij patiënten in slechte voedingstoestand (>5% gewichtsverlies in 1 maand of >10% gewichtsverlies in de laatste 6 maanden) moet men zeer terughoudend zijn met primair anastomoserende na resectie.

Literatuurbespreking:

Jaarlijks wordt bij ruim 9000 Nederlanders coloncarcinoom gediagnosticeerd. Geschat wordt dat 7-29% van de patiënten zich presenteert met een acute obstructie. In dit hoofdstuk worden de in de literatuur beschikbare gegevens op een rij gezet om tot een zo optimaal mogelijke behandeling te komen.

Kronborg heeft in een review de studies naar de uitkomsten van spoedoperaties in geval van obstructief carcinoom in linker colon beschreven ¹³³. De postoperatieve sterfte (< 30 dagen) varieerde van 0% (bij het plaatsen van een stent) tot 18% (bij transversostomie). Aangezien de resultaten van de studies in deze review slechts kort zijn samengevat, worden hieronder enkele studies uit deze review uitgebreid beschreven.

Primaire of gestadieerde resectie van de tumor

In een cochrane review is gezocht naar klinische studies waarin een vergelijking werd gemaakt tussen primaire resectie van colorectaal carcinoom in het linker deel van het colon of resectie na decompressie middels een stent of een stoma (gestadieerde resectie) ¹⁹³. Eén studie werd bij gebrek aan betere studies geselecteerd ondanks dat deze studie niet geheel voldeed aan de inclusiecriteria (geen berekening benodigde steekproefomvang; geen beschrijving van standaard behandeling; methode randomisatie niet beschreven; lange periode voor includeren van patiënten, etc) ¹³². In deze studie werden patiënten met obstructie van het linker colon gerandomiseerd over 1) acute resectie (hemicolectomie of sigmoïd resectie) gevolgd door het aanleggen van een stoma dat na 1-2 maanden werd vervangen door een anastomose (N=63) of 2) een gestadieerde resectie: transversostomie twee weken later gevolgd door een resectie met anastomose (N=58) ¹³². De acute resectie leidde tot iets meer complicaties dan de gestadieerde resectie (67% versus 53%, niet significant). De postoperatieve sterfte was vergelijkbaar. De uiteindelijke overleving was iets hoger (79% in plaats van 60%) bij acute resectie. De follow-up van patiënten varieerde tussen 4 maanden en 15 jaar. Van de overlevenden had 72% in de groep acute resectie en 91% in de groep gestadieerde resectie een stoma (p=0,05). De inclusie van patiënten voor de studie was over een lange periode uitgespreid (1978-1993) waarbij het onduidelijk is of de procedures en andere prognostische factoren gedurende de gehele periode vergelijkbaar zijn.

Aanleggen van anastomose of stoma

In een gerandomiseerde studie van Scotia is een vergelijking gemaakt tussen primaire segmentale (N=44) en subtotale colectomie (N=47) gevolgd door de aanleg van een anastomose ²⁰². Het percentage complicaties (15% bij subtotale colectomie, 12% bij segmentale colectomie) en sterfte binnen het ziekenhuis (13% versus 11%) was vergelijkbaar voor de twee behandelingsstrategieën. Patiënten met subtotale colectomie rapporteerden vier maanden na operatie meer darmproblemen.

Villar rapporteerde over een prospectieve studie waarin bij opeenvolgende patiënten die een acute operatie ondergingen is nagegaan welke behandeling werd uitgevoerd en wat de uitkomsten op korte en lange termijn waren ²³¹. Bij segmentale operatie zonder spoelen van de darm was de postoperatieve morbiditeit (complicaties) 50%, postoperatieve mortaliteit 0% en de 5-jaars overleving 41%. Bij segmentale operatie met spoelen van de darm was de postoperatieve morbiditeit 32%, postoperatieve mortaliteit 5% en de 5-jaars overleving 45%. In geval van totale of subtotale colectomie waren postoperatieve morbiditeit, mortaliteit en 5-jaars overleving 38%, 8% en 50%. Bij patiënten die een Hartmann procedure ondergingen waren postoperatieve morbiditeit, mortaliteit en 5-jaars overleving 50%, 5% en 38%.

Lim beschreef een gerandomiseerde studie naar wijze van spoelen van het colon bij een primaire resectie met het aanbrengen van een anastomose bij 53 patiënten ¹⁴¹. De uitkomsten van manuele decompressie waren vergelijkbaar met decompressie met behulp van een katheter in het coecum wat betreft de kans op infectie (16% versus 12%, $p=0,7$) en kans op een naadlekkage (8% versus 0%, $p=0,5$).

Stents en/of operatie

In de review van Khot zijn studies samengevat, waarin de uitkomsten van het plaatsen van een stent zijn beschreven (598 patiënten, in 56% van de gevallen ter palliatie geplaatst) ¹¹⁹. In 88% van de gevallen was het plaatsen van de stent succesvol in het opheffen van de obstructie (90% indien palliatief en 85% indien ter overbrugging tot een operatie). De kans op complicaties was 4% en de kans op sterfte 1%. In deze studies was geen vergelijking met alternatieve interventies gemaakt en zijn geen duidelijke in- en exclusie criteria beschreven.

In 2004 is tevens een review verschenen waarin de effectiviteit en veiligheid van plaatsen van stents is onderzocht ²⁰³. Hierin zijn 54 studies (tussen 1990 en 2003 gepubliceerd) geïnccludeerd. De klinische succes rate was 89% (72% indien de stent was geplaatst ter overbrugging tot aan operatie en 91% indien voor palliatie). De kans op perforatie 4%, migratie 12%, opnieuw obstructie 7%.

Recent zijn drie cohortstudies naar de uitkomsten van het plaatsen van een stent gepubliceerd. In de studie van Law zijn de resultaten gepresenteerd van het plaatsen van stents ter palliatie (n=52) ¹³⁶. Hierbij zijn de gegevens van alle patiënten sinds start met deze procedure meegenomen. Het klinisch succes (vermindering obstructie) was 98%. In 25% van de patiënten deden zich complicaties voor, waaronder migratie van de stent (16%), perforatie (2%) en tumor ingroei (4%). De mediane overleving was 88 dagen (range 3-450). In de studie van Meisner zijn stents zowel palliatief (N=51, eerste deel van cohort) als ter overbrugging (n=38, tweede deel cohort) toegepast ¹⁵⁴. Indien de stent ter overbrugging tot een operatie was geplaatst, was het klinisch succes 82% en de kans op naadlekkage na resectie met primaire anastomose was 18%. In de studie van Maeda is bij een kleine groep patiënten een stent ter palliatie geplaatst (n=30, waarvan 19 met CRC). Het klinisch succes was 87%, en er traden weinig complicaties op: migratie 3% en ingroei tumor 3% ¹⁴⁵. De gemiddelde overlevingsduur was 5,9 maanden.

In een gerandomiseerde studie van Xinopoulos bij patiënten met een inoperabel, geobstrueerd colon door maligniteit is het plaatsen van een stent (N=15) vergeleken met het aanleggen van een stoma (N=15) ²⁴⁰. De mediane overleving was vergelijkbaar in beide groepen (21,4 weken na plaatsen stent versus 20,9 weken na aanleggen stoma). De kosten voor de ingreep en opname van de patiënt waren tevens vergelijkbaar.

In een prospectieve studie van Johnson naar het plaatsen van een stent bij 36 patiënten met onbehandelbare maligniteit ¹¹⁰ is een vergelijking gemaakt met het aanleggen van een stoma (historische controle). De kans op verlichting van de obstructie was voor beide strategieën 89%. De ziekenhuissterfte was in beide gevallen 11%. De mediane overleving na het plaatsen van een stent was 92 dagen (range 42 tot oneindig) en 121 dagen (range 89-281) bij patiënten bij wie een stoma was aangelegd. In de studie van Osman bij 26 patiënten is het plaatsen van stents (n=16) vergeleken met een operatie (N=10) (Osman 2000). In deze studie werd geen verschil in mortaliteit binnen 30 dagen gevonden. Tevens werd een analyse van de kosten gemaakt waarbij alleen de kosten voor opname en gebruik van operatieruimte zijn meegenomen. Deze kosten bleken twee keer zo hoog voor de operatie in vergelijking met het plaatsen van een stent. In de studie van Law is een vergelijking gemaakt tussen het plaatsen van een stent (n=30) met het uitvoeren van een spoedoperatie (n=31) ¹³⁶. De keuze voor het type van operatie was afhankelijk van het ziektestadium en de conditie van de patiënt. De criteria voor keuze voor een bepaalde interventie zijn

niet nader beschreven. De mediane overleving was niet verschillend voor de beide behandelingen (119 dagen in geval van operatie en 107 dagen in geval van plaatsing van stent; $p=0.09$).

In een besliskundige analyse is een vergelijking gemaakt tussen het plaatsen van een stent gevolgd door een resectie met aanleggen van een anastomose en een spoedoperatie met Hartmann procedure of primaire anastomose ²¹⁵. De uitkomsten suggereren dat het plaatsen van een stent leidt tot minder stoma's, mortaliteit tijdens procedure en lagere kosten per patiënt, uitgaande van een tijdshorizon van zes maanden. De validiteit van de uitkomsten is afhankelijk van de validiteit van de input, maar de uitkomsten lijken robuust voor variaties in bepaalde kernvariabelen.

Conclusies:

Primaire of gestadieerde resectie van de tumor

Het is aannemelijk dat bij de chirurgische behandeling van patiënten met acute obstructie de kans op complicaties vergelijkbaar is bij primaire resectie dan wel uitgestelde resectie na eerdere chirurgische decompressie van het colon.

Niveau 2: B Kronborg 1995¹³²

Aanleggen van anastomose of stoma

Er lijkt geen verschil te zijn in de kans op complicaties of ziekenhuissterfte tussen subtotale en segmentale colectomie bij patiënten met obstructie gevolgd door het aanleggen van een anastomose.

Niveau 2: A2 Scotia 1995²⁰²

Stents en/of operatie

Indien de behandelaar ervaring heeft met het plaatsen van stents is de kans op perforatie bij het plaatsen van een stent 2-4%, de kans op migratie 10-16% en de kans op her-obstructie door ingroei van de tumor 4-10%.

Niveau 3: C Khot 2002¹¹⁹; Law 2004¹³⁶; Meisner 2004¹⁵⁴

In palliatieve setting zijn er geen aanwijzingen voor een verschil in de overleving tussen het plaatsen van een stent of het uitvoeren van operatie (resectie met anastomose of aanleggen stoma) bij patiënten met een acute obstructie.

Niveau 2: B Law 2003¹³⁵; Xinopoulos 2004²⁴⁰; Jonhson 2004¹¹⁰

Overwegingen:

Grote gerandomiseerde studies die twee vooraf scherp gedefinieerde behandelingsstrategieën (operaties al of niet in combinatie met stents) vergelijken zijn er niet. Dit zal mede bepalen dat er in geen van de studies significante verschillen worden gevonden in de resultaten van de verschillende behandelingen. Bovendien zijn in de meeste studies zowel palliatief als curatief te behandelen patiënten door elkaar behandeld en zijn de resultaten niet los van elkaar te beoordelen.

Het risico op ernstige complicaties na electieve partiële colonresecties voor coloncarcinoom is beperkt. Daarentegen treden bij de patiënten, die acuut geopereerd moeten worden in verband met een obstructie van het colon ten gevolge van coloncarcinoom, in 32-64% complicaties op en 15-34% van de patiënten overlijdt zelfs binnen 30 dagen na operatie. Daarenboven heeft een groot percentage van de overlevenden een permanent stoma, omdat bij de spoedoperatie vaak voor een Hartmann procedure wordt gekozen. Als alternatief voor acuut opereren kan tegenwoordig gekozen worden voor het plaatsen van een stent. Het aantal op korte termijn optredende ernstige complicaties ten gevolge van het plaatsen van een stent is < 5%. De complicaties van stents op lange termijn zijn nog onvoldoende bekend zeker in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie.

Gezien het hoge percentage complicaties bij acute operatie en het lage percentage complicaties bij het plaatsen van een stent, is het, bij curatief te behandelen patiënten, wellicht beter om eerst een decompressie van het geobstrueerde colon te verkrijgen met een stent, zodat enkele dagen tot weken later veilig(er), electief, een resectie met primaire anastomose kan worden uitgevoerd. Dit zal in een gerandomiseerde studie moeten worden uitgezocht.

Of bij palliatieve behandeling, na succesvolle decompressie met een stent, een resectie nog moet worden uitgevoerd zal afhangen van de levensverwachting van de patiënt en de te verwachten stentcomplicaties

op langere termijn. Ook dit zal nog verder moeten worden uitgezocht in gerandomiseerde studies.

Radiotherapie bij T4 coloncarcinoom

Aanbevelingen:

Een irradicale resectie van het tumorproces dient vermeden te worden.

Indien uit de CT-scan van het abdomen blijkt dat er initieel geen radicale resectie verricht kan worden dient preoperatieve (chemo)radiotherapie overwogen te worden.

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

Preoperatieve (chemo)radiotherapie dient bij deze patiënten overwogen te worden en markering middels clips (ten behoeve van radiotherapie) wordt aanbevolen, evenals het aanleggen van een stoma en het plaatsen van een "spacer".

Mocht peroperatief sprake blijken van een irradicale resectie, dan dient het risicogebied middels clips gemarkeerd te worden en postoperatieve (chemo)radiotherapie overwogen te worden.

Indien preoperatieve (chemo)radiotherapie gegeven is dan kan boostbestraling middels IORT bij operatie overwogen worden.

Literatuurbespreking:

Het risico op een lokaal recidief van het coloncarcinoom na resectie van de primaire tumor is afhankelijk van de locale uitbreiding van het primaire tumorproces. Het T4 coloncarcinoom, dat per definitie in omringende organen is ingegroeid, heeft een hoog lokaal recidiefpercentage. Bij resectie van een T4 coloncarcinoom bestaat het risico dat tumorweefsel (microscopisch of macroscopisch) achter blijft dat weer kan uitgroeien tot een lokaal recidief. Om preoperatief vast te stellen of een tumorresectie met tumorvrije marges verkregen kan worden dient ter stadiëring een CT-scan van het abdomen vervaardigd te worden. Radiotherapie (pre- of postoperatief) kan het lokaal recidief risico verminderen danwel het lokaal recidief voorkomen in het rectumcancer. Nagegaan wordt of en hoe radiotherapie een plaats heeft in de behandeling van het T4 coloncarcinoom.

In de literatuur is slechts 1 gerandomiseerde studie gevonden. In deze studie van Martenson is behandeling met adjuvante chemoradiatie (45 Gy radiotherapie eventueel met 5.4 Gy boost; fluorouracil en levamisole) vergeleken met adjuvante chemotherapie (fluorouracil en levamisole) bij 187 patiënten met T3 of T4 coloncarcinoom (81% van de patiënten had stadium T4) ¹⁴⁹. Patiënten met een incomplete resectie werden geexcludeerd. Zowel de 5-jaars overleving (58% indien chemoradiatie; 62% indien chemotherapie) als de 5-jaars ziektevrije overleving (51% in beide behandelgroepen) waren vergelijkbaar voor de twee behandelstrategieën. Patiënten die chemoradiatie kregen hadden meer bijwerkingen (graad 3 toxiciteit, 54% bij chemoradiatie en 42% bij chemotherapie alleen). De studie had problemen met de patiëntinclusie waardoor het beoogd aantal patiënten (700) niet werd behaald.

In de studie van Willet zijn patiënten die postoperatief zijn behandeld met radiotherapie (totale dosis 45 Gy) (N=173) vergeleken met een historische controles die alleen geopereerd zijn (N=395). Het onderzoek had betrekking op patiënten met coloncarcinoom, stadium B2, B3, C2 of C3 ²³⁷. In geval van stadium B3 of C3 was het percentage patiënten zonder lokaal recidief na 5 jaar hoger bij de radiotherapiegroep dan de controlegroep (B3: 93% vs 69%, C3: 72% vs 47%). De survival was eveneens beter voor de bestraalde groep (B3: 84% vs 64%, verschil 19% (95% BI 5% tot 34%); C3: 52% vs 38%, verschil 13% (95% BI -8% tot 33%)) Bij patiënten met stadium B2 of C2 werden nauwelijks verschillen gevonden tussen de bestraalde en de controle groep.

Daarnaast zijn zes (retrospectieve) cohort studies geïncludeerd waarin de uitkomsten van radiotherapie zijn beschreven in termen van lokaal recidief of overleving. In deze studies is geen vergelijking gemaakt met een controle groep. De cohorten zijn in deze studies vaak heterogeen, waarbij de patiënten meestal een combinatie van behandelingen ondergingen. Niet alle patiënten ondergingen echter alle therapie.

In de studie van Amos is een cohort van 78 patiënten met coloncarcinoom beschreven bij wie een radicale resectie was uitgevoerd (negatieve marges) en die postoperatief waren bestraald (45-55 Gy) ⁷. 27 patiënten kregen tevens chemotherapie (5FU) (grote variatie in doses en volgorde van chemotherapie en radiotherapie). De lokale controle na 5 jaar was 88%. De 5-jaars overleving voor patiënten met B3 stadium was 90% en met stadium C3 54%.

In de studie van Gunderson is bij 56 patiënten met colorectaal carcinoom (waaronder 18 met coloncarcinoom) een gecombineerde behandeling van intra-operatieve radiotherapie, externe radiotherapie (39 patiënten preoperatief; 18 patiënten postoperatief) en concurrent chemotherapie (chemotherapie bij 40 patiënten) toegepast ⁸⁷. De 5-jaars overleving was 46%. Het percentage lokale controle na 5 jaar was 84%.

Palermo beschrijft een fase II studie van 45 patiënten met coloncarcinoom, stadium B2 - C3, die postoperatief werden bestraald (2 series van 22.5 Gy in fracties van 1.5 Gy met een week interval) en sequentieel intraperitoneaal chemotherapie ¹⁷⁶. Twintig procent van de patiënten hadden een stadium B3 of C3. De 5-jaars en 10-jaars overleving voor de totale populatie was 56% en 53% respectievelijk. De 5-jaars ziektevrije overleving was 51%.

In de studie van Schild wordt een cohort van 103 patiënten met coloncarcinoom beschreven die na resectie bestraald werden ¹⁹⁵. Alle patiënten ondergingen uitwendige bestraling (mediaan 50 Gy in fracties van 1.8 - 2 Gy), 11 patiënten kregen intra-operatieve radiotherapie (10-20 Gy) en 75 patiënten kregen chemotherapie gedurende de uitwendige radiotherapie. Het percentage patiënten met stadium B3 en C3 zonder lokaal recidief na 5 jaar was 66% en 50% respectievelijk. Indien er na resectie geen tumor residu aanwezig was, waren de uitkomsten gunstiger: 94% en 83% respectievelijk. Daarnaast werden er therapie-afhankelijke verschillen gerapporteerd, waarbij betere resultaten werden gevonden indien patiënten additioneel chemotherapie ontvingen, werden behandeld met een hogere dosis radiotherapie, of tevens intra-operatief radiotherapie ontvingen. Hierbij is echter niet duidelijk op basis waarvan de patiënten een bepaalde additionele behandeling hebben gekregen.

De studie van Taylor bestaat uit een retrospectieve analyse van een prospectief aangelegde database ²¹⁷. Hierbij worden de resultaten gepresenteerd van een gecombineerde behandeling van intra-operatieve radiotherapie met externe radiotherapie (merendeel preoperatief), en chemotherapie (bij het merendeel van de patiënten preoperatief; bij 73 patiënten als 'radiosensitizer') bij 100 patiënten met locally advanced of recurrent coloncarcinoom. 25 patiënten hadden een T4 stadium coloncarcinoom. In deze subgroep was de overleving 49% na 5 jaar (95% BI 31-76%). Sterfte gerelateerd aan de behandeling op langere termijn (24-93 maanden; sepsis gerelateerd) trad op bij vier patiënten (16%). Het percentage patiënten met ernstige complicaties was 8%. In 12% van de patiënten was een operatie nodig in verband met de complicaties.

In de retrospectieve studie van Willet zijn de resultaten beschreven van de behandeling van 152 patiënten met T4 coloncarcinoom, bestaande uit postoperatieve radiotherapie (45 - 54 Gy) en concurrent chemotherapie ²³⁸. Bij patiënten met tumorresidu werd gestreefd de tumordosis te verhogen tot 60-64 Gy middels speciale uitwendige bestralingstechniek of IORT. Bij 110 patiënten zonder residu na resectie was het percentage patiënten zonder lokaal recidief na 10 jaar 78% (65% indien T4N+; 87% indien T4N-).

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve radiotherapie de 5-jaars overleving verhoogt en de kans op lokaal recidief verlaagt bij patiënten met een T4 coloncarcinoom in vergelijking met geen adjuvante behandeling.

Niveau 3: B Willet 1993²³⁷

Adjuvante chemoradiatie leidt tot vergelijkbare 5-jaars overleving en 5-jaars ziektevrije overleving als adjuvante chemotherapie bij patiënten met T3 of T4 colon carcinomen.

Niveau 3: B Martenson 2004¹⁴⁹

Overwegingen:

Analyse van de beschikbare literatuur ter beantwoording van de vraag of er plaats is voor radiotherapie in de behandeling van het T4 coloncarcinoom, laat zien dat er nauwelijks prospectief gerandomiseerde onderzoeken zijn en dat voorhanden zijnde evidence zwak is. Verder is er nauwelijks recente literatuur beschikbaar en zijn de aantallen patiënten relatief klein. Het lijkt gerechtvaardigd aanbevelingen te doen

naar analogie van het locally advanced rectumcarcinoom. Voor overwegingen betreffende preoperatieve en postoperatieve (chemo)radiotherapie wordt verwezen naar [Hoofdstuk 'Perioperatieve radiotherapie bij het rectumcarcinoom'](#). Uitgangspunt van de behandeling dient te zijn dat een irradicale resectie van het tumorproces voorkomt. Bij voorkeur zal dit gebeuren door locally advanced tumoren preoperatief te behandelen middels chemoradiatie. Wanneer peroperatief sprake blijkt van een gefixeerd proces, heeft het de voorkeur de operatie te staken en eerst middels chemoradiatie downstaging te bereiken. Mocht er onverhoopt toch sprake zijn van een irradicale resectie, dan dienen maatregelen genomen worden om postoperatieve (chemo)radiatie mogelijk te maken. Hierbij kan gedacht worden aan het plaatsen van clips in het hoog risico gebied, zodat de radiotherapie gericht gegeven kan worden. Voorts kan overwogen worden een spacer te plaatsen, zodat de dunne darm uit het veld gehouden wordt en tijdens de radiotherapie zoveel mogelijk gespaard kan worden.

Ondersteunende zorg

Literatuurbespreking:

Richtlijnen voor ondersteunende zorg

Voor voedings- en dieetadvies zie de richtlijn [Colon/rectumcarcinoom](#) van de Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie ([LWDO](#)). Hierin wordt per behandeling passend dieetadvies gegeven.

Multidisciplinaire richtlijnen

- [Pijn bij kanker](#)
- [Perioperatieve voeding](#)

Richtlijnen verpleegkundige zorg van de V&VN Oncologie

- [Veranderd seksueel functioneren](#)
- [Verstoord lichaamsbeeld](#)
- [Sociaal isolement](#)
- [Machteloosheid](#)
- [Ineffectieve coping](#)
- [Orale mucositis](#)
- [Gevaar bloeding](#)
- [Gevaar infectie](#)
- [Ineffectieve ademhaling](#)
- [Obstipatie](#)
- [Vochttekort](#)

Overige producten of organisaties voor de ondersteunende zorg

[SIB op maat](#) is een website met patiënteninformatie over bijwerkingen van medicijnen die gebruikt worden ter behandeling van kanker. Alle geregistreerde medicijnen zijn hierin opgenomen. Elke bijwerking is voorzien van adviezen voor de patiënt. Iedereen die patiënteninformatie geeft over de behandeling van kanker met medicijnen kan hiervoor SIB op maat gebruiken.

De [Stichting Goed verzorgd, Beter gevoel](#) biedt praktische tips bij de uiterlijke verzorging bij kanker en beschikt over namen van schoonheidsspecialisten en haarwerkers met een aanvullende opleiding "Goed verzorgd, Beter gevoel".

Communicatie met de patient

Zie ook [hoofdstuk communicatie](#).

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor voor rectumcarcinoom zijn dat [Stichting Doorgang](#) en [De Nederlandse Stomavereniging](#).

Voor patiënteninformatie is hier de KWF-kankerbestrijding folder '[dikke darmkanker](#)' te downloaden.

Communicatie

Literatuurbespreking:

Zie het hoofdstuk [communicatie](#).

(Adjuvante) behandeling na initiële behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Adjuvante chemotherapie

Aanbevelingen:

FOLFOX is de standaard adjuvante chemotherapie bij het stadium III coloncarcinoom.

Omdat het orale 5-FU analoge capecitabine minstens gelijkwaardig is in gemetastaseerde setting en het toxiciteitsprofiel, als monotherapie en in combinatieschema's, gunstiger is vergeleken met 5-FU, kan ook in adjuvante schema's 5-FU vervangen worden door capecitabine.

In het geval van hoge leeftijd en/of co-morbiditeit kan voor monotherapie capecitabine of UFT/LV worden gekozen.

Bij patiënten met een hoog risico stadium II coloncarcinoom dient adjuvante chemotherapie te worden overwogen. Voor de chemotherapie keuze gelden dezelfde overwegingen als voor het stadium III.

Literatuurbespreking:

Adjuvante chemotherapie met 5-FU in combinatie met levamisol of leucovorin

De INT 0035 trial was de eerste phase III studie die een significant voordeel van een jaar 5-FU + levamisol in adjuvante setting bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom liet zien: 15% absolute risico reductie (40 % relatieve risico reductie) op recidief kans en een 16% absolute risico reductie (33% relatieve risico reductie) op mortaliteit ¹⁶⁰. Nadien is in diverse studie aangetoond dat levamisol vervangen kan worden door leucovorin (LV), dat hoge dosis LV gelijkwaardig is aan lage dosis LV, en dat adjuvante therapie gedurende een halfjaar vergelijkbare resultaten oplevert vergeleken met een jaar adjuvante therapie ^{89 102 47 182}.

In de GERCOR studie werd in een factorial 2x2 design het infusional (Gramont schema) vergeleken met een bolus regiem (MAYO) en een behandelduur van 24 vs 36 weken ⁹. Er werd geen verschil in ziekte vrije overleving en overleving aangetoond. Wel was de incidentie van graad 3 of 4 toxiciteit minder in de Gramont groep. 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.

Adjuvante chemotherapie met oxaliplatin, capecitabine en UFT combinaties

In de MOSAIC studie zijn 2246 patiënten met stadium II of III coloncarcinoom gerandomiseerd tussen behandeling met 5-FU en leucovorin (5FU/LV) en behandeling met 5-FU, leucovorin en oxaliplatin (FOLFOX-4) ⁸. Na een mediane follow-up periode van 38 maanden was het percentage patiënten met een 3 jaar ziektevrije overleving hoger in de FOLFOX-4 groep in vergelijking met 5-FU/LV (78,2% vs 72,9%, p=0,002; hazard ratio relaps 0.77). Bij patiënten die werden behandeld met de FOLFOX-4 traden vaker graad 3 neutropenie (28,8% FOLFOX vs. 3,7 % LV5FU) en graad 3 paresthesieën op (12,4% FOLFOX vs 0,2% in 5-FU/LV). Een jaar na behandeling was de graad 3 neurotoxiciteit 1,1%. De behandeling gerelateerde mortaliteit bedroeg in beide studie armen 0,5%.

In 2005 ⁸⁰ is een update gepubliceerd in de vorm van een abstract. De 4 jaar ziektevrije overleving was 78,7% in de FOLFOX-4 groep en 73,3% in de 5-FU/LV groep (relatieve risico reductie op recidief 24%, p=0.0008) ⁸⁰. Het verschil in overleving was niet significant verschillend.

Een subgroep analyse voor de stadia III en II liet een 4 jaar ziektevrije overleving zien voor stadium III van 69,7% voor de FOLFOX-4 en 61,0% voor de 5-FU/LV groep, en voor stadium II van 85,1% voor de FOLFOX-4 en 81,3% voor de 5-FU/LV groep. Voor stadium II waren deze verschillen niet statistisch significant, waarschijnlijk veroorzaakt door te kleine aantallen patiënten.

Wijze van toediening

In een recente studie van Lembersky is behandeling met orale uracil, tegafur en leucovorin vergeleken met intraveneuze toediening van 5-FU en leucovorin bij 1608 patiënten met stadium II of III coloncarcinoom ¹³⁷. De mediane follow-up was 62,3 maanden. Zowel de totale overleving als de ziektevrije overleving waren vergelijkbaar tussen de twee behandelgroepen (hazard ratio 1.014 en 1.004 respectievelijk). De toxiciteit gerelateerd aan de behandelingen was tevens vergelijkbaar (graad 3 of 4 toxiciteit bij 38,2% van de patiënten behandeld met UFT+LV en 37,8% bij FU+LV). Ook de kwaliteit van leven analyse liet geen significant verschil zien.

Recent is een gerandomiseerde fase III studie met capecitabine versus 5-FU/LV (MAYO schema) bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom gepubliceerd ²²⁶. Deze non-inferiority trial liet geen verschil zien in 3-jaar ziektevrije overleving, alhoewel er een trend in het voordeel van capecitabine werd gezien. De 3-jaars ziektevrije overleving voor capecitabine bedroeg 64,2% en voor 5-FU/LV 60,6% (p=0.05). De recidiefvrije overleving was echter wel significant verschillend ten gunste van capecitabine, 65,5% versus 61,9% (p=0,04. hazard ratio 0.86, 95% BI 0.74-0.99). Daarnaast traden er minder graad 3 of 4 bijwerkingen op bij patiënten die werden behandeld met capecitabine.

In de review van Pandor zijn de resultaten gepresenteerd van een kosten-effectiviteitsanalyse van capecitabine (modelmatige analyse) ¹⁷⁷. Voor het bepalen van de kosten is uitgegaan van het National Health Services (NHS) perspectief en een tijdshorizon van 50 jaar. De kosten omvatten de kosten van de medicatie, behandeling van bijwerkingen, en kosten gerelateerd aan ziekenhuisbezoeken en diagnostische interventies. De uitkomstmaat is het aantal quality adjusted life years (QALYs). Behandeling met capecitabine was dominant (goedkoper en effectiever) in vergelijking met 5-FU/LV (Mayo schema) alleen.

Stadium II versus stadium III

Omdat het uitgangsriscico op recidief en mortaliteit bij patiënten met een stadium II gunstiger is (mediane survival ongeveer 80%) dan bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom is de absolute winst van adjuvante chemotherapie beperkt en zijn voor het aantonen van significante verschillen grote aantallen patiënten met een stadium II nodig. In de verrichtte RCT's is dit niet het geval en waarschijnlijk om die reden laten alle individuele trials geen statistisch significante verschillen zien ten gunste van adjuvante chemotherapie.

Het is niet te verwachten dat er nog trials zullen worden verricht bij stadium II patiënten met voldoende patiënten om deze vraagstelling te beantwoorden.

Mogelijkheden om meer duidelijkheid te krijgen over de rol van adjuvante chemotherapie bij het stadium II coloncarcinoom zijn:

1. Het verrichten van meta-analyses van studies met stadium II patiënten

De IMPACT-B2 meta-analyse liet bij 1016 patiënten met een B2 coloncarcinoom uit 5 aparte studies een trend in een verbeterde 5-jaars ziektevrije en overleving zien, HR 0.83 (90%CI,0.72-1.07) en HR 0.86 (90%CI,0.68-1.07), respectievelijk ¹⁰³.

In een systematic review van 37 RCT en 11 meta-analyses naar het effect van adjuvante chemotherapie bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom van Figueredo werd geen statistisch significant verschil in overleving aangetoond tussen patiënten behandeld met of zonder adjuvante chemotherapie (relatieve risico 0.87, 95%BI 0.75-1.01) ⁶⁴. Een probleem met deze studie is de grote heterogeniteit van adjuvante behandelingen.

In de studie van Gill is een analyse beschreven naar het prognostische effect van positieve lymfeklieren voor de uitkomsten van adjuvante behandeling (5-FU en leucovorin of 5-FU en levamisole) bij patiënten met een stadium II en III coloncarcinoom ⁷⁴. Hiervoor zijn de patiëntdata van 7 RCT's (inclusief de IMPACT studies) samengevoegd (N=3302). De status van lymfeklieren, T-stadiëring en de gradering bleken prognostische factoren voor zowel de 5-jaars ziektevrije overleving als de totale overleving (bij totale overleving tevens leeftijd prognostisch). Daarnaast was het effect van therapie op de ziektevrije overleving afhankelijk van aantal positieve lymfeklieren (hazard ratio interventie versus controle 0,83 indien geen positieve lymfeklieren; 0,61 indien 1-4 positieve klieren en 0,60 indien > 5 positieve klieren).

Een univariate analyse liet een net significant verschil in 5 jaars ziektevrijeoverleving zien bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom, 72% vs 76% (p=0.0490). Dit was niet het geval voor overleving. Een tests voor stadium en behandelinteractie toonde geen significante interactie aan.

2. Selectie van stadium II patiënten met slechte prognostische karakteristieken

Patiënten met een hoog risico stadium II coloncarcinoom hebben een vergelijkbare overleving vergeleken met patiënten met een stadium III coloncarcinoom (40-50% 5 jaars ziektevrije

overleving). De hoog risico stadium II patiënten zijn gekenmerkt door: stadium T4, perforatie of obstructie bij presentatie, minder dan 10 klieren beoordeeld, angioinvasie ([zie hoofdstuk pathologie](#)).

3. Het vergelijken van relatieve risico reducties

Momounas verrichtte een gepoolde analyse van vier NSABP RCT's (NSABP C-01-04) (1493 patiënten) en vergeleek de relatieve risico (RR) reducties voor mortaliteit bij patiënten met een stadium II en III coloncarcinoom ¹⁴⁷. In deze studie bleek dat bij patiënten met stadium II coloncarcinoom een effect van de therapie kan worden aangetoond. Opmerkelijk was dat de relatieve risico reductie voor mortaliteit voor stadium II zelfs groter was dan voor stadium III (30% versus 18%).

4. Het extrapoleren van de overlevingswinst bij stadium III naar stadium II

In dit geval wordt van de veronderstelling uitgegaan dat het stadium III in biologisch opzicht gelijk is aan het stadium II coloncarcinoom.

Conclusies:

Combinatie van fluorouracil, leucovorin en oxaliplatin (FOLFOX-4) bij de adjuvante behandeling van coloncarcinoom leidt tot een verbetering in de ziektevrije overleving na 3 en 4 jaar in vergelijking met behandeling met fluorouracil en leucovorin. Subgroepanalyse laat een significant effect zien bij patiënten met stadium III coloncarcinoom, maar niet bij patiënten met stadium II coloncarcinoom.

[Niveau 2](#): A2 Andre 2004⁸; de Gramont 2005⁸⁰

De huidige 5-FU/LV bevattende adjuvante chemotherapieschema's tonen geen significant voordeel in ziektevrije overleving en overleving, bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom.

[Niveau 1](#): A1 Figueredo 2004⁶⁴

Adjuvante behandeling met capecitabine leidt tot vergelijkbare uitkomsten in overleving en ziektevrije overleving in vergelijking met intraveneuze bolus fluorouracil bij patiënten stadium III coloncarcinoom. Daarnaast leidde behandeling met capecitabine tot een verbetering in de recidiefvrije overleving en minder toxiciteit.

[Niveau 2](#): A2 Twelves 2005²²⁶

Adjuvante behandeling met orale uracil en tegafur plus leucovorin resulteert in vergelijkbare overleving en ziektevrije overleving als behandeling met bolus fluorouracil met leucovorin bij patiënten met stadium II of III coloncarcinoom.

[Niveau 2](#): A2 Lembersky 2006¹³⁷

Overwegingen:

Alhoewel oxaliplatin in combinatie met 5-FU/LV kan worden beschouwd als het adjuvante regime met de grootste winst in 4 jaar ziektevrije overleving, kan op basis van leeftijd en/of co-morbiditeit worden besloten te kiezen voor een 5-FU/LV schema. In dit geval is er voldoende evidence om te kiezen voor één van de orale 5-FU analogen: capecitabine of UFT/LV.

Indien voor een oxaliplatin bevattend schema wordt gekozen is het van belang dit te combineren met een 'infusional' 5-FU schema (FOLFOX). De vraag is of adjuvante behandeling met FOLFOX vervangen kan worden door de logistiek veel eenvoudiger combinatie van oxaliplatin met capecitabine. Dit kan nog niet eenduidig worden beantwoord.

Bij gemetastaseerde ziekte blijkt capecitabine en oxaliplatin een vergelijkbare effectiviteit en toxiciteit te hebben als FOLFOX ^{245 194}. Voorts zijn de toxiciteitgegevens gepresenteerd van een adjuvante studie bij het stadium III coloncarcinoom waarin 5FU/LV is vergeleken met capecitabine en oxaliplatin ²⁴⁶. Hieruit bleek dat capecitabine en oxaliplatin minder myelosuppressie en stomatitis geeft, maar meer huid- en neurotoxiciteit. Wanneer de toxiciteit van capecitabine en oxaliplatin in deze studie wordt vergeleken met het FOLFOX regime uit de MOSAIC studie was er een vergelijkbare incidentie van graad 3 en 4 toxiciteit. Alhoewel bovenstaande data afkomstig zijn uit nog niet gepubliceerde studies en dat gegevens uit een directe vergelijking van FOLFOX en CAPOX bij het stadium III coloncarcinoom nog niet beschikbaar zijn (te verwachten 2007) kan in alle redelijkheid worden verondersteld dat capecitabine en oxaliplatin gelijkwaardig is aan FOLFOX voor de adjuvante behandeling van het coloncarcinoom.

De te verwachten behandelwinst van adjuvante chemotherapie bij het stadium II coloncarcinoom ligt in de orde van 3 a 4%. Daar dit beneden de grens van 5% ligt, dat algemeen als minimum winst wordt geaccepteerd, dient adjuvante chemotherapie voor de gehele groep stadium II patiënten niet als standaard te worden beschouwd. In de IMPACT studie werd een aparte subgroep stadium II als hoog risico gekarakteriseerd. Deze groep werd als volgt gedefinieerd: T4 en/of slechte differentiatiegraad en/of perforatie of obstructie bij presentatie en of minder dan 10 regionale klieren onderzocht en/of angioinvasie. De resultaten bij deze hoog-risico stadium II groep waren vergelijkbaar met die welke bij stadium III waren gevonden. Het gevonden verschil in ziektevrije overleving was echter niet significant, waarschijnlijk als gevolg van het beperkte aantal patiënten. Over de de definiëring van het hoog risico stadium II bestaat echter geen consensus.

Immunotherapie

Literatuurbespreking:

Een tweetal studies zijn uitgevoerd waarin het effect van immunotherapie op basis van een autoloog vaccin als adjuvante behandeling is onderzocht. In de studie van Harris is behandeling met intracutaan vaccin, 28-35 postoperatief, vergeleken met geen adjuvante behandeling bij 412 patiënten met stadium II of III coloncarcinoom ⁹². De mediane follow-up was 7,6 jaar. De resultaten lieten geen verschil in uitkomsten zien tussen de behandelgroepen. Het percentage sterfte was 36.2 % voor de controlegroep en 37.6% voor de immunotherapiegroep.

In de studie van Vermorken is behandeling met een actief specifiek autoloog vaccin in combinatie met BCG vergeleken met geen behandeling ²²⁹. 254 patiënten met stadium II of III coloncarcinoom werden adjuvant behandeld met intracutane vaccinatie gedurende 2 weken of niet. Na een mediane follow-up van 5 jaar en 4 maanden, werden geen significante verschillen gevonden in het percentage sterfte (28,6% bij controle, 25% bij vaccin, p=0,33) of recurrence (31,7% bij controle en 19,5% bij vaccin, p=0,11). Het benodigde aantal patiënten volgens de power-analyse (515) werd niet behaald.

Conclusies:

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat adjuvante behandeling van patiënten met stadium II of III coloncarcinoom met immunotherapie op basis van een autoloog vaccin leidt tot een verbetering in totale of ziektevrije overleving.

Niveau 2: B Vermorken 1999²²⁹; Harris 2000⁹²

Follow-up

Literatuurbespreking:

De follow-up, na een in opzet curatieve resectie heeft als doel, om lokale recidieven of metastasen in een vroeg stadium op te sporen en metachrone neoplasmata (liefst nog in een pre-maligne stadium als adenoom) op te sporen en te detecteren. De gedachte hierachter is dat vroege opsporing in een asymptomatisch stadium tot betere behandelingsresultaten (chirurgie, ablatietechnieken en/of chemotherapie) leidt dan detectie als gevolg van opgetreden symptomen.

Daarnaast kan tijdens follow-up visites worden ingegaan op hoe de behandeling is ervaren, op eventuele klachten en symptomen en op vragen die bij de patiënt leven.

In de praktijk worden verschillende follow-up schema's gehanteerd. Onduidelijk is wat de effecten van deze schema's zijn op de overleving en kwaliteit van leven. Tevens bestaat er behoefte aan meer inzicht in de kosteneffectiviteit.

In de literatuur wordt het effect van follow-up meestal bepaald op basis van de 5-jaarsoverleving, waarbij intensieve schema's met frequente controle en uitgebreide diagnostiek zijn vergeleken met minder intensieve schema's. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen patiënten die in opzet curatief behandeld zijn en patiënten met colonicarcinoom in een vergevorderd stadium of met metastasen (stadium IV, TxNxM1). In deze richtlijn zullen we de bovengenoemde vragen alleen beantwoorden voor de groep patiënten die in opzet curatief zijn behandeld.

Opgemerkt moet worden dat voor patiënten met rectaalcarcinoom die behandeld zijn volgens de TEM-methode een afwijkend follow-up schema zal worden opgesteld (zie richtlijn Rectumcarcinoom [paragraaf Follow-up na TEM](#)).

Eveneens bij erfelijk colorectaal carcinoom dient een ander follow-up schema te worden gehanteerd ([zie Richtlijn erfelijke darmkanker](#)).

Verder valt aan te tekenen dat vroege opsporing van metastasen van de geresecteerde tumor alleen zin heeft indien de algemene conditie van de patiënt het toelaat om aan die opsporing therapeutische consequenties te verbinden. Hieraan gerelateerd is de vraag in hoeverre vroege behandeling bij patiënten met een niet-curabel recidief of metastasen in een asymptomatische fase de overleving en/of kwaliteit van leven verbetert ten opzichte van uitgestelde behandeling in afwachting van symptomen. Dit wordt behandeld in het hoofdstuk [Palliatieve systemische therapie](#).

De effecten van intensieve follow-up ten opzichte van reguliere of minimale follow-up op de overleving zijn in 6 van de 8 studies niet significant. Als de resultaten gepoold worden is er wel een significant verschil. De drie meta-analyses berekenden een mortaliteitsverschil van 7% na 5 jaar ten gunste van de intensieve follow-up en Figueredo kwam op grond van 6 studies uit op een relatief risico van 0,80 (95% BI 0,70-0,91, $p = 0,0008$) [67](#). De resultaten van de trial van Rodriguez-Moranta zijn hiermee consistent [189](#). De follow-up duur in de GILDA-trial is nog te kort om de resultaten goed te vergelijken met de andere studies.

Het percentage recidieven of metastasen was in beide groepen ongeveer gelijk (33% versus 35%) [108](#). Wel was de tijd waarop deze ontdekt werden bij de intensieve follow-up gemiddeld 7 maanden eerder dan bij de reguliere of minimale follow-up (berekend op basis van 3 studies [146](#) [172](#) [179](#)). Hierdoor was ook het aantal in opzet curatieve operaties in de intensieve follow-up groep hoger dan in de controlegroep: 52/218 (24%) versus 21/234 (9%). Berekend over de totale patiëntpopulatie was het percentage 8% versus 3%, ofwel het aantal patiënten dat intensief moet worden vervolgd voor 1 extra in opzet curatieve ingreep is 20 (100/8-3). Ohlsson en Pålsson concludeerden op basis van literatuuronderzoek, waaronder ook cohortstudies, dat het percentage curabele patiënten bij een recidief of metastase varieerde van 10-65% (mediaan 20%), dus bij een recidief percentage van 33, zouden 7 patiënten voor een in opzet curatieve operatie in aanmerking komen [173](#). De helft van de geopereerde patiënten krijgt een nieuw recidief. Uiteindelijk zou dan 3 van de 100 patiënten genezen door een (tweede) operatie, aldus Ohlsson.

Er kunnen een aantal kanttekeningen geplaatst worden bij bovenstaande trials. Ten eerste waren in drie van de zeven trials patiënten met Dukes A uitgesloten. Deze groep patiënten heeft een dusdanig gunstige prognose dat die nauwelijks beïnvloed zal worden door de intensiteit van de follow-up. Dit kan verklaren dat het verschil tussen de intensief en minder intensief gecontroleerde groep bij trials zonder Dukes A patiënten groter was (11-15%) dan bij trials met Dukes A patiënten (2-8%).

Ten tweede is bij vier van de zeven trials de controlegroep naar onze huidige maatstaven intensief tot zeer

intensief gecontroleerd [146](#) [200](#) [179](#) [189](#). Derhalve mag niet zonder meer worden geconcludeerd dat het meest intensieve schema ook het meest effectief is. Gezien het ontbreken van voldoende vergelijkingen tussen reguliere cq intensieve follow-up en geen follow-up zou een trial gestart moeten worden.

Ten derde kan ten aanzien van colonoscopie opgemerkt worden dat dit vooral zijn nut heeft voor het opsporen van synchrone en metachrone adenomen en/of carcinomen. De incidentie van synchrone tumoren wordt geschat op 2-7% [184](#). Patiënten die geen volledige colonoscopie vooraf gekregen hebben, dienen dit enkele maanden na de operatie te ondergaan. De incidentie van metachrone tumoren is moeilijker vast te stellen omdat endoscopische surveillance en poliepectomien al geruime tijd gebruikelijk zijn. Uit oudere databases kan geschat worden dat de incidentie zonder surveillance ongeveer 0.35% per jaar is, met een iets hogere incidentie de eerste twee jaar, vermoedelijk door gemiste synchrone laesies [184](#). Door deze lage incidentie is het niet aannemelijk dat er significante verschillen ontstaan in 5-jaars overleving. Op basis van de National Polyp Study mag worden aangenomen dat er wel significante verschillen ontstaan in 10-, 15- en 20-jaars overleving [239](#).

Het effect van follow-up op de kwaliteit van leven werd onderzocht door Kjeldsen beschreven in een apart artikel [123](#) [108](#). Er werd een klein significant voordeel van reguliere follow-up gemeten ten opzichte van minimale of afwezige follow-up. Graupe bestudeerden de psychische belasting van follow-up bij 70 patiënten met colorectaal carcinoom na curatieve ingreep [82](#). In het algemeen werd follow-up gewaardeerd en angst voor een recidief werd bij minder dan 20% gevoeld. Frequente controlebezoeken werden niet als stressvoller ervaren dan minder frequente controles. Ook in een Nederlandse studie werd follow-up bij colorectaal carcinoom als geruststellend ervaren en niet angstverhogend [211](#) [64](#).

De optimale samenstelling van een (intensief) follow-up programma is niet te bepalen vanwege de heterogeniteit van de programma's in de besproken studies. Figueredo vond dat bepaling van het CEA en beeldvorming van de lever de mortaliteit significant verbeterden (relatief risico 0,71 en 95% BI 0,60-0,85 respectievelijk 0,74 en 0,63-0,87) [64](#). Renehan concludeerden dat vooral de follow-up programma's die gebruik maakten van CEA en CT-scan een gunstig effect hadden (gecombineerd relatief risico 0,73 en 95% BI 0,60-0,89) [186](#).

Kievit 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 [120](#). 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 de 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 colorectaalcarcinoom of levermetastasen op basis van meta-analyse Kievit [120*](#)

	sensitiviteit	specificiteit	aantal artikelen	aantal patiënten
test voor lokaal recidief				
CEA	60%	86%	14	1305
CT-scan	85%	92%	17	1226
endoscopie	49%	100%	5	1020
test voor levermetastasen				
CEA	72%	91%	13	1293
echo	57%	97%	19	1873
CT-scan	68%	96%	27	2229

* Deze tabel bevat alleen de resultaten van testen die in 5 of meer artikelen en bij meer dan 1000 patiënten zijn onderzocht.

Hierbij zij nog opgemerkt dat tumoren waarbij pre-operatief 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 kwam na het poolen van de resultaten van de studies van Kjeldsen en Pietra waarin ook de frequentie van de controlebezoeken werd onderzocht, niet tot een significant verschil in overleving [108](#) [123](#) [179](#).

Lokaal recidief

Aanbevelingen:

Algemeen

Per ziekenhuis en per patiënt moet duidelijk zijn wie de follow-up coördineert.

T1N0

Halfjaarlijkse spreekuurcontrole gedurende 2 jaar, daarna jaarlijks tot 5 jaar na operatie, daarna alleen 6-jaarlijks colonoscopie. Lichamelijk onderzoek alleen op indicatie, bij rectumcarcinoom wel halfjaarlijks rectaal toucher.

- Routinebepaling van het CEA en beeldvormend onderzoek zijn niet geïndiceerd vanwege de geringe diagnostische opbrengst.

Alle andere tumoren zonder afstandsmetastasen

- Colonoscopie tot maximaal 3 maanden postoperatief, indien preoperatief geen totale colonvisualisatie heeft plaatsgevonden.
- Halfjaarlijkse spreekuurcontrole gedurende 2 tot 3 jaar, daarna jaarlijks tot 5 jaar na operatie. Bij rectumcarcinoom tevens halfjaarlijks rectaal toucher.
- Echografie van de lever halfjaarlijks gedurende het 1e jaar, daarna jaarlijks tot 5 jaar na operatie. CT-scan is geïndiceerd indien echografie technisch niet goed uitvoerbaar is, bijvoorbeeld bij obese patiënten of veel lucht in de darmen.
- Drie- tot zesmaandelijks CEA bepaling gedurende 3 jaar, daarna halfjaarlijks tot 5 jaar na behandeling.

Colonoscopie na 2 tot 3 jaar na operatie, vervolgens volgens consensus follow-up colonpoliepen (6 jaar bij 0-2 poliepen, 3 jaar bij meer dan 2 poliepen). Bij onmogelijkheid van totale colonoscopie is CT-colografie een alternatief.

Stadium IV

- Individueel controlebeleid, vooral afhankelijk van het ingestelde oncologisch beleid (wel of geen chemotherapie).

Literatuurbespreking:

Lokale recidieven na de behandeling van een coloncarcinoom komen in 2-4% van de gevallen voor en zijn meestal niet curatief te behandelen [184](#). De incidentie van lokaal recidief na behandeling van een rectumcarcinoom is hoger en varieert tussen 5% en 30%. Om deze recidieven vroeg op te sporen worden aanbevolen: klinisch onderzoek, sigmoïdoscopie en beeldvorming met endoechografie of CT-scan. Met een moderne behandeling die optimale chirurgie vaak combineert met radiotherapie ligt het huidige recidiefpercentage tussen de 5-10%. Uit onder andere de Nederlandse TME trial blijkt dat een lokaal recidief na een optimale primaire behandeling van radiotherapie en chirurgie een uiting is van een prognostisch zeer ongunstige ziekte: 40-74% van de patiënten zijn bij het vaststellen van het lokaal recidief of binnen 1 maand later reeds bekend met gemetastaseerde ziekte [32](#). De mediane overleving is 6 maanden en er zijn geen lange termijn overlevers. Na chirurgie alleen is de situatie iets minder dramatisch, maar ook hier zijn er minder dan 10% lange termijn overlevers. Tegen deze achtergrond is het hoogst onwaarschijnlijk dat na een initieel optimale behandeling vroegtijdige detectie van een asymptomatisch lokaal recidief enig overlevingsvoordeel biedt. Follow-up met beeldvormend onderzoek en frequente

scopieën kunnen daarom, individuele gevallen daargelaten, achterwege blijven.

Conclusies:

Intensieve follow-up van patiënten die in opzet curatief behandeld zijn wegens colorectaal carcinoom verbetert de 5-jaarsoverleving met gemiddeld 7% ten opzichte van reguliere of minimale follow-up.

Niveau 1: A1 Figueredo 2003 ⁶⁷; Renehan 2002 ¹⁸⁶; Jeffery 2003 ¹⁰⁸

Er zijn aanwijzingen 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.

Niveau 2: B Figueredo 2003 ⁶⁷; Renehan 2002 ¹⁸⁶

Er zijn aanwijzingen dat follow-up programma's met een hogere (veelal driemaandelijke) controlefrequentie niet leiden tot een betere overleving dan programma's met een lagere (veelal halfjaarlijks) controlefrequentie.

Niveau 2: B Jeffery 2003 ¹⁰⁸

Overwegingen:

Met name de verbeterde behandelingsmogelijkheden (leverchirurgie, RFA, chemotherapie) vormen de basis om in vergelijking met het verleden vroege detectie van metastasen belangrijk te achten. Behalve het vroegtijdig opsporen van metastasen, recidieven en metachrone tumoren, zijn er ook andere redenen om patiënten met colorectaal carcinoom te controleren. De belangrijkste hiervan is het verstrekken van informatie over de ziekte aan de patiënt. Vooral kort na de behandeling hebben patiënten veel vragen. De operaties die worden uitgevoerd, zijn vaak ingrijpend, evenals de gevolgen, vooral voor patiënten met een stoma. Daarnaast kan er onzekerheid bestaan over de prognose. Andere argumenten voor follow-up zijn de mogelijkheid voor de behandelaar om het eigen handelen te controleren, de kankerregistratie en deelname aan wetenschappelijk onderzoek of onderwijs. Bovenal stellen patiënten regelmatige controle vaak op prijs, ook al zijn de onderzoeken, zoals colonoscopie, soms belastend.

Argumenten die tegen regelmatige controle pleiten zijn medicalisering, de telkens terugkerende stress, onnodig vervolgonderzoek door fout-positieve bevindingen (welke overigens meevallen als de follow-up zich beperkt tot CEA en beeldvormend onderzoek van de lever) en de hogere kosten. Vooral bij patiënten met T1N0 colorectaal carcinoom is weinig intensieve of geen follow-up vanwege deze nadelen goed te verdedigen. Er is daarom voor een gedifferentieerd follow-up-beleid gekozen.

Voor patiënten met vergevorderd of gemetastaseerd colorectaal carcinoom zijn er de laatste jaren mogelijk nieuwe en betere chemotherapeutische mogelijkheden (tweede- en derdelijns middelen) die het rechtvaardigen om toch te overwegen vroeg te beginnen met de behandeling, dus voordat er symptomen optreden. Tevens is aangetoond dat de resultaten van chemotherapie beter zijn naarmate de Karnowsky-index van de patiënt beter is. Het lijkt dus aannemelijk dat relatief vroege chemotherapie bij een patiënt in nog acceptabele conditie beter is dan chemotherapie bij uitgebreide metastasering.

Nieuwe imagingtechnieken (CT-colografie en bijzondere endoscopie), genomics en proteomics op faeces en specifieke histologische/immunohistochemische technieken op de verwijderde tumor zijn nog te weinig ontwikkeld om betrokken te worden bij het huidige follow-up beleid, maar lijken veelbelovend.

Bij het formuleren van aanbevelingen heeft de werkgroep ook rekening gehouden met de bestaande praktijk en gekeken naar aanbevelingen uit andere richtlijnen (zie [bijlage 11](#)).

Bij [erfelijke colorectaal carcinoom](#) en [TEM](#) geldt een afwijkend follow-up schema.

Gevolg optimale follow-up op kosten

Literatuurbespreking:

Voor het bepalen van het optimale follow-up programma zal rekening moeten worden gehouden met de kosteneffectiviteit. Indien ervan wordt uitgegaan dat intensieve follow-up meerwaarde heeft boven reguliere of minimale follow-up moeten de kosten van de extra testen en operaties worden afgewogen tegenover de overlevingswinst en verbetering van kwaliteit van leven.

In de NICE richtlijn worden 8 studies over de kostenimpact van follow-up besproken. Slechts één daarvan is een echte kosteneffectiviteitsstudie [170](#), de andere zijn kostenstudies waarvan we alleen de Nederlandse bespreken [22](#).

Norum maakte een schatting van de kosten van het follow-up programma geadviseerd door de Norwegian Gastrointestinal Cancer Group [170](#). Dit bestaat uit:

- driemaandelijke CEA bepaling gedurende twee jaar, daarna halfjaarlijks gedurende twee jaar;
- een leverecho bij patiënten met normale preoperatieve CEA waarden en X-thorax halfjaarlijks gedurende twee jaar, daarna jaarlijks;
- colonoscopie bij patiënten met coloncarcinoom na 1 en 4 jaar;
- bij verdenking op recidief/metastase: bloedonderzoek, X-thorax, CT abdomen en bekken, colonoscopie, botscan, en laparoscopie indien curatieve ingreep is te verwachten.

De kosten van de testen waren destijds: CEA £30 (ca. 45 euro), leverecho £ 20 (30 euro), X-thorax £ 20 (30 euro), colonoscopie £ 65 (100 euro), chirurgie £ 707 (1050 euro). De effectiviteit werd geschat op basis van samenvattende resultaten uit de literatuur. Aldus werd kans op een recidief of metastase geschat op 45%, hiervan zal 10% een in opzet curatieve operatie ondergaan en 2% zal uiteindelijk genezen. De kosten van het programma zouden £ 1.943 per patiënt zijn, met inbegrip van de extra onderzoeken bij recidief/metastase. Op grond van deze cijfers werd de kosteneffectiviteit geschat op £ 9.525 (circa 14.250 euro) per gewonnen levensjaar en £ 11.476 (17.200 euro) per QALY. Indien er geen CEA bepaling zou worden gedaan, dalen de kosten per QALY naar £ 9.875 (14.800 euro). In een recent onderzoek van Körner werden de reële kosten van dit follow-up programma berekend bij 194 patiënten [130](#). De compliance was 66%. Bij 78 patiënten (40%) was er sprake van een recidief of metastase. Via het programma werden 39 patiënten (20%) in de asymptomatische fase opgespoord, waarvan 21 patiënten (11%) operabel waren en 18 patiënten (9%) uiteindelijk overleefden. De kosten om één patiënt te genezen na verwijdering van het recidief of metastase waren 20.530 euro.

In een Nederlandse studie van Bleeker werden 496 patiënten met Dukes C coloncarcinoom behandeld met chemotherapie en vervolgd op vergelijkbare wijze als in de studie van Körner [22](#) [130](#). Hiervan hadden 213 patiënten (43%) een recidief en ondergingen 42 patiënten (8%) een in opzet curatieve ingreep. De gemiddelde diagnostische kosten waren US \$ 9.011 (circa 7.200 euro) per curatieve ingreep. De meeste recidieven (22/42) werden opgespoord via echografie en colonoscopie, hetgeen US \$ 11.790 (9.400 euro) per patiënt kostte. Lichamelijk onderzoek, CEA bepaling en X-thorax spoorden slechts 6 van de 42 recidieven op (US\$ 19.850 per patiënt).

Beart vatte in 2000 de kosten samen op grond van literatuuronderzoek en kwam uit op US\$ 6.558 (5.200 euro) per extra genezen patiënt, ervan uitgaande dat alleen patiënten met Dukes B en C worden gevolgd (80 van de 100 geopereerde patiënten met colorectaal carcinoom) en dat hiermee 7 patiënten worden genezen (eveneens de uitkomst van de eerdergenoemde meta-analyses) [14](#).

Een recente Franse kosteneffectiviteitsanalyse (Markov analyse) berekende een kosteneffectiviteit van 3.144 euro per QALY van een intensief follow-up programma maar kwam tot grote verschillen tussen de verschillende patiëntgroepen [25](#). Voor patiënten met Dukes B waren de kosten per QALY bijna 10 keer zo groot als bij patiënten met Dukes C (10.068 versus 1.058 euro). In een tweede onderzoek van dezelfde auteur werden deze bevindingen niet bevestigd [26](#). Hierin waren de kosteneffectiviteitsratio's voor patiënten met Dukes B 4.306 en voor patiënten met Dukes C 9.600. CEA bepaling en abdominale echo waren het meest kosteneffectief (1.238 resp. 2261 euro per ontdekt recidief en 5.504 resp. 10.142 euro per patiënt met 5-jaars overleving).

Renehan schatten de kosten op basis van de meta-analyse van vijf RCT's op £ 3.042 (4.500 euro) per gewonnen levensjaar [187](#) [168](#).

Voor alle besproken studies geldt dat het niet mogelijk was de berekeningen te reproduceren op grond van de informatie in het artikel. Ook zijn de resultaten van studies in andere landen moeilijk te vertalen naar de Nederlandse situatie anno 2006.

Conclusies:

Schattingen van de kosteneffectiviteit van (intensieve) follow-up bij patiënten met colorectaal carcinoom

variëren van 1.000 tot meer dan 20.000 euro per QALY.

Niveau 2: B Körner 2005¹³⁰; Borie 2004²⁵; Renehan 2004¹⁸⁷; Bleeker 2001²²

Er zijn aanwijzingen dat echografie het meest kosteneffectief is. De schattingen van de kosteneffectiviteit van CEA bepaling lopen sterk uiteen.

Niveau 2: B Borie 2004²⁶; Bleeker 2001²²

Ondersteunende zorg

Literatuurbespreking:

Richtlijnen voor ondersteunende zorg

Voor voedings- en dieetadvies zie de richtlijn [Colon/rectumcarcinoom](#) van de Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie ([LWDO](#)). Hierin wordt per behandeling passend dieetadvies gegeven.

Multidisciplinaire richtlijn [Pijn bij kanker](#)

Richtlijnen verpleegkundige zorg van de V&VN Oncologie

- [Veranderd seksueel functioneren](#)
- [Verstoord lichaamsbeeld](#)
- [Sociaal isolement](#)
- [Ineffectieve coping](#)

Voor richtlijnen palliatieve zorg zie de website [Pallialine](#) waar 38 multidisciplinaire richtlijnen te raadplegen zijn.

Overige producten of organisaties voor de ondersteunende zorg

Ondersteuning bij fysiek en emotioneel herstel in het nazorgtraject biedt de Stichting Herstel en Balans, een groepsrevalidatieprogramma voor mensen met kanker. Het programma bestaat uit een fysieke en een psychosociale module. Voor de landelijke 50 locaties en informatie zie <http://www.herstelenbalans.nl/>.

De [Stichting Goed verzorgd, Beter gevoel](#) biedt praktische tips bij de uiterlijke verzorging bij kanker en beschikt over namen van schoonheidsspecialisten en haarwerkers met een aanvullende opleiding 'Goed verzorgd, Beter gevoel'.

Communicatie met de patient

Zie ook [hoofdstuk communicatie](#).

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor voor rectumcarcinoom zijn dat [Stichting Doorgang](#) en [De Nederlandse Stomavereniging](#).

Voor patiënteninformatie is hier de KWF-kankerbestrijding folder '[dikkedarmkanker](#)' te downloaden.

Metastasen behandeling

Aanbevelingen:

Bij asymptomatische patiënten met meetbare, irresectabele uitzaaiingen dient systemische therapie niet langdurig te worden uitgesteld.

Combinatie van fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie met bevacizumab is de standaard eerstelijnsbehandeling voor patiënten in redelijk goede algemene conditie (WHO performance status 0-1) en zonder risicofactoren voor het gebruik van bevacizumab.

Behandeling met orale fluoropyrimidines heeft de voorkeur boven 5FU/LV gezien het minder frequent optreden van bijwerkingen en ook in combinatietherapie lijkt dit veilig gegeven te kunnen worden.

Er is geen voorkeur voor oxaliplatin of irinotecan als eerstelijnsbehandeling in combinatietherapie. Indien gekozen wordt voor combinatietherapie irinotecan plus 5FU dient 5FU als continue infusie en niet als bolus infusie te worden toegediend daar dit laatste aanleiding geeft tot meer ernstige bijwerkingen.

Eerstelijns combinatietherapie met een fluoropyrimidine en irinotecan of oxaliplatin geeft geen significante winst in totale overleving ten opzichte van de sequentiële toediening van deze middelen.

Behandeling met HIPEC kan worden overwogen bij patiënten met metastasen die beperkt zijn tot de buikholte mits het aantal lokalisaties beperkt is en chirurgisch radicaal kunnen worden verwijderd.

Literatuurbespreking:

[Palliatieve systemische therapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom](#)

Afkortingen

5-FU	5-fluorouracil
5-FU/LV	5-fluorouracil met leucovorin (folinezuur)
IFL	5-fluorouracil (bolus), leucovorin, irinotecan
FOLFIRI	5-fluorouracil (bolus + continue infusie), leucovorin, irinotecan
FOLFOX4	5-fluorouracil (bolus + continue infusie), leucovorin, oxaliplatin
FOLFOX7	5-fluorouracil (continue infusie), leucovorin, oxaliplatin
UFT/LV	uracil, tegafur en leucovorin

Het effect van palliatieve chemotherapie

In de Cochrane review is behandeling met palliatieve chemotherapie vergeleken met 'ondersteunende zorg' in patiënten met vergevorderde of gemetastaseerde colorectaal carcinoom (CRC) ²⁰⁶. Hierin zijn 13 RCT geselecteerd (waarvan 5 studies 5-FU). Op basis van 7 RCT is een analyse met individuele patiënt data (IPD) uitgevoerd. De mediane overleving was 3,7 maanden langer voor chemotherapie in vergelijking met ondersteunende zorg (11,7 maanden versus 8 maanden). De ziekteprogressie was 25% lager bij behandeling met chemotherapie (na 6 maanden 36% versus 61% en na 12 maanden 16% in plaats van 41%). Evidence met betrekking tot kwaliteit van leven was mager en er was geen informatie over de kosteneffectiviteit beschikbaar ¹⁶⁸.

Jonker rapporteerde over een review van gerandomiseerde studies naar 1-jaars en 2-jaars overleving van behandeling met 5-FU gebaseerde eerstelijns behandeling in vergelijking met eerstelijns behandeling zonder chemotherapie ¹¹¹. De sterfte na 1 jaar was lager in groep behandeld met chemotherapie in vergelijking met de controlegroep (relatieve risico, RR 0.69, 95% BI 0.60-0.81). De sterfte na 2 jaar was niet significant verschillend (RR 0.93, 95% BI 0.87-1.0). In vier studies werden gegevens met betrekking tot kwaliteit van leven gepresenteerd. Deze studies lieten een vergelijkbare of verbetering in kwaliteit van leven zien bij behandeling met chemotherapie in vergelijking tot de controle groep. Bij studies waarin bijwerkingen werden genoteerd waren deze mild tot matig ¹⁶⁸.

Behandeling ouderen

In de cochrane review werden geen verschillen in overleving en ziekteprogressie gevonden tussen diverse leeftijdsgroepen (<50 jaar, 50-64 jaar, ≥ 65 jaar) ²⁰⁶.

In de meta-analyse van Folprecht op basis van 22 studies (n=629 patiënten) naar effecten van behandeling met 5-FU werd tevens geen verschillen gevonden in de uitkomsten voor patiënten jonger dan 70 jaar en patiënten van 70 jaar en ouder ⁶⁹.

Regionale therapie

In de hierboven genoemde Cochrane review werd geen verschil gevonden in overleving tussen regionale en systemische behandeling met chemotherapie ²⁰⁶.

In een meta-analyse uitgevoerd door de Liver infusion meta-analysis group, zijn 10 studies geïncludeerd waarin een vergelijking is gemaakt tussen behandeling van chemotherapie toegediend via de vena porta van de lever en geen behandeling ¹⁴². De studies omvatten patiënten met diverse stadia van colorectaal carcinoom. Binnen de subgroep van patiënten met een naar de lever gemetastaseerd CRC was de 5-jaars overleving iets beter in de behandelde groep dan de controle groep (11% versus 6%).

In een meta-analyse van de Meta-analysis group in cancer zijn studies geïncludeerd waarin toediening van 5-FU in de lever is vergeleken met geen chemotherapie (2 RCT's) of met systemische 5-FU (5 RCT's). Deze studies hadden betrekking op patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom in de lever ¹⁵⁶. Bij toediening via de lever was de tumorrespons beter (41% versus 14%; respons odds ratio 0.25 (95% BI 0.16-0.40) in vergelijking met systemisch toegediend 5-FU. De overleving na toediening via de lever was beter in vergelijking tot de groep die geen chemotherapie kreeg (mediane overleving 4,4 maanden langer; hazard ratio 0.67 (95% BI 0.51-0.86), maar niet significant beter dan systemische chemotherapie (mediane overleving 3,8 maanden langer; hazard ratio 0.81 (95% BI 0.62-1.05).

Middelen

5-FU

Er zijn verschillende toedieningsvormen voor 5-FU onderzocht. In een review ¹⁵⁶ waarin continue toediening van 5-FU is vergeleken met bolus toediening van 5-FU zijn 6 RCT's geïncludeerd. Het is niet beschreven op basis waarvan deze studies zijn geïncludeerd (geen systematic review). De response rate was beter bij continue toediening (OR 0.55 (0.41-0.75); De mediane overleving was 0,8 maand langer voor de continue toediening in vergelijking met bolus toediening.

In de NHS review van Hind over combinatietherapieën met irinotecan of oxaliplatin zijn drie gerandomiseerde studies beschreven waarin continue toediening van 5-FU is vergeleken met bolus toediening ⁹⁹. De totale overleving was niet verschillend tussen de twee strategieën. De tijd tot progressie was beter voor patiënten behandeld met continue toediening in vergelijking met bolus toediening (HR = 0.78, 95 % BI 0.66-0.91).

In een systematische review van Thirion zijn studies geïncludeerd waarin een vergelijking is gemaakt tussen 5-FU en de combinatie van 5-FU/LV ²¹⁹. Hierin waren 18 studies geïncludeerd met in totaal 2751 patiënten. Het toevoegen van LV leidde tot een toename van response rate (21% versus 11%) en een klein verschil in totale overleving (1,2 maanden extra). In de meeste studies werd dezelfde dosis 5-FU gegeven met of zonder LV, terwijl zonder folinezuur een hogere dosis 5-FU mogelijk is.

Capecitabine / UFT

De NHS review van Ward beschrijft de literatuur met betrekking tot capecitabine en UFT ²³³. De beoordeling van capecitabine is gedaan op basis van twee gerandomiseerde trials waarin behandeling met capecitabine is vergeleken met 5-FU/LV. In beide trials kon geen verschil in totale overleving tussen de twee behandelingen worden aangetoond (mediane overleving 13 maanden). Bij behandeling met capecitabine werd een hogere response rate gevonden (26%) in vergelijking met 5-FU/LV (17%). Bij patiënten behandeld met capecitabine was de incidentie van stomatitis, alopecia, neutropenie lager, maar de incidentie van 'hand-voet syndroom' hoger in vergelijking met patiënten met 5-FU. Er was geen verschil in de scores voor kwaliteit van leven.

Twee gerandomiseerde studies zijn besproken waarin Tegafur met uracil en folinezuur (UFT/LV) is vergeleken met 5-FU/LV. Er werden geen significante verschillen gevonden in response rate en de totale overleving. De tijd tot progressie was inferieur voor UFT in één van beide studies. Patiënten behandeld met UFT/LV hadden minder vaak last van diarree, misselijkheid, mucositis, neutropenie en trombocytopenie, maar vaker bijwerkingen als verhoogd bilirubine. Er werd geen verschil in kwaliteit van leven gevonden.

Irinotecan / oxaliplatin

In de NHS review van Hind is de literatuur met betrekking tot irinotecan en oxaliplatin beschreven ⁹⁹. 7 RCT's zijn beschreven over irinotecan in combinatie met 5-FU/LV als eerstelijns behandeling in vergelijking met 5-FU/LV of met de combinatie van oxaliplatin met 5-FU/FA. Het toevoegen van irinotecan aan 5-FU/LV leidde tot een significante verbetering in de mediane overleving (2,2 tot 3,3 maanden extra) en in progressievrije overleving (2,1 tot 2,7 maanden extra) in vergelijking met 5FU/LV alleen. De response rate was ook beter (18-23%). De totale overleving en de progressie vrije overleving waren vergelijkbaar voor de combinatie irinotecan met 5-FU/LV of de combinatie oxaliplatin met 5-FU/LV. Twee gerandomiseerde studies zijn beschreven waarin irinotecan als behandeling in tweedelijns is toegepast. Behandeling met irinotecan verbeterde de mediane overleving met 2,3 maanden extra in vergelijking met tweedelijns 5-FU/LV maar ging gepaard met meer bijwerkingen. Er werd geen verschil in kwaliteit van leven gevonden.

Vier studies naar de effecten van oxaliplatin als eerstelijnsmiddel zijn beschreven. Het toevoegen van oxaliplatin aan 5-FU/LV leidde tot een verbetering in progressie vrije overleving (met 2,5 tot 2,8 maanden) in vergelijking met 5FU/LV. De response rate was 27-38% hoger. Er was geen significant verschil in totale overleving, maar dit was geen primair eindpunt van de studie. Patiënten in de groep met combinatietherapie hadden vaker last van gastro-intestinale, hematologische en neurologische bijwerkingen. Patiënten in de monotherapiegroep hadden meer klachten als pijn en alopecia. Oxaliplatin als tweedelijnsmiddel is beschreven in één studie ¹⁹⁰. Behandeling met FOLFOX4 gaf een significant hogere response rate en mediane tijd tot progressie in vergelijking met 5-FU/LV of oxaliplatin monotherapie. Patiënten die met FOLFOX4 werden behandeld hadden vaker gastro-intestinale en hematologische bijwerkingen.

Bij alle eerstelijns studies met irinotecan of oxaliplatin maakte de tweedelijns behandeling geen prospectief onderdeel uit van de studies, en dat met name oxaliplatin niet voor alle patiënten beschikbaar was in tweedelijns kan een bias ten aanzien van de overlevingsresultaten hebben veroorzaakt.

Vier studies zijn beschreven waarin irinotecan met 5-FU is vergeleken met oxaliplatin met 5-FU als eerstelijnsbehandeling. Indien 5-FU als continue infusie werd toegediend werd geen significant verschil gevonden tussen de twee behandelingen. Met bolus 5-FU toediening was de mediane overleving hoger voor oxaliplatin (HR, 0,70, p=0,032). Bij toediening van irinotecan samen met bolus 5-FU vergeleken met oxaliplatin met continue 5-FU was de mediane overleving significant beter voor oxaliplatin groep (HR 0,66; 95% BI 0,54-0,82). Met betrekking tot de progressievrije overleving werd er geen verschil gevonden tussen de twee strategieën indien in beide groepen 5-FU continu werd toegediend. Indien irinotecan was gecombineerd met bolus 5-FU en oxaliplatin met continu 5-FU was de progressie vrije overleving beter in de groep met oxaliplatin (HR=0,74, 95% BI 0,61-0,89). De combinatie van irinotecan en 5-FU was geassocieerd met hoger percentage van graad 3-4 gastro-intestinale bijwerkingen, febriele neutropenie en vermoeidheid in vergelijking met 5-FU alleen of de combinatie van oxaliplatin met 5-FU, maar minder neutropenie.

Na de review van Hind zijn nog drie studies verschenen ⁹⁹. In de studie van Comella is een vergelijking gemaakt tussen de combinatie van oxaliplatin en 5-FU/LV ⁴⁵. In verband met het optreden van bijwerkingen tijdens behandeling met oxaliplatin werd halverwege de studie de dosis verlaagd. De behandeling met oxaliplatin (N=140) leidde tot een hogere respons rate (44%, 95%BI 35-52%) dan de behandeling met irinotecan (N=136) (31%, 95% BI 23-40%). In de subgroep met een hoge (N=71) en lage (N=69) dosis oxaliplatin waren de respons rates respectievelijk 41% (geen significant verschil met irinotecan) en 47% (verschil met irinotecan, p=0,032). De mediane tijd tot progressie was 5,8 maanden voor irinotecan, 6 maanden voor hoge dosis oxaliplatin en 7,6 maanden voor lage dosis oxaliplatin. De mediane overleving was respectievelijk 15,6 maanden, 17,9 maanden en meer dan 23 maanden.

In de studie van Kalofonos is tevens een vergelijking gemaakt tussen combinatietherapie van 5FU/LV met irinotecan of met oxaliplatin ²⁴⁷. Hierin werden lagere doseringen toegediend. De respons rate was vergelijkbaar bij beide behandelingen (33% irinotecan combinatie en 32% oxaliplatin combinatie). De mediane tijd tot progressie was 8,9 maanden (irinotecan) en 7,6 maanden (oxaliplatin, verschil niet significant). De mediane overleving was ongeveer 17,5 maanden in beide groepen.

In de studie van Tournigand is een intermitterende behandeling met een hoge dosering van oxaliplatin (in combinatie met 5-FU, FOLFOX7) ²²³ vergeleken met continue toediening van lagere dosering van oxaliplatin (FOLFOX4). In deze studie werden geen verschillen in effectiviteit en toxiciteit gevonden. De

mediane overleving was 19,3 maanden bij FOLFOX 4 en 21,1 maanden bij intermitterend FOLFOX7. De response rate was respectievelijk 58.5 % en 59.2 %. Het percentage patiënten met graad 3 of 4 toxiciteit was 54% (FOXFOX4) en 48,7% (intermitterend FOLFOX7).

De studie van Grothey was om aan te tonen dat met de beschikbaarheid van nieuwe middelen de overleving toenam ⁸⁵. Hieruit concludeerden de auteurs dat het niet zozeer nodig is om eerstelijns combinatietherapie toe te passen maar eerder om alle middelen ergens gedurende de behandeling aan de patiënt ter beschikking te stellen. In de studie zijn de gegevens van 7 recente studies geanalyseerd. De behandelstrategieën omvatten: 5-FU/LV, continu of bolus toediening, in combinatie met irinotecan of oxaliplatin. Bij het toepassen van combinatiestrategieën werd een verbetering in de mediane overleving van 3,5 maanden extra gevonden (95% BI 1,27 - 5,73) in vergelijking met 5FU/LV. Het is echter niet duidelijk op basis van welke criteria deze studies zijn geselecteerd.

Er zijn 2 prospectieve studies uitgevoerd die sequentiële therapie met combinatietherapie vergelijken, de CAIRO studie van de Dutch Colorectal Cancer Group ¹²⁹ en de FOCUS studie in de UK ²⁰⁵. In de CAIRO studie is een vergelijking gemaakt tussen sequentiële en gecombineerde behandeling met capecitabine, irinotecan en oxaliplatin.

Combinatietherapie gaf ten opzichte van sequentiële therapie geen toename van de totale overleving (17,4 versus 16,3 maanden, $p=0.3$). Wanneer de toxiciteit over alle lijnen therapie werd vergeleken was er alleen een verschil in de incidentie van graad 3 'hand-voet syndroom' (13% bij sequentiële toediening en 7% bij combinatietherapie, $p=0.004$, dit als gevolg van de hogere dosering capecitabine wanneer gegeven als monotherapie). In de FOCUS studie werd sequentiële versus combinatietherapie onderzocht voor 5-fluorouracil en irinotecan en voor 5-fluorouracil en oxaliplatin. Ook in deze studie werd niet aangetoond dat combinatietherapie in eerste lijn de voorkeur heeft. Beide studies tonen dus aan dat monotherapie met een fluoropyrimidine in eerste lijn een te verdedigen optie is.

Bevacizumab / cetuximab

In de NHS review van Tappenden is de evidence met betrekking tot bevacizumab en cetuximab beschreven ²¹⁴. Drie RCT's zijn geïnccludeerd naar de effecten van bevacizumab als eerstelijns middel en een studie waarin de uitkomsten van deze trials zijn gecombineerd. In drie studies is de combinatie van bevacizumab & IFL of bevacizumab & FU/LV onderzocht. In alle studies is chemotherapie als bolus toegediend. Behandeling met bevacizumab & IFL verhoogde de mediane overleving met 4,7 maanden in vergelijking met IFL alleen (17,9 versus 14,6 maanden, $p<0,001$). De progressie vrije overleving was bij combinatiebehandeling 4,4 maanden langer ($p<0,001$). Het toedienen van bevacizumab leidde tot een matige toename in de incidentie van bijwerkingen. De combinatie bevacizumab met 5FU/LV resulteerde in een verlenging van de mediane overleving met 3,7 maanden (16,6 in plaats van 12,9 maanden, niet significant) in vergelijking met 5FU/LV alleen. De progressievrije overleving was 3,7 maanden langer voor de combinatiebehandeling in vergelijking met 5FU/LV alleen ($p<0,001$).

Er zijn nog geen studies gepubliceerd waarin het toevoegen van cetuximab aan irinotecan is vergeleken met standaard therapie. In één RCT is cetuximab met irinotecan vergeleken met cetuximab monotherapie bij patiënten die refractair waren voor irinotecan. Resultaten van deze trial laten een toename zien in de tijd tot progressie bij combinatietherapie (4,1 maanden in plaats van 1,5 maanden) en een hogere response rate (22,9 % versus 10,8%). Er werden als gevolg van het cross-over ontwerp geen verschillen gevonden in de mediane overleving (8,6 maanden bij combinatietherapie; 6,9 maanden bij monotherapie).

HIPEC

Verwaal onderzocht de waarde van cytoreductie in combinatie met hyperthermische intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) in vergelijking met de standaardbehandeling (5-FU) bij patiënten met peritoneale metastasen ²⁴⁹. Na een mediane follow-up van 21,6 maanden was de mediane overleving beter voor de experimentele behandeling (22,4 maanden) dan de standaardbehandeling (12,6 maanden, hazard ratio 0.55 (95% BI 0,32-0,95). De mortaliteit in de HIPEC arm bedroeg 8%, en de meeste ernstige toxiciteit was het gevolg van dunne darmlekkage en sepsis.

Tijdstip start en duur behandeling

In de 'Nordic study' onder 183 patiënten met asymptomatisch gemetastaseerd CRC is een vergelijking gemaakt tussen starten met behandeling (5-FU/LV) of wachten tot er symptomen optreden ²⁵⁰. Vroege therapie leidde tot toename in symptoom vrije overleving (10 maanden in plaats van 2 maanden), maar het verschil in mediane overleving (14 maanden in plaats van 9 maanden) was niet significant. In een meta-analyse van Ackland zijn de gegevens samengevoegd van twee gerandomiseerde studies met

betrekking tot vroege chemotherapie (168 patiënten)³. In deze studies leidde vroeg starten van chemotherapie niet tot significante verschillen in kwaliteit van leven of overleving (13 maanden versus 11 maanden, hazard ratio 1.15 (95% BI 0.79-1.72). Deze studies betrof alleen het gebruik van 5FU/LV, waardoor de resultaten voor de huidige praktijk waarin middelen als irinotecan, oxaliplatin en bevacizumab standaard worden gebruikt niet van toepassing lijken. Een expectatief beleid zal leiden tot meer klachten van de ziekte en daardoor tot een slechtere performance status van de patiënt, welke laatste de prognose ongunstig beïnvloedt. Met het ter beschikking komen van meerdere behandelingen lijkt het daarom niet raadzaam om lang af te wachten wanneer er een indicatie en wens tot behandeling is. Er zijn geen gegevens die een behandeling op grond van een stijging van de serum CEA concentratie zonder meetbare afwijkingen rechtvaardigen.

In twee studies is nagegaan wat de optimale duur is van behandeling met chemotherapie^{248 151}. In de studie van Maughan werden 354 patiënten met stabiele ziekte of beter na 12 weken behandeling (5-FU of raltitrexed) gerandomiseerd tussen continueren van behandeling of stoppen met behandeling met hervatting van de eerdere behandeling bij progressie van ziekte¹⁵¹. Patiënten met continue behandeling hadden meer last van bijwerkingen en lagere kwaliteit van leven. Er was geen verschil in totale overleving. Deze vraagstelling werd ingevoerd tijdens een reeds lopende studie, en later werden ook patiënten buiten deze studie voor deze vraagstelling ingesloten. Voorts weigerden nogal wat patiënten randomisatie, en werd bij hervatting van de therapie lang niet altijd het protocol gevolgd. Hierdoor zijn de resultaten moeilijk interpreteerbaar. In de studie van Lal zijn 55 van de oorspronkelijke 333 patiënten gerandomiseerd tussen stoppen met irinotecan na 8 kuren van behandeling of doorgaan²⁴⁸. Belangrijkste oorzaken voor het niet randomiseren van patiënten waren progressie van ziekte en ernstige toxiciteit. Doorgaan met behandeling leidde niet tot verschil in overleving of kwaliteit van leven. Er zijn nog geen gegevens betreffende de optimale behandelingsduur van chemotherapie in combinatie met bevacizumab.

Conclusies:

Behandeling met palliatieve chemotherapie verbetert de overleving bij patiënten met vergevorderd of gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Niveau 1: A1 Simmonds 2000²⁰⁶; Jonker 2000¹¹¹

Kwaliteit van leven is vergelijkbaar of licht verbeterd bij patiënten met vergevorderd of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom die palliatieve chemotherapie ontvangen in vergelijking met patiënten die geen chemotherapie ontvangen. Patiënten die worden behandeld met palliatieve chemotherapie ervaren doorgaans milde tot matig ernstige bijwerkingen.

Niveau 1: A1 Jonker 2000¹¹¹

De resultaten van palliatieve chemotherapie bij oudere patiënten (> 70 jaar) zijn niet wezenlijk verschillend met die bij jongere patiënten.

Niveau 1: A1 Simmonds 2000²⁰⁶; Folprecht 2004⁶⁹

Behandeling met capecitabine leidt tot vergelijkbare overleving en een hogere response rate als behandeling met 5-FU/LV.

Niveau 1: A1 Ward 2002²³³

Het toevoegen van irinotecan of oxaliplatin aan de combinatie van fluorouracil en folinezuur als eerstelijns medicatie leidt tot een verbetering in de progressie vrije overleving en response rate. Het waargenomen gunstig effect op de totale overleving kan ook het gevolg zijn geweest van een verschil in de tweedelijns therapie. Toevoeging van irinotecan of oxaliplatin leidt tot een toename van bijwerkingen.

Niveau 1: A1 Hind 2005⁹⁹

De totale overleving, progressie vrije overleving, en incidentie van ernstige toxiciteit lijken niet verschillend voor behandeling met de combinatie van oxaliplatin, fluorouracil en folinezuur in vergelijking met behandeling met de combinatie van irinotecan, fluorouracil en folinezuur, mits fluorouracil als continue infusie wordt toegediend in combinatie met irinotecan.

Niveau 1: A1 Hind 2005⁹⁹; A2 Comella 2004⁴⁵; Kalofonos 2005²⁴⁷

De combinatie van bevacizumab met IFL verhoogt de mediane overleving en progressie vrije overleving in vergelijking met IFL alleen. De combinatie bevacizumab met 5FU/LV leidt tot een verlenging van de

mediane progressie vrije overleving in vergelijking met 5FU/LV alleen.

[Niveau 1](#): A1 Tappenden 2006²¹⁴

Cytoreductie in combinatie met hyperthermische intraperitoneale chemotherapie lijkt de mediane overleving te verhogen in vergelijking met de standaardbehandeling (5-FU) bij patiënten met peritoneale metastasen maar gaat wel gepaard met meer ernstige toxiciteit.

[Niveau 3](#): A2 Verwaal 2003²⁴⁹

Met de huidige beschikbare geneesmiddelen zijn er geen gegevens betreffende het optimale tijdstip om de therapie te starten of de optimale behandelingsduur.

[Niveau 2](#): A2 Nordic study 1992²⁵⁰; Ackland 2005³; Maughan 2002¹⁵¹; Lal 2004²⁴⁸

Overwegingen:

Er bestaan geen gegevens uit goed prospectief onderzoek die inzicht geven in het optimale moment van de start van systemische behandeling. Gezien de steeds betere overlevingsresultaten met het ter beschikking komen van meerdere therapeutische opties lijkt het onverstandig om de behandeling bij asymptomatische patiënten uit te stellen tot het optreden van klachten.

Er zijn nog onvoldoende gegevens uit RCT over orale fluoropyrimidines versus 5FU in combinatie met irinotecan of oxaliplatin. Op grond van fase II onderzoek en voorlopige resultaten van fase III onderzoek lijkt de effectiviteit en toxiciteit van capecitabine plus oxaliplatin en capecitabine plus irinotecan vergelijkbaar met respectievelijk FOLFOX en FOLFIRI.

Combinatie chemotherapie heeft geen duidelijk voordeel boven sequentiële therapie. Met het beschikbaar komen van meerdere effectieve middelen en de uiteindelijk infauste prognose voor het overgrote deel van de patiënten kan enerzijds de voorkeur uitgaan naar eerstelijns combinatietherapie, maar anderzijds is eerstelijns monotherapie met een fluoropyrimidine een minder toxische behandeling waarmee een zelfde resultaat van overleving wordt bereikt wanneer vervolgbehandelingen op juiste wijze worden toegepast. Eerstelijns monotherapie zou een combinatie met 'targeted therapy' kunnen vereenvoudigen.

Communicatie

Aanbevelingen:

Uitgaande van de WGBO wil de werkgroep benadrukken dat een patiënt met een colorectaal carcinoom uitgebreid geïnformeerd dient te worden over zijn/haar ziekte en over de voor- en nadelen van de verschillende behandelingsmogelijkheden.

In een ziekenhuis worden duidelijke afspraken gemaakt welke hulpverlener wanneer verantwoordelijk is voor het informeren van de patiënt.

Het moet voor de patiënt duidelijk zijn wie het aanspreekpunt is.

De patiënt dient geïnformeerd te worden over bestaande patiëntenverenigingen: [De Nederlandse Stomavereniging](#) en [Stichting Doorgang](#).

Literatuurbespreking:

Voor een groot aantal van de uitgangsvragen waarvoor in deze richtlijn aanbevelingen zijn geformuleerd, wordt door patiënten veel belang gehecht aan:

- Hoe de patiënt geïnformeerd wordt over de behandelingsmogelijkheden, over eventuele alternatieven in andere ziekenhuizen, en over de voor- en nadelen van elk alternatief.
- Door wie en wanneer er met de patiënt over de voortgang gecommuniceerd wordt op een voor de patiënt begrijpelijke manier.

De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) geeft hiervoor het wettelijke kader. Verder wordt in dit hoofdstuk gebruik gemaakt van bevindingen uit de [richtlijn oesofaguscarcinoom](#) met betrekking tot communicatie met de patiënt.

De communicatie tussen arts en patiënt is een integraal onderdeel van de zorg voor de patiënt. Adequate communicatie heeft positieve effecten op tevredenheid van de patiënt, therapietrouw en kwaliteit van leven. Drie belangrijke aspecten van de communicatie tussen arts en patiënt zijn:

- informatieverstrekking aan de patiënt (voorlichting);
- besluitvorming over de behandeling;
- 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 ¹⁰⁹. De arts is de belangrijkste informatiebron voor patiënten ^{109 174}.

Adequate voorlichting draagt bij tot een helder beeld van wat men van de ingreep mag verwachten en vermindert angstgevoelens ⁷⁵, terwijl therapietrouw, welbevinden en tevredenheid worden bevorderd ¹⁷⁴. Ook informatief contact met een goed gerevalideerde lotgenoot kan de angst doen verminderen, met name rond een grote chirurgische ingreep ².

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 medische hulpverleners. Belangrijk is daarbij om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen ¹⁷⁵.

In de praktijk blijkt dat veel patiënten de geboden informatie vergeten, onder andere door de optredende emoties. Het ondersteunen van mondelinge voorlichting met schriftelijke en audiovisuele hulpmiddelen blijkt effectief in het onthouden en verwerken van de verstrekte informatie ²¹⁶. Als positief neveneffect blijkt het gebruik van audiovisuele middelen de communicatie tussen arts en patiënt te verbeteren.

Om de informatieverstrekking zo optimaal mogelijk te laten verlopen is een planmatige werkwijze, vastgelegd in een protocol, aan te bevelen [125](#).

Conform de WGBO dient de hulpverlener de patiënt op duidelijke, en desgevraagd schriftelijk in te lichten over het voorgenomen onderzoek en de voorgestelde behandeling en over de ontwikkelingen omtrent het onderzoek, de behandeling en de gezondheidstoestand van de patiënt. Hierbij laat de hulpverlener zich leiden door hetgeen de patiënt redelijkerwijze dient te weten ten aanzien van:

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

De hulpverlener mag de patiënt bedoelde inlichtingen slechts onthouden voor zover het verstrekken ervan kennelijk ernstig nadeel voor de patiënt zou opleveren. Indien het belang van de patiënt dit vereist, dient de hulpverlener de desbetreffende inlichtingen aan een ander dan de patiënt te verstrekken. De inlichtingen worden de patiënt alsnog gegeven, zodra bedoeld nadeel niet meer te duchten is. De hulpverlener maakt geen gebruik van zijn in de eerste volzin bedoelde bevoegdheid dan nadat hij daarover een andere hulpverlener heeft geraadpleegd.

De [KWF-folder Dikkedarmkanker](#) is hier te downloaden.

Besluitvorming

Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te passen behandelingen. Dit vraagt van de behandelend arts en andere betrokken hulpverleners goede communicatieve vaardigheden.

Over het besluitvormingsproces in het kader van de behandeling is gepubliceerd in algemene zin binnen de oncologie.

Veel aandacht is er in de literatuur voor wat wordt genoemd 'gezamenlijke besluitvorming' ('shared decision making'). Er is sprake van gezamenlijke besluitvoering als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- Zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het beslisproces.
- Zowel patiënt als arts wisselen informatie uit.
- Zowel patiënt als arts geven hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen.
- Er wordt een behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen [38](#) [107](#).

Deze wijze van besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grote mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning [72](#). Verder blijkt uit onderzoek dat de mate waarin patiënten willen participeren in de besluitvorming aangaande de behandeling, sterk varieert en afhankelijk is van bepaalde patiëntkarakteristieken. Zo blijkt de mate van actieve participatie af te nemen bij het toenemen van de leeftijd en hoger te zijn bij patiënten met een hogere opleiding en actievare 'coping'-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich actiever op te stellen dan mannen [10](#).

Als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de naderende dood, dient er speciale aandacht te zijn voor patiënten uit sommige, met name niet-westerse, culturen. De waarden en normen van deze groep aangaande de autonomie van de patiënt en het recht op volledige informatie verschillen van hetgeen 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, met name niet-westerse, culturen wordt het vertellen van de waarheid nogal eens als bedreigend en onverantwoord ervaren, in plaats van als eerlijk en principieel [126](#).

Los van de mate van participatie bij de besluitvorming op zich, wil de overgrote meerderheid van de patiënten uitgebreid worden geïnformeerd over zijn/haar ziekte en mogelijke behandeling [20](#) [37](#).

De WGBO stelt dat voor verrichtingen ter uitvoering van een behandelingsovereenkomst de toestemming van de patiënt vereist. Een andere bepaling is dat indien de patiënt te kennen heeft gegeven geen

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

Emotionele ondersteuning

Betrokkenheid en emotionele ondersteuning zijn onderdeel van de basale zorgverlening door medische hulpverleners. Dit verzacht problematiek zoals angst en depressie, verbetert de samenwerking tussen arts en patiënt en bevordert de informatieverwerking van de patiënt. Aandacht voor emoties en welbevinden vergemakkelijkt het verwerkingsproces van de ziekte en de behandeling.

Om inzicht te krijgen in de problematiek van patiënten wordt het standaardgebruik van een screeningsinstrument aanbevolen. Het standaardgebruik van een kwaliteit van leven- of klachtenvragenlijst blijkt effectief in het opsporen en bespreken van relevante klachten tussen arts en patiënt ⁵⁸. Een dergelijke vragenlijst kan worden gebruikt om indicatoren te verkrijgen wanneer doorverwijzing naar een meer gespecialiseerde psychosociale ondersteuning is gewenst. Gebruik van een tumorspecifieke vragenlijst wordt aanbevolen.

Conclusies:

Informatieverstrekking

Uitgaande van de WGBO wil de werkgroep benadrukken dat een patiënt met een colorectaal carcinoom uitgebreid geïnformeerd dient te worden over zijn/haar ziekte en de behandelingsmogelijkheden met hun voor- en nadelen, en mogelijke behandeling.

Niveau 3: C Blanchard 1988 ²⁰; Cassileth 1980 ³⁷

Uitgaande van de WGBO is de werkgroep van mening dat patiënten met een colorectaal carcinoom geïndividualiseerde aandacht behoeven (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.

Niveau 4: D Koppenol-van Hooijdonk 2002 ¹²⁶

Besluitvorming

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een colorectaal carcinoom gezamenlijke besluitvorming grotere tevredenheid bij patiënt en naasten bewerkstelligt.

Niveau 2: B Charles 1999 ³⁸; Gattellari 2001 ⁷²

Overwegingen:

Om te komen tot een verantwoorde besluitvorming is het van belang dat er duidelijkheid bestaat bij alle betrokkenen over de fase waarin het ziekteproces zich bevindt ('de besefscontext'). Het doel van de behandeling verandert in de loop van de tijd: van gericht zijn op genezing, via palliatie om te komen tot behoud van kwaliteit van leven met zo beperkt mogelijke ziektelast, tot uitsluitend symptoomcontrole in de palliatief terminale fase.

De proportionaliteit van de behandeling is hier een belangrijke afweging, waarbij de draagkracht en preferentie van de patiënt een grote rol spelen. De preferenties van de patiënt worden door zowel lichamelijke als psychische, sociale en levensbeschouwelijke aspecten bepaald. Kennisname hiervan is voor de behandelend arts van belang om tot een goede afweging te komen, zeker bij het vorderen van het ziekteproces. Een multidisciplinaire benadering kan hierbij nodig zijn om tot goede besluitvorming, en de daarbij behorende emotionele ondersteuning, te komen.

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.

Welke hulpverlener de patiënt het beste kan informeren, zal afhankelijk zijn 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 hulpverlener die in de desbetreffende fase van het ziekteproces geldt als de

primaire behandelaar (hetgeen bij de behandeling van het colorectaal carcinoom bijvoorbeeld de MDL-arts, chirurg, of internist-oncoloog kan zijn), waarbij de oncologieverpleegkundige hier ook een rol in kan hebben (onder verantwoordelijkheid van de primaire behandelaar). Wel heeft het de voorkeur dat er binnen een ziekenhuis duidelijke afspraken zijn gemaakt welke hulpverlener wanneer verantwoordelijk is voor het informeren van de patiënt.

Implementatie en evaluatie

Literatuurbespreking:

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid naar alle ziekenhuizen en oncologiecommissies, wetenschappelijke verenigingen en Integrale Kankercentra. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de richtlijn beschikbaar gesteld op www.oncoline.nl en wordt de integrale tekst op de CBO-website geplaatst. Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zal de werkgroep in een volgende stap een implementatieplan opstellen en een lijst van indicatoren ontwikkelen aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. De richtlijn wordt getoetst bij de eindgebruiker in de verschillende IKC-regio's en wetenschappelijke verenigingen, waarbij ook visitaties zullen worden georganiseerd.

TNM classificatie

Literatuurbespreking:

Per 1 januari 2010 heeft TNM 7 zijn intrede gedaan. Voor de richtlijnen coloncarcinoom en rectumcarcinoom is echter afgesproken deze nieuwe TNM classificatie **niet** over te nemen. Derhalve zullen we voor de richtlijnen coloncarcinoom en rectumcarcinoom TNM 5 blijven hanteren.

Dukes omgezet naar TNM

Dukes	Aster-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

Referenties

1 - Abdel-Razek AA

Abdel-Razek AA, bu-Zeid MM, Bilal M, Abdel-Wahab NM. Virtual CT colonoscopy versus conventional colonoscopy: a prospective study. [Hepatogastroenterology 2005;52\(66\):1698-1702.](#)

2 - Ackerstaff AH

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.

3 - Ackland SP

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;93:11-1243.](#)

4 - Acunas B

Acunas B, Rozanes I, Caunas G et al. Preoperative staging of colon carcinoma (excluding the recto-sigmoid region). [Eur J Radiol 1990;11:150-3.](#)

5 - Ajaj W

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.](#)

6 - Allen DC

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.](#)

7 - Amos EH

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.](#)

8 - Andre T

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero 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.](#)

9 - Andre T

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.](#)

10 - Arora NK

Arora NK, McHorney CA. Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate? [Med Care 2000;38:335-41.](#)

11 - Araujo SE

Araujo SE, da Silva e Sousa 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.](#)

12 - Aslinia F

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.](#)

13 - Barton

Barton, JB, Langdale LA, Cummins JS, Stelzner M, Lynge 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.](#)

14 - Beart RW Jr

Beart RW Jr. Follow-up: does it work? Can we afford it? [Surg Oncol Clin N Am 2000; 9\(4\):827-34.](#)

15 - Beattie GC

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.](#)

16 - Berberoglu U

Berberoglu U. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4N0M0 colorectal cancer. [Hepatogastroenterology 2004;51:1689-93.](#)

17 - Beresford M

Beresford M, Glynn-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.](#)

18 - Berger AC

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.](#)

19 - Bipat S

Bipat S, van Leeuwen MS, IJzermans JNM, Bossuyt PMM, 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.](#)

20 - Blanchard CG

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.](#)

21 - Blazeby JM

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.](#)

22 - Bleeker WA

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\(1\), 101-106.](#)

23 - Boer AG de

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.](#)

24 - Bonjer

Bonjer (unpublished) The Trans Atlantic Laparoscopically-Assisted versus Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted versus open colectomy for colon cancer – a meta-analysis.

25 - Borie F

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 2004;28\(6\):563-9.](#)

26 - Borie F

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 2004;8\(5\):552-8.](#)

27 - Borne HW van den

Borne HW van den, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Assen: Van Gorcum, 1985.

28 - Bosker RJ

Bosker RJ, Eddes EH, Ter Borg F, Ledeboer M, Jaspers MM, Eeftinck Schattenkerk M. The use of a self-expanding stent as palliation or before elective surgery in patients with obstructive colorectal carcinoma. [Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:21-1163.](#)

29 - Bowles CJA

Bowles CJA, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williamns 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.](#)

30 - Branston LK

Branston 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.](#)

31 - Breukink SO

Breukink SO, Pierie JP, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer; a systematic review. [Thesis. Groningen. 2006.](#)

32 - Van den Brink M

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.](#)

33 - Bull AD

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.](#)

34 - Buie WD

Buie WD, Attard JA. Follow-up recommendations for colon cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18:3-243.

35 - Caplin S

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.](#)

36 - Carmichael J

Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin vs. parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. [Journal of Clinical Oncology 2002;20:3617-27.](#)

37 - Cassileth BR

Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. [Ann Intern Med 1980;92:832-6.](#)

38 - Charles C

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.](#)

39 - Chong A

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.](#)

40 - Cianchi F

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.](#)

41 - Guillou PJ

Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne D, Smith AM et al. 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.](#)

42 - [Cocconi G](#)

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.](#)

43 - [Veldkamp R](#)

Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. [Lancet Oncol 2005;6\(7\):477-84.](#)

44 - [Colorectal Cancer Collaborative Group](#)

Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. [BMJ 2000;321\(7260\):531-5.](#)

45 - [Comella P](#)

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.

46 - [Compton CC](#)

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.](#)

47 - [O'Connell MJ](#)

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.](#)

48 - [Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group](#)

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.](#)

49 - [Cotton PB](#)

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;57:352-357.](#)

50 - [Cserni G](#)

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.](#)

51 - [Cunningham D](#)

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.](#)

52 - [Cunningham D](#)

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.](#)

53 - [Cunningham D](#)

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.](#)

54 - Curet MJ

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.](#)

55 - Van Cutsem E

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.](#)

56 - Dafnis G

Dafnis G, Granath F, Pahlman L, Ekblom A, Blomqvist P. Patient factors influencing the completion rate in colonoscopy. [Dig Liver Dis 2005;37:113-8.](#)

57 - Denis B

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.](#)

58 - Detmar SB

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.](#)

59 - Douillard JY

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.](#)

60 - Douillard JY

Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin vs 5-fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. [Journal of Clinical Oncology 2002;20:3605-16.](#)

61 - Evidence-based Richtlijnontwikkeling

Evidence-based Richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, april 2005.

62 - Falk PM

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.](#)

63 - Feingold DL

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.](#)

64 - Figueredo A

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.](#)

65 - Figueredo A

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.

66 - Figueredo A

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.

67 - Figueredo A

Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C. 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.](#)

68 - [Filippone A](#)

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.](#)

69 - [Folprecht G](#)

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.](#)

70 - [Fu KI](#)

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.](#)

71 - [Gallo TM](#)

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.](#)

72 - [Gattellari M](#)

Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. [Soc Sci Med 2001;52:1865-78.](#)

73 - [Giacchetti S](#)

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.](#)

74 - [Gill S](#)

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.](#)

75 - [Glavassevich M](#)

Glavassevich 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.

76 - [Goldberg RM](#)

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.](#)

77 - [Goldstein NS](#)

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.](#)

78 - [Goldstein NS](#)

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.](#)

79 - [Govindarajan A](#)

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.](#)

80 - De Gramont A

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.

81 - de Gramont A

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. *J Clin Oncol*. 2000;18:2938-47.

82 - Graupe F

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.

83 - Grossmann EM

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.

84 - Grothey A

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.

85 - Grothey A

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.

86 - Gumus M

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.

87 - Gunderson LL

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 boill Phys* 1997;37:601-614.

88 - Hagenthau P

Hagenthau P, Wagner HJ, Stinner B, Klose KJ. Die Wertigkeit der Kolondoppelkontrastuntersuchung bei unzureichender koloskopischer Diagnostik. *Radiologe* 1995;35(5):356-60.

89 - Haller DG

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.

90 - Halligan S

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.

91 - Harewood GC

Harewood GC. Relationship of colonoscopy completion rates and endoscopist features. *Dig Dis Sci* 2005;50:47-51.

92 - Harris JE

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.

93 - Harrison JC

Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander-Zwaag 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.](#)

94 - van Harten WH

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.](#)

95 - Hartmann D

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.](#)

96 - Hasegawa H

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.](#)

97 - Helgeson VS

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.](#)

98 - Hewitt PM

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.](#)

99 - Hind D

Hind D, Tappenden P, Tumor 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.

100 - Hoff PM

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.](#)

101 - Hurwitz H

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;350\(23\):2335-42.](#)

102 - Impact

Impact. 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.](#)

103 - IMPACT-B2

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.](#)

104 - Irvine D

Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. [Cancer 1991;67:1097-117.](#)

105 - Isbister WH

Isbister WH, al-Sanea O. The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery. [J.R.Coll.Surg.Edinb. 1996;41\(4\):232-4.](#)

106 - Jacobs M

Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). [Surg](#)

[Laparosc Endosc 1991;1:144-50.](#)

107 - [Jansen SJT](#)

Jansen SJT. Dokter, wat vindt u?, de patiënt helpen beslissen. Kanker bij de oudere patiënt: wat is er anders. Boerhaave cursus, 2002:21-36.

108 - [Jeffery GM](#)

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.](#)

109 - [Jenkins V](#)

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.](#)

110 - [Johnson R](#)

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;86:2-103.](#)

111 - [Jonker DJ](#)

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.](#)

112 - [Jouret-Mourin A](#)

Jouret-Mourin A. Recommendations for pathological examination and reporting for colorectal cancer. Belgian consensus. [Acta Gastroenterol Belg 2004;67:40-5.](#)

113 - [Kabbinavar F](#)

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.](#)

114 - [Kabbinavar FF](#)

Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod 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 23\(16\):3697-705.](#)

115 - [Kabbinavar FF](#)

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.](#)

116 - [Kaiser AM](#)

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.](#)

117 - [Kantorová I](#)

Kantorová I, Lipská L, Belohlávek O, Visokai V, Truba? 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.](#)

118 - [Keating J](#)

Keating J, Lolohea S, Kenwright D. Pathology reporting of rectal cancer: a national audit. [N Z Med J 2003;116:U514.](#)

119 - [Khot UP](#)

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.](#)

120 - [Kievit J](#)

Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. [Eur J Cancer](#)

[2002;38\(7\):986-99.](#)

121 - [Kim SH](#)

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.](#)

122 - [King PM](#)

King PM. Open versus laparoscopic surgery for colorectal cancer: a randomised study embedded within an enhanced recovery programme (unpublished).

123 - [Kjeldsen BJ](#)

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.](#)

124 - [Kjeldsen BJ](#)

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.](#)

125 - [Klein Poelhuis EH](#)

Klein Poelhuis EH, Schadé E, Kiezebrink ML, Pruyn JFA, Razenberg PPA, Wijnberg AES. Bewaakte overgang; continuïteit in de zorg voor patiënten met kanker. Eindhoven: IKZ, 1997.

126 - [Koppenol-van Hooijdonk M](#)

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.

127 - [Kocha W](#)

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.

128 - [Kohne CH](#)

Kohne 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.

129 - [Koopman M](#)

Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop 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.](#)

130 - [Körner H](#)

Körner H, Soreide K, Stokkeland PJ, Soreide 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.](#)

131 - [Kronawitter U](#)

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;86:229-235.](#)

132 - [Kronborg O](#)

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.](#)

133 - [Kronborg O](#)

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.

134 - Lacy AM

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.](#)

135 - Law WL

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.](#)

136 - Law WL

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.](#)

137 - Lembersky BC

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.](#)

138 - Lemmens VEPP

Lemmens VEPP, Coebergh JWW. Epidemiologie van colorectale tumoren. IKR Bulletin 2006; 30 (december):4-7.

139 - Leung KL

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.](#)

140 - Le Voyer TE

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.](#)

141 - Lim JF

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.](#)

142 - Liver Infusion Meta-analysis Group

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.](#)

143 - Luna Pérez P

Luna Pérez P, Rodriguez 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.](#)

144 - Macari M

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.](#)

145 - Maeda K

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. Digestive Endoscopy. 2004;16:4-336.

146 - Makela JT

Makela JT, Laitinen SO and Kairaluoma MI: Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. [Arch Surg 1995;130:1062-7.](#)

147 - Mamounas E

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.](#)

148 - Marsoni S

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.](#)

149 - Martenson JA Jr

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.](#)

150 - Martinez F

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.](#)

151 - Maughan TS

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.](#)

152 - McAndrew MR

McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. [Am Surg. 1999;65\(3\):205-8.](#)

153 - McLarty AJ

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.](#)

154 - Meisner S

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.](#)

155 - Meyer TJ

Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. [Health Psychol 1995;14:101-8.](#)

156 - Meta-analysis Group In Cancer

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.](#)

157 - Meyerhardt JA

Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. [Semin Oncol 2003;30:3-360.](#)

158 - Milsom JW

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.](#)

159 - Mock V

Mock V, Olsen M. Current management of fatigue and anemia in patients with cancer. [Semin Oncol Nurs 2003;19\(4 suppl 2\):36-41.](#)

160 - Moertel CG

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.](#)

161 - Monges G

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.](#)

162 - Morrin MM

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.](#)

163 - Mulhall BP

Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-Analysis: Computed Tomographic Colonography. [Ann Intern Med. 2005;142:635-50.](#)

164 - Murray A

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\(45\):1-160.](#)

165 - Nagtegaal ID

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.](#)

166 - Neri E

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.](#)

167 - Neudecker J

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.](#)

168 - NICE

NICE. Guidance for Commissioning Cancer Services. Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Research Evidence for the Manual Update. NICE 2004.

169 - NICE

NICE. Overview. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer. February 2005.

170 - Norum J

Norum J, Olsen JA. A cost-effectiveness approach to the Norwegian follow-up programme in colorectal cancer. [Ann Oncol. 1997;8\(11\):1081-7.](#)

171 - Otchy D

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.](#)

172 - Ohlsson B

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.](#)

173 - Ohlsson B

Ohlsson B, Pålsson B. Follow-up after colorectal cancer surgery. [Acta Oncol 2003;42\(8\):816-26.](#)

174 - Ong LJM

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.

175 - Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997

Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997.

176 - Palermo JA

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.](#)

177 - Pandor A

Pandor A, Eggington S, Paisley S, Tappenden P, Sutcliff 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.](#)

178 - Pazdur R

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.

179 - Pietra N

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.](#)

180 - Povoski SP

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.](#)

181 - Purkayastha S

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. [Clinical Radiology 2005;60:980-9.](#)

182 - QUASAR Collaborative Group

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.

183 - Ratto C

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.](#)

184 - Rex DK

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.](#)

185 - Reza MM

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.](#)

186 - Renehan AG

Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intense follow-up after curative resection of colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. [BMJ 2002;324:1-8.](#)

187 - Renehan AG

Renehan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer. [BMJ 2004;328:81.](#)

188 - Rigby K

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.](#)

189 - Rodriguez-Moranta F

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.](#)

190 - Rothenberg ML

Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. [J Clin Oncol. 2003;21\(11\):2059-69.](#)

191 - Rougier P

Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.[erratum appears in Lancet 1998;352(9140):1634]. [Lancet 1998;352:1407-12.](#)

192 - Saltz LB

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. [N Engl J Med. 2000;343:905-14.](#)

193 - De-Salvo GL

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](#)

194 - Sastre J

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.](#)

195 - Schild SE

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.](#)

196 - Schrameijer F

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.

197 - Schwartz AL

Schwartz AL. Physical activity after a cancer diagnosis: psychosocial outcomes. [Cancer Invest 2004;22:82-92.](#)

198 - Sprangers MA

Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. [Acta Oncol 2002;41:229-37.](#)

199 - Sweed MR

Sweed MR, Schiech L, Barsevick A, Babb JS, Goldberg M. Quality of life after esophagectomy for cancer. [Oncol Nurs Forum 2002;29:1127-31.](#)

200 - Schoemaker D

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.](#)

201 - Schwenk W

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.](#)

202 - The SCOTIA Study Group

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.](#)

203 - Sebastian S

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.](#)

204 - Secco GB

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.](#)

205 - Seymour MT

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.](#)

206 - Simmonds PC

Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. [BMJ 2000;321\(7260\):531-5.](#)

207 - Sobin LH

Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). [TNM Prognostic Factors Project. International Union Against Cancer, Washington, DC, USA.](#)

208 - Sobin LH

Sobin LH, Wittekind CH (Eds). TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition. International Union Against Cancer, Washington, DC, USA, 2002.

209 - Sosna J

Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. [Am J Roentgenol. 2003;181\(6\):1593-8.](#)

210 - Stage JG

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.](#)

211 - Stiggelbout AM

Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, van de Velde CJ, Bruijninx CM, van Groningen K et al. Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up. [Br J Cancer 1997;75\(6\):914-20.](#)

212 - Swanson RS

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.](#)

213 - Tang CL

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.](#)

214 - Tappenden P

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.

215 - Targownik LE

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.](#)

216 - Tattersall MH

Tattersall MH, Butow PN, Clayton JM. Insights from cancer patient communication research. [Hematol Oncol Clin North Am 2002;6:731-43.](#)

217 - Taylor WE

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.](#)

218 - Tekkis PP

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.](#)

219 - Thirion P

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.](#)

220 - TNM 1997

TNM 1997.

221 - TNM 2002

TNM 2002.

222 - Tournigand C

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.](#)

223 - Tournigand C

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.](#)

224 - Trijsburg RW

Trijsburg RW, Knippenberg FC van, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review. [Psychosom Med 1992;54:489-517.](#)

225 - Twelves C

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.](#)

226 - Twelves C

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.](#)

227 - Ueno H

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.](#)

228 - Vardulaki K

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].

229 - Vermorken JB

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.](#)

230 - Vignali A

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.](#)

231 - Villar JM

Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, Muffak K, Mansilla A, Garrote D et al. Surgical options for malignant left-sided colonic obstruction. [Surgery-Today. 2005;35:4-281.](#)

232 - Wang C

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. [Langenbeck's Archives of Surgery 2005;390:312-8.](#)

233 - Ward S

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.](#)

234 - Watt E

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.](#)

235 - Wei JT

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.](#)

236 - Welch S

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.

237 - Willett CG

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.](#)

238 - Willett CG

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.](#)

239 - Winawer SJ

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.](#)

240 - Xinopoulos D

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.](#)

241 - Yoshimatsu K

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.](#)

242 - Zaniboni A

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.](#)

243 - Zhou ZG

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.](#)

244 - De Zwart I

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.](#)

245 - Arkenau HT

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.](#)

246 - Schmoll HJ

Schmoll HJ. Improving longevity in advanced intestinal cancer]. [Krankenfpl J. 2005;43\(1-3\):48](#)

247 - Kalofonos HP

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.](#)

248 - Lal R

Lal R, Dickson J, Cunningham D, Chau I, Norman AR, Ross PJ, Topham C 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](#)

249 - Verwaal VJ

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.](#)

250 - Nordic Study

[No authors listed] Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. [J Clin Oncol. 1992 Jun;10\(6\):904-11.](#)

Bijlagen

1. Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is eind 2005 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een coloncarcinoom betrokken medische en medewerkers van de Verenigde Integrale Kanker Centra (VIKC) en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (zie 'Samenstelling van de werkgroep'). Bij het samenstellen van de werkgroep is ervoor gekozen om afhankelijk van de uitgangsvraag een of maximaal twee medisch specialisten met expertise op het onderwerp van de uitgangsvraag, waar mogelijk rekening houdend met de geografische spreiding van de werkgroepleden, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Mandaterende verenigingen

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

2. Leden van de werkgroep

Prof. dr. D.J. Richel, Voorzitter	Internist-Oncoloog	AMC Amsterdam
Prof. dr. W.A. Bemelman	Chirurg	AMC Amsterdam
Dr. J.S. Burgers	Senior adviseur	CBO Utrecht
Dr. E. van der Harst	Chirurg	MCRZ Rotterdam
Mw. dr. I.M.A. Joung	Procesbegeleider	VIKC Rotterdam
Dr. T. Kuijpers	Adviseur	CBO Utrecht
Dr. A.W.K.S. Marinelli	Chirurg	MC Haaglanden Den Haag
Dr. H. Martijn	Radiotherapeut	Catharina-ziekenhuis Eindhoven
Dr. W.J.H.J. Meijerink	Chirurg	VUMC Amsterdam
Mw.dr. M. Moret-Hartman	Adviseur	CBO Utrecht
Mw. dr. I.D. Nagtegaal	Patholoog	UMCN St Radboud Nijmegen
Dr. F.T.M. Peters	Gastro-enteroloog	UMCG Groningen
Prof. dr. C.J.A. Punt	Internist-oncoloog	UMCN St Radboud Nijmegen
Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand	Senior adviseur	CBO Utrecht
Prof. dr. J. Stoker	Radioloog	AMC Amsterdam

3. Uitgangsvragen richtlijn coloncarcinoom

1.a. Wat is de diagnostische waarde van colonoscopie of CT-colografie bij patiënten met verdenking op

een primair coloncarcinoom?

1.b. Wat is de diagnostische waarde van X-Colon of CT-colografie (virtuele colonoscopie) bij patiënten met verdenking op een primair coloncarcinoom bij wie colonoscopie niet volledig is uitgevoerd?

- Wat is de waarde in termen van adequate stadiëring en inschatting van curatieve operatie van MRI, CT, of PET bij patiënten met een primair coloncarcinoom?

2. Wat is de plaats van laparoscopische chirurgie bij de behandeling van het colorectaal carcinoom?

3. Welke informatie dient het standaard pathologieverslag ten minste te bevatten?

- is het minimum aantal lymfklieren dat moet worden onderzocht voor het vaststellen van het N stadium?
- Welke editie van de TNM geniet de voorkeur?
- Wat zijn de prognostische factoren in het TNM II stadium?

4. Wat zijn de indicaties voor adjuvante chemotherapie?

- welk TNM stadium behoeft adjuvante chemotherapie?
- wat is de definitie van hoog risico stadium II ziekte?
- welke adjuvante behandeling?

5. Wat is de optimale follow-up bij coloncarcinoom?

- in hoeverre verbetert follow-up van patiënten die behandeld zijn voor coloncarcinoom de overleving en kwaliteit van leven door vroege opsporing van recidieven (lokaal of op afstand) en/of metachrone carcinomen?
- welke diagnostische testen dienen bij de follow-up te worden uitgevoerd?
- met welke frequentie dient de patiënt te worden gecontroleerd en voor hoe lang?
- wat is het gevolg van optimale follow-up op de kosten en zijn deze acceptabel?
- Verder valt aan te tekenen dat vroege opsporing van metastasen van de gereseceerde tumor alleen zin heeft indien de algemene conditie van de patiënt het toelaat om aan die opsporing therapeutische consequenties te verbinden. Hieraan gerelateerd is de vraag in hoeverre vroege behandeling bij patiënten met een niet-curabel recidief of metastasen in een asymptomatische fase de overleving en/of kwaliteit van leven verbetert ten opzichte van uitgestelde behandeling in afwachting van symptomen. Deze subvraag zal worden behandeld in het hoofdstuk "Palliatieve chemotherapie"

6. Welke palliatieve systemische therapie moet worden gegeven aan patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom?

- Wat is het effect van palliatieve systemische therapie in termen van overleving en kwaliteit van leven? Wat is het effect van palliatieve systemische therapie bij ouderen?
- Welke middelen hebben de voorkeur? Relevante uitkomstmaten omvatten: overleving, kwaliteit van leven en kosten
- Wat is het optimale tijdstip voor starten van systemische therapie en wat is de gewenste duur van behandeling?

7. Wat is de optimale behandeling van het acute geobstrueerde coloncarcinoom?

8. Is er plaats voor radiotherapie in de behandeling van het T4 coloncarcinoom?

4. Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. In eerste instanties is gezocht naar recent gepubliceerde relevante buitenlandse richtlijnen. Indien deze voorhanden waren zijn deze als uitgangspunt genomen en is met systematische zoekacties gezocht naar relevante artikelen die na het verschijnen van de buitenlandse richtlijn waren gepubliceerd. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library en Medline en waar dit nodig werd geacht ook in Embase, Cinahl en Psychinfo. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels, Duits, Frans en Nederlands. Daarnaast werden ook

handmatige zoekacties verricht. Indien buitenlandse richtlijnen voorhanden waren is gezocht vanaf de verschijningsdatum van de buitenlandse richtlijn tot en met februari 2006. Indien er geen buitenlandse richtlijnen voorhanden waren is gezocht vanaf 1980 tot en met februari 2006. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen.

Als zoektermen werden gebruikt:

- 3 59649 ((carcinoma or neoplasm* or adenocarcinoma* or cancer* or malignanc* or tumo?r?) near5 (colorectal or colon?? or rect*)) in ti,ab
 4 59995 explode "Colorectal-Neoplasms"/ all subheadings
 5 87467 "Neoplasms"/ all subheadings
 6 50381 "Adenocarcinoma"/ all subheadings
 7 23607 "Carcinoma"/ all subheadings
 8 4443 "Colonic-Diseases"/ all subheadings
 9 20357 explode "Colon"/ all subheadings
 10 7162016 (dutch or german or french or english) in la
 11 10613 "Rectum"/ all subheadings
 12 46058 explode "Rectal-Diseases"/ all subheadings
 13 53139 #11 or #12
 14 69265 (#3 or #4 or ((#5 or #6 or #7) and (#8 or #9 or #11 or #12))) and #10

Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt: de MESH (Medical Subject Heading) termen":
 explode "Colorectal-Neoplasms"/ all subheadings of
 (("Neoplasms"/ all subheadings of "Adenocarcinoma"/ all subheadings of "Carcinoma"/ all subheadings)
 gecombineerd via "and " met ("Colonic-Diseases"/ all subheadings of explode "Colon"/ all subheadings of
 "Rectum"/ all subheadings of explode "Rectal-Diseases"/ all subheadings)

Als vrije tekstwoorden werden gebruikt ((carcinoma or neoplasm* or adenocarcinoma* or cancer* or malignanc* or tumo?r?) near5 (colorectal or colon?? or rect*)) in ti,ab

Case reports werden geëxcludeerd. Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Hierna werden de artikelen geselecteerd op grond van in- en exclusie criteria: Een belangrijk selectie criterium was vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematic reviews, randomised controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT's). Waar deze niet voor handen waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt-controle-studies of niet-vergelijkend onderzoek. Belangrijke criteria waren verder voldoende omvang, voldoende follow-up, selectiebias voldoende uitgesloten en gevonden resultaat vertaalbaar naar de Nederlandse situatie. De kwaliteit van de geselecteerde artikelen werd beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals hieronder beschreven. De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

.	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind ver-gelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B			

	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Niveau van conclusie

.	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje 'Samenvatting literatuur'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

5. Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

6. Herziening

De richtlijn zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door de Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren. Het bestuur van de de Landelijke Werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan er besloten worden in overleg met de VIKC om tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. Uiterlijk in 2012 zal de Landelijke Werkgroep een nieuwe multidisciplinaire werkgroep installeren voor een volledig herziene versie van de richtlijn.

7. Dukes omgezet naar TNM

Dukes	Asiter-Coller	TNM	Stadium
A	A	TIS NO M0	0
	B1	T1-2 NO M0	I
B	B2	T3 NO M0	II
	B3	T4 NO M0	
C	C1	T1-2 N+ M0	III
	C2	T3 N+ M0	
	C3	T4 N+ M0	
D	D	Tx Nx M1	IV

9. Kenmerken standaard pathologieverslag

Kenmerken standaard pathologieverslag

Kenmerken/items	Naam eerste auteur en jaartal	Niveau van bewijs†
Coloncarcinoom		
Tumortype*	Branston 2002 ³⁰ , Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹¹ , Keating 2003 ¹¹⁸ , Monges 1998 ¹⁶¹ , Rigby 1999 ¹⁸⁸ , Wei 2004 ²³⁵	IIB
Tumorgrootte	Branston 2002 ³⁰ , Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Keating 2003 ¹¹⁸ , Monges 1998 ¹⁶¹ , Rigby 1999 ¹⁸⁸ , Wei 2004 ²³⁵	IV
Tumorgradering (histologische differentiatie)*	Beattie 2003 ¹⁵ , Branston 2002 ³⁰ , Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Keating 2003 ¹¹⁸ , Monges 1998 ¹⁶¹ , Rigby 1999 ¹⁸⁸ , Wei 2004 ²³⁵	IIA
Betrokkenheid* plus aantal (positieve) lymfklieren	Beattie 2003 ¹⁵ , Branston 2002 ³⁰ , Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Keating 2003 ¹¹⁸ , Monges 1998 ¹⁶¹ , Wei 2004 ²³⁵	I
Extramurale vasculaire invasie*	Beattie 2003 ¹⁵ , Branston 2002 ³⁰ , Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Keating 2003 ¹¹⁸ , Monges 1998 ¹⁶¹ , Wei 2004 ²³⁵	I
pT en pN (TNM stadium)*	Beattie 2003 ¹⁵ , Branston 2002 ³⁰ , Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Keating 2003 ¹¹⁸ , Monges 1998 ¹⁶¹ , Rigby 1999 ¹⁸⁸ , Wei 2004 ²³⁵	I
Afstand van tumor tot distale (of dichtstbijzijnde) resectierand	Beattie 2003 ¹⁵ , Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Keating 2003 ¹¹⁸ , Rigby 1999 ¹⁸⁸ , Wei 2004 ²³⁵	
Achtergrond pathologische afwijking	Beattie 2003 ¹⁵ , Wei 2004 ²³⁵	
Betrokkenheid apicale lymfklier	Beattie 2003 ¹⁵ , Rigby 1999 ¹⁸⁸	
Volledigheid resectie (tumor in resectieranden)*	Beattie 2003 ¹⁵ , Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Monges 1998 ¹⁶¹ , Wei 2004 ²³⁵	I -IIA‡
Lengte preparaat	Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Monges 1998 ¹⁶¹ , Rigby 1999 ¹⁸⁸ , Wei 2004 ²³⁵	
Macroscopische beschrijving ('appearance')	Bull 1997 ³³ , Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Keating 2003 ¹¹⁸ , Rigby 1999 ¹⁸⁸ , Wei 2004 ²³⁵	
Vasculaire of lymfatische invasie	Jouret-Mourin 2004 ¹¹² , Keating 2003 ¹¹⁸ , Monges 1998 ¹⁶¹ , Rigby 1999 ¹⁸⁸ , Wei 2004 (optioneel) ²³⁵	I
Perineurale invasie	Keating 2003 ¹¹⁸ , Monges 1998 ¹⁶¹ , Wei 2004 (optioneel) ²³⁵	
Beschrijving preparaat ontvangst en identificatie)	Wei 2004 ²³⁵	
Aspect van de rand	Wei 2004 (optioneel) ²³⁵	

Ontstekingsinfiltraat	Wei 2004 (optioneel) ²³⁵	
-----------------------	-------------------------------------	--

* minimale dataset van the Royal College of Pathologists (UK);

† niveau van bewijs opgesteld door College of American Pathologists ⁴⁶ 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 shown 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)

10. Gebruikte definities pathologie

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.

11. Aanbevelingen FU prominente organisaties

Aanbevelingen van drie prominente organisaties m.b.t. follow-up

Diagnostiek	American Society of Clinical Oncology (ASCO 2005)	Cancer Care Ontario Program (CCOP 2004)	European Society for Medical Oncology
Anamnese, lichamelijk onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • elke 3-6 mnd gedurende 3 jaar, daarna halfjaarlijks 	<ul style="list-style-type: none"> • jaarlijks bij laagrisico-patiënten (stadium I en IIa) en patiënten met comorbiditeit die toekomstige ingreep belemmert • halfjaarlijks bij hoogrisico-patiënten (stadium IIb en III) gedurende 3 jaar, daarna jaarlijks gedurende 5 jaar • bij symptomen 	<p>Bij coloncarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alleen bij patiënten bij wie vaststellen van recidief/metastase therapeutische consequenties heeft <p>Bij rectumcarcinoom</p> <ul style="list-style-type: none"> • halfjaarlijkse anamnese gedurende 2 jaar • lichamelijk onderzoek alleen bij symptomen
Laboratorium-onderzoek			Bij coloncarcinoom:

	<ul style="list-style-type: none"> • elke 3 mnd CEA gedurende ten minste 3 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> • bij elk controle-bezoek mag CEA worden bepaald 	<ul style="list-style-type: none"> • elke 3-6 mnd gedurende 3 jaar, daarna elke 6-12 mnd. gedurende 2 jaar indien verhoogd <p>Bij rectumcarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alleen bij symptomen
Beeldvormend onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • jaarlijks CT borst en abdomen gedurende 3 jaar bij hoogrisico-patiënten • CT bekken overwogen bij rectumcarcinoom-patiënten die geen radiotherapie hebben gehad 	<ul style="list-style-type: none"> • bij elk controle-bezoek mag X-thorax en echo lever worden gedaan 	<p>Bij coloncarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • elke 6 mnd echo lever gedurende 3 jaar, daarna jaarlijks gedurende 2 jaar • jaarlijks X-thorax kan worden overwogen gedurende 5 jaar <p>Bij rectumcarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alleen bij symptomen
Endoscopie	<ul style="list-style-type: none"> • pre- of perioperatief colonoscopie, na 3 jaar, daarna 5-jaarlijks • halfjaarlijks flexibele proctosigmoïdoscopie bij rectumcarcinoom-patiënten die geen radiotherapie hebben gedurende 5 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> • bij alle patiënten (stadium I, II, III) postoperatief colonoscopie, indien geen poliepen herhaling na 3 tot 5 jaar, indien wel poliepen jaarlijks herhalen 	<p>Bij coloncarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • colonoscopie na 1 jaar, daarna elke 3 jaar • bij distale sigmoïdtumor: halfjaarlijks recto-sigmoïdoscopie gedurende 2 jaar <p>Bij rectumcarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • halfjaarlijks recto-sigmoïdoscopie gedurende 2 jaar

12. Zoektermen

- 3 59649 ((carcinoma or neoplasm* or adenocarcinoma* or cancer* or malignanc* or tumo?r?) near5 (colorectal or colon?? or rect*)) in ti,ab
- 4 59995 explode "Colorectal-Neoplasms"/ all subheadings
- 5 87467 "Neoplasms"/ all subheadings
- 6 50381 "Adenocarcinoma"/ all subheadings
- 7 23607 "Carcinoma"/ all subheadings
- 8 4443 "Colonic-Diseases"/ all subheadings
- 9 20357 explode "Colon"/ all subheadings
- 10 7162016 (dutch or german or french or english) in la
- 11 10613 "Rectum"/ all subheadings
- 12 46058 explode "Rectal-Diseases"/ all subheadings
- 13 53139 #11 or #12
- 14 69265 (#3 or #4 or ((#5 or #6 or #7) and (#8 or #9 or #11 or #12))) and #10

Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt: de MESH (Medical Subject Heading) termen": explode "Colorectal-Neoplasms"/ all subheadings of (("Neoplasms"/ all subheadings of "Adenocarcinoma"/ all subheadings of "Carcinoma"/ all subheadings) gecombineerd via "and " met ("Colonic-Diseases"/ all subheadings of explode "Colon"/ all subheadings of "Rectum"/ all subheadings of explode "Rectal-Diseases"/ all subheadings)

Als vrije tekstwoorden werden gebruikt ((carcinoma or neoplasm* or adenocarcinoma* or cancer* or malignanc* or tumo?r?) near5 (colorectal or colon?? or rect*)) in ti,ab

Notities

De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt aangegeven in bewijsklassen:

Bewijsklasse I	berust op wetenschappelijke gegevens uit gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek;
Bewijsklasse II	is gebaseerd op case-control of cohortonderzoeken.

In alle andere gevallen baseren wij onze mening op de beschikbare literatuur, hoofdzakelijk bestaande uit meestal retrospectief ongecontroleerd onderzoek, en onze eigen ervaring.

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipale, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

1	1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C

4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
---	--

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten 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 een 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.

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. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.