

Richtlijn Colorectaal Carcinoom

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties | Stomavereniging

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Inhoudsopgave

1. Algemeen	6
Module 1.1 Algemene inleiding	6
Module 1.2 Verantwoording	17
2. Diagnostiek	27
Module 2.1.1 Coloscopie biopsie tatoeage	27
Module 2.1.2 CT-colografie	28
Bijlagen bij module 2.1.2	32
Module 2.2 Locoregionale stadiëring coloncarcinoom	34
Module 2.3 Locoregionale stadiëring rectumcarcinoom	35
Bijlagen bij module 2.3	39
Module 2.4 Detectie synchrone metastasen	40
Bijlagen bij module 2.4	43
Module 2.5 Aanvullende beeldvorming bij aangetoonde metastasen op afstand	46
3. Communicatie en besluitvorming	47
Module 3.1 Informatieverstrekking en besluitvorming	47
Bijlagen bij hoofdstuk 3.1	53
Module 3.2 Besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen	55
4. Pathologie	56
Module 4.1 Vereiste klinische gegevens voor pathologie-aanvragen	56
Module 4.2 Minimale rapportage in standaard pathologieverslag voor colorectale preparaten met primaire tumor	59
Bijlagen bij module 4.2	63
Module 4.3 TNM	65
Bijlagen bij module 4.3	67
Module 4.4 Definities en bepalingen van histologische parameters	69
Module 4.5 Lymfeklieren	71
Module 4.6 Resectiemarges en kwaliteit van het specimen	72
Module 4.7 Beoordeling metastasen	74
Module 4.8 MMR/ MSI-onderzoek	76
Module 4.9 Moleculaire analyses	77
5. Primaire behandeling coloncarcinoom	78
5.1 T1 invasief coloncarcinoom in een poliep	78
Module 5.1.1 Aanvullende resectie na poliepectomie T1 coloncarcinoom	78
Module 5.1.2 Follow-up na lokale behandeling T1 coloncarcinoom	79
5.2 Chirurgie	80

Module 5.2.1 Uitgebreidheid van de resectie voor coloncarcinoom	80
Bijlagen bij module 5.2.1	87
Module 5.2.2 Laparoscopische chirurgie coloncarcinoom	96
Bijlagen bij module 5.2.2	103
5.2.3 Peri-operatieve zorg	114
Module 5.2.3.1 Preoperatieve screening, prehabilitatie	114
Module 5.2.3.2 Preoperatieve geriatrische screening	115
Module 5.2.3.3 Preventieve postoperatieve wondinfecties	116
Module 5.2.3.4 Versneld postoperatief herstel programma (ERAS)	117
Module 5.2.3.5 Geriatrische medebehandeling	118
Module 5.2.3.6 Postoperatieve revalidatie	119
Module 5.2.3.7 Tromboseprofylaxe	120
Module 5.3 Obstructief coloncarcinoom	121
Module 5.4 Neoadjuvante therapie T4 coloncarcinoom	122
Module 5.5 Adjuvante systemische therapie coloncarcinoom	126
Bijlagen bij module 5.5	137
Module 5.6 Follow-up na chirurgische resectie coloncarcinoom	140
6. Primaire behandeling rectumcarcinoom	141
6.1 T1 invasief rectumcarcinoom in een poliep	141
Module 6.1.1 Aanvullende lokale excisie of rectumresectie na poliepectomie	141
Module 6.1.2 Follow-up na lokale behandeling T1 rectumcarcinoom	142
Module 6.2.1 (Chemo)radiotherapie voorafgaand aan resectie voor vroeg rectumcarcinoom cT1-3 (MRF-)N0	143
Module 6.2.2 (Chemo)radiotherapie voorafgaand aan resectie voor intermediair stadium rectumcarcinoom cT3cdN0 of cT1-3 (MRF-)N1	144
Bijlagen bij module 6.2.2	150
Module 6.2.3 Lokaal gevorderd rectumcarcinoom	154
Module 6.2.4 Re-stadiëring na (chemo)radiotherapie voor rectumcarcinoom	155
6.3 Chirurgie rectumcarcinoom	156
Module 6.3.1.1 Uitgebreidheid van de resectie rectumcarcinoom	156
Module 6.3.1.2 Reconstructieve procedures na resectie rectumcarcinoom	158
Module 6.3.2 Laparoscopische chirurgie rectum	159
Module 6.3.3 Continuïteitsherstel, deviërend stoma	160
6.3.4 Peri-operatieve zorg rectumcarcinoom	161
Module 6.3.4.1 Preoperatieve screening en prehabilitatie rectumcarcinoom	161
Module 6.3.4.2 Preoperatieve geriatrische screening rectumcarcinoom	162

Module 6.3.4.3 Preoperatieve interventies ter preventie LARS	163
Module 6.3.4.4 Preventie postoperatieve wondinfectie rectumcarcinoom	164
Module 6.3.4.5 Versneld postoperatief herstel programma (ERAS) rectumcarcinoom	165
Module 6.3.4.6 Geriatrische medebehandeling rectumcarcinoom	166
Module 6.3.4.7 Postoperatieve revalidatie rectumcarcinoom	167
Module 6.3.4.8 Tromboseprofylaxe rectumcarcinoom	168
Module 6.4 Intraoperatieve radiotherapie primair rectumcarcinoom	169
Module 6.5 Adjuvante systemische therapie rectumcarcinoom	170
Module 6.6 Follow-up na chirurgische resectie rectumcarcinoom	171
6.7 Rectumsparende behandeling	172
Module 6.7.1 Primaire locale excisie	172
Module 6.7.2 Locale behandeling kleine tumorrest na neoadjuvante (chemo)radiotherapie	174
Bijlagen bij module 6.7.2	178
Module 6.7.3 Watch & wait na preoperatieve therapie met resectie als aanvankelijke intentie ..	180
Module 6.7.4 Follow-up na rectumsparende behandeling	181
Module 6.8 Locoregionaal recidief rectumcarcinoom	182
7. Gemetastaseerd colorectaalcarcinoom	183
7.1 Lokale therapie bij metastasen	183
Module 7.1.1 Levermetastasen	183
Module 7.1.2 Longmetastasen	185
Module 7.1.3 Peritoneaal metastasen	186
Module 7.1.4 Overige metastasen	187
Module 7.2 Locale behandeling bij recidief metastase na locale behandeling	188
Module 7.3 Systemische therapie bij niet lokaal behandelbare metastasen	189
Module 7.3.1 Inductiebehandeling bij niet lokaal behandelbare metastasen	189
Module 7.3.2 Systemische behandeling bij permanent irresectabele metastasen	190
Module 7.3.3 Symptomatische behandeling bij permanent irresectabele metastasen	191
8. Nazorg en nacontrole	192
Module 8.1 Signalering en behandeling van de gevolgen van colorectaal carcinoom	192
Module 8.2.1 Darmfunctiestoornissen na rectumcarcinoom behandeling	193
Bijlagen bij module 8.2.1	196
Module 8.2.2 Blaasfunctiestoornissen	199
Module 8.2.3 Seksuele functiestoornissen	200
Module 8.3 Stomazorg	201
9. Organisatie van zorg	202
Module 9.1 De diagnostische fase	202

Module 9.2 De behandelfase	205
Module 9.3 De nazorgfase.....	208
Module 9.4 Ondersteunende zorg	209
Module 9.5 Delen van data voor kwaliteitsregistraties en wetenschappelijk onderzoek.....	210
Bijlage 1: Verslag invitational conference	211
Bijlage 2: Implementatieplan	215
Bijlage 3: Kennislacunes	217

1. Algemeen

Module 1.1 Algemene inleiding

Achtergrond?

Colorectaal carcinoom is een belangrijk gezondheidsprobleem in Nederland. In 2017 werden ongeveer 13.700 nieuwe patiënten met colorectaal carcinoom gediagnostiseerd, waarvan ongeveer 3700 gelokaliseerd in de endeldarm. Tot 2015 werd een stijging in de incidentie gezien, maar sindsdien neemt de incidentie gering af (www.cijfersoverkanker.nl). Dit ondanks het bevolkingsonderzoek darmkanker wat in 2014 van start is gegaan. Colorectaal carcinoom komt iets meer bij mannen voor en wordt veelal boven de leeftijd van 55 jaar vastgesteld. Er komen steeds meer behandelingsmogelijkheden, en bestaande behandelingen worden steeds verder verfijnd. Ook wordt steeds duidelijker dat colorectaal carcinoom eigenlijk uit verschillende vormen bestaat. Samen met de verschillen die er tussen patiënten zijn is de zorg voor darmkanker daarom steeds complexer geworden. Deze herziene richtlijn darmkanker speelt in op de trend naar geïndividualiseerde zorg, waarbij zoveel mogelijk aansluiting wordt gezocht bij de huidige stand van de wetenschap en praktijk.

Waar gaat deze richtlijn over?

De richtlijn colorectaal carcinoom richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met darmkanker. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Welke onderzoeken patiënten moeten ondergaan bij (verdenking op) darmkanker.
- Alle vormen van behandeling voor patiënten met darmkanker.
- De behandeling van eventuele uitzaaiingen bij darmkanker.
- De nacontrole en nazorg van patiënten met darmkanker.
- De organisatie van zorg rond patiënten met darmkanker.

Knelpunten richtlijn colorectaal carcinoom (2014)

De werkgroep identificeerde de volgende knelpunten ten aanzien van de richtlijn colorectaal carcinoom uit 2014:

- De richtlijn colorectaal carcinoom is een grote multidisciplinaire oncologische richtlijn. Het betreft een grote, heterogene patiëntenpopulatie, met snelle ontwikkeling in het behandelarsenaal en geïndividualiseerde behandelstrategieën. Het is een breed dynamisch onderzoeksgebied met jaarlijks duizenden publicaties.
- De richtlijn is op te delen in een groot aantal uitgangsvragen/deelvragen, en eventueel hieruit voortvloeiende zoekvragen, die in de oude richtlijn slechts gedeeltelijk waren geformuleerd.
- Het grootste deel van de richtlijn werd in de periode tot 2018 slechts fragmentarisch consensus-based geupdate volgens ondoorzichtige systematiek.
- Gezien bovenstaande is een richtlijn ontstaan die in hoge mate inflexibel en onhanteerbaar was, achterliep bij de huidige stand van wetenschap en praktijk en geen structuur bevatte die in de toekomst snelle updates mogelijk maken.

Het erkennen van deze problematiek binnen de commissie viel samen met de meer breed geuite wens tot optimaliseren van het proces van maken en onderhouden van richtlijnen die beter aansluit bij de dagelijkse praktijk. Omdat er nog geen duidelijk format was voor dynamisch modulair richtlijnonderhoud, is er in de eerste helft van 2018 door de richtlijncommissie gewerkt aan een werkwijze om een grote oncologische richtlijn zoals die van het colorectaal carcinoom modulair te onderhouden. In de Verantwoording wordt deze werkwijze toegelicht.

Doel van de richtlijn

Het beschrijven van het beleid bij patiënten met een colorectaal carcinoom: gestandaardiseerd en op hun wensen afgestemd in alle fasen van de ziekte.

Afbakening van de richtlijn

Om welke patiëntengroep gaat het?

Patiënten met een colorectaal carcinoom in de tweede en derde lijn. Omdat het coloncarcinoom en rectumcarcinoom eigenlijk beschouwd moeten worden als twee aparte entiteiten, is in de richtlijn zoveel mogelijk onderscheid gemaakt tussen deze hoofdgroepen op basis van lokatie van de tumor. Verder onderscheid in type colorectaal carcinoom en stadium wordt per module gemaakt op basis van relevantie voor het te bespreken onderwerp. Onderscheid op basis van patientkenmerken wordt voor zover dit beleids- of organisatorische consequenties heeft gemaakt per module. Door de richtlijn heen wordt specifiek de oudere fragiele patientgroep beschreven, met aandacht voor begeleiding en behandeling van deze patiënten die darmkanker hebben naast comorbiditeiten en bij verminderde fysieke conditie.

Wat zijn de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten?

Omdat het om een oncologische aandoening gaat, zijn belangrijke uitkomstmaten voor de behandeling van het colorectaal carcinoom het locoregionale recidief, de ziektevrije overleving, de ziekte-specifieke overleving en de totale overleving. Niet voor elke uitgangsvraag zijn deze uitkomstmaten echter relevant, en ook de mate waarin specifieke oncologische uitkomstmaten belangrijk zijn verschilt afhankelijk van de vraagstelling.

Overleving is lange tijd vrijwel de enige belangrijke uitkomstmaat geweest binnen de oncologie, maar omdat overleving voor veel tumorsoorten sterk is verbeterd, zijn steeds meer de gevolgen van kankerbehandeling en kwaliteit van leven belangrijk geworden in het evalueren van zorg voor kankerpatiënten. Daarbij spelen ook de concurrerende doodsoorzaken een belangrijke rol in de relatief oudere populatie met colorectaal carcinoom.

Verbetering van overleving van colorectaal carcinoom is nog steeds een belangrijke doelstelling, ook vanuit het patiëntenperspectief. Maar zeker voor de vroegere stadia waar deze overleving niet veel meer verbeterd kan worden, is het accent verschoven naar morbiditeit en toxiciteit, zowel op de korte als de lange termijn. In toenemende mate is er aandacht voor specifieke functionele uitkomst na behandeling van colorectaal carcinoom, in het bijzonder rectumcarcinoom. Het gaat daarbij om darmfunctiestoornissen, blaasdysfunctie, en seksuele dysfunctie. Ook het hebben van een stoma is in het bijzonder bij rectumcarcinoom een belangrijk onderdeel in de evaluatie van de consequenties van behandeling, zowel voor wat betreft een tijdelijk stoma als een permanent stoma. In dit kader is orgaansparende behandeling van het rectumcarcinoom een belangrijke ontwikkeling, die ook in deze richtlijn ruime aandacht krijgt.

Complicaties van behandeling en functionele beperkingen kunnen een belangrijke impact hebben op kwaliteit van leven in algemenere zin of binnen specifieke domeinen. Ook na ongecompliceerde behandeling zonder aantoonbare functionele beperkingen kan de kwaliteit van leven veranderd zijn.

Tot slot zijn kosten ook tot op zekere hoogte belangrijk bij sommige uitgangsvragen, met name indien er sprake is van vergelijkbare effectiviteit en morbiditeit van bepaalde behandelingsopties. Maar ook voor nieuwe behandelingen met hoge kosten moet soms op een afgewogen manier de meerwaarde van deze zorg worden geëvalueerd.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met colorectaal carcinoom in de tweede en derde lijn.

Definities en begrippen

Wat zijn de belangrijkste definities die in deze richtlijn gebruikt worden?

Begrip	Verklaring
5-FU	Fluorouracil (5-fluorouracil, 5-FU) is een medicijn dat gebruikt wordt als chemotherapie bij darmkanker.
Abdomino Perineale Resectie	Zie APR.
Adjuvante systemische therapie	Chemotherapie die na een in opzet genezende operatie gegeven wordt.
Angio-invasie	Ingroei (invasie) van de tumor in een bloedvat of lymfevat.
APR	Abdomino Perineale Resectie, een chirurgische techniek waarbij de anus, het rectum en het S-vormige gedeelte van de dikke darm worden verwijderd.
ASA klasse	Een classificatiesysteem van de American Society of Anesthesiologists om de fysieke fitheid van patiënten vóór de operatie in te schatten.
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons
BRCA kiembaan mutatie	Een mutatie van de BRCA (BReast CAncer) genen die kan worden doorgegeven aan het nageslacht. De BCRA genen zijn betrokken bij de reparatie van DNA.
CAPOX	Een chemotherapeutische behandeling die bestaat uit de middelen capecitabine en oxaliplatin.
Casemanager	Een zorgverlener die als vast aanspreekpunt fungeert voor de patiënt en het gehele multidisciplinaire zorgtraject overziet.
cCR	Klinisch Complete Respons (Clinical Complete Response) is de afwezigheid van klinisch detecteerbare tumorresten na een neoadjuvante behandeling.
CEA	Het Carcinoembraal Antigeen (CEA) is een 'tumor marker'. Een verhoogd niveau van CEA in het bloed kan mogelijk duiden op de aanwezigheid van een tumor.
CME	Complete Mesocolische Excisie is een chirurgische techniek waarbij het desbetreffende darmdeel inclusief het bijbehorende vetweefsel (mesocolon) met daarin de lymfklieren in zijn geheel wordt verwijderd.
Conversie	Omzetten. In de context van laparoscopische chirurgie: het omzetten van een laparoscopische ingreep naar een open ingreep (laparotomie).
CR	CytoReductieve chirurgie is een ingreep waarbij alle zichtbare tumoren chirurgisch worden verwijderd. Hierbij kunnen microscopische tumorresten achterblijven die daarna met HIPEC kunnen worden behandeld (zie HIPEC).
CRC	Colorectaalcarcinoom
CRM	Circumferentiële Resectie Marge, de afstand van de tumor tot het dichtsbijzijnde zijdelingse snijvlak.
CT	Computertomografie is een beeldvormende techniek op basis van röntgenstraling.
D2 lymfeklier dissectie	Een Japans classificatiesysteem van een aantal niveaus waarin specifieke lymfeklieren worden aangemerkt voor chirurgische verwijdering. Een D2 lymfeklier dissectie verwijdert minder lymfeklieren dan een D3 lymfeklier dissectie.
D3 lymfeklier dissectie	Een Japans classificatiesysteem van een aantal niveaus waarin specifieke lymfeklieren worden aangemerkt voor chirurgische verwijdering. Een D3 lymfeklier dissectie verwijdert meer lymfeklieren dan een D2 lymfeklier dissectie.
Delphi consensus	Een gestructureerde methode om overeenstemming te bereiken in een groep die is samengesteld uit experts.

DPD deficiëntie	Een verminderde of geen aanmaak van het dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) enzym waardoor er (ernstige) bijwerkingen kunnen ontstaan bij het gebruik van bepaalde middelen tijdens chemotherapie.
DPYD genotypering	Het vaststellen van mutaties in de dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) genen voor de personalisering van de chemotherapie.
DWI	Diffusion Weighted Imaging is een methode om met behulp van een MRI (zie MRI) beelden te vormen op basis van de diffusie van watermoleculen.
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
EGF-R gerichte antilichamen	Een moleculaire behandeling die zich met antilichamen op de Epidermale Groeifactor Receptor richt.
EMR	Endoscopische Mucosale Resectie, een techniek voor het lokaal verwijderen van een afwijking in het maagdarmsstelsel met een endoscoop.
EORTC QLQ-29	De Quality of life Questionnaire-29 van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer is een vragenlijst die specifiek de kwaliteit van leven bij mensen met een colorectaalcarcinoom meet (EORTC QLQ-CR29).
ERAS	Het leveren van zorg vóór, tijdens, en (direct) na de operatie die een versneld herstel van de operatie bevorderen. In het Engels wordt een dergelijk programma Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) genoemd.
ERUS	Endoscopic Rectal Ultrasound is een beeldvormende endoscopische techniek op basis van ultrageluid.
ESCP	European Society of Colo-Proctology
ESD	Endoscopische Submucosaal Dissectie is een techniek voor het lokaal verwijderen van een afwijking in het maagdarmsstelsel met een endoscoop.
ESGAR	The European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology
ESMO	European Society for Medical Oncology
Extralevatoire techniek	Het verwijderen van de levator ani spier tijdens een abdomino perineale resectie (zie APR).
Extramurale invasie	De diepte van de tumor invasie buiten de spierwand (muscularis propria).
FOLFOX	Een chemotherapeutische behandeling die bestaat uit de middelen leucovorin calcium, fluorouracil en oxaliplatin.
Gy	Gray (Gy) is een eenheid om de dosering van radiotherapie mee weer te geven.
Haggitt	Een systeem om de invasiediepte van gesteelde poliepen mee te classificeren (level 1 tot en met 4).
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie wordt ingezet na cytoreductieve chirurgie (zie CR) om microscopische tumorresten te verwijderen met een verhitte chemotherapeutische oplossing.
IBD	Zie inflammatoire darmziekten.
Inflammatoire darmziekten (IBD)	Een containerbegrip waarin chronische ontstekingen aan het spijsverteringskanaal beschreven worden. Dit wordt in het Engels ook wel Inflammatory Bowel Disease (IBD) genoemd.
Informed consent	De toestemming van een patiënt voor het uitvoeren van een medische (be)handeling. Deze toestemming is gebaseerd op informatie en voorlichting verstrekt door de arts, zodat de patiënt een geïnformeerde en afgewogen keuze tot toestemming kan maken.
Intersfincterische resectie	Een chirurgische techniek waarbij het rectum laag bij de kringspier in het vlak tussen de interne en externe sfincters wordt verwijderd.
IPN	Intrapulmonaire Longnoduli (IPN) zijn relatief kleine abnormaliteiten in de longen die met beeldvormende technieken ontdekt worden.

Kikuchi	Een systeem om de invasiediepte van sessiele poliepen mee te classificeren (level sm1 tot en met sm3).
Laag Anterieure Resectie	Zie LAR.
LAR	Laag Anterieure Resectie, een chirurgische techniek waarbij het deel van het rectum met de tumor wordt verwijderd.
LARS	Laag Anterieur Resectie Syndroom (Low Anterior Resection Syndrome) is een verzamelnaam voor verschillende klachten na een laag anterieure resectie (zie LAR).
Locoregionaal	In hetzelfde lichaamsdeel.
Lymfangio-invasie	Invasie van de tumor in het lymfevatenstelsel
MDO	In een Multidisciplinair Overleg (MDO) worden multidisciplinaire afspraken over het medische beleid en samenwerking tussen disciplines gewaarborgd. Betrokken disciplines in het zorgtraject van de patiënt zijn aanwezig in een MDO.
MMR	Mismatch Repair (MMR) is een lichaamseigen systeem om mutaties bij het delen van DNA op te sporen en te repareren.
MMR-IHC	Mismatch Repair Immunohistochemie is een diagnostische test om om eiwitten van de Lynch genen aan te tonen.
MRF	De Mesorectale Fascia (MRF) is een bindweefselplaat die het rectum omvat binnen in het bekken.
MRI	Magnetic resonance Imaging is een beeldvormende techniek op basis van magnetische velden.
MSH2 kiembaan mutatie	Een mutatie van het MSH2 gen die kan worden doorgegeven aan het nageslacht. Het MSH2 gen is betrokken bij de reparatie van DNA.
MSI	Microsatelliet Instabiel, een tumor type waarbij er een defect is in het herstel van schade aan het DNA, al dan niet in het kader van een Lynch syndroom.
MSS	Microsatelliet Stabiel, een tumor type met normale Lynch genen.
Multiviscerale resectie	Het chirurgisch samen verwijderen van meerdere organen in één preparaat.
MW ablatie	Met Microgolf ablatie (Microwave ablation) worden microgolven gebruikt om weefsels te verhitten en zodoende te vernietigen.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Verenigde Staten)
NICE richtlijn	Een richtlijn van het National Institute for Health Care Excellence (Verenigd Koninkrijk).
OR	De Odds Ratio is een associatiemaat die in de statistiek wordt gebruikt waarin twee 'odds' tegenover elkaar worden afgezet in een breuk.
Partiële Mesorectale Excisie	Zie PME.
pCR	Een Pathologisch Complete Respons (Pathological Complete Response) is de afwezigheid van tumorcellen bij microscopisch onderzoek van het verwijderde orgaan waarin de tumor zich bevond na een neoadjuvante behandeling.
PET	Positronemissietomografie is een beeldvormende techniek met een radioactief middel.
Pfannenstiel extractie	Een dwarse snede in de buikwand juist boven het schaambeent, die kan worden gebruikt door de chirurg voor verwijdering van een stuk weefsel of orgaan bij minimaal invasieve chirurgie.

PICO	De elementen om een zoekvraag te kunnen formuleren en om wetenschappelijke literatuur te kunnen zoeken: Patient, Intervention, Comparison, and Outcome.
Piecemeal resectie	Een chirurgische techniek waarbij de poliep in delen wordt verwijderd.
PME	Partiële Mesorectale Excisie, een chirurgische techniek waarbij de endeldarm met het omgevende vetweefsel (mesorectum) gedeeltelijk wordt verwijderd.
PROM's	Patiënt Gerapporteerde Uitkomstmaten (Patient Reported Outcome Measures) zijn uitkomstmaten die door de patiënt zelf worden aangegeven. Bijvoorbeeld, wanneer een patiënt zelf een vragenlijst over zijn/haar kwaliteit van leven invult is dit een Patiënt Gerapporteerde Uitkomstmaat.
R0 resectie	Een verwijdering van de tumor waarbij er op het oog van de chirurg en microscopisch geen restmateriaal van de tumor is achtergebleven.
RAS mutatie	Een mutatie van de RAS genen welke betrokken zijn bij (ontremde) celdelingen.
RCT	Een Randomized Controlled Trial (soms Randomized Clinical Trial) is een onderzoeksopzet waarin over het algemeen wordt aangenomen dat de resultaten het minst vertekend zijn voor interventieonderzoek.
RFA	Met Radiogolf ablatie (Radiofrequency Ablation) worden radiogolven gebruikt om weefsels te verhitten en zodoende te vernietigen.
Serum CEA	Zie CEA.
SIGN richtlijn	Een richtlijn van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Schotland).
SNS	Sacrale Zenuwstimulatie (Sacral Nerve Stimulation) is een behandeling waarbij de sacrale zenuwen elektrisch worden gestimuleerd met als doel om stoornissen van onder andere de blaas en darmen te behandelen.
SONCOS	De Stichting Oncologische Samenwerking is een multidisciplinair platform voor samenwerking in de oncologische zorg.
TAMIS	Transanale Minimaal Invasieve Chirurgie is een chirurgische laparoscopische techniek waarbij kijkoperaties via de anus kunnen worden uitgevoerd.
TEM	Transanale Endoscopische Microchirurgie is een chirurgische techniek voor het lokaal verwijderen van een afwijking in de endeldarm.
TME	Totale Mesorectale Excisie is een chirurgische techniek waarbij de endeldarm en het omgevende vetweefsel (mesorectum) in zijn geheel wordt verwijderd.
TNM stadiëring	Een systeem om het ziektestadium te classificeren door een uitspraak te doen over de primaire tumor (T), regionale lymfeklieren (N) en metastasen op afstand (M)
Transanale Minimaal Invasieve Chirurgie	Zie TAMIS.
Watch & Wait	Een afwachtend beleid na een klinisch complete respons (zie cCR) op neoadjuvante therapie waarin periodieke controles plaats vinden om eventuele teruggroei van de tumor zo vroeg mogelijk te ontdekken.

Inhoud richtlijn colorectaal carcinoom en gepland modulair onderhoud

Module	Titel / uitgangsvraag	Ontwikkeld in:	Uiterlijke herziening in:	Regie-houder
1	ALGEMEEN			NVvH
1.1	Algemene inleiding	2019	2024	
1.2	Verantwoording	2019	2024	
2	DIAGNOSTIEK			NVvR
2.1	Diagnostiek primaire tumor	2019	2024	
2.1.1	Coloscopie / biopsie / tatoeage	2014 (actueel bevonden in 2019)	2024	
2.1.2	CT colografie	2019	2014	
2.2	Locoregionale stadiëring coloncarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
2.3	Locoregionale stadiëring rectumcarcinoom	2019	2024	
2.4	Detectie synchrone metastasen	2019	2024	
2.5	Aanvullende beeldvorming bij aangetoonde metastasen op afstand	Geen actuele aanbeveling	2020	
3	COMMUNICATIE EN BESLUITVORMING		2020	NVvH
3.1	Informatieverstrekking en besluitvorming	2019	2024	
3.2	Besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	
4	PATHOLOGIE			NVvP (Pathologie)
4.1	Vereiste klinische gegevens voor pathologie-aanvragen	2019	2024	
4.2	Minimale rapportage in standaard pathologieverslag voor colorectale preparaten met primaire tumor	2019	2020	
4.3	TNM	2019	2024	
4.4	Definities en bepalingen van histologische parameters	2014 (gedeeltelijk actueel bevonden in 2019)		
4.5	Lymfeklieren	2014 (gedeeltelijk actueel bevonden in 2019)	2020	
4.6	Resectiemarges en kwaliteit van het specimen	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	
4.7	Beoordeling metastasen	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	

4.8	MMR / MSI-onderzoek	2014 (gedeeltelijk actueel bevonden in 2019)	2020	
4.9	Moleculaire analyses	2014 (gedeeltelijk actueel bevonden in 2019)	2020	
5	PRIMAIRE BEHANDELING COLONCARCINOOM			NVvH
5.1	T1 invasief coloncarcinoom in een poliep			
5.1.1	Aanvullende resectie na poliepectomie	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	
5.1.2	Follow-up na lokale behandeling T1 coloncarcinoom	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	
5.2	Chirurgie			
5.2.1	Uitgebreidheid van de chirurgie	2019	2024	
5.2.2	Laparoscopische chirurgie	2019	2024	
5.2.3	Peri-operatieve zorg			
5.2.3.1	Preoperatieve screening, prehabilitatie	Geen actuele aanbeveling	2020	
5.2.3.2	Preoperatieve geriatrische screening	Geen actuele aanbeveling	2020	
5.2.3.3	Preventie postoperatieve wondinfecties	Geen actuele aanbeveling	2020	
5.2.3.4	Versneld postoperatief herstel programma (ERAS)	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	
5.2.3.5	Geriatrische medebehandeling	Geen actuele aanbeveling	2020	
5.2.3.6	Postoperatieve revalidatie	Geen actuele aanbeveling	2020	
5.2.3.7	Tromboseprofylaxe	Geen actuele aanbeveling	2020	
5.3	Obstructief coloncarcinoom	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	
5.4	Neoadjuvante therapie T4 coloncarcinoom	2019	2024	
5.5	Adjuvante systemische therapie coloncarcinoom	2019	2014	
5.6	Follow-up na chirurgische resectie coloncarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6	PRIMAIRE BEHANDELING RECTUMCARCINOOM			NVvH

6.1	T1 invasief rectumcarcinoom in een poliep			
6.1.1	Aanvullende lokale excisie of rectumresectie na poliepectomie	2014 (gedeeltelijk actueel bevonden in 2019)	2020	
6.1.2	Follow-up na lokale behandeling T1 rectumcarcinoom	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	
6.2	(Chemo)radiotherapie voorafgaand aan rectumresectie volgens (beyond) TME			
6.2.1	Vroegcarcinoom cT1-3 (MRF-)N0	2014, actueel bevonden in 2019	2020	
6.2.2	Intermediair stadium carcinoom cT1-3 (MRF-)N1	2019	2024	
6.2.3	Lokaal gevorderd carcinoom cT3 (MRF+), cT4 en/of N2	2014, actueel bevonden in 2019		
6.2.4	Re-stadiëring na (chemo)radiotherapie voor rectumcarcinoom	2014, actueel bevonden in 2019	2020	
6.3	Chirurgie rectumcarcinoom			
6.3.1.1	Uitgebreidheid van de resectie rectumcarcinoom	2014, actueel bevonden in 2019	2020	
6.3.1.2	Reconstructieve procedures na resecties voor rectumcarcinoom	2014, actueel bevonden in 2019	2020	
6.3.2	Laparoscopische chirurgie rectum	2014 (gedeeltelijk actueel bevonden in 2019)	2020	
6.3.3	Continuïteitsherstel, deviërend stoma	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	
6.3.4	Peri-operatieve zorg rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.3.4.1	Preoperatieve screening en prehabilitatie rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.3.4.2	Preoperatieve geriatrische screening rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.3.4.3	Preoperatieve interventies ter preventie LARS	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.3.4.4	Preventie postoperatieve wondinfecties rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.3.4.5	Versneld postoperatief herstel programma (ERAS) rectumcarcinoom	2014 (actueel bevonden in 2019)	2020	
6.3.4.6	Geriatrische medebehandeling rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.3.4.7	Postoperatieve revalidatie rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	

6.3.4.8	Tromboseprofylaxe rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.4	Intraoperatieve radiotherapie primair rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.5	Adjuvante systemische therapie rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.6	Follow-up na chirurgische resectie rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
6.7	Rectumsparende behandeling			
6.7.1	Primaire locale excisie	2014 (gedeeltelijk actueel bevonden in 2019)	2020	
6.7.2	Locale behandeling na kleine tumorrest na (chemo)radiotherapie	2019	2024	
6.7.3	Watch & wait na pre-operatieve therapie met resectie als aanvankelijke intentie	Actuele aanbeveling betreft Organisatie van Zorg	2020	
6.7.4	Follow-up na rectumsparende behandeling	2014, actueel bevonden in 2019	2020	
6.8	Locoregionaal recidief rectumcarcinoom	Geen actuele aanbeveling	2020	
7	GEMETASTASEERD COLORECTAALCARCINOOM			NIV
7.1	Lokale therapie bij metastasen			
7.1.1	Levermetastasen	2014, gedeeltelijk actueel bevonden in 2019	2020	
7.1.2	Longmetastasen	Geen actuele aanbevelingen	2020	
7.1.3	Peritoneaal metastasen	Geen actuele aanbevelingen	2020	
7.1.4	Overige metastasen	Geen actuele aanbevelingen	2020	
7.2	Locale behandeling bij recidief metastase na locale behandeling	Geen actuele aanbevelingen	2020	
7.3	Systemische therapie bij niet lokaal behandelbare metastasen			
7.3.1	Inductiebehandeling bij potentieel resectabele metastasen	Geen actuele aanbevelingen	2020	
7.3.2	Systemische behandeling bij permanent irresectabele metastasen	Geen actuele aanbevelingen, verwijzing naar NVMO richtlijn	2020	

7.3.3	Symptomatische behandeling bij permanent irresectabele metastasen	Geen actuele aanbevelingen, verwijzing naar NVMO richtlijn	2020	
8	NAZORG EN NACONTROLE			NVvH
8.1	Signalering en behandeling van de gevolgen colorectaal carcinoom	Geen actuele aanbevelingen	2020	
8.2	Diagnose en behandeling van specifieke functionele problemen na rectumchirurgie			
8.2.1	Darmfunctiestoornissen	2019	2024	
8.2.2	Blaasfunctiestoornissen	2014, actueel bevonden in 2019	2020	
8.2.3	Seksuele functiestoornissen	2014, actueel bevonden in 2019	2020	
8.3	Stomazorg	Geen actuele aanbevelingen	2020	
9	ORGANISATIE VAN ZORG			NVvH
9.1	De diagnostische fase	2019	2024	
9.2	De behandelfase	2019	2024	
9.3	De nazorgfase	Geen actuele aanbevelingen	2020	
9.4	Ondersteunende zorg	Geen actuele aanbevelingen	2020	
9.5	Delen van data voor kwaliteitsregistraties en wetenschappelijk onderzoek	Geen actuele aanbevelingen	2020	

Module 1.2 Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep in stand gehouden voor een periode van 3 jaar, met optionele verlenging van 3 jaar. De werkgroep zal halfjaarlijks bijeen komen voor een herbeoordeling van de geldigheid van de modules in deze richtlijn. De geldigheid van richtlijnmodules zal bij herbeoordeling komen te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen aanleiding geven om een herzieningstraject te starten. De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) is regiehouder van deze richtlijn en eindverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijnmodules. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied. Per module is aangegeven welke wetenschappelijke vereniging de eerstverantwoordelijke is voor de actualiteitsbeoordeling (zie de Algemene inleiding: Inhoud richtlijn colorectaal carcinoom en gepland modulair onderhoud).

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Autorisatie

De richtlijn wordt ter autorisatie aangeboden aan:

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties | Stomavereniging

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Het tot stand brengen van een modulaire herziening van de richtlijn “Colorectaal Carcinoom”, zodat het beleid bij patiënten met een colorectaal carcinoom gestandaardiseerd en op hun wensen is afgestemd in alle fasen van de ziekte.

Doelgroep

Patiënten met een colorectaal carcinoom in de tweede en derde lijn.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor

patiënten met colorectaal carcinoom te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Dr. P.J. (Pieter) Tanis, gastrointestinaal en oncologisch chirurg, Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam, NVvH (voorzitter)
- Prof. dr. G.L. (Geerard) Beets, gastrointestinaal en oncologisch chirurg, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, NVvH
- Prof. dr. C. (Kees) Verhoef, oncologisch chirurg, Erasmus MC, Rotterdam, NVvH
- Dr. H.L. (Erik) van Westreenen, chirurg, Isala Zwolle/ Isala Diaconessenhuis, Zwolle/ Meppel, NVvH
- Prof. dr. C.J.A. (Kees) Punt, internist-oncoloog, Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam, NIV
- Dr. D.J.A. (Derk Jan) de Groot, internist oncoloog, UMC Groningen, Groningen, NIV/NVMO *(vanaf december 2018)*
- Dr. L. (Leon) Moons, MDL-arts, UMC Utrecht, Utrecht, NVMDL
- Prof. dr. R.G.H. (Regina) Beets-Tan, radioloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, NVvR
- Dr. M.P.W. (Martijn) Intven, radiotherapeut, UMC Utrecht, Utrecht, NVRO
- Prof. dr. C.A.M. (Corrie) Marijnen, radiotherapeut, Leids Universiteit Medisch Centrum, Leiden, NVRO
- Dr. M. (Martijn) Meijerink, interventieradioloog, Amsterdam UMC locatie VUmc, Amsterdam, NVvR *(vanaf november 2018)*
- Prof. dr. J. (Jaap) Stoker, abdominaal radioloog, Amsterdam UMC locatie AMC, Amsterdam, NVvR *(tot en met november 2018)*
- Dr. M. (Marianne) de Vries, abdominaal radioloog, Erasmus MC, Rotterdam, NVvR *(vanaf november 2018)*
- Prof. dr. I.D. (Iris) Nagtegaal, patholoog, Radboud UMC, Nijmegen, NVvP
- Dr. P. (Petur) Snaebjornsson, patholoog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, NVvP
- Dr. M.E. (Marije) Hamaker, klinisch geriater, Diaconessenhuis, Utrecht, NVKG
- Dr. C.J. (Corneline) Hoekstra, nucleair geneeskundige, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch, NVNG
- C.M.J. (Christel) Gielen MSc., verpleegkundig specialist, Maastricht UMC+, Maastricht, V&VN
- L.L. (Lesly) Koet MSc., verpleegkundig specialist, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht, V&VN

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

De werkgroep heeft bij aanvang van het richtlijnontwikkelingstraject geconstateerd dat sommige werkgroepleden betrokken zijn bij wetenschappelijk onderzoek dat wordt gefinancierd door overheid, onafhankelijke subsidieverstrekkers, of commerciële partijen (in het laatste geval: unrestricted scientific grants). Om te voorkomen dat indirecte belangen (waaronder reputatie en kennisvalorisatie) de richtlijnaanbevelingen onbedoeld zouden kunnen beïnvloeden, heeft de

werkgroep besloten dat geen van de modules/aanbevelingen worden opgesteld door één werkgroeplid met dergelijke indirecte belangen. Tenminste één ander werkgroeplid met hetzelfde specialisme of tenminste één ander werkgroeplid met vergelijkbare inhoudelijke kennis van het betreffende onderwerp zijn verantwoordelijk voor de inhoud (vier-ogen-principe). De werkgroep zag in de gemelde (on)betaalde nevenfuncties geen aannemelijke reden voor onbedoelde beïnvloeding door belangenverstrengeling ten aanzien van de onderwerpen die in de richtlijn aan bod komen.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Dr. P.J. (Pieter) Tanis	Gastrointestinaal en oncologisch chirurg	Voorzitter Dutch Colorectal Cancer Group (onbetaald) Bestuurslid Dutch Peritoneal Oncology Group (onbetaald) Bestuurslid Dutch Colorectal Audit (onbetaald) Medische adviesraad Lynch Polyposis vereniging (onbetaald) Associate Editor Colorectal Disease (onbetaald) Coördinerend auteur hoofdstuk tumoren van de dunne en dikke darm, leerboek Oncologie (onbetaald)	PI van COLOPEC 1 en 2 trials gefinancierd door ZonMW en KWF. Steering committee van de CAIRO6 studie gefinancierd door KWF en unrestricted scientific grant Roche. PI van de BIOPEX 1 studie, gefinancierd door unrestricted scientific grant van LifeCell. PI van de BIOPEX 2 studie gefinancierd door KWF.	Vier-ogen-principe
Dr. H.L. (Erik) Van Westreenen	Gastrointestinaal en oncologisch chirurg	Penningmeester werkgroep Coloproctologie (onbetaald)	PI Limeric study (endoscopisch geassisteerde laparoscopische wigresectie van het colon). Locale PI en mede aanvrager FORCE study (Zon-MW) (Randomisatie tussen best-supportive care of bekkenfysiotherapie na low-anterior resectie) Locale PI TESAR study Locale PI StarTrec study Locale PI FIT trial	Vier-ogen-principe
Prof. dr. C.J.A. (Kees) Punt	Internist-oncoloog / Hoofd afdeling medische oncologie AMC Amsterdam	Voorzitter werkgroep medische oncologie, Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) (onbetaald).	Lid raad van advies SPKS Unrestricted scientific grants van Roche en Amgen voor DCCG CAIRO5 studie.	Vier-ogen-principe

		Voorzitter Dutch Oncology Research Platform (onbetaald).		
Dr. M.E. (Marije) Hamaker	Klinisch geriater	Geen	Roche: lid van werkgroep e-learning colorectaal carcinoom (niet relevant voor de richtlijn) Astra Zeneca: financiering van onderzoek over dialyse bij ouderen	Geen actie ondernomen.
Dr. L. (Leon) Moons	MDL-arts	Consultant voor Boston Scientific (consultancy over specifieke apparatuur voor MDL-artsen, niet relevant voor de richtlijn)	Voorzitter van T1 CRC werkgroep. PI van een gerandomiseerde studie (piecemeal EMR vs. ESD), gefinancierd door KWF PI van een studie naar risicomodellen voor het voorspellen van lymfekliermetastasen en lokale recidieven van T1 CRCs, gefinancierd door de MLDS. PI van een studie naar tumor seedings tijdens coloscopie, gefinancierd door de Sacha Swarttouw-Hijmans stichting.	Vier-ogen-principe
Prof. dr. C.A.M. (Corrie) Marijnen	Radiotherapeut / Afdelingshoofd radiotherapie LUMC	Voorzitter wetenschapscommissie NVRO Redactielid leerboek Oncologie	Geen.	Geen actie ondernomen.
Dr. M.P.W. (Martijn) Intven	Radiotherapeut	Lid redactieraad van het Nederlands tijdschrift voor oncologie	Geen.	Geen actie ondernomen.
Prof. dr. I.D. (Iris) Nagtegaal	Patholoog / Detachering als Expert Pathologie t.b.v. het bevolkingsonderzoek darmkanker bij FSB	Voorzitter PALGA (Nederlands Digitale Pathologie Archief) (vacatiegelden naar afdeling Pathologie van RadboudUMC) Lid adviesraad KWF (onbetaald) Voorzitter European Taskforce for synoptic reporting in pathology (onbetaald) Voorzitter Nederlands TNM committee (onbetaald)	Amgen 2014: Discordance in mutation status is not an issue for molecular testing in CRC (80.00 euro)	Vier-ogen-principe

Dr. P. (Petur) Snaebjornsson	Patholoog	Bestuurslid Dutch Colorectal Cancer Group (onbetaald) Lid Dutch peritoneal Oncology Group (onbetaald) Tot en met 2017: Organisator van Dodo couperclub regio Noord-Holland (onbetaald).	Betrokken bij COLOPEC trials en CAIRO6 trial.	Vier-ogen-principe
Prof. dr. R.G.H. (Regina) Beets-Tan	Radioloog / Hoofd radiologie NKI/AVL	Geen.	Geen.	Geen actie ondernomen.
Prof. dr. J. (Jaap) Stoker	Radioloog / Afdelingshoofd Radiologie en Nucleaire Geneeskunde AMC Amsterdam / Divisievoorzitter Beeldvormende Specialismen & Onderzoeks- en Behandelcentrum AMC Amsterdam	Lid van de KWF Adviesraad Beoordelingscommissie Ontwikkeling & Praktijk: het beoordelen van wetenschappelijke en niet-wetenschappelijke bestedingen (onbetaald).	Voor Robarts: clinical trials op het gebied van MRI m.b.t. de ziekte van Crohn.	Geen actie ondernomen.
Dr. Martijn Meijerink	Interventieradioloog, Amsterdam UMC locatie VUmc	Voorzitter WCIR (wetenschapscommissie interventieradiologie), onbetaald. Voortzitter SIO (Soc. Interv. Oncol.) Research Committee, onbetaald. Raad van advies SPKS (stichting voor patiënten met kanker aan het spijsverteringskanaal), onbetaald. Ambassadeur SBBvK en OZS, onbetaald	Consultant Angiodynamics B.V. (vergoeding voor presentaties, workshops, proctorships) op het gebied van irreversibele electroporatie. Research grants: Collision Trial (Medtronic) Diverse trials (Angiodynamics B.V.)	Vier-ogen-principe
Dr. Marianne de Vries	Radioloog Erasmus MC Rotterdam	Geen.	Geen.	Geen actie ondernomen.
Dr. Derk Jan de Groot	Internist-oncoloog Universitair Medisch Centrum Groningen	Geen.	Klinische studies: Ipsen (betaling aan het instituut)	Vier-ogen-principe
C.M.J. (Christel) Gielen MSc.	Verpleegkundig specialist Coloncure MUMC	Geen.	Werkt mee aan de inclusie voor de ENCORE studie (energie voor het leven na colorectalkanker).	Vier-ogen-principe
Dr. C.J. (Corneline) Hoekstra	Nucleair geneeskundige	Geen.	Geen.	Geen actie ondernomen.
L.L. (Lesly) Koet MSc.	Verpleegkundig specialist GE-chirurgie	Geen.	Kernlid werkgroep SIG GE van de V&VN, werkgroep CRC	Geen actie ondernomen.

Prof. dr. C. (Kees) Verhoef	Oncologisch chirurg	Wetenschappelijke adviesraad KWF (onbetaald). Wetenschappelijk raad Livermetsurvey (onbetaald). Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (onbetaald). Lid Algemeen Bestuur Nederlandse Vereniging van Heelkunde (onbetaald). Voorzitter "Dutch chapter E-AHPBA" (onbetaald). Nederlands TNM comite (onbetaald). Adviesraad IKNL (onbetaald). Nederlandse wetenschappelijke Sarcoom Werkgroep (onbetaald). Bestuur Dutch Hepatocellular Carcinoma Group (onbetaald). Bestuur Familiehuis, Daniel den Hoed Kliniek (onbetaald).	Geen.	Geen actie ondernomen.
Prof. dr. G.L. (Geerard) Beets	Chirurg / Afdelingshoofd AVL	Medisch consultant bij Champalimaud Foundation, oncologisch ziekenhuis in Lissabon, Portugal (betaalde functie)	Geen.	Geen actie ondernomen.

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van de Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (SPKS) voor de invitational conference. Daarnaast hebben dr. L. Meerman en mw. A. van Heijst (Stomavereniging, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, NFK) modules meegelezen en de werkgroep van feedback vanuit het patiëntenperspectief voorzien. De conceptrychtlijn is tevens ter commentaar voorgelegd aan SPKS en NFK.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de herziene richtlijnmodules en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. De werkgroep heeft geen interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld, omdat interne en externe kwaliteitsindicatoren al

ontwikkeld worden binnen de Dutch Colorectal Audit (DCRA), de clinical audit board betreffend colorectaal carcinoom onder de Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA).

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseurs de knelpunten. De werkgroep beoordeelde de aanbevelingen uit de eerdere richtlijn (NVRO, 2014) op noodzaak tot revisie. De werkgroep stelde vervolgens een long list met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van nieuwe evidence, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door verschillende partijen via een invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en werkgroepleden concept-uitgangsvragen opgesteld. Gedurende het richtlijnherzieningstraject heeft de werkgroep de definitieve uitgangsvragen in een hernieuwd raamwerk (de inhoudsopgave, zie ook de algemene inleiding) van de richtlijn vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep baseerde de keuze voor uitkomstmaten mede op basis van de “core outcome set” gepubliceerd door Zerillo (2017). De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden. Hiervoor sloot de werkgroep zich, waar mogelijk, aan bij de grenzen voor klinische besluitvorming volgens de PASKWIL criteria uit 2016. Wanneer er geen grenzen voor klinische besluitvorming conform de PASKWIL criteria geformuleerd konden worden (bijvoorbeeld bij non-inferioriteitsvraagstukken) werden de standaard GRADE grenzen gehanteerd, tenzij anders vermeld.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

De werkgroep raadpleegde voor de afzonderlijke uitgangsvragen reeds gepubliceerde systematische reviews (SRs). SRs kwamen in aanmerking indien: i) systematisch was gezocht in één of meerdere databases; ii) transparante in- en exclusiecriteria zijn toegepast en iii) idealiter de kwaliteit van de geïncludeerde literatuur was beoordeeld. De voor de uitgangsvragen relevante internationale richtlijnen en consensusdocumenten werden eveneens geraadpleegd. Overige literatuur, waar niet systematisch naar werd gezocht, is als bewijsvoering in de overwegingen opgenomen.

Relevante beschikbare populatiegegevens uit Nederland werden gebruikt voor het bepalen van knelpunten, praktijkvariatie en externe validiteit van internationale richtlijnen en gepubliceerde literatuur.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

De (risk of bias) kwaliteitsbeoordelingen van de individuele studies uit de gebruikte SRs werden gebruikt, tenzij deze afwezig waren of onbruikbaar waren voor het beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs. Indien afwezig of onbruikbaar werd aangenomen dat er een risico op bias aanwezig zou kunnen zijn. In enkele gevallen, wanneer studies informatie verschaften over de

cruciale uitkomstma(a)t(en), werd er een nieuwe kwaliteitsbeoordeling van individuele studies uitgevoerd.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van de geselecteerde SRs werden weergegeven in 'Summary of Findings' tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden kort beschreven onder "Samenvatting literatuur" (kopjes "Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten" en "Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses") en onder "Overwegingen". Bestaande meta-analyses uit de gebruikte systematische reviews werden beschreven. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013). Het resultaat van de gradering van het wetenschappelijk bewijs werd opgenomen in de 'Summary of Findings' tabellen.

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

***in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'.**

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek (te vinden in de 'Summary of Findings' tabellen). De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Aanbevelingen uit de richtlijn Colorectaal carcinoom 2014

De werkgroep beoordeelde alle aanbevelingen in de richtlijn Colorectaal carcinoom uit 2014 op geldigheid. De werkgroep heeft aanbevelingen gehandhaafd die als nog steeds geldig werden beschouwd. De werkgroep heeft deze aanbevelingen tekstueel opgefrist met als doel de implementeerbaarheid te vergroten. De aanbevelingen zijn niet inhoudelijk veranderd. De werkgroep heeft in het modulair onderhoudsschema vastgesteld wanneer herziening van deze modules gepland is. De werkgroep verwacht dat eind 2020 de gehele richtlijn is herzien.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van Zorg.

Indicatorontwikkeling

Er werden geen interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. De werkgroep conformeert zich aan de SONCOS normen en de DICA-DCRA indicatoren.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de

werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (*onder aanverwante producten*).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en patiëntorganisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 320.
- Zerillo JA, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, Stowell C, Lippa J, Bauer D, Berger AM, Boland G, Borrás JM, Buss MK, Cima R, Van Cutsem E, van Duyn EB, Finlayson SRG, Hung-Chun Cheng S, Langelotz C, Lloyd J, Lynch AC, Mamon HJ, McAllister PK, Minsky BD, Ngeow J, Abu Hassan MR, Ryan K, Shankaran V, Upton MP, Zalberg J, van de Velde CJ, Tollenaar R; Colorectal Cancer Working Group of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). An International Collaborative Standardizing a Comprehensive Patient-Centered Outcomes Measurement Set for Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 May 1;3(5):686-694. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0417. PubMed PMID: 28384684.

2. Diagnostiek

Module 2.1.1 Coloscopie biopsie tatoeage

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Verricht een coloscopie voor het aantonen (met bij voorkeur een histologische bevestiging) van een colorectaal carcinoom.

Tatoeër routinematig de tumor of verwijderde poliep met verdenking maligniteit tijdens de coloscopie middels 2 tot 3 markeringen distaal.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 2.1.2 CT-colografie

Introductie

Coloscopie is de techniek van voorkeur voor de detectie van colorectaal carcinoom (CRC) bij symptomatische patiënten vanwege de hoge accuratesse en mogelijkheid tot bipten en poliepectomie. Duidelijkheid is gewenst over de rol van CT-colografie als alternatieve techniek voor de detectie van colorectaal carcinoom bij specifieke groepen patiënten met klachten verdacht voor colorectaal carcinoom. Hierbij gaat het om patiënten met (relatieve) contraindicaties voor coloscopie en om patiënten met een incomplete coloscopie.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van CT-colografie bij de detectie van colorectale neoplasma's bij symptomatische patiënten?

Uitkomstmaten

Sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde, positief voorspellende waarde voor detectie CRC en voor poliepen (≥ 10 mm, 6 tot 9mm), patiënt belasting. Verandering chirurgisch beleid.

PICO

P: Symptomatische patiënten met verdenking op colorectale neoplasma's

I: CT colografie

C: coloscopie

O: Sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde, positief voorspellende waarde voor detectie CRC en voor poliepen (≥ 10 mm, 6 tot 9mm), patiënt belasting. Verandering chirurgisch beleid.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In de 2011 NICE richtlijn over de diagnostiek en behandeling van colorectaal carcinoom (met partiële updates tot juli 2018) wordt aangegeven dat CT-colografie overwogen moet worden als alternatief voor coloscopie en sigmoïdoscopie. Bij verdenking op een colorectaal carcinoom bij CT-colografie moet – als er geen contraindicaties zijn – coloscopie met biopsie worden aangeboden voor bevestiging van de bevinding. Bij incomplete coloscopie moet de coloscopie herhaald worden of een CT-colografie worden verricht.

In de SIGN richtlijn (2011, revisie 2016) wordt geconcludeerd dat CT-colografie een sensitief en veilig alternatief is voor coloscopie voor de diagnose colorectaal carcinoom en dat de patiëntbelasting lager is dan voor coloscopie. In kwetsbare ouderen dient een CT colografie met de minste belasting (beperkte darmvoorbereiding) te worden gebruikt.

De European Society of Gastrointestinal Endoscopy en de European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology concluderen dat bij symptomatische patiënten met contraindicaties voor coloscopie of waarbij een coloscopie niet kan worden uitgevoerd, CT-colografie een acceptabele en vergelijkbaar accurate test is (Spada, 2014).

Bij incomplete coloscopie kan deze herhaald worden als de darmvoorbereiding inadequaet was. Bij moeilijke anatomie of obstructie als oorzaak van incomplete coloscopie kan CT-Colografie worden toegepast.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Meta analyse van diagnostische accuratesse studies laat zien dat CT-colografie net zo accuraat is als coloscopie voor de detectie van colorectaal carcinoom (Pickhardt, 2011). In een systematische review was er (in vergelijking met coloscopie) bij CT-colografie binnen 3 tot 5 jaar geen toename in post CT-colografie colorectaal carcinoom (Obaro, 2018).

Meta-analyses over poliepen laten zien dat voor grote poliepen ($\geq 10\text{mm}$) de accuratesse op patiënt-basis hoog is, voor poliepen 6 tot 9mm ligt dit lager (Halligan, 2005; Chaparro, 2009).

Aanbevelingen

Gebruik CT-colografie bij patiënten met symptomen verdacht voor colorectaal carcinoom en met contraindicaties voor coloscopie.

Verricht bij een incomplete pre-operatieve coloscopie bij voorkeur postoperatief een complementerende coloscopie. Een pre-operatieve CT colografie is dan niet geïndiceerd.

Overwegingen

CT-colografie is een accurate techniek voor het vaststellen van een colorectaal carcinoom en grote poliepen bij patiënten met symptomen verdacht voor colorectaal carcinoom, indien de leercurve is doorlopen (Liedenbaum, 2011 en Atkin, 2013). Het onderzoek kan met beperkte darmvoorbereiding worden uitgevoerd wat de belasting beperkt (Liedenbaum, 2010 en von Wagner, 2012).

Hoewel CT-colografie een accurate techniek is voor colorectaal carcinoom en grote poliepen en minder patiëntbelasting dan coloscopie, is het niet de techniek van voorkeur bij alle symptomatische patiënten omdat er geen biopsen en poliepectomieën mogelijk zijn en er beperkingen zijn bij kleinere poliepen (Stoker, 2013). Dat laatste zal minder van belang zijn bij oudere patiënten, terwijl juist bij deze patiënten en bij kwetsbare patiënten de lagere belasting van CT-colografie een voordeel is. Dit maakt dat CT-colografie soms een goed alternatief kan zijn bij oudere en kwetsbare patiënten (Keeling, 2010). Echter, indien CT-colonografie wordt overwogen omdat patiënt te kwetsbaar lijkt voor colonoscopie, is het belangrijk voorafgaand aan diagnostiek te overwegen wat de eventuele consequenties van de uitkomst van diagnostiek zullen zijn en of dit opweegt tegenover de belasting.

Hoewel vaak geadviseerd wordt om bij incomplete coloscopie al preoperatief een CT-colografie te doen, lijkt dit op basis van een zeer kleine kans op beleidswijziging in de praktijk niet standaard noodzakelijk. Derhalve is geadviseerd om in voorkomende gevallen de coloscopie postoperatief te herhalen.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen Nederlandse studies specifiek naar symptomatische oudere of kwetsbare patiënten of bij incomplete coloscopie. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat de internationale gegevens niet op de Nederlandse situatie van toepassing zouden kunnen zijn.

Wel is er een retrospectieve Nederlandse studie met 1360 symptomatische patiënten waarbij bij follow up (kankerregistratie) de miss rate van CT-colografie 5,7% was (Simons, 2013).

Literatuur

Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, Yao G, Kay C, Burling D, Faiz O, Teare J, Lilford RJ, Morton D, Wardle J, Halligan S; SIGGAR investigators. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms

- suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1194-202. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62186-2. Epub 2013 Feb 14. PubMed PMID: 23414650.
- Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, Cantero J, Maté J. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion*. 2009;80(1):1-17. doi: 10.1159/000215387. Epub 2009 May 4. Review. PubMed PMID: 19407448.
- Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, Atkin W. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):893-904. Review. PubMed PMID: 16304111.
- Keeling AN, Slattery MM, Leong S, McCarthy E, Susanto M, Lee MJ, Morrin MM. Limited-preparation CT colonography in frail elderly patients: a feasibility study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 May;194(5):1279-87. doi: 10.2214/AJR.09.2896. PubMed PMID: 20410415.
- Liedenbaum MH, Bipat S, Bossuyt PM, Dwarkasing RS, de Haan MC, Jansen RJ, Kauffman D, van der Leij C, de Lijster MS, Lute CC, van der Paardt MP, Thomeer MG, Zijlstra IA, Stoker J. Evaluation of a standardized CT colonography training program for novice readers. *Radiology*. 2011 Feb;258(2):477-87. doi: 10.1148/radiol.10100019. Epub 2010 Dec 21. PubMed PMID: 21177395.
- Liedenbaum MH, de Vries AH, Gouw CI, van Rijn AF, Bipat S, Dekker E, Stoker J. CT colonography with minimal bowel preparation: evaluation of tagging quality, patient acceptance and diagnostic accuracy in two iodine-based preparation schemes. *Eur Radiol*. 2010 Feb;20(2):367-76. doi: 10.1007/s00330-009-1570-8. Epub 2009 Aug 26. PubMed PMID: 19707769; PubMed Central PMCID: PMC2814044.
- Obaro AE, Plumb AA, Fanshawe TR, Torres US, Baldwin-Cleland R, Taylor SA, Halligan S, Burling DN. Post-imaging colorectal cancer or interval cancer rates after CT colonography: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;3(5):326-336. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30032-3. Epub 2018 Feb 19. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;3(5):e2. PubMed PMID: 29472116.
- Park SH, Lee JH, Lee SS, Kim JC, Yu CS, Kim HC, Ye BD, Kim MJ, Kim AY, Ha HK. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut*. 2012 Dec;61(12):1716-22. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301135. Epub 2011 Nov 23. PubMed PMID: 22115824.
- Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011 May;259(2):393-405. doi: 10.1148/radiol.11101887. Epub 2011 Mar 17. Review. PMID: 21415247.
- Simons PC, Van Steenbergen LN, De Witte MT, Janssen-Heijnen ML. Miss rate of colorectal cancer at CT colonography in average-risk symptomatic patients. *Eur Radiol*. 2013 Apr;23(4):908-13. doi: 10.1007/s00330-012-2679-8. Epub 2012 Oct 20. PubMed PMID: 23085864.
- Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, Bellini D, Bretthauer M, De Haan MC, Dumonceau JM, Ferlitsch M, Halligan S, Helbren E, Hellstrom M, Kuipers EJ, Lefere P, Mang T, Neri E, Petruzzello L, Plumb A, Regge D, Taylor SA, Hassan C, Laghi A; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy*. 2014 Oct;46(10):897-915. doi: 10.1055/s-0034-1378092. Epub 2014 Sep 30. PubMed PMID: 25268304.
- Stoker J, Dekker E. CT-colografie in de dagelijkse praktijk (CT colonography in daily practice). *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(44):A6477. Review. Dutch. PubMed PMID: 24168847.
- von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, Morton D, Atkin W, Wardle J; SIGGAR Investigators. Patient acceptability and psychologic consequences of CT colonography compared with those of colonoscopy: results from a multicenter randomized controlled trial

of symptomatic patients. Radiology. 2012 Jun;263(3):723-31. doi: 10.1148/radiol.12111523. Epub 2012 Mar 21. PubMed PMID: 22438366.

Bijlagen bij module 2.1.2

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Should CT-colonography be used to diagnose colorectal lesions (polyps or cancer) in patients suspected for having colorectal cancer? (Pickhardt 2011)

Patient or population : patients suspected for having colorectal cancer

Setting :

New test : (comparator test) | Cut-off value :

Pooled sensitivity : 0.96 (95% CI: 0.94 to 0.98) | Pooled specificity : -- (95% CI: -- to --)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comment
	Prevalence 2.7% (Simons, 2013)			
True positives	26 (25 to 26)	11099 (49)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	In a hypothetical cohort of n=1000, there are 27 persons with colorectal lesions. Out of these 27 patients, 26 (25 to 26) patients are correctly classified as having colorectal lesions. Out of the 27 patients, 1 (1 to 2) patient is incorrectly classified as not having a colorectal lesion.
False negatives	1 (1 to 2)			
True negatives	-			
False positives	-	(0)	- ^c	CT-colonography might be sensitive enough to detect colorectal lesions.
Positive predictive value (not reported)	-	-	-	
Negative predictive value (not reported)	-	-	-	
Change in surgical management (not reported)	-	-	-	
Patient burden (not reported)	-	-	-	
Change in surgical plan (not reported)	-	-	-	

CI: Confidence interval

Explanations

a. in 25/49 studies the reference standard's result was modified by the CT-colonography results

b. About 40% of the population was representative for a screening setting, while about 60% of the population was disease enriched (probably due to prior selection).

c. Specificity was not reported in this SR because most included studies reported the specificity for all lesions (including polyps) and not specifically for cancers.

Should Colonoscopy be used to diagnose colorectal lesions (polyps or cancer) in patients suspected for having colorectal cancer? (Pickhardt 2011)

Patient or population : patients suspected for having colorectal cancer

Setting :

New test : (comparator test) | Cut-off value :

Pooled sensitivity : 0.95 (95% CI: 0.90 to 0.97) | Pooled specificity : -- (95% CI: -- to --)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comment
	Prevalence 2.7% (Simons, 2013)			
True positives	26 (24 to 26)	452 (25)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	In a hypothetical cohort of n=1000, there are 27 persons with colorectal lesions. Out of these 27 patients, 26 (24 to 26) patients are correctly classified as having colorectal lesions. Out of the 27 patients, 1 (1 to 3) patient is incorrectly classified as not having a colorectal lesion.
False negatives	1 (1 to 3)			
True negatives	-			
False positives	-		- ^c	Colonoscopy might be sensitive enough to detect colorectal lesions.
Positive predictive value (not reported)		-	-	
Negative predictive value (not reported)		-	-	
Change in surgical management (not reported)		-	-	
Patient burden (not reported)		-	-	
Change in surgical plan (not reported)		-	-	

CI: Confidence interval

Explanations

a. All 25 studies were at risk for repeat colonoscopy. Most risk of bias domains were filled out for CT-colography vs histology, instead of coloscopy vs histology.

b. Moderate to considerable statistical heterogeneity (Chi²: p=0.0028, I²: 49.7%)

c. The authors state that specificity was not reported in this SR because most included studies reported the specificity for all lesions (including polyps) and not specifically for cancers.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 2.2 Locoregionale stadiëring coloncarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt.

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 2.3 Locoregionale stadiëring rectumcarcinoom

Introductie

MRI is de modaliteit van keuze bij primaire stadiëring van rectumtumoren. Endoechografie kan helpen bij stadiering van oppervlakkige tumoren, maar wordt niet standaard in Nederland toegepast. Van belang is een gestandaardiseerde beoordeling van MRI rectum met gestructureerde verslaglegging, wat bijdraagt aan kwaliteit van zorg, registratie, en wetenschappelijk onderzoek.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Wat is de beeldvormende modaliteit van voorkeur voor locoregionale stadiëring van een rectumcarcinoom, en volgens welke criteria dient dit te worden beoordeeld en gerapporteerd?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen

1. Is er naast MRI als standaard modaliteit nog plaats voor endo-echografie voor cT-stadiëring, en bij welke patiënten?
2. Welke criteria worden gehanteerd voor de N stadiering op MRI?
3. Heeft MRI met diffusion weighted imaging (DWI) een rol bij de primaire stadiëring?
4. Hoe wordt het rectum gedefinieerd op basis van MRI, en op basis van welke criteria wordt een tumor geclassificeerd als rectumcarcinoom?

PICO(s)

PICO 1

P: patiënten met een cT1-2 rectumcarcinoom op MRI;

I: endo-echografie;

C: alleen MRI;

O: accuratesse ten opzichte van de gouden standaard (pT stadium), verandering in beleid (lokale excisie of radicale chirurgie).

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In de ESGAR internationale richtlijn is consensus verkregen over de items die in een rapport behoren te staan, en deze zijn in de bijlage MRI Proforma toegevoegd (Beets-Tan, 2018).

Voor wat betreft definitie van het rectum is er een recente Internationale, Expert-Based Delphi Consensus geweest (D'Souza, 2019).

Op CT of MRI wordt het rectum gedefinieerd vanaf de anorectale overgang tot aan de sigmoid take-off. Deze kan worden geïdentificeerd op axiale en sagittale opnamen. Axiaal is de ventrale projectie van het sigmoid, daar waar het bovenste mesorectum vasthangt aan het sacrum bij de rectosacrale, prefasciale fascia, de transitie naar het mesocolon. Sagittaal kan deze projectie worden geïdentificeerd als de horizontale knik in de darm. Er werd uiteindelijk consensus verkregen voor het gebruik van deze op beeldvorming gebaseerde definitie van het rectum.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

MRI en ERUS gaven in een meta-analyse van Li et al gelijke overall pooled sensitivity en specificity. Echter bij het gebruik van hoge resolutie MRI-techniek en 3.0 T MRI was er een significante verschil met ERUS ($P=0.01$ and 0.04 , respectively) ten voordele van MRI (Li, 2016).

Aanbevelingen

Gebruik voor primaire locoregionale stadiering van alle tumoren in het rectum MRI met DWI.

Overweeg een endorectale echografie (ERUS) als toevoeging aan MRI voor differentiatie tussen cT1 en cT2 stadium bij beschikbare expertise.

Noem een mesorectale fascie vrij als op MRI de afstand tussen tumor en mesorectale fascie > 1 mm is.

Definieer het rectum op basis van de 'sigmoid take-off' en benoem tumoren waarvan de onderrand distaal van dit niveau is gelegen als rectumcarcinoom.

Hanteer bij zichtbare lymfklieren in het mesorectum op MRI de volgende criteria om deze als verdacht voor metastase te classificeren:

Een lymfklier met een korte as diameter van 5 tot 9 mm, gecombineerd met minstens 2 van de volgende maligne morfologische kenmerken.

- een irregulaire begrenzing;
- heterogene textuur;
- ronde vorm.

Een lymfklier met korte as diameter < 5 mm, gecombineerd met alle drie maligne morfologische kenmerken.

Een lymfklier met een korte as diameter van ≥ 9 mm.

Hanteer de volgende criteria voor het vaststellen van het N-stadium op basis van MRI:

N0	Afwezigheid van lymfklieren in het mesorectum en extramesorectaal <i>of</i> klieren < 5 mm zonder maligne morfologische kenmerken.
N1	De aanwezigheid van maximaal 3 voor metastase verdachte lymfklieren op basis van genoemde criteria.
N2	De aanwezigheid van minstens 4 voor metastase verdachte lymfklieren op basis van genoemde criteria.
Nx	Alle overige gevallen (bijvoorbeeld indien geen beeldvorming is verricht).
NB	Bij twijfel tussen N0 en N1 stadium moet het laagste stadium (N0) toegekend worden.

Overwegingen

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

Veel geïnccludeerde ERUS-studies zijn verricht in expertcentra. Uit de studie van Marusch blijkt dat de ERUS-resultaten afhankelijk zijn van de expertise van het centrum (Marusch, 2002), waarbij betere resultaten worden verkregen in expertcentra ten opzichte van non-expert centra.

Tot op heden is er geen betrouwbare methode om de lymfklierstatus preoperatief te bepalen. Bij primaire staging is de grootte van de klieren op beeldvorming minder voorspellend. Er bestaat geen betrouwbare cut off diameter voor maligniteit. Wel is bekend dat wanneer een klier ≥ 9 mm in korte as diameter is, de kans op tumorinvasie 93% bedraagt (Wang, 2005). Voor kleinere klieren is dit lastiger, een lymfklier die op de MRI tussen 2 en 5 mm groot is, heeft in 50% een tumormetastase in de klier. Andere morfologische criteria zoals irregulaire begrenzing, heterogene textuur en ronde vorm van de klier zijn meer voorspellend voor maligniteit, ongeacht de klier grootte (Kim, 2004). Het is echter zo dat deze morfologische criteria niet altijd goed te beoordelen zijn op MRI, vooral bij kleinere klieren (≤ 5 mm diameter). De combinatie van grootte en maligne morfologische criteria geeft een hogere voorspellende waarde.

Het onderscheid tussen N1 en N2 is niet accuraat te maken met MRI, gezien de lage accuratesse voor het detecteren van kleine metastatische klieren.

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

Voor eenduidigheid in interpretatie van de richtlijn, dagelijkse praktijkvoering, kwaliteitsregistratie en wetenschappelijk onderzoek is het van belang een gestandaardiseerde definitie te hebben van het rectum. Vervolgens kan op basis van deze definitie worden bepaald wat beschouwd wordt al een rectumcarcinoom. In het verleden werd vaak de afstand van de onderrand tot de anus gehanteerd op basis van endoscopie (tot 15 cm), maar dit is onbetrouwbaar en respecteert ook niet de anatomische variatie tussen patiënten. In analogie aan de klinische TNM stadiëring was er binnen de groep van experts consensus dat beeldvorming ook voor de definitie van het rectum de modaliteit van voorkeur is.

Uiteindelijk werd consensus verkregen over de zogenaamde 'sigmoid take-off' op MRI of CT om het onderscheid tussen colon en rectum te maken. Binnen deze consensus meeting werd geen uitspraak gedaan hoe dit vertaald moet worden naar de definitie van een rectumcarcinoom. De werkgroep heeft een rectumcarcinoom gedefinieerd als een tumor waarvan de onderrand distaal van het niveau van de 'sigmoid take-off' ligt.

Literatuur

- Beets-Tan RG, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, Fenlon HM, Gollub MJ, Gourtsoyianni S, Halligan S, Hoeffel C, Kim SH, Laghi A, Maier A, Rafaelsen SR, Stoker J, Taylor SA, Torkzad MR, Blomqvist L. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018 Apr;28(4):1465-1475. doi: 10.1007/s00330-017-5026-2. Epub 2017 Oct 17. Review. Erratum in: *Eur Radiol.* 2018 Jan 10;.. PubMed PMID: 29043428; PubMed Central PMCID: PMC5834554.
- D'Souza N, de Neree Tot Babberich MPM, d'Hoore A, Tiet E, Xynos E, Beets-Tan RG, Nagtegaal ID, Blomqvist L, Holm T, Glimelius B, Lacy A, Cervantes A, Glynne-Jones R, West NP, Perez RO, Quadros C, Lee KY, Madiba TE, Wexner SD, Garcia-Aguilar J, Sahani D, Moran B, Tekkis P, Rutten HJ, Tanis PJ, Wiggers T, Brown G. Definition of the Rectum: An International, Expert-based Delphi Consensus. *Ann Surg.* 2019 Apr 8. doi: 0.1097/SLA.0000000000003251. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30973385.
- Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol.* 2004 Oct;52(1):78-83. PubMed PMID: 15380850.

- Li XT, Zhang XY, Sun YS, Tang L, Cao K. Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography, and endoluminal ultrasound: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(44):e5333. PubMed PMID: 27858916; PubMed Central PMCID: PMC5591164.
- Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Kuhn R, Wolff S, Pross M, Wierth A, Gastinger I, Lippert H. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2002 May;34(5):385-90. PubMed PMID: 11972270.
- Wang C, Zhou Z, Wang Z, Zheng Y, Zhao G, Yu Y, Cheng Z, Chen D, Liu W. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within the mesorectum. *Langenbecks Arch Surg*. 2005 Aug;390(4):312-8. Epub 2005 Jun 14. PubMed PMID: 16049726.

Bijlagen bij module 2.3

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Should MRI versus EUS be used to diagnose the T-stage of rectal carcinomas in patients with cT1-2 rectal carcinomas? (Li 2016)

Patient or population : patients with cT1-2 rectal carcinomas

Setting :

New test : EUS | Cut-off value :

Pooled sensitivity MRI : 0.89 (95% CI: 0.86 to 0.91) | Pooled specificity MRI : 0.76 (95% CI: 0.71 to 0.80)

Pooled sensitivity EUS : 0.88 (95% CI: 0.85 to 0.90) | Pooled specificity EUS : 0.79 (95% CI: 0.72 to 0.84)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)						Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments	
	Prevalence 25%		Prevalence 50%		Prevalence 75%					
	MRI	EUS	MRI	EUS	MRI	EUS				
True positives	223 (215 to 228)	220 (213 to 225)	445 (430 to 455)	440 (425 to 450)	668 (645 to 683)	660 (638 to 675)	3887 (62)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	Staging with MRI might possibly not increase diagnostic accuracy compared to EUS in patients with a rectal carcinoma.	
	3 more TP in MRI		5 more TP in MRI		8 more TP in MRI					
False negatives	27 (22 to 35)	30 (25 to 37)	55 (45 to 70)	60 (50 to 75)	82 (67 to 105)	90 (75 to 112)				No significant differences in diagnostic accuracy between MRI and EUS were found (p=0.58)
	3 fewer FN in MRI		5 fewer FN in MRI		8 fewer FN in MRI					
True negatives	570 (533 to 600)	593 (540 to 630)	380 (355 to 400)	395 (360 to 420)	190 (178 to 200)	198 (180 to 210)	6659 (32)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	High resolution MRI showed a comparable however significant difference with EUS (p=0.06)	
	23 fewer TN in MRI		15 fewer TN in MRI		8 fewer TN in MRI					
False positives	180 (150 to 217)	157 (120 to 210)	120 (100 to 145)	105 (80 to 140)	60 (50 to 72)	52 (40 to 70)				
	23 more FP in MRI		15 more FP in MRI		8 more FP in MRI					

CI: Confidence interval

Explanations

a. Unclear risk of bias in about 60% of all included studies. High risk of bias for patient selection in about 40% of all included studies and about 25% unclear risk.

b. High concerns for patients selection regarding applicability in about 55% of all included studies

c. The authors state that the analysis for publication bias resulted in a statistically significant effect (for publication bias), p=0.01. EUS studies with smaller sample sized generally yielded higher diagnostic accuracy.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 2.4 Detectie synchrone metastasen

Introductie

In Nederland wordt voor het aantonen of uitsluiten van metastasen op afstand bij de diagnose van een primair colorectaal carcinoom meestal een X-thorax en een spiraal CT van het abdomen gemaakt. Eventueel wordt aanvullend een MRI van de lever of een target echo gemaakt. Per centrum wisselt echter de inzet van een X-thorax of een CT-thorax als eerste onderzoek van keuze.

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van CTabdomen, CT-thorax, X-thorax, echografie lever, en MRI lever ten tijde van diagnostiek van de primaire tumor om synchrone metastasen te detecteren?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke modaliteit heeft de voorkeur voor detectie van longmetastasen ten tijde van de diagnose van een primair colorectaal carcinoom?
2. Wat te doen bij twijfel over de aard van een leverlaesie op de CT ?

Uitkomstmaten

Percentage longmetastasen, percentage fout positieve bevindingen.

PICO 1

P: patiënten met een primaire diagnose van colorectaal carcinoom;

I: CT-thorax;

C: X-Thorax;

O: Percentage longmetastasen, percentage fout positieve bevindingen.

PICO 2

P: patiënten met primaire diagnose CRC en op CT een onduidelijke afwijking in de lever

I: MRI lever

C: target echo lever

O: percentage levermetastasen, percentage fout positieve bevindingen.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE richtlijn beveelt aan om ter stadiering van alle patiënten met een colorectaal carcinoom een CT-thorax, abdomen en bekken met contrast te verrichten.

De SIGN richtlijn beveelt ter stadiering voor patiënten met een colorectaal carcinoom aan om een CT-thorax/abdomen met contrast te maken. Tenzij toediening van intraveneus jodiumhoudend contrast gecontra-indiceerd is.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

X-thorax versus CT-thorax bij long metastasen

De rol van de CT thorax blijft in de literatuur omstreden vanwege de lage kans op synchrone longmetastasen bij een colorectaal carcinoom. Over het algemeen hebben patiënten pas longmetastasen nadat ze eerst levermetastasen hebben gekregen. De totale kans op synchrone longmetastasen varieert in de literatuur van 1 tot 6 % .Echter, de kans op longmetastasen is 10 tot 16% bij patiënten met een rectumcarcinoom (zelfs bij afwezigheid van levermetastasen) (Nordholm-Carstensen, 2013; Parnaby, 2012).

Aanvullende beeldvorming bij twijfel aard lever laesie op de CT?

Een MRI lever toont bij meta-analyses en reviews de hoogste sensitiviteit voor de diagnose van levermetastasen vergeleken PET,CT en echo (Floriani, 2010; Choi 2018).

Aanbevelingen

Kies voor stadiëring van een gediagnosticeerd primair colorectaal carcinoom een CT-thorax en abdomen met intraveneus contrast.

Beschouw kleine intrapulmonale longnoduli (IPN) vanwege de hoge incidentie als benigne, en boek deze pas uit als longmetastasen bij groei of het ontstaan van nieuwe longleasies. Herhaal CT-thorax na 3 tot 6 maanden. Zorg ervoor dat IPN geen vertraging geven in de work-up.

Maak bij twijfel over de aard van een leverlaesie op CT een target echo of MRI lever.

Overwegingen

Ondanks de hoogste sensitiviteit van MRI voor detectie van levermetastasen wordt dit niet aanbevolen als primair diagnosticum voor stadiëring van een colorectaal carcinoom, omdat bij CT het hele abdomen in kaart wordt gebracht, de sensitiviteit van MRI gevoeliger is voor kwaliteitsverschillen, en de craniale delen van de lever moeilijker met MRI gevisualiseerd kunnen worden.

X-thorax versus CT-thorax bij long metastasen

Ondanks het ontbreken van goede vergelijkende studies is de sensitiviteit voor detectie van longmetastasen van CT-thorax vergeleken een X-thorax vele malen hoger (> 75 % versus 33%) (Kim, 2014). Het probleem is dat de CT-thorax in 4 tot 42% van de patiënten kleine intra pulmonale nodulen (IPN) toont, die verder niet goed te karakteriseren zijn (Parnaby, 2012). De definitie van IPN wisselt in de literatuur, maar meestal wordt een doorsnede van < 1 cm aangehouden. De meeste long noduli op een CT-thorax zullen benigne zijn. Het is daarom belangrijk om kleine IPN op de CT-thorax niet te snel uit te boeken als longmetastasen. In een studie van Kim (2014) werd bij initiële stadiering een CT-thorax verricht bij 319 patiënten met colorectaal carcinoom zonder levermetastasen. Van deze groep hadden 139 (42,6%) patiënten een IPN waarvan uiteindelijk bij 20 (14 % van de 139) patiënten dit een longmetastase bleek te zijn. Dus een IPN mag geen vertraging geven in de work-up (Brent, 2007; Nordholm-Carstensen, 2013).

Samenvattend: Patiënten met levermetastasen, T3 of T4 stadium coloncarcinoom, kliermetastasen, of een rectum carcinoom (Kim, 2014), hebben een verhoogde kans dat gedetecteerde IPN met CT-thorax toch metastasen zijn. Daarbij zijn meer dan 4 IPN ook meer verdacht (Quyn, 2012). IPN worden meestal pas bij groei of ontstaan van nieuwe longleasies in de literatuur uitgeboekt als zijnde longmetastasen. Verkalkte longnoduli zijn benigne. Een nadeel is dat er soms een lange follow-up nodig is. Een PET-CT heeft gezien hoge fout negatieven in de literatuur weinig meerwaarde voor differentiatie van deze kleine IPN. Ook biopsie is vanwege kleine afmeting IPN niet wenselijk. Primaire tumor eigenschap zoals ontbreken van het mismatch repair status heeft ook geen relatie met detectie van IPN en longmetastasen (Nordholm-Carstensen, 2016).

Echo of MRI lever als aanvulling op CT abdomen

Indien target echo van de lever inconclusief, is kan een MRI lever met extracellulair gadolinium contrast worden gemaakt. Indien radiologen voorkeur hebben om meteen MRI lever met lever specifieke contrast middelen (Primovist) te maken is dat ook prima. Sommige artikelen waarschuwen dat hemangiomen soms lastiger gekarakteriseerd kunnen worden bij primovist door pseudowashout en minder arteriele aankleuring (Goodwin,2011 en Thian,2013). Echter er zijn andere artikelen die

zeggen dat je op basis andere MRI kenmerken hier meestal geen last van hebt (Motosugi, 2011, Zech; 2014). Scan daarom met het contrastmiddel van eigen keuze.

Literatuur

- Brent A, Talbot R, Coyne J, Nash G. Should indeterminate lung lesions reported on staging CT scans influence the management of patients with colorectal cancer? *Colorectal Dis.* 2007 Nov;9(9):816-8. PubMed PMID: 17931171.
- Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, Lee MG. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2018 May;47(5):1237-1250. doi: 10.1002/jmri.25852. Epub 2017 Sep 13. PubMed PMID: 28901685.
- Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2010 Jan;31(1):19-31. doi: 10.1002/jmri.22010. Review. PubMed PMID: 20027569.
- Goodwin MD, Dobson JE, Sirlin CB, Lim BG, Stella DL. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics.* 2011 Oct;31(6):1547-68. doi: 10.1148/rg.316115528. Review. PubMed PMID: 21997981.
- Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oeztuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, Graeter T. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY).* 2016 Jan;41(1):25-32. doi: 10.1007/s00261-015-0605-7. PubMed PMID: 26830608; PubMed Central PMCID: PMC4735268.
- Kim HY, Lee SJ, Lee G, Song L, Kim SA, Kim JY, Chang DK, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Chun HK, Kim YH. Should preoperative chest CT be recommended to all colon cancer patients? *Ann Surg.* 2014 Feb;259(2):323-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182865080. PubMed PMID: 23426347.
- Motosugi U, Ichikawa T, Onohara K, Sou H, Sano K, Muhi A, Araki T. Distinguishing hepatic metastasis from hemangioma using gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2011 Jun;46(6):359-65. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182104b77. PubMed PMID: 21427594.
- Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2013 Nov;20(12):4022-30. doi: 10.1245/s10434-013-3062-y. Epub 2013 Jun 28. Review. PubMed PMID: 23812771.
- Nordholm-Carstensen A. Pulmonary nodules and metastases in colorectal cancer. *Dan Med J.* 2016 Jan;63(1):B5190. PubMed PMID: 26726908.
- Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, Frizelle FA, Jeffery M, Watson AJ. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis.* 2012 Jun;14(6):660-70. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02601.x. Review. PubMed PMID: 21689294.
- Quyn AJ, Matthews A, Daniel T, Amin AI, Yalamarthi S. The clinical significance of radiologically detected indeterminate pulmonary nodules in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2012 Jul;14(7):828-31. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02722.x. PubMed PMID: 21762353.
- Thian YL, Riddell AM, Koh DM. Liver-specific agents for contrast-enhanced MRI: role in oncological imaging. *Cancer Imaging.* 2013 Dec 30;13(4):567-79. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0050. Review. PubMed PMID: 24434892; PubMed Central PMCID: PMC3893895.
- Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, Jonas E, Ba-Ssalamah A; VALUE study group. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2014 May;101(6):613-21. doi: 10.1002/bjs.9465. Epub 2014 Mar 20. PubMed PMID: 24652690; PubMed Central PMCID: PMC4312911.

Bijlagen bij module 2.4

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Should CT thorax be used to diagnose synchronous metastases in patients with colorectal carcinoma? (Parnaby 2012)

Patient or population : patients with colorectal carcinoma

Setting :

New test : (comparator test) | Cut-off value :

Single study sensitivity : 0.40 (95% CI: 0.00 to 0.00) | Single study specificity : 0.74 (95% CI: 0.00 to 0.00)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 30%			
True positives	120	202 (1) ^{a,b}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e}	It is unclear whether CT thorax should be used to detect synchronous metastases in patients with a colorectal carcinoma.
False negatives	180			
True negatives	518			
False positives	182			

CI: Confidence interval

Explanations

a. Parnaby 2012 included 2 studies (Povoski 1998 and Kronawitter 1999) from the same institution that used chest CT after chest x-ray. The patients in Povoski 1998 were also included in Kronawitter 1999. Therefore the results of Kronawitter 1999 are described.

b. Included patients all had a negative x-thorax.

c. Unclear what reference standard was used. If diagnosis with CT was confirmed by biopsy or progression of lesions on follow-up films, it is then unclear which proportion of patients were diagnosed with biopsy and which with follow-up films. Follow-up films might not be considered as a golden standard for the detection. No mentioning of blinded test result assessment (unclear).

d. Included patients all had a negative x-thorax. This may not be representative for the population seen in practice.

e. Optimal information size is not met.

Should MRI with a hepatocyte-specific contrast agent be used to diagnose liver lesions in patients with colorectal cancer? (Choi 2018)

Patient or population : patients with colorectal cancer

Setting :

New test : [comparator test] | Cut-off value :

Pooled sensitivity : 0.93 (95% CI: 0.88 to 0.96) | Pooled specificity : 0.87 (95% CI: 0.78 to 0.93)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 76.4% Mean prevalence from all included studies			
True positives	711 (672 to 733)	1660 (11)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	MRI with gadoxetate disodium contrast agent might possibly be able to detect liver lesions in patients with colorectal cancer.
False negatives	53 (31 to 92)			MRI had a significantly higher sensitivity than CT (p<0.001) and PET/CT (p<0.001).

True negatives	205 (184 to 219)	644 (11)	 LOW ^{a,b}	MRI had a significantly higher specificity than CT ($p=0.01$), however not compared to PET/CT ($p=0.59$). See the summary of findings tables of CT and PET/CT for their respective diagnostic accuracy.
False positives	31 (17 to 52)			

CI: Confidence interval

Explanations

a. Authors appraised all included studies by using the QUADAS-2 tool. From all included studies, about 50% had an unclear flow and timing, about 35% had a high risk and about 45% had an unclear risk of bias for the reference standard, and about 45% had an unclear risk of bias for their patient selection.

b. Heterogeneity for sensitivity ($I^2 = 90.56\%$) and specificity ($I^2 = 82.94\%$) was found. Confidence intervals of some studies do not overlap when 'eyeballing' the forest plots.

Should CT be used to diagnose liver laesions in patients with colorectal cancer? (Choi 2018)

Patient or population : patients with colorectal cancer

Setting :

New test : [comparator test] | **Cut-off value** :

Pooled sensitivity : 0.82 (95% CI: 0.74 to 0.88) | **Pooled specificity** : 0.74 (95% CI: 0.54 to 0.87)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 76.4%			
	Mean prevalence from all included studies			
True positives	626 (565 to 672)	1712 (10)	 LOW ^{a,b}	CT might possibly detect liver laesions in patients with colorectal cancer, however we are unsure how well CT performs for classifying patients without liver laesions.
False negatives	138 (92 to 199)			
True negatives	175 (127 to 205)	1730 (10)	 VERY LOW ^{a,b,c}	
False positives	61 (31 to 109)			

CI: Confidence interval

Explanations

a. Authors appraised all included studies by using the QUADAS-2 tool. From all included studies, about 50% had an unclear flow and timing, about 35% had a high risk and about 45% had an unclear risk of bias for the reference standard, and about 45% had an unclear risk of bias for their patient selection.

b. Heterogeneity for sensitivity ($I^2 = 91.50\%$) and specificity ($I^2 = 93.38\%$) was found. Confidence intervals of some studies do not overlap when 'eyeballing' the forest plots.

c. Confidence interval of 0.54-0.87 for specificity is considered imprecise.

Should PET/CT be used to diagnose liver laesions in patients with colorectal cancer? (Choi 2018)

Patient or population : patients with colorectal cancer

Setting :

New test : [comparator test] | **Cut-off value :**

Pooled sensitivity : 0.74 (95% CI: 0.62 to 0.83) | **Pooled specificity :** 0.94 (95% CI: 0.84 to 0.98)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 76.4% Mean prevalence of all included studies			
True positives	565 (474 to 634)	(0)	 VERY LOW a,b,c	We are unsure if PET/CT is able to detect liver laesions, however PET/CT might possibly be able to classify patients without liver laesions.
False negatives	199 (130 to 290)			
True negatives	222 (198 to 231)	(0)	 LOW a,b	
False positives	14 (5 to 38)			

CI: Confidence interval

Explanations

a. Authors appraised all included studies by using the QUADAS-2 tool. From all included studies, about 50% had an unclear flow and timing, about 35% had a high risk and about 45% had an unclear risk of bias for the reference standard, and about 45% had an unclear risk of bias for their patient selection.

b. Heterogeneity for sensitivity ($I^2 = 94.77\%$) and specificity ($I^2 = 93.38\%$) was found. Confidence intervals of some studies do not overlap when 'eyeballing' the forest plots.

c. The confidence interval is considered imprecise. If the true sensitivity is 0.62 (i.e. the lower border of the confidence interval) the sensitivity might be considered too low for detection.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 2.5 Aanvullende beeldvorming bij aangetoonde metastasen op afstand

De module is in ontwikkeling en wordt verwacht te worden opgeleverd voor de hierna eerstvolgende richtlijnupdate.

3. Communicatie en besluitvorming

Module 3.1 Informatieverstrekking en besluitvorming

Introductie

De communicatie tussen arts en patiënt is een integraal onderdeel van de zorg voor een patiënt. Adequate voorlichting draagt eraan bij dat patiënten een helder beeld vormen van wat de ziekte en behandeling inhouden en maakt het mogelijk dat de patiënt en arts de voor- en nadelen van verschillende behandelopties tegen elkaar afwegen om zo samen te komen tot een passend behandelplan. In Module 3.2. zal uitgebreider ingegaan worden op de besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Waaruit dient de informatievoorziening en communicatie bij patiënten met een colorectaal carcinoom te bestaan om te komen tot gedeelde besluitvorming?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

Deelvraag 1 (minimale informatieverstrekking):

Welke informatie dient minimaal verstrekt te worden aan de patiënt in het besluitvormingsproces rond de behandeling van een colorectaal carcinoom?

- Voor deze deelvraag heeft er geen systematische literatuur zoekactie en literatuur selectiefase plaats gevonden. De deelvraag leent zich in mindere mate om beantwoord te worden op basis van internationale wetenschappelijke literatuur. De werkgroep beantwoordt deze vraag op basis van andere bronnen.

Deelvraag 2 (voorwaarden voor gedeelde besluitvorming):

Wat zijn de voorwaarden om te komen tot gedeelde besluitvorming?

- Voor deze deelvraag heeft er geen systematische literatuur zoekactie en literatuur selectiefase plaats gevonden. De deelvraag leent zich in mindere mate om beantwoord te worden op basis van internationale wetenschappelijke literatuur. De werkgroep beantwoordt deze vraag op basis van andere bronnen.

Deelvraag 3 (keuzehulpmiddelen):

Is er meerwaarde van het gebruik van keuzehulpmiddelen in de gedeelde besluitvorming (bij patiënten met een colorectaalcarcinoom)?

PICO's

PICO 1 (keuzehulpmiddelen)

P: volwassenen patiënten met colorectaal carcinoom die keuzes moeten maken over behandelopties of follow-up;

I: keuzehulp (dat wil zeggen: interventie specifiek ontworpen om te ondersteunen bij het maken van specifieke en bewuste keuzes);

C: gebruikelijke zorg, algemene informatie, klinische richtlijn, placebo, geen interventie;

O: eigenschappen van de gemaakte keuze (zoals kennis, accurate risicoperceptie, et cetera) en eigenschappen van de besluitvorming (zoals het geïnformeerd zijn over de keuzes en de voor- en nadelen, duidelijk zijn over wat voor hen de belangrijkste eigenschappen zijn), proceseigenschappen, gedrag, gezondheidswinst, uitkomstmaten van belang voor de gezondheidszorg in het algemeen (kosteneffectiviteit, tijdsinst).

Samenvatting literatuur

Nederlandse Wet- en regelgeving:

Deelvraag 1 (minimale informatieverstrekking)

De Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst stelt dat de hulpverlener de patiënt op duidelijke wijze, en desgevraagd schriftelijk dient 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. Het gaat daarbij om datgene wat de patiënt redelijkerwijze dient te weten ten aanzien van:

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

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.

Deelvraag 2 (voorwaarden voor gedeelde besluitvorming)

Er werd geen wet- en regelgeving besproken voor deze deelvraag.

Deelvraag 3 (keuzehulpmiddelen)

Er werd geen wet- en regelgeving besproken voor deze deelvraag.

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Deelvraag 1 (minimale informatieverstrekking)

Er werden geen internationale richtlijnen en/of consensusdocumenten geselecteerd voor deze deelvraag.

Deelvraag 2 (voorwaarden voor gedeelde besluitvorming)

De American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Patient-Clinician Communication (Gilligan, 2017) stelt als voorwaarden voor gedeelde besluitvorming dat:

- a. het doel van de behandeling voor patiënt duidelijk is, zodat realistische verwachtingen ontstaan van de mogelijke uitkomsten en in hoeverre deze aansluiten bij de prioriteiten van de patiënt;
- b. informatie gegeven moet worden over de potentiële winst en belasting van de verschillende behandelopties, waarbij steeds geverifieerd moet worden of patiënt één en ander voldoende heeft begrepen;
- c. alle behandelopties aan bod dienen te komen, inclusief de mogelijkheid van klinische trials als ook de optie van uitsluitend best supportive care.

Deelvraag 3 (keuzehulpmiddelen)

Er werden geen internationale richtlijnen en/of consensusdocumenten geselecteerd voor deze deelvraag.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Deelvraag 1 (minimale informatieverstrekking)

Er werden geen systematische reviews en/of meta-analyses geselecteerd voor deze deelvraag.

Deelvraag 2 (voorwaarden voor gedeelde besluitvorming)

Kane (2014) stellen in hun kwalitatieve review dat, voordat gedeelde besluitvorming kan plaatsvinden, eerst erkend moet worden dat er een keuze gemaakt moet worden; daarnaast moet er zowel bij patiënt als arts bereidheid zijn tot het nemen van een beslissing. Dit vraagt om informatieverstrekking ten aanzien van gezondheidswinst, risico's en onzekerheden van elke

behandeloptie. Hierna dient de arts de patiënt te ondersteunen bij, en tijd te geven voor het wegen van de behandelopties, uitgaande van hun prioriteiten en doelen.

Deelvraag 3 (keuzehulpmiddelen)

Een Cochrane review (Stacy, 2017) laat zien dat door het gebruik van keuzehulpmiddelen, patiënten beter op de hoogte zijn van hun mogelijkheden, zich beter geïnformeerd voelen en duidelijker voor ogen hebben wat voor hen de belangrijkste afwegingen zijn in een behandelbeslissing. Zij hebben accuratere verwachtingen van de winst en risico's van behandelopties en zijn waarschijnlijk actiever betrokken bij de besluitvorming (zie Summary of Findingstabel).

Een systematisch review over keuzehulpmiddelen bij gedeelde besluitvorming in geval van ernstige ziekte toont aan dat het gebruik hiervan de kennis en het bewustzijn van de patiënt ten aanzien van behandelopties doet toenemen (Austin, 2015). Dit betrof hulpmiddelen voor het bespreken van de behandeldoelen, advance care planning en palliatieve zorg. Geen van deze keuzehulpmiddelen was specifiek ontwikkeld voor patiënten met colorectaalcarcinoom en daarom is deze studie niet uitgewerkt in een summary of findingstabel.

Currie (2014) beschrijft acht gevalideerde instrumenten bedoeld om de patiëntvoorkeuren ten aanzien van een bepaald aspect van de behandeling van colorectaalcarcinoom te verhelderen. De review geeft geen beschrijving of vergelijking van de meerwaarde van deze instrumenten, waarvan de meerderheid niet online beschikbaar is maar uitsluitend in de betreffende artikelen uit de review terug te vinden. Deze kwalitatieve review is niet uitgewerkt in een summary of findingstabel.

Engelhardt (2017) beschrijft in hun systematische review 14 instrumenten - bijvoorbeeld een nomogram - ter ondersteuning van behandelbeslissingen bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Zij stellen dat er te weinig evidence is ten aanzien van het discriminerend vermogen als ook de kalibratie van deze instrumenten om routinematig gebruik in de klinische praktijk te adviseren.

Aanbevelingen

Informeer elke patiënt met een colorectaal carcinoom gedurende het hele zorgtraject eerlijk, volledig en op een voor de patiënt begrijpelijke wijze over zijn/haar ziekte en over:

- de aard en het doel van het diagnostische onderzoek of de behandeling;
- alternatieve methoden van onderzoek of behandeling die in aanmerking komen, inclusief klinische trials en uitsluitend best supportive care;
- de te verwachten voor- en nadelen van verschillende behandelingsmogelijkheden op korte en langere termijn.

Verduidelijk aan de patiënt gedurende het hele zorgtraject wie op welk moment de hoofdbehandelaar is; bij voorkeur wordt de patiënt hierover zowel mondeling als schriftelijk geïnformeerd. Maak daarnaast voor de patiënt duidelijk wie de casemanager is.

Geef een patient de tijd om over de behandelbeslissing na te denken.

Draag zorg voor uniformiteit in de patiënten informatie en –voorlichting. Zorg ervoor dat informatie van verschillende zorgverleners op elkaar afgestemd is, bij voorkeur gedoseerd wordt aangereikt, en geen tegenstrijdigheden bevat.

Verwijs patiënten die behoefte hebben aan aanvullende informatie en ondersteuning in hun besluitvorming naar erkende websites zoals thuisarts.nl of naar een patiëntenvereniging. Eventueel kan ook gebruik worden gemaakt van een keuzehulpmiddel.

Streef naar gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt en diens behandelend specialist. Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces;
- zowel patiënt als arts wisselen informatie uit;
- zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen;
- er wordt een behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen.

Overwegingen

Informatie verstrekking

Voor het verkrijgen van 'Informed consent' moet in de eerste plaats de arts de patiënt op een begrijpelijke en zo volledig mogelijke wijze informeren over de voorgestelde behandeling. Onder behandeling worden alle medische verrichtingen verstaan die de arts uitvoert, inclusief onderzoek en nazorg. Duidelijk moet zijn wat de aard en het doel zijn van de behandeling, wat de diagnose en prognose zijn voor de patiënt, welke risico's aan de behandeling verbonden zijn en welke alternatieven mogelijk zijn.

Informatieverstrekking aan patiënten moet nauw aansluiten bij de behoeften en problemen van patiënten, waarbij ook de verwerkingsstrategieën dienen te worden betrokken. De behoefte aan informatie bij patiënten is groot, zowel voor als na de behandeling en wordt door artsen soms onderschat (Jenkins, 2001). De arts wordt door patiënten gezien als de meest belangrijke informatiebron.

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 (Kane, 2014). Belangrijk is daarbij om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen (Gilligan, 2017). Het ondersteunen van mondelinge voorlichting met schriftelijke en audiovisuele hulpmiddelen blijkt effectief bij het onthouden en verwerken van de verstrekte informatie (Austin, 2015). Als positief neveneffect blijkt het gebruik van audiovisuele middelen de communicatie tussen arts en patiënt te verbeteren.

Het heeft de voorkeur dat er binnen een ziekenhuis duidelijke afspraken zijn gemaakt welke zorgverlener wanneer verantwoordelijk is voor het informeren van de patiënt en dat voor de patiënt steeds duidelijk is wie de hoofdbehandelaar is en (indien betrokken) wie de casemanager.

Besluitvorming

Veel aandacht is er in de literatuur voor wat wordt genoemd 'gezamenlijke besluitvorming' ('samen beslissen', of 'shared decision making', SDM). Gezamenlijke besluitvorming is het meest wenselijk bij ernstige ziekten zoals kanker, in situaties waarin er meer dan één redelijke optie is, waarbij er mogelijk ongewenste effecten bestaan of waarbij de wijze waarop individuele patiënten mogelijke voor- en nadelen waarderen sterk kan variëren (Müller-Engelman, 2011). Het is belangrijk dat de patiënt voldoende tijd en ruimte ervaart om te een behandelbesluit te komen.

Bij elke significante verandering in het ziekteproces dienen de prioriteiten en voorkeuren van patiënt opnieuw geëvalueerd te worden en meegewogen worden in het behandelplan. De proportionaliteit van de behandeling is hierbij een belangrijke afweging. Keuzehulpmiddelen kunnen arts en patiënt hierbij ondersteunen. Er is echter nog onvoldoende evidence om een specifiek keuzehulpmiddel te adviseren of ontraden in de gedeelde besluitvorming bij colorectaalcarcinoom. Bovendien zijn niet alle in wetenschappelijke literatuur beschreven keuzehulpmiddelen online beschikbaar. Voor besluitvorming over chemotherapie bij gemetastaseerd coloncarcinoom heeft de maagdarmlieverstichting een online keuzehulpmiddel ontwikkeld (<https://mlds.keuzehulp.nl/>). Eventueel kan een patiënt ook via de patiëntenverenigingen meer informatie krijgen.

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.

Als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de naderende dood, dient er speciale aandacht te zijn voor patiënten uit sommige, vooral niet-westerse, culturen. De waarden en normen van deze groep over de autonomie van de patiënt en het recht op volledige informatie verschillen van dat wat in de westerse cultuur gebruikelijk is. Dit kan gevolgen hebben voor de besluitvorming. In sommige, vooral niet-westerse, culturen kan het vertellen van de waarheid als bedreigend en onverantwoord worden ervaren, in plaats van als eerlijk en principieel. Voor meer informatie wordt verwezen naar de Handreiking Palliatieve zorg aan mensen met een niet westerse achtergrond en de website van Pharos.

Literatuur

- Arora NK, McHorney CA. Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate? *Med Care*. 2000 Mar;38(3):335-41. PubMed PMID: 10718358.
- Austin CA, Mohottige D, Sudore RL, Smith AK, Hanson LC. Tools to Promote Shared Decision Making in Serious Illness: A Systematic Review. *JAMA Intern Med*. 2015 Jul;175(7):1213-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1679. Review. PubMed PMID: 25985438; PubMed Central PMCID: PMC4794743.
- Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med*. 1999 Sep;49(5):651-61. PubMed PMID: 10452420.
- Currie A, Askari A, Nachiappan S, Sevdalis N, Faiz O, Kennedy R. A systematic review of patient preference elicitation methods in the treatment of colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2015 Jan;17(1):17-25. doi: 10.1111/codi.12754. Review. PubMed PMID: 25155838.
- Engelhardt EG, Révész D, Tamminga HJ, Punt CJA, Koopman M, Onwuteaka-Philipsen BD, Steyerberg EW, Jansma IP, De Vet HCW, Coupé VMH. Clinical Usefulness of Tools to Support Decision-making for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Mar;17(1):e1-e12. doi: 10.1016/j.clcc.2017.06.007. Epub 2017 Jun 24. PubMed PMID: 28734786.
- Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, Berry DL, Bohlke K, Epstein RM, Finlay E, Jackson VA, Lathan CS, Loprinzi CL, Nguyen LH, Seigel C, Baile WF. Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3618-3632. doi: 10.1200/JCO.2017.75.2311. Epub 2017 Sep 11. Review. PubMed PMID: 28892432.
- Hack TF, Degner LF, Watson P, Sinha L. Do patients benefit from participating in medical decision making? Longitudinal follow-up of women with breast cancer. *Psychooncology* 2006;15:9-19.
- 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 Jan 5;84(1):48-51. PubMed PMID: 11139312; PubMed Central PMCID: PMC2363610.
- Kane HL, Halpern MT, Squiers LB, Treiman KA, McCormack LA. Implementing and evaluating shared decision making in oncology practice. *CA Cancer J Clin*. 2014 Nov-Dec;64(6):377-88. doi: 10.3322/caac.21245. Epub 2014 Sep 8. Review. PubMed PMID: 25200391.
- Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: evidence, models and interventions. *Patient Educ Couns*. 2006 Jun;61(3):319-41. Epub 2005 Dec 20. Review. PubMed PMID: 16368220.
- 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.
- Müller-Engelmann M, Keller H, Donner-Banzhoff N, Krones T. Shared decision making in medicine: the influence of situational treatment factors. *Patient Educ Couns*. 2011 Feb;82(2):240-6. doi: 10.1016/j.pec.2010.04.028. Epub 2010 Jun 12. PubMed PMID: 20542403.

Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 12;4:CD001431. doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub5. Review. PubMed PMID: 28402085.

Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ*. 1995 May 1;152(9):1423-33. PubMed PMID: 7728691; PubMed Central PMCID: PMC1337906.

Bijlagen bij hoofdstuk 3.1

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Stacey (2017) vond 10 studies die keuzehulp bij screening voor colorectaal carcinoom beschreven (Dolan 2002; Lewis, 2010; Miller, 2011; Pignone, 2000; Ruffin, 2007; Schroy, 2011; Steckelberg, 2011; Trevena, 2008; Wolf, 2000) en één naar keuzehulp bij chemotherapie bij colorectaal carcinoom in een gevorderd stadium (Leighl, 2011, zie Summary of Findingstabel).

Het risico op bias was in 7 studies laag (50% of meer van de items positief beoordeeld) (Dolan, 2002; Miller, 2011; Pignone, 2000; Ruffin, 2007; Steckelberg, 2011; Trevena, 2008; Leighl, 2011) en in 3 studies aanzienlijk (minder dan 50% van de items positief beoordeeld) (Lewis, 2010; Schroy, 2011; Wolf, 2000). Het risico op bias in deze drie studies werd met name veroorzaakt door selectiebias, performance bias en reporting bias.

Summary of findings:

Decision aids compared standard medical oncology consultation for patients with colorectal cancer who need to make a decision about chemotherapy

Patient or population: patients with colorectal cancer who need to make a decision about chemotherapy

Setting: hospital

Intervention: decision aids

Comparison: care as usual, general information, placebo, or other control intervention

Outcomes	Absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Care as usual, general information, placebo, or other control intervention	With decision aids				
Decisional conflict assessed with: Decisional conflict scale. Scale from: 0 (no decisional conflict) to 100 (extreme decisional conflict) follow up: range 1 weeks to 2 weeks	The median decisional conflict was 26	The median decisional conflict in the intervention group was 26.	-	207 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	(Stacey 2017) No difference in overall decisional conflict and the particular factors contributing to uncertainty (e.g. feeling uncertain, uninformed, unclear about values, and unsupported in decision making). Scores of 25 or lower are associated with follow-through with decisions, whereas scores that exceed 38 are associated with delay in decision making (O'Connor 1998b)
Achieved decision involvement	32% in intervention group achieved decision involvement vs 35% in control group (no difference).			(1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Satisfaction with decision assessed with: Satisfaction with decision scale follow up: 1 months	The median satisfaction with decision was 21	The median satisfaction with decision in the intervention group was 22.	-	(1 RCT)	-	No difference in satisfaction with decision.
Medication (chemotherapy)	77% in intervention group chose chemotherapy vs 71% in control group (no difference).			(1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	No difference in the rates of chemotherapy.
Functional status assessed with: FACT-G follow up: 1 months	The median functional status was 17.5	The median functional status in the intervention group was 17.	-	142 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	No difference in functional assessment of cancer therapy.
Physical function assessed with: FACT-G follow up: 1 months	The median physical function was 20	The median physical function in the intervention group was 21.	-	142 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	No difference in functional assessment of cancer therapy.

Summary of findings:

Decision aids compared standard medical oncology consultation for patients with colorectal cancer who need to make a decision about chemotherapy

Patient or population: patients with colorectal cancer who need to make a decision about chemotherapy

Setting: hospital

Intervention: decision aids

Comparison: care as usual, general information, placebo, or other control intervention

Outcomes	Absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Care as usual, general information, placebo, or other control intervention	With decision aids				
Role emotional assessed with: FACT-G follow up: 1 months	The median role emotional was 17	The median role emotional in the intervention group was 17.	-	142 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	No difference in functional assessment of cancer therapy.
Anxiety assessed with: State Anxiety Inventory follow up: 1 months	1-2 weeks and 4 weeks post consult no difference in anxiety between groups. No details available.			(1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	No difference in anxiety.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Results from 1 trial with a limited number of participants.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 3.2 Besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt.

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Bespreek iedere oudere patiënt in een multidisciplinair overleg met aandacht voor het risico van behandeling, tumorkenmerken, én patiënt-kenmerken zoals comorbiditeit, functionele status, psychosociaal en cognitief functioneren en voedingsstatus.

Communiceer het voorgestelde behandelplan op een zorgvuldige, begrijpelijke wijze met patiënt en naasten, met eventueel een tweede gesprek enkele dagen later.

Houd rekening met patiënten preferenties, behoud van zelfredzaamheid en kwaliteit van leven bij de afweging tussen effectiviteit en toxiciteit. Neem de resterende levensverwachting en concurrerende doodsoorzaken hierbij in beschouwing.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

4. Pathologie

Module 4.1 Vereiste klinische gegevens voor pathologie-aanvragen

Inleiding

Voor een goede interpretatie van aangeleverd weefsel voor pathologisch onderzoek is het belangrijk dat de patholoog beschikking heeft over alle relevante klinische gegevens.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Welke minimaal vereiste gegevens moeten door de aanvragend arts worden aangeleverd?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke minimaal vereiste gegevens moeten door de aanvragend arts bij segmentale colorectale resectie worden aangeleverd?
2. Welke minimaal vereiste gegevens moeten door de aanvragend arts bij lokale excisie (TEM, EMR, ESD, poliepectomie, et cetera) worden aangeleverd?
3. Welke minimaal vereiste gegevens moeten door de aanvragend arts bij metastasectomie (lever, long, peritoneum, etc.) of recidief chirurgie worden aangeleverd?

Uitkomstmaten

Optimale pathologische beoordeling

Optimale risico-inschatting

Samenvatting literatuur

Samenvatting van richtlijnen en consensusdocumenten

In nationale richtlijnen (Groot Brittannië, Denemarken, Australië, Canada)(Loughtey, 2017; DCCG, 2017; Chan, 2017; Smith, 2008) waar dit onderwerp besproken wordt, worden de volgende items genoemd (maar niet alle items in elke richtlijn): type operatie (en subtype/omvang, onder andere open/laparoscopisch/robotic, type lymfklierdissectie, vlak van dissectie), lokalisatie tumor, informatie over markeringen (voor onderscheid proximaal/distaal, plaats van krappe tumorvrije marge, meegereseceerde structuren), in het kader van bevolkingsonderzoek ja/nee, histologisch type (indien bekend), klinisch stadium inclusief aan- of afwezigheid van afstandsmetastasen en hun lokalisaties, curatief/palliatief ingreep, preoperatieve behandeling (type, naam geneesmiddelen, schema), chirurgische beoordeling van radicaliteit van de procedure, aanwezigheid van IBD, aanwezigheid van polyposis of erfelijke kanker.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen systematische reviews noch meta-analyses over dit onderwerp.

Aanbevelingen

De onderstaande aanbevelingen zijn voornamelijk gebaseerd op de Nederlandse CRC richtlijn van 2014 en adviezen in andere richtlijnen.

Lever bij segmentale colorectale resectie de volgende minimaal vereiste gegevens aan als aanvragend arts :

1. type ingreep;
2. lokalisatie van tumor(en);
3. en bloc meegereseceerde structuren wegens adhesie/nauwe relatie met tumor, bijvoorbeeld buikwand, omentum majus, fragment prostaat, et cetera;
4. hechtmarkeringen. De chirurg markeert preparaat en vermeldt betekenis van hechtmarkering(en):

- a. meegereseceerde structuren indien niet heel duidelijk, bijvoorbeeld peritoneumvlies van laterale buikwand, meerdere darmlissen, fragment prostaat of vesicula seminalis, et cetera;
- b. lokalisatie van bedreigde marge richting CRM of retroperitoneale klievingsvlak;
- c. distale uiteinde, indien niet direct te herkennen.
- 5. intactheid van preparaat; relevante iatrogene fragmentatie, scheur, laceratie of perforatie;
- 6. neoadjuvante therapie en type;
- 7. klinisch obstructie of perforatie;
- 8. erfelijk kankersyndroom of polyposis, indien bekend of vermoeden op;
- 9. inflammatoire darmziekte, indien bekend;
- 10. verdenking afstandsmetastasen, ook in het preparaat (peritoneaal, omentum).

Lever bij locale excisie de volgende minimaal vereiste gegevens aan als aanvragend arts :

- 1. type ingreep (bijvoorbeeld TEM, EMR, et cetera);
- 2. lokalisatie van tumor (darmsegment/afstand vanaf anus);
- 3. oriëntatie en betekenis van (hecht)markering(en), indien aanwezig;
- 4. intactheid van preparaat; relevante fragmentatie, scheur, et cetera;
- 5. neoadjuvante therapie en type;
- 6. erfelijk kankersyndroom of polyposis, indien bekend of vermoeden op;
- 7. inflammatoire darmziekte, indien bekend.

Lever bij metastasectomie/recidiefchirurgie de volgende minimaal vereiste gegevens aan als aanvragend arts :

- 1. type ingreep (per inzending, indien verschillend);
- 2. gerececeerde structuren/anatomische lokalisatie, per inzending;
- 3. (Hecht)markeringen. De chirurg markeert preparaat en vermeld betekenis van hechting(en):
 - a. meegereseceerde structuren indien niet heel duidelijk;
 - b. lokalisatie van bedreigde marge.
- 4. neoadjuvante therapie en type.

Overwegingen

In de Verenigde staten hoort voldoende klinische informatie op een PA-aanvraagformulier tot de groep van pre-analytische kwaliteitsindicatoren (Nakhleh, 2006; Nakhleh, 1996). Uit zeer beperkt aantal studies is gebleken dat voldoende klinische informatie noodzakelijk voor tijdig pathologieverslag zonder fouten is (Nakhleh, 1996). Voorts is achteraf gecommuniceerde informatie een belangrijke oorzaak van wijziging van pathologieverslagen (Ali, 2018). Wijzigingen van pathologieverslagen komen vaker voor in het kader van resectiepreparaten, bij maligniteiten en bij voorbehandeling (Nakhleh, 1999). Onvoldoende klinische informatie kan leiden tot verkeerde verwerking en interpretatie van een PA-preparaat. Verkeerde interpretatie kan vervolgens invloed op behandeling hebben. Achteraf gekomen vragen kunnen soms niet worden beantwoord omdat reconstructie is soms na uitsnijden niet meer mogelijk.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen relevante studies beschikbaar voor deze uitgangsvraag.

Literatuur

Ali SMH, Kathia UM, Gondal MUM, Zil-E-Ali A, Khan H, Riaz S. Impact of Clinical Information on the Turnaround Time in Surgical Histopathology: A Retrospective Study. Cureus. 2018 May 8;10(5):e2596. doi: 10.7759/cureus.2596. PubMed PMID: 30009108; PubMed Central PMCID: PMC6037332.

- Chan C, Chapuis P, Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Sydney: Cancer Council Australia. Accessed at 26-08-18 from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Clinical_input_staging.
- DCCG (Danish Colorectal Cancer Group). DCCG's Nationale retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer: Makroskopisk undersøgelse af tarmresektar med adenokarcinoom. Version 2.1, accessed at 01-04-2017 from: https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/08/2017_pat_makro_ver2.1.pdf.
- Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. 2017. From: <https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>.
- Nakhleh RE, Gephardt G, Zarbo RJ. Necessity of clinical information in surgical pathology. Arch Pathol Lab Med. 1999 Jul;123(7):615-9. PubMed PMID: 10388918.
- Nakhleh RE, Zarbo RJ. Surgical pathology specimen identification and accessioning: A College of American Pathologists Q-Probes Study of 1 004 115 cases from 417 institutions. Arch Pathol Lab Med. 1996 Mar;120(3):227-33. PubMed PMID: 8629896.
- Nakhleh RE. What is quality in surgical pathology? J Clin Pathol. 2006 Jul;59(7):669-72. Review. PubMed PMID: 16803945; PubMed Central PMCID: PMC1860419.
- Smith AJ, Driman DK, Spithoff K, McLeod R, Hunter A, Rumble RB, et al. Optimization of surgical and pathological quality performance in radical surgery for colon and rectal cancer: margins and lymph nodes. Driman D, Kennedy E, Kellett S, Brown J, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2008 Apr (ENDORSED 2016 Nov 19). Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 17-4 Version 2 ENDORSED. From: <https://archive.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34416>.

Module 4.2 Minimale rapportage in standaard pathologieverslag voor colorectale preparaten met primaire tumor

Introductie

Voor een optimale evaluatie van de ingreep en planning van eventuele vervolgbehandeling van een patiënt met een colorectaal carcinoom is het essentieel dat alle relevante aspecten bij pathologisch onderzoek worden geëvalueerd. Het onderzoek moet vervolgens worden gerapporteerd op basis van erkende definities, op een gestandaardiseerde wijze.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Welke informatie dient het standaard pathologieverslag ten minste te bevatten?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Segmentale resecties: welke informatie dient het pathologieverslag tenminste te bevatten?
2. Lokale excisies: welke informatie dient het pathologieverslag tenminste te bevatten?
3. Biopten: welke informatie dient het pathologieverslag tenminste te bevatten?
4. Wat is de waarde van standaard verslaglegging?

Uitkomstmaten

Volledigheid en klinische relevantie van het pathologieverslag.

PICO(s)

PICO 1

P: patiënten met colorectaalcarcinoom;

I: standaard verslaglegging;

C: niet gestandaardiseerde verslaglegging;

O: compleetheid van verslag.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In de World Health Organization Classification of Tumors 2019 (Nagtegaal, 2019) wordt het rapporteren van de volgende essentiële factoren geadviseerd, alsmede wenselijke factoren (*):

Histologische subtype	
Differentiatiegraad	Goed/matig gedifferentieerd versus slecht gedifferentieerd
Invasiediepte	Volgens TNM
Aanwezigheid van (lymph-)angioinvasie	Intra- en extramurale veneuze invasive en lymfevatinvasie.
Perineurale groei	Aanwezig/afwezig
Resectiemarges (proximal, distal, circumferentieel)	Positief, negatief, afstand in cm
Diameter van de tumor	
Lokalisatie van de tumor	
Kwaliteit van operatie	Mesorectum, anale kanaal, mesocolon
Aantal onderzochte en positieve lymfklieren	
Aantal tumor deposities	
Aanwezigheid van respons op voorbehandeling	Ja/nee, indien ja: mate van repons
Microsatellietstatus of immunohistochemische mismatch repair (MMR) status (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	Microsatelliet stabiel of instabiel, immunohistochemische aanwezigheid of afwezigheid van individuele mismatch repair eiwitten
Tumor budding status*	

Immune response*	
Aanwezigheid en afwezigheid van relevante mutaties*	

In de Engelse richtlijn (Loughrey, 2017) van 2017 zijn deze factoren verplicht voor segmentale resecties: type preparaat, type operatie, lokalisatie van tumor, maximale tumordiameter, afstand tot dichtstbijzijnde resectievlakken, tumor perforatie, relatie tumor tot peritoneale reflectie, gradering van het niveau van de resectie, afstand van de tumor tot de linea dentata, histologisch tumor type, differentiatiegraad, invasiediepte (pT en afstand van de muscularis propria), tumorregressiegraad, lymfklierstatus (aantal onderzocht, aantal positief, status van de hoogste lymfklier), tumor deposities, veneuze invasie, lymfatische invasie, perineurale groei, eventuele metastase op afstand, overige afwijkingen.

Niet verplicht in de Engelse richtlijn zijn: afmeting van preparaat, precieze tumorlokalisatie in rectum (kwadrant), groeiwijze, tumor budding, peritumorale ontsteking, tumor stroma ratio.

Voor lokale excisies zijn in de Engelse richtlijn deze factoren verplicht: type preparaat, locatie tumor, afmeting van preparaat, tumor type, differentiatiegraad, lokale invasiediepte (Haggitt, Kikuchi), veneuze invasie, lymfatische invasie, perineurale invasie, aanwezigheid van precursor, resectiemarges, vrije diepe marge in mm, pT, MSI/MMR status.

Deze parameters worden in de College of American Pathologists (CAP) richtlijn van 2017 (Kakar, 2017) geadviseerd:

Resectie: procedure, tumor lokalisatie, tumor grootte, tumor perforatie, gradering van het mesorectum, tumor type, differentiatiegraad, invasiediepte, resectiemarges (proximaal, distaal en circumferentieel), therapie-effect, lymfatische invasie, vasculaire invasie, perineurale groei, tumor budding, precursor laesies, tumor deposities, aantal onderzochte en positieve lymfklieren, additionele bevindingen.

Lokale excisie of biopsie: tumor locatie, compleetheid van het preparaat, grootte van de poliep, configuratie van de poliep, grootte van de invasieve tumor, histologische type, differentiegraad, invasiediepte, resectiemarge (diepe marge, mucosale marge), lymfatische invasie, veneuze invasie, tumor budding, precursor laesie, andere bevindingen.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Sluitjer (2016): in een systematische review van 14 studies over CRC laten alle studies een toename in compleetheid van de verslagen zien, meest uitgesproken in voor behandelbeoordeling belangrijke factoren zoals circumferentiële resectiemarge, vasculaire invasie en het aantal lymfklieren.

Aanbevelingen

Rapporteer ten minste de volgende factoren in het pathologieverslag voor segmentale resectie:

Macroscopie:

- lokalisatie van de tumor;
- maximale tumordiameter;
- afstand tot het dichtstbijzijnde resectievlak (proximaal, distaal, circumferentieel/retroperitoneaal klievingsvlak);
- tumor perforatie;
- kwaliteit van chirurgie (niveau van resectie).

Microscopie:

- histologische typering van de tumor;

- differentiatiegraad;
- invasiediepte (T-stadium);
- intramurale en extramurale veneuze invasie;
- lymfatische invasie;
- perineurale groei;
- marges tot resectieranden;
- aantal onderzochte en positieve lymfklieren (N-stadium);
- aanwezigheid en aantal tumor deposities;
- bepaling respons op neoadjuvante behandeling;
- histologisch geverifieerde metastasen op afstand;
- immunohistochemische mismatch repair (MMR) of MSI status (voor patiënten onder de 70).

Optioneel is informatie over:

- groeipatroon (tumor border configuratie);
- tumor budding;
- tumor infiltrerende lymfocyten;
- macroscopische beschrijving van de tumor;
- mutatie-status voor relevante genen.

Rapporteer ten minste de volgende factoren in het pathologieverslag voor lokale excisie:

Macroscopie:

- lokalisatie van de tumor;
- maximale tumordiameter;
- intactheid van het preparaat.

Microscopie:

- histologische typering van de tumor;
- differentiatiegraad;
- invasiediepte (T-stadium, Haggitt bij gesteelde poliepen, Kikuchi bij sessiele poliepen; als alternatief kan invasiediepte in mm van de lamina muscularis mucosae worden gegeven);
- intramurale veneuze invasie;
- lymfatische invasie;
- tumor budding;
- marges tot resectieranden (mucosaal en diep);
- immunohistochemische mismatch repair (MMR) of MSI status (voor patiënten onder de 70).

Optioneel is informatie over:

- groeipatroon (tumor border configuratie);
- tumor infiltrerende lymfocyten;
- macroscopische beschrijving van de tumor;
- bepaling respons op neoadjuvante behandeling;
- mutatie-status voor relevante genen.

Rapporteer ten minste de volgende factoren in het pathologieverslag voor biopsten:

- lokalisatie van de tumor;
- histologische typering van de tumor;
- differentiatiegraad;
- immunohistochemische mismatch repair (MMR) of MSI status (voor patiënten onder de 70).

Optioneel is informatie over:

- mutatie-status voor relevante genen.

Gebruik een standaardverslag voor biopten, lokale excisies en segmentale resecties.

Overwegingen

Er is voldoende bewijs dat het gebruik van gestandaardiseerde verslaglegging leidt tot betere kwaliteit van pathologieverslagen. Voor dergelijke verslagen zijn door nationale en internationale organisaties lijsten met aanbevolen items samengesteld. In 2020 komt de ICCR (International Organisation for Cancer reporting) met een uitgebreide evidence based lijst van deze items. Dan zal deze module aan de hand van die lijst worden gereviseerd.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

In een nationale studie met 72,859 CRC patiënten is aangetoond dat de introductie van synoptische verslaglegging de compleetheid van pathologieverslagen vergroot, maar dat dit ook leidt tot meer onderzochte lymfklieren, meer adequate rapportage van extramurale vasculaire invasie, meer adequate voorschrijving van adjuvante chemotherapie en een betere overleving (Sluijter, 2019).

Literatuur

Kakar S, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, Hill KA, Jessup J, Krasinskas AM, Washington MK. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. Version: Colon Rectum 4.0.0.1. Protocol Posting Date: Juni 2017. From: <http://www.cap.org>.

Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. 2017. Van: <https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>.

Nagtegaal I, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Nagtegaal et al, eds. WHO classification of tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2019. In press.

Sluijter CE, van Lonkhuijzen LR, van Slooten HJ, Nagtegaal ID, Overbeek LI. The effects of implementing synoptic pathology reporting in cancer diagnosis: a systematic review. *Virchows Arch.* 2016 Jun;468(6):639-49. doi: 10.1007/s00428-016-1935-8. Epub 2016 Apr 21. Review. PubMed PMID: 27097810; PubMed Central PMCID: PMC4887530.

Sluijter CE, Van Workum F, Wiggers T, Van de Water C, Visser O, Van Slooten H, Overbeek LIH, Nagtegaal ID. Improvement of care in colorectal cancer patients: influence of the introduction of standardized structured reporting for pathology. *JCO Clin Cancer Informatics* 2019; In press.

Bijlagen bij module 4.2

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Standardized reporting (synoptic) compared to non-standardized reporting (narrative) for pathology reports in colorectal cancer (Sluijter, 2016)

Patient or population: pathology reports in colorectal cancer

Setting:

Intervention: standardized reporting (synoptic)

Comparison: non-standardized reporting (narrative)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non-standardized reporting (narrative)	Risk with standardized reporting (synoptic)				
Overall completeness	Three studies reported the difference of overall completeness of a pathology report in colorectal cancer (n=1), colon cancer (n=1), and rectal cancer (n=1) when comparing narrative reporting to level 3 synoptic reporting. The study on pathology reports in colorectal cancer had an overall completeness of ~15% in the narrative reporting compared to ~82% in the level 3 synoptic reporting. The study using rectal pathology reports had an overall completeness of ~75% in the narrative reporting compared to ~91% in the level 3 synoptic reporting. The last study used colon cancer pathology reports and found an overall completeness of ~81% in the narrative reporting versus ~99% when using level 3 synoptic reporting. Two other studies reported the impact of level 4 or higher synoptic reporting on overall completeness in colorectal cancer. The first study found a ~16% overall completeness for narrative reporting, compared to ~76% for synoptic reporting (level 4 or higher). The latter study found an overall completeness of ~30% for narrative reporting versus ~83% for synoptic reporting (level 4 or higher). All proportions were approximated from a bar-chart in the systematic review. No p-values were reported when presenting the differences.			3691 (5 observational studies) ^a	 LOW ^b	Synoptic reporting might possibly increase the overall completeness of pathology reports in colorectal cancer.
Parameter completeness	Fourteen studies reported the impact of level 3 or higher synoptic reporting on parameter completeness in colorectal carcinoma pathology reports compared to narrative reporting. Thirteen studies reported the percentages of completeness per parameter for both narrative reports (n=2367) and synoptic reports (n=3568). When the reporting completeness of a parameter was already 100% in narrative reports, all parameters remained at 100% in synoptic reporting. In all but 1 instance the reporting completeness of the parameters significantly or non-significantly increased (from 13 studies: 37 out of 96 possible comparisons within reporting factors were significantly increased (p-value not reported)). One study reported a decrease from 98.2% completeness (narrative) to 97.7% (level 3 synoptic) for vascular invasion. In another study the parameter completeness increased from 96.7% completeness (narrative) to 100% in local level 5 synoptic reports and 99.4% in national level 5 synoptic reports for the histological grade parameter.			5935 (14 observational studies)	 LOW ^b	Synoptic reporting might possibly increase the completeness of pathology reports in colorectal cancer in some parameters.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE	Working	Group	grades	of	evidence
High certainty:	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect				
Moderate certainty:	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different				
Low certainty:	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect				
Very low certainty:	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect				

Explanations

a. Five out of fourteen studies included studies had colorectal, colond or rectal cancer pathology reports.

b. The systematic review had no risk of bias assessment included. There could be potential confounders, such as age, experience with computers or electronic data forms, experience with writing reports, or knowledge of potential risk factors which was not controlled for. However, the completeness in synoptic reporting using an electronic form can be interpreted as adherence to the electronic form (since the electronic form could function as a reporting checklist). In narrative reporting, such stict 'checklist' is probably absent and therefore narrative reporting is possibly more at risk for incompleteness (even when the reporter is extensive some factors may be forgotten). Even though possibly influenced by some confounders, the increase of completeness (i.e. direction of the effect) is believed to be in the true direction because of the 'checklist'-function of electronic forms. Therefore, no downgrade for risk of bias was applied.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 4.3 TNM

Inleiding

Sinds 1997 is in Nederland de 5^e editie van de TNM (UICC) in gebruik geweest. De problemen met veranderende definities van lymfkliermetastasen, die niet door enig bewijs waren ondersteund, vormden de basis hiervoor. Echter, ook andere aspecten van de TNM classificatie zijn sindsdien aan verandering onderhevig geweest. Dit maakt het noodzakelijk om nu de overstap te maken naar een nieuwe versie van de TNM classificatie. De TNM8 is per 1 januari 2018 in Nederland reeds ingevoerd en nu ook in de richtlijn bekrachtigd.

De discussie over de definities van lymfkliermetastasen is gespitst op de rol van tumordeposities. In deze module beschrijven we het bewijs voor een adequate verslaglegging van deze prognostische marker.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Hoe moet colorectaal carcinoom gestadieerd worden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke editie van de TNM dient te worden gebruikt?
2. Hoe dienen tumordeposities te worden gerapporteerd?

Uitkomstmaten

Ziekte-vrije en totale overleving.

PICO's

PICO 1 (vermelding tumor deposits)

P: patiënten met colorectaal carcinoom;

I: TDs ook vermelden in de aanwezigheid van LNM;

C: lymfeklier staging volgens TNM classificatie systeem;

O: ziektevrije en totale overleving.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum, June 2017: 8th edition, AJCC Royal College of Pathologists. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer, December 2017: 8th edition, UICC. Hierbij wordt de aantekening gemaakt dat de status van tumordeposities verduidelijkt is in de 8e editie van TNM, maar dat de voorgestelde staging op basis hiervan nog steeds suboptimaal is en in de toekomst nog aangepast zou moeten worden.

ESMO guidelines for rectal cancer. Update May 2017 (Glynne-Jones, 2017): 8th edition, UICC

Andere richtlijnen dateren van voor de 8e editie van TNM. Samengevat wordt in andere nationale en internationale richtlijnen de 8^e editie van TNM voorgeschreven, zonder dat daar bewijs of argumentatie voor wordt gegeven. Er is geen speciale aandacht voor de omgang met tumordeposities in de verschillende richtlijnen.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

1. Er zijn geen systematische reviews en meta-analyses voor de eerste deelvraag geselecteerd.
2. Tumordeposities:
Tumordeposities zijn geassocieerd met een slechte uitkomst, maar dit is niet beperkt tot patiënten die geen lymfkliermetastasen hebben bij presentatie. Juist met de combinatie van

tumor deposities en lymfkliermetastasen wordt een groep met een heel slechte prognose geselecteerd (Nagtegaal, 2017).

Aanbevelingen

Gebruik voor de pathologische stadiering van resecties van een colorectaal carcinoom de 8^e editie van TNM (UICC).

Vermeld naast het aantal lymfkliermetastasen ook het aantal tumordeposities.

Overwegingen

In stadium III CRC hebben tumordeposities ook in de aanwezigheid van lymfkliermetastasen onafhankelijke prognostische waarde. Om deze reden wordt aanbevolen om dit naast de TNM8 te rapporteren.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

1. Er zijn geen populatiestudies of nationale data studies voor de eerste deelvraag.
2. Er zijn vier studies die de rol van tumordeposities in stadium III colorectaal carcinoom hebben onderzocht (Wong-Chong, 2018; Mirkin, 2018; Landau, 2018; Li, 2018) met in totaal meer dan 80.000 patiënten. De studies laten zien dat patiënten met zowel lymfkliermetastasen en tumor deposities een significant slechtere prognose hebben in vergelijking met patiënten met alleen lymfkliermetastasen.

Literatuur

- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. PubMed PMID: 28881920.
- Kakar S, Shi C, Berho ME. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum (V4. 0.0. 1). College of American Pathologists (CAP) website. [http://www. cap. org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols).
- Landau MA, Zhu B, Akwuole FN, Pai RK. Histopathological Predictors of Recurrence in Stage III Colon Cancer: Reappraisal of Tumor Deposits and Tumor Budding Using AJCC8 Criteria. *Int J Surg Pathol*. 2018 Jul 1;1066896918787275. doi: 10.1177/1066896918787275. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29992847.
- Li X, An B, Zhao Q, Qi J, Wang W, Zhang D, Li Z, Qin C. Impact of tumor deposits on the prognosis and chemotherapy efficacy in stage III colorectal cancer patients with different lymph node status: A retrospective cohort study in China. *Int J Surg*. 2018 Aug;56:188-194. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.06.029. Epub 2018 Jun 21. PubMed PMID: 29936197.
- Mirkin KA, Kulaylat AS, Hollenbeak CS, Messaris E. Prognostic Significance of Tumor Deposits in Stage III Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug 6. doi: 10.1245/s10434-018-6661-9. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30083832.
- Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 1;35(10):1119-1127. doi: 10.1200/JCO.2016.68.9091. Epub 2016 Dec 28. Review. PubMed PMID: 28029327.
- Wong-Chong N, Motl J, Hwang G, Nassif GJ Jr, Albert MR, Monson JRT, Lee L. Impact of Tumor Deposits on Oncologic Outcomes in Stage III Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2018 Sep;61(9):1043-1052. doi: 10.1097/DCR.0000000000001152. PubMed PMID: 30086053.

Bijlagen bij module 4.3

Evidencetabellen

Summary of findings:

Positive tumor deposits compared to negative tumor deposits for the prognosis (as a prognostic factor) in patients with colorectal cancer (Nagtegaal 2017)

Patient or population: the prognosis (as a prognostic factor) in patients with colorectal cancer

Setting:

Intervention: positive tumor deposits

Comparison: negative tumor deposits

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No participants of (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with negative tumor deposits	Risk with positive tumor deposits				
Disease-free survival (multivariate)	Median risk = 24.9% (from included studies) 249 per 1.000	430 per 1.000 (328 to 554)	HR 1.96 (1.39 to 2.82) (Disease-free survival (multivariate))	1536 (5 non-randomised studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	Patients with tumor deposits (TD+) could possibly have a somewhat lower disease-free survival compared to patients without tumor deposits (TD-).
Disease specific survival (multivariate)	Median risk = 29.2% (from included studies) 292 per 1.000	446 per 1.000 (383 to 516)	HR 1.71 (1.40 to 2.10) (Disease specific survival (multivariate))	1185 (4 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	Patients with tumor deposits (TD+) probably have a somewhat lower disease specific survival compared to patients without tumor deposits (TD-).
Overall survival (multivariate)	Median risk = 14.4% (from included studies) 144 per 1.000	289 per 1.000 (235 to 359)	HR 2.19 (1.72 to 2.86) (Overall survival (multivariate))	1699 (5 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^d	Patients with tumor deposits (TD+) probably have a lower overall survival compared to patients without tumor deposits (TD-).
Risk for liver metastases (TD+/N0 vs TD-/N0)	40 per 1.000	136 per 1.000 (94 to 194)	RR 3.41 (2.37 to 4.89)	3274 (2 observational studies) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{g,h}	Patients with tumor deposits but without regional lymph node involvement (TD+/N0) probably have a higher risk for liver metastases compared to patients without tumor deposits and without regional lymph node involvement (TD-/N0).
Risk for liver metastases (TD-/N+ vs TD-/N0)	40 per 1.000	194 per 1.000 (145 to 260)	RR 4.88 (3.65 to 6.54)	3979 (2 observational studies) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{g,h}	Patients with tumor deposits and with regional lymph node involvement (TD-/N+) probably have a higher risk for liver metastases compared to patients without tumor deposits and without regional lymph node involvement (TD-/N0).
Risk for lung metastases (TD+/N0 vs TD-/N0)	29 per 1.000	86 per 1.000 (50 to 147)	RR 2.99 (1.75 to 5.10)	3274 (2 observational studies) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{g,h}	Patients with tumor deposits but without regional lymph node involvement (TD+/N0) probably have a higher risk for lung metastases compared to patients without tumor deposits and without regional lymph node involvement (TD-/N0).
Risk for lung metastases (TD-/N+ vs TD-/N0)	29 per 1.000	129 per 1.000 (93 to 183)	RR 4.46 (3.21 to 6.36)	3698 (2 observational studies) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{g,h}	Patients with tumor deposits and with regional lymph node involvement (TD-/N+) probably have a higher risk for lung metastases compared to patients without tumor deposits and without regional lymph node involvement (TD-/N0).

Risk for peritoneal metastases (TD-/N0 vs TD-/N0) 7 per 1.000	44 per 1.000 (19 to 103)	RR 6.34 (2.72 to 14.75)	3274 (2 observational studies) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{g,h}	Patients with tumor deposits but without regional lymph node involvement (TD-/N0) probably have a higher risk for peritoneal metastases compared to patients without tumor deposits and without regional lymph node involvement (TD-/N0).
Risk for peritoneal metastases (TD+/N+ vs TD-/N0) 7 per 1.000	50 per 1.000 (30 to 86)	RR 7.24 (4.25 to 12.34)	3678 (2 observational studies) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{g,h}	Patients with tumor deposits and with regional lymph node involvement (TD+/N+) probably have a higher risk for peritoneal metastases compared to patients without tumor deposits and without regional lymph node involvement (TD-/N0).

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- No mention of blinded outcome assessors and 3/5 studies did not mention (the number of) blinded tumor deposit assessors. Furthermore 2/5 studies did not define DFS
- Statistical heterogeneity: $I^2=66\%$ and significant Chi^2 ($p=0.02$)
- No mention of blinded outcome assessors and 3/4 studies mentioned (the number of) blinded tumor deposit assessors. Furthermore 3/4 studies did not define DSS.
- Only 2/5 studies mention (the number of) blinded tumor deposit assessors
- Reported in 2 studies, comprising of 4 cohorts
- Studies were graded based on information from Nagtegaal 2017, Nagtegaal 2011, and Ueno 2011.
- Ueno did not mention (the number of) blinded tumor deposit assessors or outcome assessors. The multivariate analysis (by logistic regression) could have contained more/other relevant covariates.
- Inconsistency could not be graded, individual patient data from 4 cohorts were used (data was not pooled).

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 4.4 Definities en bepalingen van histologische parameters

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Gebruik de volgende definities in het PA verslag:

Colon

Tumor type

De meest voorkomende types zijn adenocarcinoom n.o.s., mucineus carcinoom en zegelringcelcarcinoom. Als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door slijmmeren spreken we van mucineus carcinoom, als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door zegelringcellen spreken we van zegelringcelcarcinoom.

Differentiatiegraad

Een tweedeling in goed of matig versus slecht of ongedifferentieerd heeft de voorkeur. In een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom moet in elk geval enige buisvorming dan wel mucusproductie aanwezig zijn. De tumor wordt gegradeerd op het slechtst gedifferentieerde gebied; de invasieve rand van de tumor moet echter buiten beschouwing worden gelaten.

Rectum

Tumor type

De meest voorkomende types zijn adenocarcinoom n.o.s., mucineus carcinoom en zegelringcelcarcinoom. Als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door slijmmeren spreken we van mucineus carcinoom, als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door zegelringcellen spreken we van zegelringcelcarcinoom.

Differentiatiegraad

Een tweedeling in goed of matig versus slecht of ongedifferentieerd heeft de voorkeur. In een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom moet in elk geval enige buisvorming dan wel mucusproductie aanwezig zijn. De tumor wordt gegradeerd op het slechtst gedifferentieerde gebied; de invasieve rand van de tumor moet echter buiten beschouwing worden gelaten.

Vasculaire of lymfatische invasie

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

Standaard bewerking voor rectumcarcinoom

De standaardbewerking van het rectumcarcinoom vindt plaats volgens de methode van Quirke. Het preparaat moet vers naar de patholoog toe en niet op de OK al behandeld worden met formaline. Van het vers ontvangen preparaat wordt allereerst de buitenzijde beoordeeld voor de compleetheid van het mesorectale oppervlak. Vervolgens wordt dit oppervlak geïnk en het preparaat, dat 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.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 4.5 Lymfeklieren

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Stel de lymfklierstatus vast door zoveel mogelijk lymfklieren te onderzoeken met conventionele technieken.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 4.6 Resectiemarges en kwaliteit van het specimen

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Rectumcarcinoom:

Beschrijf de circumferentiële marge, waarbij een marge van 1 mm of minder als positief wordt beschouwd. Beschrijf bij aanwezigheid van een positieve lymfklier zowel de marge van de primaire tumor als van de lymfklier indien die dicht bij het resectievlak is gelegen.

Geef het niveau van resectie aan bij zowel het rectum resectiepreparaat als het colon resectiepreparaat. Documenteer dit middels macro fotografie.

De volgende niveaus worden voorgesteld voor het rectumcarcinoom:

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

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

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

Bij een colonresectie worden de volgende niveau's beoordeeld:

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

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 4.7 Beoordeling metastasen

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Beschrijf in het pathologieverslag van een resectie voor levermetastasen ten minste de volgende kenmerken:

Macroscopie:

- aantal metastasen;
- maximale tumor diameter;
- afstand tot het dichtstbijzijnde resectievlak;
- tumor perforatie door het kapsel.

Microscopie:

- histologische typering van de tumor;
- resectieranden.

Optioneel is informatie over:

- lymfatische invasie;
- galganginvasie;
- vasculaire invasie;
- mogelijke tumor response.

Gebruik een standaardverslag.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur
Volgt.

Module 4.8 MMR/ MSI-onderzoek

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Voer bij patiënten met colorectaal carcinoom moleculaire MSI-analyse, MMR-IHC of een combinatie van MSI-analyse met immuunhistochemie van MMR eiwitten uit volgens de richtlijn erfelijke darmkanker.

Gebruik standaard teksten voor het rapporteren van de resultaten van een MSI-analyse.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 4.9 Moleculaire analyses

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Bepaal de RAS mutatie status bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met EGF-R gerichte antilichamen . Bepaal de RAS status op de primaire tumor of de afstandsmetastasen, maar niet op materiaal van lymfkliermetastasen.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

5. Primaire behandeling coloncarcinoom

5.1 T1 invasief coloncarcinoom in een poliep

Module 5.1.1 Aanvullende resectie na poliepectomie T1 coloncarcinoom

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Zie af van chirurgische resectie bij poliepectomie van een goed of matig gedifferentieerd T1 carcinoom zonder (lymf)angio-invasie en een resectiemarge ≥ 1 mm.

Overweeg een aanvullende chirurgische resectie na poliepectomie van een T1 carcinoom met resectiemarge < 1 mm, en/of slecht gedifferentieerd, en/of (lymf)angio-invasie.

Overweeg een chirurgische resectie bij een sessiele maligne poliep waarbij de resectiemarge niet te beoordelen is of de poliep middels piecemeal resectie verwijderd is. Neem hierbij het mogelijk oncologische voordeel enerzijds en de kans op complicaties anderzijds in overweging.

Verricht een formele oncologische colonresectie met adequate mesocolische lymfadenectomie bij aanvullende resectie.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 5.1.2 Follow-up na lokale behandeling T1 coloncarcinoom

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Beoordeel het poliepectomie litteken na drie en vervolgens na zes maanden middels endoscopie. Daarna is de follow-up conform de Nederlandse richtlijn coloscopie surveillance.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

5.2 Chirurgie

Module 5.2.1 Uitgebreidheid van de resectie voor coloncarcinoom

Introductie

Ter verbetering van de oncologische uitkomsten van chirurgie voor het coloncarcinoom is het concept complete mesocolische excisie (CME) geïntroduceerd. Dit is analoog aan totale mesorectale excisie (TME) voor de behandeling van het rectumcarcinoom, waarbij met scherpe dissectie in de embryologische scheidingsvlakken een compleet en intact mesorectum wordt verkregen.

CME is geïntroduceerd samen met een centrale lymfklierdissectie (D3), wat tot veel verwarring in terminologie heeft geleid. CME voor coloncarcinoom omvat de volgende 3 componenten:

1. vrijmaken van het mesocolon door middel van een scherpe dissectie over het retroperitoneum waarbij het viscerale peritoneum intact blijft;
2. centraal ligeren van de segmentele arteriën (a. ileocolica, a. colica dextra, a. colica media, a. colica sinistra of sigmoidale aftakkingen);
3. resectie van voldoende lengte colon proximaal en distaal van de tumor (tenminste 5 cm) voor het verwijderen van de pericoliche lymfklieren (longitudinale disseminatie).

De lymfklierdissectie in verticale richting tot het niveau van de segmentele aftakkingen (D2), als onderdeel van CME, kan worden uitgebreid met een centrale lymfklierdissectie (D3) over de v. mesenterica superior en lateraal van de a. mesenterica superior (rechtszijdig) en over de a. mesenterica inferior tussen de a. colica sinistra en aorta (linkszijdig). De D3 dissectie dient echter los gezien te worden van CME, omdat ook bij TME nooit de D3 dissectie impliciet is meegenomen in de definitie.

Voor wat betreft uitgebreidheid van de resectie voor coloncarcinoom is er discussie over het preventief meenemen van extra-intestinale organen (zoals de adnexe) om uitgroei van occulte metastasen ter plaatse te kunnen voorkómen. Daarnaast kan de uitgebreidheid bepaald worden door erfelijke predispositie of bijkomende ziekten (Crohn, Colitis Ulcerosa) of door lokale tumordoorgroei in omliggende weefsels.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvragen

1. Wat is de meerwaarde van complete mesocolische excisie (CME)?
2. Hoe uitgebreid dient de lymfklierdissectie in verticale richting te worden uitgevoerd (D2 of D3)?
3. Is er toegevoegde waarde van in vivo of ex vivo 'lymphatic mapping en sentinel node biopsie'?
4. Is er een indicatie voor profylactische adnexextirpatie?
5. Welke implicaties hebben erfelijke predispositie (BRCA of MSH2 kiembaan mutatie) en inflammatoire darmziekten voor de uitgebreidheid van de resectie?
6. Wanneer is een multiviscerale resectie geïndiceerd?

Uitkomstmaten

1. Kwaliteit van het preparaat uitgedrukt in intact mesocolon (goed), dissectie in het mesocolische vet (matig) en dissectie in de muscularis propria (slecht).
2. Afstand van de tumor tot het proximale of distale resectievlak.
3. Kwaliteit van de verticale lymfklierdissectie uitgedrukt in lengte van de vaatsteel, en het percentage positieve centrale lymfklieren in het geval van een D3 dissectie.
4. Postoperatieve morbiditeit.
5. Postoperatieve mortaliteit.
6. Locoregionaal recidief.
7. Kankerspecifieke overleving.

8. Totale overleving.

PICOs

PICO 1 (CME versus standaard colonresectie)

P: patiënten die een chirurgische behandeling van een coloncarcinoom ondergaan;

I: complete mesocolische excisie (CME);

C: standaard resectie;

O: kwaliteit van het preparaat, lengte vaatsteel, proximale en distale marge, morbiditeit, mortaliteit, locoregionaal recidief, kanker-specifieke overleving, totale overleving.

PICO 2 (Centrale (D3) versus standaard dissectie (D2))

P: patiënten die een chirurgische behandeling van een coloncarcinoom ondergaan volgens CME principe;

I: centrale lymfklierdissectie (D3);

C: standaard lymfklier dissectie (D2);

O: percentage tumor-positieve centrale lymfklieren (D3), percentage stadium 3, morbiditeit, mortaliteit, locoregionaal recidief, kanker-specifieke overleving, totale overleving.

PICO 3 (lymphatic mapping en/of sentinel node biopsie)in vivo

P: patiënten die een chirurgische behandeling van een coloncarcinoom ondergaan volgens CME principe;

I: lymphatic mapping met sentinel node biopsie;

C: geen lymphatic mapping;

O: percentage stadium 3, morbiditeit.

PICO 4 (profylactische adnexextirpatie)

P: patiënten die een chirurgische behandeling van een coloncarcinoom ondergaan;

I: profylactische adnexextirpatie (ovarium en tuba);

C: geen adnexextirpatie;

O: percentage ovariummetastasen, incidentie van ovariumcarcinoom, morbiditeit, kanker-specifieke overleving, totale overleving.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

CME

Een internationale consensus richtlijn (Sondenaa, 2014) onderschrijft de hypothese dat een radicalere vorm van chirurgie voor het coloncarcinoom door middel van CME de voorkeur verdient boven de conventionele techniek hoewel dit voor stadium I-II niet essentieel lijkt.

De SIGN richtlijn (2016) beveelt aan radicale resectie volgens CME principes aan met 'flush' ligatie van de colische vaten.

Lymfklierdissectie

De consensus richtlijn (Sondenaa, 2014) beschrijft lymfkliermetastasen in de centrale lymfklieren (D3) bij 0-6% van de coloncarcinomen maar doet geen uitspraak over de indicatie van D2 versus D3 dissectie.

De SIGN richtlijn (2016) doet geen specifieke uitspraak over de uitgebreidheid van de verticale mesocolische lymfklierdissectie.

De ASCRS richtlijn (2017) beschrijft dat er geen aangetoond voordeel is van een D3 dissectie indien er klinisch geen verdenking is op verdachte centrale lymfklieren. Wel wordt aanbevolen om klinisch verdachte D3 lymfklieren te reseceren.

Lymphatic mapping en/of sentinel node biopsie (in vivo?ex vivo?)

De ASCRS richtlijn (2017) geeft aan dat sentinel biopsie niet de standaard lymfklierdissectie kan vervangen, maar dat het de kans op onderstadiëring kan verminderen door uitgebreider pathologisch onderzoek van de sentinel node.

Profylactische adnexextirpatie

De ASCRS richtlijn (2017) beveelt alleen ovariectomie aan indien macroscopisch afwijkend of bij directe tumor doorgroei. Routinematige profylactische ovariectomie wordt niet aanbevolen, maar zou wel kunnen worden overwogen bij erfelijke predispositie voor ovariumcarcinoom of postmenopauzale vrouwen.

Erfelijke predispositie en inflammatoire darmziekten

Overwegingen voor segmentele colonresectie of totale colectomie bij patiënten met Lynch syndroom en een coloncarcinoom staan beschreven in de richtlijn erfelijk darmkanker. Hierbij wordt geadviseerd om een totale colectomie met ileorectale anastomose te doen, behalve boven de 60 jaar. Bij coloncarcinoom in het kader van Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is proctocolectomie de voorkeursbehandeling, maar voor de andere polyposis syndromen (atypische familiale adenomateuze polyposis (AFAP), MUTYH-associated polyposis (MAP), serrated polyposis) worden geen uitspraken gedaan over de uitgebreid van resectie.

De ECCO-ESCP richtlijn (2018) stelt dat voor patiënten met een coloncarcinoom bij een Crohnse colitis, een proctocolectomie moet worden overwogen, vanwege multifocaliteit van dysplasie en hoge kans op metachrone carcinomen na segmentele resectie. Segmentele resectie kan worden overwogen bij laag gradige dysplasie of hoog operatie risico.

De ECCO richtlijn (2015) adviseert een proctocolectomie met centrale ligatie van alle segmentele vaten voor patiënten met een coloncarcinoom bij colitis ulcerosa. In geselecteerde gevallen kan na gedeelde besluitvorming voor een colectomie worden gekozen, bijvoorbeeld bij een proximale carcinoom met milde ziekte in het rectum.

Multiviscerale resectie

De ASCRS richtlijn (2017) adviseert een en-bloc resectie van aangrenzende organen indien deze adhesief zijn of macroscopisch geïnfiltriseerd door het coloncarcinoom.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (CME versus standaard chirurgie)

Gouvas verrichtte een systematische review van 32 studies (Gouvas, 2016). Er werd geen verschil gezien in postoperatieve morbiditeit en mortaliteit (22% versus 20%, 4.5% versus 4.8%) na CME en conventionele resectie. CME chirurgie liet een langer preparaat zien, een langere vaatsteel, een hoger percentage intact mesocolon, en hoger aantal lymfklieren. Twee studies lieten een langere algehele overleving zien na CME, met name voor stadium I en II.

PICO 2 (D3 dissectie versus D2 dissectie)

Een systematische review van 47 studies (Bertelsen, 2016) concludeert dat er in 1 tot 22% metastasen in centrale lymfklieren werden gevonden voor rechtszijdige resecties, en tot 12% in linkszijdige resecties. De auteurs concluderen dat er geen theoretische verklaring kan worden gegeven voor een betere oncologische uitkomst bij een D3 dissectie consensus moet worden

verkegen over anatomische definities en standaardisatie van chirurgische procedures en pathologisch onderzoek.

PICO 3 (lymphatic mapping en/of sentinel node biopsie) ex vivo

Een systematische review van 57 studies (Van der Zaag, 2014) vond een gepoolde sensitiviteit van sentinel node biopsie van 70%; deze was 93% voor T1-2 tumoren en 59% voor T3-4 tumoren. Gemiddeld werd bij verder opsnijden van de sentinel node en immunohistochemische kleuring bij 19% extra metastasen gevonden, maar dit was 8% voor micrometastasen (pN1mi) na exclusie van geïsoleerde tumorcellen. De auteurs geven aan dat ex vivo sentinel node biopsie met patent blauw kan worden overwogen.

PICO 4 (profylactische adnexextirpatie)

Een meta-analyse van Yoon (2016) laat zien dat dubbelzijdige tubectomie in de algemene populatie leidt tot een afname van 50 tot 70% in het optreden van ovariumcarcinoom. Er werd geen vervroegde overgang gezien vanwege het in situ laten van het ovarium.

Aanbevelingen

Voer een volledige inspectie en zo mogelijk palpatie uit van de buikholte bij aanvang van een geplande colonresectie voor coloncarcinoom ter uitsluiting van synchrone peritoneale metastasen, ovariummetastasen en levermetastasen.

Verricht een colonresectie in de anatomische scheidingsvlakken ter verkrijging van een intact mesenterium volgens het CME principe, met centrale ligatie van de segmentale arteriën resulterend in een D2 lymfklierdissectie.

Verricht niet standaard een centrale lymfklierdissecties (D3) over de v. mesenterica superior en lateraal van de a. mesenterica superior.

Voer geen in vivo sentinel node biopsie uit ter vervanging van de mesocolische lymfklierdissectie.

Voer een en bloc multiviscerale resectie uit van aangrenzende structuren die adhesief of door tumor ingroei verbonden zijn met het colon en vermeld dit in de PA aanvraag.

Voer adnexextirpatie uit bij macroscopisch afwijkend aspect of directe tumor doorgroei. Overweeg profylactische adnexextirpatie bij hoog risico groepen (BRCA of MSH2 kiembaan mutatie) in een gedeeld besluitvormingsproces.

Voer bij Lynch patiënten met een coloncarcinoom tot de leeftijd van 60 jaar een totale colectomie (met behoud van het rectum) uit.

Verricht voor een coloncarcinoom bij Crohnse colitis of Colitis Ulcerosa een sub-totale colectomie of proctocolectomie met centrale vasculaire ligatie binnen gedeelde besluitvorming.

Overwegingen

CME is een initiatief voor standaardisatie van de chirurgische behandeling van het coloncarcinoom. Dissectie in de embryologische scheidingsvlakken mag als standaard worden verondersteld in de huidige colorectale chirurgie en is daarom geen noviteit maar 'good surgical practice'. In een vergelijkende studie van standaard colon resectie in Leeds met de CME techniek van Erlangen (West, 2010) hadden CME preparaten vaker een intact mesocolon en een groter mesocolisch oppervlakte. De pathologische gradering van het mesocolon, in analogie aan die van het TME preparaat, bleek geassocieerd met overleving (West, 2008).

In de Nederlands praktijk streven we naar CME met een niveau D2 lymfklierdissectie. Mogelijk valt hier nog een kwaliteitsslag te behalen aangezien een Deense studie met postoperatieve beeldvorming (Munkedal, 2017) heeft laten zien dat nog een resterende segmentele arteriële stomp kon worden gevonden met een mediane lengte van 49 mm voor rechtszijdige en 31 mm voor linkszijdige colonresecties. Daarmee blijkt in de praktijk een intentionele D2 vaak uit te monden in een dissectie op het niveau ergens tussen D1 en D2 in. Hoewel er in een beperkt percentage centrale lymfkliermetastasen worden gevonden na een D3 dissectie, is het de vraag of resectie hiervan een onafhankelijke invloed heeft op oncologische uitkomst naast andere kenmerken van een tumor met dergelijke vergevorderde lymfkliermetastaserings. Aangezien centrale lymfklierdissectie extra morbiditeit met zich mee kan brengen, met name bij rechtszijdige tumoren (Bertelsen, 2016), en geen doorslaggevend bewijs is geleverd voor de oncologische meerwaarde, wordt aanbevolen om niet routinematige D3 dissecties uit te voeren over de mesenterica superior vaten. Bij klinische verdenking op metastasen in de D3 lymfklieren kan worden overwogen om de verticale dissectie wel uit te breiden tot D3 niveau voor locoregionale controle. Hiervoor lijkt verwijzing naar een centrum met desbetreffende expertise geïndiceerd.

Hoewel met ex vivo sentinel node biopsie een klein extra percentage van micrometastasen kan worden gevonden, is er geen overtuigend bewijs om dit routinematig toe te passen. De beleidsveranderingen ten aanzien van adjuvante chemotherapie en de invloed hiervan op overleving zijn niet onderzocht. Gezien er geen techniek is met een 100% sensitiviteit wordt in vivo sentinel node biopsie niet aanbevolen ter vervanging van de mesocolische lymfklierdissectie.

Preventief verwijderen van extra-intestinale organen gelijktijdig met de resectie van het coloncarcinoom wordt in Nederland voor zover bekend niet toegepast. Voor het uitvoeren van een preventieve adnexextirpatie (ovariectomie inclusief de tubae) worden als argumenten de reductie in kans op ovariële metastasen, reductie in kans op het ontstaan van ovariumcarcinoom, en de minimale chirurgische procedure met kleine kans op chirurgische morbiditeit genoemd. Er is één oude kleine RCT gepubliceerd waarin 155 patiënten met colorectaal carcinoom werden gerandomiseerd tussen wel of niet profylactische ovariectomie (Young-Fadok, 1998). De studie was underpowered om verschil in overleving aan te tonen. Ongeveer 1,3% van de vrouwen ontwikkelt in haar leven ovariumcarcinoom, meestal ontstaan in de tubae. Vanwege zeer langzame vooruitgang in curatie van ovariumcarcinoom, komt steeds meer nadruk op primaire preventie te liggen. Preventief verwijderen van de tubae (zonder ovarium) wordt opportunistische salpingectomie genoemd. Deze strategie wordt momenteel in Nederland onderzocht (STOPOVCO-project), waarvan de eerste resultaten eind 2019 worden verwacht.

Argumenten tegen preventieve adnexextirpatie zijn de hoge number 'needed to treat', de niet aangetoonde coloncarcinoom specifieke overlevingswinst, en de hormonale verstoring (vooral premenopausaal) met secundaire gevolgen (onder andere hart- en vaatziekten). Bij hoog risico groepen (erfelijke predispositie zoals BRCA mutatie, MSH2 mutatie) en postmenopauzale vrouwen zou in een gedeelde besluitvorming met patiënten een preventieve adnexextirpatie samen met de electieve resectie van het coloncarcinoom kunnen worden besproken (Berek, 2010).

Indien één ovarium macroscopisch afwijkend is, dient een dubbelzijdige adnexextirpatie te worden uitgevoerd.

Voor resectie van een cT4N0-2M0 coloncarcinoom is, zoals voor iedere oncologische resectie, de R0 status een belangrijke voorspeller voor de overleving. Aangezien tumorinfiltratie peroperatief moeilijk is te onderscheiden van reactieve benigne adhesies wordt geadviseerd om bij twijfel een multiviscerale resectie uit te voeren.

Patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD) die een coloncarcinoom ontwikkelen, hebben een sterk verhoogde kans op lokalisaties van hooggradige dysplasie of zelfs invasieve groei elders in het colon of rectum. Slechts bij uitzondering betreft het een sporadisch carcinoom niet in het kader van IBD. Daarom wordt in de Europese richtlijnen geadviseerd om een protocolectomie te doen. Als alternatief kan worden overwogen om een colectomie met ileo-rectale anastomose te doen bij een relatief weinig aangedaan rectum wat goed endoscopisch te vervolgen is.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Vanuit de Eindhovense kankerregistratie werd gerapporteerd dat het aantal peroperatief gevonden peritoneale metastasen ten tijde van resectie van de primaire tumor 1,4% bedroeg voor laparoscopische resecties, 5,0 % voor open resecties en 3,3% voor geconverteerde resecties (Thomassen, 2014). Ook na correctie voor confounders bleef laparoscopische resectie significant geassocieerd met een lagere kans op het detecteren van peritoneale metastasen (OR 0,42). Derhalve wordt expliciet geadviseerd om onafhankelijk van de chirurgische benadering een zorgvuldige inspectie van het abdomen uit te voeren.

Literatuur

- Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, de Buck van Overstraeten A, Burke JP, Buskens CJ, Colombo F, Dias JA, Eliakim R, Elosua T, Gecim IE, Kolacek S, Kierkus J, Kolho KL, Lefevre JH, Millan M, Panis Y, Pinkney T, Russell RK, Shwaartz C, Vaizey C, Yassin N, D'Hoore A. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jan 5;12(1):1-16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx061. PubMed PMID: 28498901.
- Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA, Berchuck A; Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2010 Sep;116(3):733-43. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ec5fc1. Review. PubMed PMID: 20733460.
- Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, Leotta SM, Daisuke F, Gögenur I. Pattern of Colon Cancer Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Central Mesocolic Lymph Node Excision: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum*. 2016 Dec;59(12):1209-1221. Review. PubMed PMID: 27824707.
- Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Wilhelmsen M, Rasmussen LA, Jepsen LV, Kristensen B, Gögenur I; Copenhagen Complete Mesocolic Excision Study (COMES); Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with 'conventional' colonic cancer surgery. *Br J Surg*. 2016 Apr;103(5):581-9. doi: 10.1002/bjs.10083. Epub 2016 Jan 18. PubMed PMID: 26780563. Munkedal DLE, Rosenkilde M, Nielsen DT, Sommer T, West NP, Laurberg S. Radiological and pathological evaluation of the level of arterial division after colon cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2017 Jul;19(7):O238-O245. doi: 10.1111/codi.13756. PubMed PMID: 28590033.
- Gouvas N, Agalianos C, Papaparaskeva K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Sep;31(9):1577-94. doi: 10.1007/s00384-016-2626-2. Epub 2016 Jul 28. Review. PubMed PMID: 27469525.
- Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, Marteau P, Zmora O, Kotze PG, Espin-Basany E, Tiret E, Sica G, Panis Y, Faerden AE, Biancone L, Angriman I, Serclova Z, de Buck van Overstraeten A, Gionchetti P, Stassen L, Warusavitarne J, Adamina M, Dignass A, Eliakim R, Magro F, D'Hoore A; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015 Jan;9(1):4-25. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.012. PubMed PMID: 25304060.
- Søndenaa K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H, Brown G, Tudyka V, D'Hoore A, Kennedy RH, West NP, Kim SH, Heald R, Storli KE, Nesbakken A, Moran B. The

- rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery : proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Apr;29(4):419-28. doi: 10.1007/s00384-013-1818-2. Epub 2014 Jan 31. PubMed PMID: 24477788.
- van der Zaag ES, Bouma WH, Tanis PJ, Ubbink DT, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review of sentinel lymph node mapping procedure in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012 Oct;19(11):3449-59. doi: 10.1245/s10434-012-2417-0. Epub 2012 May 30. Review. PubMed PMID: 22644513.
- Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2017 Oct;60(10):999-1017. doi: 10.1097/DCR.0000000000000926. PubMed PMID: 28891842.
- West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):272-8. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1448. Epub 2009 Nov 30. PubMed PMID: 19949013.
- West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol.* 2008 Sep;9(9):857-65. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5. Epub 2008 Jul 28. PubMed PMID: 18667357.
- Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016 Mar;55:38-46. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.003. Epub 2016 Jan 8. Review. PubMed PMID: 26773418.
- Young-Fadok TM, Wolff BG, Nivatvongs S, Metzger PP, Ilstrup DM. Prophylactic oophorectomy in colorectal carcinoma: preliminary results of a randomized, prospective trial. *Dis Colon Rectum.* 1998 Mar;41(3):277-83; discussion 283-5. PubMed PMID: 9514421.
- Thomassen, I; van Gestel, YRBM; Aalbers, AGJ; van Oudheusden, TR; Wegdam, JA; Lemmens, VEPP; de Hingh, IHJT Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2014 vol. 40(5) pp. 511-514.

Bijlagen bij module 5.2.1

Evidencetabellen

Summary of findings:

CME compared to standard surgery for patients with colon cancer (Gouvas 2016)

Patient or population: patients with colon cancer

Setting:

Intervention: CME

Comparison: standard surgery

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with standard surgery	Risk with CME				
Morbidity (overall post-operative morbidity)	One retrospective Danish population study reported the overall post-operative morbidity for patients who underwent CME or standard surgery. The study found no significant differences (no p-value reported in the systematic review) between a 22.6% morbidity rate for CME and a 20% morbidity rate for standard surgery.			1395 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^a	The GRADE starts at a 'Low' grade when based on observational studies.
Morbidity (anastomotic leak)	Two studies reported the rates of anastomotic leaks for patients that either had CME or standard surgery. For CME the anastomotic leak rate reported in the studies was 8.6% and 4.4%, compared to 7.6% and 5.2% for patients that had standard surgery. Statistical significance was not reported in the systematic review, although it was reported that the anastomotic leak rate was similar.			1498 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^a	The GRADE starts at a 'Low' grade when based on observational studies.
Mortality (post-operative mortality)	No significant differences were found when CME (22.6%) was compared to standard surgery (4.8%) according to two studies (no p-value reported in the systematic review).			1584 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^a	The GRADE starts at a 'Low' grade when based on observational studies.
Specimen quality (vessel length)	The mean specimen quality (vessel length) was 7.84 cm	The mean specimen quality (vessel length) in the intervention group was 2,68 cm more (2,13 more to 3,23 more)	-	1747 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	The GRADE starts at a 'Low' grade when based on observational studies.
Specimen quality (intact mesocolic plane)	567 per 1.000	864 per 1.000 (773 to 923)	OR 4.86 (2.60 to 9.09)	1480 (4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	The GRADE starts at a 'Low' grade when based on observational studies.
Specimen quality (number of lymph nodes)	The mean specimen quality (number of lymph nodes) was 17.6 lymph nodes	The mean specimen quality (number of lymph nodes) in the intervention group was 10,84 lymph nodes more (7,29 more to 14,39 more)	-	1981 (5 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	The GRADE starts at a 'Low' grade when based on observational studies.

Local recurrence	Two studies were included that reported the local recurrence rate. One of these studies found a significant difference ($p=0.034$) between CME (recurrence in 0%) and standard surgery (recurrence in 20.7%), while the other study did not find significant differences (p -value not reported) between CME (recurrence in 1.2%) and standard surgery (recurrence in 2.9%).	292 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW _{a,d,e}	The GRADE starts at a 'Low' grade when based on observational studies.
Survival (overall survival)	Two studies reported the overall survival after CME compared to standard surgery. One of the studies did not report a significant difference ($p=0.055$) in overall survival between CME (91% survival) and standard surgery (74.1% survival), however follow-up length was not reported in the systematic review. The second study reported a significant difference ($p=0.003$) in overall survival between CME (88.1% survival) and standard surgery (79% survival), although no follow-up length was reported in the systematic review.	292 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW _{a,e}	The GRADE starts at a 'Low' grade when based on observational studies.
Survival (disease-free survival)	Two studies reported disease-free survival, although their follow-up length was not reported in the systematic review. One study reported a significant difference ($p=0.026$) in disease-free survival between CME (82.1% survival) and standard surgery (74.3% survival). The other study reported a significant difference ($p=0.001$) in disease-free survival as well when comparing CME (85.7% survival) with standard surgery (75.9% survival). The latter study reported the disease-free survival per tumor stage as well. For stage-I tumors CME had a disease-free survival of 100% compared to 89.9% in standard surgery ($p=0.046$). In stage-II tumors the disease-free survival was 91.9% in CME compared to 77.9% in standard surgery ($p=0.003$). For stage-III tumors no significant difference was found (p -value not reported) when comparing the disease-free survival in CME (73.5%) to standard surgery (67.5%).	1584 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW _a	The GRADE starts at a 'Low' grade when based on observational studies.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. No risk of bias assessment was performed

b. Although there was a high heterogeneity (significant χ^2 , high percentage I^2) there was no downgrade, as all results were in the same direction.

c. There was a statistical significant heterogeneity (significant χ^2 , high percentage I^2). Although most results were in the same direction, the confidence interval of one study overlapped with 0.

- d. Included studies showed different results in recurrence rates, with a high recurrence rate for standard surgery in in one study.
e. Small sample size

Summary of findings:

Central lymphadenectomy compared to standard lymphadenectomy for patients with colon cancer

Patient or population: patients with colon cancer

Setting:

Intervention: central lymphadenectomy

Comparison: standard lymphadenectomy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with standard lymphadenectomy	Risk with central lymphadenectomy				
Proportion tumor positive central lymph nodes (D3) (distribution of mesocolic metastases)	Studies including stages I-III reported D3+ in 3-11% of their participants. Seven of these nine studies reported 6-27% of D3+ in stage III cancer. The authors state that the risk of more central LN+ seems associated with higher tumor stage, however no (statistical) association or p-values were reported.			(9 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
Proportion tumor positive central lymph nodes (D3) (right sided tumors)	Results could not be pooled due to discrepancies of anatomic definitions. In right-sided cancers the risk of LN+ in D3 varied between 1-22%, depending on site and stage.			(16 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
Proportion tumor positive central lymph nodes (D3) (left sided tumors)	Risk of LN+ is 12% or less along the inferior mesenteric arteries central to the LCA (D3+). The authors report that the risk is associated with T-stage, because 2 studies found D3+ only in pT2-pT4 (and not in pT1). No (statistical) association measures or p-values were reported.			(11 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
Proportion tumor positive central lymph nodes (D3) (skip metastases)	The risk of skip metastases in D3 was 18% or lower in the included studies. The authors state that the risk seems to be depending on the LN+ detection methods.			(11 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
Morbidity - not reported	-	-	-	-	-	
Mortality - not reported	-	-	-	-	-	

Locoregional recidive - not reported	-	-	-	-
Cancer- specific survival - not reported	-	-	-	-
Overall survival - not reported	-	-	-	-

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Risk of bias was not assessed in the systematic review besides the mention of selection bias in a few cases. No mentioning of controlling for confounding.

b. Authors state that the included studies were too heterogeneous in design and definitions for pooling or for calculating weighted means.

Summary of findings:

Extended lymphadenectomy or extensive surgery compared to standard lymphadenectomy for patients with colon cancer (Willaert 2014)

Patient or population: patients with colon cancer

Setting:

Intervention: extended lymphadenectomy or extensive surgery

Comparison: standard lymphadenectomy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with standard lymphadenectomy	Risk with extended lymphadenectomy or extensive surgery				

Survival	Four studies (2 RCTs, 2 retrospective comparative cohorts) reported the survival, although survival rates were not reported in the systematic review. Two studies reported no difference in survival between an extended procedure and a standard procedure (p-value not reported, follow-up length not reported). One RCT reported no difference between an extended and standard procedure except for a longer survival for stage-III tumors after a extended procedure (p=0.04, follow-up length not reported). One retrospective study reported a shorter survival only if no vertical nodes were dissected (p-value not reported, follow-up length not reported).	1492 (4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^a	The authors of the systematic review warn for possible confounding by: patient related factors, tumor characteristics, tumor size/stage/grade, surgical factors, use of sentinel lymph node staging, application of CME, operative setting, surgeon training volume and specialty, institutional factors, and pathology examination factors. Furthermore, the GRADE starts at a 'Low' grade when combining RCTs with observational studies.
Specimen quality (number of lymph nodes)	Five studies (1 RCT, 3 retrospective and 1 prospective comparative cohort) reported the number of dissected lymph nodes. All studies reported more lymph nodes after radical resection (including CME and vertical dissection), however no actual count and/or p-values were reported in the systematic review.	(5 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^a	The authors of the systematic review warn for possible confounding by: patient related factors, tumor characteristics, tumor size/stage/grade, surgical factors, use of sentinel lymph node staging, application of CME, operative setting, surgeon training volume and specialty, institutional factors, and pathology examination factors. Furthermore, the GRADE starts at a 'Low' grade when combining RCTs with observational studies.
Morbidity - not reported	-	-	-	-
Mortality - not reported	-	-	-	-
Local recurrence - not reported	-	-	-	-

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Risk of bias was not assessed in the systematic review

Should lymphatic mapping / sentinel node biopsy be used to diagnose and stage colorectal cancer in patients undergoing CME surgery? (Van der Zaag 2012)

Patient or population : patients undergoing CME surgery

Setting :

New test : (comparator test) | Cut-off value :

Pooled sensitivity : 0.70 (95% CI: 0.65 to 0.75) | Pooled specificity : -- (95% CI: -- to --)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 40.8% Mean prevalence (vd Zaag 2012)			
True positives	284 (264 to 304)	3934 (57)	 LOW ^{a,b,c}	Sentinel node biopsy procedures might possibly contribute to the staging of patients with colorectal cancer.
False negatives	124 (104 to 144)			
True negatives	-			
False positives	-			

CI: Confidence interval

Explanations

a. Risk of bias was performed with the QUADRAS-tool. A distinction was made for high and low validity studies in the results, however no overview of the quality assessment was presented (i.e. how each study scored on each individual criteria or a sum-score of all criteria). From 57 studies, there were 37 studies appraised as low validity (65%).

b. The authors state that there was a large clinical heterogeneity as to patient selection, procedures and pathological analyses

c. It was deemed that 80.3% of the patients having colon carcinomas (19.3% having rectum carcinomas) provide enough certainty in this domain. Only 3 studies reported not having patients with colon carcinoma in their sample.

Should lymphatic mapping / sentinel node biopsy be used to diagnose and stage colon cancer in patients undergoing CME surgery? (Van der Zaag 2012)

Patient or population : patients undergoing CME surgery

Setting :

New test : (comparator test) | Cut-off value :

Pooled sensitivity : 0.78 (95% CI: 0.71 to 0.84) | Pooled specificity : -- (95% CI: -- to --)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 40.8% Mean prevalence (vd Zaag 2012)			
True positives	317 (291 to 342)	2224 (31)	 LOW ^{a,b}	Sentinel node biopsy procedures might possibly contribute to the staging of patients with colon cancer.
False negatives	91 (66 to 117)			
True negatives	-			
False positives	-			

CI: Confidence interval

Explanations

a. Risk of bias was performed with the QUADRAS-tool. A distinction was made for high and low validity studies in the results, however no overview of the quality assessment was presented (i.e. how each study scored on each individual criteria or a sum-score of all criteria). From 57 studies in total, there were 37 studies appraised as low validity (65%). It was unclear how many of the 31 included studies for this analyses were of high/low validity.

b. The authors state that there was a large clinical heterogeneity as to patient selection, procedures and pathological analyses.

Should lymphatic mapping / sentinel node biopsy be used to diagnose and stage early stage colorectal carcinomas (T1-2) in patients undergoing CME surgery? (Van der Zaag 2012)

Patient or population : patients undergoing CME surgery

Setting :

New test : (comparator test) | Cut-off value :

Pooled sensitivity : 0.93 (95% CI: 0.74 to 1.00) | Pooled specificity : -- (95% CI: -- to --)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 40.8% mean prevalence (vd Zaag 2012)			
True positives	380 (301 to 408)	156 (6)	⊕○○○ VERY LOW a,b,c	We are unsure whether sentinel node biopsy procedures contribute to the staging of early (T1-2) colorectal carcinomas.
False negatives	28 (0 to 107)			
True negatives	-	-	-	
False positives	-	-	-	

CI: Confidence interval

Explanations

a. Risk of bias was performed with the QUADRAS-tool. A distinction was made for high and low validity studies in the results, however no overview of the quality assessment was presented (i.e. how each study scored on each individual criteria or a sum-score of all criteria). From 57 studies in total, there were 37 studies appraised as low validity (65%). It was unclear how many of the 6 included studies for this analyses were of high/low validity following the authors' risk of bias assessment.

b. The authors state that there was a large clinical heterogeneity as to patient selection, procedures and pathological analyses.

c. Low number of participants for this analysis.

Should lymphatic mapping / sentinel node biopsy be used to diagnose and stage advanced colorectal carcinomas (T3-4) in patients undergoing CME surgery?

Patient or population : patients undergoing CME surgery

Setting :

New test : (comparator test) | Cut-off value :

Pooled sensitivity : 0.59 (95% CI: 0.37 to 0.81) | Pooled specificity : -- (95% CI: -- to --)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 40.8% Mean prevalence (vd Zaag 2012)			
True positives	240 (151 to 328)	612 (6)	⊕○○○ VERY LOW a,b,c	We are unsure whether sentinel node biopsy procedures contribute to the staging of patients with advanced (T3-4) colorectal carcinomas.
False negatives	168 (80 to 257)			
True negatives	-	-	-	

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 40.8% Mean prevalence (vd Zaag 2012)			
False positives	-			

CI: Confidence interval

Explanations

a. Risk of bias was performed with the QUADRAS-tool. A distinction was made for high and low validity studies in the results, however no overview of the quality assessment was presented (i.e. how each study scored on each individual criteria or a sum-score of all criteria). From 57 studies in total, there were 37 studies appraised as low validity (65%). It was unclear how many of the 6 included studies for this analyses were of high/low validity following the authors' risk of bias assessment.

b. The authors state that there was a large clinical heterogeneity as to patient selection, procedures and pathological analyses.

c. Confidence interval is reasonably large while the sample size is moderate.

Summary of findings:

Prophylactic bilateral salpingectomy compared to no salpingectomy for patients undergoing surgery for colorectal carcinoma (Yoon, 2016)

Patient or population: patients undergoing surgery for colorectal carcinoma

Setting:

Intervention: prophylactic bilateral salpingectomy

Comparison: no salpingectomy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no salpingectomy	Risk with prophylactic bilateral salpingectomy				
Ovarian cancer risk (unadjusted)	8 per 1.000	4 per 1.000 (3 to 6)	OR 0.521 (0.352 to 0.745)	5659211 (3 observational studies)	 VERY LOW ^{a,b}	We are unsure of the effects of prophylactic bilateral salpingectomy (compared to no bilateral salpingectomy) for the risk of ovarian cancer in patients undergoing surgery for colorectal carcinoma
Ovarian cancer risk (adjusted)	The three studies adjusted their effect estimate for confounders. The first study (age-matched, n cases = 194, n controls = 388) adjusted for age, prior hysterectomy, prior bilateral salpingo-oophorectomy, oral contraceptive use, endometriosis, infertility, gravidity, and parity. This study found an adjusted OR of 0.36 (95%CI: 0.13-1.02). The second study (age-matched, n cases = 13241, n controls = 194689) adjusted for age, parity, endometriosis, pelvic inflammation disease, infertility, and tubal ligation. The adjusted OR was 0.58 (95%CI: 0.36-0.95). The third and final included study adjusted for age, education status, and parity and reported an adjusted OR of 0.35 (95%CI: 0.17-0.73).			5660676 (3 observational studies)	 VERY LOW ^{b,c}	We are unsure of the effects of prophylactic bilateral salpingectomy (compared to no bilateral salpingectomy) for the risk of ovarian cancer in patients undergoing surgery for colorectal carcinoma
Morbidity - not reported	-	-	-	-	-	
Cancer-specific survival - not reported	-	-	-	-	-	

Overall survival - not reported	-	-	-	-
---------------------------------	---	---	---	---

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- Unadjusted data was used in this meta-analysis. Therefore the risk of bias is increased. Nonetheless, the unadjusted OR in this meta-analysis is in the same direction as the reported adjusted ORs.
- A general population was used in the meta-analysis. The clinical question defined patients who undergo surgery for colorectal cancer.
- Authors used the Newcastle-Ottawa Scale to assess the risk of bias. All three included studies for meta-analysis we deemed to have a low risk of bias.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 5.2.2 Laparoscopische chirurgie coloncarcinoom

Introductie

Laparoscopie is de benadering van voorkeur geworden voor het niet lokaal gevorderd coloncarcinoom in Nederland. Nog openstaande vragen zijn wat de rol van laparoscopische resectie is voor specifieke subgroepen, zoals het lokaal gevorderd coloncarcinoom en in de spoedsetting. Daarnaast zijn er enkele technische aspecten van de laparoscopische colonresectie die nog niet volledig zijn uitgekristalliseerd

Zoeken en selecteren

Uitgangsvragen

1. Wat is de toegevoegde waarde van een minimaal invasieve benadering van een coloncarcinoom volgens CME principe ten opzichte van een open benadering in het algemeen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

Wat is de toegevoegde waarde van een minimaal invasieve benadering van een coloncarcinoom volgens CME principe ten opzichte van een open benadering voor de volgende klinische subgroepen:

- lokaal gevorderde tumor;
 - afhankelijk van leeftijd en ASA klasse;
 - afhankelijk van de localisatie van de primaire tumor (rechts, transversum, flexura lienalis, links);
 - in het geval van een (semi) spoed operatie voor bijvoorbeeld obstructie of perforatie.
2. Hoe dient de tumor gelokaliseerd te worden voor een laparoscopische resectie van coloncarcinoom?
 3. Wat is de techniek van voorkeur voor laparoscopische resectie van colon carcinoom: conventioneel multipoort, single-incision, robot?
 4. Is er een voorkeur voor een intracorporele of extracorporele anastomose?
 5. Welke extractie site heeft de voorkeur voor wat betreft risico op littekenbreuk?

Uitkomstmaten

- postoperatief herstel;
- postoperatieve complicaties;
- postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen);
- radicaliteit van de procedure;
- lange termijn morbiditeit: adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk;
- lange termijn overleving;
- kosten.

PICO's

PICO 1 (algemeen)

P: patiënten met een coloncarcinoom die een resectie ondergaan volgens CME;

I: laparoscopische (minimaal invasieve) benadering;

C: open benadering;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 2 (lokaal gevorderd)

P: patiënten met een lokaal gevorderde coloncarcinoom;

I: laparoscopische benadering;

C: open benadering;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 3 (leeftijd en ASA-klasse)

P: patiënten met een coloncarcinoom;

I: laparoscopische benadering in verschillende leeftijds- en ASA-klassen;

C: open benadering in verschillende leeftijds- en ASA-klassen;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 4 (lokalisatie primaire tumor)

P: patiënten met een coloncarcinoom;

I: laparoscopische benadering bij verschillende lokalisaties van de primaire tumor (rechts, transversum, flexura lienalis, links);

C: open benadering bij verschillende lokalisaties van de primaire tumor (rechts, transversum, flexura lienalis, links);

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 5 (spoedoperatie)

P: patiënten met een coloncarcinoom;

I: laparoscopische benadering bij een (semi) spoedoperatie;

C: open benadering bij een (semi) spoedoperatie;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 6 (techniek van laparoscopie)

P: patiënten die een laparoscopische resectie ondergaan voor coloncarcinoom;

I: single-incision of robot geassisteerd;

C: conventionele multipoort laparoscopie;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn overleving, kosten.

PICO 7 (intra- of extracorporele anastomose bij laparoscopie)

P: patiënten die een laparoscopische resectie ondergaan voor coloncarcinoom;

I: intracorporele anastomose;

C: extracorporele anastomose;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, lange termijn littekenbreuk en cosmetiek, kosten.

PICO 8 (extractie site bij laparoscopische resectie)

P: patiënten die een laparoscopische resectie ondergaan voor coloncarcinoom;

I: pfannenstiel extractie;

C: vertical midline incisie, wisselsnede, pararectale extractie;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, lange termijn littekenbreuk en cosmetiek.

PICO 9 (lokalisatie tumor bij laparoscopische resectie)

P: patiënten die een laparoscopische resectie ondergaan voor coloncarcinoom;

I: preoperatieve endoscopische tatoeage;

C: andere lokalisatie technieken zoals klips, endoscopie;

O: correcte lokalisatie peroperatief.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Internationale richtlijnen en consensusdocumenten

NICE 2006:

De Nice richtlijn is niet recent geupdate en beveelt laparoscopische resectie voor colorectaal carcinoom aan als open en laparoscopische benadering beiden geschikt worden geacht, dit met de patient is besproken, en onder de voorwaarde dat expertise beschikbaar is.

In Internationale consensus bijeenkomst is geformuleerd dat laparoscopie in gelijke mate geschikt lijkt voor resectie volgens complete mesocolische excisie (CME) als open chirurgie (Sondenaa, 2014).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (algemeen)

In een systematische review uit 2006 wordt geconcludeerd dat laparoscopisch resectie veilig is met vele korte termijn voordelen (Tjandra, 2006). Voor wat betreft lange termijn overleving zijn er vergelijkbare uitkomsten op basis van meta-analyse van gerandomiseerde studies, hoewel er mogelijk een verschil in stadium II in het voordeel van open chirurgie werd gezien (Theophilus, 2014). Athanasiou et al. concludeert dat de laparoscopische techniek tenminste even veilig lijkt voor colon resectie volgens CME met centrale lymfklierdissectie, met vergelijkbare morbiditeit en oncologische uitkomst (Athanasiou, 2016).

PICO 2 (lokaal gevorderd)

Feinberg (2017) concludeert op basis van beschikbare literatuur dat in geselecteerde gevallen laparoscopische resectie van T4 coloncarcinoom oncologisch veilig is, maar dat rekening gehouden moet worden met een aanzienlijke kans op conversie om een en bloc resectie te verrichten (Feinberg, 2017). Klaver (2017) concludeert dat de literatuur beperkt is tot niet-gerandomiseerde vergelijkingen met substantiele allocatie bias, waarbij voorzichtigheid betracht dient te worden bij toepassing van laparoscopie voor multiviscerale resecties van T4b coloncarcinoom (Klaver, 2017).

PICO 3 (leeftijd en ASA-klasse)

Geen systematische review beschikbaar.

PICO 4 (lokalisatie primaire tumor)

Martinez-Pérez (2017) concludeert dat laparoscopie ook voor tumoren van de flexura lienalis betere postoperatieve uitkomsten geeft met minder complicaties (Martinez-Pérez, 2017). Athanasiou (2017) concludeert hetzelfde voor transversum tumoren met daarnaast gelijke oncologische uitkomst (Athanasiou, 2017).

PICO 5 (spoedoperatie)

Betere uitkomsten van laparoscopie bij obstruerend rechtszijdig coloncarcinoom dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd vanwege kleine studies met selectie en publicatie bias, en laag niveau van bewijs (Cirocchi, 2017).

PICO 6 (techniek van laparoscopie)

Systematische review van observationele studies laat zien dat robot geassisteerde laparoscopie in vergelijking met conventionele laparoscopie meer tijd kost, duurder is, maar wel enkele korte termijn voordelen heeft (Trastulli, 2015).

Brockhaus (2016) concludeert dat er een laag niveau van bewijs is voor single-incision laparoscopie voor colonchirurgie, en dat dit nog steeds als experimenteel moet worden beschouwd (Brockhaus, 2016).

PICO7 (intra- of extracorporele anastomose bij laparoscopie)

Meta-analyse suggereert dat intracorporele anastomose de cosmetiek verbetert met beter postoperatief herstel zonder toename van complicaties, maar gerandomiseerde studies zijn nodig om korte en lange termijn uitkomsten te vergelijken met extracorporele anastomose (Wu, 2017)

PICO8 (extractie site bij laparoscopie)

Gepoolde incidentie van littekenbreuk was 10,6% voor midline, 3,7% voor horizontale, en 0,9% voor Pfannenstiel incisies. Midline extracties hadden een significant hoger risico op littekenbreuk dan off-midline incisies, (OR 4,1 (2,0 tot 8,3)) hoewel de data van slechte kwaliteit en heterogeen zijn (Lee, 2017).

PICO9 (lokalisatie tumor bij laparoscopische resectie)

Acuna (2017) concludeert dat conventionele coloscopie een hogere incidentie heeft van lokalisatiefouten dan coloscopische tattooage, en dat routinematige coloscopische tattooage moet worden toegepast (Acuna, 2017).

Aanbevelingen

Kies een laparoscopische benadering in combinatie met preoperatieve endoscopische inktmarkering voor resectie van een primair coloncarcinoom.

Kies bij patiënten bij wie een multiviscerale resectie nodig is, bij obstructie of perforatie, en bij transversum/flexura lienalis lokalisatie alleen een laparoscopische benadering bij voldoende expertise .

Verricht bij aanvang van een laparoscopische resectie een volledige inspectie van de buikholte ter inventarisatie van peritoneale, ovarium en levermetastasen.

Kies de conventionele multipoort techniek voor laparoscopische resectie van een coloncarcinoom uit oogpunt van doelmatigheid.

Kies een Pfannenstiel als extractie plaats voor elke colonresectie vanwege het laagste risico op littekenbreuk indien dit technisch mogelijk is.

Overwegingen

De eveneens kortere opnameduur bij enhanced recovery programma's en het additionele effect van minimaal invasieve chirurgie wordt elders in deze richtlijn besproken (zie module 'peri-operatieve zorg'). De Multicenter Nederlandse LAFA-studie heeft evenwel aangetoond dat toepassing van de laparoscopische techniek een belangrijker aandeel in een kortere totale hospitalisatie heeft dan Enhanced Recovery programma's (Vlug, 2011). De LAFA-studie heeft ook laten zien dat open

chirurgie ten opzichte van laparoscopie een verhoogd risico geeft op het ontstaan van een littekenbreuk (OR 2,44) en adhesie gerelateerde dunne darmobstructie (OR 3,70) (Bartels, 2014).

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Nederlandse populatiestudies hebben laten zien dat laparoscopie veilig is geïntroduceerd in Nederland (Kolfshoten 2013). Met toegenomen toepassing van laparoscopie voor coloncarcinoom tot gemiddeld 84% in 2015, is de kans op conversie afgenomen naar 8,6% (de Neree tot Babberich, 2018). Conversie was geassocieerd met meer complicaties, met name indien peroperatieve complicaties de aanleiding was, maar had geen invloed op mortaliteit. Voor T4 coloncarcinoom wordt laparoscopie nog weinig toegepast met hoge conversie percentages (Klaver, 2017). In gestratificeerde vergelijkingen binnen groepen met een bepaald operatierisico gaat laparoscopie gepaard met een lager kans op postoperatief overlijden, met de grootste absolute risicoreducties bij oudere patiënten met hoge ASA-score (Gietelink, 2016). Hoewel RCT's geen invloed van laparoscopie hebben laten zien op overleving, suggereren Europese populatiedata een overlevingsvoordeel van laparoscopie (Babaei, 2016). Kosten van laparoscopie waren significant lager dan voor open resectie van coloncarcinoom in de Nederlandse situatie (Govaert, 2017).

Vanuit de Eindhovense kankerregistratie (Thomassen, 2014) werd gerapporteerd dat na correctie voor confounders een laparoscopische resectie significant geassocieerd was met een lagere kans op het detecteren van peritoneale metastasen (OR 0.42). Met de transitie van open naar laparoscopische resectie lijkt de peroperatieve abdominale stadiëring in kwaliteit te hebben ingebood. Derhalve wordt expliciet geadviseerd om laparoscopisch een zorgvuldige inspectie van het abdomen uit te voeren bij aanvang van de resectie.

Literatuur

- Acuna SA, Elmi M, Shah PS, Coburn NG, Quereshy FA. Preoperative localization of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Jun;31(6):2366-2379. doi: 10.1007/s00464-016-5236-8. Epub 2016 Oct 3. Review. PubMed PMID: 27699516.
- Athanasiou CD, Markides GA, Kotb A, Jia X, Gonsalves S, Miskovic D. Open compared with laparoscopic complete mesocolic excision with central lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2016 Jul;18(7):O224-35. doi: 10.1111/codi.13385. Review. PubMed PMID: 27187520.
- Athanasiou CD, Robinson J, Yiasemidou M, Lockwood S, Markides GA. Laparoscopic vs open approach for transverse colon cancer. A systematic review and meta-analysis of short and long term outcomes. *Int J Surg.* 2017 May;41:78-85. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.03.050. Epub 2017 Mar 24. Review. PubMed PMID: 28344158.
- Babaei M, Balavarca Y, Jansen L, Gondos A, Lemmens V, Sjövall A, Brge Johannesen T, Moreau M, Gabriel L, Gonçalves AF, Bento MJ, van de Velde T, Kempfer LR, Becker N, Ulrich A, Ulrich CM, Schrotz-King P, Brenner H. Minimally Invasive Colorectal Cancer Surgery in Europe: Implementation and Outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(22):e3812. doi: 10.1097/MD.0000000000003812. PubMed PMID: 27258522; PubMed Central PMCID: PMC4900730.
- Brockhaus AC, Sauerland S, Saad S. Single-incision versus standard multi-incision laparoscopic colectomy in patients with malignant or benign colonic disease: a systematic review, meta-analysis and assessment of the evidence. *BMC Surg.* 2016 Oct 18;16(1):71. Review. PubMed PMID: 27756272; PubMed Central PMCID: PMC5070079.
- Cirocchi R, Cesare Campanile F, Di Saverio S, Popivanov G, Carlini L, Pironi D, Tabola R, Vettoretto N. Laparoscopic versus open colectomy for obstructing right colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Visc Surg.* 2017 Dec;154(6):387-399. doi: 10.1016/j.jvisc.2017.09.002. Epub 2017 Nov 5. PubMed PMID: 29113714.
- de Neree Tot Babberich MPM, van Groningen JT, Dekker E, Wiggers T, Wouters MWJM, Bemelman WA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Audit. Laparoscopic conversion in colorectal cancer

- surgery; is there any improvement over time at a population level? *Surg Endosc.* 2018 Jul;32(7):3234-3246. doi:10.1007/s00464-018-6042-2. Epub 2018 Jan 17. PubMed PMID: 29344789; PubMed Central PMCID: PMC5988765.
- Feinberg AE, Chesney TR, Acuna SA, Sammour T, Quereshy FA. Oncologic Outcomes Following Laparoscopic versus Open Resection of pT4 Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2017 Jan;60(1):116-125. Review. PubMed PMID: 27926565.
- Gietelink L, Wouters MW, Bemelman WA, Dekker JW, Tollenaar RA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Cancer Audit Group. Reduced 30-Day Mortality After Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery: A Population Based Study From the Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA). *Ann Surg.* 2016 Jul;264(1):135-40. doi:10.1097/SLA.0000000000001412. PubMed PMID: 27272958.
- Govaert JA, Fiocco M, van Dijk WA, Kolfschoten NE, Prins HA, Dekker JT, Tollenaar RAEM, Tanis PJ, Wouters MWJM; Dutch Value Based Healthcare Study Group. Multicenter Stratified Comparison of Hospital Costs Between Laparoscopic and Open Colorectal Cancer Resections: Influence of Tumor Location and Operative Risk. *Ann Surg.* 2017 Dec;266(6):1021-1028. doi: 10.1097/SLA.0000000000002000. PubMed PMID: 27611610.
- Klaver CE, Gietelink L, Bemelman WA, Wouters MW, Wiggers T, Tollenaar RA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Audit Group. Locally Advanced Colon Cancer: Evaluation of Current Clinical Practice and Treatment Outcomes at the Population Level. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Feb;15(2):181-190. Epub 2017 Feb 10. PubMed PMID: 28188188.
- Klaver CEL, Kappen TM, Borstlap WAA, Bemelman WA, Tanis PJ. Laparoscopic surgery for T4 colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Dec;31(12):4902-4912. doi: 10.1007/s00464-017-5544-7. Epub 2017 Apr 21. Review. PubMed PMID: 28432461; PubMed Central PMCID: PMC5715041.
- Kolfschoten NE, van Leersum NJ, Gooiker GA, Marang van de Mheen PJ, Eddes EH, Kievit J, Brand R, Tanis PJ, Bemelman WA, Tollenaar RA, Meijerink J, Wouters MW. Successful and safe introduction of laparoscopic colorectal cancer surgery in Dutch hospitals. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):916-21. doi:10.1097/SLA.0b013e31825d0f37. PubMed PMID: 22735713.
- Lee L, Abou-Khalil M, Liberman S, Boutros M, Fried GM, Feldman LS. Incidence of incisional hernia in the specimen extraction site for laparoscopic colorectal surgery: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Dec;31(12):5083-5093. doi: 10.1007/s00464-017-5573-2. Epub 2017 Apr 25. Review. PubMed PMID: 28444496.
- Martínez-Pérez A, Brunetti F, Vitali GC, Abdalla S, Ris F, de'Angelis N. Surgical Treatment of Colon Cancer of the Splenic Flexure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017 Oct;27(5):318-327. doi: 10.1097/SLE.0000000000000419. Review. PubMed PMID: 28796653.
- Søndenaa K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H, Brown G, Tudyka V, D'Hoore A, Kennedy RH, West NP, Kim SH, Heald R, Storli KE, Nesbakken A, Moran B. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery : proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Apr;29(4):419-28. doi: 10.1007/s00384-013-1818-2. Epub 2014 Jan 31. PubMed PMID: 24477788.
- Theophilus M, Platell C, Spilsbury K. Long-term survival following laparoscopic and open colectomy for colon cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2014 Mar;16(3):O75-81. doi:10.1111/codi.12483. PubMed PMID: 24206016.
- Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis.* 2006 Jun;8(5):375-88. Review. Erratum in: *Colorectal Dis.* 2008 Mar;10(3):305-6. PubMed PMID: 16684081.
- Trastulli S, Cirocchi R, Desiderio J, Coratti A, Guarino S, Renzi C, Corsi A, Boselli C, Santoro A, Minelli L, Parisi A. Robotic versus Laparoscopic Approach in Colonic Resections for Cancer and Benign Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jul 27;10(7):e0134062. doi:

10.1371/journal.pone.0134062. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26214845;PubMed Central PMCID: PMC4516360.

Wu Q, Jin C, Hu T, Wei M, Wang Z. Intracorporeal Versus Extracorporeal Anastomosis in Laparoscopic Right Colectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Apr;27(4):348-357. doi:10.1089/lap.2016.0485. Epub 2016 Oct 21. Review. PubMed PMID: 27768552.

Thomassen, I; van Gestel, YRBM; Aalbers, AGJ; van Oudheusden, TR; Wegdam, JA; Lemmens, VEPP; de Hingh, IHJT Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2014 vol. 40(5) pp. 511-514.

Bijlagen bij module 5.2.2

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Laparoscopic assisted colorectal resection compared to open method for patients with colon and rectosigmoid carcinoma (Tjandra 2006)

Patient or population: patients with colon and rectosigmoid carcinoma

Setting: hospital

Intervention: laparoscopic assisted colorectal resection

Comparison: open method

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with open method	Risk with laparoscopic assisted colorectal resection				
Mortality	20 per 1.000	7 per 1.000 (3 to 15)	OR 0.33 (0.16 to 0.72)	3764 (12 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	Laparoscopic resection would probably result in a lower mortality compared to an open method of surgery.
Post operative complications (overall)	226 per 1.000	178 per 1.000 (139 to 226)	OR 0.74 (0.55 to 1.00)	3898 (15 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	overall complication rate: the total number of patients with complication; wound complications: wound infection and dehiscence; all-surgical complications: surgery related complications excluding medical problems Laparoscopic resection might possibly lower the odds for overall post-operative complications compared to an open surgery method.
Post operative complications (wound complications)	∞ per 1.000		OR 0.65 (-- to --)	(11 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	Total sample size and 95% confidence intervals not reported (significant relative effect: p=0.01) Laparoscopic resection could probably result in lower odds for wound complications when compared to an open surgery method.
Post operative complications (all surgical complications)	∞ per 1.000		OR 0.75 (-- to --)	(13 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	Total sample size and 95% confidence intervals not reported (non-significant relative effect: p=0.19) Laparoscopic resection might possibly lower the odds for surgical complications compared to an open surgery method.
Post operative recovery - not reported	-	-	-	-	-	
Long term morbidity - not reported	-	-	-	-	-	
Long term survival - not reported	-	-	-	-	-	

Extent of procedure (radicality) - not reported	-	-	-	-
---	---	---	---	---

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Unclear RoB (RoB was not assessed in the SR)
b. There was significant heterogeneity

Summary of findings:

Laparoscopic assisted colorectal resection compared to open method for patients with a locally advanced colon carcinoma (Feinberg 2017)

Patient or population: patients with a locally advanced colon carcinoma

Setting:

Intervention: laparoscopic assisted colorectal resection

Comparison: open method

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with open method	Risk with laparoscopic assisted colorectal resection				
Overall survival	A pooled hazard ratio of 1.28 (95%CI: 0.94-1.72) was reported. The number of events were not shown in the forest plot for the laparoscopic group (n=215) and the open group (n=176).			391 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	Favoring open procedure. Median follow-up: 3 years to >5 years Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the overall survival compared to an open surgery method.
Disease-free survival	A pooled hazard ratio of 1.20 (95%CI: 0.90-1.61) was reported. The number of events were not shown in the forest plot for the laparoscopic group (n=220) and the open group (n=187).			407 (4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	Favoring open procedure. Median follow-up: 3 years to 11.5 years (one study only stated a follow-up of >5 years) Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the disease-free survival compared to an open surgery method.
Extent of the procedure (radicality: positive resection margin)	A pooled odds ratio of 1.16 (95%CI: 0.58-2.32) was reported. The number of events were not shown in the forest plot for the laparoscopic group (n=586) and the open group (n=498).			1084 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	Favoring open procedure. Median follow-up: 3 years to 11.5 years Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the radicality (positive resection margin) compared to an open surgery method.

Extent of the procedure (radicality: number of harvested lymphnodes)		The mean extent of the procedure (radicality: number of harvested lymphnodes) in the intervention group was 2,26 Lymph nodes more (0,58 more to 3,93 more)	-	407 (4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^a	There were more lymph nodes harvested with the laparoscopic procedure. Observational studies start out at a 'Low'grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the radicality (number of harvested lymph nodes) compared to an open surgery method.
Post operative recovery - not reported	-		-	-	-	
post operative complications - not reported	-		-	-	-	
Post operative mortality - not reported	-		-	-	-	
Long term morbidity - not reported	-		-	-	-	
Long term survival - not reported	-		-	-	-	
Costs - not reported	-		-	-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Only observational studies included for meta-analyses, risk of bias assessment indicated that none of the included studies had an unbiased assessment of the study end points.
b. Pooled 95% confidence intervals cross the clinical border of 1.25
c. Pooled 95% confidence intervals cross the clinical borders of 0.75 and 1.25

Summary of findings:

Laparoscopic assisted colorectal resection compared to open method for patients undergoing colonic surgery within a fast-track programme (Vlug 2009)

Patient or population: patients undergoing colonic surgery within a fast-track programme

Setting:

Intervention: laparoscopic assisted colorectal resection

Comparison: open method

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with open method	Risk with laparoscopic assisted colorectal resection				

Morbidity follow up: range 30 days to 3 months	The number needed to treat (95%CI) as reported in the systematic review from the included studies: -17.3 (-3.6-6.1) / -15.0 (-3.5-6.8) / -12.5 (-3.2-6.5) / 4.4 (2.6-15.9) / 8.5 (-9.2-2.9). The absolute risk reduction (95%CI) as reported in the systematic review from the included studies: -0.080 (-0.313-0.154) / -0.067 (-0.280-0.147) / -0.058 (-0.279-0.164) / 0.117 (-0.019-0.342) / -0.227 (0.063-0.391).	400 (5 observational studies) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}	Reported estimates did not seem to match with the reported confidence intervals in some instances. Individual patient data was not pooled in a meta-analysis. Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the morbidity (range: 30 days – 3 months) compared to an open surgery method.
Mortality follow up: range 30 days to 3 months	The number needed to treat (95%CI) as reported in the systematic review from the included studies: -33.2 (-7.9-14.9) / 10 (-142.9-4.8) / 35.5 (-12-7.2). The absolute risk reduction (95%CI) as reported in the systematic review from the included studies: -0.030 (-0.127-0.067) / 0.028 (-0.083-0.139) / 0.100 (-0.007-0.207).	198 (3 observational studies) ^d	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}	Reported estimates did not seem to match with the reported confidence intervals in some instances. Individual patient data was not pooled in a meta-analysis. Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the mortality (range: 30 days – 3 months) compared to an open surgery method.
Post operative recovery - not reported	-	-	-	-
Post operative complications - not reported	-	-	-	-
Extent of the procedure (radicality) - not reported	-	-	-	-
Long term morbidity - not reported	-	-	-	-
Long term survival - not reported	-	-	-	-
Costs - not reported	-	-	-	-

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE	Working	Group	grades	of	evidence
High certainty:	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect				
Moderate certainty:	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different				
Low certainty:	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect				
Very low certainty:	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect				

Explanations

- Two RCTs and three observational (non randomized) study
- Unclear whether the results were (statistically) controlled for confounding.
- NNT and ARR estimates vary
- Two RCTs and 1 observational (non-randomized) study

Summary of findings:

Laparoscopic assisted colorectal resection compared to open method for patients with colon cancer of the splenic flexure (Martínez-Pérez 2017)

Patient or population: patients with colon cancer of the splenic flexure

Setting:

Intervention: laparoscopic assisted colorectal resection

Comparison: open method

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with open method	Risk with laparoscopic assisted colorectal resection				
Post operative complications 261 per 1.000		435 per 1.000 (273 to 614)	OR 2.18 (1.06 to 4.49)	240 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the post-operative complications compared to an open surgery method for patients with colon cancer of the splenic flexure.
Extent of the procedure (radicality: number of lymph nodes harvested)	Results were contradictory from the only two studies reporting the retrieval of lymph nodes, where in the laparoscopic procedure 16 (range: 8-32) and 13.8 (SD: 8.8) lymph nodes were harvested while in the open procedure 12 (range: 4-29) and 15.9 (SD: 10.7) lymph nodes were harvested, respectively.			144 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the radicality (number of lymph nodes harvested) compared to an open surgery method for patients with colon cancer of the splenic flexure.
Long term survival (5-year overall survival)	One study in the systematic review reported the 5-year overall survival. For patients with stage II tumours in the laparoscopy group (n=28) the survival was 94.6% compared to 85.6% in the open group (n=15). The survival for patients with stage III tumours was 73.5% in the laparoscopic group (n=33) compared to 66.2% in the open group (n=19). No differences between survival rates were found (no p-value reported).			95 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the long-term (5-year) overall survival compared to an open surgery method for patients with colon cancer of the splenic flexure.
Long term survival (5-year disease-free survival)	One study in the systematic review reported the 5-year disease-free survival. For patients with stage II tumours in the laparoscopy group (n=28) the survival was 91.1% compared to 85.6% in the open group (n=15). The survival for patients with stage III tumours was 60.3% in the laparoscopic group (n=33) compared to 56.7% in the open group (n=19). No differences between survival rates were found (no p-value reported).			95 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the long-term (5-year) disease-free survival compared to an open surgery method for patients with colon cancer of the splenic flexure.
Post operative recovery - not reported	-	-	-	-	-	
Post operative mortality - not reported	-	-	-	-	-	
Long term morbidity - not reported	-	-	-	-	-	
Costs - not reported	-	-	-	-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Unclear whether the results were (statistically) controlled for confounding.
- b. Confidence interval crosses the OR=1.25 border
- c. Contradicting results from studies
- d. Imprecision due to sample size

Summary of findings:

Laparoscopic assisted resection compared to open method for patients with intestinal obstruction due to right colon cancer (Cirocchi 2017)

Patient or population: patients with intestinal obstruction due to right colon cancer

Setting:

Intervention: laparoscopic assisted resection

Comparison: open method

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with open method	Risk with laparoscopic assisted resection				
Post operative complications (overall 30-day complications) 574 per 1.000		229 per 1.000 (86 to 475)	OR 0.22 (0.07 to 0.67)	78 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the overall 30-day complications compared to an open surgery method for patients with intestinal obstruction due to right colon cancer.
Morbidity (anastomosis leakage) 63 per 1.000		49 per 1.000 (2 to 580)	OR 0.78 (0.03 to 20.70)	54 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the anastomosis leakage rate compared to an open surgery method for patients with intestinal obstruction due to right colon cancer.
Costs	One study in the systematic review reported the costs of both procedures in US dollars. The laparoscopic procedure costed \$12.360 (5.080-33.530) compared to an open procedure which costed \$11.300 (6.590-40.920). No statistical significant differences between groups were found (p-value not reported). From the systematic review it is unclear what type of measure of central tendency and measure of dispersion was used to describe the costs.			46 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the costs of laparoscopic resection compared to the costs of an open surgery method for patients with intestinal obstruction due to right colon cancer.

Post operative mortality (30-day)	Two studies (addressing right hemicolectomy) were pooled, resulting in an OR=0.67 (95%CI: 0.06-7.05, I ² : 0%, n=78), favoring laparoscopy. Three other studies were not included in the meta-analyses, however their 30-day post operative mortality was reported; The first study had 3 events in the laparoscopic group (n=26) and 9 events in the open group (n=49), resulting in an RR=0.56 (95%CI: 0.166-1.91) favoring laparoscopy. The second and third study both had 1 event in the laparoscopic group (n=14 and n=11, respectively) and 2 events in the open group (n=14 and n=29, respectively). This results in an RR=0.50 (95%CI: 0.05-4.90) favoring a laparoscopic procedure in the second study and an RR=1.32 (95%CI: 0.13-13.12) favoring an open procedure in the third study.	199 (5 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the 30-day post-operative mortality compared to an open surgery method for patients with intestinal obstruction due to right colon cancer.
Extend of the procedure (radicality: number of lymph nodes harvested)	One study reported the mean number of lymph nodes dissected. In the laparoscopic procedure there were on average 15.3 (SD: 5.6) lymph nodes dissected, while this was 16 (SD: 6.3) lymph nodes in the open procedure group. No significant differences were found between groups (p-value not reported).	35 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the radicality (number of lymph nodes harvested) compared to an open surgery method for patients with intestinal obstruction due to right colon cancer.
Long term survival (5-year overall survival)	No significant differences were found in one study describing the overall survival at 5 years. It is unclear which of the included studies reported the 5-year survival. No hazard ratios or p-values were reported.	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of laparoscopic resection on the long-term (5-year) overall survival compared to an open surgery method for patients with intestinal obstruction due to right colon cancer.
Post operative recovery - not reported	-	-	-	-
Long term morbidity - not reported	-	-	-	-

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

GRADE	Working	Group	grades	of	evidence
High certainty:	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect				
Moderate certainty:	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different				
Low certainty:	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect				
Very low certainty:	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect				

Explanations

- a. Unclear whether the studies were (statistically) controlled for potential confounding variables
- b. Imprecision due to small sample size
- c. Confidence intervals of the OR and RRs cross the borders (i.e. 0.75 and 1.25) in both directions

Summary of findings:

Single-incision compared to conventional multi-port for resection of colon carcinomas (Brockhaus 2016)

Patient or population: resection of colon carcinomas
Setting:
Intervention: single-incision
Comparison: conventional multi-port

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with conventional multi-port	Risk with single-incision				
Complications (intra-operative and post-operative)	146 per 1.000	76 per 1.000 (20 to 284)	RR 0.52 (0.14 to 1.94)	82 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	We are unsure of the effects of single incision on (intra and post)-operative complications compared to conventional multiport incision.
post-operative mortality (<30 days)	In both included RCTs there was no mortality in the intervention group or in the control group 30-days post-operatively.			82 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d}	Single incision would probably not increase or reduce post-operative mortality (<30 days) compared to multi-port incision.
Post-operative recovery (Length of Hospital stay)	The mean post-operative recovery (Length of Hospital stay) was 0 days	The mean post-operative recovery (Length of Hospital stay) in the intervention group was 1,2 days fewer (1,95 fewer to 0,44 fewer)	-	82 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d,e}	Hospital stay was 1.2 days (95%CI: 1.95-0.44) days fewer for single incision. We are unsure of the effects of single incision on the length of hospital stay compared to conventional multiport incision.
Extent of the procedure (number of lymph nodes harvested)	Huscher 2012 found a mean difference of 2.00 (95%CI: -1.83-5.83) lymph nodes more for single-incision. Poon 2012 found a mean difference of -4.62 (95%CI: -8.97- -0.27), indicating that a mean of 4.62 lymph nodes less were harvested for single-incision compared to multi-port incision.			82 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d,f}	We are unsure of the effects of single incision on the number of lymph nodes harvested compared to conventional multiport incision.
Long-term survival (survival)	Only 1 RCT in the systematic review reported the (disease free) survival. The systematic review stated that there was no significant difference found for disease-free survival (no HR or p-value provided in the systematic review).			32 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d}	We are unsure of the effects of single incision on long-term survival compared to conventional multiport incision.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- 1 of the 2 RCTs had a high risk of bias for selective reporting and for blinding the study personnel, participants, and outcome assessors. This RCT also had an unclear random sequence generation procedure.
- There were n=82 in the meta-analysis. Confidence interval of the pooled effect measure crosses the standard GRADE clinical decision borders (0.75 and 1.25) on both sides.
- The outcome measure was considered a hard outcome measure, therefore blinding of participants and outcome assessors was not deemed to influence the assessment of mortality.
- Low number of participants (does not reach the optimal information size)
- It is doubtful that the procedures/protocols to determine length of hospital stay in Italy or China are comparable to the Dutch situation, although details of this procedure are not provided in the systematic review.
- Although intervals overlap, there was a statistical heterogeneity of $I^2=80\%$. Estimates of both RCTs point in different directions.

Summary of findings:

Intra-corporal anastomosis compared to extra-corporal anastomosis for laparoscopic resection of colon carcinoma (Wu 2017)

Patient or population: laparoscopic resection of colon carcinoma

Setting:

Intervention: intra-corporal anastomosis

Comparison: extra-corporal anastomosis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No participants of (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with extra-corporal anastomosis	Risk with intra-corporal anastomosis				
Post-operative recovery (length of hospital stay)		The mean post-operative recovery (length of hospital stay) in the intervention group was 1,03 days fewer (1,57 fewer to 0,48 fewer)	-	1578 (13 observational studies) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,e}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of intra-corporal anastomosis on the length of hospital stay compared to extra-corporal anastomosis.
post-operative recovery (time to first flatus)		The mean post-operative recovery (time to first flatus) in the intervention group was 0,23 days fewer (1,57 fewer to 0,48 fewer)	-	938 (6 observational studies) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^{b,e,f}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of intra-corporal anastomosis on the time to first flatus compared to extra-corporal anastomosis.
Post-operative recovery (time to first defecation)		The mean post-operative recovery (time to first defecation) in the intervention group was 0,65 days fewer (0,57 fewer to 0,02 more)	-	342 (5 observational studies) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^{b,g,h}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of intra-corporal anastomosis on the time to first defecation compared to extra-corporal anastomosis.
Post-operative recovery (time to liquid diet)		The mean post-operative recovery (time to liquid diet) in the intervention group was 0,87 days fewer (1,41 fewer to 0,33 fewer)	-	132 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,h}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of intra-corporal anastomosis on the time to liquid diet compared to extra-corporal anastomosis.
Post-operative complications	333 per 1.000	270 per 1.000 (197 to 359)	OR 0.74 (0.49 to 1.12)	1658 (15 observational studies) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^{b,f,i}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of intra-corporal anastomosis on the post-operative outcomes compared to extra-corporal anastomosis.
Hernia	86 per 1.000	41 per 1.000 (17 to 98)	OR 0.45 (0.18 to 1.16)	352 (6 observational studies) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^{b,i}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of intra-corporal anastomosis on the odds of hernia compared to extra-corporal anastomosis.
Cosmetics - not reported	-	-	-	-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- One RCT included.
- Missing data and drop-out rate are not reported in any of the observational studies. Outcome assessors were not blinded in any of the observational studies. ITT was not followed in any of the observational studies. Unclear whether the studies controlled for potential confounding.
- Statistical heterogeneity (by I²) was present.
- Unclear if the procedure/protocols to determine the length of stay are comparable to the Dutch situation.
- No clinical decision borders were set for continuous outcome measures. Sample size should be sufficient for an adequately powered hypothetical RCT, although the standard optimal information size is not met.
- Statistical heterogeneity (by I²) was present. Individual effect estimates vary in direction.
- although there is statistical heterogeneity, all estimates point in the same direction. No borders for clinical decision-making were set.
- Sample size did not meet the optimal information size.
- Confidence interval of the pooled estimate crosses a border of clinical decision-making (0.75)

Summary of findings:

Midline incision compared to pfannenstiel extraction for laparoscopic colorectal surgery (Lee 2017)

Patient or population: laparoscopic colorectal surgery

Setting:

Intervention: midline incision

Comparison: pfannenstiel extraction

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No participants of (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with pfannenstiel extraction				
Hernia (incisional hernia)	9 per 1.000	OR 8.63 (3.03 to 24.58)	2667 (7 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects of a midline incision on the odds of incisional hernia compared to extra-corporal anastomosis.
Post-operative recovery - not reported	-	-	-	-	
Post-operative complications - not reported	-	-	-	-	
Cosmetics - not reported	-	-	-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Risk of bias assessment was not reported transparently due to the reporting of a total score per study. It is unclear to what domains the points were granted and therefore the risk of bias in relation to the outcomes and quality of the design can not be judged.
- b. Although the I^2 indicates heterogeneity (43.5%), the χ^2 was not significant ($p=0.101$). Only 1 study with a very small sample size for the pfannenstiel procedure had an effect estimate favoring midline-incisions non-significantly (1 fell in the CI). All other included studies favored Pfannenstiel. It was thought that removing the outlier study would not have much effect on the pooled estimate.
- c. Enough participants for an adequately powered hypothetical RCT, although the optimal information size was not met.

Summary of findings:

Pre-operative endoscopic tattooing compared to conventional localisation techniques for pre-operative localisation of the tumor (Acuna 2017)

Patient or population: pre-operative localisation of the tumor

Setting:

Intervention: pre-operative endoscopic tattooing

Comparison: conventional localisation techniques

Outcomes	Impact	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Localization error	Only 2 of the 32 studies directly compared the localization errors of colonoscopic tattooing with with conventional localization. One of these studies reported no significant associations (OR: 0.09, 95%CI: 0-1.75, n=47), while the other study reported a significant association (OR: 0.17, 95%CI: 0.04-0.72, n=310). Furthermore, localization errors from 18 studies were pooled describing conventional localization (error rate: 15.4%, 95%CI: 12-18.7, I ² : 84.9%, n=2578) and 17 studies were pooled describing colonoscopic tattooing (error rate: 9.5%, 95%CI: 5.7-13.3, I ² : 73.1%, n=643). Both pooled error rates were then compared and colonoscopic tattooing showed a significant lower error rate compared to conventional tattooing (mean difference: 5.9%, 95%CI: 0.65-11.14, $p=0.03$).	(32 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW a,b,c	Observational studies start out at a 'Low' grade. We are unsure of the effects pre-operative endoscopic tattooing on the localization errors compared to conventional localization.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE	Working	Group	grades	of	evidence
High certainty:	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect				
Moderate certainty:	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different				
Low certainty:	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect				
Very low certainty:	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect				

Explanations

- a. It is unclear if there was any risk for confounding in the observational studies or in the comparison. Confounding (adjustment) was not assessed in the quality assessment-tool.
- b. Both pooled analyses had a high statistical heterogeneity (χ^2 : $p<0.001$, I^2 : 84.9% for conventional and χ^2 : $p<0.001$, I^2 : 73.1% for tattooing)
- c. Funnel plots are not deemed symmetrical (although no additional statistical tests were performed, e.g. Egger).

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

5.2.3 Peri-operatieve zorg

Module 5.2.3.1 Preoperatieve screening, prehabilitatie

De module is in ontwikkeling en wordt verwacht te worden opgeleverd voor de hierna eerstvolgende richtlijnupdate.

Module 5.2.3.2 Preoperatieve geriatrische screening

De module is in ontwikkeling en wordt verwacht te worden opgeleverd voor de hierna eerstvolgende richtlijnupdate.

Module 5.2.3.3 Preventieve postoperatieve wondinfecties

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 5.2.3.4 Versneld postoperatief herstel programma (ERAS)

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Pas een enhanced recovery after surgery (ERAS) programma toe voor optimale perioperatieve zorg bij electieve colon resecties.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 5.2.3.5 Geriatrische medebehandeling

Introductie

Geen actuele aanbeveling

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 5.2.3.6 Postoperatieve revalidatie

Introductie

Geen actuele aanbeveling

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 5.2.3.7 Tromboseprofylaxe

Introductie

Geen actuele aanbeveling

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt

Literatuur

Volgt.

Module 5.3 Obstructief coloncarcinoom

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Maak bij de verdenking op een obstructief coloncarcinoom een CT-abdomen.

Voer bij patiënten met een linkszijdig obstructief coloncarcinoom zonder verhoogd operatierisico en curatieve intentie een acute resectie met eventuele anastomose en deviërend ileostoma uit.

Overweeg bij een linkszijdig obstructief coloncarcinoom een decomprimerend colostoma, bijvoorbeeld via een kleine dwarse incisie in de rechter bovenbuik, als overbrugging naar electieve resectie bij een verhoogd operatierisico.

Overweeg het gebruik van een stent als overbrugging naar electieve resectie bij een verhoogd operatierisico indien dit technisch haalbaar lijkt en er de juiste expertise aanwezig is. Neem daarbij het risico op perforatie met mogelijk oncologisch nadeel in acht.

Overweeg een stent ter palliatie bij een patiënt met een obstructief linkszijdig coloncarcinoom en uitgebreide metastasering met een beperkte levensverwachting. Overweeg een decomprimerend stoma bij een dergelijke patiënt die nog kandidaat is voor optimale systemische therapie.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 5.4 Neoadjuvante therapie T4 coloncarcinoom

Introductie

Het cT4N0-2M0 coloncarcinoom is een kleine subgroep binnen de colorectaal carcinomen. De relatieve zeldzaamheid en de uitgebreidheid van de problematiek vergt vaak een multimodale aanpak door een gespecialiseerd team. De meest optimale combinatie van modaliteiten is nog grotendeels onduidelijk. Maar analoog aan het rectumcarcinoom en andere gastrointestinale tumoren is er een internationale trend naar neoadjuvante behandeling voor downstaging en downsizing.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Wat is de rol van neoadjuvante behandeling bij het cT4N0-2M0 coloncarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke indicaties zijn er voor neoadjuvante (chemo)radiotherapie?
2. Wat is het radiotherapie schema van voorkeur?
3. Welke indicaties zijn er voor neoadjuvante systemische therapie?
4. Welke systemische therapie heeft de voorkeur en met welke duur?
5. Wat is de modaliteit van keuze en optimale timing voor restadiëren na neoadjuvante therapie?
6. Rol van neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij niet fitte/oudere patiënten?

Uitkomstmaten

- Radicaliteit van operatie.
- Graad ≥ 3 behandel-gerelateerde complicaties.
- Locoregionale ziektevrije overleving.
- Lange termijn overleving (5-jaar overall, 3-jaar disease-free).
- Kwaliteit van leven.
- Kosten.

PICO's

PICO1 (indicatie neoadjuvante (chemo)radiatie)

P: patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom;

I: neoadjuvante (chemo)radiotherapie gevolgd door resectie;

C: alleen resectie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

PICO 2 (bestralingsschema)

P: patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom: Neoadjuvante radiotherapie gevolgd door resectie;

I: neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door resectie

C: neoadjuvante radiatie gevolgd door resectie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

PICO 3 (indicaties neoadjuvante systemische therapie)

P: patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom;

I: neoadjuvante systemische therapie gevolgd door resectie;

C: alleen resectie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

PICO 4 (soort neoadjuvante systemische therapie)

P: patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom;

I: combinatie chemotherapie met targeted agent;

C: combinatie chemotherapie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

PICO 5 (niet fitte patiënten / ouderen)

P: niet fitte patiënten / ouderen met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom;

I: neoadjuvante therapie gevolgd door resectie;

C: alleen resectie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE richtlijn betreffende het colorectaal carcinoom is niet recent bijgewerkt betreffende dit onderwerp. De meest recente versie (2011 met update in 2014) doet geen uitspraken over de toepassing van neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij het coloncarcinoom. Betreffende neoadjuvante systeemtherapie wordt de aanbeveling gedaan dit enkel toe te passen in studieverband.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen systematische reviews beschikbaar over dit onderwerp.

Aanbevelingen

Overweeg neoadjuvante systemische therapie bij het cT4bN0-2M0 coloncarcinoom, waarbij chemoradiatie als alternatief kan worden gekozen bij lokalisatie in het (recto)sigmoid.

Kies bij neoadjuvante chemoradiatie voor een schema met 45 tot 50 Gy gecombineerd met 5-FU of afgeleide zoals Capecitabine.

Verricht restadiëring na neoadjuvante therapie met een CT abdomen. Doe de restadiëring aansluitend na 3 kuren systemische therapie of 6 tot 8 weken na afronding van de chemoradiatie.

Overwegingen

Om preoperatief vast te stellen of een tumorresectie met tumorvrije marges verkregen kan worden dient ter stadiëring een CT-scan van het abdomen gemaakt te worden, gevolgd door bespreking van de patiënt in een multidisciplinair team.

Deze preoperatieve beoordeling is essentieel voor:

- het stellen van een eventuele indicatie voor neoadjuvante therapie;
- de chirurgische planning ten aanzien van noodzakelijke expertise (uroloog, gynaecoloog, HPB chirurg, oesofagus-maag chirurg, plastisch chirurg).

(Chemo)radiotherapie als neoadjuvante therapie

Er zijn enkele niet gerandomiseerde studies die laten zien dat het aantal R0 resecties kan toenemen na neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij het cT4N0-2M0 coloncarcinoom.

In een populatiestudie van Hawkins (2018) van totaal 15207 patiënten met cT4N0-2M0 coloncarcinoom, ondergingen 195 patiënten neoadjuvante radiotherapie (meeste 45 Gy in 25 fracties). Na neoadjuvante radiotherapie was het percentage R0 resecties hoger (87% versus 80%) en de 5-jaars overleving langer (62% versus 46%).

Een retrospectieve studie van Krishnamurty (2018) uit een tertiair centrum welke een groep patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom met (n=23) en zonder (n=108) preoperatieve chemoradiatie vergeleek toonde een niet significant verschil in R0 resectie (96% versus 88%) en lokaal recidief (4% versus 16%) (Krishnamurty, 2018).

In een cohort met 33 patiënten met primair niet resectabel locally advanced coloncarcinoom (Cukier, 2012) werd na neoadjuvante chemoradiatie, 45 tot 50.4 Gy in 25 fracties gecombineerd met continu 5-FU, bij alle patiënten een R0 resectie bereikt, was het aantal > graad 3 toxiciteit van de neoadjuvante therapie 9%, het aantal postoperatieve complicaties 36%, en de 3-jaars ziekte vrije en total overleving bedroegen respectievelijk 74% en 86%.

Systemische therapie als neoadjuvante therapie

In de FOXTROT-studie (Foxtrot collaborative group, 2012) zijn patiënten met high risk cT3 of cT4 coloncarcinoom 1:2 gerandomiseerd tussen 24 weken oxaliplatin bevattende adjuvante chemotherapie met panitumumab bij RAS wild type (controle), en 6 weken van deze chemotherapie al dan niet met panitumumab neoadjuvant, waarna adjuvant continueren tot een totaal van 24 weken (experimenteel). De gerandomiseerde fase 2 studie met 150 patiënten toonde goede tolerantie van neoadjuvante chemotherapie, substantiële downstaging en downsizing, en significant hoger percentage R0 resecties (96% versus 80%). Inclusie tot een totaal van 1053 patiënten in de aanvullende fase III studie is in december 2016 afgerond. In 2019 worden resultaten verwacht van de primaire uitkomst 2-jaar ziektevrije overleving.

Dezelfde conclusie qua haalbaarheid kwam uit een Deense fase II studie van Jakobsen (2015). Een recente cohortstudie van Dehal (2018) vergeleek patiënten met een cT4b coloncarcinoom die preoperatieve chemotherapie en resectie ondergingen (n=921) met patiënten die resectie en adjuvante chemotherapie kregen (n=26654) (Dehal, 2018). De studie toonde verschil in 3-jaars overleving met een voordeel voor de patiënten die preoperatief behandeld werden (HR 0.77, 95% BI 0,60 tot 0,98). Dit verschil werd niet gezien in patiënten met een cT4a tumor.

Neoadjuvante therapie bij ouderen/niet fitte patienten

Er kan op basis van de beschikbare literatuur geen specifieke uitspraak gedaan worden over de rol van inductiebehandeling voor het cT4 coloncarcinoom bij ouderen. Indien een multiviscerale resectie wordt overwogen, is in het algemeen de klinische conditie van de patient ook toereikend voor inductiebehandeling. Gezien het oncologische belang van een R0 resectie lijkt daarom op voorhand geen uitzondering te moeten worden gemaakt voor ouderen.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Vanuit de Dutch Colorectal Audit (DCRA) werden 6918 patiënten die een resectie ondergingen voor locally advanced coloncarcinoom geanalyseerd (Klaver, 2017), waarvan er 3385 een multiviscerale resectie ondergingen tussen 2009 en 2014. Het percentage (chemo)radiotherapie en systemische therapie voor cT4 was respectievelijk 6,2% en 4,0%. In de multiviscerale resectie groep was het percentage R0 87% met een significant hoger percentage in hoog volume centra (91% versus 86%). Het percentage gecompliceerd beloop was 27% en 30-dagen mortaliteit 5,4%.

In een Nederlands-Belgische multicenter cohort studie wordt de overleving van in opzet curatieve resectie van pT4 coloncarcinoom onderzocht in 420 patiënten tussen 2000 en 2014, waarvan 40% een multiviscerale resectie. In totaal had 39% één of meerdere postoperatieve complicaties, 13% een

infectieuze complicatie, en onderging 48% geen adjuvante chemotherapie. Infectieuze complicaties en R1 resecties waren significante voorspellers voor (peritoneaal) recidief en adjuvante chemotherapie was geassocieerd met een significant betere recidief-vrije en totale overleving.

Deze data tonen dat er ruimte is voor verbetering van behandeling van het lokaal gevorderd coloncarcinoom in Nederland. Het relatief hoge percentage R1/2 resecties, de grote kans op complicaties na uitgebreide chirurgie en het voor de helft niet toekomen aan adjuvante chemotherapie suggereert samen met de beschikbare literatuur dat neoadjuvante therapie een plaats zou kunnen hebben.

Literatuur

- Cukier M, Smith AJ, Milot L, Chu W, Chung H, Fenech D, Herschorn S, Ko Y, Rowsell C, Soliman H, Ung YC, Wong CS. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience. *Eur J Surg Oncol.* 2012 aug;38(8):677-82. doi: 10.1016/j.ejso.2012.05.001. Epub 2012 May 24. PubMed PMID: 22632848.
- Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, Fischer T, Klempner SJ, Chang SC, Grunkemeier GL, Bilchik AJ, Goldfarb M. Neoadjuvant Chemotherapy Improves Survival in Patients with Clinical T4b Colon Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2018 Feb;22(2):242-249. doi: 10.1007/s11605-017-3566-z. Epub 2017 Sep 20. PubMed PMID: 28933016.
- Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0. Epub 2012 Sep 25. PubMed PMID: 23017669; PubMed Central PMCID: PMC3488188.
- Hawkins AT, Ford MM, Geiger TM, Hopkins MB, Kachnic LA, Muldoon RL, Glasgow SC. Neoadjuvant radiation for clinical T4 colon cancer: A potential improvement to overall survival. *Surgery.* 2018 Jul 14. pii: S0039-6060(18)30326-X. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.015. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30017250.
- Jakobsen A, Andersen F, Fischer A, Jensen LH, Jørgensen JC, Larsen O, Lindebjerg J, Pløen J, Rafaelsen SR, Vilandt J. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol.* 2015 Nov;54(10):1747-53. doi: 10.3109/0284186X.2015.1037007. Epub 2015 Apr 29. PubMed PMID: 25920359.
- Klaver CE, Gietelink L, Bemelman WA, Wouters MW, Wiggers T, Tollenaar RA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Audit Group. Locally Advanced Colon Cancer: Evaluation of Current Clinical Practice and Treatment Outcomes at the Population Level. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Feb;15(2):181-190. Epub 2017 Feb 10. PubMed PMID: 28188188.
- Klaver CEL, Wasmann KATGM, Verstegen M, van der Bilt JDW, Nagtegaal ID, van Ramshorst B, Tanis PJ, Wolthuis AM, van Santvoort HC, de Wilt JHW, D'Hoore A. Postoperative abdominal infections after resection of T4 colon cancer increase the risk of intra-abdominal recurrence. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Dec;44(12):1880-1888. doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.016. Epub 2018 Oct 18. PubMed PMID: 30360990.
- Krishnamurthy DM, Hawkins AT, Wells KO, Mutch MG, Silveira ML, Glasgow SC, Hunt SR, Dharmarajan S. Neoadjuvant Radiation Therapy in Locally Advanced Colon Cancer: a Cohort Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2018 May;22(5):906-912. doi: 10.1007/s11605-018-3676-2. Epub 2018 Feb 9. PubMed PMID: 29427227.

Module 5.5 Adjuvante systemische therapie coloncarcinoom

Introductie

Adjuvante chemotherapie is wereldwijd standaardbehandeling na in opzet curatieve resectie van een stadium III coloncarcinoom. Er is internationaal wel discussie over de waarde bij stadium II coloncarcinoom, aangezien de absolute winst kleiner is. Daarom wordt adjuvante chemotherapie bij stadium II coloncarcinoom beperkt tot hoog risico groepen, maar de definitie van 'hoog risico stadium II' is controversieel. Recentelijk is gebleken dat de duur van adjuvante chemotherapie veilig kan worden gehalveerd, maar onduidelijk is of dit voor alle patiënten geldt. Ook zijn er nog enkele openstaande vragen voor wat betreft keuze van het schema, dit mede afhankelijk van immunohistochemische bepaling van de zogenaamde mismatch repair status. Ook heeft gedeelde besluitvorming een belangrijke rol bij adjuvante behandeling, zeker als het gaat om ouderen en patiënten met comorbiditeit, waarbij concurrerende doodsoorzaken een rol spelen.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Welke indicaties zijn er voor adjuvante chemotherapie, met welk schema en met welke duur bij stadium II en III coloncarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Bij welke hoogrisico histologische parameters en mismatch repair status is er meerwaarde van adjuvante oxaliplatin bevattende combinatie chemotherapie of fluoropyrimidine monotherapie voor stadium II coloncarcinoom?
2. Welke keuze van chemotherapeutica en met welke duur heeft de voorkeur bij adjuvante chemotherapie voor hoog-risico stadium II coloncarcinoom?
3. Welke keuze van chemotherapeutica en met welke duur heeft de voorkeur bij adjuvante chemotherapie voor stadium III coloncarcinoom, afhankelijk van mismatch repair status, oncologisch risico, leeftijd en comorbiditeit?
4. Wat is de optimale timing van start van adjuvante chemotherapie na resectie van coloncarcinoom?
5. Welke indicatie is er voor S-1 bij capecitabine geïnduceerd hand-voet syndroom tijdens adjuvante chemotherapie?
6. Wat is de meerwaarde van DPYD genotypering voorafgaande aan behandeling met een fluoropyrimidine?

Uitkomstmaten

- 3-jaars ziekte-vrije overleving (3 versus 6 maanden) (cruciaal).
- 5- en 10-jaars Totale overleving (cruciaal).
- Toxiciteit (belangrijk).
- Kosten.
- Kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO voor deelvraag 2 (keuze/duur adjuvante chemotherapie hoog risico stadium II)

P: status na curatieve resectie T4N0M0 MSS coloncarcinoom;

I: 3 maanden CAPOX;

C: 6 maanden CAPOX;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

PICO voor deelvraag 3 (onderdeel a) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie **laag** risico stadium III MSS coloncarcinoom (pT1-3N1M0);

I: 3 maanden FOLFOX;

C: 6 maanden FOLFOX;
O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

PICO voor deelvraag 3 (onderdeel b) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie **laag** risico stadium III MSS coloncarcinoom (pT1-3N1M0);

I: 3 maanden CAPOX;

C: 6 maanden CAPOX;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven;

PICO voor deelvraag 3 (onderdeel c) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie **hoog** risico stadium III MSS en MSI coloncarcinoom (pT4N1-2M0 of pT1-4N2M0);

I: 3 maanden FOLFOX;

C: 6 maanden FOLFOX;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

PICO voor deelvraag 3 (onderdeel d) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie **hoog** risico stadium III coloncarcinoom (pT4N1-2M0 of pT1-4N2M0);

I: 3 maanden CAPOX;

C: 6 maanden CAPOX;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

PICO voor deelvraag 3 (onderdeel e) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie stadium III MSS coloncarcinoom met contraindicatie voor oxaliplatin;

I: 3 maanden fluoropyrimidine monotherapie;

C: 6 maanden fluoropyrimidine monotherapie;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Er is geen internationale consensus over de definitie van hoog-risico factoren bij het stadium II coloncarcinoom. De meest gebruikte factoren zijn: pT4 stadium, minder dan 10 regionale klieren onderzocht, slecht/ongedifferentieerde tumor, presentatie met obstructie/perforatie, en extramurale vasculaire invasie. Bij de MOSAIC studie zijn 3 van deze factoren gebruikt voor de definitie van hoog-risico stadium II colon carcinoom: pT4 stadium, perforatie, en minder dan 10 regionale klieren onderzocht.

De aanbevelingen zijn overeenkomstig de NCCN guidelines colon cancer (Benson, 2018).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Hoogrisicoparameters stadium II

Er werden geen systematische reviews voor hoogrisicoparameters stadium II geselecteerd.

Stadium II-III coloncarcinoom (timing)

Een meta-analyse van 17645 patiënten met een stadium II-III colorectaalcarcinoom toont dat adjuvante chemotherapie bij voorkeur binnen 8 weken maar niet later dan 12 weken na de operatie dient te worden gestart (Des Guetz, 2010) hetgeen in een Nederlandse retrospectieve studie bij 6620 patiënten met een stadium III coloncarcinoom werd bevestigd (Bos, 2015). Een systematische review en meta-analyse van 15410 patiënten met een stadium II-III colorectaalcarcinoom toont een afname van 14% in de relatieve totale overleving voor elke 4 weken uitstel van adjuvante chemotherapie na de operatie, en een overlevingswinst lijkt na een uitstel van 4 tot 5 maanden niet waarschijnlijk (Biagi, 2011). Een retrospectieve studie (Sun, 2016) van 7794 patiënten met een stadium II-III

coloncarcinoom toont een hogere mortaliteit indien adjuvante chemotherapie later dan 6 weken na de operatie wordt gestart.

Stadium II-III coloncarcinoom (duur)

Er werden geen systematische reviews voor de duur van adjuvante chemotherapie geselecteerd.

DPYD genotypering

Met een genotypering van 4 DPYD varianten (DPYD*2A, c.2846A>T, c.1679T>G en c.1236G>A) is ongeveer de helft van patiënten met een DPD deficiëntie op te sporen. Deze varianten zijn eveneens klinisch relevante predictoren van ernstige toxiciteit van fluoropyrimidines (Meulendijks, 2015).

Aanbevelingen

Besprek bij patiënten met een hoog-risico stadium II coloncarcinoom adjuvante chemotherapie in de vorm van 3 maanden CAPOX alleen bij stadium pT4N0M0, MSS. Geef voor deze indicatie geen fluoropyrimidine monotherapie.

Behandel laag-risico stadium III coloncarcinoom (pT1-3N1M0) met 3 maanden CAPOX of FOLFOX.

Behandel hoog-risico stadium III coloncarcinoom (pT4N1-2M0 of pT1-4N2M0) met 3 maanden CAPOX.

Kies bij een contraindicatie voor oxaliplatin voor 6 maanden fluoropyrimidine monotherapie als adjuvante behandeling bij stadium III MSS coloncarcinoom, maar niet voor MSI coloncarcinoom.

Start adjuvante chemotherapie bij voorkeur binnen 4 tot 8 weken na operatie.

Vervang capecitabine door S-1 bij optreden van klachten van coronairspasmen of ernstige klachten van handvoetsyndroom.

Bepaal DPYD genotypering voorafgaande aan de behandeling met een fluoropyrimidine.

Overwegingen

DPYD genotypering

Omdat met de nu beschikbare testen slechts een deel van de patiënten met DPYD deficiëntie is op te sporen, dient specifieke aandacht te zijn voor onverwacht ernstige toxiciteit tijdens de eerste kuur (Henricks, 2018)

Hoogrisicoparameters stadium II

De MOSAIC studie toont voor hoog-risico stadium II een winst in 6-jaars overleving van slechts 2.7% (Tournigand, 2012) en in 10-jaars overleving van 3.7% (André, 2015) voor FOLFOX ten opzichte van 5FU/LV.

Stadium II-III coloncarcinoom (keuze)

De standaardbehandeling bestaat uit een combinatie van een fluoropyrimidine (oraal capecitabine of 46-uurs infusie 5-FU) met oxaliplatin (André, 2004; Haller, 2011; Sanoff, 2012; Schmoll, 2014). Bij contraindicatie voor oxaliplatin is fluoropyrimidine monotherapie een optie (Wilkinson, 2010; Twelves, 2005).

In geval van een MSI-tumor is er bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom geen indicatie voor adjuvante chemotherapie (Ribic, 2003; Des Guetz, 2009; Sargent, 2010; Sinicrope, 2011), en bij

stadium III coloncarcinoom alleen een indicatie voor oxaliplatin-bevattende adjuvante chemotherapie (Ribic, 2003; Gavin, 2012; André, 2015; Tougeron, 2016; Zaanen, 2018).

Stadium II-III coloncarcinoom (duur)

De aanbeveling is gebaseerd op een gepoolde analyse (IDEA) van 6 studies met in totaal 12.834 patiënten met stadium III coloncarcinoom waarin werd gerandomiseerd tussen 3 versus 6 maanden adjuvante oxaliplatin-bevattende chemotherapie (Grothey, 2018). De keuze tussen CAPOX en FOLFOX werd per studie bepaald, en hiervoor werd niet gerandomiseerd. Het eindpunt was de 3-jaars ziekte-vrije overleving, waarbij de bovengrens van de HR voor non-inferiority was vastgesteld op 1.12. Non-inferiority werd niet aangetoond voor de totale studiepopulatie (3-jaars ziekte-vrije overleving 74.6% voor 3 maanden en 75.5% voor 6 maanden, HR 1.07, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.00-1.15), maar wel voor de subgroep die behandeld was met CAPOX en voor de subgroep met laag-risico stadium III (T1-3,N1). De absolute winst in 3-jaars ziektevrije overleving voor behandeling van 6 ten opzichte van 3 maanden was zowel voor de totale populatie als in alle subgroepen analyses zeer beperkt (variërend van – 1.1% tot 3.3%). Deze verschillen kunnen als klinisch niet relevant worden beschouwd, zeker ten opzichte van het verminderd optreden van graad ≥ 2 neuropathie bij een behandelingsduur van 3 maanden (afname van 47.7% tot 16.6% voor behandeling met FOLFOX en van 44.9% tot 14.2% voor CAPOX).

De grootste winst voor 6 maanden therapie werd waargenomen in de subgroep van hoog-risico stadium III (T4 en/of N2 tumoren) bij behandeling met FOLFOX, maar deze winst bedroeg slechts 3.2% (64.7% versus 61.5%). Ter vergelijking: met CAPOX was het resultaat in deze subgroep respectievelijk 64.0% versus 64.1%. Er zijn nog geen gegevens over resultaten van de invloed van moleculaire markers en locatie van de primaire tumor.

Er is geen sluitende verklaring voor het verschil in uitkomst tussen behandeling met CAPOX en FOLFOX. Mogelijke voordelen van behandeling met CAPOX zijn een langere duur van behandeling met fluoropyrimidine en een hogere dosis-intensiteit van oxaliplatin gedurende het begin van de behandeling.

In 2 studies (TOSCA Iveson, 2018; SCOT Sobrero, 2018) waren ook patiënten met een hoog-risico stadium II carcinoom opgenomen: in TOSCA 1253 patiënten (waarvan 296 met een pT4 tumor) en in SCOT 1100 patiënten. De criteria voor hoog-risico waren in beide studies vrijwel gelijk. In TOSCA werd voornamelijk FOLFOX gebruikt (64% van de patiënten), in SCOT voornamelijk CAPOX (68%). In de SCOT studie had 18% van de patiënten een rectumcarcinoom, en werd er voor hoog-risico stadium II geen opgave gedaan voor het aandeel rectum versus coloncarcinomen.

Gezien het resultaat van IDEA van een beter effect voor een behandelingsduur van 3 maanden bij laag-risico stadium III dan bij hoog-risico stadium III, zou verwacht mogen worden dat een behandelingsduur van 3 maanden niet inferieur zou zijn aan een duur van 6 maanden. De resultaten van TOSCA bij hoog-risico stadium II zijn echter onverwacht: er was een absolute winst in 3-jaars recidief-vrije overleving voor behandeling van 6 ten opzichte van 3 maanden van 5.6% (HR 1.41, 1.05 tot 1.89), terwijl er in dezelfde studie geen significant verschil was bij stadium III (HR 1.07, 0.91 tot 1.26). Voor patiënten met een pT4N0 tumor was de HR 1.35 (0.83 tot 2.19). In de SCOT-studie was er echter wel een lagere HR voor hoog-risico stadium II ten opzichte van stadium III (resp. 0.988 (0.746 tot 1.31) versus 1.015 (0.909 tot 1.132)). Er is voor de uitkomst bij hoog-risico stadium II tumoren in de TOSCA-studie geen goede verklaring, maar deze resultaten zijn dus niet bevestigd in de SCOT-studie. In de SCOT-studie was 3 maanden behandeling met CAPOX, maar niet met FOLFOX, niet inferieur ten opzichte van 6 maanden behandeling. Mogelijk speelt het verschil in gebruik van CAPOX en FOLFOX een rol in de verschillende uitkomst van de TOSCA en SCOT-studies bij het hoog-risico stadium II coloncarcinoom.

Een kosten-effectiviteitsanalyse van de SCOT studie toonde dat behandeling met 3 maanden gepaard gaat met minder kosten en een (niet significante) winst van de kwaliteit van leven (Robles-Zurita, Br J Cancer, 2018).

Opmerkingen

1. In Nederland wordt de waarde van adjuvante therapie beoordeeld op het effect op de totale overleving, niet op ziekte-vrije overleving. Resultaten van eerdere adjuvante studies hebben nooit een winst in mediane OS getoond die groter was dan de winst in mediane DFS. De enige adjuvante studie bij het coloncarcinoom waarin dit niet het geval was is de NO16968 studie (CAPOX versus 5FU/LV) waarin het verschil in mediane 3-jaars DFS 4.4% bedroeg en in 7-jaars mediane OS 6%, beiden in het voordeel van CAPOX. In deze studie was er echter een verschil in de keuze van de fluoropyrimidine, en dit kan een rol hebben gespeeld (in de adjuvante studie monotherapie capecitabine versus 5FU/LV was capecitabine iets beter). Mogelijk speelt dit ook een rol bij de analyses CAPOX vs FOLFOX in IDEA. Dit alles maakt het onwaarschijnlijk dat de uitkomsten van de OS in IDEA tot andere conclusies zullen leiden, en is er geen reden om met aanpassing van de richtlijn te wachten tot de resultaten van OS bekend zijn.
2. In geen van de publicaties is vermeld welke TNM of AJCC stadiëring is gebruikt, maar meest waarschijnlijk zijn patiënten met micrometastasen (0,2 tot 2 mm) geclassificeerd als N1, en dus ook in de IDEA studie opgenomen. Er zijn geen gegevens over het percentage patiënten met micrometastasen in IDEA. In de meest recente 8^e editie van TNM worden patiënten met micrometastasen als N1 geclassificeerd, gezien hun slechte prognose op grond van recente gegevens (Sloothaak, 2017; Rhabari, 2012; Reggiani Bonetti, 2011; Mirkin, 2018). Hoewel de waarde van adjuvante chemotherapie bij patiënten met micrometastasen in regionale lymfeklieren formeel niet is aangetoond, lijkt een voordeel wel waarschijnlijk. Het advies is om ook deze categorie patiënten te behandelen met 3 maanden adjuvante chemotherapie.

	Non-inferiority 3 versus 6 mnd (HR tot 95% CI 1.12)	Non-inferiority bereikt	Absolute verschil 3-jaars DFS 3 versus 6 mnd
Totale studie	1.07 (1.00-1.15)	Nee	-0.9% (74.6% versus 75.5%)
T1-3 N1	1.01 (0.90-1.12)	Ja	-0.2% (83.1% versus 83.3%)
FOLFOX	1.10 (0.96-1.26)	Nee	-1.6% (81.9% versus 83.5%)
CAPOX	0.85 (0.71-1.01)	Ja	+1.9% (85.0% versus 83.1%)
T4 en/of N2	1.12 (1.03-1.23)	Nee	-1.7% geen data per arm
FOLFOX	1.20 (1.07-1.35)	Nee	-3.2% (61.5% versus 64.7%)
CAPOX	1.02 (0.89-1.17)	Nee	+0.1% 64.1% versus 64.0%

DPYD genotypering

DPYD*2A genotypering identificeert 25% van patiënten met een DPD deficiëntie, is sterk geassocieerd met ernstige toxiciteit van fluoropyrimidines, en leidt tot meer veilige behandeling, en is kosten-effectief (Deenen, 2016).

Prospectieve DPD genotypering is haalbaar in de dagelijkse praktijk, en DPD genotype-gebaseerde dosisreducties verhogen de patiënt-veiligheid van fluoropyrimidine therapie (Henricks, 2018).

Ouderen en/of kwetsbare patiënten

Er zijn meerdere studies gedaan naar de toegevoegde waarde van oxaliplatin aan een fluoropyrimidine bij de adjuvante behandeling van stadium III colon carcinoom (Hsiao, 2011; Sanoff,

2012; McCleary, 2013a; McCleary, 2013b); Kim, 2014; Van Erning, 2017; Brungs, 2018). Alle studies waren retrospectief van opzet, en verschilden sterk in het aantal patiënten (variërend van een paar honderd tot duizenden patiënten) en in afkapwaarde van leeftijd (65, 70, 75 en 80 jaar). De uitkomsten ten opzichte van jongere patiënten varieerden van het ontbreken van een toegevoegde waarde, een minder groot voordeel, tot een persisterend voordeel. Enkele studies waarin een winst werd waargenomen vermelden wel een hogere toxiciteit bij de oudere ten opzichte van de jongere patiënten. In al deze studies bedroeg de voorgenomen duur van adjuvante behandeling 6 maanden, en is de toxiciteit met de huidige duur van 3 maanden duidelijk minder. Samenvattend kan uit deze gegevens geen duidelijke conclusie ten aanzien van het gebruik van oxaliplatin in de adjuvante setting bij de oudere patiënt worden getrokken. Bij de oudere en/of kwetsbare patiënt dient de mogelijke winst van adjuvante chemotherapie afgewogen te worden tegen de mogelijke belasting van de behandeling, waarbij conditie en comorbiditeit belangrijkere criteria zijn dan leeftijd.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Hoogrisicoparameters stadium II

Retrospectieve, population-based studies laten wisselende resultaten zien voor de winst van adjuvante chemotherapie bij stadium II, hoog versus laag risico (Casadaban, 2016; Booth, 2016; O'Connor, 2011; McKenzie, 2011).

Analyse van 889 stadium II en III coloncarcinoom patiënten: pT4 heeft vergelijkbare slecht-prognostische waarde als positieve regionale lymfeklieren; differentiatiegraad en lymfevat invasie zijn bij stadium II prognostisch niet van belang (Snaebjornsson, 2014).

Analyse van 860 stadium II coloncarcinoom patiënten: alleen pT4 is geassocieerd met slechte prognose (Kim, 2015).

Retrospectieve analyse van 1286 patiënten met hoog-risico stadium II coloncarcinoom toont alleen voor pT4 stadium een consistente associatie van adjuvante chemotherapie met winst in recidief-vrije-, ziekte-specifieke, en totale overleving (OS: HR, 0.50, $p=0.02$) (Kumar, 2015).

Retrospectieve analyse van 1937 patiënten met stadium II pT4 laat overlevingswinst zien voor adjuvante chemotherapie (OS $p<0.001$; RFS $p=0.0008$) (Teufel, 2015)

Retrospectieve analyse van 4940 hoog-risico stadium II patiënten in NL liet alleen voor pT4 ($n=995$) een overlevingswinst zien (HR 0.43) voor adjuvante chemotherapie (Verhoeff, 2016).

Analyse van 5160 patiënten met stadium II coloncarcinoom liet zien dat adjuvante chemotherapie alleen geassocieerd was met een overlevingswinst bij pT4 als enige hoog-risico factor (HR 0.51) of bij pT4 in combinatie met andere hoog-risico factoren (HR 0.31) (Babcock 2018).

Beleid bij capecitabine-geïnduceerde toxiciteit

Bij de meerderheid van patiënten met ernstig handvoetsyndroom ten gevolge van capecitabine die verder behandeld worden met S-1 treedt een duidelijke verbetering of zelfs verdwijnen van de symptomen op (Kwakman, 2017). Coronairspasmen zijn een relatief zeldzame bijwerking van capecitabine en continue infusie van 5FU, maar zijn niet beschreven bij behandeling met S-1 (Kwakman, 2017). Hoewel de effectiviteit van S-1 in de adjuvante setting minder goed is onderzocht bij Westerse patiënten, en in een Aziatische studie niet non-inferior was ten opzichte van capecitabine bij adjuvante behandeling stadium III coloncarcinoom voor de 3-jaars DFS (met overigens vrijwel geen verschil in 3-jaars OS, (Hamaguchi, 2017)), weegt de eventueel iets mindere effectiviteit van S-1 niet op tegen het volledig moeten staken van de adjuvante behandeling met CAPOX. Cardiotoxiciteit treedt meestal al op tijdens de 1^e cyclus, handvoetsyndroom meestal pas

later waardoor S-1 in geval van HFS bij de duur van 3 maanden adjuvante therapie minder aan de orde is.

Literatuur

- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51. PubMed PMID: 15175436.
- André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, Scriva A, Hickish T, Tabernero J, Van Laethem JL, Banzi M, Maartense E, Shmueli E, Carlsson GU, Scheithauer W, Papamichael D, Möehler M, Landolfi S, Demetter P, Colote S, Tournigand C, Louvet C, Duval A, Fléjou JF, de Gramont A. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4176-87. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4238. Epub 2015 Nov 2. PubMed PMID: 26527776.
- Babcock BD, Aljehani MA, Jabo B, Choi AH, Morgan JW, Selleck MJ, Luca F, Raskin E, Reeves ME, Garberoglio CA, Lum SS, Senthil M. High-Risk Stage II Colon Cancer: Not All Risks Are Created Equal. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jul;25(7):1980-1985. doi: 10.1245/s10434-018-6484-8. Epub 2018 Apr 19. PubMed PMID: 29675762.
- Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2335-42. doi: 10.1001/jama.2011.749. Review. PubMed PMID: 21642686.
- Booth CM, Nanji S, Wei X, Peng Y, Biagi JJ, Hanna TP, Krzyzanowska MK, Mackillop WJ. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: Practice Patterns and Effectiveness in the General Population. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Jan;29(1):e29-e38. doi: 10.1016/j.clon.2016.09.001. Epub 2016 Sep 20. PubMed PMID: 27663601.
- Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, Creemers GJ, Punt CJ, van Oijen MG, Lemmens VE. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(17):2553-61. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.016. Epub 2015 Sep 7. PubMed PMID: 26360411.
- Brungs D, Aghmesheh M, de Souza P, Carolan M, Clingan P, Rose J, Ranson M. Safety and Efficacy of Oxaliplatin Doublet Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Stage III Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Sep;17(3):e549-e555. doi: 10.1016/j.clcc.2018.05.004. Epub 2018 May 31. PubMed PMID: 29861156.
- Casadaban L, Rauscher G, Aklilu M, Villenes D, Freels S, Maker AV. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. *Cancer*. 2016 Nov 15;122(21):3277-3287. doi: 10.1002/cncr.30181. Epub 2016 Jul 15. PubMed PMID: 27417445; PubMed Central PMCID: PMC5073024.
- Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, Smits PH, Rosing H, Mandigers CM, Soesan M, Beijnen JH, Schellens JH. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 20;34(3):227-34. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1325. Epub 2015 Nov 16. PubMed PMID: 26573078.
- Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010 Apr;46(6):1049-55. doi: 10.1016/j.ejca.2010.01.020. PubMed PMID: 20138505.
- Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(10):1890-6. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.018. Epub 2009 May 6. Review. PubMed PMID: 19427194.

- van Erning FN, Janssen-Heijnen ML, Creemers GJ, Pruijt JF, Maas HA, Lemmens VE. Recurrence-free and overall survival among elderly stage III colon cancer patients treated with CAPOX or capecitabine monotherapy. *Int J Cancer*. 2017 Jan 1;140(1):224-233. doi: 10.1002/ijc.30423. Epub 2016 Sep 22. PubMed PMID: 27615021.
- Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, Kim C, Taniyama Y, Kim SI, Choi HJ, Blackmon NL, Lipchik C, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Wolmark N, Paik S, Pogue-Geile KL. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res*. 2012 Dec 1;18(23):6531-41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0605. Epub 2012 Oct 8. PubMed PMID: 23045248; PubMed Central PMCID: PMC4273673.
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, Andre T, Iveson T. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1177-1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709. PubMed PMID: 29590544.
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465-71. doi: 10.1200/JCO.2010.33.6297. Epub 2011 Mar 7. PubMed PMID: 21383294.
- Hamaguchi T, Shimada Y, Mizusawa J, Kinugasa Y, Kanemitsu Y, Ohue M, Fujii S, Takiguchi N, Yatsuoka T, Takii Y, Ojima H, Masuko H, Kubo Y, Mishima H, Yamaguchi T, Bando H, Sato T, Kato T, Nakamura K, Fukuda H, Moriya Y. Capecitabine versus S-1 as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer (JCOG0910): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3, multicenter trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;3(1):47-56. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30297-2. Epub 2017 Oct 24. PubMed PMID: 29079411.
- Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, Creemers GJ, Baars A, Dezentjé VO, Imholz ALT, Jeurissen FJF, Portielje JEA, Jansen RLH, Hamberg P, Ten Tije AJ, Droogendijk HJ, Koopman M, Nieboer P, van de Poel MHW, Mandigers CMPW, Rosing H, Beijnen JH, Werkhoven EV, van Kuilenburg ABP, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Swen JJ, Gelderblom H, Cats A, Guchelaar HJ, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Oct 18. pii: S1470-2045(18)30686-7. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30686-7.(Epub ahead of print) PubMed PMID: 30348537.
- Hsiao FY, Mullins CD, Onukwugha E, Pandya N, Hanna N. Comparative effectiveness of different chemotherapeutic regimens on survival of people aged 66 and older with stage III colon cancer: a "real world" analysis using Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Sep;59(9):1717-23. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03501.x. Epub 2011 Aug 10. PubMed PMID: 21831168.
- Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, Cassidy J, Hollander NH, Tabernero J, Haydon A, Glimelius B, Harkin A, Allan K, McQueen J, Scudder C, Boyd KA, Briggs A, Waterston A, Medley L, Wilson C, Ellis R, Essapen S, Dhadda AS, Harrison M, Falk S, Raouf S, Rees C, Olesen RK, Propper D, Bridgewater J, Azzabi A, Farrugia D, Webb A, Cunningham D, Hickish T, Weaver A, Gollins S, Wasan HS, Paul J. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):562-578. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30093-7. PubMed PMID: 29611518; PubMed Central PMCID: PMC5883334.
- Kim CA, Spratlin JL, Armstrong DE, Ghosh S, Mulder KE. Efficacy and safety of single agent or combination adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon cancer: a Canadian cancer institute experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2014 Sep;13(3):199-206. doi: 10.1016/j.clcc.2014.06.002. Epub 2014 Jun 26. PubMed PMID: 25088184.
- Kim JE, Hong YS, Kim HJ, Kim KP, Lee JL, Park SJ, Lim SB, Park IJ, Kim CW, Yoon YS, Yu CS, Kim JC, Hoon KJ, Kim TW. Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II

- Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S630-7. doi: 10.1245/s10434-015-4807-6. Epub 2015 Aug 14. PubMed PMID: 26271397.
- Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, Woods R, Speers C, Cheung WY. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. *Cancer*. 2015 Feb 15;121(4):527-34. doi: 10.1002/cncr.29072. Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25332117.
- Kwakman JJM, Baars A, Boot H, Pruijt JFM, Winther SB, Pfeiffer P, Punt CJA. Tolerability of the oral fluoropyrimidine S-1 after hand-foot syndrome-related discontinuation of capecitabine in western cancer patients. *Acta Oncol*. 2017 Jul;56(7):1023-1026. doi: 10.1080/0284186X.2016.1278459. Epub 2017 Jan 19. PubMed PMID: 28102094.
- Kwakman JJM, Baars A, van Zweeden AA, de Mol P, Koopman M, Kok WEM, Punt CJA. Case series of patients treated with the oral fluoropyrimidine S-1 after capecitabine-induced coronary artery vasospasm. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:130-134. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.022. Epub 2017 Jun 15. PubMed PMID: 28623776.
- McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, O'Connell M, Twelves CJ, Saltz LB, Haller DG, Sargent DJ. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2600-6. doi: 10.1200/JCO.2013.49.6638. Epub 2013a Jun 3. PubMed PMID: 23733765; PubMed Central PMCID: PMC3699725.
- McCleary NJ, Odejide O, Szymonifka J, Ryan D, Hezel A, Meyerhardt JA. Safety and effectiveness of oxaliplatin-based chemotherapy regimens in adults 75 years and older with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2013b Mar;12(1):62-9. doi: 10.1016/j.clcc.2012.09.001. Epub 2012 Oct 24. PubMed PMID: 23102897; PubMed Central PMCID: PMC3802549.
- McKenzie S, Nelson R, Mailey B, Lee W, Chung V, Shibata S, Garcia-Aguilar J, Kim J. Adjuvant chemotherapy improves survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage II colon cancer. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5493-9. doi: 10.1002/cncr.26245. Epub 2011 Jun 20. PubMed PMID: 21692068.
- Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, Largiadèr CR, Jennings BA, Marinaki AM, Sanderson JD, Kleibl Z, Kleiblova P, Schwab M, Zanger UM, Palles C, Tomlinson I, Gross E, van Kuilenburg AB, Punt CJ, Koopman M, Beijnen JH, Cats A, Schellens JH. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1639-50. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00286-7. Epub 2015 Oct 23. Review. PubMed PMID: 26603945.
- O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, Smith MA. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3381-8. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3426. Epub 2011 Jul 25. PubMed PMID: 21788561; PubMed Central PMCID: PMC3164243.
- Rahbari NN, Bork U, Motschall E, Thorlund K, Büchler MW, Koch M, Weitz J. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 1;30(1):60-70. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9504. Epub 2011 Nov 28. Review. PubMed PMID: 22124103.
- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):247-57. PubMed PMID: 12867608; PubMed Central PMCID: PMC3584639.
- Robles-Zurita J, Boyd KA, Briggs AH, Iveson T, Kerr RS, Saunders MP, Cassidy J, Hollander NH, Tabernero J, Segelov E, Glimelius B, Harkin A, Allan K, McQueen J, Pearson S, Waterston A, Medley L, Wilson C, Ellis R, Essapen S, Dhadda AS, Hughes R, Falk S, Raouf S, Rees C, Olesen RK, Propper D, Bridgewater J, Azzabi A, Farrugia D, Webb A, Cunningham D, Hickish T, Weaver A,

- Gollins S, Wasan HS, Paul J. SCOT: a comparison of cost-effectiveness from a large randomised phase III trial of two durations of adjuvant Oxaliplatin combination chemotherapy for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2018 Nov;119(11):1332-1338. doi: 10.1038/s41416-018-0319-z. Epub 2018 Nov 13. PubMed PMID: 30420616.
- Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, McCleary NJ, Meyerhardt JA, Niland J, Kahn KL, Schymura MJ, Schrag D. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2624-34. doi: 10.1200/JCO.2011.41.1140. Epub 2012 Jun 4. PubMed PMID: 22665536; PubMed Central PMCID: PMC3412313.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1825. Epub 2010 May 24. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4664. PubMed PMID: 20498393; PubMed Central PMCID: PMC2903323.
- Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, Kim GP, Yothers G, Allegra C, Moore MJ, Gallinger S, Sargent DJ. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 8;103(11):863-75. doi: 10.1093/jnci/djr153. Epub 2011 May 19. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 2;103(21):1639. Kim, George P (added). PubMed PMID: 21597022; PubMed Central PMCID: PMC3110173.
- Sloothaak DAM, van der Linden RLA, van de Velde CJH, Bemelman WA, Lips DJ, van der Linden JC, Doornewaard H, Tanis PJ, Bosscha K, van der Zaag ES, Buskens CJ. Prognostic implications of occult nodal tumour cells in stage I and II colon cancer: The correlation between micrometastasis and disease recurrence. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug;43(8):1456-1462. doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.012. Epub 2017 May 5. PubMed PMID: 28576463.
- Snaebjornsson P, Coupe VM, Jonasson L, Meijer GA, van Grieken NC, Jonasson JG. pT4 stage II and III colon cancers carry the worst prognosis in a nationwide survival analysis. Shepherd's local peritoneal involvement revisited. *Int J Cancer*. 2014 Jul 15;135(2):467-78. doi: 10.1002/ijc.28676. Epub 2014 Jan 10. PubMed PMID: 24347179.
- Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, Di Bartolomeo M, Ronzoni M, Pella N, Scartozzi M, Banzi M, Zampino MG, Pasini F, Marchetti P, Cantore M, Zaniboni A, Rimassa L, Ciuffreda L, Ferrari D, Zagonel V, Maiello E, Barni S, Rulli E, Labianca R; TOSCA Investigators. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15):1478-1485. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2187. Epub 2018 Apr 5. PubMed PMID: 29620994.
- Sun Z, Adam MA, Kim J, Nussbaum DP, Benrashid E, Mantyh CR, Migaly J. Determining the Optimal Timing for Initiation of Adjuvant Chemotherapy After Resection for Stage II and III Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016 Feb;59(2):87-93. doi: 10.1097/DCR.0000000000000518. PubMed PMID: 26734965.
- Teufel A, Gerken M, Hartl J, Itzel T, Fichtner-Feigl S, Stroszczyński C, Schlitt HJ, Hofstädter F, Klinkhammer-Schalke M. Benefit of adjuvant chemotherapy in patients with T4 UICC II colon cancer. *BMC Cancer*. 2015 May 20;15:419. doi:10.1186/s12885-015-1404-9. PubMed PMID: 25985893; PubMed Central PMCID: PMC4451874.
- Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, Des Guetz G, Lécaillon C, Artru P, Sickersen G, Cauchin E, Sefrioui D, Boussaha T, Ferru A, Matysiak-Budnik T, Silvain C, Karayan-Tapon L, Pagès JC, Vernerey D, Bonnetain F, Michel P, Taïeb J, Zaanen A. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Feb 1;108(7). doi: 10.1093/jnci/djv438. Print 2016 Jul. PubMed PMID: 26839356.
- Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and

- elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3353-60. doi: 10.1200/JCO.2012.42.5645. Epub 2012 Aug 20. PubMed PMID: 22915656.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696-704. PubMed PMID: 15987918.
- Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VE, de Wilt JH, Pruijt JF. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. *Int J Cancer*. 2016 Jul 1;139(1):187-93. doi: 10.1002/ijc.30053. Epub 2016 Mar 12. PubMed PMID: 26914273.
- Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S, Costantino JP, Petrelli NJ, Wolmark N. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05. A baseline from which to compare modern adjuvant trials. *Ann Surg Oncol*. 2010 Apr;17(4):959-66. doi: 10.1245/s10434-009-0881-y. PubMed PMID: 20082144; PubMed Central PMCID: PMC2935319.
- Zaanan A, Shi Q, Taieb J, Alberts SR, Meyers JP, Smyrk TC, Julie C, Zawadi A, Tabernero J, Mini E, Goldberg RM, Folprecht G, Van Laethem JL, Le Malicot K, Sargent DJ, Laurent-Puig P, Sinicrope FA. Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):379-383. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2899. PubMed PMID: 28983557; PubMed Central PMCID: PMC5784452.

Bijlagen bij module 5.5

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Delayed adjuvant systemic therapy after surgery compared to early adjuvant systemic therapy after surgery for patients with a colon carcinoma (Des Guetz 2010)

Patient or population: patients with a colon carcinoma

Setting:

Intervention: delayed adjuvant systemic therapy after surgery

Comparison: early adjuvant systemic therapy after surgery

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Ne of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with early adjuvant systemic therapy after surgery	Risk with delayed adjuvant systemic therapy after surgery				
Overall survival (common cutoff delay (8 weeks))	Low		HR 1.20 (1.15 to 1.26) (Overall survival (common cutoff delay (8 weeks)))	13518 (8 non- randomised studies)	 MODERATE ^{a,b,c}	The group that received the early adjuvant systemic therapy was used as the reference group. Delayed systemic treatment after surgery (<8 weeks) results probably in a somewhat decreased overall survival compared to early systemic treatment after surgery.
	320 per 1.000	370 per 1.000 (358 to 385)				
Overall survival (various cutoff delay (4, 5, 6 or 8 weeks))	Low		HR 1.18 (1.13 to 1.23) (Overall survival (various cutoff delay (4, 5, 6 or 8 weeks)))	16552 (11 non- randomised studies)	 MODERATE ^{a,b}	The group that received the early adjuvant systemic therapy was used as the reference group. Delayed systemic treatment after surgery (various cutoff points (4/5/6/8 weeks)) results probably in a somewhat decreased overall survival compared to early systemic treatment after surgery.
	380 per 1.000	431 per 1.000 (417 to 445)				
Disease free survival (various cutoff delay (4, 5, 6, or 8 weeks))	Low		HR 0.98 (0.89 to 1.08) (Disease free survival (various cutoff delay (4, 5, 6, or 8 weeks)))	3925 (5 non- randomised studies)	 MODERATE ^{a,b}	The group that received the early adjuvant systemic therapy was used as the reference group. Delayed systemic treatment after surgery (various cutoff points (4/5/6/8 weeks)) does probably not result in a difference in disease-free survival compared to early systemic treatment after surgery.
	690 per 1.000	683 per 1.000 (647 to 718)				
Toxicity - not reported	-	-	-	-	-	
Costs - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

GRADE	Working	Group	grades	of	evidence
High certainty:	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect				
Moderate certainty:	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different				
Low certainty:	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect				
Very low certainty:	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect				

Explanations

- a. RoB was not assessed in the systematic review. It was not stated how confounders were taken in to account in the analyses (or that only adjusted/corrected results were used from the included studies).
- b. Although I^2 and χ^2 are not reported the authors state that there was no heterogeneity between studies. Confidence intervals overlap when eyeballing the analysis.
- c. Although the CI of the pooled estimate crosses a border of clinical decision (i.e. 1.25), this indicates that delaying the surgery is either similar or non-beneficial. However, this does not change the recommendation.

Summary of findings:

Specific DPYD mutants compared to DPYD wild-type for considering in patients with colon carcinoma with (planned) fluoropyrimidines treatment (Meulendijks 2015)

Patient or population: considering in patients with colon carcinoma with (planned) fluoropyrimidines treatment

Setting:

Intervention: specific DPYD mutants

Comparison: DPYD wild-type

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Ne of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with DPYD wild-type	Risk with specific DPYD mutants				
Toxicity (severe fluoropyrimidine-associated toxicity for DPYD c.1679T>G (mutant vs wild-type))	221 per 1.000	973 per 1.000 (460 to 1.000)	RR 4.40 (2.08 to 9.30)	5616 (5 observational studies) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATE a,b	DPYD c.1679T>G is probably a prognostic factor for fluoropyrimidine-related toxicity. The adjusted RR is reported (covariates were (if available): age, sex, fluoropyrimidine dose, renal function, treatment regimen).
Toxicity (severe fluoropyrimidine-associated toxicity for DPYD c.1236G.A/HapB3 (mutant vs wild-type))	218 per 1.000	346 per 1.000 (281 to 429)	RR 1.59 (1.29 to 1.97)	4261 (6 observational studies) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATE a	DPYD c.1236G.A/HapB3 is probably a prognostic factor for fluoropyrimidine-related toxicity. The adjusted RR is reported (covariates were (if available): age, sex, fluoropyrimidine dose, renal function, treatment regimen).
Toxicity (severe fluoropyrimidine-associated toxicity for DPYD c.1601G>A (mutant vs wild-type))	221 per 1.000	336 per 1.000 (190 to 596)	RR 1.52 (0.86 to 2.70)	3900 (5 observational studies) ¹	⊕○○○ VERY LOW a,b,c	We are unsure whether DPYD c.1601G>A is a prognostic factor for fluoropyrimidine-related toxicity. The adjusted RR is reported (covariates were (if available): age, sex, fluoropyrimidine dose, renal function, treatment regimen).
Toxicity (severe fluoropyrimidine-associated toxicity for DPYD*2A (mutant vs wild-type))	294 per 1.000	838 per 1.000 (515 to 1.000)	RR 2.85 (1.75 to 4.62)	5740 (7 observational studies) ¹	⊕⊕○○ LOW a,b	DPYD*2A could possibly be a prognostic factor for fluoropyrimidine-related toxicity. The adjusted RR is reported (covariates were (if available): age, sex, fluoropyrimidine dose, renal function, treatment regimen).

Toxicity (severe fluoropyrimidine-associated toxicity for DPYD c.2846A>T (mutant vs wild-type)) 313 per 1.000	947 per 1.000 (696 to 1.000)	RR 3.02 (2.22 to 4.10)	5894 (8 observational studies) ¹	 LOW ^{a,b}	DPYD c.2846A>T could possibly be a prognostic factor for fluoropyrimidine-related toxicity. The adjusted RR is reported (covariates were (if available): age, sex, fluoropyrimidine dose, renal function, treatment regimen).
Disease-free survival - not reported	-	-	-	-	
Overall survival - not reported	-	-	-	-	
Costs - not reported	-	-	-	-	
Quality of life - not reported	-	-	-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE	Working	Group	grades	of	evidence
High certainty:	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect				
Moderate certainty:	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different				
Low certainty:	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect				
Very low certainty:	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect				

Explanations

1. A cohort from one or more RCTs was included in this analyses. The inclusion criteria for the RCTs were generally broad and the RCTs had a moderate to large sample size.
- a. The used risk of bias tool did not assess blinding in care givers, outcome assessors, patients. The outcome is not as 'objective', since the toxicity was assessed and recorded according to the CTC-AE.
- b. Even though there was a considerable amount of heterogeneity, the present heterogeneity does not change the clinical decision.
- c. The confidence interval of the pooled estimates crosses one of the borders for clinical decision-making (i.e. the standard GRADE border of 1.25).

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 5.6 Follow-up na chirurgische resectie coloncarcinoom

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Algemeen

Maak per ziekenhuis en per patiënt duidelijk wie de follow-up coördineert.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

6. Primaire behandeling rectumcarcinoom

6.1 T1 invasief rectumcarcinoom in een poliep

Module 6.1.1 Aanvullende lokale excisie of rectumresectie na poliepectomie

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Zie af van chirurgische resectie bij poliepectomie van een goed of matig gedifferentieerd T1 carcinoom zonder (lymf)angio-invasie en een resectiemarge ≥ 1 mm.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.1.2 Follow-up na lokale behandeling T1 rectumcarcinoom

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Beoordeel het poliepectomie litteken na drie en vervolgens na zes maanden middels endoscopie. Daarna is de follow-up conform de Nederlandse richtlijn coloscopie surveillance.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.2.1 (Chemo)radiotherapie voorafgaand aan resectie voor vroeg rectumcarcinoom cT1-3 (MRF-)N0

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Beschouw voor het laag risico resectabel rectumcarcinoom (cT1-3N0, extramurale invasie tot ≤ 5 mm, afstand tot de MRF groter dan 1 mm) chirurgie volgens TME principe zonder neo-adjuvante radiotherapie als de standaard.

Geef geen postoperatieve (chemo)radiotherapie na TME chirurgie zonder voorbehandeling.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.2.2 (Chemo)radiotherapie voorafgaand aan resectie voor intermediair stadium rectumcarcinoom cT3cdN0 of cT1-3 (MRF-)N1

Introductie

Het intermediair stadium rectumcarcinoom wordt gedefinieerd als een tumor met een stadium cT3c-dN0M0 (extramurale invasie > 5 mm) of cT1-3(MRF-)N1M0 op basis van MRI. Een kort schema radiotherapie gevolgd door resectie enkele dagen nadien is al sinds enige jaren de standaardbehandeling voor deze groep tumoren in Nederland. De uiteindelijke keuze voor neoadjuvante radiotherapie is een afweging tussen de absolute risicoreductie in lokaal recidief en anderzijds de morbiditeit en functionele uitkomst. Uitgestelde resectie na een kort schema radiotherapie is een alternatief waarbij ook downstaging optreedt, wat relevant is vanwege de trend tot orgaansparende behandeling. Het optimale interval tussen kort schema radiotherapie en de resectie staat daardoor ter discussie.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Wat is de rol van neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij het intermediair stadium rectumcarcinoom (cT3c-dN0 of cT1-3 (MRF-) N1)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke indicaties zijn er voor (chemo)radiotherapie?
2. Welk bestralingsschema heeft de voorkeur?
3. Wat is het doelgebied van bestraling?
4. Wat is het optimale tijdsinterval tot chirurgische resectie?
5. Rol van neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij niet fitte/oudere patiënten?

Uitkomstmaten

- Kans op orgaansparende therapie: cCR, pCR.
- Radicaliteit van operatie.
- Perioperatieve complicaties.
- Locoregionale ziektevrije overleving.
- Lange termijn overleving.
- Functionele uitkomst (darmfunctie, blaasfunctie, seksuele functie)
- Kosten.

PICO(s)

PICO 1 (indicatie)

P: patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3c-dN0 of cT1-3 (MRF-) N1);

I: neoadjuvante (chemo)radiotherapie gevolgd door TME-chirurgie;

C: TME-chirurgie alleen;

O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 2 (bestralingsschema)

P: patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3c-dN0 of cT1-3 (MRF-) N1);

I: neoadjuvante chemoradiotherapie gevolgd door TME-chirurgie;

C: neoadjuvante radiotherapie gevolgd door TME-chirurgie;

O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 3 (doelgebied)

P: patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3c-dN0 of cT1-3 (MRF-) N1;
I: mesorectum alleen;
C: mesorectum en electieve kliergebieden;
O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 4 (tijdsinterval)

P: patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3c-dN0 of cT1-3 (MRF-) N1;
I: chirurgie > 6 tot 8 weken na kort schema radiotherapie;
C: chirurgie direct aansluitend aan kort schema radiotherapie;
O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 5 (niet fitte patiënten / ouderen)

P: niet fitte/oudere patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3c-dN0 of cT1-3 (MRF-) N1;
I: neoadjuvante (chemo)radiotherapie gevolgd door TME-chirurgie;
C: TME-chirurgie alleen;
O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

NICE guidelines (2011, revisie in 2014): kort schema radiotherapie met direct aansluitend chirurgie voor patiënten met intermediair risico rectumcarcinoom (cT3c-d (MRF-)N0 of N+ of EMVI+). Overweeg preoperatieve chemoradiotherapie met een interval om tumorrespons en downsizing voor de operatie mogelijk te maken voor patiënten met tumoren die op de grens liggen met de hoog risico tumoren.

ESMO clinical practice guidelines (Glynne-Jones, 2017) adviseren een kort schema radiotherapie (5x5 Gy) of chemoradiotherapie gevolgd door TME-chirurgie. De keuze is afhankelijk van de noodzaak tot regressie van de tumor voor radicale resectie bij patiënten met een intermediair risico rectumcarcinoom (cT3c-d of lage lokalisatie met bedreigde levator; cT3c-d (MRF-) mid rectum, cN1-N2 (extranodaal), EMVI+ of beperkte cT4aN0).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (indicatie):

Een meta-analyse door Chen (2015) bekijkt de rol van neoadjuvante radiotherapie (5x5 Gy) bij het resectabel rectumcarcinoom. Drie studies (n=2574) vergeleken neoadjuvante radiotherapie gevolgd door chirurgie met alleen chirurgie. Toevoeging van neoadjuvante radiotherapie verminderde het aantal lokale recidieven (HR = 0,48, 95% CI 0,40 tot 0,58). De invloed op de overleving was minimaal met een HR van 0,90 (95% BI 0,81 tot 1,00). Een verminderd aantal lokale recidieven (HR = 0,44, 95% CI 0,35 tot 0,56) was ook de conclusie uit de analyse van een 3-tal gerandomiseerde studies (n=3682) die neoadjuvante radiotherapie vergeleken met selectieve post-operatieve chemoradiotherapie. In deze laatste analyse werd echter geen invloed op de overleving gezien.

PICO 2 (bestralingsschema):

Er zijn meerdere meta-analyses gedaan naar de keuze tussen neoadjuvante radiotherapie of chemoradiotherapie. De eerder beschreven meta-analyse van Chen (2015) vergeleek ook het korte schema radiotherapie gevolgd door chirurgie met neoadjuvante chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie op basis van een 2-tal gerandomiseerde trials (n=638, TROG 01.04 en Polish trial). Er was geen statistisch

significant verschil in lokaal recidief of overleving tussen beide strategieën. Patiënten die een kort schema radiotherapie kregen hadden een lagere graad 3 of 4 acute aan de behandeling gerelateerde toxiciteit (OR 0.11, 95% CI 0.05 tot 0.22), terwijl er geen verschil in late toxiciteit werd waargenomen. Een uitgebreidere meta-analyse van Zhou (2014) komt tot dezelfde conclusie. Meer pathologische complete response (OR = 0.15, 95% CI 0.08 tot 0.28) en meer graad 3 tot 4 acute toxiciteit bij chemoradiatie (OR = 0.13, 95% CI 0.06 tot 0.28) zonder verschillen in oncologische uitkomsten.

PICO 3 (doelgebied):

Geen systematische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 4 (tijdsinterval):

Een systematische review door Bujko (2014) vergeleek neoadjuvante radiotherapie en aansluitend chirurgie met neoadjuvante radiotherapie en uitgestelde chirurgie (meestal 6 tot 8 weken na einde radiotherapie). Chirurgie aansluitend aan de radiotherapie gaf minder acute ernstige radiotherapie toxiciteit. Dit voordeel moet echter afgewogen worden tegen de toename van postoperatieve complicaties in de groep met onmiddellijk chirurgie in vergelijking met een interval. De pathologische complete respons (pCR) was ongeveer 10% hoger in de groep met interval tot chirurgie. Er waren geen verschillen in sfincter sparing hoeveelheid R0-resecties tussen de twee groepen. Tevens lijkt er geen verschil te zijn in oncologische uitkomsten.

PICO 5 (niet fitte patiënten/ ouderen):

Geen systematische reviews of meta-analyses beschikbaar.

Aanbevelingen

Overweeg voor patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom (cT3c-dN0 of cT1-3 (MRF-) N1) een kort schema radiotherapie (5x5 Gy) voorafgaand aan TME-chirurgie. Neem hierbij lokaal recidief, overleving, toxiciteit, kwetsbaarheid, comorbiditeit en functionele uitkomsten in overweging en bespreek dit met de patiënt.

Bespreek samen met patiënt de voor- en nadelen van een verlengd interval (> 4 tot 8 weken) tussen kort schema radiotherapie en chirurgie (gedeelde besluitvorming). Neem in ieder geval een toegenomen kans op acute radiotherapie toxiciteit, een lagere risico op postoperatieve complicaties en de mogelijkheid tot een eventuele orgaansparende behandeling bij een verlengd interval mee in de overwegingen.

Neem het mesorectum en de electieve kliergebieden para-iliacaal en presacraal mee in het bestralingsgebied. Gebruik voor het aangeven van deze doelgebieden de consensus richtlijn van het landelijk platform GE tumoren van de NVRO.

Overwegingen

Indicatie

Voor patiënten met een intermediair risico rectumcarcinoom is de winst van neoadjuvante radiotherapie vooral gelegen in het verminderen van de kans op het krijgen van een lokaal recidief. De absolute risicoreductie in deze groep is ongeveer 12% op 10 jaar. In de groep met een pathologisch stadium III in de TME trial lijkt er een overlevingswinst te zijn van ongeveer 10% op 10 jaar, maar het is onduidelijk hoe dit te extrapoleren valt naar preoperatieve patiënt selectie op basis van klinische stadiëring met MRI (van Gijn, 2011). Keerzijde van de beschreven winst door neoadjuvante radiotherapie is een verhoogd risico op perineale complicaties bij abdominoperineale resectie na neoadjuvante radiotherapie (Marijnen, 2002). Daarnaast zijn er verminderde functionele uitkomsten na neoadjuvante radiotherapie met TME chirurgie. Deze lagen vooral op het vlak van

meer fecale incontinentie, een hogere defecatiefrequentie en meer seksuele functiestoornissen zoals erectiestoornissen en vaginale droogte ten opzichte van bij behandeling met TME chirurgie alleen (Wiltink, 2014).

Bestralingsschema

Voor het primair resectabel rectumcarcinoom is vanuit de TME-studie 5x5 Gy radiotherapie, met kort interval tot chirurgie, de standaard geworden. Voor wat betreft het verschil tussen 5x5 Gy en chemoradiatie zijn er twee gerandomiseerde trials beschikbaar. In een studie met 312 patiënten met een T3-4 rectumcarcinoom was de acute radiotherapie geassocieerde morbiditeit hoger voor chemoradiatie dan voor 5x5 Gy (18% versus 3%; $p < 0,001$), met een vergelijkbaar risico op postoperatieve complicaties (27% versus 21%, $p = 0,27$), ernstige late toxiciteit (10% versus 7%; $p = 0,36$), zonder significante verschillen in lokale controle of overleving (Bujko, 2005 en 2006). In de TROG-studie waarin 326 patiënten met een T3N0-2 rectumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen 5x5 Gy en chemoradiatie, werd geen verschil in driejaars lokaal recidief (7,5% versus 4,4%; $p = 0,24$), 5-jaars algehele overleving (74% versus 70%; $p = 0,62$), chirurgische complicaties (53% versus 50%, $p = 0,68$) of late toxiciteit (Graad 3 tot 4: 5,8% versus 8,2%; $p = 0,53$) gevonden (Ngan, 2012; Ansari 2017). Verschillen werden wel gezien in acute graad > 2 toxiciteit, waarbij na chemoradiatie meer radiatiedermatitis (0% versus 6%, $p = 0,003$), proctitis (0% versus 4%, $p = 0,016$), misselijkheid (0% versus 3%, $p = 0,029$) vermoeidheid (0% versus 4%, $p = 0,016$) en diarree (1% versus 14%, $p < 0,001$) werd gezien.

Doelgebied

Op basis van data over lokale recidieven bij rectumcarcinomen die behandeld zijn zonder neoadjuvante therapie wordt sinds geruime tijd aanbevolen bij het intermediair stadium rectumcarcinoom het mesorectum en de interne iliacale en presacrale lymfekliergebieden mee te nemen in het bestralingsveld (Roels, 2006). De definities van deze gebieden zijn recent geupdate in een internationale consensus guideline (Valentini, 2016). Voor Nederland is er door het landelijk platform GE tumoren van de NVRO een landelijke consensus richtlijn opgesteld op basis van de eerder genoemde richtlijn van Valentini (2016). Hierin zijn beperkte aanpassingen gedaan aan het volume mesorectum wat bestraald wordt en enkele definities van kliergebieden aangepast waardoor het bestraalde volume over het algemeen kleiner wordt dan bij gebruik van de internationale richtlijn.

Tijdsinterval

De onderbouwing van het korte interval tot chirurgie na radiotherapie is beperkt, maar hierover zijn wel de meeste gerandomiseerde data beschikbaar. Vanwege de voordelen van downstaging en gemakkelijke logistiek na 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie wordt dit schema ook buiten trial verband in toenemende mate toegepast. De Stockholm III trial vergelijkt in een 3-armige studie 5x5 Gy met kort interval, 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie (4 tot 8 weken) en lang schema zonder chemotherapie met uitgestelde chirurgie (Erlandsson, 2017). Er werd 12,5% complete respons gevonden bij uitgestelde chirurgie (Pettersson, BJS 2010). Oncologische uitkomsten waren gelijkwaardig voor de 3 armen in de studie. Verschillen werden wel gezien op gebied van toxiciteit. Een lang interval na 5x5 Gy gaf significant meer hospitalisatie door acute radiotherapie toxiciteit (graad 3 tot 4) ten opzichte

van het schema met kort interval (<1% versus 7%; $p < 0.0001$). Het schema met lang interval daarentegen gaf minder kans op postoperatieve complicaties (53% versus 41%, $p < 0.001$). Naast kans op complete respons zijn logistieke aspecten en gelegenheid tot optimalisatie voor chirurgie (pre-habilitatie) mogelijke voordelen van uitgestelde chirurgie na een kort schema radiotherapie.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Ten aanzien van het interval tot chirurgie na kort schema radiotherapie is er op basis van Nederlandse data gekeken naar de kans op anastomose problemen wanneer de operatie langer of korter dan 4 dagen na het afronden van de radiotherapie plaatsvond (Sparreboom, 2018). In totaal werden 2131 patiënten bekeken waarvan 1055 < 4 dagen na radiotherapie werden geopereerd en 1076 na 4 dagen of meer. Incidentie van anastomose problemen was groter wanneer < 4 dagen na het einde van de radiotherapie werd geopereerd (10.1% voor < 4 dagen ten opzichte van 7.2% bij 4 dagen of meer, $p = 0.018$).

Een Nederlands cohort met stadium II/III rectumcarcinoom patiënten ≥ 75 jaar laat zien dat de lokale controle beter was wanneer patiënten kortdurend preoperatief bestraald werden ten opzichte van chirurgie allen (98% versus 94% lokale controle) (Maas, 2013). Er bleken echter meer postoperatieve complicaties in de bestraalde groep te zijn (58% versus 42%), wat vooral berustte op anastomose problemen en abcessen (16% versus 10%). Er werd geen verschil gezien in postoperatieve mortaliteit (8%). Patiënten met ernstige morbiditeit toonden meer postoperatieve complicaties en een hogere 30-dagen mortaliteit dan patiënten zonder co-morbiditeit (58% versus 43% en 10% versus 3% respectievelijk).

Literatuur

- Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, Mackay J, Burmeister B, Ackland S, Heriot A, Joseph D, McLachlan SA, McClure B, Ngan SY. Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg.* 2017 May;265(5):882-888. doi: 10.1097/SLA.0000000000001987. PubMed PMID: 27631775.
- Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, Oledzki J, Bebenek M, Kryj M; Polish Colorectal Study Group. Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs chemoradiation. *Colorectal Dis.* 2005 Jul;7(4):410-6. PubMed PMID: 15932569.
- 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 Oct;93(10):1215-23. PubMed PMID: 16983741.
- Bujko K, Partycki M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 × 5 Gy): immediate versus delayed surgery. *Recent Results Cancer Res.* 2014;203:171-87. doi: 10.1007/978-3-319-08060-4_12. Review. PubMed PMID: 25103005.
- Chen C, Sun P, Rong J, Weng HW, Dai QS, Ye S. Short Course Radiation in the Treatment of Localized Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2015 Jun 9;5:10953. doi: 10.1038/srep10953. PubMed PMID: 26055266; PubMed Central PMCID: PMC4460726.
- Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermarck B, Radu C, Johansson H, Machado M, Hjern F, Hallböök O, Syk I, Glimelius B, Martling A. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre,

- randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):336-346. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4. Epub 2017 Feb 10. PubMed PMID: 28190762.
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D;ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. PubMed PMID: 28881920.
- Maas HA, Lemmens VE, Nijhuis PH, de Hingh IH, Koning CC, Janssen-Heijnen ML. Benefits and drawbacks of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer patients aged 75 years and older. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Oct;39(10):1087-93. doi: 10.1016/j.ejso.2013.07.094. Epub 2013 Aug 16. PubMed PMID: 23958151.
- Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoepanu C, Zalcborg J, Mackay J. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3827-33. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9597. Epub 2012 Sep 24. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):399. PubMed PMID: 23008301.
- Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, De Neve W. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):1129-42. Epub 2006 Jun 5. PubMed PMID: 16750329.
- Sparreboom CL, Wu Z, Lingsma HF, Menon AG, Kleinrensink GJ, Nuyttens JJ, Wouters MW, Lange JF; Dutch ColoRectal Audit Group. Anastomotic Leakage and Interval between Preoperative Short-Course Radiotherapy and Operation for Rectal Cancer. *J Am Coll Surg.* 2018 Aug;227(2):223-231. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.034. Epub 2018 Mar 31. PubMed PMID: 29609024.
- Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, Chiloire G, Coco C, Das P, Fanfani F, Joye I, Kachnic L, Maingon P, Marijnen C, Ngan S, Haustermans K. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2016 Aug;120(2):195-201. doi: 10.1016/j.radonc.2016.07.017. Epub 2016 Aug 12. PubMed PMID: 27528121.
- van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):575-82. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3. Epub 2011 May 17. PubMed PMID: 21596621.
- Wiltink LM, Chen TY, Nout RA, Kranenbarg EM, Fiocco M, Laurberg S, van de Velde CJ, Marijnen CA. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer.* 2014 Sep;50(14):2390-8. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.020. Epub 2014 Jul 21. PubMed PMID: 25060825.
- Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, Li B. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2014 Dec;23(4):211-21. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.003. Epub 2014 Oct 29. Review. PubMed PMID: 25466851.

Bijlagen bij module 6.2.2

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Neoadjuvant (chemo)radiation followed by TME surgery compared to TME surgery alone for Patients with an intermediate rectal carcinoma (cT3c-dN0 or cT1-3 MRF- N1) (Chen 2015)

Patient or population: Patients with an intermediate rectal carcinoma (cT3c-dN0 or cT1-3 MRF- N1)

Setting:

Intervention: neoadjuvant (chemo)radiation followed by TME surgery

Comparison: TME surgery alone

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with TME surgery alone	Risk with neoadjuvant (chemo)radiation followed by TME surgery				
Local recurrence	Mean prevalence from included study (19.8%)		HR 0.48 (0.40 to 0.58) (Local recurrence)	2516 (3 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c}	Neoadjuvant (chemo)radiation followed by TME surgery probably reduces the risk for local recurrence in patients with an intermediate rectal carcinoma when compared to TME surgery alone.
	198 per 1.000	100 per 1.000 (84 to 120)				
Overall survival	Mean prevalence from included studies		HR 0.90 (0.81 to 1.00) (Overall survival)	2574 (3 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,d}	Neoadjuvant (chemo)radiation followed by TME surgery probably does not reduce or increase the overall survival of patients with an intermediate rectal carcinoma when compared to TME surgery alone.
	533 per 1.000	496 per 1.000 (460 to 533)				
cCR - not reported	-	-	-	-	-	
pCR - not reported	-	-	-	-	-	
Radicality of procedure - not reported	-	-	-	-	-	
peri-operative complications - not reported	-	-	-	-	-	
Costs - not reported	-	-	-	-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

GRADE	Working	Group	grades	of	evidence
High certainty:	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect				
Moderate certainty:	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different				
Low certainty:	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect				
Very low certainty:	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect				

Explanations

a. Authors state in the methods and results sections that hazard ratios were calculated. In the meta-analysis a peto odds ratio was used.

b. The used quality appraisal tool does not consider blinding of participants, incomplete data, and selective outcome reporting. Furthermore, a total quality score is given which obscures the domains for where the risk of bias was rated high or low in the included studies.

c. Not rated down for inconsistency, although there was moderate statistical heterogeneity (χ^2 p=0.14, I^2 =48%). Confidence intervals partially overlap and the statistical heterogeneity does not seem to influence the decision.

d. Not rated down for inconsistency, although there was statistical heterogeneity (Chi² p=0.01, I²=77%). Confidence intervals narrowly overlap and the heterogeneity does not seem to influence the decision.

Summary of findings:

Preoperative neoadjuvant radiation therapy followed by TME compared to preoperative neoadjuvant chemoradiation therapy followed by TME for Patients with an intermediate rectal carcinoma (cT3c-dN0 or cT1-3 MRF- N1) (Zhou 2014)

Patient or population: Patients with an intermediate rectal carcinoma (cT3c-dN0 or cT1-3 MRF- N1)

Setting:

Intervention: preoperative neoadjuvant radiation therapy followed by TME

Comparison: preoperative neoadjuvant chemoradiation therapy followed by TME

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with preoperative neoadjuvant chemoradiation therapy followed by TME	Risk with preoperative neoadjuvant radiation therapy followed by TME				
Local recurrence	97 per 1.000	88 per 1.000 (54 to 143)	RR 0.91 (0.56 to 1.48)	640 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a	Neoadjuvant radiation therapy might not reduce or increase the risk of local recurrence in patients with an intermediate rectal carcinoma when compared to neoadjuvant chemoradiation therapy.
Disease-free survival	411 per 1.000	383 per 1.000 (317 to 461)	RR 0.93 (0.77 to 1.12)	664 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	Neoadjuvant radiation therapy probably does not reduce or increase the disease-free survival in patients with an intermediate rectal carcinoma when compared to neoadjuvant chemoradiation therapy.
Overall survival	330 per 1.000	314 per 1.000 (251 to 393)	RR 0.95 (0.76 to 1.19)	664 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	Neoadjuvant radiation therapy probably does not reduce or increase the overall survival in patients with an intermediate rectal carcinoma when compared to neoadjuvant chemoradiation therapy.
pCR rate	151 per 1.000	11 per 1.000 (3 to 32)	RR 0.07 (0.02 to 0.21)	635 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	Neoadjuvant radiation therapy probably reduces the pCR rate in patients with an intermediate rectal carcinoma when compared to neoadjuvant chemoradiation therapy.
cCR - not reported	-	-	-	-	-	
Radicality of procedure - not reported	-	-	-	-	-	
Post-operative complications - not reported	-	-	-	-	-	
Costs - not reported	-	-	-	-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. The confidence interval of the pooled effect crosses both the 0.75 and 1.25 borders of clinical decision making.
b. Does not meet the optimal information size

Summary of findings:

Delayed surgery (>6-8 weeks after short course radiotherapy) compared to immediate surgery (directly after short course radiotherapy) for patients with a cT3c-dN0 or cT1-3 (MRF-) rectal carcinoma (Bujko 2014)

Patient or population: patients with a cT3c-dN0 or cT1-3 (MRF-) rectal carcinoma

Setting:

Intervention: delayed surgery (>6-8 weeks after short course radiotherapy)

Comparison: immediate surgery (directly after short course radiotherapy)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with immediate surgery (directly after short course radiotherapy)	Risk with delayed surgery (>6-8 weeks after short course radiotherapy)				
pCR (% pathological complete response)	Two RCTs reported the proportion of pathological complete response. One RCT observed 0.4% pCR in the immediate surgery group compared to 9.8% pCR in the delayed surgery group (no p-value reported in the SR). The second RCT reported 0% pCR in the immediate surgery group compared to 10% in the delayed surgery group (p=0.003).			644 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	Delayed surgery could possibly result in a higher proportion of pCR compared to immediate surgery.
Radicality of procedure (% of R1 + R2 resections)	In two RCTs the proportion of R1 and R2 resections were combined and reported. The first RCT observed a proportion of 7% of R1 and R2 resections combined in both the immediate and delayed surgery group (no p-value reported in the SR). The other RCT reported 16% R1 and R2 resections combined in the immediate surgery group compared to 8% in the delayed surgery group (p=0.24).			644 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	Delayed surgery might possibly not reduce the proportion of R1 and R2 procedures compared to immediate surgery.
post-operative complications (% post-operative complications)	One RCT reported post-operative complications. When all post-operative complications were combined, the proportion of post-operative complications was 52.5% in the immediate surgery group compared to 39.4% in the delayed group (p=0.01). Severe post-operative complications were 11.1% in the immediate surgery group, compared to 9.8% in the delayed surgery group (p=0.132).			154 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	Delayed surgery could possibly somewhat decrease the proportion of post-operative complications compared to immediate surgery.
local recurrence (% local recurrence)	In one RCT the proportion of local recurrences was observed to be 2% in the immediate surgery group compared to 10% in the delayed surgery group (no p-value reported in the SR).			154 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	Delayed surgery might possibly increase the number of local recurrences compared to immediate surgery
Long-term survival (5-year overall survival)	One RCT reported the 5-year survival. In the immediate surgery group 63% survived at 5 years, while 73% survived in the delayed surgery group (p=0.24).			154 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	Delayed surgery might somewhat increase the proportion of patients surviving 5 years (overall survival) compared to immediate surgery.

Locoregional disease-free survival - not reported	-	-	-	-
cCR - not reported	-	-	-	-
Costs - not reported	-	-	-	-

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE	Working	Group	grades	of	evidence
High certainty:	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect				
Moderate certainty:	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different				
Low certainty:	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect				
Very low certainty:	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect				

Explanations

- No mention of blinding of any kind (e.g. personnel, outcome assessors, care providers, patients) in one trial, while the other mentioned that patients and care providers were not blinded. One trial had unclear random sequence generation reported in the manuscript, although in another publication of the same RCT it was reported that computer generated randomisation lists were used. One trial had unclear allocation concealment.
- Does not meet optimal information size.
- No mention of blinding of any kind (e.g. personnel, outcome assessors, care providers, patients), unclear allocation concealment, unclear if ITT was followed
- Unclear allocation concealment. Blinding is thought not to be a problem for this outcome. Unclear if ITT was followed.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 6.2.3 Lokaal gevorderd rectumcarcinoom

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Beschouw voor het hoog risico en lokaal vergevorderd rectumcarcinoom (cT2-3 met afstand tot de MRF kleiner of gelijk aan 1 mm of cT4, en/of hoge mate van waarschijnlijk op 4 of meer positieve lymfklieren binnen het mesorectum of positieve lymfklieren buiten het mesorectum op basis van MRI) neo-adjuvante chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie als de standaard.

Gebruik als chemoradiotherapie een schema met een dosis van 45 tot 50 Gy (in fracties van 1,8 tot 2 Gy) met orale chemotherapie (capecitabine 825 tot 1.000 mg/m² bid gedurende 5 tot 7 dagen per week gedurende de gehele radiotherapie).

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

Laat de afstand tot de MRF van de primaire tumor leidend zijn in de indicatiestelling voor neo-adjuvante therapie, en niet de afstand van een eventuele pathologische klier tot de MRF.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt

Literatuur

Volgt.

Module 6.2.4 Re-stadiëring na (chemo)radiotherapie voor rectumcarcinoom

De module is in ontwikkeling en wordt verwacht te worden opgeleverd voor de hierna eerstvolgende richtlijnupdate.

6.3 Chirurgie rectumcarcinoom

Module 6.3.1.1 Uitgebreidheid van de resectie rectumcarcinoom

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Overweeg bij distaal gelegen tumoren een laag anterieure resectie, eventueel zelfs intersfincterisch resectie, als een tumorvrije distale marge met een CRM van meer dan 1 mm verkregen kan worden.

Laat resectie van het distale mesorectum achterwege bij proximaal gelegen rectumcarcinomen als een distale marge van 5 cm aangehouden wordt (partiële mesorectale excisie of PME).

Baseer de keuze voor een Abdomino Perineale Resectie (APR), Laag Anterieure Resectie (LAR) of intersfincterische resectie bij behandeling van het rectumcarcinoom op:

- een preoperatieve analyse van de tumorhoogte;
- het T-stadium (bij distale tumoren);
- de relatie met de omliggende structuren zoals het sfinctercomplex en de m. levator ani;
- de co-morbiditeit;
- de leeftijd van de patiënt;
- de preoperatieve sfincterfunctie;
- de distale begrenzing van het bestralingsveld (sfincter al dan niet gespaard);
- de voorkeur van de patiënt.

Zet de TME dissectie niet tot op de bekkenbodem voort bij een APR voor een distaal rectumcarcinoom, maar pas een extralevatoire techniek toe.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.1.2 Reconstructieve procedures na resectie rectumcarcinoom

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Overweeg bij distaal gelegen tumoren een laag anterieure resectie, eventueel zelfs intersfincterisch resectie, als een tumorvrije distale marge met een CRM van meer dan 1 mm verkregen kan worden.

Laat resectie van het distale mesorectum achterwege bij proximale gelegen rectumcarcinomen als een distale marge van 5 cm aangehouden wordt (partiële mesorectale excisie of PME).

Baseer de keuze voor een Abdomino Perineale Resectie (APR), Laag Anterieure Resectie (LAR) of intersfincterische resectie bij behandeling van het rectumcarcinoom op:

- een preoperatieve analyse van de tumorhoogte;
- het T-stadium (bij distale tumoren);
- de relatie met de omliggende structuren zoals het sfinctercomplex en de m. levator ani.

Zet de TME dissectie niet tot op de bekkenbodem voort bij een APR voor een distaal rectumcarcinoom, maar pas een extralevatoire techniek toe.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.2 Laparoscopische chirurgie rectum

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt.

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Neem het besluit tot eventuele conversie bij voorkeur vroeg in de procedure, aangezien reactieve conversie geassocieerd lijkt met een slechtere uitkomst.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.3 Continuïteitsherstel, deviërend stoma

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Indien vanuit oncologisch en technisch perspectief de sfincter kan worden gespaard, bepaal dan om wel of geen continuïteitsherstel uit te voeren op basis van:

- de co-morbiditeit;
- de leeftijd van de patiënt;
- de preoperatieve sfincterfunctie;
- de distale begrenzing van het bestralingsveld (sfincter al dan niet gespaard);
- de voorkeur van de patiënt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

6.3.4 Peri-operatieve zorg rectumcarcinoom

Module 6.3.4.1 Preoperatieve screening en prehabilitatie rectumcarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.4.2 Preoperatieve geriatrische screening rectumcarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.4.3 Preoperatieve interventies ter preventie LARS

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.4.4 Preventie postoperatieve wondinfectie rectumcarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.4.5 Versneld postoperatief herstel programma (ERAS) rectumcarcinoom

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Pas een enhanced recovery after surgery (ERAS) programma toe voor optimale perioperatieve zorg bij electieve rectumresecties.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.4.6 Geriatrische medebehandeling rectumcarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.4.7 Postoperatieve revalidatie rectumcarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.3.4.8 Tromboseprofylaxe rectumcarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.4 Intraoperatieve radiotherapie primair rectumcarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.5 Adjuvante systemische therapie rectumcarcinoom

De module is in ontwikkeling en wordt verwacht te worden opgeleverd voor de hierna eerstvolgende richtlijnupdate.

Module 6.6 Follow-up na chirurgische resectie rectumcarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

6.7 Rectumsparende behandeling

Module 6.7.1 Primaire locale excisie

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Neem rectumsparende behandeling van een rectumcarcinoom alleen na volledige stadiëring in een regionaal multidisciplinair oncologisch overleg in overweging, als alternatief voor radicale TME, met minder bewijs voor lange termijn oncologische veiligheid. Daarbij is aanwezige expertise een voorwaarde.

Overweeg bij een klinisch beoordeeld laag risico T1 rectumcarcinoom (diameter kleiner dan 3 tot 4 cm, goed tot matig gedifferentieerd, geen lymfangioinvasie) lokale excisie zonder neo-adjuvante therapie.

Voer lokale excisie van een rectumtumor uit door middel van een endoscopische techniek (transanale endoscopische microchirurgie (TEM) of transanale minimaal invasieve chirurgie (TAMIS). Deze technieken hebben de voorkeur boven een conventionele transanale excisie (TAE).

Voer aanvullende radicale chirurgie uit indien na lokale excisie van een rectumafwijking een hoog risico T1 (slecht gedifferentieerd en/of lymfangioinvasie en/of tumorvrije marge < 1 mm / inconclusieve resectiemarges) of T2 wordt gevonden. Overweeg radiotherapie voorafgaand aan de completerende TME chirurgie bij twijfel over de uiteindelijke radicaliteit.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur
Volgt.

Module 6.7.2 Locale behandeling kleine tumorrest na neoadjuvante (chemo)radiotherapie

Introductie

Neoadjuvante (chemo)radiotherapie met een klinisch goede respons heeft een ontwikkeling van orgaansparende behandeling ingezet. Het vermijden van de morbiditeit van radicale rectumchirurgie met een goede oncologische en functionele uitkomst is hierbij het doel. Indien er klinisch een kleine tumorrest aanwezig is na (chemo)radiotherapie, en er geen aanwijzingen zijn voor pathologische lymfklieren op beeldvorming, is er een mogelijkheid voor lokale behandeling door middel van lokale excisie of additionele lokale radiotherapie (endoluminale brachytherapie /contacttherapie). Bij lokale excisie kan de pathologische respons worden vastgesteld, waarbij deze nogal eens afwijkt van de klinische respons.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Is er een plaats voor lokale excisie of lokaal aanvullende radiotherapie (additionele boost of contacttherapie) indien er na (chemo)radiotherapie voor rectumcarcinoom een kleine tumorrest aanwezig is; wat zijn de selectiecriteria, en wat is de optimale timing van deze interventie?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat zijn de oncologische uitkomsten van lokale excisie van een kleine tumorrest na (chemo)radiotherapie in vergelijking met TME?
2. Wat is de morbiditeit en functionele uitkomst van lokale excisie na (chemo)radiotherapie in vergelijking met TME?
3. Wat zijn de oncologische uitkomsten van aanvullende lokale radiotherapie na uitwendige (chemo)radiotherapie in vergelijking met TME?
4. Wat zijn de morbiditeit en functionele uitkomsten van aanvullende lokale radiotherapie na uitwendige (chemo)radiotherapie in vergelijking met TME?

Uitkomstmaten

- lokoregionaal recidief;
- algehele overleving;
- morbiditeit;
- functionele uitkomst.

PICO(s)

PICO1 (deelvraag 1 en 2 uitkomsten na lokale excisie na (chemo)radiotherapie)

P: patiënten met rectumcarcinoom die neoadjuvante (chemo)radiotherapie hebben ondergaan met een goede klinische respons maar waarbij een kleine tumorrest resteert;

I: lokale excisie van kleine tumorrest;

C: TME chirurgie;

O: lokoregionaal recidief, overall survival, morbiditeit, functionele uitkomst.

PICO 2 (deelvraag 3 en 4 uitkomsten na aanvullende lokale radiotherapie na uitwendige (chemo)radiotherapie)

P: patiënten met rectumcarcinoom die neoadjuvante (chemo)radiotherapie hebben ondergaan met een goede klinische respons maar waarbij een kleine tumorrest resteert;

I: aanvullende lokale radiotherapie;

C: TME;

O: lokoregionaal recidief, overall survival, morbiditeit, functionele uitkomst.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE richtlijn zegt niets over lokale behandeling na radio-en of chemotherapie. De synopsis van gepubliceerde richtlijnen van de European Society of Coloproctology geeft de volgende consensus statements (Borstlap, 2017):

- lokale excisie van het litteken na chemoradiotherapie kan een alternatief zijn voor TME chirurgie indien het een ypT0-1 tumor betreft, maar wel met strikte follow-up. Ten aanzien van aanvullende lokale radiotherapie worden geen aanbevelingen gedaan.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (uitkomsten na lokale excisie)

Het systematisch review van Shaikh laat zien dat lokale excisie na neoadjuvante chemoradiotherapie gepaard gaat met hogere kans op lokaal recidief in vergelijking met completerende rectumresectie (OR 1.29 NS) maar de 10-jaars overall survival en 5-jaars ziektevrije overleving zijn gelijk (Shaikh, 2015). Er zijn geen vergelijkende studies geïnccludeerd met primaire TME als controle interventie.

Het review van Hallam (2016) bevat geen vergelijkende studies. Gerapporteerde lokaal recidief percentages afhankelijk van het ypT stadium zijn: voor alle $\geq$ ypT1 22%, ypT0 4%, ypT1 12%, ypT2 24%, ypT3 60% na een mediane follow-up van 54 maanden. Ziektevrijoverleving in ypT0 tumoren was 95% en voor ypT1 tumoren 68%. Voor andere ypT categorieën was er onvoldoende data beschikbaar (Hallam, 2016).

Er zijn geen systematische reviews over morbiditeit of functionele uitkomst van lokale excisie ten opzichte van de gekozen controle interventies.

Hallam (2016) beschrijft een gepoolde morbiditeit van lokale excisie na chemo-radiotherapie van 23% waarbij vooral naad dehiscentie en rectale pijn op de voorgrond staan. De morbiditeit is hoger dan van een primaire lokale excisie die rond de 13% ligt (Shaikh, 2015).

PICO 2 (uitkomsten na aanvullende lokale radiotherapie)

Er is geen systematische review beschikbaar over dit onderwerp.

Aanbevelingen

Verricht orgaansparende behandeling van het rectumcarcinoom bij voorkeur in studieverband of binnen de (inter)nationale multicenter prospectieve registraties.

Overweeg pas 3 maanden na afronding van de (chemo)radiotherapie een lokale excisie als alternatief voor TME chirurgie indien nog een klinische verdenking op een kleine tumorrest aanwezig is, daarbij in acht nemend dat dit een eventuele completerende TME bemoeilijkt en met meer morbiditeit gepaard gaat.

Voer een completerende TME uit als na lokale excisie van de kleine tumorrest na (chemo)radiotherapie de snijvlakken irradicaal zijn of bij een $>$ ypT1 stadium.

Overweeg aanvullende lokale radiotherapie bij een patiënt die door kwetsbaarheid inoperabel is en een endoluminale tumorrest heeft na neoadjuvante (chemo)radiotherapie, waarbij de behandeling gericht is op lokale controle.

Overwegingen

Het systematische review van Smith (2017) stelt vast dat de huidige studies over locale excisie na neoadjuvante (chemo)radiotherapie van matige kwaliteit zijn. De TME chirurgie is welomschreven en

de kwaliteitseisen zijn gedefinieerd. Ten aanzien van de lokale excisie zijn er geen standaarden beschreven over bijvoorbeeld techniek of histologische verslagleggen (Smith 2017).

De GRECCAR 2 studie (Rullier, 2017) heeft patiënten met een T2-3N0-1 die neoadjuvante chemoradiotherapie ondergingen en een goede klinische response vertoonden, gerandomiseerd tussen lokale excisie en TME. De 3-jaars oncologische uitkomsten waren aan elkaar gelijk en er werd geen voordeel voor wat betreft morbiditeit en functionele uitkomsten gezien na lokale excisie. Bij 20% werd na de lokale excisie een ypT0 tumor gevonden waarbij lokale excisie achterwege had kunnen blijven. Het grote aantal completerende TME's na lokale excisie, wat achteraf niet altijd nodig bleek, gingen met veel morbiditeit gepaard (46%).

Bewijs voor aanvullende lokale radiotherapie na neoadjuvante (chemo)radiotherapie is schaars. Aanvullende radiotherapie in de vorm van contacttherapie is een techniek die vooral in Frankrijk sporadisch toegepast werd bij patiënten met een verhoogd operatierisico (Gerard, 2007; Frin, 2017). Sun Myint (2018) beschreef een serie van 83 patiënten met een tumorrest < 3 cm na neoadjuvante chemoradiotherapie. De patiënten waren 'unfit for surgery' of zagen om andere redenen af van chirurgie. Contacttherapie boost (90 Gy) bij kleine tumorrest 4 tot 8 weken na neoadjuvante chemoradiatie resulteerde in een klinisch complete response van 64%. Lokaal recidief trad bij 11% op en de 5-jaars overleving was 46%. Rijkmans (2017) beschreef een cohort van 38 patiënten inoperabele patiënten die hoge dosis endorectale brachytherapie 6 weken na uitwendige radiotherapie ondergingen. Dit resulteerde in 61% klinisch complete response. Na 2 jaar was de lokale progressie vrije overleving en algehele overleving respectievelijk 42% en 63%. (Rijkmans, 2017).

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

De CARTS-studie includeerde patiënten met een distaal cT1-3N0-1 rectumcarcinoom. (Verseveld, 2015). Bij goede response na chemoradiotherapie werd lokale excisie verricht. 47 patiënten ondergingen TEM waarbij in 30 patiënten een ypT0-1N0 tumor werd gezien. Gedurende follow-up werd 1 lokaal recidief gezien na ypT1 en 3 na ypT2 bij patiënten die aanvullende TME hadden geweigerd. De 5-jaars lange termijn resultaten (Stijns, 2018) laten een lokaal recidief kans zien van 7.7.% en een ziektevrije overleving van 82%. Na chemoradiotherapie en lokale excisie werd door 50% 'major' Low-anterior resection syndrome (LARS) gerapporteerd, en nog eens 28% had 'minor' LARS.

Literatuur

- Borstlap WAA, van Oostendorp SE, Klaver CEL, Hahnloser D, Cunningham C, Rullier E, Bemelman WA, Tuynman JB, Tanis PJ; research committee of the European Society of Coloproctology. Organ preservation in rectal cancer: a synopsis of current guidelines. *Colorectal Dis.* 2017 Nov 14. doi: 10.1111/codi.13960. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29136328.
- Frin AC, Evesque L, Gal J, Benezery K, François E, Gugenheim J, Benizri E, Château Y, Marcié S, Doyen J, Gérard JP. Organ or sphincter preservation for rectal cancer. The role of contact X-ray brachytherapy in a monocentric series of 112 patients. *Eur J Cancer.* 2017 Feb;72:124-136. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.007. Epub 2016 Dec 24. PubMed PMID: 28027515.
- Gerard JP, Chapet O, Ortholan C, Benezery K, Barbet N, Romestaing P. French experience with contact X-ray endocavitary radiation for early rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007 Nov;19(9):661-73. Epub 2007 Sep 5. Review. PubMed PMID: 17822887.
- Hallam S, Messenger DE, Thomas MG. A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit? *Dis Colon Rectum.* 2016 Oct;59(10):984-97. doi: 10.1097/DCR.0000000000000613. Review. PubMed PMID: 27602930.
- Rijkmans EC, Cats A, Nout RA, van den Bongard DHJG, Ketelaars M, Buijsen J, Rozema T, Franssen JH, Velema LA, van Triest B, Marijnen CAM. Endorectal Brachytherapy Boost After External Beam Radiation Therapy in Elderly or Medically Inoperable Patients With Rectal Cancer: Primary

- Outcomes of the Phase 1 HERBERT Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul 15;98(4):908-917. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.033. Epub 2017 Jan 20. PubMed PMID: 28366579.
- Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, Faucheron JL, Jafari M, Portier G, Meunier B, Silezniew I, Prudhomme M, Marchal F, Pocard M, Pezet D, Rullier A, Vendrely V, Denost Q, Asselineau J, Doussau A. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):469-479. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5. Epub 2017 Jun 7. PubMed PMID: 28601342.
- Shaikh I, Askari A, Ourû S, Warusavitarne J, Athanasiou T, Faiz O. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Jan;30(1):19-29. doi: 10.1007/s00384-014-2045-1. Epub 2014 Nov 4. Review. PubMed PMID: 25367179.
- Smith FM, Ahad A, Perez RO, Marks J, Bujko K, Heald RJ. Local Excision Techniques for Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: What Are We Doing? *Dis Colon Rectum*. 2017 Feb;60(2):228-239. doi: 10.1097/DCR.0000000000000749. Review. PubMed PMID: 28059920.
- Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, Nagtegaal ID, Nuyttens JJME, van Meerten E, Tanis PJ, de Hingh IHJ, van der Schelling GP, Acherman Y, Leijtens JWA, Bremers AJA, Beets GL, Hoff C, Verhoef C, Marijnen CAM, de Wilt JHW; CARTS Study Group. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg*. 2018 Oct 10. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30304338.
- Sun Myint A, Smith FM, Gollins S, Wong H, Rao C, Whitmarsh K, Sripadam R, Rooney P, Hershman M, Pritchard DM. Dose Escalation Using Contact X-ray Brachytherapy After External Beam Radiotherapy as Nonsurgical Treatment Option for Rectal Cancer: Outcomes From a Single-Center Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Mar 1;100(3):565-573. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.022. Epub 2017 Oct 20. PubMed PMID: 29229327.
- Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, van Meerten E, Punt CJ, de Hingh IH, Nagtegaal ID, Nuyttens JJ, Marijnen CA, de Wilt JH; CARTS Study Group. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg*. 2015 Jun;102(7):853-60. doi: 10.1002/bjs.9809. Epub 2015 Apr 2. PubMed PMID: 25847025.

Bijlagen bij module 6.7.2

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Local excision after partial response compared to TME in patients with a rectal carcinoma after radio and/or chemotherapy (Hallam 2016)

Patient or population: patients with a rectal carcinoma after radio and/or chemotherapy

Setting:

Intervention: local excision after partial response

Comparison: TME

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with TME	Risk with local excision after partial response				
Local recurrence after local excision	Local recurrence after local excision (no comparison) was pooled and reported per tumor stage: ypT0 (n=277, local recurrence = 4.0% (95%CI: 1.9-6.9%)), ypT1 (n=82, local recurrence = 21.1% (95%CI: 6.3-19.4%)), ypT2 (n=83, local recurrence = 23.6% (95%CI: 13-36.1%)), ypT3 (n=23, local recurrence = 59.6%), and >ypT0 (n=239, local recurrence = 21.9% (95%CI: 15.9-28.5%)). Adding up the reported number of patients in each tumor stage did not always result in the number of patients reported in the pooled analysis. Median follow-up ranged from 15 to 87 months.			516 (16 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	We are unsure of the effects of local excision on the local recurrence.
Overall survival after local excision	Long-term overall survival (no timeframe specified) was reported in 9 studies (no comparison) for local excision. Percentages of overall survival varied between 72% and 91.5%, where the study reporting 91.5% overall survival included patients that underwent radical surgery in de survival rate as well. median follow-up times ranged from 15 months to 115 months (1 study did not report the median follow-up time).			316 (9 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	We are unsure of the effects of local excision on the overall survival.
Morbidity after local excision	Morbidities after local excision (no comparison) were pooled and reported. Overall morbidity was 22.3% (n=649, 95%CI: 15.1-30.4%) in 16 studies. Morbidities were further specified in suture line dehiscence (9.9% (95%CI: 4.8-16.7%) in 9 studies), bleeding (3.7% (95%CI: 21.5.8%) in 7 studies), rectal pain (9.9% (95%CI: 5.1-16%) in 5 studies), incontinence (6% (95%CI: 2.0-12.6) in 4 studies), rectal stenosis (3.8% (95%CI: 1.7-6.8) in 5 studies), and other morbidities (4.7% (95%CI: 3.1-6.6%) in 11 studies).			649 (15 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	We are unsure of the effects of local excision on morbidity.
Functional outcomes – not reported				-	-	-

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Risk of bias was assessed with the MINORS-tool. However this tool does not consider domains of possible (controlling for) confounding. Therefore no assessment was made of possible confounding in the included observational studies. The MINORS composite score was given, obscuring the scoring of the domains within the tool. Scores varied from 8-20 (whereas 16 points is the maximum for non-comparative observational studies and 24 points is the maximum for comparative observational studies), possibly indicating a high to medium risk of bias depending on the score on certain domains (which was obscured). The reported number of patients in each column of the table may or may not add up to the reported total number of patients in each column.

b. There was no comparator intervention taken in to account in the analyses

Summary of findings:

Local excision compared to TME (radical surgery) in patients with a rectal carcinoma after radio and/or chemotherapy (Shaikh 2015)

Patient or population: patients with a rectal carcinoma after radio and/or chemotherapy

Setting:

Intervention: local excision

Comparison: TME (radical surgery)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with TME (radical surgery)				
Local recurrence	83 per 1.000	OR 1.29 (0.72 to 2.31)	1301 (7 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	We are unsure of the effects of local excision on the local recurrence compared to TME surgery.
Overall survival (10-year OS)	790 per 1.000	OR 0.96 (0.38 to 2.43)	585 (4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	We are unsure of the effects of local excision on the overall survival compared to TME surgery.
Morbidity - not reported	-	-	-	-	
Functional outcomes - not reported	-	-	-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. No mentioning of controlling for confounders and blinding of any kind. The used risk of bias tool does not consider domains covering confounding and blinding.

b. Confidence interval of the pooled estimate crosses both of the standard GRADE clinical decision borders (i.e. 0.75 and 1.25)

c. No mentioning of controlling for confounders of any kind. The used risk of bias tool does not consider domains covering confounding.

d. The 'event' was survival. Absolute numbers in the meta-analysis (i.e. the absolute number of events per study) were calculated from survival outcomes (e.g. by actuarial overall survival). The text in the article referred to the meta-analysis as 10-year survival, however it is unclear whether all included studies reported the 10-year survival (i.e. with a 10-year follow-up, although the study period was 10 years), therefore uncertainty increases. DFS data may have been used in this analysis, however this is only informative when recurrence certainly leads to death (almost) directly thereafter.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 6.7.3 Watch & wait na preoperatieve therapie met resectie als aanvankelijke intentie

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.7.4 Follow-up na rectumsparende behandeling

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Verricht gedurende de follow-up na lokale excisie van een rectumcarcinoom de eerste 2 tot 3 jaar endoscopische inspectie van het litteken en MRI bekken met intervallen van 3 tot 6 maanden, naast de standaard follow-up gericht op afstandsmetastasen en de surveillance coloscopie.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 6.8 Locoregionaal recidief rectumcarcinoom

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt

Literatuur

Volgt.

7. Gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

7.1 Lokale therapie bij metastasen

Module 7.1.1 Levermetastasen

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Voer een partiële leverresectie uit indien voldaan aan de criteria voor resectabiliteit.

Geef niet standaard perioperatieve of adjuvante chemotherapie bij primair resectabele levermetastasen.

Hanteer de volgende criteria voor resectabiliteit:

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

Indien er primair onvoldoende leverparenchym zou overblijven na resectie zou inductie systemische therapie en/of vena-porta embolisatie en/of "two-stage" resecties moeten worden overwogen.

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

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

Overweeg gelijktijdig opereren van de primaire tumor en synchrone metastasen alleen na zorgvuldige selectie en bij voldoende beschikbare expertise bij patiënten met synchrone levermetastasen.

Opereer zo parenchymsparend mogelijk.

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

Pas lokale thermale ablatie toe in combinatie met resectie om bij geselecteerde patiënten lokale behandeling mogelijk te maken.

Pas percutane lokale thermale ablatie toe als lokale behandeling bij patiënten met colorectale levermetastasen die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie door hoge leeftijd, comorbiditeit, een ongunstige locatie van de laesie voor resectie of een geschiedenis van uitgebreide abdominale chirurgie.

MW ablatie is mogelijk een goed alternatief voor RFA, met name bij tumor lokalisaties waarbij een negatief effect van grote bloedvaten is te verwachten (heatsink).

Overweeg radio-embolisatie als salvage therapie bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever. In een vroegere fase is de waarde ten opzichte van palliatieve systemische therapie onvoldoende bekend.

Overweeg stereotactische radiotherapie voor patiënten met irresectabele colorectale levermetastasen waarbij de ligging voor RFA ongunstig is.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 7.1.2 Longmetastasen

Introductie

Geen actuele aanbevelingen.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 7.1.3 Peritoneaal metastasen

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Selecteer patiënten met peritoneale metastasen van colorectale origine voor cytoreductieve chirurgie (CR) en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) die voldoen aan de volgende selectiecriteria:

- de ziekte breidt zich tot maximaal 5 van de 7 regio's in de buik uit;
- een adequate cytoreductie kan plaatsvinden;
- er zijn geen systemische metastasen (CT-thorax – abdomen).

Laat de primaire tumor in situ indien peritoneale metastasen per toeval worden aangetroffen tijdens exploratie en een patiënt in aanmerking lijkt te komen voor CR en HIPEC.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 7.1.4 Overige metastasen

Introductie

Geen actuele aanbevelingen.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 7.2 Locale behandeling bij recidief metastase na locale behandeling

Introductie

Geen actuele aanbevelingen.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 7.3 Systemische therapie bij niet lokaal behandelbare metastasen

Module 7.3.1 Inductiebehandeling bij niet lokaal behandelbare metastasen

De module is in ontwikkeling en wordt verwacht te worden opgeleverd voor de hierna eerstvolgende richtlijnupdate.

Module 7.3.2 Systemische behandeling bij permanent irresectabele metastasen

Deze module is ontwikkeling.

Module 7.3.3 Symptomatische behandeling bij permanent irresectabele metastasen

Deze module is in ontwikkeling.

8. Nazorg en nacontrole

Module 8.1 Signalering en behandeling van de gevolgen van colorectaal carcinoom

Introductie

Geen actuele aanbevelingen.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 8.2.1 Darmfunctiestoornissen na rectumcarcinoom behandeling

Introductie

Darmfunctiestoornissen na sfinctersparende TME komen frequent voor en worden geduid als het 'low-anterior resection syndrome' (LARS). Het ontstaan van LARS is multifactorieel waarbij sfincter dysfunctie, afname van sensatie in het anale kanaal, afwezigheid van de rectoanale inhibitie reflex en afname van capaciteit van het rectum reservoir een rol spelen. LARS omvat een breed scala aan functionele symptomen zoals:

- evacuatie problemen;
- toegenomen defecatie frequentie;
- nachtelijke defecatie;
- 'urgency';
- incontinentie (feces/flatus);
- clustering (snel opeenvolgende defaecaties);
- onvermogen om te discrimineren tussen flatus en feces.

De prevalentie van LARS na rectumresectie met anastomose wordt geschat op 65% en is geassocieerd met radiotherapie en hoogte van de tumor (Croese, 2018). Vanzelfsprekend heeft LARS een negatieve invloed op de kwaliteit van leven na behandeling van het rectumcarcinoom.

Momenteel is er geen eenduidige definitie van LARS en daardoor is er een grote variatie in de rapportage van functionele uitkomsten na rectumchirurgie. Ook kunnen symptomen van LARS voorkomen na uitsluitend (chemo)radiotherapie (Watch & Wait beleid), of na lokale excisie met of zonder perioperatieve radiotherapie.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvragen

1. Welke behandelmogelijkheden zijn er voor LARS?
2. Welke vragenlijst is geschikt voor het vastleggen van LARS?
3. In welke mate correspondeert LARS met type behandeling ?

Uitkomstmaten

Functionele uitkomsten, Quality of Life.

PICO(s)

PICO 1

P: patiënten met rectumcarcinoom die sfincter sparende behandeling hebben ondergaan;
I: behandeling LARS (medicamenteus, bekkenbodempfysiotherapie, retrograde of antegrade irrigatie, sacrale zenuw stimulatie);
C: best supportive care;
O: QoL, functionele uitkomsten.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Er zijn geen richtlijnen beschikbaar.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1

Een recent systematische review laat zien dat fysiotherapie bij 383 patiënten na TME chirurgie een verbetering geeft in functionele uitkomsten voornamelijk gemeten met de Wexner Incontinence Scale (WIS). Bewijs voor duur, moment van de behandeling en precieze omschrijving van de therapie ontbreekt. (Dalskas, 2018) Ramage et al. tonen een 74.4% succes percentage aan van sacrale

zenuwstimulatie (SNS) uitgedrukt in WIS hetgeen vergelijkbaar is met het succes van SNS van de gehele populatie patiënten met fecale incontinentie (Ramage, 2014). Een derde mogelijkheid voor de behandeling van LARS is transanale (retrograde) irrigatie. Dalskas (2018) beschrijft slechts 3 studies waarbij verbeterde continentie werd gezien.

Aanbevelingen

Bespreek preoperatief de mogelijke gevolgen van rectumcarcinoom behandeling op de darmfunctie.

Evalueer anorectale functie na sfinctersparende behandeling met behulp van de LARS-score op 6 en 12 maanden na herstel van continuïteit.

Zet loperamide, bulkvormers, (transanale) bekkenfysiotherapie, en transanale irrigatie in als ondersteunende behandeling bij LARS.

Spreek binnen het team af wie de evaluatie en begeleiding van LARS verricht.

Biedt sacrale zenuwstimulatie alleen aan in studieverband.

Overwegingen

Keuze vragenlijst voor vaststellen van darmdysfunctie

Het narratieve review van Chen (2015) geeft een overzicht van de instrumenten die gebruikt worden om anorectale functie uit te drukken. De EORTC QLQ-29, Fecal Incontinence Quality of Life Scale (FIQL) Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) zijn veelgebruikt maar niet geschikt voor functie evaluatie omdat ze evalueren wat de invloed van functie is op QoL en niet de functie zelf. Fecale incontinentie vragenlijsten zoals WIS, St. Mark's Incontinence Score en Fecal Incontinence Severity Index worden veelvuldig gebruikt om anorectale functie na rectumchirurgie te evalueren. Incontinentie is slechts een onderdeel van LARS en derhalve zijn deze 3 scores niet geschikt om de complexiteit van LARS in kaart te brengen. De Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Bowel Function Instrument (MSKCC BFI) en de Low Anterior Resection Syndrome Score (LARS-score) waarbij de MSKCC BFI uitgebreid is en de LARS-score beknopter is zijn ontwikkeld om anorectale functie te evalueren. Beide scores meten meerdere aspecten van LARS en worden als beste PROM's beschouwd voor de inventarisatie van LARS. De LARS-score geeft 3 uitslagen (no LARS, minor LARS, major LARS) hetgeen makkelijk is voor klinisch gebruik en is tevens gevalideerd in Nederland (Hupkens, 2018).

Behandelingsmodaliteiten en volgorde

Hoewel niet met uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing, wordt veelal een stapsgewijze aanpak van LARS gepropageerd. Gestart wordt met dieetaanpassingen, bulkvormers en loperamide. Hieraan kan bekkenbodempysiotherapie als volgende stap worden toegevoegd, en de waarde hiervan wordt in een Nederlandse RCT onderzocht. Bij onvoldoende effect kan retrograde irrigatie worden overwogen bij patiënten die hiervoor gemotiveerd zijn. Internationaal wordt ook wel gebruik gemaakt van Chait catheters in het coecum ten behoeve van antegrade irrigatie. SNS wordt in Nederland sporadisch toegepast. Als er een blijvende onacceptabele impact is van LARS op de kwaliteit van leven kan een permanent stoma worden overwogen.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Hoewel de LARS-score niet gevalideerd is na lokale excisie of wait&see traject na chemoradiatie wordt hij ook bij deze patiënten categorie gebruikt als 'best available' score. Hupkens (2017) heeft laten zien dat majors LARS voorkomt na chemoradiatie gevolgd door een wait&see traject bij 30%

van de patiënten. (Hupkens, 2017). Chemoradiatie gevolgd door TEM in een rectumsparend regime leidt tot 50% major LARS (Stijns, 2018).

Literatuur

- Chen TY, Emmertsen KJ, Laurberg S. What Are the Best Questionnaires To Capture Anorectal Function After Surgery in Rectal Cancer? *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2015;11:37-43. Review. PubMed PMID: 25663833; PubMed Central PMCID: PMC4317515.
- Croese AD, Lonie JM, Trollope AF, Vangaveti VN, Ho YH. A meta-analysis of the prevalence of Low Anterior Resection Syndrome and systematic review of risk factors. *Int J Surg.* 2018 Aug;56:234-241. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.06.031. Epub 2018 Jun 22. Review. PubMed PMID: 29936195.
- Dulskas A, Smolskas E, Kildusiene I, Samalavicius NE. Treatment possibilities for low anterior resection syndrome: a review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2018 Mar;33(3):251-260. doi: 10.1007/s00384-017-2954-x. Epub 2018 Jan 8. Review. PubMed PMID: 29313107.
- Hupkens BJP, Breukink SO, Olde Reuver Of Briel C, Tanis PJ, de Noo ME, van Duijvendijk P, van Westreenen HL, Dekker JWT, Chen TYT, Juul T. Dutch validation of the low anterior resection syndrome score. *Colorectal Dis.* 2018 Oct;20(10):881-887. doi: 10.1111/codi.14228. Epub 2018 May 16. PubMed PMID: 29679514.
- Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, Berbee M, Melenhorst J, Beets-Tan RG, Beets GL, Breukink SO. Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study. *Dis Colon Rectum.* 2017 Oct;60(10):1032-1040. doi: 10.1097/DCR.0000000000000862. PubMed PMID: 28891846.
- Ramage L, Qiu S, Kontovounisios C, Tekkis P, Rasheed S, Tan E. A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis.* 2015 Sep;17(9):762-71. doi: 10.1111/codi.12968. Review. PubMed PMID: 25846836.
- Stijns RCH, de Graaf EJ, Punt CJA, Nagtegaal ID, Nuyttens JJME, van Meerten E, Tanis PJ, de Hingh IHJ, van der Schelling GP, Acherman Y, Leijtens JWA, Bremers AJA, Beets GL, Hoff C, Verhoef C, Marijnen CAM, de Wilt JHW; CARTS Study Group. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg.* 2018 Oct 10. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30304338.

Bijlagen bij module 8.2.1

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Medicine, pelvic floor rehabilitation, retrograde/antegrade irrigation, sacral nerve stimulation compared to best supportive care for patients with a rectal carcinoma after a sphincter preserving procedure (Dulskas 2018)

Patient or population: patients with a rectal carcinoma after a sphincter preserving procedure

Setting:

Intervention: medicine, pelvic floor rehabilitation, retrograde/antegrade irrigation, sacral nerve stimulation

Comparison: best supportive care

Outcomes	Impact	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Functional outcomes (for pelvic floor rehabilitation)	Six observational studies (n=383 in total) assessed some form of pelvic floor rehabilitation by using incontinence scores (Wexner incontinence scale (WIS), Modified Cleveland incontinence score (MCIS), Vaizey score) or functional scores (FACT-C). Various elements and combinations of pelvic floor rehabilitation were reported: pelvic floor muscle training (including Kegel exercises), biofeedback, pelviperineal kinesiotherapy, volumetric rehabilitation, rectal balloon training, and electrostimulation. Dulskas 2015 reported the before-after treatment effects from the included studies. There were studies with no comparison (3 studies; before-after treatment effect; (WIS: 12.3 (SD: 5.3) vs 4.9 (SD: 3.9), $p < 0.05$), (WIS: 13 (SD: 5.2) vs 8.4 (SD: 6), $p = 0.001$) and (WIS: 10.3 (SD: 2) vs 7.8 (SD: 2.6), $p = 0.001$; Vaizey score: 13.2 (SD: 2.2) vs 10.6 (SD: 2.3))), radiotherapy + pelvic floor rehabilitation vs pelvic floor rehabilitation alone (1 study; before-after treatment effects in both groups: (MCIS in radiotherapy group: 7.4 (SD: 2.2) vs 8.1 (SD: 3.6), $p < 0.001$) and (MCIS in pelvic floor rehab. only: 8.6 (SD: 2.8) vs 10.5 (SD: 4.4))), or pelvic floor rehabilitation vs no rehabilitation (2 studies; between group differences after treatment; (WIS in muscle training + rectal balloon training vs no rehabilitation: 8.3 (range 2-14) vs 9.9 (range: 5-17), $p = 0.1$) and (FACT-C in Kegel exercises vs no rehabilitation: 66 (SD: 11) vs 49 (SD: 11))).	383 (6 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW a,b,c	We are unsure of the effects of pelvic floor rehabilitation on functional outcomes in patients with a rectal carcinoma after a sphincter preserving procedure.
Quality of life (for pelvic floor rehabilitation)	Two studies registered the quality of life. The first study measures quality of life with both the SF-36 and the FIQL (Fecal Incontinence Quality of Life) with a sample of n=22 in the pelvic floor rehabilitation group and n=24 in the control group. No significant differences were found in any of the SF-36 subscales, except for the mental component score (48.3 (SD: 7.1) vs 42.7 (SD: 8.6), favoring the rehabilitation group, $p = 0.02$). The only significant difference in the FIQL instrument was on the 'depression/self-perception' scale (3.2 (SD: 0.6) vs 2.6 (SD: 0.7), favoring the rehabilitation group, $p = 0.005$). The second study used the FACT-C, a Chinese version of the FACIT instrument, in a sample of n=11 in both the exercise and non-exercise group. No significant differences were found in any of the FACT-C subscales, however a significant difference was seen in the total score (66.27 (SD: 11.98) vs 49.06 (SD: 19.28), favoring the exercise group, $p = 0.038$).	68 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW c,d	We are unsure of the effects of pelvic floor rehabilitation on the quality of life in patients with a rectal carcinoma after a sphincter preserving procedure.

Functional outcomes (for sacral nerve stimulation)	The systematic reviews included seven observational studies and reported the before-after treatment effects on the Wexner incontinence scale (WIS) or with the LARS-score. From the included studies, 5 studies found a significant difference in before-after treatment scores (WIS: 16.3 vs 4.5, $p<0.05$, $n=4$ / WIS: 19.2 vs 6.2, $p<0.01$, $n=15$ / WIS: 15.5 vs 5.5, $p<0.005$, $n=4$ / WIS: 18.2 vs 6, $p<0.01$, $n=9$ / WIS: 17.7 vs 4.6, $p<0.05$; LARS-score: 36.9 vs 14.4, $p<0.05$, $n=11$) while 2 studies did not find significant differences or did not report the p-value (WIS: 17 vs 2, no p-value, $n=1$ / WIS: 13 vs 5, no p-value, $n=7$).	51 (7 observational studies)	    VERY LOW a,c,e	We are unsure of the effects of sacral nerve stimulation on functional outcomes in patients with a rectal carcinoma after a sphincter preserving procedure.
Quality of life (for sacral nerve stimulation)	Six observational studies described the before-after treatment effect on quality of life. One study used the FICL questionnaire ($n=5$, all patients improved on all subscales, no p-values reported), three studies used the ASCRS QoL questionnaire ($n=4$ before and $n=5$ after, significant improvements in all subscales, $p<0.01$ / $n=2$, no improvements, n p-values reported / $n=1$, all subscales improved up to 18 months, no p-values reported), two studies used the SF-36 ($n=2$, all subscales improved except for 'bodily pain', no p-value reported / $n=4$, improvements on all subscales for all patients, no p-values reported), and one study used the EQ-5D ($n=9$, generic score: 0.42 vs 0.74, $p<0.01$; VAS: 20 vs 90, $p<0.01$).	17 (6 observational studies)	    VERY LOW c,d,e	We are unsure of the effects of sacral nerve stimulation on the quality of life in patients with a rectal carcinoma after a sphincter preserving procedure.
Functional outcomes (for retrograde or anterograde irrigation)	Three studies described the before-after treatment effects of transanal irrigation. One study ($n=14$) used the Cleveland Incontinence Score (CIS) and found a score of 17 (before) and 5 (after), $p<0.01$. The second study ($n=26$) used the Williams' score (Ws) and observed scores of 4.5 (before) and 1.7 (after), $p<0.01$. The last of the three studies found improvement of symptoms in all patients ($n=10$), however did not use the CIS or Ws instruments and did not report p-values.	50 (3 observational studies)	    VERY LOW a,c,e	We are unsure of the effects of retrograde/antegrade irrigation on functional outcomes in patients with a rectal carcinoma after a sphincter preserving procedure.
Quality of life (for retrograde or anterograde irrigation)	One study ($n=14$) described the before-after treatment quality of life using the ASCRS QoL instrument (Lifestyle (median, range): 2(1-3) vs 3 (3-4), $p<0.001$ / Coping/behaviour: 2 (1-3) vs 4 (2-4), $p<0.001$ / Depression/self-perception: 1 (1-3) vs 3 (3-4), $p<0.001$ / Embarrassment: 2 (1-3) vs 4 (3-4), $p<0.001$) and the SF-36 (mental component (median, range): 46 (35-55) vs 55(45-60), $p<0.01$ / Physical component: 55 (41-60) vs 56 (49-62), $p=0.3$ / other subscales not reported).	14 (1 observational study)	    VERY LOW c,d,e	We are unsure of the effects of retrograde/antegrade irrigation on the quality of life in patients with a rectal carcinoma after a sphincter preserving procedure.
Functional outcomes (for medicinal treatments)	One study was included that observed the effect of Ramosetron (5-HT3 antagonist) in a before-after treatment design ($n=25$, 1 month follow-up). The mean Wexner Incontinence scale score was 12.3 (before) compared to 9.3 (after), $p<0.01$. The mean urgency grade was 2.3 (before) and decreased to 1.2 after 1 month, $p<0.01$. Furthermore, the mean number of defecations per day were 10.8 (before) and 5.7 (after), $p<0.01$.	25 (1 observational study)	    VERY LOW c,d,e	We are unsure of the effects of medicinal treatment on functional outcomes in patients with a rectal carcinoma after a sphincter preserving procedure.
Quality of life (for medicinal treatments) - not reported		-	-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. The Jadad scale was used to assess cohort studies. No cohort had blinding (e.g. outcome assessors, care providers, patients). No mention of controlling for confounders.
- b. No direct comparisons with best supportive care are described. Interventions described as pelvic floor rehabilitation are heterogeneous in components.
- c. Optimal information size is not met.
- d. No mention of blinding, no mention of controlling for confounders
- e. No direct comparisons with best supportive care are described.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 8.2.2 Blaasfunctiestoornissen

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Vraag gericht dysfunctioneren op het gebied van het urineren na rectumchirurgie uit zodat mogelijke oorzaken achterhaald kunnen worden.

Overweeg verwijzing naar een uroloog ten behoeve van aanvullende diagnostiek en mogelijke ondersteunende behandelingen.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 8.2.3 Seksuele functiestoornissen

Introductie

De aanbevelingen in deze module zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2014.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Aanbevelingen

Besprek seksueel dysfunctioneren na de behandeling voor een rectumcarcinoom in de preoperatieve fase met de patiënt, ook in het kader van fertiliteit.

Informeer tijdens de nazorg- en follow up fase gericht naar mogelijke problematiek op het gebied van de seksualiteit, zodat gerichte doorverwijzing naar uroloog of seksuoloog kan plaatsvinden.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Module 8.3 Stomazorg

Introductie

Geen actuele aanbeveling.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

9. Organisatie van zorg

Module 9.1 De diagnostische fase

Introductie

De patient met verdenking op colorectaal carcinoom wordt via de huisarts verwezen, al dan niet in het kader van het bevolkingsonderzoek. In Nederland wordt de diagnostiek van deze patiënten uitgevoerd in vrijwel alle ziekenhuizen binnen multidisciplinaire teams. Kwaliteit van de diagnostiek en poliklinische begeleiding is een belangrijk aspect van de zorg voor patiënten met colorectaal carcinoom.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Aan welke minimale voorwaarden dient de organisatie van het diagnostisch traject van een patient met colorectaal carcinoom te voldoen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Hoe dient een lokaal multidisciplinair team te zijn samengesteld voor diagnostiek van primair, locoregionaal recidief en gemetastaseerd colorectaal carcinoom, en welke doorlooptijden worden gehanteerd in de diagnostische fase?
2. Door wie en op welke termijn wordt de patient op de hoogte gebracht van de diagnose, en wie is het aanspreekpunt voor vragen van de patient?
3. Hoe verloopt de communicatie met de huisarts?

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Op deze deelvragen is het SONCOS normeringsrapport 6, 2018, van toepassing.

Multidisciplinair team

Een multidisciplinair colorectaal carcinoom team bestaat uit ten minste twee geregistreerde MDL-artsen (eventueel één MDL-arts en één internist met deelcertificaat MDL/endoscopie), twee chirurgen, twee radiologen, één patholoog, één radiotherapeut, en één internist-oncoloog, allen met aantoonbaar specifieke expertise in colorectale pathologie. Bij complexe besluitvorming rond behandeling van kwetsbare ouderen dient expertise van een geriater/internist ouderengeneeskunde ingeschakeld te kunnen worden (zie ook module 3.2).

De diagnostiek dient bij voorkeur plaats te vinden op een multidisciplinaire polikliniek met een zo kort mogelijke toegangstijd. In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan de polikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven, en het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen wordt geminimaliseerd. Wekelijks belegt het team een multidisciplinair overleg (MDO). Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken.

Een lokaal colorectaal MDO bestaat minimaal uit: een chirurg, MDL-arts, internist-oncoloog, radioloog, radiotherapeut, patholoog, case manager en eventueel andere verpleegkundigen, zoals een stomaverpleegkundige.

Doorlooptijden

De doorlooptijd voor diagnostiek is maximaal 3 weken en de tijd tussen 1^e polikliniekbezoek en start van de therapie is maximaal 6 weken. Indien een patient wordt doorverwezen naar een andere zorginstelling mag deze doorlooptijd met 3 weken worden verlengd. In uitzonderingsgevallen en situaties waarbij er medisch inhoudelijke redenen zijn, kan gemotiveerd van deze termijnen worden afgeweken.

Poliklinische begeleiding

Het verdient aanbeveling om patiënten een naaste mee te laten nemen wanneer de uitslagen besproken worden. Vervolgens wordt een gesprek met een gespecialiseerd verpleegkundige aangeboden, die voorlichting, steun en begeleiding geeft bij het nemen van een beslissing over de behandeling. Tijdens een tweede gesprek met de behandelaar eventueel in aanwezigheid van de gespecialiseerd verpleegkundige, wordt met de patiënt tot het uiteindelijke behandelbeleid besloten. Vervolgafspraken worden gemaakt en de patiënt dient te weten hoe en bij welke vragen of problematiek betrokken professionals te bereiken zijn. Het moet de patiënt duidelijk zijn waar deze zich kan vervoegen als hij nog vragen heeft.

Bij een belaste familieanamnese, zeer jeugdige leeftijd ofwel multipole carcinomen en/of dysplastische poliepen wordt met patiënt besproken dat er wellicht sprake is van een familiale aanleg en wordt een consult klinische genetica aangeboden.

Berichtgeving aan de huisarts

Voor een goede continuïteit van zorg is het van belang dat de huisarts zo spoedig mogelijk op de hoogte wordt gesteld van de diagnose colorectaal carcinoom evenals het behandelplan, zodat hij de eventuele vragen over de aard van de aandoening, prognose en de komende behandeling(sopties) met de patiënt kan bespreken.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen relevante systematische reviews voor dit onderwerp beschikbaar.

Aanbevelingen

Voer de diagnostiek van patiënten met (verdenking op) een colorectaal carcinoom uit binnen een gespecialiseerd team en volg hierbij het geldende SONCOS normeringsrapport.

Stel de huisarts op korte termijn op de hoogte bij de diagnosestelling colorectaal carcinoom of recidief colorectaal carcinoom.

Zorg dat iedere patient met colorectaal carcinoom een casemanager heeft; het vaste aanspreekpunt van diagnose tot follow-up.

Overwegingen

Het NFK heeft in mei 2018 een vragenlijst uitgezet naar de vraag of de patiënten een vast aanspreekpunt hadden binnen hun hele ziekte en behandelingsproces, en of de patient ondersteuning en begeleiding kreeg. 4300 patiënten repondeerden en het blijkt dat nog een kwart geen vast aanspreekpunt heeft. Bij darmkankerpatiënten die wel een vast aanspreekpunt hadden, bleek 79% een verpleegkundige als aanspreekpunt te hebben en 21% een arts. de meeste informatie wordt bij diagnose en tijdens behandeling gegeven, maar ook veel patiënten hebben behoefte aan informatie als de behandeling is afgerond.

De uitkomsten van dit onderzoek onderstrepen het belang van een vast aanspreekpunt. Het vast aanspreekpunt zou volgens de kankerpatiëntenorganisaties een gespecialiseerd verpleegkundige of een verpleegkundig specialist moeten zijn, omdat hun expertisegebied inzake emotionele ondersteuning en praktische begeleidingsmogelijkheden aanvullend zijn op die van de arts. Ook zijn gespecialiseerd verpleegkundigen laagdrempeliger en makkelijker bereikbaar dan artsen (NFK rapport, juni 2018).

Literatuur

Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (NFK). Goede kankerzorg is meer dan een medische behandeling. 2018. Available from:
https://nfk.nl/media/1/Uitkomsten_DJE_kankerzorg_meer_dan_medische_behandeling_def-versie.pdf.

Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS). Multidisciplinaire Normering Oncologische Zorg in Nederland: SONCOS Normeringsrapport 6 2018. 2018. p-18. Available from:
https://www.soncos.org/wp-content/uploads/2018/02/Soncos_norm-rapp2018.pdf.

Module 9.2 De behandelfase

Introductie

Nadat de diagnose colorectaal carcinoom is gesteld en de initiële stadiëringsbeeldvorming is verricht, wordt de patient besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). Ook patiënten bij wie recidief colorectaal carcinoom is vastgesteld dienen besproken te worden, evenals tussentijdse evaluaties gedurende een multidisciplinaire behandeling. In een MDO worden behandeladviezen geformuleerd naar de stand van de wetenschap en praktijk, daarin meegenomen alle relevante patient- en tumorkenmerken, en waarbij ook eventuele alternatieve behandelopties en mogelijke participatie in wetenschappelijk onderzoek worden vastgelegd. De complexiteit van behandeling en vereiste expertise bepalen vervolgens ook de keuze voor het centrum waar de behandeling plaatsvindt.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Aan welke voorwaarden dient de organisatie van het behandeltraject van een patient met colorectaal carcinoom te voldoen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. In welk MDO, met welke vertegenwoordiging van disciplines en met welke frequentie dienen patiënten besproken te worden met primair, locoregionaal recidief en gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor het formuleren van een behandeladvies?
2. Voor welke specifieke patiënten met colorectaal carcinoom dient er binnen een bepaald centrum aanvullende infrastructuur beschikbaar te zijn ten aanzien van bepaalde behandelingen?
3. Hoe dient de voorlichting rondom de behandeling van de patient met (recidief) colorectaal carcinoom te worden georganiseerd, en waaruit dient die te bestaan.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Op deze deelvraag is het SONCOS normeringsrapport 6, 2018, van toepassing (<http://www.soncos.org/>). In module 1 worden de algemene voorwaarden voor oncologische zorg benoemd, verdeeld in informatie en organisatie, faciliteiten, en therapie en onderzoek. Hiervoor wordt verwezen naar het desbetreffende rapport.

Eisen voor wat betreft het colorectaal carcinoom zijn:

- Neo-adjuvante (chemo)radiotherapie is beschikbaar en hiervoor bestaat een zorgpad.
- Er is een stomapolikliniek met stomaverpleegkundige.
- Bij het wekelijkse multidisciplinaire overleg dienen in ieder geval de volgende specialisten vertegenwoordigd te zijn: chirurg, MDL-arts, internist-oncoloog, radioloog/nucleair geneeskundige, radiotherapeut-oncoloog, patholoog, case manager en/of oncologieverpleegkundige en/of verpleegkundig specialist oncologie en eventueel andere verpleegkundigen. Er dient de mogelijkheid te zijn tot wekelijkse consultatie van een vertegenwoordiger van het referentiecentrum bij dit overleg.
- Er bestaan afspraken over het op indicatie toedienen van intra-operatieve radiotherapie; de indicatie hiervoor wordt vooraf, multidisciplinair gesteld.
- Lokaal uitgebreide of recidief rectumcarcinomen worden behandeld in centra met aantoonbare expertise in de behandeling hiervan (dat wil zeggen ervaring met excenteraties, multi-modaliteitsbehandelingen en eventueel intra-operatieve radiotherapie).
- Er wordt deelgenomen aan de Dutch Colorectal Audit (DCRA).
- Per jaar, per locatie, worden tenminste 50 colorectale resecties (voor benigne en maligne aandoeningen) verricht.

- Indien in een zorginstelling rectumresecties (voor benigne en maligne aandoeningen) worden verricht, moeten dit er tenminste 20 per jaar zijn.
- Operaties worden uitgevoerd door een gecertificeerd chirurg-oncoloog of gecertificeerd gastro-intestinaal chirurg.

Om Hypertherme IntraPERitoneale Chemotherapie (HIPEC) behandeling te kunnen verrichten moet een zorginstelling voldoen aan alle voorwaarden die gesteld worden aan de behandeling van colorectale carcinomen en daarnaast ook beschikken over/voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Er is een één- á tweewekelijks multidisciplinair overleg voorafgaand aan de behandeling danwel operatie.
- HIPEC behandelingen worden uitgevoerd door een operatieteam dat expertise heeft in de uitvoering van deze complexe hoog-risico ingrepen: dit geldt, naast de chirurgen, voor alle betrokken specialismen, zoals anesthesiologen, intensivisten en perfusionisten. Er is 24 uur beschikbaarheid van een interventie-radioloog die bekwaam is in het uitvoeren van interventies bij patiënten met complicaties van grote gastro-intestinale en oncologische ingrepen.
- Operaties worden uitgevoerd door een gecertificeerd chirurg-oncoloog of gecertificeerd gastro-intestinaal chirurg.
- Er is beschikking over een intensive care-afdeling met personeel dat bekwaam is in de verzorging van patiënten na HIPEC en andere grote gastro-intestinale en oncologische ingrepen, waarbij er 24 uur beschikking is over een arts voor de intensive care.
- De instelling moet vertegenwoordigd zijn in de landelijke HIPEC-werkgroep.
- Per jaar, per locatie, worden tenminste 20 HIPEC behandelingen verricht.
- Er wordt een kwaliteitsregistratie bijgehouden.
- Start van HIPEC-behandeling in nieuwe centra gebeurt onder supervisie van een reeds bestaand centrum met aantoonbare deskundigheid in HIPEC-behandeling zoals in dit document beschreven. Het nieuwe centrum dient te voldoen aan de eerder in dit document genoemde eisen ten aanzien van het starten van nieuwe therapieën.

Extra eisen betreffende radiotherapie staan beschreven in de Kwaliteitsnormen van Radiotherapie, als bijlage van SONCOS normering oncologische zorg.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen relevante systematische reviews voor dit onderwerp beschikbaar.

Aanbevelingen

Bepaal voor elke patiënt welk centrum het meest geschikt is om de behandeling uit te voeren op basis van de uitgebreidheid van de ziekte, specifieke beschikbaarheid van behandelingsmodaliteiten en expertise, en lopend wetenschappelijk onderzoek. Dit geldt specifiek voor:

- vroeg stadium colon- en rectumcarcinoom;
- lokaal uitgebreid colon- en rectumcarcinoom;
- distaal rectumcarcinoom;
- locoregionaal recidief colon- en rectumcarcinoom;
- in opzet curatieve behandeling van lever-, long- en peritoneale metastasen.

Geef binnen een multidisciplinaire setting eenduidige voorlichting, waarbij rol en verantwoordelijkheid voor iedere betrokken professional duidelijk zijn.

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

Overwegingen

Beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars zijn het erover eens dat concentratie van complexe ziekenhuisbehandelingen een belangrijke stap is in de verbetering van de kwaliteit van zorg. Door de concentratie van complexe zorg kunnen ziekenhuizen zich specialiseren en dat verhoogt de kwaliteit en doelmatigheid van de behandeling.

De wetenschappelijke beroepsverenigingen van medisch specialisten hebben daarom minimum volume- en kwaliteitsnormen opgesteld. Op de website

<https://www.zn.nl/336986126/Document?documentregistrationid=3490316291>

staat in een overzicht (i.e. 'Kruistabel inkoopadviezen op basis van de minimumvolumenormen 2019') welke ziekenhuizen bepaalde complexe behandelingen aanbieden.

Omdat darmkanker een hoog volume ziektebeeld betreft, waarvan slechts een deel hoog complex is, wordt er gestreefd naar zogenaamde echelonnering van het MDO. Hiermee wordt mogelijk gemaakt dat geprotocolleerde behandeling volgens de richtlijn, die ook geen specifieke expertise behoeft, binnen een 1^e echelon MDO kan worden besproken. Daarmee komt er meer tijd vrij in een 2^e echelon MDO voor meer complexe casuïstiek, waarbij de inzet van experts effectiever en minder tijdrovend wordt. Er is een taskforce met verschillende stakeholders, waaronder de betrokken beroepsverenigingen, geformeerd om echelonnering van het MDO vorm te gaan geven. Daarbij is darmkanker één van de eerste ziektebeelden waarmee gestart wordt. Vooralsnog is hierover niets in de aanbevelingen opgenomen, en de richtlijnwerkgroep volgt daarin SONCOS.

Voorlichting

Voorlichting is een essentieel onderdeel van de behandeling. Voorlichting binnen een multidisciplinaire setting moet eenduidig worden gegeven, zodat iedere professional weet wanneer welke informatie aan de patiënt gegeven wordt en wie hiervoor verantwoordelijk is. Het verhoogde risico bij een sterk belaste familieanamnese moet, indien van toepassing, met de patiënt besproken worden. Bij een belaste familieanamnese, zeer jeugdige leeftijd ofwel multipole carcinomen en/of dysplastische poliepen wordt met patiënt besproken dat er wellicht sprake is van een familiale aanleg en wordt een consult klinische genetica aangeboden. Het is van belang patiënten te wijzen op gezond beweeg- en voedingsgedrag, maar ook op risicofactoren die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken of verergeren. Ook leefstijl en beroep/werk moeten aan de orde worden gesteld.

Afwegingen bij behandelkeuzes

De keuze van behandeling wordt mede bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voordelen en de nadelen (bijwerkingen) van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internetinformatie. De leeftijd, comorbiditeit, BMI en algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken.

Literatuur

Gooiker GA, Kolschoten NE, Bastiaannet E, van de Velde CJ, Eddes EH, van der Harst E, Wiggers T, Rosendaal FR, Tollenaar RA, Wouters MW; Dutch Surgical Colorectal Audit group. Evaluating the validity of quality indicators for colorectal cancer care. J Surg Oncol. 2013 Dec;108(7):465-71. doi: 10.1002/jso.23420. Epub 2013 Sep 20. PubMed PMID: 2411500

Module 9.3 De nazorgfase

De module is in ontwikkeling en wordt verwacht te worden opgeleverd voor de hierna eerstvolgende richtlijnupdate.

Module 9.4 Ondersteunende zorg

De module is in ontwikkeling en wordt verwacht te worden opgeleverd voor de hierna eerstvolgende richtlijnupdate.

Module 9.5 Delen van data voor kwaliteitsregistraties en wetenschappelijk onderzoek

Introductie

Geen actuele aanbevelingen.

Zoeken en selecteren

Uitgangsvraag

Volgt

Uitkomstmaten

Volgt.

PICO(s)

Volgt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Volgt.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Volgt.

Overwegingen

Volgt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Volgt.

Literatuur

Volgt.

Bijlage 1: Verslag invitational conference

Datum : 15-05-2018

Tijd : 17:00-20:00

Locatie : Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht (vergadercentrum eerste verdieping)

Aanwezig : P.J. Tanis, J.M.J. Van den Berg, M.E. Bos, J.W. De Groot, M. Chalabi, F. Van den Bos, J. Heeren, M. Borremans-Simons, J. Van der Bol, H.W. Otten, J.J. Boonstra

1. Opening

Deze invitational conference is georganiseerd om veldpartijen te horen over knelpunten in de zorg omtrent colorectaal carcinomen. De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde is initiatiefnemer van de richtlijnherziening voor de richtlijn "Colorectaal carcinoom" uit 2012.

2. Voorstelronde (naam, organisatie en functie)

P.J. Tanis, NVvH, voorzitter richtlijn colorectaal carcinoom
J.M.J. Van den Berg, IGJ
M.E. Bos, IGJ
J.W. De Groot, NIV
M. Chalabi, NIV
F. Van den Bos, NIV
J. Heeren, NAPA
M. Borremans-Simons, NAPA
J. Van der Bol, NVKG
H.W. Otten, ZN
J.J. Boonstra, NVMDL

3. Toelichting doel van de avond en proces richtlijnontwikkeling:

Doel van de avond is het verzamelen van input van verschillende partijen ten behoeve van de richtlijnherziening van de richtlijn "Colorectaal carcinoom" uit 2014. Veldpartijen kunnen knelpunten en/of suggesties kenbaar maken die zij belangrijk achten voor de herziening van de richtlijn. Het zal een multidisciplinaire richtlijnherziening worden welke aansluit op de praktijk en de bestaande zorgprocessen.

De doelstelling is het ontwikkelen van een multidisciplinaire, helder afgebakende richtlijn waarin de patiënt centraal staat.

4. Impact probleem en richtlijnherziening

De punten die tijdens de presentatie van de voorzitter zijn aangedragen en bediscussieerd werden voor het overzicht in dit verslag onder punt 5 uitgewerkt.

5. Bespreken raamwerk & prioriteiten (afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen van de richtlijn)

Hoe kunnen de aangeleverde documenten in de commentaarfase van de richtlijnherziening makkelijk(er) van commentaar voorzien worden?

Het is de wens om het leveren van commentaar in de commentaarfase makkelijker te laten verlopen. Het overzicht over de totale richtlijn is belangrijk wanneer individuele modules worden aangeleverd.

Bij moleculaire diagnose komt het voor dat het vastgestelde profiel ter interventie niet nagevolgd wordt.

Er werd aangegeven dat pathologen de communicatie over de consequentie van de diagnostiek problematisch vinden. Vanuit de veldpartijen werd aangegeven dat het belangrijk is om in acht te nemen dat de mismatch repair eiwitten niet alleen relevant zijn voor erfelijkheid en dat ter overweging kon worden genomen de leeftijdsgrens van 70+ achterwege te laten in de richtlijnherziening. Mismatch repair eiwitten gaan een onderdeel van de Dutch ColoRectal Audit (DCRA) worden. Er zal een balans gemaakt kunnen worden tussen de beschikbare evidence, uitzonderingsgevallen, en kosten. Het is de wens om over dit onderwerp een actuele uitspraak te doen.

Het gebruik van de TNM8 heeft ook consequenties voor de adjuvante behandeling van micrometastasen.

Er werd aandacht gevraagd voor de mogelijkheid dat het gebruik van de TNM8 waarschijnlijk consequenties heeft voor de adjuvante behandeling van micrometastasen.

De screeningsmodule werd obsoleet geacht

Het onderdeel screening als een opzichzelfstaande module in de richtlijn werd obsoleet geacht.

Capaciteit naar aanleiding van de screening

In het algemeen is de richtlijn geen normendocument en worden slechts specifieke organisatorische onderwerpen geadresseerd in de colorectaal carcinoom richtlijn. Indien van toepassing wordt zoveel mogelijk verwezen naar SONCOS documenten.

Is er in de herziening van de richtlijn plaats om benigne chirurgie op te nemen en te bespreken?

Er werd getwijfeld of de herziene richtlijn colorectaal carcinoom de juiste plaats is om uitspraken te doen over benigne chirurgie. Zowel het idee dat dit niet de juiste plaats is als het idee dat er mogelijk wel uitspraken over gedaan moeten worden werden tijdens de bijeenkomst geuit.

Wordt de screening van de oudere en kwetsbare patiënt ook opgenomen in de herziening?

De screening van de oudere patiënt werd als belangrijk gezien. Er is een grote variatie in hoe en wanneer de oudere patiënt gescreend wordt. Het is onduidelijk welke screeningsinstrumenten er gebruikt moeten worden en wanneer de patiënt idealiter gescreend moet worden. Er werd aangegeven dat een pre-behandelingsscreening wenselijker is dan enkel een preoperatieve screening. Waarschijnlijk is er geen juiste keuze voor een screeningsinstrument, maar het aangeven van een keuze is belangrijk in de richtlijn. Op deze manier is het mogelijk om landelijk uniform te werken en is data te verzamelen in de toekomst. Door de bestaande variatie zijn er zorgen over de implementeerbaarheid op korte termijn.

Aanvulling vanuit de commentaarronde:

De screening op kwetsbaarheid bij 70-plussers die een operatie ondergaan i.v.m. een colorectale maligniteit is een kwaliteitseis.

Het voorstel voor een screeningsinstrument is de G8 met een cognitieve screening (bijvoorbeeld de 6-CIT).

Er zijn vooral zorgen over beschikbaarheid van personeel om te screenen op kwetsbaarheid en de voor nader onco-geriatrische analyse door geriaters. Er zijn wel klinieken in het land waar dit al goed geïmplementeerd is, die als voorbeeld kunnen dienen

Het opnemen van stenting en stoma's voor obstructief carcinoom ter overbrugging.

Er werd aangegeven dat er veel discussie is over stenting en stoma's ter overbrugging. Het lijkt een goed idee te zijn om dit onderwerp op te nemen in de richtlijn herziening. Het plaatsen van stents blijkt moeilijk te zijn. Mogelijk is in de richtlijn aan te geven dat het plaatsen van een decomprimerende stoma geen slechte keuze is. Er werd tevens vanuit de audit-data een toename van decomprimerende stoma's gezien. In de richtlijn kan besproken worden dat alle patiënten ouder dan 70 bridging moeten ontvangen, maar er werd aangegeven dat er mogelijk ook een groep is waarbij misschien niks moet worden gedaan behalve een palliatieve behandeling.

Wat is de maximum follow-up duur bij een stadium 1-3 colon carcinoom?

Het is onduidelijk in de richtlijn wat wenselijk is als maximum follow-up duur bij een stadium 1-3 colon carcinoom. Het is discutabel in welke lijn en bij wie, in de toekomst, de follow-up plaats kan vinden in het zorgtraject. De follow-up handelingen hangen samen met psychosociale begeleiding. Er werd geopperd dat patiënten vaak graag (na)zorg willen in de follow-up. Mogelijk kan dit psychosociale begeleiding zijn, in plaats van beeldvorming.

Robot chirurgie, TaTME, en TME

De leercurve bij robot chirurgie is in andere velden aanwezig. De vraag is of er ook in dit veld een leercurve zichtbaar is. Het lijkt wenselijk om in de richtlijn ook iets te zeggen over TaTME en laparoscopische TME. In de richtlijn zal dit aan de orde komen.

Colostoma

In de eerdere richtlijnen stond niks vermeld over stoma's. Hier zijn voorheen conflicten over geweest. Het is wenselijk om iets in de nieuwe richtlijn te vermelden over primaire Hartmann en devierende stoma's.

Timing screening door klinisch geriater

De timing van de screening door de klinisch geriater is belangrijk en er lijkt hier veel variatie in te zitten. Hier staat niets over in de oude richtlijn of in de richtlijn "Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie". Er werd geopperd om de screening vóór het MDO te laten plaats vinden. Een andere optie is de screening na het eerste MDO te laten plaats vinden, maar hierbij is screening enkele dagen preoperatief niet wenselijk. Daarnaast is het screenen niet zinvol als er vervolgens niets mee gedaan wordt. Om een enorme variatie te beperken is een systematisch beleid wenselijk.

Aanvulling vanuit de commentaarronde:

Het heeft de voorkeur om voorafgaand aan het MDO gescreend te hebben op kwetsbaarheid en bij voorkeur ook al beoordeeld te hebben door een geriater voor het MDO, zodat het oordeel ten aanzien van de kwetsbaarheid meegewogen kan worden in het behandeladvies.

Toekomstige update inductietherapie

De huidige bewijsvoering bij inductietherapie is weinig veranderd en resultaten uit toekomstige trials laten nog op zich wachten. Hierdoor is het wenselijk om deze behandeling zo veel mogelijk (of alleen) in studieverband uit te voeren op dit moment. Zodra er nieuwe data beschikbaar komt is een snelle richtlijnupdate noodzakelijk. Een procedure voor dergelijke abrupte richtlijnupdates is aan te bevelen en de update dient breder bekend gemaakt te worden dan de betrokken vereniging(en).

Komt er een update over bijnier excisie?

De wens werd geuit om dit onderwerp duidelijker te bespreken in de richtlijn. Een multidisciplinaire behandeling lijkt bij deze behandeling ter palliatie belangrijk te zijn. Mogelijk

levert het implementatieproblemen op, maar de wens om dit in de richtlijn te bespreken blijft bestaan zodat er richting gegeven kan worden en anderen er op aan te spreken zijn.

Het gebruik van functionele patient reported outcome measures

Het gebruik van functionele PROMS om voor- en nametingen te doen werd als meerwaarde gezien. Hiermee wordt de patiënt niet alleen maar gescreend, maar is de follow-up ook belangrijk. Populatiekenmerken zijn mogelijk van invloed op de keuze om functionele PROMS in te zetten bij voor- en nametingen.

Omgang en communicatie bij diagnostische fouten

De schuldvraag ergens neer leggen help niet, maar het is vanuit de patiënt wenselijk om te weten hoe er met diagnostische fouten omgegaan gaat worden en hoe hier over te communiceren met de patiënt. Als men weet dat er een bepaalde proportie gemist wordt, is het wenselijk dit in de richtlijn te vermelden en voorkomt verwijten.

Wat is het nut van PET-scans?

Naar aanleiding van terugkerende discussies over het nut van een PET, lijkt het wenselijk om hier wat over te vermelden in de richtlijn.

CRM op preparaat

Uit audit-data bleek volgens het IGJ dat de bepaling van de CRM op het preparaat de meest voorkomende fout was. Moet hier aandacht aan worden besteed in de richtlijnherziening?

Module voor MRI

Er werd afgevraagd of er mogelijk een soort PALGA module voor MRI's noodzakelijk was en of hier ruimte voor in de richtlijnherziening zou zijn.

6. Vervolgprocedure

De notulen van deze avond worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep zal alle besproken knelpunten bespreken, en een prioritering moeten maken (voor de richtlijn is maar beperkt budget en tijd beschikbaar, dus er zal een keuze gemaakt moeten worden). Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld. Alle aanwezigen ontvangen de overwegingen voor prioritering en het raamwerk.

Als de conceptringrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn. Autorisatie van de wetenschappelijke verenigingen in de kerngroep is nodig. Andere partijen krijgen de richtlijn ook ter informatie of autorisatie vastgesteld (procedures hiervoor verschillen per partij/vereniging).

7. Sluiting

Iedereen bedankt voor de komst en actieve participatie.

Bijlage 2: Implementatieplan

Inleiding

Dit plan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn “Colorectaal Carcinoom”. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die voor verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

Om tot dit plan te komen heeft de werkgroep per aanbeveling in de richtlijn nagedacht over:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- de verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Lezers van dit implementatieplan dienen rekening te houden met dat er verschillen zijn tussen “sterke aanbevelingen” en “zwakke aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat wel of niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld en spreekt de werkgroep haar voorkeur of advies uit, maar laat zij meer ruimte voor alternatieven. Een reden hiervoor is bijvoorbeeld dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om de aanbeveling te onderbouwen. Een zwakke aanbeveling is te herkennen aan de formulering en begint bijvoorbeeld met “Overweeg om ...”. Zowel voor de sterke als voor de zwakke aanbevelingen heeft de werkgroep nagedacht over de implementatie. Alleen voor sterk geformuleerde aanbevelingen worden implementatietermijnen gegeven.

Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor de meeste “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dat dat zij komend jaar direct geïmplementeerd moeten worden en dat per januari 2020 dus iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen. Er zijn geen aanbevelingen die niet direct kunnen worden ingevoerd vanwege een gebrek aan middelen, expertise en/of juiste organisatie.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Werkgroep

- Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie/keuze hulpen. De werkgroep streeft ernaar om samen met betrokken patiëntenorganisaties in 2019 te komen tot plan voor het continu onderhoud van (online) patiënteninformatie. De informatie op Thuisarts.nl zal in ieder geval worden gecheckt op juistheid en waar nodig aangepast in lijn met de herziene richtlijn.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (Nederlandse Vereniging voor Heelkunde; Nederlandse Internisten Vereniging; Nederlandse vereniging voor Klinische Geriatrie; Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen; Nederlandse Vereniging voor Pathologie; Nederlandse Vereniging voor Radiologie; Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en

Oncologie; Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie; Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde; Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties, werkgroep Darmkanker (Stomavereniging); Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepel)organisaties van ziekenhuisbestuurders, IGZ)

Ten aanzien van de financiering van de zorg voor patiënten met een colorectaal carcinoom wordt van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen (zie hierboven bij impact op zorgkosten) om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk. Van zorgverleners wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden. De “sterk geformuleerde aanbevelingen” in deze richtlijn kunnen, na verloop van de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Initiatiefnemende wetenschappelijke vereniging (NVvH)

- Ziekenhuisbestuurders en waar van toepassing andere systeemstakeholders op de hoogte brengen van aanbevelingen die (mogelijk) effect zullen gaan hebben op organisatie van zorg en op kosten en wat hierin van de betreffende partij verwacht zal worden.
- Bekend maken van de richtlijn onder de andere betrokken wetenschappelijke- en beroepsverenigingen.

Wetenschappers en subsidieverstrekken

- Onderzoek initiëren naar de kennislacunes, bij voorkeur in Europees verband.

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

- Toevoegen van richtlijn aan richtlijndatabase. Daarbij opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.
- Zorgen voor bekendheid van de richtlijn onder de medewerkers en aan laten sluiten bij de ontwikkeling van gerelateerde richtlijnen, te weten: Richtlijn erfelijke darmkanker, landelijke NVRO consensusrichtlijn.

Bijlage 3: Kennislacunes

De werkgroep heeft de volgende kennislacunes geïdentificeerd:

- Op welke manier kan er een 100% DPD deficiëntie aangetoond worden?
- Moet er inductie systemische therapie worden gegeven voor niet-gemetastaseerd rectumcarcinoom?
- Wat zijn de (on)gunstige effecten van perioperatieve chemotherapie voor de lokale behandeling van levermetastasen?
- Moet er adjuvante chemotherapie gegeven worden voor de behandeling van een rectumcarcinoom?
- Wat zijn predictieve biomarkers voor peri-operatieve therapie ongeacht tumortype/setting?