

Rectumcarcinoom

Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen, Versie: 2.1

Datum Goedkeuring: 09-01-2008

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke werkgroep
Gastro Intestinale Tumoren

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Diagnostiek	4
Pathologie	7
Standaard verslag.....	7
Minimum aantal lymfklieren.....	8
TNM.....	9
Beoordeling na neoadjuvante therapie.....	10
CRM en kwaliteit chirurgie.....	11
Behandeling	14
Radiotherapie.....	14
Chirurgie.....	20
Plaats van lokale excisie.....	20
TME.....	23
Laparoscopische chirurgie.....	26
Centralisatie van T4 en lokaal recidief.....	29
Ondersteunende zorg.....	31
Communicatie.....	32
Adjuvante chemotherapie	33
Follow-up	38
Reguliere follow-up.....	40
Gevolg optimale follow-up op kosten.....	41
Ondersteunende zorg.....	43
Metastasen behandeling	44
Communicatie	50
Implementatie en evaluatie	54
TNM classificatie	55
Referenties	56
Bijlagen	80
Notities	88
Disclaimer	90

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 ¹⁵⁹.

Voor deze richtlijn is gekeken naar de epidemiologische gegevens van het rectumcarcinoom en heel specifiek alleen de adenocarcinomen. De erfelijke 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 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 rectumcarcinoom. De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, behandeling en follow-up van volwassen patiënten, zowel mannen als vrouwen met een rectumcarcinoom. 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 rectumcarcinoom 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 1](#)) die de problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-upbeleid van patiënten met een rectumcarcinoom 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 rectumcarcinoom een werkgroep voor de richtlijn coloncarcinoom 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 de zoektermen zie [bijlage 13](#).

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.⁷⁸ 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 1](#))
- samenstelling werkgroep (zie [bijlage 2](#))
- werkgroepleden (zie [bijlage 3](#))

Diagnostiek

Aanbevelingen:

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

Lokale staging van rectumcarcinomen heeft belangrijke implicaties voor de keuze van de meest optimale therapie.

Voor het stageren van oppervlakkige tumoren is er een belangrijke rol voor endorectale echografie. Deze techniek heeft bij deze tumoren de voorkeur boven MRI voor differentiatie van T1 versus T2 tumoren.

Voor de niet-oppervlakkige tumoren behoort MRI tot de standaard work-up, waarbij vooral het belang van het accuraat bepalen van de circumferentiële resectiemarge groot is voor het bepalen van de optimale therapie.

Tumoren die 5 mm of meer van de mesorectale fascia liggen hebben een gering risico op een positieve circumferentiële resectiemarge.

Indien pelviene klieren op de MRI 5 mm of meer in diameter zijn, moeten ze als positief worden beschouwd.

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

Literatuurbespreking:

Rectumcarcinomen zijn geassocieerd met een slechte prognose door de hoge kans op een lokaal recidief en metastasen op afstand. Na een in opzet curatieve resectie van een rectumcarcinoom, varieert de kans op een lokaal recidief van 3% tot 32%.²²⁵ Inmiddels is bekend, dat het merendeel van deze lokaal recidieven te wijten is aan de incomplete resectie van de laterale uitbreiding van de tumor. Quirke heeft aangetoond dat een microscopisch positieve resectiemarge leidt tot een percentage lokaal recidieven van 83%.²⁰⁹ Een lokaal recidief heeft niet zo zeer invloed op de overleving, maar wel een aanzienlijke invloed op de kwaliteit van leven door ernstige pijn, immobiliteit, chemotherapie, radiotherapie en lange en multipale hospitalisatie voor chirurgische behandeling. Om deze reden wordt veel aandacht besteed aan het definiëren van de juiste behandeling van de primaire tumor, om een optimale lokale controle te bereiken.

De Nederlandse TME trial heeft aangetoond dat het risico op het krijgen van een lokaal recidief verschillend is voor verschillende groepen patiënten met een rectumcarcinoom.¹³⁶ Aan één zijde van het spectrum staat de laag-risico groep: patiënten met een oppervlakkige tumor, die met alleen chirurgie behandeld kunnen worden (transanale resectie). Anderzijds de hoog-risico groep: patiënten met een nauwe of betrokken resectiemarge bij TME-chirurgie en de lokaal (zeer) uitgebreide tumoren, die een intensievere behandeling nodig hebben - lange (chemo)radiatie gevolgd door uitgebreide chirurgie.⁵⁷ Voorwaarde voor de gedifferentieerde behandeling is echter een betrouwbare manier van preoperatieve stadiëring om de hoog- en laagrisico te onderscheiden. Diagnostische beeldvorming wordt meer en meer gebruikt voor de preoperatieve selectie van de verschillende risicogroepen. Tot op heden echter bestaat er nog geen consensus over de rol van diagnostische beeldvorming in de zorg voor patiënten met een primair rectumcarcinoom.

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

Bipat publiceerde een meta-analyse naar de waarde van endo-echografie, CT-scan en MRI bij het stadiëren van het rectumcarcinoom (T-stadiëring en N-stadiëring).¹⁴ Negentig studies, gepubliceerd tussen 1985 en 2002, zijn geïnccludeerd. Door één beoordelaar zijn de studies geselecteerd waarin meer dan 20 patiënten zijn geïnccludeerd en waarbij pathologie als referentietest is gebruikt. De relevante informatie is door twee beoordelaars uit de artikelen geëxtraheerd. De sensitiviteit en specificiteit zijn geschat, waarbij gecorrigeerd is voor enkele studiekenmerken. De sensitiviteit van endorectale echografie is 94% voor het vaststellen van het stadium T1-2, 90% voor T3, en 70% voor stadium T4. De specificiteit is 86%, 75% en 97% respectievelijk. De sensitiviteit voor vaststellen van het T stadium door middel van MRI ligt is voor stadium T1-2: 94%, T3: 82%, T4: 74%. De specificiteit voor het vaststellen van T1-2, T3, en T4 is 69%, 76% en 96% respectievelijk. Bij subgroepanalyses zijn kleine verschillen gevonden voor typen van MRI

(wel/niet contrast; type spoel) en echografie (hoger of lager dan 7,5 MHz). De karakteristieken van de onafhankelijke studies zijn niet weergegeven. Tevens is niet weergegeven of de studies op validiteit zijn beoordeeld en wat de uitkomsten daarvan waren (behalve het inclusiecriteria met betrekking tot de referentietest).

In de meta-analyse van Lahaye is een overzicht gegeven van de literatuur met betrekking tot het vaststellen van de circumferentiële resectie marge (CRM).¹⁵⁴ In 7 klinische studies varieerde de sensitiviteit voor het voorspellen van de CRM tussen 60% en 88%. De specificiteit varieerde tussen 73% en 100%. Tevens is een ROC curve opgesteld waaruit blijkt dat een sensitiviteit van 80% samenhangt met 20% foutpositieven. In de meta-analyse zijn tevens artikelen samengevat waarin de accuratesse voor echografie, MRI of CT-scan bij het vaststellen van de N-stadiëring is onderzocht. Op basis van de studies is de diagnostische odds ratio (DOR) berekend die de discriminerende waarde van de test weergeeft (DOR = 1, geen discriminatie). De DOR voor echo, CT-scan en MRI waren 8,83, 5,86 en 6,53 respectievelijk (verschil niet significant).

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

Liersch onderzocht de waarde van endorectale echografieën en CT-scan bij patiënten met vergevorderd rectumcarcinoom, stadium T3 of hoger, of lymfekliermetastasen.¹⁶¹ 41 patiënten werden preoperatief behandeld met (neo-adjuvante chemoradiotherapie). In de subgroep zonder preoperatieve behandeling (N=61), was de stadiëring van de ingroei correct in 75% van de patiënten op basis van echografie en in 48% van de patiënten op basis van CT. De sensitiviteit voor het diagnosticeren van lymfekliermetastasen (> 0,5 cm) was 81% voor echografie en 36% voor CT. De specificiteit was 71% en 76% voor echografie en CT-scan respectievelijk. Of de diagnostische tests onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld is onduidelijk.

Panzironi heeft de sensitiviteit van MR, transrectale echo en CT-scan onderzocht voor het bepalen van de CRM, T-stadiëring en N-stadiëring.²⁹³ De sensitiviteit voor het voorspellen van de CRM is 80% voor transrectaal echo en 100% voor zowel CT-scan als MRI. De sensitiviteit voor de T-stadiëring was 100% (echo), 75% (CT) en 92,3% (MRI). Voor de N-stadiëring was de sensitiviteit 72,2%, 88% en 76,4% voor echo, CT-scan en MRI respectievelijk.

In een recente studie van Peschaud, is de waarde van MRI voor het voorspellen van de CRM bij 38 patiënten onderzocht.²⁰⁴ Tevens werd gekeken naar de accuratesse voor het voorspellen van het T stadium en het N stadium middels MRI. De sensitiviteit van MRI voor het voorspellen van de CRM is 100% en de specificiteit 66%. De sensitiviteit en specificiteit voor de T-stadiëring zijn afhankelijk van het stadium: sensitiviteit tussen 48% en 100%; specificiteit tussen 68 en 91%. Identificatie lymfekliermetastasen: sensitiviteit en specificiteit: 65% en 73% resp. Over de wijze van selectie van de patiënten is geen informatie gegeven. Dertig van deze patiënten zijn preoperatief behandeld.

Knaebel onderzocht in een retrospectieve studie de diagnostische waarde (T- en N-stadiëring) van echo in de dagelijkse praktijk en vergeleek de uitkomsten met de resultaten van een klinische studie die eerder binnen hetzelfde ziekenhuis was uitgevoerd.¹⁴⁴ De sensitiviteit voor het vaststellen van het T-stadium was 92,9% (vergelijkbaar met de klinische studie); de specificiteit bedroeg 65,4% (lager dan in de klinische studie, 80,7%). De sensitiviteit voor het vaststellen van de N-stadiëring was 90,7% (versus 70,6%) en de specificiteit 76,8% (versus 80,1%). Voor de retrospectieve studie is niet bekend of de beelden zijn beoordeeld onafhankelijk van de referentie test of andere informatie die de beoordeling kan beïnvloeden. In een retrospectieve studie van Poon is de waarde van MR voor het vaststellen van het T-stadium onderzocht bij 42 patiënten.²⁰⁷ De sensitiviteit voor het vaststellen van het T2, T3 en T4 stadium zijn 62%, 84% en 50% respectievelijk. De specificiteit is 79%, 59% en 76% respectievelijk. Hierbij is wederom onduidelijk of de MR uitslag en referentietest onafhankelijk van elkaar beoordeeld zijn.

De Mercury Study Group rapporteerden de resultaten van een prospectieve studie met 408 opeenvolgende patiënten naar de waarde van MRI bij het vaststellen van de circumferentiële resectie marge.¹⁷⁴ 87% van de patiënten hadden een niet geïnvideerde resectie marge (≥ 1 mm tussen tumor en marge). De specificiteit voor het voorspellen van een niet geïnvideerde marge was 92%. Bij de 311 patiënten die niet werden behandeld met preoperatieve chemoradiatie was de sensitiviteit voor het aantonen van een geïnvideerde resectie marge 42%, de specificiteit 98%.

Conclusies:

De sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van lymfkliermetastasen (N-stadiëring) bij patiënten met rectumcarcinoom door middel van endorectale echografie worden geschat op 66% en 77% respectievelijk.

[Niveau 2: A2 Bipat 2004¹⁴](#)

Endorectale echografie heeft een hoge sensitiviteit (94%) voor het aantonen van oppervlakkige tumoren (T1 versus T2) De sensitiviteit van endorectale echografie is hoog (90%) en de specificiteit is matig (75%) voor het aantonen van tumoren met stadium T3 of hoger.

[Niveau 2: A2 Bipat¹⁴](#)

MRI heeft een hoge sensitiviteit (94%) en een matige specificiteit (67%) voor het onderscheiden van tumorstadium T2 of hoger bij patiënten met rectumtumoren MRI heeft een matige sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen of uitsluiten van tumoren met stadium T3 of hoger (82% en 76% respectievelijk).

[Niveau 2: A2 Bipat¹⁴](#)

Zowel echo als MRI hebben een zeer hoge specificiteit (96%) voor het aantonen van tumoren met stadium T4.

[Niveau 2: A2 Bipat 2004¹⁴](#)

De bevindingen van de diagnostische waarde van MRI voor het aantonen of uitsluiten van de circumferentiële resectie marge (CRM) variëren van matig tot zeer goed (sensitiviteit ligt tussen de 60 en 100%; specificiteit ligt tussen 66 en 100%).

[Niveau 2: A2 Mercury Study Group 2006¹⁷⁴](#); [B Lahaye 2005¹⁵⁴](#)

Overwegingen:

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

Veel geïnccludeerde EUS studies zijn verricht in expert centers. Uit de studie van Marusch blijkt dat de EUS resultaten afhankelijk zijn van de expertise van het centrum, waarbij hogere resultaten worden verkregen in expert centra ten opzichte van nonexpert centra ¹⁶⁸. Zowel nationaal als internationaal bestaat er een groeiende tendens om MRI te gebruiken als lokale stageringsmethode, vooral voor het identificeren van de grote tumoren. Uiteraard is hier een optimale MRI sequentie van belang. In de literatuur zijn verschillende definities gehanteerd om het risico op een geïnvadeerde circumferentiële resectiemarge te bepalen. Hierbij geldt dat een tumor die 1 mm of minder van de mesorectale fascie ligt als involved wordt beschouwd, terwijl een tumor die tussen de 2 en 5 mm van de fascie ligt als close moet worden beschouwd. Bij tumoren die 5 mm of meer van de fascie liggen wordt het risico op een geïnvadeerde CRM als klein beschouwd.

Een ander probleem zijn de lymfklieren. Tot op heden is er geen betrouwbare methode om de lymfklierstatus preoperatief te bepalen. Wel is bekend dat wanneer een klier > 10 mm is, de kans op tumorinvasie 93% bedraagt. Voor kleinere klieren is dit lastiger, een lymfklier die op de MRI tussen 2 en 5 mm groot is, heeft 50% op een tumormetastase in de klier. Voor klieren groter dan 5 mm is dit percentage hoger. Derhalve is de werkgroep van mening dat lymfklieren die op de MRI groter zijn dan 5 mm als positief beschouwd moeten worden ²⁷⁹ ¹⁵⁴.

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

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 5](#)). 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 verslag

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
- circumferentiële marge (positief, negatief, afstand in mm)
- kwaliteit van chirurgie (zie paragraaf [kwaliteit chirurgie](#))

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 hier voor [paragraaf beoordeling na neoadjuvante therapie](#)¹.

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

Literatuurbespreking:

Uit diverse studies is gebleken dat het invoeren van standaardformulieren de verslaglegging van de pathologie van het colorectale resectiepreparaat verbetert [8](#) [35](#) [216](#). Uit het onderzoek van Beattie bleek dat de verbetering na twee jaar nog aanwezig was [8](#). 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 [191](#).

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 [61](#). 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 5](#)).

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

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 [13](#) [163](#). 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 [13](#). 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 [163](#).

In de NICE richtlijn zijn de resultaten van 13 studies beschreven, waaronder Caplin en Cianchi plus drie studies opgenomen in de review van Cserni [47](#) [53](#) [64](#). 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 2002⁶⁴

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

[Niveau 4](#): C Cianchi 2002⁵³; Yosihimatsu 2002²⁸⁸; Cserni 2002⁶⁴

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 2 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 de TNM geniet de voorkeur

Voorlopig wordt aangeraden om de TNM 5 (1997) gebruiken, waarbij opgemerkt wordt dat het verstandig is om het al dan niet aanwezig zijn van tumordeposities 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.

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. In 1997 werden tumordeposits 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 deposit beslissend. Tumor deposits met een gladde contour en de vorm van een lymfklier moeten als positieve lymfklier worden beschouwd, terwijl tumor deposits 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 tumordeposits nader werden bestudeerd.

Naam eerste auteur en jaartal	Patiëntenpopulatie	Aantal Patiënten	Resultaten
Allen 1998 4	Matig gedifferentieerd rectumcarcinoom na preoperatieve chemoradiotherapie	13	5/13 (38%) 'residual microscopic foci' van 0,6-4 mm
Goldstein 2000 98	Coloncarcinoom T3N+M0	4	18% 'pericolonic tumor deposits (PTD)'; 5-jaarsoverleving bij ³ 1 PTD 13% vs. 35% indien afwezig (p < 0,01)
Harrison 1995 112	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 210	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 275	Rectumcarcinoom (stadium I-III)	477	31% 'large tumor nodules'; 5-jaarsoverleving 45% vs 75% indien afwezig (p < 0,001)
Wang 2005 279	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 [289](#). 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 de 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 2000⁹⁸; Harrison 1995¹¹²; Ueno 1998²⁷⁵

Op basis van de literatuur valt geen voorkeur voor TNM 5 (1997) of TNM 6 (2002) 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 2000⁵¹

Overwegingen:

Welke editie van de 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-Brittannië, 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 chemotherapie](#)) Selectie wordt gemaakt op grond van een aantal factoren: slechte differentiatie (zie gebruikte definities [bijlage 12](#)), 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.

Beoordeling na neoadjuvante therapie

Aanbevelingen:

Na neoadjuvante therapie is een uitspraak over de mate van tumorregressie gewenst. Het is echter vooral van belang om de circumferentiële marge te bepalen.

Literatuurbespreking:

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

In 10 studies werd de relatie tussen de tumorrespons en het lokaal recidief bestudeerd [10](#) [31](#) [72](#) [297](#) [221](#) [224](#) [256](#) [277](#) [284](#) [51](#), in 3 studies de relatie met metastasen op afstand [297](#) [221](#) [277](#) (metastasevrije overleving) en in 12 studies de relatie met (overall of ziektevrije) overleving [10](#) [31](#) [72](#) [297](#) [208](#) [217](#) [221](#) [237](#) [256](#) [277](#) [284](#) [51](#).

Een relatie tussen tumorrespons en lokaal recidief werd bevestigd in 9 van de 10 studies, terwijl de relatie met metastasen op afstand werd bevestigd in alle 3 de studies. Een effect van tumorrespons op overleving werd niet gevonden in 2 van de 12 studies [10](#) [208](#) in 3 van de 12 werd een borderline significant resultaat gevonden [297](#) [237](#) [284](#) (trend naar overlevingsvoordeel, p 0.1), en in de overige 7 studies werd een duidelijk verband aangetoond [51](#). In 4 studies werd tumorregressie beoordeeld aan de hand van de schaal van Mandard, waarbij tumorregressie van 1 tot en met 5 word geclassificeerd (TRG 1-5) [296](#) [31](#) [208](#) [217](#) [277](#). Bij 2

studies werd tumorregressie beoordeeld volgens Wheeler (RCRG1-3) [284](#) [33](#). Bij 1 studie werd de indeling volgens Dworak gebruikt (regressiegraad 0-5) [295](#). Er is geen bewijs voor een voorkeur voor een van de classificaties.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat tumorregressie de kans op het ontwikkelen van een lokaal recidief of recidief op afstand verlaagt en de prognose verbetert.

Niveau 3: C Bouzourene 2002³¹; Gavioli 2005²⁹⁷; Rodel 2005²¹⁷; Vecchio 2005²⁷⁷

Overwegingen:

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

Er bestaan verschillende tumorregressie systemen, die uit 5 categorieën bestaan. Deze systemen worden door diverse auteurs op verschillende manieren samengevoegd tot een systeem met 2 of 3 categorieën, welke een relatie met prognose geven. Er is geen uniforme manier van het bepalen van tumorregressie; bovendien is de reproduceerbaarheid van de systemen op zijn hoogst matig. Vooralsnog hebben deze systemen geen onafhankelijke prognostische waarde, in tegenstelling tot positieve circumferentiële marges [163](#) [171](#).

Wel lijkt het aan te bevelen om een uitspraak te doen over het al dan niet aanwezig zijn van enige regressie, met name ook vanwege eventuele vervolghtherapie. Uit praktische overwegingen wordt een systeem voorgesteld met 3 classificaties: geen regressie, regressie en complete response.

Voor het bepalen van een complete response (geen vitale tumor meer aanwezig) is internationaal een afspraak gemaakt omdat het belangrijk is dit te standaardiseren: initieel worden minimaal 5 coupes genomen uit het gebied van de tumor. Wanneer hier geen vitale tumor gevonden wordt, dan wordt het gehele tumor gebied ingeblok. Wanneer hier geen vitale tumor wordt aangetroffen dan worden de blokken op 3 nivo's aangesneden. Als er dan geen vitale tumor wordt aangetroffen is er sprake van een complete response.

Wanneer slijmmeren worden aangetroffen zonder vitale tumorcellen wordt dit beschouwd als tumor negatief. Dit geldt ook voor slijmmeren in lymfklieren. Het lijkt wel zinvol om dit apart te beschrijven, omdat de kans op het ontwikkelen van metastasen op afstand van deze patiënten verhoogd is. De lymfklieren moeten wel als negatief worden beschouwd.

Er is geen rol voor het gebruik van immunohistochemie (cytokeratinen) in het beoordelen van preparaten na langdurige neoadjuvante therapie. Het beoordelen van traditionele parameters zoals tumortype en differentiatiegraad lijkt vooralsnog niet zinvol. Het bepalen van de circumferentiële marge is wel belangrijk, er zijn aanwijzingen dat een positieve marge na neoadjuvante therapie een grotere predictieve waarde heeft dan zonder die therapie. Tumor foci in het perirectale vet moeten worden gezien in het kader van tumorregressie als discontinue tumor uitbreiding.

CRM en kwaliteit chirurgie

Aanbevelingen:

Het beoordelen van de circumferentiële marge is standaard bij het rectumcarcinoom, een marge van 1 mm of minder wordt beschouwd als positief. De marge kan zowel door de primaire tumor als door een lymfklier bepaald worden.

Het nivo van resectie moet worden aangegeven bij de beoordeling van het rectum resectiepreparaat.

Literatuurbespreking:

Vijf van de acht studies onderzochten de relatie van de circumferentiële resectiemarge op het optreden van

lokaal recidief, recidief op afstand (3 studies) en overleving. Drie van de vijf studies vonden significant vaker een lokaal recidief bij patiënten met een positieve circumferentiële resectiemarge ten opzichte van patiënten met een negatieve marge; bij twee studies, met lagere patiëntaantallen, werd geen significant verschil gevonden [111](#) [164](#). Drie studies vonden significant vaker een recidief op afstand bij patiënten met positieve circumferentiële marges. Vijf studies vonden een significante relatie tussen positieve circumferentiële resectiemarges en een verslechterde overleving.

Een studie richtte zich op de effectiviteit van radiotherapie op het voorkómen van een lokaal recidief, bij verschillende circumferentiële marges [167](#). Hieruit bleek dat postoperatieve radiotherapie bij patiënten met een positieve circumferentiële marge geen effect had. Preoperatieve radiotherapie was effectief in het voorkómen van lokaal recidief bij patiënten met een negatieve circumferentiële resectiemarge (> 1 mm), maar niet bij patiënten met een positieve marge. Één studie vond een effect van marges ≤ 2 mm op het ontstaan van een lokaal recidief [185](#).

In 1 studie naar de invloed van de kwaliteit van chirurgie op de prognose van patiënten werd aangetoond dat een incomplete TME (voor definities zie overige overwegingen) een hoger recidiefpercentage tot gevolg heeft [186](#). In 2 studies werd de invloed van operatietype op overleving bestudeerd. Bij 1 van deze studies werd een overlevingsvoordeel van anterior resectie (AR) ten opzichte van abdominoperineale resectie (APR) gevonden. In een studie werd gekeken naar de compleetheid van laparoscopische TME ten opzichte van open TME; er werd geen verschil in compleetheid geconstateerd [36](#).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat een positieve circumferentiële resectiemarge een ongunstige invloed heeft op het ontwikkelen van lokaal recidief, recidief op afstand, en de overleving, zowel na chirurgie alleen als na neoadjuvante therapie.

Niveau 3: C Birbeck 2002¹⁵; Mawdsley 2005¹⁷¹; Nagtegaal 2002¹⁸⁵

Er zijn aanwijzingen dat de compleetheid van TME van invloed is op het lokaal recidiefpercentage.

Niveau 3: C Nagtegaal 2005¹⁸⁶

Overwegingen:

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

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

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

Na behandeling met neoadjuvante therapie moet ook de CRM bepaald worden.

Het beoordelen van de kwaliteit van chirurgie van TME preparaten is een relatief nieuwe pathologische parameter. In een nog niet gepubliceerde Engelse studie met 1119 patiënten worden de resultaten uit de boven beschreven studies bevestigd. Uit praktisch oogpunt en ook met het oog op het objectiveren van de bevindingen wordt aangeraden om in plaats van over kwaliteit van chirurgie of compleetheid van excisie, het nivo van de resectie te bepalen. Het diepste nivo moet beoordeeld worden. Fotografische documentatie wordt aangeraden.

De volgende nivo's worden voorgesteld:

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

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

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

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.

Radiotherapie

Aanbevelingen:

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

Bij de besluitvorming over bestraling dienen de voor- en nadelen van radiotherapie zorgvuldig met de patiënt besproken te worden.

Preoperatieve radiotherapie met een biologisch effectieve dosis (BED) ≥ 30 Gy heeft de voorkeur boven postoperatieve bestraling bij het rectumcarcinoom.

Bij patiënten waar met preoperatieve diagnostiek een T1N0 carcinoom aannemelijk is gemaakt, is radiotherapie niet geïndiceerd.

Preoperatieve radiotherapie is geïndiceerd voor alle T2-T4 tumoren, hoewel overlevingswinst niet is aangetoond. Dit geldt ongeacht de afstand van de tumor tot de anus.

Bij hooggelegen, relatief kleine tumoren zonder lymfkliermetastasen kan radiotherapie bij uitzondering achterwege gelaten worden, pas nadat dit in een multidisciplinaire oncologiebespreking is besloten.

Bij patiënten bij wie een positieve circumferentiële resectie marge (CRM) verwacht kan worden of bij wie 4 of meer klieren tumor positief lijken te zijn, heeft de combinatie van een radiotherapieschema met een dosis van 45-50 Gy (in fracties van 1.8-2 Gy) met chemotherapie de voorkeur. Bij alle andere patiënten wordt een kort schema met 5 fracties van 5 Gy geadviseerd.

Een conventioneel radiotherapieschema dient in principe gecombineerd te worden met chemotherapie. Een veelgebruikt chemotherapie schema is capecitabine 825 mg/m² bid gedurende 7 dagen per week gedurende de gehele radiotherapie.

Literatuurbespreking:

Een belangrijk probleem na chirurgische verwijdering van een rectumcarcinoom is het optreden van een lokaal recidief. Dit geeft onaangename klachten die zowel de levenskwaliteit als de levensverwachting negatief beïnvloeden. De kans op een lokaal recidief dient daarom zo laag mogelijk gehouden te worden. Een grootschalig Nederlands onderzoek heeft aangetoond dat een korte bestraling gevolgd door optimale chirurgie (totale mesorectale excisie) de beste lokale controle oplevert¹³⁶. In Nederland is dit inmiddels de standaardbehandeling geworden.

In de huidige klinische praktijk is behoefte aan een specifiek beleid ten aanzien van de aanbevolen therapie (5x5 Gy radiatie, chemoradiatie) bij verschillende TNM-stadia. Er is een groep patiënten met een rectumcarcinoom in een vroeg stadium (T1 en zonder lymfkliermetastasen) die een zeer laag risico hebben op lokaal recidief waarbij de bestraling wellicht achterwege gelaten zou kunnen worden. Daarnaast is een groep van patiënten met lokaal uitgebreide tumoren (met doorgroei ver buiten de darmwand en/of lymfkliermetastasen) die ondanks de korte voorbestraling een hoog risico behoudt, en die baat hebben bij een uitgebreidere preoperatieve bestraling.

Het effect van radiotherapie kan op verschillende uitkomstmaten worden getoetst. De meest relevante in dit kader is de kans op een lokaal recidief. Daarnaast moet ook het effect op de overleving evenals de bijwerkingen en neveneffecten op korte en lange termijn in ogenschouw genomen worden om de indicatie voor radiotherapie te bepalen. Tot slot is het ook de vraag of het effect van bestraling afhangt van de

hoogte van de tumor ofwel de afstand ten opzichte van de anale sfincter.

Het effect van peri-operatieve radiotherapie op de lokale controle bij verschillende TNM stadia

Alle systematische reviews zijn eensgezind over het effect van preoperatieve radiotherapie bij resectabel rectumcarcinoom. Figueredo⁷⁹ berekende op grond van 10 trials met in totaal 4312 patiënten, waarbij preoperatieve radiotherapie met een biologisch effectieve dosis (BED) ³ 30 Gy (waaronder de in Nederland gebruikelijke 5x5 Gy, voor berekening BED zie bijlage 11) werd vergeleken met alleen operatie, een relatief risico voor 'local failure' van 63%. 'Local failure' zijn de gevallen met een lokaal recidief inclusief de niet-resectabel gebleken tumoren ('unable to have tumor removal'). De absolute risicoreductie was 12% (32,2% minus 20,6%) en de number needed to treat (NNT) derhalve 8,5. Radiotherapie met een BED < 30 Gy bleek niet effectief te zijn.

De review van de Colorectal Cancer Collaborative Group⁵⁷ onderzocht ook de effecten van postoperatieve radiotherapie. Postoperatieve radiotherapie (BED ³ 30 Gy) bleek ook de kans op een lokaal recidief te verlagen doch minder dan preoperatieve therapie (BED ³ 30 Gy) (relatieve risicoreductie 37% respectievelijk 57%). Dit was reeds aangetoond in de Uppsala trial (n=471) waarin preoperatieve therapie (5 x 5,1 Gy) werd vergeleken met postoperatieve radiotherapie (30 x 2 Gy met 2 weken rust na 40 Gy)³⁰⁰. De 'local failure' was hier 22% respectievelijk 33% (p=0,012) en de 5-jaaroverleving 43% resp. 37% (p=0,43). Ook de late morbiditeit van de patiënten in deze studie bleek minder gunstig voor postoperatieve radiotherapie in vergelijking tot preoperatieve radiotherapie en alleen chirurgie (41% versus 20% resp. 23%)⁸⁶.

De resultaten per stadium zijn in tabel 1 gepresenteerd. Een kanttekening die hierbij gemaakt kan worden is dat de stadiëring van rectumcarcinomen bij patiënten die preoperatieve radiotherapie ondergaan kan worden beïnvloed door het 'downstaging' effect van radiotherapie, waardoor deze groep niet geheel vergelijkbaar is met de groep patiënten die geen radiotherapie of postoperatieve radiotherapie hebben ondergaan⁴⁵.

Tabel 1 Effecten van pre- en postoperatieve radiotherapie met BED ³ 30 Gy op lokaal recidiefpercentage per Dukes stadium bij patiënten met resectabel rectumcarcinoom⁵⁷.

	Preoperatieve radiotherapie (n=2895)				Postoperatieve radiotherapie (n=1926)			
	Interventie	Controle	ARR	NNT	Interventie	Controle	ARR	NNT
Dukes A	3,5	10,4	6,9	14	0	0	NTB	NTB
Dukes B	9,8	19,8	10,0	10	10,4	13,8	3,4	29
Dukes C	12,9	27,3	14,4	7	13,1	21,0	7,9	13
Totaal	9,0	20,3	11,3	9	11,9	17,8	5,9	17

ARR = absolute risicoreductie, NNT = number needed to treat, NTB = niet te bepalen vanwege geringe patiëntaantallen.

Ook in de Uppsala trial, die niet in de review was meegenomen, werden effecten gezien in alle stadia; het lokaal recidiefpercentage na 5 jaar follow-up was 9% in de interventie en 12% in de controlegroep bij Dukes A rectumcarcinoom, 12% respectievelijk 31% bij Dukes B en 22% respectievelijk 40% bij Dukes C⁸⁶.

Het effect van preoperatieve radiotherapie op de overleving bij verschillende TNM stadia

De invloed van radiotherapie bij het rectumcarcinoom op de overleving is minder dan op de lokale controle. Figueredo berekende voor preoperatieve radiotherapie op basis van 14 trials een mortaliteitsrisico van 0,94 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,89-0,99)⁹⁷.

Overlevingsvoordeel werd alleen gezien bij radiotherapie met een BED ³ 30 Gy. In de review van de Colorectal Cancer Collaborative Group werd specifiek gekeken naar de effecten van preoperatieve radiotherapie met een BED ³ 30 Gy per stadium op de totale mortaliteit en kankerspecifieke mortaliteit (tabel 2).

Tabel 2 Effect van preoperatieve radiotherapie met BED ³ 30 Gy op mortaliteitspercentage per Dukes stadium bij patiënten met resectabel rectumcarcinoom (Colorectal Cancer Collaborative Group 2001⁵⁷).

	Sterfte door rectumcarcinoom	Sterfte door andere	Totale sterfte

	oorzaak					
	radiotherapie	controle	radiotherapie	controle	radiotherapie	controle
Dukes A	12	17	22	14	34	31
Dukes B	31	36	17	13	48	49
Dukes C	54	66	14	9	68	74
Totaal	33	42	18	12	51	54

Uit de tabel kan worden afgelezen dat de reductie van kankerspecifieke sterfte (5-12%) gepaard gaat met een toename in sterfte door andere oorzaken (4-8%). Dit leidt bij patiënten met Dukes A rectumcarcinoom tot een toename van de totale sterfte van 3%, terwijl bij patiënten met Dukes B en Dukes C de totale sterfte afneemt met 1 respectievelijk 3%. Ook in de meta-analyse van Camma (14 trials, 5974 patiënten) werd geen gunstig effect op de totale sterfte gevonden bij Dukes A rectumcarcinoom (Odds Ratio (OR) 0,84, 95% BI 0,58-1,21) in tegenstelling tot Dukes B (OR 0,67, 95% BI 0,52-0,88) en Dukes C (OR 0,76, 95% BI 0,59-0,97)⁴⁵.

Folkesson evalueerde de lange termijn effecten op de overleving bij 908 patiënten uit de Swedish Rectal Cancer Trial⁸². Na een mediane follow-up duur van 13 jaar bleek de overleving van de radiotherapiegroep significant hoger dan van de controlegroep die alleen chirurgie kreeg (38% respectievelijk 30%). De verschillen per stadium waren echter niet significant: stadium I 54% resp. 45%, stadium II 38% resp. 30%, stadium III 18% resp. 16%). De hypothese dat radiotherapie minder effectief zou zijn bij patiënten met stadium I kan niet worden bevestigd met de resultaten uit dit onderzoek.

Zijn er subgroepen van patiënten met rectumcarcinoom binnen bepaalde TNM stadia die meer of minder baat hebben van radiotherapie?

Invloed tumorhoogte

In drie trials werd gekeken naar de invloed van de tumorhoogte op het resultaat van de radiotherapie^{122 136 82}. Holm analyseerde het effect van de tumorhoogte bij de patiënten uit de Stockholm II trial (n=457)¹²². De tumorhoogte, uitgedrukt in afstand ten opzicht van de anale sfincter werd onderverdeeld in drie categorieën: ≤ 5 cm, 6-10 cm en > 10 cm. Preoperatieve radiotherapie (5x5Gy) bleek in alle groepen de kans op een lokaal recidief te verminderen: van 30 naar 20% bij tumoren ≤ 5 cm van de anus, van 25 naar 11% bij tumoren 6-10 cm van de anus en van 21 naar 5% bij tumoren > 10 cm van de anus verwijderd. Bij multivariate analyse was er geen interactie tussen de tumorhoogte en het effect van radiotherapie.

Kapiteijn onderzocht het effect van radiotherapie (5x5Gy) gecombineerd met een totale mesorectale excisie (TME) bij patiënten met resectabel rectumcarcinoom (n=1748)¹³⁶. Bij een follow-up duur van 2 jaar was het recidiefpercentage bij tumoren ≤ 5 cm van de anus 5,8 in de bestraalde groep en 10,0 in de niet-bestraalde groep. Voor tumoren 5,1-10 cm en > 10 cm van de anus waren de percentages 1,0 versus 10,1 respectievelijk 1,3 versus 3,8. Bij univariate analyse was alleen het verschil bij tumoren 6-10 cm van de anus significant. Uit de multivariate analyse, met correctie van andere variabelen zoals het tumorstadium, bleek dat de tumorhoogte een onafhankelijke invloed had op het effect.

Ook in de analyse van Folkesson van patiënten uit de Swedish Rectal Cancer Trial (n=908) was er bij alle tumorhoogten een reductie van het lokaal recidiefpercentage te zien bij patiënten die preoperatieve radiotherapie (5 x 5 Gy) kregen (≤ 5 cm: 10% vs 27%; 6-10 cm: 9% vs 26%; >10 cm: 8% vs 12%), waarbij het verschil bij tumoren > 10 cm van de anus niet significant was⁸². Hierbij werd echter geen multivariate analyse verricht. Van belang is hierbij op te merken dat alleen in de Nederlandse trial TME chirurgie werd verricht¹³⁶, in de overige trials werd conventionele chirurgie verricht. De resultaten van de genoemde drie studies zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 3 Effect van tumorhoogte op lokaal recidiefkans bij preoperatieve radiotherapie

Referentie	Aantal patiënten	Follow-up duur	Tumorhoogte	Lokaal recidiefpercentage	
				Interventie	Controle
Holm 2001 ¹²²	457	5 jaar	≤ 5 cm 6 - 10 cm	20 11	30 25

			> 10 cm	5	21
Kapiteijn 2001 ¹³⁶	1748	2 jaar	≤ 5 cm	5,8	10,0 (NS)
			5,1 - 10 cm	1,0	10,1
			> 10 cm	1,3	3,8 (NS)
Folkesson 2005 ⁸²	908	5 jaar	≤ 5 cm	10	27
			6 - 10 cm	9	26
			> 10 cm	8	12(NS)

Invloed circumferentiële resectie marge (CRM)

Marijnen onderzocht de invloed van de CRM op het effect van radiotherapie bij 1318 patiënten¹⁶⁷. Patiënten in de chirurgie arm kregen postoperatieve radiotherapie indien de CRM positief was. De compliance was hierbij slechts 47%. Hoewel preoperatieve radiotherapie bij alle tumormarges een reductie gaf van het lokaal recidiefpercentage (≤ 1 mm: 9,3% vs. 16,4%; 1,1-2 mm: 0% vs 14,9%; > 2 mm: 0,9% vs. 5,8%) was het effect bij positieve circumferentiële marges (≤1 mm) niet significant (p=0,08). In de groep patiënten met een positieve CRM die postoperatieve radiotherapie kregen was er geen verschil in lokaal recidiefpercentage ten opzichte van de CRM positieve patiënten die niet postoperatief bestraald werden (17,3% vs. 15,7%).

Bij welke groepen patiënten is gecombineerde radiotherapie en chemotherapie (CRT) geïndiceerd?

Afkortingen

5-FU 5-fluorouracil

5-FU/LV 5-fluorouracil met leucovorin (folinezuur)

LEV levamisole

De Australische richtlijn (NHMRC 2005) bespreekt 3 RCT's over preoperatieve CRT, 10 RCT's over postoperatieve CRT en 1 RCT²²⁸ die pre- en postoperatieve CRT heeft vergeleken. In vier oudere trials werd ook semustine onderzocht dat inmiddels niet meer wordt toegepast. Voorts zijn dit jaar de resultaten gepubliceerd van drie trials^{29 41 91}.

Preoperatieve chemoradiotherapie (CRT)

Twee studies lieten geen significante verschillen zien van CRT ten opzichte van preoperatieve radiotherapie alleen^{30 41}. Hierbij moet worden opgemerkt dat in de trial van Bujko 5x5 Gy werd vergeleken met 50,4 Gy en chemotherapie. In twee andere recent gepubliceerde studies met grotere aantallen patiënten met T3 en T4 resectabel rectumcarcinoom, met of zonder positieve klieren bleek toevoeging van chemotherapie tot een significante vermindering van de lokaal recidiefkans te leiden (8 vs 16% en 9 vs 17%; number needed to treat = 12)^{29 91}. Er werd geen verbeterde overleving gezien. CRT ging in deze trials wel gepaard met significant meer bijwerkingen (graad 3 en 4 toxiciteit: 14 vs 7% en 15 vs 3%; number needed to harm = 14 resp 8).

Postoperatieve chemoradiotherapie (CRT)

Tveit (n=144) onderzocht de effecten van CRT (met bolus 5-FU) ten opzichte van chirurgie²⁷². Na 5 jaar werden er significant minder lokale recidieven gevonden na CRT (12% versus 20%, p=0,01) maar er werd geen significant effect gevonden op de overleving. Toevoeging van leucovorin aan 5-FU bleek niet tot betere resultaten te leiden en gaf meer bijwerkingen^{262 84}. Cafiero (n=218) onderzocht de effecten van CRT met 5-FU en LEV ten opzichte van alleen radiotherapie⁴³. Er werden geen significante effecten gevonden, mogelijk mede door het hoge uitvalspercentage door bijwerkingen van de chemotherapie. Lee (n=308) onderzocht het verschil tussen vroege (op de 1^e dag van de 1^e kuur) en late radiotherapie (op de 1^e dag van de 3^e kuur) in combinatie met chemotherapie¹⁵⁶. Vroege radiotherapie leidde na 4 jaar tot een lager recidief percentage (23% versus 38%, p=0,047) en een hogere ziektevrije overleving 81% versus 70%, p=0,043) maar gaf geen verbetering van de totale overleving (84% versus 82%).

Wolmark (n=694) onderzocht het effect van CRT ten opzichte van chemotherapie alleen. Het lokale recidiefpercentage na 5 jaar was lager (13% versus 8%, p=0,02), maar er werden geen effecten gezien op de overleving²⁸⁷.

Preoperatieve versus postoperatieve CRT

In de studie van Sauer werd preoperatieve CRT vergeleken met postoperatieve CRT voor patiënten met en T3/T4 of N+ rectumcarcinoom (n=823)²²⁸. Er werden een lager recidiefpercentage (6 versus 13%) en minder bijwerkingen gevonden in de preoperatieve arm, maar geen verbeterde overleving. In geen van de

gerapporteerde studies werden significante verschillen gevonden tussen subgroepen van patiënten.

Conclusies:

Het effect van peri-operatieve radiotherapie op de lokale controle bij verschillende TNM stadia

Bij patiënten met een resectabel rectumcarcinoom geldt dat:

- preoperatieve radiotherapie met een biologisch effectieve dosis ≥ 30 Gy de kans op een lokaal recidief vermindert in alle stadia (TNM I-III).

Niveau 1: A1 Colorectal Cancer Collaborative Group 2001⁵⁷

- postoperatieve radiotherapie met een biologisch effectieve dosis ≥ 30 Gy de kans op een lokaal recidief vermindert, doch dit is alleen voldoende onderzocht bij patiënten met stadium II en III tumoren.

Niveau 1: A1 Colorectal Cancer Collaborative Group 2001⁵⁷

- het aannemelijk is dat preoperatieve radiotherapie met een biologisch effectieve dosis ≥ 30 Gy de kans op een lokaal recidief effectiever vermindert dan postoperatieve therapie met dezelfde dosis.

Niveau 2: A2 Colorectal Cancer Collaborative Group 2001⁵⁷

Het effect van preoperatieve radiotherapie op de overleving bij verschillende TNM stadia

Preoperatieve radiotherapie met een biologisch effectieve dosis ≥ 30 Gy resulteert in een significante daling van de kankerspecifieke sterfte in alle stadia (TNM I-III).

Niveau 1: A1 Colorectal Cancer Collaborative Group 2001⁵⁷

Het is aannemelijk dat preoperatieve radiotherapie met een biologisch effectieve dosis ≥ 30 Gy ook een gunstig effect heeft op de totale overleving voor patiënten met TNM stadium II en III.

Niveau 2: B Colorectal Cancer Collaborative Group 2001⁵⁷; Folkesson 2005⁸²

Zijn er subgroepen van patiënten met rectumcarcinoom binnen bepaalde TNM stadia die meer of minder baat hebben van radiotherapie?

Er zijn aanwijzingen dat preoperatieve radiotherapie effect heeft op het lokaal recidief percentage, ongeacht de tumorhoogte.

Niveau 2: B Holm 2001¹²²; Kapiteijn 2001¹³⁶; Folkesson 2005⁸²

Er zijn aanwijzingen dat zowel kortdurende preoperatieve- als conventionele postoperatieve radiotherapie weinig effectief zijn bij positieve circumferentiële marges (≤ 1 mm).

Niveau 3: B Marijnen 2003¹⁶⁷

Bij welke groepen patiënten is gecombineerde radiotherapie en chemotherapie (CRT) geïndiceerd?

Er zijn aanwijzingen dat de toevoeging van chemotherapie aan preoperatieve radiotherapie tot een lager lokaal recidiefpercentage leidt dan radiotherapie alleen in patiënten met een T3/T4 of N+ tumor. Effecten op de overleving zijn hierbij niet aangetoond.

Niveau 2: A2 Bosset 2006²⁹; Gerard 2006⁹¹

Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve gecombineerde radio- en chemotherapie (met 5-FU) tot een lager recidiefpercentage leidt dan radio- of chemotherapie alleen. Effecten op de overleving zijn hierbij niet aangetoond.

Niveau 2: A2 Tveit 1997²⁷²; Wolmark 2000²⁸⁷

Er zijn aanwijzingen dat preoperatieve CRT een lager recidiefpercentage en minder bijwerkingen geeft dan postoperatieve CRT.

Niveau 2: A2 Sauer 2004²²⁸

Het is onduidelijk welke patiëntengroepen met rectumcarcinoom het meeste baat zouden kunnen hebben van CRT.

Niveau 4

Overwegingen:

Het effect van peri-operatieve radiotherapie op de lokale controle bij verschillende TNM stadia

Bij de bespreking van deze resultaten moet er rekening mee gehouden worden dat de Nederlandse TME trial de enige studie is waarbij gestandaardiseerde TME chirurgie is gebruikt ¹³⁶ ¹⁶⁷. De absolute

risicoreductie per stadium is in deze studie beduidend lager dan in voornoemde meta-analyses: 0,2%, 4,7% en 10,7% voor stadium I, II en III respectievelijk. In de recent gepresenteerde MRC-CR07 studie, eveneens met TME chirurgie, waarbij 5x5 Gy preoperatief vergeleken werd met postoperatieve chemoradiatie voor patiënten met een positieve marge, werden soortgelijke absolute risicoreducties gezien met 3%, 6% en 8% respectievelijk voor stadium I, II en III ²³⁴. Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat radiotherapie achterwege gelaten kan worden voor stadium I (T1-T2,N0) patiënten. Aangezien het diagnostisch lastig blijft een T2 van een T3 tumor te onderscheiden, is besloten radiotherapie alleen achterwege te laten voor T1N0 tumoren.

Voor zowel preoperatieve als postoperatieve radiotherapie geldt dat er naast een verbeterde lokale controle ook een toename in bijwerkingen wordt gezien. Verschillende studies laten zien dat perineale wondgenezingsstoornissen toenemen en dat op lange termijn defaecatie en seksuele stoornissen kunnen optreden ^{167 299 298}. In de Nederlandse TME studie neemt de incidentie van incontinentie voor ontlasting toe van 40% bij onbestraalde patiënten tot 60% bij bestraalde patiënten. Voor seksuele problemen zijn deze getallen 56% versus 68% bij mannen en 15% versus 22% bij vrouwen. Bij de besluitvorming over bestraling dienen de voor- en nadelen van radiotherapie dan ook zorgvuldig tegen elkaar afgewogen te worden en met de patiënt besproken te worden.

Het effect van preoperatieve radiotherapie op de overleving bij verschillende TNM stadia

De daling in kankerspecifieke sterfte na preoperatieve radiotherapie wordt teruggezien in een verbeterde totale overleving voor stadium II en III. Uit tabel 2 (zie literatuurbespreking) valt echter ook af te lezen dat radiotherapie gecorreleerd is met een toegenomen mortaliteit door andere oorzaken. Dit kan ten dele verklaard worden door de in het verleden gebruikte inferieure bestralingstechnieken. Door de meer geavanceerde technieken van tegenwoordig, mag verwacht worden dat deze radiotherapiegerelateerde sterfte beduidend is afgenomen. Daar staat tegenover dat door de introductie van de TME chirurgie de absolute reductie in lokaal recidieven is afgenomen, waardoor een overlevingseffect lastiger te detecteren is.

Zijn er subgroepen van patiënten met rectumcarcinoom binnen bepaalde TNM stadia die meer of minder baat hebben van radiotherapie?

Met betrekking tot tumorhoogte

In de recent gepresenteerde MRC-CR07 studie werd voor alle tumorhoogten een reductie van het lokaal recidief gezien na preoperatieve radiotherapie. Voor tumoren van 0-5, 5,1-10 cm en > 10 cm van de anus waren de percentages 6,0% vs 10,0%; 5,0% versus 10,0% en 1,0% versus 16,0% respectievelijk. Hierbij moet worden opgemerkt dat in de groep > 10 cm de meeste tumoren zich tussen de 10 en 12 cm bevonden. In een Duitse studie waarbij preoperatieve chemoradiatie werd vergeleken met postoperatieve chemoradiatie, werd in de patiënten met een tumor > 10 cm van de anus een identiek lokaal recidief percentage gevonden als in patiënten met een tumor tussen 5 en 10 cm ²²⁹. Van belang is hierbij op te merken dat de bepaling van de afstand van de tumor tot de anale sfincter bijzonder lastig is. Gezien deze overwegingen lijkt het dan ook niet raadzaam radiotherapie weg te laten bij alle tumoren boven de 10 cm. Bij kleine tumoren (T2, kleine T3) zonder lymfklieren zou het overwogen kunnen worden. Gezien de lastige afweging van de bepaling van de tumorhoogte, moet dit in een multidisciplinair overleg besproken worden. Uiteraard speelt ook de keuze van de patiënt hierbij een belangrijke rol.

Met betrekking tot positieve circumferentiële resectie marge (CRM)

De recent gepresenteerde MRC-CR07 studie is de enige gerandomiseerde trial, naast de TME studie, waarin gestandaardiseerde pathologie is gebruikt om de CRM te bepalen. In deze studie kregen patiënten met een positieve CRM postoperatief chemoradiatie indien zij niet preoperatief bestraald waren. Het recidief percentage in CRM positieve patiënten bedroeg 16% voor de preoperatieve groep en 23% voor de postoperatieve groep.

Kortdurende preoperatieve radiotherapie lijkt derhalve iets beter effect te hebben voor patiënten met een positieve CRM dan postoperatieve (chemo)radiotherapie. Het recidiefpercentage is echter dusdanig hoog, dat 5x5 Gy niet het radiotherapie schema van keuze is. Verschillende studies hebben inmiddels aangetoond, dat bij tumoren waarbij de CRM bedreigd is, het lokaal recidiefpercentage daalt wanneer als gevolg van neoadjuvante therapie een negatieve CRM wordt verkregen bij chirurgie. Hoewel er geen gerandomiseerde data zijn, lijkt een conventioneel radiotherapieschema (gecombineerd met chemotherapie) waarbij downstaging optreedt, voor deze patiënten dan ook geïndiceerd.

Bij welke groepen patiënten is gecombineerde radiotherapie en chemotherapie (CRT) geïndiceerd?

Een probleem bij het beoordelen van trials met chemoradiatie is dat de definitie van locally advanced tumoren kan variëren. In de meeste studies worden alle T3 en T4 tumoren als locally advanced

beschouwd, evenals tumoren waarbij er positieve lymfklieren aanwezig lijken te zijn. Aangezien de TME trial heeft aangetoond dat een kortdurend preoperatief schema een goede lokale controle geeft in stadium III tumoren, wordt geadviseerd de definitie van locally advanced tumoren te beperken tot T4 tumoren of T3 tumoren waarbij de CRM op preoperatieve MRI bedreigd is. Indien bij preoperatieve diagnostiek sprake lijkt van 4 of meer positieve lymfklieren (cN2 ziekte), moet dit ook als locally advanced beschouwd worden.

5-FU in combinatie met leucovorin (LV) is het schema wat in alle recente, gerandomiseerde studies is gebruikt voor locally advanced rectum carcinomen. Er zijn echter verschillende fase I en II studies, die capecitabine (een oraal 5-FU analogon) hebben gebruikt als radiosensitiser. Al deze studies hebben een dosis van minimaal 50.4 Gy toegediend, met verschillende doseringsschema's van capecitabine. De toxiciteit in deze studies was acceptabel en lijkt niet groter dan bij toediening van intraveneuze 5-FU. Gezien de logistieke voordelen (eventueel thuisbehandeling in plaats van ziekenhuisopname) wordt dan ook geadviseerd om bij chemoradiatie capecitabine 825 mg/m² b.i.d. te gebruiken.

Bij het niet primair resectabele rectumcarcinoom, waarbij na chemoradiatie een radicale resectie niet mogelijk lijkt, wordt in de literatuur de mogelijkheid van intraoperatieve radiotherapie (of brachytherapie) beschreven. Hoewel niet gerandomiseerd, is in een aantal studies een goed resultaat behaald met behulp van deze technieken. Indien na eerdere behandeling met chemoradiatie, preoperatief een radicale resectie niet mogelijk lijkt, kan intra-operatieve radiotherapie of brachytherapie een toegevoegde waarde hebben voor de lokale controle.

Chirurgie

Literatuurbespreking:

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

Plaats van lokale excisie

Aanbevelingen:

Wanneer er preoperatief sprake is van een T1-rectumcarcinoom, op basis van bipten en endorectale echografie, is locale excisie een goed alternatief.

Indien locale excisie van een rectumcarcinoom wordt overwogen, is TEM de methode van keuze. Bij relatief kleine en distaal gelegen rectumcarcinomen kan TAE overwogen worden.

Voor het goed tot matig gedifferentieerde rectumcarcinoom stadium T1 zonder lymfangio- of vaso-invasieve groei (T1 G1/2L0/V0), en geëxcideerd met tumorvrije marges, kan volstaan worden met locale excisie.

Ter bepaling van tumorvrije marges na locale resectie, dient nauwkeurig pathologisch onderzoek plaats te vinden.

Wanneer er na TEM sprake blijkt van een hoger stadium dan T1G1/2L0/V0 rectumcarcinoom dient er additioneel een TME uitgevoerd te worden, voorafgegaan door 5 x 5 Gy radiotherapie.

Reëxcisie kan overwogen worden indien de locale resectie techniek geen tumorvrije marges heeft weten te bereiken, echter alleen indien er sprake is van een T1G1/2L0V0 rectumcarcinoom.

Gedurende de follow-up na locale excisie van een rectumcarcinoom dient, gecombineerd met het vigerende follow-up schema na TME, de eerste 2 jaar elke 3 maanden een rectoscopie, gecombineerd met endorectale echografie plaats te vinden.

Locale excisie van rectumcarcinomen met curatieve intentie dient alleen plaats te vinden in ziekenhuizen waar adequate voorzieningen en expertise (TEM, rectoscopie, endorectale echografie, gestandaardiseerd pathologisch onderzoek) aanwezig zijn.

Literatuurbespreking:

Wanneer curatie van het rectumcarcinoom nagestreefd wordt, is totale mesorectale excisie (TME) de gouden standaard. Echter, kleine bekken chirurgie gaat gepaard met een niet onaanzienlijke mortaliteit, morbiditeit en verlies van kwaliteit van leven.

Er zijn meerdere chirurgische technieken beschreven waarmee locale excisie van het rectumcarcinoom mogelijk is. Locale excisie lijkt een aantrekkelijk alternatief, aangezien deze chirurgische techniek een stuk veiliger is dan TME. Zorg bestaat echter over de oncologische uitkomst na deze beperktere resecties. De oudste en meest toegepaste locale techniek is transanale excisie (TAE). Transanale endoscopische microchirurgie (TEM) is een recent ontwikkelde, minimaal invasieve techniek voor de locale resectie van rectumtumoren.

In de keuze van de locale techniek zijn een aantal factoren van belang. Allereerst dient de techniek in staat te zijn het rectumcarcinoom radicaal en met minimale morbiditeit te excideren. Een andere belangrijke factor is het inherente onvermogen van locale technieken om aanwezige locoregionale lymfkliermetastasen te excideren. Het met voldoende zekerheid preoperatief vaststellen van deze lymfkliermetastasen is moeilijk. Het gebruik van een locale techniek doet derhalve een groot beroep op de preoperatieve radiologische technieken ter uitsluiting hiervan.

Locale excisie voor T1 en T2 rectumcarcinomen

De wetenschappelijke interesse voor locale excisie van het rectumcarcinoom vindt haar oorsprong in de bevinding dat na radicale resectie van T1- en T2-rectumcarcinomen relatief weinig locoregionale lymfkliermetastasering en een relatief goede survival werd gevonden. Sinds 1996 zijn er 8 studies beschreven waarin een vergelijking werd gemaakt tussen locale excisie en meer radicale chirurgie van T1- en T2-rectumcarcinomen [286](#) [119](#) [11](#) [187](#) [173](#) [155](#) [77](#) [158](#). Slechts één studie betrof een prospectief gerandomiseerd onderzoek [286](#). Alle overige studies waren retrospectief van karakter. In alle studies werden patiënten onderzocht met T1-rectumcarcinomen. Daarnaast includeerden sommigen tevens patiënten met T2-rectumcarcinomen [173](#) [158](#). Bij alle studies was door de studieopzet in enige mate sprake van 'selectie-bias'. Daarnaast ondergingen subgroepen additionele chirurgie en adjuvante radiatie dan wel chemoradiatie op basis van wisselende criteria. Het is niet duidelijk in welke mate deze factoren het verschil in uitkomst mogelijk vertekenen. Er is bovendien veel onduidelijkheid en heterogeniteit ten aanzien van de follow-up. Onderlinge vergelijking van de studies en het trekken van conclusies op grond van de studies is derhalve erg lastig. Wel blijken in deze historische series van middels transanale excisie (TAE) geresecteerde rectumcarcinomen, de tumoren significant kleiner van omvang te zijn en dichter bij de anus gelegen ten opzichte van controlegroepen. Deze selectiebias is in de TEM-series minder pregnant aanwezig. Daarnaast blijkt, dat locoregionale recidivering na TAE van T1- rectumcarcinomen substantieel kan zijn met soms beperkte survival. Daarentegen, wordt locoregionale recidivering na TEM van T1-rectumcarcinomen in vergelijkbare mate gezien als die na de meer radicale TME-techniek. Locale resectie van T2-rectumcarcinomen geeft inacceptabel hoge lokaal recidief-percentages, leidend tot een significant lagere survival zowel na TAE als na TEM.

Radicaliteit na locale excisie

In 1990 beschreef Graham dat naast het T stadium ook radicaliteit van de resectie een bepalende factor was voor het optreden van locale recidieven. Bij radicaliteit was er slechts sprake van locale recidivering bij 6% van de tumoren. Bij microscopische irradicaliteit was dit bij 52% van de tumoren het geval [100](#). Quirke toonde duidelijk de waarde van intensief en uitgebreid, gestandaardiseerd histologisch onderzoek aan bij in opzet radicale excisies. Door dit intensievere onderzoek nam het percentage irradicale resecties toe van 12% naar 27%. Bovendien bleek er sprake van een sterke correlatie met het optreden van locale recidivering [209](#). Na TAE bleek het percentage irradicaliteit van 10% naar 29% te stijgen, nadat om andere redenen additioneel een TME was verricht en in het preparaat rest tumor weefsel werd aangetroffen, terwijl in eerste instantie na TAE de resectie als radicaal was afgegeven door de patholoog [110](#). In de prospectieve, multicentrische studie van Steele werd na TAE alleen tot follow-up besloten als beoordeling van de circumferentiële marge door een panel en volgens een vast protocol mogelijk was en de circumferentiële marge tumor vrij was [247](#). Dit leidde tot 3,4% locale recidieven en 87% overleving bij T1 rectumcarcinomen, niet verschillend van een controle groep na TME. Er vielen echter 26 van de 51 patiënten (51%) af, omdat de snijranden niet vrij of niet beoordeelbaar waren. Borschitz beschreef de resultaten na TEM bij 105 patiënten met een T1-rectumcarcinoom, waarbij de resecties ingedeeld werden aan de hand van microscopische radicaliteit van de resectieranden in R0 (negatieve snijvlakken), R1 (microscopisch positieve snijvlakken), $R \leq 1$ mm (afstand tussen snijvlakken en tumorweefsel ≤ 1 mm) en Rx (snijvlakken niet te beoordelen). Bij 84,5% bleek er sprake van R0, leidend tot 7 % locale recidieven. Als er sprake was van een R1, $R \leq 1$ mm of Rx resectie, bedroeg het lokale recidief percentage 46,1% [26](#).

De Graaf vond radicaliteit na TEM voor rectumcarcinomen stadium Tis-T3 met uitgebreid en gestandaardiseerd pathologisch onderzoek bij 91% ⁹⁹.

Recidivering en risicofactoren

Locoregionale lymfkliermetastasen worden bij 9-18% van de middels TME-gerececeerde T1-rectumcarcinoom aangetroffen ^{110 19 188}. Endorectale echografie, CT en MRI hebben allen aanzienlijke beperkingen ten aanzien van het aantonen dan wel uitsluiten van deze lymfkliermetastasen (zie hoofdstuk [diagnostiek rectumcarcinoom](#)). Meerdere histopathologische criteria van de primaire tumor zijn onderzocht naar hun voorspellende vermogen met betrekking tot de aan- of afwezigheid van lymfkliermetastasen. Graham beschreef naast het T-stadium en de microscopische radicaliteit van de resectieranden ook de differentiatiegraad als mogelijk prognostisch criterium ¹⁰⁰. Goede tot matige differentiatie (afgekort als G0/1) gaf significant minder frequent lokaal recidieven dan slecht gedifferentieerde tumoren (afgekort als G2). Daarentegen bleek de diameter van de tumor niet van invloed ¹⁰⁰. Afwezigheid van lymfangio- of vaso-invasieve groei (afgekort als L0/V0) werd door anderen ook als gunstige prognostische marker onderkend ²⁰². T1-tumoren met deze laag-risico factoren (G1/2 en L0/V0) vertoonden een veel lager lokaal recidief percentage na TEM dan T1-tumoren met minder gunstige factoren (6% versus 20%) ²⁶. In de studies, waarbij de TEM slechts bij deze laag-risico T1-rectumcarcinomen werd toegepast, waren de lokale recidief- en de survivalpercentages niet verschillend van die van de middels TME gerececeerde tumoren ^{158 119 286}. Hoog-risico T1-rectumcarcinomen geven na TEM inacceptabel hoge recidiefpercentages ¹¹⁹.

Keuze van lokale techniek

De TAE-techniek is ten opzichte van de TEM verreweg het meest frequent beschreven. Beide technieken zijn veilig, vrijwel zonder mortaliteit en met overwegend milde morbiditeit en, waarbij slechts incidenteel re-operatie noodzakelijk is al dan niet met het aanleggen van een tijdelijk stoma ^{155 286 119}. Omdat TEM meer dan TAE in staat is ook grotere en meer naar proximaal gelegen rectumcarcinomen radicaal te excideren, heeft deze techniek de voorkeur boven andere technieken. Alternatieve technieken zoals de transsacrale benadering volgens Kraske en de transsfincterische benadering volgens York-Mason zijn zeer beperkt beschreven, waarbij geen duidelijke toegevoegde waarde is gebleken. Daarom zijn zij buiten beschouwing gebleven.

Lokale excisie en adjuvante therapie

Slechts in zeer beperkte mate is tot op heden lokale excisie van rectumcarcinomen gecombineerd met adjuvante (neo-)adjuvante radiotherapie. De resultaten zijn veelbelovend maar meer bewijsvoering is nodig voordat de resultaten geïncorporeerd kunnen worden in een nationale richtlijn.

Follow-up na TEM voor rectumcarcinoom

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

Conclusies:

Lokale excisie voor T1 en T2 rectumcarcinomen

Na TEM van laag-risico T1-rectumcarcinomen lijken er geen verschillen te bestaan ten opzichte van TME voor wat betreft de 5-jaarspercentages van de totale postoperatieve overleving, de ziekte-specifieke overleving en het optreden van (lokale) recidieven. **Niveau 2:** B Winde 1996²⁸⁶; Heintz 1998 ¹¹⁹; Lee 2003¹⁵⁸

Alhoewel de literatuur geen consistent beeld laat zien, geeft TAE van T1 rectumcarcinomen minder gunstige resultaten vergeleken met meer radicale chirurgie voor wat betreft de 5-jaarspercentages voor totale overleving, ziektespecifieke overleving en het optreden van totale recidieven en lokale recidieven. **Niveau 2:** B Bentrem 2005¹¹; Nascimbeni 2004¹⁸⁷; Mellgren 2000¹⁷³; Endreseth 2005⁷⁷

Radicaliteit na lokale excisie

Positieve snijvlakken na lokale excisie van rectumcarcinomen leiden tot een hoger lokaal recidief percentage. Bij uitgebreid pathologisch onderzoek van de snijvlakken wordt een hoger percentage positieve snijvlakken gevonden.

Niveau 3: C Graham 1990¹⁰⁰; Steele 1999²⁴⁷; Hahnloser 2005¹¹⁰; Borschitz 2006²⁶

Keuze van locale techniek

TEM lijkt, in vergelijking met TAE, beter in staat T1-rectumcarcinomen met tumorvrije marges te excideren, ongeacht de diameter van de tumor en de afstand van de tumor vanaf de anus.

Niveau 3: B Bentrem 2005¹¹; Nascimbeni 2004¹⁸⁷; Mellgren 2000¹⁷³; Endreseth 2005⁷⁷; Winde 1996²⁸⁶; Heintz 1998¹¹⁹; Lee 2003¹⁵⁸; Steele 1999²⁴⁷; Borschitz 2006²⁶; de Graaf 2002⁹⁹

Overwegingen:

Ten aanzien van locale excisie van rectumcarcinomen blijkt de literatuur beperkt in omvang en in nivo. Wel valt af te leiden dat alle locale technieken veiliger zijn dan TME met betrekking tot de morbiditeit en mortaliteit. In vergelijking met TAE is TEM in staat ook grotere en meer proximale in het rectum gelegen rectum tumoren te excideren. Positieve snijvlakken zijn een significant prognostische factor voor het ontwikkelen van een lokaal recidief na locale resectie van een rectumcarcinoom. Na TAE worden vaker positieve snijvlakken gevonden dan na TEM. TEM lijkt dus een betere techniek om rectumtumoren met vrije marges te excideren dan TAE. En na TEM zal dus minder vaak een TME om technische of pathologische redenen moeten volgen.

Bij patiënten met stadium T1 tumoren moeten de indicaties voor TEM beperkt worden tot tot goed tot matig gedifferentieerde tumoren zonder lymfangio- of vaso-invasieve groei (G1/2,L0,V0). Dit leidt tot locale recidief- en overlevingspercentages die vergelijkbaar zijn met die na TME-chirurgie. Bij het T1 rectumcarcinoom zonder deze laag-risico factoren is het bewijs te beperkt om een uitspraak te doen of TEM voldoende oncologische controle geeft. Locale excisie als behandeling voor stadium T2 of hoger dient afgeraden te worden op grond van de inferieure oncologische resultaten vergeleken met TME.

Helaas is het vaak niet mogelijk op grond van preoperatief genomen bipten het risicoprofiel te bepalen. Afwezigheid van de laag-risico criteria (T1G1/2L0V0) in het TEM resectiepreparaat, dient dus te leiden tot een additionele TME-operatie. De resectie met TEM kan dan eigenlijk beschouwd worden als een groot bipt. Dientengevolge dient de TME-operatie voorafgegaan te worden door 5 x 5 Gy radiotherapie. Om het T1-stadium preoperatief correct vast te kunnen stellen, is het nemen van slechts een bipt niet voldoende en wordt geadviseerd een endorectale echografie te verrichten (zie [hoofdstuk diagnostiek](#)). Mede voor een adequate anatomische localisatie van de tumor kan dit preferentieel gecombineerd worden met een starre rectoscopie.

Ten aanzien van frequentie en wijze van follow-up zijn op grond van de literatuur geen uitspraken te doen. Uit casuïstiek lijkt bij intensieve follow-up met rectoscopie en endorectale echografie chirurgische behandeling van locale recidivering mogelijk. Alleen TEM voor hogere stadia dan laag-risico T1-rectumcarcinomen is onvoldoende. Literatuurgegevens over de combinatie van locale excisie en (neo-)adjuvante therapie zijn te beperkt voorhanden om een uitspraak over te kunnen doen binnen de kaders van richtlijn ontwikkeling.

TME

Aanbevelingen:

Het wordt aanbevolen radicale chirurgie voor het rectumcarcinoom uit te voeren volgens de TME principes.

Bij distaal gelegen tumoren kan een laag anterieure resectie overwogen worden als een distale marge van 1-2 cm verkregen kan worden. Bij proximale gelegen rectumcarcinomen kan resectie van het distale mesorectum achterwege gelaten worden als een distale marge van 5 cm aangehouden wordt.

Het wordt aanbevolen het toepassen van een Abdomino Perineale Resectie (APR) of Laag Anterieure Resectie (LAR) bij behandeling van het rectumcarcinoom te baseren op een preoperatieve analyse van de tumorhoogte, het T-stadium (bij distale tumoren), de co-morbiditeit, de leeftijd van de patiënt, de preoperatieve sfincterfunctie en de voorkeur van de patiënt.

Literatuurbespreking:

Radical chirurgische resectie is de basis van de curatieve behandeling van het rectumcarcinoom. Er bestaan in principe twee radicale chirurgische strategieën: de abdominoperineale resectie en de (laag)

anterior resectie. In dit hoofdstuk komen de overwegingen en evidence aan de orde die kunnen helpen een keus te maken tussen de beide operaties. Buiten bestek van dit hoofdstuk blijft de transanale excisie of de transanale endoscopische microchirurgie en de meer uitgebreide resecties die geïndiceerd kunnen zijn bij locally advanced of recidief tumoren zoals de totaal exenteratie, de achterste exenteratie of de partiële sacrumresectie.

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

Na de invoering van de TME, in Nederland rond 1995, is geopperd een gerandomiseerde trial te organiseren waarbij de TME vergeleken zou moeten worden met de daarvoor gangbare conventionele resectie. Deze laatste benadering kenmerkt zich door een stompe resectie van het rectum, veelal zonder direct zicht. Deze operatie was geassocieerd met resectiepreparaten van slechtere kwaliteit, waarbij de circumferentiële marge vaak niet vrij was. Een randomisatie tussen deze twee chirurgische technieken bleek al snel niet haalbaar. De belangrijkste reden is dat chirurgen die zich de TME hadden eigen gemaakt niet meer terug wilden naar de conventionele technieken. Daarnaast bestond er niet de geringste twijfel over het oncologische nut van de TME.

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

In 18 van de 19 studies was Totale Mesorectale Excisie (TME) geassocieerd met reductie van lokale recidieven, verbeteringen werden zowel in lage als hogere kwaliteit studies gezien. In 12 studies werd overleving bestudeerd, waarvan in nagenoeg alle studies een verbetering werd geconstateerd. De studies die werden beoordeeld leken een sterke associatie te tonen tussen TME en minder morbiditeit en lokale recidieven voor tumoren in het onderste tweederde deel van het rectum. Voor een uitvoeriger bespreking van de literatuur wordt verwezen naar de evidence review in de richtlijn van NICE [192](#).

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

In 4 van de 11 artikelen werd de prevalentie van distale intramurale tumorinvasie onderzocht; deze werd aangetoond bij 3.8% tot 15% van de patiënten, met maxima uiteenlopend van < 1 cm tot 2.4 cm (bij de studie met het hoogste maximum had 0.5% van de patiënten meer dan 1 cm distale intramurale tumorinvasie).

In de studies van Kwok, Moore, Stocchi en Bozetti werd onderzocht de relatie tussen de distale resectiemarge en het lokaal recidief en/of overleving [152](#) [196](#) [249](#) [34](#) (zie tabel). Het betrof hier patiëntenseries, zonder vergelijking met een controlegroep. In geen van deze 4 studies werd een verband gevonden tussen de distale resectiemarge en het lokaal recidief en/of overleving. In de studie van Bozetti werd een niet-systematische literatuur-review verricht naar de relatie tussen de distale resectiemarge en het lokaal recidief [34](#). Bij 3 van de 6 studies opgenomen in deze review werd wel een verband gevonden tussen de distale resectiemarge en het lokaal recidief; het ging echter om univariate analyses zonder correctie voor tumorsite, tumordifferentiatie, stadium, etc.

In acht van de 11 artikelen wordt een uitspraak gedaan over de distale resectiemarge; 7 hiervan noemen een marge tussen 1 en 2 cm als adequaat.

Studies naar de relatie tussen distale resectiemarge en lokaal recidief en/of overleving

Naam eerste auteur en jaartal	Aantal patiënten	Uitkomstmaat	Resultaten
Bozetti 1997 34	87	Lokaal recidief en overleving in relatie tot distale resectiemarge (< 1 cm, 1-2 cm, en > 2 cm)	geen verband
Kwok 1996 152	55	Overleving in relatie tot distale marge (≤ 3 cm vs. > 3 cm)	geen verband
Moore 2003 196	94	Lokaal recidief en overleving in relatie tot distale resectiemarge (≤ 1 cm vs. > 1 cm, en ≤ 2 cm vs. > 2 cm)	geen verband

Stocchi 2001 249	673	Lokaal recidief en overleving in relatie tot distale resectiemarge (< 1 cm, 1-2 cm, en > 2 cm)	geen verband
----------------------------------	-----	--	--------------

Het verschil in effectiviteit van LAR in vergelijking met APR op de kwaliteit van leven bij patiënten met een rectumcarcinoom.

Er zijn een aantal overwegingen die meespelen in de keus om een abdominoperineale resectie (APR) of laag anterior resectie (LAR) uit te voeren. Indien het technisch mogelijk is een lage anastomose te maken zal dat vaak de voorkeur verdienen om zo een permanent colostoma te vermijden. Indien echter de tumor tot vlak bij of in de anale sfincter groeit zal het niet mogelijk zijn een radicale resectie te doen met behoud van de anus. In zo'n geval is het onmogelijk een LAR uit te voeren.

Een LAR kent helaas ook zijn problemen. De incidentie van naadlekkage ligt rond de 10 procent, en gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en zelfs mortaliteit. De kans op naadlekkage wordt groter indien de patiënt oud is of ernstige co-morbiditeit heeft. In zo'n geval kan het daarom verstandig zijn niet een anastomose aan te leggen.

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

Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar deze interventies. Er zijn retrospectieve studies, waarin een vergelijking achteraf wordt gemaakt tussen APR en LAR. De studies laten geen klinisch relevant of significant verschil zien tussen beide interventies met betrekking tot kwaliteit van leven (KvL) [201](#) [108](#) [85](#).

Conclusies:

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

Er zijn aanwijzingen dat TME vergeleken met conventionele resectie is geassocieerd met vermindering van lokale recidieven en verbetering van de overleving voor tumoren in het onderste tweederde deel van het rectum.

Niveau 3: C NICE richtlijn 2004 [192](#)

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

Er zijn aanwijzingen dat de distale resectiemarge niet van invloed is op het lokaal recidiefpercentage en/of de overleving.

Niveau 3: C Bozetti 1997 [34](#); Kwok 1996 [152](#); Moore 2003 [196](#); Stocchi 2001 [249](#)

Een distale resectiemarge van 1-2 cm wordt als adequaat gezien.

Niveau 4: C Bozetti 1997 [34](#); Kwok 1996 [152](#); Shirouzou 1995 [238](#); Ueno 2004 [274](#); Zhao 2005 [290](#); D Guillem 2003 [106](#); Simon 2001 [240](#)

Het verschil in effectiviteit van LAR in vergelijking met APR op de kwaliteit van leven bij patiënten met een rectumcarcinoom.

Er zijn geen aanwijzingen dat er verschil is tussen LAR en APR met betrekking tot kwaliteit van leven.

Niveau 3: C Pachler 2005 [201](#); Guren 2005 [108](#); Frigell 1990 [85](#)

Overwegingen:

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

Naadlekkage werd vaker gerapporteerd na de introductie van TME, hoewel twee studies opmerkten dat de incidentie daalde bij het meer ervaren worden van chirurgen [48](#) [190](#).

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

De werkgroep is van mening dat het genoeg nemen met een distale marge van 1 tot 2 cm geldt voor een totale mesorectale excisie, waarbij het gehele mesorectum tot vlak boven de sfincter wordt geresceerd. In het geval van een tumor gelegen in het proximale rectum, dus boven de omslagplooï, is het niet nodig het mesorectum geheel te reseceren. Er kan in zo'n geval genoeg genomen worden met een distale marge van 5 cm. Dit neemt niet weg dat de resectie volgens de principes van de TME uitgevoerd dient te worden zoals beschreven in literatuurbespreking. Een radicale resectie, met een circumferentiële marge van

minstens 1 mm blijft de essentie van de chirurgie voor het rectumcarcinoom.

Het verschil in effectiviteit van LAR in vergelijking met APR op de kwaliteit van leven bij patiënten met een rectumcarcinoom.

Uit de literatuur blijkt dat prognose van patiënten met een laag rectumcarcinoom na abdominoperineale resectie slecht is. Dit blijkt onder andere uit de Nederlandse TME studie [186](#). Lage rectumcarcinomen (0 tot 5 cm van de anus) waarvoor een Abdomino Perineale Resectie (APR) verricht wordt zijn geassocieerd met een hoog percentage positieve circumferentiële marges, met een hoog lokaal recidief percentage en een slechtere overleving. De perineale resectie werd in 64% van de gevallen uitgevoerd op de sfincter en in de resterende 36% in de sfincter of op de mucosa. Het is waarschijnlijk dat het grotere percentage positieve circumferentiële marges en de slechtere resultaten van laag gelegen rectumcarcinomen bepaald worden door de anatomie van het distale rectum. De mesorectale vetlaag dunt hier namelijk uit waardoor de resectie in het TME vlak zich als vanzelf tot op de muscularis van het rectum laat leiden. De laatste jaren wordt gepleit voor een abdominoperineale resectie waarbij het mesorectale vlak geheel distaal niet meer wordt geopend. De perineale resectie wordt dan ruimer uitgevoerd waarbij de musculus levator ani vlak bij zijn insertie aan de musculus obturatorius wordt doorgenomen. Zo ontstaat een preparaat met ruimere marges rond de tumor. Deze techniek wordt wel de 'cilinder' TME genoemd, omdat de traditionele taillering van het preparaat bij de sfincter achterwege blijft [70](#).

Laparoscopische chirurgie

Aanbevelingen:

Laparoscopische chirurgie voor het **coloncarcinoom** kan veilig worden toegepast met ten minste 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) en 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 colon chirurgie. 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 [126](#).

Vele individuele studies [153](#) [233](#) [246](#) 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 [54](#) [63](#) [59](#).

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 [153](#) [160](#) [233](#) en een kortere opnameduur (WMD = 2.6 dagen; 95% BI 2.0-3.1), gebaseerd op vier studies [59](#) [153](#) [233](#) [291](#). 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 3 studies [153](#) [160](#) [278](#); een toename van het risico op anastomotische lekkages (gepoolde RR = 1.13; 95% BI 0.74 - 1.73), gebaseerd op zeven studies [54](#) [59](#) [115](#) [140](#) [153](#) [160](#) [253](#) [291](#); en een lichte afname van het risico op operatieve en 30-daagse sterfte (gebaseerd op 3 studies: [59](#) [63](#) [140](#), alhoewel deze verschillen niet significant waren.

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 [63](#) [68](#) [135](#) [153](#) [160](#) [291](#) die opgenomen werden in de meta-analyse voor totale overleving. 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 [6](#) [63](#) [68](#) [135](#) [153](#) [160](#) [246](#) in een gepoolde (niet significante) RR van 0.92 (95% BI 0.74 -1.14).

Conversie

Er werden maar 3 studies geïdentificeerd die afzonderlijke uitkomsten rapporteerden voor patiënten die gerandomiseerd waren in de laparoscopie groep, maar die conversie ondergingen naar open chirurgie [68](#) [54](#) [135](#). 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 urineweg infecties; 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 [54](#) [59](#) [153](#) [253](#) en 1.25 (95% BI 0.63 -2.46) voor rectumcarcinoom gebaseerd op twee studies [54](#) [291](#).

Stadiëring

In het rapport werden 2 RCT's [63](#) [160](#) geïdentificeerd waarin een subgroepanalyse werden gepresenteerd voor het stadium van kanker en totale overleving. 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 van goede kwaliteit uit 2000 van Vardulaki geupdate met 12 recente RCT's [213](#) [276](#). 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 7 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 inclusiecriteria [37](#). 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 hoger kosten. Er werden geen resultaten voor Kwaliteit van leven (KvL) gerapporteerd.

Conclusies:

Korte termijnresultaten

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 2005¹⁸³; Reza 2006²¹³; A2 Breukink 2006³⁷

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

Niveau 1: A1 Reza 2006²¹³; A2 Breukink 2006³⁷

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 2004¹⁶⁰

Lange termijnresultaten

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

Niveau 1: A1 Murray 2005¹⁸³; Reza 2006²¹³

Conversie

Er lijkt 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 leek hetzelfde te zijn.

Niveau 1: A1 Murray 2005¹⁸³

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 ¹⁸³.

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 (met name 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 ²⁵⁴. 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 ³⁷. Dit is voor de werkgroep reden geweest om de aanbevelingen voor de behandeling met laparoscopie van het rectumcarcinoom terughoudend te formuleren.

Centralisatie van T4 en lokaal recidief

Aanbevelingen:

Centralisatie van T4 en lokaal recidief

T4- en lokaal recidief rectumcarcinomen dienen in een centrum met voldoende expertise op dit gebied behandeld te worden.

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

Om verder te komen met de inzichten over de behandeltechnieken zal een transparante registratie opgezet moeten worden en rapportage van behandelresultaten in brede zin op reguliere basis moeten plaatsvinden. Bij de onderbouwing van de centrumfunctie zal adequate registratie en rapportage gerealiseerd moeten worden.

Literatuurbespreking:

Centralisatie van T4 en lokaal recidief

De behandeling van het voortgeschreden T4 rectumcarcinoom en het lokaal recidiverende rectumcarcinoom leent zich niet voor prospectief gerandomiseerde studies. Het ontbreken van adequate diagnostiek middels een MRI in de voorgaande jaren, waardoor selectie van patiënten niet mogelijk was, is hier gedeeltelijk debet aan. Verder is het feit dat het om zeldzame tumoren gaat een belemmerende factor. De resultaten die in het verleden gepubliceerd zijn, zijn moeilijk vergelijkbaar, maar komen nagenoeg allemaal uit centra, gespecialiseerd in de behandeling van deze tumoren en laten een verbetering ten opzichte van population-based data zien.

In dit hoofdstuk wordt vooral ingegaan op de vraag in hoeverre centralisatie van de behandeling van T4- en lokaal recidief rectumcarcinomen gewenst is. Argumenten om de gehele of een deel van de behandeling te centraliseren zijn de noodzaak van bijzondere ervaring en expertise om met zo weinig mogelijk schade een optimaal resultaat te bereiken. Daarnaast moet de aandoening in een dergelijk lage frequentie voorkomen dat niet verwacht kan worden dat deze expertise zonder gecentraliseerde aanpak ontwikkeld kan worden. Wat betreft het T4-rectumcarcinoom en het lokaal recidief rectumcarcinoom wordt aan deze voorwaarden voldaan. Er zijn overeenkomsten, maar ook belangrijke verschillen tussen het T4-rectumcarcinoom en het lokaal recidiverend rectumcarcinoom en daarom zullen zij ook apart besproken worden. Vanwege het ontbreken van literatuur, zijn de overwegingen uitsluitend gebaseerd op consensus binnen de werkgroep.

T4-rectumcarcinoom

Met de MRI is het mogelijk om de relatie van een rectumtumor ten opzichte van de mesorectale fascie vast te stellen. Wanneer op de MRI sprake is van een meer dan focale ingroei in de mesorectale fascie (in principe nog te beschouwen als een voortgeschreden T3 tumor), moet de kans op reeds aanwezige doorgroei in de perirectale structuren verwogen worden (in dat geval te beschouwen als vroege T4). Herevaluatie door middel van MRI na langdurige voorbehandeling met radio(-chemotherapie) kan helpen om tussen een T3 en T4 te differentiëren. Indien er sprake is van op de MRI zichtbare tumorinfiltratie in de omliggende structuren of organen is sprake van een voortgeschreden T4 rectumcarcinoom.

Bij afwezigheid van metastasen is de enige kans op curatie een ruim radicale resectie. Een standaard-TME-benadering zal leiden tot een positieve circumferentiële marge en de kans op genezing sterk verkleinen. Om een ruime radicale resectie te realiseren, zal dus een extra-anatomische benadering nodig zijn. Aan de ventrale zijde betekent dit een gehele of gedeeltelijke resectie van de urogenitale organen, lateraal een deel van de plexus en bekkenbodemp en dorsaal een deel van de veneuze plexus en

sacrum. Voorbehandeling met radio-/chemotherapie is een vereiste, maar bij een voortgeschreden T4-tumor is de kans groot dat de tumor ook bij een goede respons niet verdwijnt, maar vooral zal fibroseren. Met de huidige MRI-techniek is het niet mogelijk om volledige fibrosering zonder resterende tumornesten vast te stellen. Daarom zal bij de definitieve resectie toch het gehele fibrotische gebied, te weten het oorspronkelijke tumorbed, geresecteerd moeten worden.

Voortgeschreden curabele T4-tumoren zijn een uitzondering in het spectrum van het rectumcarcinoom. Een gedeelte van de tumoren zal bij het stellen van de diagnose reeds gemetastaseerd zijn en niet voor een curatieve resectie in aanmerking komen. Er zullen echter in de praktijk ook een aantal T4-tumoren zijn die zich biologisch anders gedragen en vooral infiltratieve lokale groei laten zien zonder metastasen. Het aantal van deze patiënten per chirurgische praktijk in een ziekenhuis zal variëren tussen 2 tot 3 patiënten per jaar. Gezien de heterogeniteit van de presentatie zal per patiënt voor een andere opzet gekozen moeten worden: een ventrale doorgroei vereist een andere benadering dan een laterale of dorsale doorgroei. Het is dan ook duidelijk dat er geen gestandaardiseerde oplossing voor deze patiënten bestaat en centralisatie van de chirurgische behandeling noodzakelijk is om voldoende expertise op te bouwen.

Het lokaal recidief rectumcarcinoom

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

Multicompartmentele chirurgie

Het is belangrijk dat een complexe tumor (T4 of recidief) met doorgroei in meerdere compartimenten en bloc geresecteerd wordt. Het chirurgische resectieplan zal multivisceraal zijn en dwars door deze compartimenten heen lopen. De bekkenchirurg zal thuis moeten zijn in alle compartimenten en ipse facto kennis moeten hebben van de chirurgische benadering van de viscera in deze compartimenten. Een teambenadering, waarbij de uroloog de blaas en prostaat mobiliseert, de gynaecoloog de uterus en adnaxen en tot slot de oncologische chirurg het rectum (en eventueel de othopeed het sacrum) werkt niet, en maakt een en bloc resectie onmogelijk. Het preparaat moet als een geheel benaderd worden, bij deze benadering zal parallel aan de progressie van de dissectie voortdurend van compartiment gewisseld worden. Na de resectie zal reconstructie plaats moeten vinden, waarbij de continuïteit van de urinewegen, vagina, rectum, bekkenbodem, perineale huid etc. hersteld moeten worden. Het verdient aanbeveling, dat de bekkenchirurg ook hier het grootste deel voor zijn rekening neemt. De bekkenchirurg zal dan ook de meest voorkomende reconstructies moeten beheersen: bijvoorbeeld omentoplastiek en de gesteelde rectus abdominislap om zowel perineale defecten als vagina reconstructies uit te voeren. Bij complexe lappen of vrije transplantaten (die overigens maar zeer zelden nodig zullen zijn) verdient overleg met de plastisch chirurg voor aanvang van de chirurgische procedure de voorkeur.

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

Conclusies:

Centralisatie van T4 en lokaal recidief

Het lokaal recidief rectumcarcinoom

De chirurgische behandeling van T4 en lokaal recidiverende rectumtumoren is complex, vaak multi-compartmenteel en dus discipline overstijgend.

[Niveau 4](#)

Multicompartmentele chirurgie

Het zal moeilijk zijn om een en bloc resectie te doen met orgaanchirurgen, zoals bijvoorbeeld GE-chirurg, gynaecoloog, orthopaed, uroloog of neurochirurg waarbij ieder een deel van de en bloc resectie verricht. Veeleer lijkt het beter om een orgaanoverschrijdend chirurg te hebben om deze resectie en bloc te verrichten.

[Niveau 4](#)

Overwegingen:

Centralisatie van T4 en lokaal recidief

Expertise om een voortgeschreden rectumcarcinoom of recidief rectumcarcinoom te herkennen zou in elk ziekenhuis, waar rectumtumoren behandeld worden, aanwezig moeten zijn. Voor de lokale staging is een goede MRI in een hoge resolutie met T2 gewogen opnames in meerdere richtingen noodzakelijk. Voor de afstandsmetastasering kan een CT-thorax/buik gebruikt worden.

Duidelijke T4-tumoren en lokale recidieven moeten m.b.t. resectabiliteit besproken worden met het centrum, voordat een eventuele neoadjuvante behandeling gestart wordt. Niet alle voortgeschreden rectumtumoren komen in aanmerking voor behandeling in een centrum. Er is een grijs gebied met patiënten die een tumor hebben, waarbij de marge met de circumferentiële marge weliswaar bedreigd is, maar die misschien ruim genoeg kan worden voor een TME-achtige procedure na langdurige voorbehandeling. Dit zijn patiënten die in aanmerking komen voor neoadjuvante radio-/chemotherapie, waarbij de respons eerst in het eigen ziekenhuis beoordeeld wordt middels MRI-scan en klinisch onderzoek. Als de tumor inderdaad kleiner geworden is en de marges adequaat geworden zijn, kan een TME verricht worden.

Blijven deze patiënten echter forse fibrose ter hoogte van de bedreigde marge houden of blijft de tumor, indien hij distaal zit en voor de toucherende hand bereikbaar is, gefixeerd zitten valt in tweede instantie alsnog verwijzing naar een centrum te overwegen.

Radiotherapie in combinatie met chemotherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van het T4 lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom en het lokale recidiverende rectumcarcinoom. In de meeste radiotherapie-instituten zal men bekend zijn met langdurige voorbestraling in combinatie met chemotherapie, omdat deze indicatie ook bestaat voor andere, minder voortgeschreden rectumcarcinomen. Verder wordt het schema ook palliatief toegepast. Ervaring met herbestraling voor het lokaal recidief is minder, maar verschillende instituten hebben hier in het verleden al ruime ervaring mee opgedaan, waarbij is gebleken dat de noodzaak tot centralisatie van deze herbestraling niet aanwezig is. Hieruit zou kunnen geconcludeerd worden dat diagnostiek en voorbehandeling van patiënten met een lokaal recidief of een T4-tumor in het verwijzend ziekenhuis of in ieder geval in de verwijzende regio plaats zal kunnen vinden. Bepaalde diagnostiek zou beter centraal kunnen plaatsvinden. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan een PET/CT-scan met SUV om de respons op neoadjuvante therapie te beoordelen. Het is voorts belangrijk dat de meeste patiënten in studieverband behandeld worden om de inzichten in deze relatief zeldzame patiëntengroepen te vergroten. Daarom verdient het de voorkeur om ook bij een gecentraliseerde gedeeltelijke behandeling de patiënt toch aan het begin van het behandeltraject, zowel in het verwijzend ziekenhuis als in het centrum te zien.

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 (chirurgie, radiotherapie enz.) 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 '[dikkedarmkanker](#)' te downloaden.

Communicatie

Literatuurbespreking:

Zie het [hoofdstuk communicatie](#).

Adjuvante chemotherapie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat er op basis van bovenstaande conclusies geen duidelijke aanbeveling valt te geven over het wel of niet toedienen van adjuvante chemotherapie.

Bij voorkeur dienen patiënten in trialverband behandeld te worden.

Literatuurbespreking:

Adjuvante chemotherapie

In de (neo)adjuvant setting kan chemotherapie bij het rectumcarcinoom gegeven worden om twee redenen. Indien gegeven op hetzelfde tijdstip als radiotherapie, is het doel voornamelijk radiosensitisatie. Indien gegeven na de lokale behandeling is er sprake van adjuvant behandeling in engere zin. Er zijn in tegenstelling tot de situatie bij het coloncarcinoom slechts weinig studies gedaan, waarbij chemotherapie als enige behandeling is gegeven in de adjuvante setting. Dit wordt voor een deel veroorzaakt door het feit, dat op grond van de in de Verenigde Staten sinds het begin van de jaren negentig geldende richtlijn postoperatieve radiotherapie en chemotherapie in veel studies 'standaard' was. Wel zijn er tevens een aantal studies gedaan waarbij postoperatieve chemoradiotherapie is vergeleken met chirurgie alleen of chirurgie in combinatie met alleen postoperatieve radiotherapie.

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag is in eerste instantie gebruik gemaakt van de richtlijn van het Cancer Care Ontario (CCO) program aangezien hierin een beschrijving is opgenomen van de studies waarop aanbevelingen zijn gebaseerd. Een aantal van de geselecteerde studies zijn tevens samengevat en besproken in de review voor de richtlijn van Cancer Care Ontario (CCO) program [92](#). Deze studies zullen hieronder behandeld worden. De studies waarbij chemoradiatie zonder verder adjuvante chemotherapie vergeleken wordt met radiotherapie of observatie worden hier buiten beschouwing gelaten omdat chemotherapie in combinatie met radiotherapie met name als radiosensitizer moet worden beschouwd.

Adjuvante chemotherapie versus observatie, zonder radiotherapie

Voor de review van de CCO over postoperatieve adjuvante behandeling zijn relevante studies gezocht met behulp van Medline, Cancerlit en de Cochrane library tot eind 2001 [92](#). In de review werden de resultaten van 6 RCT's [264](#) [81](#) [56](#) [145](#) [123](#) [292](#) en 2 meta-analyses [76](#) [226](#) besproken. Een drietal studies vergelijken chemotherapie met observatie [264](#) [81](#) [56](#). In de vierarmige studie van Thomas zijn 48 patiënten behandeld met chemotherapie (semustine en 5-FU) en werden 58 patiënten alleen geobserveerd [264](#). In deze kleine studie werden geen significante verschillen gevonden in totale overleving en ziektevrije overleving voor chemotherapie (wel voor gecombineerde chemoradiotherapie, $p=0.01$). In de driearmige studie van Fisher werden 187 patiënten behandeld met chemotherapie (semustine, vincristine en 5-FU), werden 184 patiënten behandeld met radiotherapie en werden 184 patiënten alleen geobserveerd [81](#). In deze studie werd een betere ziektevrije overleving ($p=0.006$) en betere totale overleving ($p=0.05$) gevonden bij patiënten die waren behandeld met chemotherapie in vergelijking met de controle groep. Het geobserveerde voordeel was beperkt tot mannen. In de Japanse studie werden 316 patiënten behandeld met adjuvante chemotherapie (mitomycine C en 5-FU) en 293 patiënten geobserveerd [56](#). Zowel de ziektevrije overleving als de totale overleving was beter bij patiënten die waren behandeld met chemotherapie. De gepoolde analyse van deze drie gerandomiseerde studies laat zien dat de overleving beter is voor patiënten die zijn behandeld met chemotherapie (OR=0.65; 95% BI 0.51-0.83). Er werd geen significant verschil gevonden in 'lokale controle' (OR=0.71; 95% BI 0.44-1.16). De gebruikte behandeling in de drie studies is echter heterogeen, wat betreft wijze van toediening en gebruikte cytostatica, maar wel steeds 5-FU-gebaseerd.

Tijdens een update in april 1998 door het Cancer Care Ontario Program werden twee additionele RCT's gevonden [145](#) [123](#). In de studie van Ito werd oraal 5-FU (HCFU) gedurende 1 jaar na curatieve resectie toegediend bij patiënten met colon- of rectumcarcinoom (slechts 77 patiënten rectumcarcinoom) [123](#). In deze studie werd geen verschil gevonden in de overleving tussen patiënten behandeld met chemotherapie en patiënten die alleen werden geobserveerd. Deze studie werd echter niet meegenomen in de gepoolde analyse. De studie van Kodaira omvatte 834 patiënten met T3-4 of N1-3 rectumcarcinoom [145](#). De chemotherapie bestond uit mitomycine-C intraperitoneaal tijdens operatie en vervolgens intraveneus. Daarnaast kregen de patiënten dagelijks oraal tegafur. De resultaten lieten geen verschil zien in 5-jaars

overleving, maar wel in de 5-jaars ziektevrije overleving (69% indien chemotherapie, 59% indien observatie, $p=0.005$).

Bij een update in 2001 werden enkele additionele meta-analyses gevonden. In de meta-analyse van Dube zijn 29 studies geïnccludeerd, waarvan 3 studies betrekking hadden op patiënten met rectumcarcinoom ⁷⁶. Deze studie omvatte de studies van Thomas ²⁶⁴ en Fisher ⁸¹. In de derde studie van Krook werden 104 patiënten behandeld met zowel chemotherapie (semustine en 5-FU) als radiotherapie ¹⁵¹. In de controlegroep werd radiotherapie alleen gegeven. De resultaten van deze drie studies (waarvan één dus met chemo- en radiotherapie versus radiotherapie) toonde tevens een betere overleving voor patiënten die waren behandeld met adjuvante chemotherapie (OR 0.64; 95% BI 0.48-0.85).

De meta-analyse van Sakamoto rapporteerde de resultaten van een meta-analyse van drie gerandomiseerde studies met orale fluoropyrimidines ²²⁶ in 2 studies in combinatie met mitomycine-C ³⁰² ¹²³ ⁵⁶. De laatste studie werd ook meegenomen in de meta-analyse van Dube. Binnen een subgroep van 2310 patiënten met rectumcarcinoom leidde behandeling met chemotherapie tot een verlaging in het risico op sterfte (OR=0.86; 95% BI 0.73-0.99) en een betere ziekte vrije overleving (OR=0.77; 95% BI 0.66-0.88). Ook hiervoor geldt dat de afzonderlijke studies betrekking hadden op verschillende cytostatica (5-FU, tegafur of carmofur) die niet allemaal in Nederland worden toegepast.

Na publicatie van de review van Germond is een Nederlandse studie gepubliceerd waarin adjuvante behandeling met 5-FU en levamisole werd vergeleken met geen adjuvante behandeling ³⁰¹. In deze studie werden zowel patiënten met een colon- als een rectumcarcinoom, stadium II of III geïnccludeerd (N=1029). Bij subgroepanalyse van de relatief kleine groep rectumcarcinoom-patiënten (N= 299) werd geen significant voordeel aangetoond van adjuvante chemotherapie op de totale overleving. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat het geplande aantal patiënten niet werd gehaald.

In een recent gepubliceerde studie van Akasu zijn de resultaten van een geplande interim-analyse 2 jaar na beëindiging van de accrual gepresenteerd, met een mediane follow-up van 3 jaar ³. In deze studie is adjuvante behandeling met de combinatie uracil & tegafur vergeleken met geen adjuvante behandeling bij 276 patiënten met stadium III rectumcarcinoom, die behandeld waren met TME-chirurgie en selectieve laterale lymfklierdissectie, zonder radiotherapie. Adjuvante behandeling resulteerde in een betere 3-jaars ziektevrije overleving (78 vs. 60%, $p=0.001$) en totale overleving (91 vs. 81%, $p=0.005$).

Wel of geen adjuvante chemotherapie, met (chemo)radiotherapie

In de review van Germond ⁹² werden 4 RCT's besproken met chemoradiatie in vergelijking met observatie of alleen radiotherapie ²⁶⁴ ¹⁶⁶ ¹⁵¹ ²⁷². In de studie van Thomas worden de uitkomsten vergeleken tussen 46 patiënten die zijn behandeld met radiotherapie en chemotherapie vergeleken met observatie (maar ook met radiotherapie alleen en chemotherapie alleen, zie adjuvante chemotherapie versus observatie zonder radiotherapie). In de studie van Tveit ²⁷² zijn 144 patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met chemoradiotherapie en observatie. Deze studie is echter niet geschikt om het effect van adjuvante chemotherapie te beoordelen omdat alleen 5-FU werd gegeven tijdens de radiotherapie.

In drie studies is een vergelijking gemaakt tussen chemoradiotherapie en radiotherapie. In deze studies is ook chemotherapie gegeven buiten de periode van radiotherapie, dus in een adjuvant setting. De studie van Thomas wordt al hierboven genoemd ²⁶⁴. In de studie van Mansour werd chemoradiatie (5-FU en semustine) vergeleken met radiotherapie, echter hierbij is niet bekend hoe groot de patiëntenaantallen waren per groep ¹⁶⁶. Tot slot, in de studie van Krook (en de recente versie van Gelber) zijn 104 patiënten behandeld met chemoradiotherapie (semustine en 5-FU) en 100 patiënten met radiotherapie alleen ¹⁵¹ ⁸⁹. Een gepoolde analyse van deze studies toont een verbetering in de overleving indien behandeld met adjuvante chemotherapie en radiotherapie in vergelijking met radiotherapie alleen (OR 0.58, 95% BI 0.37-0.92), bij een mediane follow-up van 60-108 maanden. Tevens werd een verschil gevonden in de ziektevrije overleving (OR 0.50, 95% BI 0.27-0.92).

Aansluitend zijn nog twee studies gepubliceerd. Deze studies zijn weergegeven in de evidence tabel. In de studie van Bosset is het effect van toevoegen van chemotherapie aan preoperatieve radiotherapie geëvalueerd ²⁹. 1011 patiënten werden gerandomiseerd over behandeling volgens een van de vier strategieën:

1. preoperatief radiotherapie (RT)
2. preoperatief RT en chemotherapie (CT)
3. preoperatief RT en postoperatief CT

4. preoperatief CT en RT en postoperatief CT.

Chemotherapie bestond uit de combinatie 5-FU en leucovorin. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in de 5-jaars overleving tussen de groepen die postoperatief CT ontvingen (arm 3 & 4) en de groepen die geen postoperatieve CT (arm 1 & 2) ontvingen (67,2% versus 63,2 %, hazard ratio 0.85 (95%BI 0.68-1.04)). De 5-jaars ziekte vrije overleving was tevens niet significant verschillend tussen de groepen (58,2% postoperatief CT versus 52,2% geen postoperatieve CT, hazard ratio 0.87 (95%BI 0.72-1.04)). Een groot deel van de patiënten populatie (28%) is echter nooit gestart met postoperatieve CT behandeling, minder dan de helft kreeg de volledige dosis CT, terwijl bovendien de dosis CT lager was dan gebruikelijk.

In de studie van Cafiero is bij patiënten met een stadium II of III rectumcarcinoom een vergelijking gemaakt tussen postoperatief RT (50 Gy) alleen en de combinatie van radio- en chemotherapie (RT & CT) ⁴⁴. DE chemotherapie bestond uit de combinatie van 5-FU en levamisole. In de gecombineerde arm werd de RT gegeven in week 2 na de CT. De resultaten lieten geen verschil zien tussen behandelgroepen in de mediane totale overleving of de mediane ziektevrije overleving. Echter, de studie had onvoldoende power om een effect aan te tonen (benodigde patiëntenaantal niet gehaald) en een groot deel van de patiënten populatie was nooit gestart met CT of had de behandeling moeten staken vanwege toxiciteit.

Welke middelen en toedieningswijze en -duur.

In de review van Germond worden 6 RCT's besproken waarin een vergelijking is gemaakt tussen diverse behandelregimes (Gastrointestinal Tumour Study Group 1992) ^{92 62 262 84 109 90}. In de studie van de Gastrointestinal Tumour Group, is behandeling met radiotherapie, 5FU en semustine volgens een vaste dosis vergeleken met radiotherapie in combinatie met 5FU in stijgende dosis. De resultaten lieten geen verschil in totale overleving of ziektevrije overleving zien. In de studie van O'Connell werden bij 660 patiënten met stadium II of III rectumcarcinoom twee toedieningswijzen van chemotherapie tijdens radiotherapie met elkaar vergeleken: 5-FU via continue infusie of bolus injectie ⁶². Continue toediening was geassocieerd met een lagere relapse rate (37% vs 47%, p=0.01), een lager percentage afstandsmetastasen (31% vs 40%, p=0.03) en een betere overleving (p=0.005). Toevoeging van semustine aan de chemotherapie leidde niet tot een verschil in uitkomsten. De studies waarin werd het effect van nagegaan van levamisole of leucovorin toegevoegd aan de chemotherapie lieten eveneens geen verschil in uitkomsten (overleving en/of ziektevrije overleving) zien. Tepper vergeleek vier verschillende strategieën met elkaar (5FU en radiotherapie, 5FU en leucovorin en radiotherapie, 5FU en levamisole en radiotherapie en 5FU, levamisole, leucovorin en radiotherapie) ²⁶². Na een follow-up periode van 4 jaar werden geen verschillen gevonden in overleving of ziektevrije overleving. In de studie van Fountzilias werden 220 patiënten met stadium II of III rectumcarcinoom behandeld met postoperatief radiotherapie en concomitant 5FU bolus, al dan niet in combinatie met aanvullend 5FU en leucovorin chemotherapie ⁸⁴. Het verschil in ziektevrije overleving en totale overleving na 3 jaar was niet statistisch significant. Hagmuller rapporteerde de voorlopige resultaten van een studie naar postoperatieve radiotherapie met 6 of 12 maanden 5-FU en folinezuur ¹⁰⁹. Bij een interim-analyse gebaseerd op 206 patiënten werd geen verschil gevonden in ziektevrije of totale overleving. In de studie van Gennatas werd het al dan niet toevoegen van interferon-alfa-2b aan de behandeling met adjuvant 5FU, leucovorin en radiotherapie onderzocht ⁹⁰. Bij een interim-analyse na 177 patiënten werden geen verschillen in het aantal patiënten met metastasen of het aantal sterftegevallen gezien. Deze studie is later als "full paper" gepubliceerd: bij in totaal 207 patiënten werd geen verschil gevonden in ziektevrije overleving en totale overleving ⁹⁰.

Aansluitend op de review van Germond zijn nog 2 studies gepubliceerd. In een daarvan werden drie op 5-FU gebaseerd behandelstrategieën met elkaar vergeleken bij 1917 patiënten:

- bolus FU voor en na radiotherapie en continue intraveneuze infusie van 5-FU tijdens radiotherapie;
- continue intraveneuze infusie van 5-FU, zowel voor, tijdens als na radiotherapie;
- bolus toediening van 5-FU voor, tijdens en na radiotherapie

Na een mediane follow-up van 5,7 jaar konden geen verschillen worden aangetoond tussen de drie behandelstrategieën in totale overleving of ziektevrije overleving ²⁴². Een kleine Griekse studie liet bij 150 patiënten geen verschil zien tussen 6 maanden 5-FU/leucovorin en 12 maanden 5-FU/levamisol ²⁷⁰.

Welk stadium behoeft behandeling

Op basis van de geselecteerde literatuur is het niet goed mogelijk hierover een uitspraak te doen. Een aantal studies heeft alleen patiënten met stadium III geïncludeerd. In de meeste andere studies is het

resultaat van patiënten van stadium II of III niet goed te onderscheiden. Alleen de meta-analyse van Sakamoto laat een significant overlevingsvoordeel zien voor patiënten met stadium III en niet voor stadium II ²²⁶.

Conclusies:

Adjuvante chemotherapie versus observatie, zonder radiotherapie

Er zijn aanwijzingen dat adjuvante behandeling na laterale lymfadenectomie (Japan) met uracil en tegafur - leidt tot een verbetering in de overleving van patiënten met stadium III rectumcarcinoom in vergelijking met geen adjuvante chemotherapie na resectie.

Niveau 2: B Akasu 2006³

Wel of geen adjuvante chemotherapie, met (chemo)radiotherapie

Betreffende het effect van adjuvante chemotherapie op de totale overleving en de ziektevrije overleving in de setting van chirurgie in het pre-TME-tijdperk zijn tegenstrijdige resultaten gepubliceerd.

Niveau 1: A2 Germond 2001⁹²; Bosset 2006²⁹

Welke middelen en toedieningswijze en -duur

Bij adjuvante behandeling van patiënten met rectumcarcinoom met chemotherapie is het onduidelijk of 5-FU als bolus of als continue infusie dient te worden toegediend.

Niveau 2: A2 Germond 2001⁹²; Smalley 2006²⁴²

Overwegingen:

De genoemde studies en meta-analyses zijn grotendeels gebaseerd op niet of niet meer gebruikelijke chemotherapie schema's. De Amerikaanse studies gebruikten ten dele semustine, dat geen verbetering van de resultaten laat zien ten opzichte van 5-FU alleen en wel leidt een verhoogd risico op leukemie. De Japanse studies gebruikten veelvuldig orale 5-FU-preparaten en/of mitomycine. Alle studies hebben echter gemeen, dat ze op 5-FU zijn gebaseerd. Het lijkt daarom aannemelijk dat 5-FU geheel of grotendeels verantwoordelijk is voor de vermelde effecten.

Adjuvante chemotherapie bij het rectumcarcinoom zoals vermeld in de meeste van bovengenoemde studies is steeds gegeven na chirurgie en al dan niet in combinatie met postoperatieve radiotherapie. Tegenwoordig is de lokale therapie veranderd: TME-chirurgie is standaard geworden, bij het merendeel van de patiënten voorafgegaan door kortdurende (5x5 Gy) dan wel langdurende (chemo)radiotherapie. Er bestaat slechts 1 afgeronde trial waarin het effect van adjuvante chemotherapie in de setting van TME-chirurgie is onderzocht. In deze studie ondergingen patiënten echter ook een laterale lymfadenectomie hetgeen in Nederland ongebruikelijk is ³. Deze toont een positief effect met betrekking tot de overleving.

De vraag doet zich voor of in de setting van TME-chirurgie te verwachten is dat het effect van adjuvante chemotherapie anders is dan bij 'ouderwetse' chirurgie. Uiteraard is de kans op hematogene micrometastasering op het moment van het stellen van de diagnose rectumcarcinoom, dus voor aanvang van de lokale behandeling niet anders. Wel neemt door preoperatieve radiotherapie en TME-chirurgie de kans op een lokaal recidief en eventuele latere hematogene metastasering duidelijk af. Op het moment van het stellen van de diagnose is dit echter niet van belang om het effect van adjuvante chemotherapie te beoordelen.

Verder kan men zich afvragen of het aannemelijk is dat het effect van adjuvante chemotherapie anders is bij het coloncarcinoom dan bij het rectumcarcinoom. In de gemetastaseerde setting wordt geen onderscheid gemaakt tussen beide met betrekking tot systemische therapie. Ook lijkt het niet logisch dat het effect van adjuvante chemotherapie in de dikke darm afhankelijk is van de (niet nauwkeurig vast te stellen) afstand tot de anus.

Van belang is tevens, dat in de richtlijn voor behandeling rectumcarcinoom in veel landen (onder andere Canada, Verenigde Staten, Australië, Groot-Britannië, Frankrijk) op grond van de hierboven genoemde gegevens adjuvante chemotherapie als standaard vermeld staat dan wel aangeraden wordt. Wat betreft de keuze van de chemotherapie: alle tot nu toe gepubliceerde studies zijn gedaan met 5-FU of 5-FU-afgeleiden al dan niet in combinatie met leucovorin of levamisol.

De resultaten van fase III-trials met combinaties van 5-FU(-afgeleiden) en modernere middelen als oxaliplatin, irinotecan en bevacizumab zijn nog niet bekend. Een Amerikaanse Intergroup-studie gaat reeds

uit van FOLFOX en onderzoekt de waarde van de toevoeging van bevacizumab bij stadium II en III rectumcarcinoom na chirurgie.

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 coloncarcinoom 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 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 [Metastasen behandeling](#).

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, $p = 0,0008$) [80](#). De resultaten van de trial van Rodriguez-Moranta zijn hiermee consistent [218](#). 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%) [128](#). 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 [165](#) [197](#) [206](#)). 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 [198](#). 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 [165](#) [230](#) [206](#) [218](#). 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% ²¹⁵. 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 ²¹⁵. 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 ²⁸⁵.

Het effect van follow-up op de kwaliteit van leven werd onderzocht door Kjeldsen beschreven in een apart artikel ^{142 128}. 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 ¹⁰². 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 ^{248 80}.

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) ⁸⁰. 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) ²¹².

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 ¹³⁸. 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). 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.

Diagnostische kenmerken van testen voor opsporing lokaal recidief colorectaalcarcinoom of levermetastasen op basis van meta-analyse Kievit^{138*}

	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 [128](#) [142](#) [206](#).

Reguliere follow-up

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 [215](#). 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 [38](#). 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 2003⁸⁰; Renehan 2002²¹¹; Jeffery 2003¹²⁸

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 2003⁸⁰; Renehan 2002²¹¹

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 2002¹²⁸

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-upbeleid 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 7](#)).

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 ¹⁹⁴, de andere zijn kostenstudies waarvan we alleen de Nederlandse bespreken ¹⁸.

Norum maakte een schatting van de kosten van het follow-up programma geadviseerd door de Norwegian

Gastrointestinal Cancer Group (NGICG) ¹⁹⁴. 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 ¹⁵⁰. 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 ^{18 150}. 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) ⁹.

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 ²³. 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 ²⁴. 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 schatte de kosten op basis van de meta-analyse van vijf RCT's op £ 3.042 (4.500 euro) per gewonnen levensjaar ^{212 191}.

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 2005¹⁵⁰; Borie 2004²³; Renehan 2004²¹²; Bleeker 2001¹⁸

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

Niveau 2: B Borie 2004²⁴; Bleeker 2001¹⁸

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

Afkortingen

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

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) ²³⁹. 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 ¹⁹².

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 ¹³⁰. 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 vergelijkbaar 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 ¹⁹².

Behandeling ouderen

In de cochrane review werden geen verschillen in overleving en ziekteprogressie gevonden tussen diverse leeftijdsgroepen (<50 jaar, 50-64 jaar, ≥ 65 jaar) ²³⁹.

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 ⁸³.

Regionale therapie

In de hierboven genoemde Cochrane review werd geen verschil gevonden in overleving tussen regionale en systemische behandeling met chemotherapie ²³⁹.

In een meta-analyse uitgevoerd door de Liver infusion meta-analysis group ¹⁶², zijn 10 studies geïnccludeerd waarin een vergelijking is gemaakt tussen behandeling van chemotherapie toegediend via de vena porta van de lever en geen behandeling. 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 geïnccludeerd waarin toediening van 5-FU in de lever is vergeleken met geen chemotherapie (2 RCT's) of met systemische 5-FU (5 RCT's) ¹⁷⁵. Deze studies hadden betrekking op patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom in de lever. Bij toediening via de lever was de tumor respons 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 ¹⁷⁵ waarin continue toediening van 5-FU is vergeleken met bolus toediening van 5-FU zijn 6 RCT's geïnccludeerd. Het is niet beschreven op basis waarvan deze studies zijn geïnccludeerd (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 ¹²⁰. 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 geïnccludeerd waarin een vergelijking is gemaakt tussen 5-FU en de combinatie van 5-FU/LV ²⁶³. Hierin waren 18 studies geïnccludeerd 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 ²⁸⁰. 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 ¹²⁰. 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 progressie vrije 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 ²¹⁹. 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 progressie vrije 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 ¹²⁰. In de studie van Comella is een vergelijking gemaakt tussen de combinatie van oxaliplatin en 5-FU/LV ⁶⁰. 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 Kalafonos is tevens een vergelijking gemaakt tussen combinatietherapie van 5FU/LV met irinotecan of met oxaliplatin ³⁰². 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) ²⁶⁸ 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 ¹⁰⁵. 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 ¹⁴⁸ en de FOCUS studie in de UK ²³⁶. 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 ²⁶⁰. 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 progressie vrije 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 ³⁰³. 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 ³⁰⁶. 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) ². 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 [170](#) [302](#). 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 ziekte [170](#). 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 doorgaan [302](#). 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 2000²³⁹; Jonker 2000¹³⁰

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

Niveau 1: A1 Simmonds 2000²³⁹; Folprecht 2004⁸³

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 2000¹³⁰

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

Niveau 1: A1 Ward 2002²⁸⁰

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 2005¹²⁰

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 2005¹²⁰; A2 Comella 2004⁶⁰; Kalofonos 2005³⁰²

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 2006²⁶⁰

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 1: A2 Verwaal 2003³⁰³

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

Niveau 1: A2 Nordic study 1992³⁰⁶; Ackland 2005²; Maughan 2002¹⁷⁰; Lal 2004³⁰²

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 vervolghandelingen 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 ¹²⁹. De arts is de belangrijkste informatiebron voor patiënten ^{129 199}.

Adequate voorlichting draagt bij tot een helder beeld van wat men van de ingreep mag verwachten en vermindert angstgevoelens ⁹⁴, terwijl therapietrouw, welbevinden en tevredenheid worden bevorderd ¹⁹⁹. Ook informatief contact met een goed gerevalideerde lotgenoot kan de angst doen verminderen, met name rond een grote chirurgische ingreep ¹.

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 ²⁰⁰.

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 ²⁶¹. 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 [143](#).

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 [52](#) [127](#).

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 [88](#). 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 actievere 'coping'-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich actiever op te stellen dan mannen [5](#).

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 [149](#).

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 [16](#) [50](#).

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 ⁷¹. 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 ¹⁶; Cassileth 1980 ⁵⁰

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 ¹⁴⁹

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 ⁵²; Gattellari 2001 ⁸⁸

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 - 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.

2 - 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;93:1236-43.](#)

3 - Akasu T

Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, Yoshida S, Shirao K, Kodaira S; National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicentre randomized controlled trial. [Jap J Clin Oncol 2006;36:237-44.](#)

4 - Allen DC

Allen DC, Fon LJ, McAleer JJ, Irwin ST. Pathology of rectal adenocarcinoma following preoperative adjuvant radiotherapy and chemotherapy. [Ulster Med J 1999;68:17-21.](#)

5 - Arora NK

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

6 - Araujo SE

Araujo SE, da Silva eSousa 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.](#)

7 - Bali C

Bali C, Nousias V, Fatouros M, Stefanou D, Kappas AM. Assessment of local stage in rectal cancer using endorectal ultrasonography (EUS). [Tech.Coloproctol. 8 Suppl 1. s170-s173. 2004.](#)

8 - 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.](#)

9 - Beart RW Jr

Beart RW Jr. Follow-up: does it work? Can we afford it? [Surg Oncol Clin N Am 2000; 9\[4\]. 827-834.](#)

10 - Bedrosian I

Bedrosian I, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, Hunt KK, Ellis L, Curley SA et al. Predicting the node-negative mesorectum after preoperative chemoradiation for locally advanced rectal carcinoma. [J Gastrointest Surg 2004;8:56-62.](#)

11 - Bentrem DJ

Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? [Ann Surg 2005;242:472-7.](#)

12 - Berberoglu U

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

13 - 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.](#)

14 - Bipat S

Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and

assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - a meta-analysis. [Radiology 2004; 232:773-83.](#)

15 - [Birbeck KF](#)

Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. [Ann Surg 2002;235:449-57.](#)

16 - [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.](#)

17 - [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.](#)

18 - [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\(1\):101-6.](#)

19 - [Blumberg D](#)

Blumberg D, Paty PB, Guillem JG et al. All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis. [Dis Colon Rectum 1999;42:881-5.](#)

20 - [Blumberg D](#)

Blumberg D, Paty PB, Picon AI, Guillem JG, Klimstra DS, Minsky BD, et al. Stage I rectal cancer: identification of high-risk patients. [J Am Coll Surg 1998;186:574-9.](#)

21 - [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.](#)

22 - [Bonjer HJ](#)

Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, Sargent DJ, Lacy Am Castells A et al. The Trans Atlantic Laparoscopically-Assisted versus Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted versus open colectomy for colon cancer - a meta-analysis. [Arch Surg 2007;Mar 142\(3\):298-303.](#)

23 - [Borie F](#)

Borie F, Combescure C, Daures JP, Tretarre B, Millat B. Cost-effectiveness of two follow-up strategies for curative resection of colorectal cancer: comparative study using a Markov model. [World J Surg 2004a;28\(6\):563-9.](#)

24 - [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 2004b;8\[5\]:552-8.](#)

25 - [Borne HW van den](#)

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

26 - [Borschitz T](#)

Borschitz T, Heintz A, Junginger T. The Influence of Histopathologic Criteria on the Long-Term Prognosis of Locally Excised pT1 Rectal Carcinomas: Results of Local Excision (Transanal Endoscopic Microsurgery) and Immediate Reoperation. [Dis Colon Rectum 2006; 49:1492-1506.](#)

27 - [Bosset JF](#)

Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, et al; EORTC Radiotherapy Group. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients:

assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. [Eur J Cancer 2004;40:219-24.](#)

28 - [Bosset JF](#)

Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921. [JCO 2005; 23:5620-7.](#)

29 - [Bosset JF](#)

Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. [N Engl J Med. 2006; 355:1114-23.](#)

30 - [Boulis-Wassif S](#)

Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buyse M, Duez N. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. [Cancer 1984; 53: 1811-8.](#)

31 - [Bouzourene H](#)

Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. [Cancer 2002;94:1121-30.](#)

32 - [Bouzourene H](#)

Bouzourene H, Bosman FT, Matter M, Coucke P. Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative hyperfractionated and accelerated radiotherapy. [Hum Pathol 2003;34:541-548.](#)

33 - [Box B](#)

Box B, Lindsey I, Wheeler JM, Warren BF, Cunningham C, George BD, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: improved tumor response, local recurrence, and overall survival in nonanemic patients. [Dis Colon Rectum 2005;48:1153-60.](#)

34 - [Bozzetti F](#)

Bozzetti F, Mariani L, Miceli R, Montalto F, Baratti D, Andreola S. Impact of distal clearance margin on oncologic outcome after restorative resection of the rectum. [Tumori 1997;83:907-11.](#)

35 - [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.](#)

36 - [Breukink SO](#)

Breukink SO, Grond AJ, Pierie JP, Hoff C, Wiggers T, Meijerink WJ. Laparoscopic vs open total mesorectal excision for rectal cancer: an evaluation of the mesorectum's macroscopic quality. [Surg Endosc 2005;19:307-10.](#)

37 - [Breukink SO](#)

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

38 - [Van den Brink M](#)

Van den Brink M, Stiggelbout AM, Van den Hout WB, Kievit J, Klein Kranenbarg 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.](#)

39 - [Buie WD](#)

Buie WD, Attard JA. Follow-up recommendations for colon cancer. [Clin Colon Rectal Surg 2005; 18:3-243.](#)

40 - [Bujko K](#)

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. [Radiother Oncol 2004;72:15-24.](#)

41 - [Bujko K](#)

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. [Br J Surg 2006;93:1215-23.](#)

42 - [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.](#)

43 - [Cafiero F](#)

Cafiero F, Gipponi M, Lionetto R. Randomised clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. sequential postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with stage II-III resectable rectal cancer: a final report. [J Surg Oncol 2003; 83:140-6.](#)

44 - [Cafiero F](#)

Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, Bertoglio S, Lionetto R. Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with TNM stage II-III resectable rectal cancer. [J Surg Oncol 2000;75:80-8.](#)

45 - [Camma C](#)

Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. [JAMA 2000;284:1008-15.](#)

46 - [Cancer Council Australia](#)

The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network. Clinical practise guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Australian Cancer Network, Australia; 2005.

47 - [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.](#)

48 - [Carlsen E](#)

Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, et al. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. [Br J Surg 1998;85:526-9.](#)

49 - [Carmichael J](#)

Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, Skovsgaard T, Munier S, Martin C. 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.](#)

50 - [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.](#)

51 - [Chan AK](#)

Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:665-77.](#)

52 - [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.](#)

53 - 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.](#)

54 - Guillou PJ

Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne D, Smith AM et al. Classic 2005. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. [Lancet 2005;365:1718-26.](#)

55 - 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 2943-2952.](#)

56 - Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan

Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan. Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. [Jpn J Clin Oncol 1995;25:91-103.](#)

57 - Colorectal Cancer Collaborative Group

Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. [Lancet 2001; 358:1291-304.](#)

58 - 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.](#)

59 - Veldkamp R

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

60 - 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.

61 - 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.](#)

62 - O'Connell MJ

O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. [N Engl J Med. 1994;331\(8\):502-7.](#)

63 - Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group

Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. COST 2004 - A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. [N Engl J Med 2004;350\(20\):2050-9.](#)

64 - 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.](#)

65 - Cunningham D

Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, Oliver I, Van Cutsem E, Svensson C, Seitz JF, Harper P, Kerr D, Perez-Manga G. 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.](#)

66 - [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.](#)

67 - [Cunningham D](#)

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. [New England Journal of Medicine 2004;351:337-45.](#)

68 - [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.](#)

69 - [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.](#)

70 - [Daniels IR](#)

Daniels IR, Strassburg J, Moran BJ. The need for future surgical low rectal cancer studies. [Colorectal Dis 2006; 8 Suppl 3:25-29.](#)

71 - [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.](#)

72 - [Diez M](#)

Diez M, Ramos P, Medrano MJ, Muguerza JM, Villeta R, Lozano O, et al. Preoperatively irradiated rectal carcinoma: Analysis of the histopathologic response and predictive value of proliferating cell nuclear antigen immunostaining. [Oncology 2003;64:213-9.](#)

73 - [Dixon AR](#)

Dixon AR, Maxwell WA, Thornton Holmes J. Carcinoma of the rectum: a 10 year experience. [Br J Surg 1991;78:308-311.](#)

74 - [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 1041-1047.](#)

75 - [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.](#)

76 - [Dube S](#)

Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. [Dis Colon Rectum. 1997;40\(1\):35-41.](#)

77 - [Endreth BH](#)

Endreth BH, Myrvold HE, Romundstad P et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. [Dis Colon Rectum 2005; 48:1380-8.](#)

78 - [Van Everdingen](#)

Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroepleden, Kwaliteitsinstituut voor de

Gezondheidszorg CBO, april 2005.

79 - Figueredo A

Figueredo A, Zuraw L, Wong RK, Agboola O, Rumble RB, Tandan V. The use of preoperative radiotherapy in the management of patients with clinically resectable rectal cancer: a practice guideline. [BMC Med 2003;1:1-14.](#)

80 - Figueredo A

Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. [BMC Cancer. 2003;3:26.](#)

81 - Fisher B

Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham D, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP Protocol R-01. [J Natl Cancer Inst 1988;80:21-9.](#)

82 - Folkesson J

Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. [J Clin Oncol 2005;23:5644-50.](#)

83 - 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.](#)

84 - Fountzilas G

Fountzilas G, Zisiadis A, Dafni U, Konstantaras C, Hatzitheoharis G, Liaros A, et al. Postoperative radiation and concomitant bolus fluorouracil with or without additional chemotherapy with fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with high-risk rectal cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. [Ann Oncol 1999;10:671-6.](#)

85 - Frigell A

Frigell A, Ottander M, Stenbeck H, Pahlman L. Quality of life of patients treated with abdominoperineal resection or anterior resection for rectal carcinoma. [Ann Chir Gynaecol. 1990;79\(1\):26-30.](#)

86 - Frykholm GJ

Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. [Dis Colon Rectum 1993;36:564-72.](#)

87 - Garcia-Aguilar J

Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. [Ann Surg 2000; 231:345-351.](#)

88 - Gattellari M

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

89 - Gelber RD

Gelber RD, Goldhirsch A, Cole BF, Wieand H, Schroeder G, Krook J, et al. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis of adjuvant radiation therapy and chemotherapy for resectable rectal cancer. [J Natl Cancer Inst 1996;88:1039-45.](#)

90 - Gennatas C

Gennatas C, Darfoudas C, Mouratidou D, Tsavaris N, Pouli A, Androulakis G et al. Surgical adjuvant therapy of rectal carcinoma: a controlled evaluation of leucovorin, 5-fluorouracil and radiation therapy with or without interferon-alpha2b. [Ann Oncol 2004;14:378-82.](#)

91 - Gérard JP

Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. [J Clin Oncol 2006;24:4620-5.](#)

92 - Germond et al

Germond et al. Postoperative adjuvant radiotherapy and / or chemotherapy for resected stage II or III rectal cancer. Cancer Care Ontario program. 2001.

93 - 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; 18 136-147.](#)

94 - 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.

95 - Glimelius B

Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. [Acta Oncol. 2003;42:476-92.](#)

96 - 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. [Journal of Clinical Oncology 1-1-2004;22:23-30.](#)

97 - 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.](#)

98 - 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.](#)

99 - de Graaf EJR

de Graaf EJR, Doornebosch PG, Stassen LP et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. [Eur J Cancer 2002; 38:904-10.](#)

100 - Graham RA

Graham RA, Garnsey L, Jessup JM. Local excision of rectal carcinoma. [Am J Surg 1990; 160:306-312.](#)

101 - de Gramont A

de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. [Journal of Clinical Oncology 2000;18:2938-47.](#)

102 - 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.](#)

103 - 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.](#)

104 - 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.

105 - 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.](#)

106 - Guillem JG

Guillem JG, Moore HG, Paty PB, Cohen AM, Wong WD. Adequacy of distal resection margin following preoperative combined modality therapy for rectal cancer. [Ann Surg Oncol 2003;10:824.](#)

107 - 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.](#)

108 - Guren MG

Guren MG, Eriksen MT, Wiig JN, Carlsen E, Nesbakken A, Sigurdsson HK et al. Norwegian Rectal Cancer Group. Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. [Eur J Surg Oncol. 2005 Sep;31\(7\):735-42.](#)

109 - Hagmuller E

Hagmuller E, Hartung G, Sturm J, Diezler P, Queisser W. [Adjuvant radiochemotherapy with 5-FU and folinic acid in Dukes stage B and C rectum carcinoma: an interim analysis]. [German]. [Langenbecks Archiv fur Chirurgie - Supplement - Kongressband 1998;115:1397-9.](#)

110 - Hahnloser D

Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW et al. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? [Dis Colon Rectum 2005; 48:429-37.](#)

111 - Hall NR

Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? [Dis Colon Rectum 1998;41:979-83.](#)

112 - Harrison JC

Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, VanderZwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. [Hum Pathol 1995;26:31-8.](#)

113 - Harten WH van

Harten WH van, Noort O van, Warmerdam R, Hendricks H, Seidel E. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. [Int J Rehabil Res 1998;21:247-57.](#)

114 - Haward RA

Haward RA, Morris E, Monson JR, Johnston C, Forman D. The long term survival of rectal cancer patients following abdominoperineal and anterior resection: results of a population-based observational study. [Eur J Surg Oncol. 2005 Feb;31\(1\):22-8.](#)

115 - 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.](#)

116 - 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.](#)

117 - Hermanek P

Hermanek P, Junginger T. The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery. [Tech Coloproctol 2005;9:193-199.](#)

118 - 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.](#)

119 - [Heintz A](#)

Heintz A, Morschel M, Junginger T. Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. [Surg Endosc 1998;12:1145-8.](#)

120 - [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.

121 - [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.](#)

122 - [Holm T](#)

Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B. Tumour location and the effects of preoperative radiotherapy in the treatment of rectal cancer. [Br J Surg 2001; 88:839-43.](#)

123 - [Ito K](#)

Ito K, Yamaguchi A, Miura K, Kato T, Baba S, Matsumoto S, et al. Oral adjuvant chemotherapy with capecitabine (HCFU) for colorectal cancer: five-year followup. Tokai HCFU Study Group - third study on colorectal cancer. [J Surg Oncol 1996;63:107-11.](#)

124 - [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.](#)

125 - [Irvine D](#)

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

126 - [Jacobs M](#)

Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). [Surg Laparosc Endosc 1991;1:144-50.](#)

127 - [Jansen S.J.T.](#)

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

128 - [Jeffery GM](#)

Jeffery GM, Hickey BE and Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane review). The Cochrane Library Issue 1 Oxford; Update Software; 2003.

129 - [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.](#)

130 - [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.](#)

131 - [Jouret-Mourin A](#)

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

132 - [Kabbinar 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.](#)

133 - [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.](#)

134 - [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.](#)

135 - [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.](#)

136 - [Kapiteijn E](#)

Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. [N Engl J Med 2001;345:638-46.](#)

137 - [Keating J](#)

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

138 - [Kievit J](#)

Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. [Eur J Cancer 2002; 38\[7\]. 986-999.](#)

139 - [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.](#)

140 - [King PM](#)

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

141 - [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.](#)

142 - [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.](#)

143 - [Klein Poelhuis EH](#)

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

144 - [Knaebel HP](#)

Knaebel HP, Koch M, Feise T, Benner A, Kienle P. Diagnostics of rectal cancer: endorectal ultrasound. [Recent Results Cancer Res. 2005;165:46-57.](#)

145 - [Kodaira S](#)

Kodaira S. Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for rectal cancer. [Oncology 1997;11:40-3.](#)

146 - [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.

147 - Kohne

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.

148 - Koopman M

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

149 - Koppenol-van Hooijdonk M

Koppenol-van Hooijdonk M, Boxtel R van. De bespreekbaarheid van ziekte en een naderende dood bij niet-westerse patiënten. Ned Tijdschr Palliat Zorg 2002;3:65-9.

150 - 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.](#)

151 - Krook JE

Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand H, Collins R, Beart R, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. [N Engl J Med 1991;324:709-15.](#)

152 - Kwok SP

Kwok SP, Lau WY, Leung KL, Liew CT, Li AK. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. [Br J Surg 1996;83:969-72.](#)

153 - 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.](#)

154 - Lahaye MJ

Lahaye MJ, Engelen SME, Nelemans PJ, Beets GL et al. Imaging for predicting the risk factors - the circumferential resection margin and nodal disease - of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. [Semin Ultrasound CT MRI 2005; 26:259-68.](#)

155 - Langer C

Langer C, Liersch T, Suss M et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection. [Int J Colorectal Dis 2003; 18:222-229.](#)

156 - Lee JH

Lee JH, Lee JH, Ahn JH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. [J Clin Oncol 2002;20:1751-8.](#)

157 - Lee SH

Lee SH, Hernandez-de-Anda E, Finne CO, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. The effect of circumferential tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. [Dis Colon Rectum 2005;48:2249-57.](#)

158 - Lee W

Lee W, Lee D, Choi S et al. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. [Surg Endosc 2003; 17:1283-7.](#)

159 - Lemmens VEPP

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

160 - 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.](#)

161 - Liersch T

Liersch T, Langer C, Jakob C, Muller D, Ghadimi BM, Siemer A, et al. Praoperative Diagnostik beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (> or =T3 oder N+). Was leistet die Endosonographie gegenüber der Computertomographie im Staging und Restaging (nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie)? [Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma (> or =T3 or N+). What does endoluminal ultrasound achieve at staging and restaging (after neoadjuvant radiochemotherapy) in contrast to computed tomography?]. [Chirurg 74\[3\]. 224-234.2003.](#)

162 - 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.](#)

163 - 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.](#)

164 - Luna-Perez P

Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A, Rodriguez-Ramirez S, Gutierrez-de-la-Barrera M, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. [J Surg Oncol 2005;90:20-5.](#)

165 - 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.](#)

166 - Mansour EG

Mansour EG, Lefkopoulou M, Johnson R, Douglass H. A comparison of postoperative adjuvant chemotherapy, radiotherapy or combination therapy in potentially curable resectable rectal carcinoma. An ECOG study EST 4276 [abstract]. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1991;10:154. Abstract 484.

167 - Marijnen CA

Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:1311-20.](#)

168 - Marusch F

Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Kuhn R, Wolff S, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. [Endoscopy. 2002 May;34\(5\):385-90.](#)

169 - Matsuoka H

Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, Sugiyama M, Takahara T, Hachiya J, et al. Comparison between endorectal coil and pelvic phased-array coil magnetic resonance imaging in patients with anorectal tumor. [Am J Surg. 2003 Apr; 185\(4\):328-332.](#)

170 - 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.](#)

171 - Mawdsley S

Mawdsley S, Glynn-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic

assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? [Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2005;63:745-52.](#)

172 - [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.](#)

173 - [Mellgren A](#)

Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? [Dis Colon Rectum 2000; 43:1064-71.](#)

174 - [MERCURY Study Group](#)

MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. [BMJ 2006 Oct 14;333\(7572\):779-82.](#)

175 - [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.](#)

176 - [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.](#)

177 - [Meyerhardt JA](#)

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

178 - [Middleton PF](#)

Middleton PF, Sutherland LM, Maddern GJ. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. [Dis Colon Rectum 2005; 48:270-284.](#)

179 - [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.](#)

180 - [Ministry of Health](#)

Ministry of Health. Colorectal cancer. MOH Clinical Practise Guidelines 2/2004. Ministry of Health, Singapore; 2004.

181 - [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.](#)

182 - [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, 444-49.](#)

183 - [Murray A](#)

Murray A, Lourenco T, de Verteuil R et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer, November, 2005.

184 - [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.](#)

185 - [Nagtegaal ID](#)

Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van deVelde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin

involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. [Am J Surg Pathol 2002;26:350-7.](#)

186 - Nagtegaal ID

Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. [J Clin Oncol 2005; 23\(36\):9257-64.](#)

187 - Nascimbeni R

Nascimbeni R, Nivatvongs S, Larson DR et al. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. [Dis Colon Rectum 2004; 47:1773-9.](#)

188 - Nascimbeni R

Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. [Dis Colon Rectum 2002; 45:200-206.](#)

189 - 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 intravasal fibrinolytic capacity. [Surg Endosc 2003;17\(1\):73-7.](#)

190 - Nesbakken A

Nesbakken A, Nygaard K, Westerheim O, et al. Audit of intraoperative and early postoperative complications after introduction of mesorectal excision for rectal cancer. [Eur J Surg 2002;168:229-35.](#)

191 - NICE-richtlijn

NICE-richtlijn: Improving outcomes in colorectal cancer. 2004

192 - NICE

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

193 - NICE

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

194 - 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.](#)

195 - Nymann T

Nymann T, Jess P, Christiansen J. Rate and treatment of pelvic recurrence after abdominoperineal resection and low anterior resection for rectal cancer. [Dis Colon Rectum. 1995 Aug;38\(8\):799-802.](#)

196 - Moore HG

Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. [Ann Surg Oncol 2003;10:80-5.](#)

197 - 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.](#)

198 - Ohlsson B

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

199 - 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.

200 - Ontwikkeling van een informatieprotocol
Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997.

201 - Pachler J

Pachler J, Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. [Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;\(2\):CD004323.](#)

202 - Paty PB

Paty PB, Nash GM, Baron P et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. [Ann Surg 2002;236:522-9.](#)

203 - 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.

204 - Peschaud F

Peschaud F, Cuenod CA, Benoist S, Julie C, Beauchet A, Siauve N, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. [Dis.Colon Rectum 48\[8\]. 1603-1609. 2005.](#)

205 - Phillips RK

Phillips RK. Adequate distal margin of resection for adenocarcinoma of the rectum. [World J Surg 1992;16:463-466.](#)

206 - 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. 41:1127-1133.](#)

207 - Poon FW

Poon FW, McDonald A, Anderson JH, Duthie F, Rodger C, McCurrach G, et al. Accuracy of thin section magnetic resonance using phased-array pelvic coil in predicting the T-staging of rectal cancer. [Eur.J.Radiol. 2005 Feb;53\(2\):256-62.](#)

208 - Pucciarelli S

Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. [Dis Colon Rectum 2004;47:1798-1807.](#)

209 - Quirke P

Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. [Lancet 1986 Nov 1;2\(8514\):996-9.](#)

210 - 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.](#)

211 - 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.](#)

212 - 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.](#)

213 - 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.](#)

214 - Read TE

Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, Johnston DR, Dietz DW, Myerson RJ, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: histologic response of the primary tumor predicts nodal status. [Dis Colon Rectum 2004;47:825-31](#).

215 - 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](#).

216 - 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](#).

217 - Rodel C

Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. [J Clin Oncol 2005;23:8688-96](#).

218 - 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](#).

219 - 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](#).

220 - 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](#).

221 - Rullier A

Rullier A, Laurent C, Vendrely V, Le-Bail B, Bioulac-Sage P, Rullier E. Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma. [Am J Surg Pathol 2005;29:602-606](#).

222 - Rullier E

Rullier E, Laurent C, Carles J, Saric J, Michel P, Parneix M. Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal and anterior resection. [Br J Surg. 1997 Apr;84\(4\):525-8](#).

223 - Rullier E

Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. [Ann Surg 2005;241:465-9](#).

224 - Ryan R

Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. [Histopathology 2005;47:141-46](#).

225 - Sagar PM

Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. [Br J Surg 1986 Mar;83\(3\):293-304](#).

226 - Sakamoto J

Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, Nakazato H, Ohashi Y. Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: individual patient data

meta-analysis of randomized trials. [Jpn J Clin Oncol. 1999;29\(2\):78-86.](#)

227 - [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. [New England Journal of Medicine 28-9-2000; 343 905-14.](#)

228 - [Sauer R](#)

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. [N Engl J Med 2004;351:1731-40.](#)

229 - [Sauer R](#)

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. [N Engl J Med 2004; 351: 1731-40.](#)

230 - [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.](#)

231 - [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 vermoed. Tijdschr Kanker 2002;26:32-3.

232 - [Schwartz AL](#)

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

233 - [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.](#)

234 - [Sebag-Montefiore D](#)

Sebag-Montefiore D. for the NCRI colorectal cancer study group. Routine short course pre-op radiotherapy or selective post-op chemoradiotherapy for resectable rectal cancer? Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3511.

235 - [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.](#)

236 - [Seymour MT](#)

Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. 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.](#)

237 - [Shia J](#)

Shia J, Guillem JG, Moore HG, Tickoo SK, Qin J, Ruo L, et al. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. [Am J Surg Pathol 2004;28:215-23.](#)

238 - [Shirouzu K](#)

Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. [Cancer 1995;76:388-392.](#)

239 - [Simmonds PC](#)

Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and

meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. [BMJ 2000; 321\[7260\]. 531-35.](#)

240 - Simon D

Simon D. Das Rektumkarzinom--die onkologisch adäquate Resektion. [Rectal carcinoma--oncologically adequate resection]. [Schweiz Rundsch Med Prax 2001;90:575-80.](#)

241 - Smidt ML

Smidt ML, Wegdam JA, Bremers AJ, Bleichrodt RP. Missing evidence for the adequacy of a 1-cm distal margin in resected rectal cancer. [Ann Surg Oncol 2003;10:823-24.](#)

242 - Smalley SR

Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. [J Clin Oncol 2006; 24: 3542-7.](#)

243 - 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.

244 - Sobin LH

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

245 - Sprangers MA

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

246 - 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.](#)

247 - Steele GD

Steele GD, Jr., Herndon JE, Bleday R et al. Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. [Ann Surg Oncol 1999; 6:433-41.](#)

248 - Stiggelbout AM

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

249 - Stocchi L

Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook JE, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. [J Clin Oncol 2001;19:3895-902.](#)

250 - 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.](#)

251 - Swedish Rectal Cancer Trial

Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. [N Engl J Med 1997;336:980-7.](#)

252 - 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.](#)

253 - Tang C-L

Tang C-L, Eu K-W, Tai B-C, 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.](#)

254 - 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.](#)

255 - Tepper JE

Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. [J Clin Oncol 1997; 15: 2030-9.](#)

256 - Theodoropoulos G

Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. [Dis Colon Rectum 2002;45:895-903.](#)

257 - Tjandra JJ

Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). [Dis Colon Rectum 2005; 48:411-423.2.](#)

258 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Colorectal Cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scotland; 2003.

259 - Taal BG

Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA; NACCP group Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. [British Journal of Cancer. 2001; 85: 1437-43.](#)

260 - 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.

261 - Tattersall MH

Tattersall MH, Butow PN, Clayton JM. Insights from cancer patient communication research. [Hematol Oncol Clin North Am 2002;16:731-43.](#)

262 - Tepper JE

Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. [J Clin Oncol 1997;15:2030-9.](#)

263 - Thirion P

Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, O'Connell M, Sargent P, Piedbois P; 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.](#)

264 - Thomas PR

Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. [Radiother Oncol. 1988 Dec;13\(4\):245-52.](#)

265 - TNM 1997

TNM 1997

266 - TNM 2002

TNM 2002

267 - 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. [Journal of Clinical Oncology 2004;22:229-37.](#)

268 - [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.](#)

269 - [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.](#)

270 - [Tsavaris N](#)

Tsavaris N, Gennatas K, Kosmas C, Skopelitis HM, Gouveris P, Dimitrakopoulos A et al. Leucovorin and fluorouracil vs levamisole and fluorouracil as adjuvant chemotherapy in rectal cancer [Oncology reports 2004;12:927-32.](#)

271 - [Tschmelitsch J](#)

Tschmelitsch J, Kronberger P, Prommegger R, Reibenecker G, Glaser K, Bodner E. Survival and local recurrence after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer. [Eur J Surg Oncol. 1995 Dec;21\(6\):640-3.](#)

272 - [Tveit KM](#)

Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. [Br J Surg 1997; 84: 1130-5.](#)

273 - [Twelves C](#)

Twelves C, Xeloda Colorectal Cancer Group. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: Pooled data from two large, phase III trials. [European Journal of Cancer 2002; 38\[SUPPL. 2\], S15-S20.](#)

274 - [Ueno H](#)

Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto H, Shinto E, et al. Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. [Ann Surg 2004;239:34-42.](#)

275 - [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.](#)

276 - [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].

277 - [Vecchio FM](#)

Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:752-60.](#)

278 - [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.](#)

279 - [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.](#)

280 - [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.

281 - 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.](#)

282 - 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.](#)

283 - 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.

284 - Wheeler JM

Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, Cunningham C, George BD, Jones AC, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. [Dis.Colon Rectum 2004;47:2025-31.](#)

285 - 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.](#)

286 - Winde G

Winde G, Nottberg H, Keller R et al. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. [Dis Colon Rectum 1996; 39:969-976.](#)

287 - Wolmark N

Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. [J Natl Cancer Inst 2000; 92: 388-96.](#)

288 - 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.](#)

289 - 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.](#)

290 - Zhao GP

Zhao GP, Zhou ZG, Lei WZ, Yu YY, Wang C, Wang Z, et al. Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. [World J Gastroenterol 2005;11:319-22.](#)

291 - 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.](#)

292 - Zoetmulder FAN

Zoetmulder FAN, Taal BG, Van Tinteren H for the NACCP. Adjuvant 5FU plus levamisole improves survival in stage II and III colonic cancer, but not in rectal cancer. Interim analysis of the Netherlands Adjuvant Colorectal Cancer Project (NACCP) [abstract]. Proc Annu meet Am Soc Clin Oncol 1999;18:266a. Abstract 1021.

293 - Panzironi G

De Vargas Macciucca M, Manganaro L, Ballesio L, Ricci F Casale A et al. Preoperative locoregional staging of rectal carcinoma: comparison of MR, TRUS and Multislice CT. Personal experience. [Radiol Med \(Torino\) 2004 Apr;107\(4\):344-55.](#)

295 - [Dworak O](#)

Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. [Int J Colorectal Dis. 1997;12\(1\):19-23.](#)

296 - [Mandard AM](#)

Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. [Cancer. 1994 Jun 1;73\(11\):2680-6.](#)

297 - [Gavioli M](#)

Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. [Dis Colon Rectum. 2005 Oct;48\(10\):1851-7.](#)

298 - [Dahlberg M](#)

Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. [Dis Colon Rectum 1998 May;41\(5\):543-9.](#)

299 - [Peeters KC](#)

Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. [J Clin Oncol 2005 Sep 1;23\(25\):6199-206.](#)

300 - [Pahlman L](#)

Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. [Ann Surg. 1990 Feb;211\(2\):187-95.](#)

301 - [Taal BG](#)

Taal BG, Tinteren H, Zoetmulder FA, NACCP group. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. [Br J Cancer 2001 Nov 16;85\(10\):1437-43](#)

302 - [Matsuda T](#)

Matsuda T, Yasutomi M, Kikuchi K, Kasai Y, Abe O, Kondo T et al. [Cooperative study of surgical adjuvant chemotherapy for colorectal cancer (third report): five-year results. Cooperative Study Group of Surgical Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer in Japan] [Gan To Kagaku Ryoho.1991 Mar;18\(3\):461-9.](#)

303 - [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.

304 - [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](#)

305 - [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.](#)

306 - 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. Uitgangsvragen

1. Welke preoperatieve diagnostiek moet worden toegepast bij het rectumcarcinoom?

- wat is de optimale diagnostiek m.b.t. het locale proces?
- wat is de optimale diagnostiek m.b.t. afstandsmetastasen?

2. Pathologie

- Welke informatie dient het standaard pathologieverslag ten minste te bevatten?
- Wat 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?
- Hoe moet tumorregressie worden beoordeeld?
- Wat is de betekenis van de circumferentiële marge en kwaliteit van chirurgie?

3. Wanneer wordt radiotherapie (5x5 Gy of chemoradiatie) geadviseerd bij patiënten met rectumcarcinoom en welke patiënten hoeven niet bestraald te worden?

- Wat is het effect van peri-operatieve radiotherapie op de lokale controle bij verschillende TNM stadia?
- Wat is het effect van preoperatieve radiotherapie op de overleving bij verschillende TNM stadia?
- Zijn er subgroepen van patiënten met rectumcarcinoom binnen bepaalde TNM stadia die meer of minder baat hebben van radiotherapie
- Invloed circumferentiële resectie marge (CRM)
- Bij welke groepen patiënten is gecombineerde radiotherapie en chemotherapie (CRT) geïndiceerd?

4. Wat is de plaats van locale excisie bij de behandeling van het rectumcarcinoom?

- Welke techniek dient de methode van keuze te zijn wanneer locale excisie van een rectum tumor geïndiceerd is?
- Bij welke subgroepen van patiënten met een rectumcarcinoom kan met locale excisie curatie bereikt worden?
- Kunnen deze subgroepen preoperatief geselecteerd worden?
- Dient de follow-up na TEM dezelfde te zijn als die na TME?
- Wat is de plaats van neo-adjuvante chemoradiatie bij locale excisie van het rectumcarcinoom?

5. Wat is de optimale chirurgie voor het rectumcarcinoom?

- Wat is de effectiviteit van Totale Mesorectale Excisie in vergelijking met conventionele excisie bij het rectumcarcinoom?
- Wat is de betekenis van de distale marge?
- Wat is het verschil in effectiviteit van LAR in vergelijking met APR op de mortaliteit en de kwaliteit van leven bij patiënten met een rectumcarcinoom?

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

7. Behandeling van T4 en lokaal recidief rectumcarcinoom.

8. Wat zijn de indicaties voor adjuvante chemotherapie

- welk TNM stadium behoeft adjuvante chemotherapie?

9. 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?

10. 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?

2. 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 rectumcarcinoom betrokken medisch specialisten en medewerkers van de [Verenigde Integrale Kanker Centra \(VIKC\)](#) en het [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO](#).

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

3. Werkgroepleden

leden werkgroep	discipline	werkadres
Mw. dr. C.A.M. Marijnen Voorzitter	Radiotherapeut-oncoloog	NKI-AVL Amsterdam
Dr. G.L. Beets	Chirurg	AZM Maastricht
Mw. dr. R.G.H. Beets-Tan	Radioloog	AZM Maastricht
Prof. dr. W.A. Bemelman	Chirurg	AMC Amsterdam
E.J.R. de Graaf	Chirurg	IJsselland Ziekenhuis Capelle a/d IJssel
Dr. E. van der Harst	Chirurg	MCRZ Rotterdam
Dr. K. Havenga	Chirurg	UMCG Groningen
Dr R.I.H. Jansen	Internist-oncoloog	AZM Maastricht
Dr. H. Martijn	Radiotherapeut	Catharina-ziekenhuis Eindhoven
Dr. W.J.H.J. Meijerink	Chirurg	VUMC Amsterdam

Mw. dr. I.D. Nagtegaal	Patholoog	UMCN St. Radboud Nijmegen
Dr. G.F. Nelis	MDL-arts	
Prof. dr. C.J.A. Punt	Internist-oncoloog	UMCN St. Radboud Nijmegen
Dr. H.J.T. Rutten	Chirurg	Catharina-ziekenhuis Eindhoven
VIKC		
Mw. S. Janssen-van Dijk	Secretaresse	VIKC Rotterdam
Mw. dr. I.M.A. Joung	Procesbegeleider	VIKC Rotterdam
CBO		
Dr. J.S. Burgers	Senior adviseur	CBO Utrecht
Dr. T. Kuijpers	Epidemioloog	CBO Utrecht
Mw.dr. M. Moret-Hartman	Epidemioloog	CBO Utrecht
Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand	Senior adviseur	CBO-Utrecht

4. 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.

5. Kenmerken standaard pathologieverslag

Kenmerken ten behoeve van standaard pathologieverslag genoemd in literatuur.

Kenmerken/items	Naam eerste auteur en jaartal	Niveau van bewijs†
Rectumcarcinoom		
Tumortype*	Branston 2002 ³⁵ , Bull 1997 ⁴² , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Monges 1998 ¹⁸² , Rigby 1999 ²¹⁶ , Wei 2004 ²⁸²	IIB
Tumorgrootte	Branston 2002 ³⁵ , Bull 1997 ⁴² , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Monges 1998 ¹⁸² , Rigby 1999 ²¹⁶ , Wei 2004 ²⁸²	IV
Tumorgradering (histologische differentiatie)*	Beattie 2003 ⁸ , Branston 2002 ³⁵ , Bull 1997 ⁴² , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Monges 1998 ¹⁸² , Rigby 1999 ²¹⁶ , Wei 2004 ²⁸²	IIA
Betrokkenheid* plus aantal (positieve) lymfklieren	Beattie 2003 ⁸ , Branston 2002 ³⁵ , Bull 1997 ⁴² , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Monges 1998 ¹⁸² , Wei 2004 ²⁸²	I
Extramurale vasculaire invasie*	Beattie 2003 ⁸ , Branston 2002 ³⁵ , Bull 1997 ⁴² , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Monges 1998 ¹⁸² , Wei 2004 ²⁸²	I
		I

pT en pN (TNM stadium)*	Beattie 2003 ⁸ , Branston 2002 ³⁵ , Bull 1997, ⁴² Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Monges 1998 ¹⁸² , Rigby 1999 ²¹⁶ , Wei 2004 ²⁸²	
Afstand van tumor tot distale (of dichtstbijzijnde) resectierand	Beattie 2003 ⁸ , Bull 1997 ⁴² , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Rigby 1999 ²¹⁶ , Wei 2004 ²⁸²	
Achtergrond pathologische afwijking	Beattie 2003 ⁸ , Wei 2004 ²⁸²	
Betrokkenheid apicale lymfklier	Beattie 2003 ⁸ , Rigby 1999 ²¹⁶	
Volledigheid resectie (tumor in resectieranden)*	Beattie 2003 ⁸ , Bull 1997 ⁴² , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Monges 1998 ¹⁸² , Wei 2004 ²⁸²	I -IIA‡
Lengte preparaat	Bull 1997 ⁴² , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Monges 1998 ¹⁸² , Rigby 1999 ²¹⁶ , Wei 2004 ²⁸²	
Macroscopische beschrijving ('appearance')	Bull 1997 ⁴² , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Rigby 1999 ²¹⁶ , Wei 2004 ²⁸²	
Vasculaire of lymfatische invasie	Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Monges 1998 ¹⁸² , Rigby 1999 ²¹⁶ , Wei 2004 (optioneel) ²⁸²	I
Perineurale invasie	Keating 2003 ¹³⁷ , Monges 1998 ¹⁸² , Wei 2004 (optioneel) ²⁸²	
Beschrijving preparaat (ontvangst en identificatie)	Wei 2004 ²⁸²	
Aspect van de rand	Wei 2004 (optioneel) ²⁸²	
Ontstekingsinfiltraat	Wei 2004 (optioneel) ²⁸²	
Circumferentiële resectie marge*	Beattie 2003 ⁸ , Branston 2002 ³⁵ , Jouret-Mourin 2004 ¹³¹ , Keating 2003 ¹³⁷ , Monges 1998 ¹⁸² , Rigby 1999 ²¹⁶	IIA
Residuale tumor	Monges 1998 ¹⁸²	

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

‡ niveau van bewijs opgesteld door College of American Pathologists (Compton 2000), waarbij:

- Category I includes factors definitively proven to be of prognostic import 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 import 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 opziet curatieve chirurgie, IIA na neoadjuvante therapie

6. 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 rectumcarcinoom betrokken medische en medewerkers van de Verenigde Integratie 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.

7. Follow-up aanbevelingen andere organisaties

Aanbevelingen van drie prominente organisaties

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 ged. 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	<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 	<p>Bij coloncarcinoom:</p> <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
Beeldvormendonderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • jaarlijks CT-scan borst en abdomen gedurende 3 jaar bij hoogrisicopatiënten • CT-scan bekken overwogen bij rectumcarcinoompatiënten die geen radiotherapie hebben gehad 	<ul style="list-style-type: none"> • bij elk controlebezoek 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 rectumcarcinoompatiënten 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 rectosigmoïdoscopie gedurende 2 jaar <p>Bij rectumcarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • halfjaarlijks rectosigmoïdoscopie gedurende 2 jaar
------------	---	--	--

8. 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 rectumcarcinoom betrokken medische en medewerkers van de Verenigde Integrale Kanker Centra (VIKC) en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

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.

9. 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 rectumcarcinoom betrokken medisch specialisten en medewerkers van de Verenigde Integrale Kanker Centra (VIKC) en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

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

11. BED

Binnen de radiotherapie worden verschillende fractioneringsschema's gebruikt. Om resultaten van verschillende studies te vergelijken, wordt gebruik gemaakt van een mathematisch model om de Biologisch Equivalente Dosis (BED) te berekenen. Dit model is hieronder weergegeven.

$$BED = n \cdot d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \gamma/\alpha \cdot (T - T_k)$$

n = aantal fracties
 d = dosis per fractie in Gray
 T = duur radiotherapie in dagen

Tk= tijdsinterval totdat repopulatie optreedt

In dit model wordt een α/β , de waarde die de stralengevoeligheid van het weefsel weergeeft, van 10 Gy aangenomen voor rectumcarcinoom cellen. Verder wordt aangenomen dat repopulatie optreedt 7 dagen na het starten van de radiotherapie. Het verlies door de repopulatie per dag (γ/α) bedraagt 0.6 Gy/dag. Normaliter wordt een ideaal behandelingschema (dat wil zeggen zo kort als mogelijk) aangenomen. Hierbij valt de eerste fractie op maandag en zijn er geen onderbrekingen, behoudens de weekeinden. De meest gebruikte preoperatieve schema's zijn hieronder weergegeven.

Bestralingsschema	dosis per fractie	T (in dagen)	BED ₁₀
5x5 Gy	5.0 Gy	5	37.5
25x2 Gy	2.0 Gy	33	44.4
25x1.8 Gy	1.8 Gy	33	37.5
28x1.8 Gy	1.8 Gy	38	40.8

Eenzelfde berekening kan gemaakt worden voor postoperatieve bestraling. Hierbij wordt echter geen rekening gehouden met het interval tussen chirurgie en de start van de bestraling. Waarschijnlijk treedt ook in deze periode al repopulatie op, waardoor de effectiviteit van de postoperatieve bestraling lager ligt dan berekend is.

12. 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 gegradueerd op het slechtst gedifferentieerde gebied; de invasieve rand van de tumor moet echter buiten beschouwing worden gelaten.

Vasculaire of lymfatische invasie

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

Standaard bewerking voor rectumcarcinoom

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

13. 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 gevolgd 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.