

COLONCARCINOOM

1. ZOEKTERMEN

Dikke darm, dikke darmkanker, colon, coloncarcinoom, appendix, appendixcarcinoom

2. DOEL

Stadiërings – en behandelingsbeleid coloncarcinoom (appendixcarcinoom ook hierbij opgenomen)

3. TOEPASSINGSGEBIED

Coloncarcinoom(appendixcarcinoom)

4. WERKWIJZE

4.1 Stagering

-labo: complet, ionogram, nierfunctie, levertesten, PTT, CEA, ijzerstatus

-CT thorax-abdomen

-totale coloscopie: biopsies nodig indien macroscopisch atypisch

opm. als stenoserende tumor: 6 weken postop. coloscopie/preoperatief virtuele coloscopie

-PET bij colontumoren zo resectie van metastasen overwogen wordt, NMR lever zo resectie van levermetastasen overwogen wordt

4.2 Classificatie (AJCC)

Tis: ca in situ;

intra-epitheliaal: tot en met invasie in basale membraan

intramucosaal: invasie in lamina propria

T1: tumor tot in submucosa

T2: tumor tot in muscularis propria

T3: tumor doorheen muscularis propria tot in subserosa, of in niet geperitonealiseerde pericoliche of perirectale weefsels (invasie in anale sfincter blijft T3)

T4a tumor doorheen visceraal peritoneum

T4b tumor tegen of doorheen andere organen of structuren

N0

N1

N1a meta in 1 regionale lnn

N1b meta's in 2-3 regionale lnn

N1c tumor deposit(s) in subserosa, mesenterium of niet geperitonealiseerde pericoliche of perirectale weefsels zonder regionale lnn metastasen

N2

N2a meta's in 4-6 regionale lnn

N2b meta's in 7 of meer regionale lnn

M0

M1 meta's op afstand

M1a meta in 1 orgaan, uitgezonderd peritoneaal

M1b meta in meer dan 1 orgaan, uitgezonderd peritoneaal

M1c peritoneale metastasen met of zonder andere metastasen

Stadium 0: TisN0M0

Stadium I: T1-2N0M0

Stadium IIA: T3N0M0

Stadium IIB: T4aN0M0

Stadium IIC: T4bN0M0

Stadium IIIA: T1-2N1M0

T1N2aM0
Stadium IIIB: T3-4aN1M0
T2-T3N2aM0
T1-T2N2bM0
Stadium IIIC: T4aN2aM0
T3-T4aN2bM0
T4bN1-N2M0
Stadium IVA: alleTalleNM1a
Stadium IVB: alleTalleNM1b
Stadium IVC: alleTalleNM1c

5-jaars overleving (SEER data 2004-2010):

Stadium 0: 100%

Stadium I: 92%

Stadium IIA: 87%

Stadium IIB: 65%

Stadium IIIA: 90%

Stadium IIIB: 72%

Stadium IIIC: 53%

Stadium IV: 12%

Discrepantie stadium IIA en B tov stadium IIIA en B: overlevingscijfers nog gebaseerd op de vorige TNM-classificatie waarbij geen klasse IIC bestond alsook sommige tumoren welke nu beschouwd worden als IIIC behoorden tot IIIB en omgekeerd.

4.3. Anatomopathologie

Gebaseerd op college of American pathologists (CAP) cancer protocol colon (augustus 2018)

<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

4.3.1 WHO CLASSIFICATION OF COLORECTAL CARCINOMA

Adenocarcinoma

Mucinous (colloid) adenocarcinoma (greater than 50% mucin)

Signet-ring cell carcinoma (greater than 50% signet-ring cells)

Medullary carcinoma

Micropapillary adenocarcinoma

Serrated adenocarcinoma

Squamous cell carcinoma

Adenosquamous carcinoma

Spindle cell carcinoma

Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma

Large cell neuroendocrine carcinoma

Small cell neuroendocrine carcinoma

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma

Undifferentiated carcinoma

Minimale data aanwezig in het anatomopathologie rapport na COLONRESECTIES:

- procedure
- tumorlokalisatie
- tumor diameter
- macroscopische tumorperforatie
- histologisch type

- histologische graad
- tumor uitgebreidheid
- snedevlakken/
 - proximaal snedevlak
 - distaal snedevlak
 - circumferentieel snedevlak
- lymfovasculaire invasie
- perineurale invasie
- tumorbudding
- tumordeposits
- regionale lymfeklieren: minstens 12 lymfeklieren
- immunohistochemie voor microsatellietinstabiliteit
- zo gemetasteerde setting: RAS-RAF status
- TNM stadium volgens 8^e editie 2017

Minimale data aanwezig in het anatomopathologie rapport na POLIEPECTOMIE:

- tumorlokalisatie
- specimen integriteit
- poliep diameter
- poliep configuratie
- afmeting invasieve tumor
- histologisch type
- histologische graad
- tumor uitgebreidheid: invasiediepte meten in mm vanaf de muscularis mucosae. Haggitt level voor gesteelde poliepen
- snedevlakken:
 - mucosaal snedevlak
 - diep snedevlak + afstand invasieve tumor tot snedevlak in mm
- lymfovasculaire invasie : actief op te sporen met immunohistochemie
- perineurale invasie
- tumorbudding: actief op te sporen met immunohistochemie
- type poliep waarin invasieve tumor voorkomt
- immunohistochemie voor microsatellietinstabiliteit
- zo gemetasteerde setting: RAS-RAF status
- TNM stadium volgens 8^e editie 2017

4.4 Behandeling

4.4.1 Endoscopische mucosale resectie bij oppervlakkige colontumoren/poliepen.

Indicaties

- goed tot matig gedifferentieerd adenocarcinoma beperkt tot de mucosa (i.e. geen uitbreiding onder de muscularis mucosa; data voor submucosale invasie zijn onvolledig) zonder evidentie van veneuze of lymfatische invasie
- tapijtvormige poliepen zijn goede indicaties: laag risico op cancer of invasie ondanks hun grote afmetingen
- IIC-letsels (depressed type cancer) : EMR enkel bij letsels van minder dan 1 cm; grotere letsel hebben een groot risico op submucosale invasie en lymfekliermetastase.

Techniek

- de inject en cut-techniek gebruiken (niet de cap): liften en met de lus wegnemen, piecemeal toegelaten bij grote tapijtvormige poliepen. Best in 1 tijd uit te voeren.
- outcome: uitstekend

Recidief

geen in een reeks van 404 en een reeks van 33; in een derde reeks 6/86, waarvan 2 ca in situ , alle opnieuw endoscopisch weggenomen.

4.4.2. Aanpak van maligne colorectale poliepen wanneer de tumor de m.mucosae invadeert

colonoscopische resectie volstaat indien

- poliep endoscopisch volledig is verwijderd en in toto is aangeboden voor APO
- poliep is dermate versneden en gefixeerd zodat invasiediepte, differentiatiegraad en
- volledige wegname kan beoordeeld worden
- graad 1-2 differentiatie
- geen vasculaire of lymfatische invasie
- vrij sectievlak

Na colonoscopische resectie is aanvullende heekunde nodig indien

- carcinoma in een sessiele poliep (cfr.EMR)
- ongedifferentieerd carcinoma
- lymfatische of veneuze invasie
- kanker in sectievlak
- invasie in submucosa van darmwand
- indien invasief carcinoma met onvolledige poliepectomie

4.4.3. Niet gemetastaseerd coloncarcinoma

4.4.3.1. Heekunde primaire tumor

In principe in opzet curatieve resectie.

Tumoren in obstructie kunnen gestent en electief geopereerd worden of in één tijd geresecteerd worden met peroperatoire wash-out afhankelijk van de kliniek

Irreseceerbare T4-tumoren (medisch/technisch):

Neo-adjuvant of adjuvant bij onvolledige resectie: concomitant radiochemotherapie met 5-FU is een optie.

4.4.3.2. Adjuvante chemotherapie

Wordt gestart 4 tot 6 weken postoperatief. Bij postoperatieve complicaties nog te overwegen tot 8 weken na ingreep. Vanaf meer dan 8 weken na chirurgie slechtere overleving.

Wie?

Stadium II (pT3,T4N0M0) met tenminste 1 ongunstige factor:

obstructie, perforatie, bloedvat- of lymfevatinvastie, perineurale invasie, slecht gedifferentieerd, T4, < 12 klieren onderzocht (onvoldoende als enige factor), krappe, onduidelijke of positieve marges, hoog preoperatief CEA (onvoldoende als enige factor).

Wel best: jonge patient, goede conditie, geen comorbiditeit, patiënt op de hoogte van maximum 2-4% winst in 5 jaar OS

UITZONDERING: MSI-high tumoren of dMMR: geen adjuvante chemotherapie

Welk schema?

-mDe Gramont: 5-FU 400 mg/m² IV bolus dag 1, Leucovorin 400 mg/m² IV, dan 5-FU continu infuus 2400 mg/m² over 46 uur, q2w en dit gedurende 6 maand (12 cycli)

-Alternatief: Xeloda (capecitabine) 1250 mg/m², 2x/dag, d1 tem d14, gevolgd door 1 week rust en dit gedurende 6 maand (8 cycli)

Stadium III (pTxN1,2,3M0)

- *low risk* (pT1-3N1)

3 maand chemotherapie met voorkeur voor CAPOX:

Oxaliplatin 130 mg/m² op D1 en capecitabine 1000 mg/m² D1-14 gevolgd door 1 week rust

Alternatief mFolfox: echter non-inferiority 3m vs 6 m niet statistisch bewezen

-*high risk* (pT4 en/of N2)

6 maand chemotherapie met voorkeur voor mFolfox of CAPOX (eventueel na 3 maand oxaliplatin laten vallen indien neurotoxiciteit)

mFolfox: Oxaliplatin 85 mg/m² IV over 2 uur, dag 1 Leucovorin 400 mg/m² IV, dag 1
5-FU 400 mg/m² IV bolus dag 1, dan continu infuus 2400 mg/m² over 46 uur
1 cyclus q2w gedurende 6 maand (12 cycli)

Alternatief als patiënt niet fit genoeg voor mFolfox/CAPOX:

- Capecitabine: 1250 mg/m², 2x/dag d1 tem d14, q3w, gedurende 6 maand (8 cycli). Als te toxisch reduceren naar 1000 mg/m².
- mDe Gramont, q2w gedurende 6 maand (12 cycli)

Opmerking: bij patiënten > 75 jaar levert de additie van oxaliplatin bij stadium III geen bijkomende winst op overleving en kan dus gekozen worden voor mDe Gramont of Xeloda itt mFolfox of CAPOX.

4.4.4. Gemetastaseerd coloncarcinoom

4.4.4.1 Resecabele levermetastasen

Wanneer overgegaan wordt tot een curatieve resectie van levermetastasen zal ook de primaire tumor geresecteerd worden. Dit kan in 1 of 2 tijden gebeuren.

Er wordt niet overgegaan tot resectie van levermetastasen zo geen R0 resectie mogelijk is of bij aanwezigheid van extra-hepatische niet-resecabele ziekte.

- Primair resecabel: upfront resectie is een mogelijkheid, zeker als de metastasen beperkt in aantal en grootte zijn. Aangeraden wordt om peri-operatieve chemotherapie (totaliteit van 6 maand) te voorzien wat een verbetering toont in DFS, maar geen significant verschil in OS. In deze setting wordt geen biological toegevoegd aan de chemotherapie.
- Potentieel resecabel: hier wordt gestart met neo-adjuvant chemotherapie. Na 2 maand (of vroeger op klinische indicatie of terugbetalingscriteria) wordt een herevaluatie uitgevoerd. Zo nog irresecabel chemotherapie verder te zetten en opnieuw na 2 maand herevaluatie. Van zodra resecabel wordt best chirurgie ingepland (gezien toenemend risico op hepatotoxiciteit). Nadien verderzetten chemotherapie tot een totale duur van 6 maand peri-operatieve chemotherapie. Hier wordt best wel een biological toegevoegd zo mogelijk gezien grotere kans op conversie.

Overleving

5-jaars overleving 38% (enkel solitaire levermetastase: 71%)

Ongunstige prognostische factoren: # > 3, bilobaire letsels, extrahepatische ziekte (hervallen bijna allemaal), DFS < 12 maand/synchrone levermetastasen

Behandeling

Heelkunde

-zo mogelijk segment- of wedge excisie eventueel in combinatie met RFA, met als doel verwijderen leverletsel met een marge van >1cm, met een minimum aan bloedverlies en het vermijden van transfusie

-als synchrone metastase: chirurgie primaire tumor met resectie metastase in 1

tijd enkel indien er tijdens de preoperatieve screening geen indicatie was voor extra-hepatische metastasen en als men een peroperatieve echo lever evaluatie kan uitvoeren. Meer en meer is er evidentie om bij synchrone metastasen een "reverse strategy" toe te passen, d.i. eerst resectie van metastasen, pas later resectie van de primaire tumor.

-Voorkeur "reverse strategy" zo verschillende M+ en geen lokale problemen door de tumor

-Voorkeur primaire heerkunde tumor eerst zo lokale tumorproblemen

-Biopsie perop moet uitgevoerd worden als een "core needle biopsy" door normale lever om morsen van tumorcellen te voorkomen. Een excisiebiopsie vergt een vrije marge van min 1 cm.

-Gelijktijdige leverchirurgie verhoogt de mortaliteit en morbiditeit van de colonchirurgie niet. Laparoscopische colonmobilisatie voor de colonchirurgie kan het inpakt van de gelijktijdige chirurgie verminderen tot de klassieke bovenbuikslaparotomie voor de leverchirurgie.

RFA

-Radio-frequente ablatie is een adjuvante therapie voor patienten die geen complete resectie kunnen ondergaan. Het kan ook gebruikt worden in combinatie met chirurgie voor letsels die op een technisch niet resecabele plaats liggen.

-RFA heeft hetzelfde doel als primaire chirurgie: destructie van de tumor met 1 cm vrije marge. Partiele ablatie, debulking heeft geen zin.

Stereotactische radiotherapie

In selectieve casussen bij één of zeer beperkt aantal levermetastasen of symptomatisch letsel. Kan chirurgie niet vervangen.

Chemotherapie

Keuze van therapie wordt mee beïnvloed door nood aan conversie, leeftijd, keuze van patient

Primair resecabel:

- mFolfox of CAPOX: verbetering van PFS met 7-8% over 3 jaar, geen OS benefit.

Potentieel resecabel:

- doublet chemotherapie (mFolfox of mFolfiri) met EGFR-I (cetuximab/panitumumab) of bevacizumab afhankelijk van RAS/RAF status. Bij RAS-wild type/BRAF wild-type geniet een EGFR-I de voorkeur. Een doublet in combinatie van bevacizumab is een optie maar evidentie is minder groot in deze setting.

Van zodra heerkunde mogelijk dient overgegaan te worden op heerkunde gezien te langdurig verderzetten van chemotherapie kan leiden tot verhoogde incidentie van levertoxiciteit en postoperatieve morbiditeit. (oxaliplatin geeft voornamelijk sinusoidal obstructie syndroom, irinotecan steatohepatitis).

Avastin: CAVE stoppen 6 weken voor heerkunde en 6 weken na heerkunde

- triplet chemotherapie: mFolfoxiri: hoogste respons rate, meeste R0 resecties en beste conversie ratio maar enkel bij jonge, fitte patiënten gezien toxiciteit, zeker een optie bij BRAF-mutatie gezien upfront slechte prognose en dan best in combinatie met bevacizumab.

mFolfoxiri: irinotecan 165 mg/m² op dag 1, oxaliplatin 85 mg/m² op dag 1, leucovorine 400 mg/m² op dag 1, 5-FU 3200 mg/m² over 46 uur. Geen 5-FU bolus.

Bevacizumab (Avastin): 5 mg/kg om de 2 weken

Cetuximab (Erbix): oplaaddosis 400 mg/m² gevolgd door 250 mg/m² wekelijks (of 500 mg/m² 2-wekelijks)

Panitumumab (Vectibix): 6 mg/kg om de 2 weken

4.4.4.4. Niet resecabele levermetastasen

Chemotherapie

Wanneer start chemotherapie ?

- bij diagnose:

voordeel: meer kans op respons als nog niet te grote tumorload, periode tot ontstaan ziektesymptomen wordt verlengd

- bij ontstaan symptomen:

rationale: enkel palliatieve chemo als er symptomen zijn

cave: als te lang wachten vooraleer start chemo, kans op benefit wordt klein.

Hoelang chemo ?

. opties:

- tot ziekteprogressie
- zolang verder regressie tot plateau fase (beste respons) gedurende 2-3 maand (bij minder agressief verloop) waarna therapiepauze
- 3 - 6 maand waarna stoppen van meer toxische drug en voortzetten van 5-FU en biological in onderhoud (meer agressiever verloop)
- Oxaliplatin stoppen vooraleer belangrijke neurotoxiciteit (zeker na 6 maand)

. rationale:

balans maken tussen effectiviteit behandeling, toxiciteit, nood aan shrinkage/symptoomcontrole, verlangens van de patiënt

Welke chemotherapie ?

. 1ste lijn:

- doublet chemotherapie de voorkeur: mFolfox, CAPOX, mFolfiri
- bij zwakkere patiënten: mDe Gramont, capecitabine
- bij fitte, jonge patiënten met BRAF-mutatie: mFolfoxiri

Te combineren met een VEGFR-I (bevacizumab) of EGFR-I (cetuximab/panitumumab) waarbij rekening wordt gehouden met volgende factoren:

- toxiciteit: contra-indicatie voor Avastin: arteriële trombo-embolie: CVA, TIA, AMI, angor, perifere arteriële insufficiëntie of ander arterieel trombo-embolisch voorval
- EGFR-I: huidtoxiciteit
- EGFR-I: enkel bij RAS-wild type en BRAF-wild type
- EGFR-I: niet bij HER-2 overexpressie
- lokalisatie primaire tumor: 2 grote studies tonen een mogelijk voordeel van een EGFR-I in eerste lijn bij linkszijdig gelegen tumoren waarbij een betere OS wordt aangetoond. (CALBG en FIRE-3)

. 2^{de} lijn:

- doublet chemotherapie: na mFolfox/CAPOX kan mFolfiri gegeven worden, na mFolfiri kan mFolfox/CAPOX gegeven worden

Te combineren met:

- na avastin in 1^{ste} lijn kan avastin worden doorgegeven beyond progression met enkel switch van de chemotherapie-arm
- aflibercept (Zaltrap), enkel terugbetaling in combinatie met mFolfiri (4 mg/kg om de 2 weken)
- EGFR-I bij RAS/RAF wild-type en na avastin in 1^{ste} lijn en in combinatie met irinotecan-bevattend schema

. 3^{de} en verdere lijn:

- EGFR-I bij RAS/RAF wild-type in monotherapie of in combinatie met irinotecan
- Regorafenib (Stivarga): standaarddosis 4x40 mg/dag 3 weken op 4, gezien echter soms uitgesproken toxiciteit (stomatitis, hand-voetsyndroom, diarree) wordt vaak gestart met 2x40 mg/dag gedurende 1 week, daarna 3x40 mg/dag gedurende 1 week en zo tolerantie goed blijft kan eventueel nog verhoogd worden naar 4x40 mg/dag.
- Trifluridine-tipiracil (Lonsurf): 35 mg/m² D1-5 en D8-12 en dit om de 4 weken.

opmerking: als verbetering algemene toestand onder deze behandeling, overweeg toch combinatietherapie

- verder:

- * TACE (transhepatische arteriële chemo-embolisatie) met irinotecan-bevattende beads voor behandeling van levermetastasen. In zeer geselecteerde gevallen met uitsluitend levermetastasen en chemo-resistentie. Weinig robuuste data.
- * Raltitrexed (Tomudex): niet effectiever dan 5FU en toxischer. Aldus wordt dit middel bijna niet meer gebruikt in de praktijk. Kan evenwel een nuttig alternatief zijn voor 5-FU bij patiënten met dihydropyrimidine dehydrogenase deficientie (met uitgesproken toename van toxiciteit op 5-FU) of als cardiale toxiciteit op 5-FU.
- * SIRS (selective intra-hepatic radiation spheres): intrahepatische aflevering van Yttrium90-gelabelde micropartikels thv de lever: voor een hoog selectieve groep patiënten met (bijna) uitsluitend levermetastasen bij chemoresistentie of chemo-intolerantie
- * in geval van obstructie: CAVE irinotecan en bevacizumab gezien toename toxiciteit via heropname via enterohepatische cyclus
- * MSI-high tumoren (dMMR): PD-1 inhibitor Nivolumab (Opdivo) of Pembrolizumab (Keytruda)

Heelkunde primaire tumor:

PRO: algemeen goed, niet "full" gemetastaseerd, nog prognose van ruim enkele maanden, volumineuze tumor met obstructiegevaar, bloedend ulcererende tumor.

CONTRA: hoge leeftijd, slechte conditie, beperkte levensexpectantie, weinig obstructiegevaar (bij obstructiegevaar: stenting voorzien)

4.4.4.5. Resecabele longmetastasen

. Cfr levermetastasen

. stereotactische radiotherapie kan een alternatief zijn voor heelkunde

4.4.4.6 Peritoneale metastasen

Patiënten met peritoneale metastasen hebben over het algemeen een slechtere prognose dan hen zonder peritoneale metastasering.

Heelkunde is hier eveneens aangeraden zo een R0-resectie kan bekomen worden en is vooral effectief bij een PCI (peritoneal cancer index) < 12. HIPEC kan hierbij overwogen worden (in overleg met universitair centrum) bij goede algemene conditie, na exclusie van extraperitoneale ziekte (dmv PET/CT) en respons op initiële systemische therapie.

Te overwegen: relook laparoscopie 6 maand na heelkunde en chemotherapie bij geperforeerde tumoren of T4 met belangrijke peritoneale tumorload.

4.4.4.7. Palliatie

steroiden: medrol 32 mg

analgetica

diuretica

ascitespuncties

zeldzaam Denver shunt bij patiënten met refractaire ascites

stent bij obstructie

stent bij hydronefrose

botmetastasen: antalgische radiotherapie, Xgeva 120 mg SC/4 weken in combinatie met calcium-vitamine D supplement en na tandnazicht

4.4.5. Colorectale stent:

Indicatie

1/ colonobstructie of –subobstructie bij palliatieve patiënt waarbij resectie niet meer zinvol (uitgebreide metastasering, nog korte levensverwachting) of waarbij resectie niet haalbaar wegens belangrijke comorbiditeit of waarbij heelkundige decompressie enkel mogelijk mits aanleggen AP.

. colonfistel (naar vagina of blaas) bij dezelfde palliatieve patiënt als hoger vernoemd: dan gecoverde stent plaatsen.

2/ Geen stent bij potentieel curabele patiënten gezien hogere 1 jaar recurrence.

3/ gebruik van VEGFR-I na stent: hoger risico op perforatie

Resultaten (meta-analyse van 500ptn):

technisch succes : 86% (canuleren met guide wire lukt niet door te bochtige of te smalle strictuur)

klinisch succes: 84% (soms nog andere obstructieve letsels zoals bij peritoneale carcinomatosa)

complicaties:

perforatie (3%): mijdt dilatatie (gebruik TTS–systeem) en weinig insufflatie!

bloeding

migratie (8%): slechte plaatsing, te weinig obstructief, zachte tumor, inadequate expansie stent.

stent obstructie: tumordoorgroei of stoelgangsimpactie: schrijf zachte laxantia voor , eventueel nieuwe stent plaatsen doorheen vorige.

4.5.Screening voor en opvolging van colorectale kanker

4.5.1. Voor de gemiddelde bevolking (geen familiale geschiedenis , geen voorgeschiedenis van poliepen of colorectale kanker):

Vlaams bevolkingsonderzoek (momenteel (2018) tussen 53 – 74 jaar) 1x/2 jaar: screening naar faeces occult bloed. Bij positief resultaat wordt patiënt uitgenodigd voor een coloscopie.

4.5.2. Voor patiënten met 1ste graad verwant < 50 jaar of multiple 1^{ste} graad verwanten ongeacht de leeftijd met:

- colorectaal carcinoom

- advanced adenoma met minstens één van volgende kenmerken: grootte > 1 cm, high-grade dysplasie, villose elementen

- serrated adenoma met minstens één van volgende kenmerken: sessiele serrated poliep, serrated adenoma > 1 cm, dysplasie

Screening met coloscopie starten vanaf 40 jaar of 10 jaar vroeger dan leeftijd bij diagnose van het jongste, aangetaste familielid. Coloscopie om de 5 jaar te herhalen.

4.5.3. Patiënten met een familiale geschiedenis van FAP:

Vanaf 12 jaar genetische test (mutatie APC –gen). Een negatieve test sluit enkel FAP uit indien het aangetaste familielid een geïdentificeerde mutatie heeft.

Ook screening voor patiënten at-risk voor FAP maar nog geen genetische screening ondergaan of onduidelijk resultaat. Dit gaat om 1^{ste} graad verwanten van een patiënt met FAP of patiënten met > 10-20 adenomen of adenomen in combinatie met andere niet-colon kenmerken van FAP (duodenum adenomen, desmoïd tumoren, schildklierkanker, ...)

Vanaf 12 jaar jaarlijks sigmoïdoscopie bij mutatie-dragers en dit levenslang. Wanneer APC-mutatie niet gekend maar risicopatiënt, sigmoïdoscopie jaarlijks tot 40 jaar, daarna kan frequentie afgebouwd worden, daarna om de 3 jaar tot 50 jaar en indien geen polyposis werd vastgesteld, overgaan naar normale screening eenmaal 50 jaar.

Wanneer adenomen worden vastgesteld moet overgegaan worden op jaarlijkse coloscopie tot totale colectomie.

Indien positief, moet totale colectomie worden geadviseerd (risico op CRC is 100%), vanaf diagnose. Uitstel kan om studie- of werkredenen op voorwaarde dat de poliepen minder zijn dan 6 mm en indien geen villeuze component aanwezig is.

Chemopreventie (sulindac of celecoxib):

. Sulindac kan regressie van adenomen geven in FAP maar deze regressie is onvolledig en bescherming tegen ontwikkeling van een CRC werd niet aangetoond.

. Celecoxib: kan het aantal adenomen verminderen.

Zijn tevens op te volgen:

- Echografie van de schildklier jaarlijks vanaf late tienerjaren (medullair schildkliercarcinoom hogere incidentie)
- echo abdomen en alfafoetoproteïne in kader van risico op hepatoblastoma enkel bij aanwezigheid van APC-mutatie: om de 6m tot 5-10 jaar
- Gastroduodenoscopie met biopsies vanaf 25-30 jaar of bij ontstaan van colonpoliepen of afhankelijk van familiale voorgeschiedenis

Follow-up van duodenale polyposis in functie van de bevindingen: Spigelman criteria (aantal poliepen, grootte poliepen, histologie en dysplasie)

Modified Spigelman's score and classification of duodenal polyposis

Factor	Score		
	1 point	2 points	3 points
Number of polyps	1-4	5-20	>20
Polyp size, mm	1-4	5-10	>10
Histology	Tubulous	Tubulovillous	Villous
Dysplasia	Low grade	--	High grade

Stage 0 (geen poliepen): om de 4 jaar

Stage I (1-4 punten): om de 2-3 jaar

Stage II (5-6 punten): om de 1-3 jaar

Stage III (7-8 punten): om de 6-12 maand

Stage IV (9-12 punten): om de 6 maand of duodenectomie

Voor de attenuated FAP (>20 maar <100 poliepen, met een variante mutatie APC-gen): letsels ontstaan op latere leeftijd en vaak ook meer proximale letsels zodat coloscopie hier de aanbevolen screeningsmethode is. Coloscopie om

de 1-2 jaar vanaf leeftijd van 25 jaar. Wanneer de adenomen te talrijk zijn om endoscopisch te verwijderen of opvolging technisch moeilijk is, is ook colectomie aanbevolen.

4.5.4. Patiënten met een familiale geschiedenis van HNPCC (Lynch syndroom): autosomaal dominant

. Criteria voor genetisch onderzoek bij familieleden:

Amsterdam II criteria:

There should be at least three relatives with any Lynch syndrome-associated cancer (colorectal cancer, cancer of the endometrium, small bowel, ureter, or renal pelvis)
One should be a first-degree relative of the other two
At least two successive generations should be affected
At least one should be diagnosed before age 50
Familial adenomatous polyposis should be excluded in the colorectal cancer case(s), if any
Tumors should be verified by pathological examination

Revised Bethesda criteria (Umar et al., JNCI 2004):

1. CRC bij patiënt jonger dan 50 jaar
2. Aanwezigheid van synchrone of metachrone colorectale of andere HNPCC-geassocieerde tumor, onafhankelijk van de leeftijd (endometrium, maag, ovarium, pancreas, ureter, nierkelk, galweg, glioblastoma)
3. CRC met MSI-H type histologie bij patiënt jonger dan 60 jaar
4. CRC bij patiënt met één of meer 1° graad verwanten met een HNPCC-gerelateerde tumor, waarbij één van de tumoren gediagnosticeerd werd onder de leeftijd van 50 jaar
5. CRC bij patiënt met twee of meer 1° of 2° graad verwanten met een HNPCC-gerelateerde tumor, leeftijd onafhankelijk

. Aanbevelingen

- genetische counseling: opsporen mismatch repair genes (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6) bij index casus en verwanten en opsporen microsatellite instability (MSI) in het resectiestuk van de index casus.
- colonoscopie vanaf 25 jaar 1-2 jaarlijks of 5 jaar vroeger dan het jongste familielid met CRC en jaarlijks vanaf 40 jaar indien genetisch negatief; indien positief voor de mutatie, jaarlijks vanaf 25 jaar.
- jaarlijks vaginale echo en endometriumbiopsie ter opsporing van endometriumcarcinoom en ovariumcarcinoom vanaf 30-35 jaar of 3-5 jaar vroeger dan het jongste familielid met deze aandoening. Bij aanwezigheid van mutaties in de DNA MMR genen is een profylactische hysterectomie en bilaterale salpingo-oophorectomie aanbevolen rond de leeftijd van 40 jaar of na voltooiën van de zwangerschapswens
- jaarlijks urine onderzoek en cytologie vanaf 30-35 jaar

Indien coloncarcinoom of irresecabel adenoom wordt vastgesteld, is totale colectomie aangewezen met ileorectale anastomose en verder jaarlijks nazicht van het rectum.

4.5.5. Patiënten bij wie reeds poliepen zijn weggenomen en indien geen familiale belasting:

Colonoscopie over 3 jaar indien tubulair adenoom > 1 cm of indien 3 of meer poliepen of bij villeus adenoom of hooggradige dysplasie.

Colonoscopie over 5-10 jaar indien enkel maximaal twee kleine poliepen < 1 cm (tubulair adenoma) worden weggenomen.

4.5.6. Patiënten met een voorgeschiedenis van colorectale kanker:

- CEA en klinisch onderzoek om de 3 maand in jaar 1-3, om de 6 maand in jaar 4-5
- Rx thorax en echo abdomen om de 6 maand in jaar 1-3

Bij patiënten die in aanmerking zouden komen voor nog intensievere behandeling met curatieve resecties is jaarlijks CT thorax-abdomen te overwegen de eerste 3 jaar.

- Zo lokale excisie of transanale resectie: EUS om de 3 maand in jaar 1-3
- Coloscopie na 1 jaar, zo normaal, na 3 jaar en zo normaal elke 5 jaar
- Zo geen coloscopie preoperatief: te doen binnen 6 maand na heekunde

4.5.7. Lang bestaande uitgebreide IBD:

Jaarlijkse of 2 jaarlijkse colonoscopie met random bipten uit alle segmenten in aparte potjes en met bipten in de buurt van adenomen. Te starten na 8 jaar ziekte.

4.6. Tumoren van de appendix

Gebaseerd op college of American pathologists (CAP) cancer protocol appendix (augustus 2018)
<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

WHO Classification of Appendiceal Carcinoma

Adenocarcinoma

Mucinous adenocarcinoma

Low-grade appendiceal mucinous neoplasm[#]

*High-grade appendiceal mucinous neoplasm[#]

Signet-ring cell carcinoma

Medullary carcinoma

Adenosquamous carcinoma

Goblet cell carcinoid^{###}

*Mixed goblet cell carcinoid-adenocarcinoma or adenocarcinoma ex goblet cell carcinoid^{###}

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma^{##}

Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma

Large cell neuroendocrine carcinoma

Small cell neuroendocrine carcinoma

Undifferentiated carcinoma

* These subtypes are not included in the WHO 2010 classification but are included in the AJCC 8th edition.

Minimale data aanwezig in het pathologie rapport:

- procedure
- tumorlokalisatie
- tumor diameter
- histologisch type
- histologische graad
- tumor uitgebreidheid
- snedevlakken (voor chirurgische resectiestukken)
 - proximaal snedevlak
 - mesenterisch snedevlak

- lymphovasculaire invasie
- perineurale invasie
- tumor deposits
- regionale lymfeklieren
- TNM stadium volgens 8^e editie 2017

Mucineuze tumoren van onzekere maligne potentie.

De term mucocoele wordt gebruikt voor een gedilateerde appendix met mucus gevuld doch is een macroscopische beschrijving en niet een diagnostische beschrijving.

Histologische subtypes:

- mucosale hyperplasie (tvm hyperplastische colon poliep)
- retentie cyste
- mucineus cystadenoma (tvm villos adenoma)
- mucineus cystadenocarcinoma

Mucocoeles die ontstaan uit een cystadenoma of cystadenocarcinoma en ruptureren veroorzaken intraperitoneale verspreiding, pseudomyxoma peritonei.

Behandeling: steeds resectie gezien ook op beeldvorming benigne voorkomende mucocoeles een cystadenocarcinoom kunnen bevatten.

Pseudomyxoma peritonei (vanuit adenoom) en mucineuze peritoneale carcinomatose (vanuit adenocarcinoom).

Pseudomyxoma peritonei is een macroscopische term die gebruikt wordt voor een jellylike myxoma-achtig mucineuze substantie op het peritoneaal oppervlak. Het peritoneum is bezaaid met mucus-producerende cellen die verder prolifereren en mucus produceren. Deze progressieve accumulatie van mucus leidt uiteindelijk tot intestinale obstructie.

Behandeling: heekkundige debulking met of zonder HIPEC

Adenocarcinomata.

Het merendeel van de adenocarcinomata van de appendix zijn van het mucineuze type waar meer dan 50% van het letsel is samengesteld uit mucus. Een kleiner deel zijn van het intestinale type en zeldzaam zijn de signet ring cell adenocarcinoma.

Behandeling: appendectomie voor carcinomen beperkt tot de mucosa of goed gedifferentieerde carcinoma beperkt tot submucosa (T1) is voldoende. Verdere stadia aan te vullen met rechter hemicolectomie.

Adjuvante chemotherapie: weinig tot geen data beschikbaar. Bij intestinale type extrapolatie van coloncarcinoom met adjuvant chemotherapie op basis van 5-FU voor klierpositieve tumoren.

Daar ook carcinomata van de appendix vaak geassocieerd zijn met andere carcinomata elders in het colon dient dit ook nader onderzocht.

5. VERANTWOORDELIJKHEDEN

- Auteur: Dr. Cornelis
- Werkgroep:
- Dr Baert Lieselot
- Dr Baertsoen Chantal
- Dr Bussels Barbara
- Dr Decaestecker Jochen
- Dr Dedeurwaerdere Franceska
- Dr Demol Jan
- Dr Marrannes Jesse
- Dr Pattyn Paul

6. DEFINITIES

7. REFERENTIES / BIJLAGES

NCCN guidelines
ESMO guidelines
UpToDate