

ONCOLOGISCH HANDBOEK UZ GENT

DIGESTIEVE ONCOLOGIE

DEEL 3 – HOOFDSTUK 1

KANKERCENTRUM



INHOUD

1	SAMENSTELLING TUMORWERKGROEP DIGESTIEVE ONCOLOGIE	6
2	SLOKDARMTUMOREN.....	8
2.1	Epidemiologie, screening en preventie.....	8
2.1.1	Premaligne slokdarmletsels.....	8
2.2	Staging van de slokdarmtumoren.....	11
2.2.1	Junctietumoren	11
2.2.2	Staging van de slokdarmtumoren.....	12
2.3	Therapeutisch beleid bij slokdarmtumoren.....	14
2.3.1	Operabele tumoren.....	14
2.3.2	Follow-up	16
2.3.3	Gemetastaseerde ziekte.....	16
2.4	Referenties/selectie van de literatuur	17
3	MAAG.....	18
3.1	Epidemiologie, screening en preventie.....	18
3.2	Staging van maagtumoren	18
3.2.1	Junctietumoren	18
3.2.2	Staging van maagtumoren: TNM-classificatie.....	18
3.3	Het therapeutisch beleid bij maagtumoren.....	20
3.3.1	Operabele tumoren.....	20
3.3.2	Follow-up	21
3.3.3	Inoperabele en gemetastaseerde tumoren	21
3.4	Referenties/selectie van de literatuur	22
4	PANCREAS	23
4.1	Epidemiologie, screening en preventie.....	23
4.1.1	Premaligne cystische pancreasletsels	23
4.2	Staging van exocriene pancreastumoren.....	26
4.3	Therapeutisch beleid bij pancreastumoren.....	27
4.3.1	Operabele (resecabele) tumoren.....	27
4.3.2	Borderline operabele tumoren	29
4.3.3	Locoregionale inoperabele tumoren	29

4.3.4	Follow-up	30
4.3.5	Gemetastaseerde setting	30
4.4	Referenties/selectie van literatuur	30
5	TUMOREN VAN DE AMPULLA VAN VATER	33
5.1	Epidemiologie, screening en preventie.....	33
5.2	Staging van de tumoren van de ampulla van Vater	33
5.3	Therapeutisch beleid bij tumoren van de ampulla van Vater	34
5.3.1	Operabele (resecabele) tumoren.....	34
5.3.2	Follow-up	35
5.3.3	Gemetastaseerde tumoren.....	35
5.4	Referenties/selectie van literatuur	35
6	HEPAR.....	36
6.1	Risicofactoren en preventie	36
6.1.1	Risicogroepen (level I evidentie)	36
6.1.2	Primaire preventie.....	36
6.2	TNM-classificatie	36
6.3	Diagnose van hepatocellulair carcinoom.....	37
6.3.1	Cirrhotisch lever	37
6.3.2	Stagering van hepatocellulair carcinoom	37
6.4	Therapeutisch beleid bij hepatocellulair carcinoom.....	38
6.4.1	Leverresectie	38
6.4.2	Levertransplantatie	38
6.4.3	RFA.....	38
6.4.4	Radio Yttrium of Chemo-embolisatie.....	39
6.4.5	Systeemtherapie	39
6.5	Follow-up bij hepatocellulair carcinoom.....	39
6.5.1	Na resectie of RFA	39
6.5.2	Na levertransplantatie	39
6.5.3	Na radio Yttrium.....	39
6.5.4	Na systemische therapie behandeling	39
6.6	Referenties	40
7	BILIAIRE TUMOREN (galblaas en galwegen).....	41

7.1	De soorten biliaire tumoren	41
7.2	Staging van biliaire tumoren	41
7.2.1	Galblaastumoren	42
7.2.2	Intrahepatische cholangiocarcinomen	43
7.2.3	Extrahepatische cholangiocarcinomen.....	44
7.3	Therapeutisch beleid bij biliaire tumoren.....	46
7.3.1	Operabele tumoren.....	46
7.3.2	Follow-up	48
7.3.3	Inoperabele tumoren	48
7.3.4	Gemetastaseerde tumoren.....	48
7.4	Referenties/selectie van de literatuur	49
8	GASTRO INTESTINALE STROMALE TUMOREN (GIST-tumoren)	51
8.1	Epidemiologie	51
8.2	Staging van GIST tumoren	51
8.2.1	Stagingonderzoeken.....	51
8.2.2	Staging.....	51
8.3	Therapeutisch beleid bij GIST-tumoren.....	52
8.3.1	Gelokaliseerde GIST	52
8.3.2	Follow-up	52
8.3.3	Gemetastaseerde GIST.....	53
8.4	Referenties/selectie van de literatuur	53
9	GASTRO-INTESTINALE EN PANCREATISCHE NEURO-ENDOCRIENE (GEP-NEN) NEOPLASIEËN.....	54
9.1	Epidemiologie, screening en preventie.....	54
9.2	Staging van neuro-endocriene neoplasieën	54
9.2.1	Diagnostiek	54
9.2.2	Staging.....	55
9.3	Het therapeutisch beleid bij NET	56
9.3.1	Niet gemetastaseerde NET	56
9.3.2	Follow-up	57
9.3.3	Behandeling gemetastaseerde NET.....	57
9.4	Referenties/selectie van literatuur:	59
10	COLON EN RECTUM.....	60

10.1	Epidemiologie, screening en preventie.....	60
10.2	Staging van colorectale tumoren	63
10.3	Therapeutisch beleid bij colorectale tumoren	64
10.3.1	Resecabele tumoren	64
10.3.2	Follow-up van colorectale tumoren.....	69
10.3.3	Gemetastaseerde colorectale tumoren	69
10.4	Referenties/selectie van de literatuur	75
11	EPITHELIALE APPENDIX NEOPLASIE	77
11.1	Epidemiologie	77
11.2	Classificatie en staging	77
11.2.1	Pathologische classificatie PSOGI 2016	77
11.2.2	Pathologic TNM staging of carcinomas of the appendix, AJCC 8th edition	77
11.3	Epitheliale mucineuze appendixneoplasie.....	78
11.3.1	Mucineuze appendixneoplasie zonder infiltratieve groei.....	78
11.3.2	Mucineuze appendixtumor met infiltratieve groei	79
11.3.3	Appendix mucineuze tumor met peritoneale metastasen (PMP)	80
11.3.4	Epitheliale niet-mucineuze appendixtumoren.....	82
12	ANAAL KANAAL	85
12.1	Epidemiologie, screening en preventie.....	85
12.2	Staging van tumoren van het anaal kanaal	85
12.3	Therapeutisch beleid bij anaal kanaal tumoren.....	86
12.3.1	Niet gemetastaseerd	86
12.3.2	Follow-up bij anaal kanaal tumoren.....	86
12.3.3	Gemetastaseerd anaal kanaal carcinoom	86
12.4	Referenties/selectie van de literatuur	87
13	GASTRO-INTESTINALE LYMFOMEN	88
13.1	Etiologie en epidemiologie.....	88
13.2	Staging.....	88
13.3	Therapeutisch beleid het maaglyfoom.....	89
13.4	Opvolging.....	90
13.5	Referenties/selectie van de literatuur	90

1 SAMENSTELLING TUMORWERKGROEP

DIGESTIEVE ONCOLOGIE

Het oncologisch handboek werd enkel ontwikkeld voor gebruik binnen het UZ Gent. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het Kankercentrum UZ Gent. Het UZ Gent kan op geen enkele wijze verantwoordelijke worden gesteld bij gebruik van het oncologisch handboek buiten het UZ Gent

Gastro-enterologie

Digestieve oncologie

- Dr. Eduard Callebout
- Dr. Marc De Man
- Prof. dr. Karen Geboes (voorzitter)
- Prof. dr. Stéphanie Laurent
- Dr. Suzane Ribeiro (ook endoscopie)

Hepatologie inclusief behandeling van HCC

- Prof. dr. Anja Geerts
- Prof. dr. Hans Van Vlierberghe
- Dr. Xavier Verhelst

Endoscopie en gastroenterologie

- Dr Helena De Groote (ook HCC)
- Prof dr. Danny De Looze
- Prof dr. Pieter Hindryckx
- Dr. David Tate

Gastro-intestinale Heelkunde

- Prof. dr. Wim Ceelen
- Prof. dr. Piet Pattyn (coördinator)
- Dr. Elke Van Daele
- Dr. Dirk Van de Putte
- Prof. dr. Yves Van Nieuwenhove
- Dr. Hanne Vanommeslaeghe
- Dr. Gabrielle Van Ramshorst
- Dr. Wouter Willaert

Hepatobiliaire Heelkunde

- Dr. Luis Abreu De Carvalho

- Prof. dr. Frederik Berrevoet
- Dr. Aude Vanlander

Radiotherapie

- Prof. dr. Tom Boterberg
- Dr. Pieter Deseyne

Medische Oncologie

- Prof. dr. Sylvie Rottey

Anatomopathologie

- Prof. dr. Liesbeth Ferdinande
- Prof. dr. Anne Hoorens

Radiologie en Medische Beeldvorming

- Dr. Isabelle De Kock
- Dr. Louke Delrue
- Dr. Clarisse Lecluyse
- Dr. Peter Smeets

Nucleaire Geneeskunde

- Dr. Kathia De Man

Vasculaire en Interventionele Radiologie

- Prof. dr. Luc Defreyne
- Dr. Elisabeth Dhondt
- Dr. Laurens Hermie
- Dr. Peter Vanlangenhove

Medische Genetica

- Prof. dr. Ir Kathleen Claes
- Dr. Robin De Putter
- Prof. dr. Bruce Poppe
- Dr. Ir Joni Van der Meulen

2 SLOKDARMTUMOREN

2.1 Epidemiologie, screening en preventie

In België worden elk jaar ongeveer 1000 mensen met slokdarmcarcinoom geregistreerd.

Risicofactoren voor het spinocellulair carcinoom zijn roken en alcohol.

Het adenocarcinoom ontstaat vaak in een Barrett oesofagus.

2.1.1 Premaligne slokdarmletsels

1) Definitie Barrett oesofagus

De diagnose van Barrett oesofagus wordt in principe enkel weerhouden bij een histologische bevestiging van een macroscopisch suggestief beeld. Bij een Barrett slokdarm wordt het plaveiselepitheel van de distale slokdarm vervangen door een metaplastisch epitheel bekleed met cilindrische cellen. De aanwezigheid van slijmbekercellen als teken van intestinale metaplasie is vereist voor de diagnose.

Klassiek is deze afwijking endoscopisch zichtbaar als circulaire rozerode mucosa proximaal van de gastro-oesofagale junctie. Om redenen van reproduceerbaarheid en opvolging is het aangewezen om bij diagnosestelling de Barrett slokdarm te beschrijven volgens de Praag classificatie: C (hoogte van de circulaire aantasting) en M (hoogte van de maximale uitloper van het metaplastisch epitheel). Multipole biopsies zijn nodig om de diagnose te stellen.

Risico op ontaarding

In een Barrett oesofagus is het risico op ontwikkelen van een adenocarcinoom ongeveer 30 - 125 x hoger dan in de controle populatie.

2) Screening, follow-up en behandeling

a) Screening

Er bestaat geen evidentie dat een routine screening naar aanwezigheid van Barrett de mortaliteit als gevolg van adenocarcinoom zou reduceren.

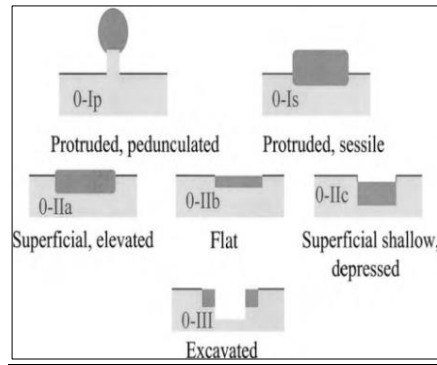
b) Follow-up en behandeling

De bedoeling van de endoscopische opvolging is het vroegtijdig detecteren van dysplasie en/of ontaarding.

De endoscopische opvolging gebeurt rigoreus en bij voorkeur door middel van hoge resolutie endoscopie onder narcose (+/-NBI (narrow band imaging), virtuele chromo-endoscopie (FICE, I-scan)). In geval van actieve ulceratieve oesophagitis wordt de patiënt 1 maand behandeld met dubbele dosis protonpompinhibitoren en daarna worden bipten genomen ter opsporing van dysplasie. De diagnose hooggradige dysplasie wordt in dit geval enkel weerhouden indien die teruggevonden wordt onder adequate zuurremming.

Zichtbare letsels worden beschreven en eventueel gebiopsieerd:

Het beleid wordt bepaald door de Paris classificatie:



Tabel 1: Paris-classificatie

Type 1 :	0-Ip (gesteeld)
Polypoid/sessiel	0-Is (hoogte > enkelvoudig lepel van biopsietang)
Type 2a : Verheven	0-IIa (hoogte < enkelvoudig lepel van biopsietang)
Type 2b : Vlak	0-IIb (alleen indien goed te liften met submucosale injectie)

Dit zijn letsels die in aanmerking komen voor endoscopische resectie. Hiervan worden geen bipten genomen (tenzij het eventueel om een echt groot letsel gaat).

De exacte locatie wordt genoteerd (eerst 2 cijfers voor de afstand tot de tandenrij, dan 2 cijfers volgens de wijzers van de klok) en de aspecten van de afwijking worden beschreven (type Paris classificatie en eventueel andere).

Ulceratieve letsels worden wel gebiopsieerd:

Tabel 2: Paris-classificatie

Type 2c	Depressie
Type 2a + 2c	Verheven én depressie
Type 3	Geëxcaveerd

Biopsies worden per letsel in een apart recipiënt verzameld.

Verder worden bipten genomen over het gehele segment van Barrett mucosa volgens het Seattle protocol:

- 4 bipten per kwadrant om de 2 cm in geval van long segment Barrett (> 3cm)
- 4 bipten per kwadrant elke cm in geval van short segment Barrett (< 3cm)
- 4 bipten per kwadrant elke cm in geval van een eerdere bevinding van hooggradige dysplasie, onafhankelijk van de lengte van de Barrett-slokdarm
- de tongvormige uitlopers worden apart gebiopsieerd

Al dit biopsiemateriaal wordt per niveau apart verzameld.

Tabel 3 Opvolging Barrett oesofagus

Risicogroep	Onderzoek	Interval
Barrett zonder dysplasie	Gastroscopie met biopsies	Controle – 1 jaar, ter bevestiging van afwezigheid van dysplasie, biopsies volgens protocol – daarna gastroscopie om de 3 jaar

Barrett met laaggradige dysplasie	Gastroscoopie met biopsies	Controle na 6 maand onder behandeling met PPI - biopsies volgens protocol. Indien dan geen dysplasie: zie 'geen dysplasie'. Indien opnieuw laaggradige dysplasie: controle om het jaar (of RFA, maar in België valt dit buiten terugbetalingscriteria)
Barrett met hooggradige dysplasie	Gastroscoopie met biopsies	controle na 1 maand maximale zuurremmende medicatie – biopsies volgens protocol eventueel endoscopische resectie of radiofrequentie ablatie

Dysplasie dient altijd bevestigd te worden door twee onafhankelijke pathologen. Hooggradige dysplasie in kader van terugbetaling RFA moet door onafhankelijke patholoog (niet behorend tot eigen netwerk) bevestigd worden.

i. Aanpak in geval van hooggradige dysplasie en/of zichtbare letsels:

Staging

In geval van een bevinding van hooggradige dysplasie en/of een zichtbare laesie waarvan men vermoedt dat het een oppervlakkige laesie is (Paris type laesie 1, 2a, 2b), is endoscopische therapie de voorkeursbehandeling.

- Staging-onderzoeken:
 - o Klinisch onderzoek
 - o hoge resolutie endoscopie met virtuele chromo-endoscopie (met biopsies volgens protocol, beschrijving van Praag en Paris-classificatie) door expert
 - o overweeg echo-endoscopie

Behandeling

- In geval van hooggradige dysplasie zonder zichtbare letsels komt de patiënt in aanmerking voor radiofrequentie ablatie of voor een volledige mucosale resectie → bv tong/kleine letsels).
- In geval van bevinding van een oppervlakkige laesie, komt de patiënt in aanmerking voor een endoscopische resectie. Indien bij pathologisch nazicht de resectie voldoende blijkt te zijn, komt de patiënt in aanmerking voor radiofrequentie ablatie of voor een volledige mucosale resectie van de resterende Barrett-slokdarm.
- Alvorens RFA uit te voeren wordt zorgvuldig opnieuw geëvalueerd voor nieuwe macroscopische letsels en zo nodig opnieuw een endoscopische resectie uitgevoerd.
- En bloc resectie heeft voorkeur – piecemeal resecties blijken in de literatuur tot op heden ook efficiënt en veilig.
- Endoscopische therapie bij hooggradige dysplasie en intramucosaal carcinoom levert een goede lokale controle op en is een veilige optie, bij patiënten met een GOEDE COMPLIANCE voor strikte opvolging.
- Endoscopische opvolging is nodig in het eerste jaar om de 3 maand en later met grotere intervallen. Na de resectie wordt maximaal zuurremmende therapie voorgeschreven, inclusief ranitidine. PPI dient levenslang ingenomen te worden.

- Oesophagectomie is aangeraden in geval van endoscopische bevinding van een type 2c of type 3 letsel of bij bepaalde anatomopathologische bevindingen waarbij het risico of lymfeklier aantasting als te hoog wordt ingeschat (zie tabel 4 en 5)

Tabel 4 Behandeling op basis van (echo)endoscopische bevindingen

Type letsel	Therapie
Geen zichtbaar letsel (enkel HGD)	Radiofrequentie ablatie van de Barrettmucosa of volledige endoscopische resectie.
Zichtbaar letsel type 1, 2a, 2b	Endoscopische resectie
Zichtbaar letsel type 2c, 3 EUS: >T1/N+ Patiënt in goede toestand	Oesophagectomie +/- C(R)T

Tabel 5 Beleid op basis van APD na endoscopische resectie

APD Specimen	Aanvullende behandeling en opvolging
Vrije diepe snederanden T1a T1b (< 500 µm in submucosa) Goed/matig gedifferentieerd Geen lymfovasculaire invasie	Radiofrequentie ablatie of volledige endoscopische resectie van de resterende Barrettmucosa Endoscopische opvolging: Eerste jaar /3 maand Tweede jaar /6 maand
Ingenomen diepe snederanden T1b (invasie submucosa > 500 µm) Weinig gedifferentieerd Lymfovasculaire invasie	Oesophagectomie

2.2 Staging van de slokdarmtumoren

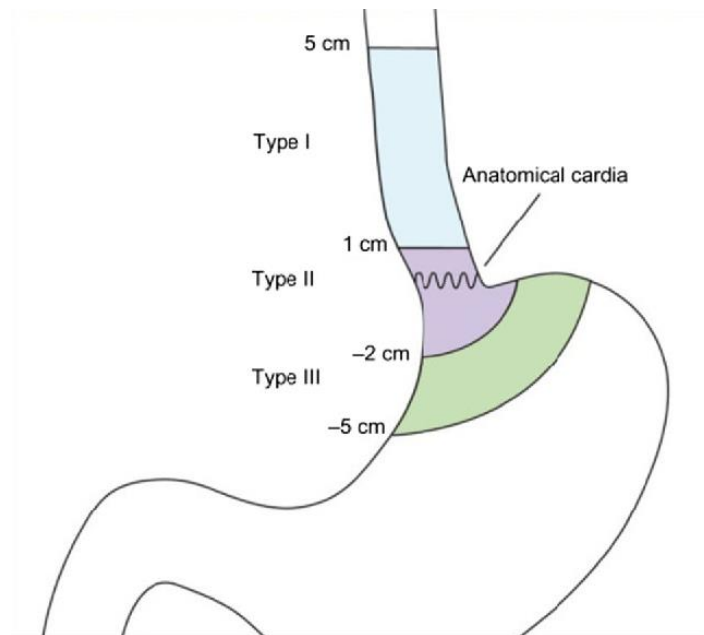
2.2.1 Junctietumoren

Tumoren van de gastro-oesofagale junctie of cardiatumoren worden ingedeeld volgens de Siewert classificatie : Siewert type I, II en III.

- Siewert type I: de bulk van de tumor bevindt zich boven de gastro-oesofagale junctie, met het centrum van de tumor tussen 1 en 5cm boven de gastro-oesofagale junctie (niet de Z-lijn).
- Siewert type II of 'echte cardiatumor': het centrum van de tumor bevindt zich op (1cm boven tot 2cm onder) de gastro-oesofagale junctie.
- Siewerttype III: de bulk van de tumor bevindt zich distaal aan de gastro-oesofagale junctie, maar neemt de junctie ook in. Het centrum van de tumor bevindt zich tussen 2 en 5cm distaal aan de gastro-oesofagale junctie.

De Siewert I en II tumoren worden volgens de TNM-classificatie beschouwd als slokdarmtumoren en dienen op die manier gestadieerd en behandeld te worden.

Tumoren met een epicentrum verder dan 2 cm van de gastro-oesofagale junctie (o.a. Siewert III) worden beschouwd als maagtumoren.



2.2.2 Staging van de slokdarmtumoren

1) Diagnostiek

- Oesofagogastroduodenoscopie + biopsies;
- Echo endoscopie (met zo nodig punctie van suspecte adenopathieën): uT N;
- CT thorax-abdomen;
- PET scan is belangrijk bij het opsporen van metastasen op afstand bij een spinocellulair carcinoma
- NKO-nazicht en bronchoscopie bij spinocellulair carcinoma ter uitsluiting van een second primary;
- Bronchoscopie ook ter nazicht van eventuele doorgroei (bij verdenking hierop bij nazicht CT of EUS bij carcinomen van de cervicale en hoog-thoracale slokdarm);
- Echo hals + punctie zo nodig;
- Laparoscopie (enkel bij twijfel omtrent abdominale laesies bij distale slokdarm)

Labo, inclusief CEA (enkel bij adenocarcinoma) en creatinine klaring (indien chemotherapie op basis van cisplatinum gepland wordt).

Indien de patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.

Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair beslist.

2) TNM-classificatie voor slokdarm- en junctiecarcinoom (UICC 2017)

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen.

Tis, carcinoma in situ

T1, tumor beperkt tot de submucosa:

T1a: tumor tot in de lamina propria of muscularis mucosae

T1b: tumor tot in de submucosa

T2, tumor groeit in de muscularis propria

T3, tumor is uitgebreid naar de omliggende weefsels

T4a, tumor is uitgebreid naar pleura, pericard, diafragma, vena azygos of peritoneum

T4b, tumor groeit naar omgevende structuren zoals aorta, wervelkolom, trachea

Regionale lymfeklieren: ook de klieren langs de truncus coeliacus en para-oesofagale klieren in de nek zijn regionale klieren, maar supraclaviculaire klieren niet.

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

N1, metastase(n) in 1-2 regionale lymfeklieren

N2, metastasen in 3-6 regionale lymfeklieren

N3, metastasen in 7 of meer regionale lymfeklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

a) Adenocarcinoma

Tabel 6: pTNM (welke meer details bevat dan cTNM)

Stage	T	N	M	G
0	is(HGD)	0	0	N/A
IA	1	0	0	1
IB	1a	0	0	2
	1b	0	0	1-2
IC	1a, 1b	0	0	3
	2	0	0	1-2
IIA	2	0	0	3, X
IIB	1	1	0	Any
	3	0	0	Any
IIIA	1	2	0	Any
	2	1	0	Any
IIIB	2	2	0	Any
	3	1-2	0	Any
	4a	0-1	0	Any
IVA	4a	2	0	Any
	4b	Any	0	Any
	Any	3	0	Any
IV	Any	Any	1	Any

b) Spinocellulair carcinoma

Tabel 7: pTNM (welke meer details bevat dan cTNM)

Stage	T	N	M	G	Location
-------	---	---	---	---	----------

0	is (HGD)	0	0	N/A	Any
IA	1a	0	0	1	Any
IB	1a	0	0	2-3	Any
	1b	0	0	Any	Any
	2	0	0	1	Any
IIA	2	0	0	2-3,X	Any
	3	0	0	1	Upper, middle
	3	0	0	Any	Lower
IIB	1	1	0	Any	Any
	3	0	0	2-3	Upper, middle
IIIA	1	2	0	Any	Any
	2	1	0	Any	Any
IIIB	2	2	0	Any	Any
	3	1-2	0	Any	Any
	4a	0-1	0	Any	Any
IVA	4a	2	0	Any	Any
	4b	Any	0	Any	Any
	Any	3	0	Any	Any
IVB	Any	Any	1	Any	Any

2.3 Therapeutisch beleid bij slokdarmtumoren

Er gebeurt een MCCC bespreking bij elke patiënt waarbij chirurgie overwogen kan worden.

2.3.1 Operabele tumoren

Tumoren die met een curatieve intentie (R0) worden geopereerd.

1) Primaire resectie

Indicatie:

- Endoscopische resectie is een mogelijkheid bij :
 - o Adenocarcinoma: cTis tot T1b (<500 µm) en bij gunstig type letsel volgens Paris classificatie), cfr supra
 - o Spinocellulair carcinoom: resectie van een mucosaal (m1/m2).
 - o Spinocellulair carcinoom: een en-bloc R0-resectie van een goed gedifferentieerde tumor, m3/Sm1 zonder lymfovasculaire invasie, heeft een laag risico op lymfeklieraantasting en is vaak curatief. Aanvullende heilkunde vs opvolging wordt op individuele basis op het MCCC en met patiënt besproken
- Chirurgie
 - o cT1b-2N0M0 spinocellulair carcinoma of adenocarcinoma

2) Inductietherapie gevolgd door chirurgie

Indicatie:

- cT₃₋₄N₀M₀
- cT₁₋₄N+

Verloop:

Nutritioneel assessment

Probeer enterale voeding te behouden, liefst zonder technische interventie. Zo nodig dient een jejunostomie geplaatst te worden, probeer een gastrostomie of stent te vermijden.

Combinatieradiochemotherapie met carboplatinum en paclitaxel via poortkatheter

Of

Combinatieradiochemotherapie met cisplatinum en 5-FU telkens via opname en via een centrale katheter

Of

Peri-operatieve chemotherapie met 5FU, oxaliplatin en docetaxel (FLOT) bij adenocarcinomen van de GEJ (Siewert I en II)

Voor aanvang van de inductietherapie wordt de patiënt gezien op consultatie door de slokdarmchirurgen voor een klinisch nazicht en planning pre-operatieve onderzoeken.

Twee tot 5 weken post-inductietherapie wordt een nieuw bilan ((PET)-CT thorax/abdomen) gemaakt.

Op basis hiervan wordt de operabiliteit geherevalueerd.

Bij respons of stabiele ziekte wordt de ingreep 3 tot 6 weken post-inductie uitgevoerd in geval van FLOT, 6-8weken post-inductie in geval van combinatieradiochemotherapie. Bij progressieve ziekte volgt nieuw multidisciplinair overleg.

3) Patiënten met cervicaal gelegen spinocellulair carcinoom of belangrijke comorbiditeit

Bij cervicaal gelegen spinocellulaire carcinomen gaat heilkunde gepaard met een hoog risico op significante peri- en postoperatieve morbiditeit (bvb spraakverlies). In dat geval wordt een definitieve radiochemotherapie voorgesteld.

In geval van belangrijke comorbiditeit en verhoogd peri-operatief risico kan in sommige andere gevallen definitieve radiochemotherapie voorgesteld worden.

Bij onvolledige respons of lokaal recidief is salvage heilkunde mogelijk. Indien het een cervicaal gelegen tumor betreft, dan dient de prevertebrale fascia intact te zijn (nazicht met MR en multidisciplinair overleg met hoofdhalsschirurg).

Volgende schemata met definitieve radiochemotherapie kunnen worden voorgesteld:

- Cisplatinum-5FU zoals beschreven door Herskovic
- Carboplatinum-paclitaxel in een langer protocol
- Folfox

4) Lokaal inoperabele tumoren en oligometastatische ziekte

Soms wordt (na multidisciplinair overleg) bij patiënten met locoregionaal te uitgebreide ziekte voor resectie (bijvoorbeeld sommige T4 tumoren), cervicaal gelegen tumoren of medisch inoperabele patienten (cfr beschrijving onder 3)) met oligometastatische ziekte definitieve radiochemotherapie

aangeboden (ipv chemotherapie in palliatieve context), om vooral de bulk van de primaire tumor extra te behandelen. In geval van gunstige iconografische respons met inschatting van mogelijkheid tot R0-resectie kan in sommige gevallen alsnog heekkunde voorgesteld worden.

5) *Lokaal operabele tumoren en oligometastatische ziekte*

Soms wordt (na multidisciplinair overleg) bij patiënten met operabele tumoren met oligometastatische ziekte radiochemotherapie/chemotherapie aangeboden (ipv chemotherapie in puur palliatieve context), met de bedoeling om in geval van gunstige iconografische respons met inschatting van mogelijkheid tot R0-resectie heekkunde voor te stellen.

2.3.2 Follow-up

Een herevaluatie na heekkunde of na behandeling met definitieve radiochemotherapie wordt uitgevoerd na 3 maand met klinisch onderzoek, labo + CEA (adenocarcinoom).

In het eerste jaar blijft de opvolging om de 3 maand, in het tweede jaar zien we de patiënt om de 4 maand.

CT (thorax abdomen en hals) of een ander beeldvormend onderzoek wordt overwogen bij elke visite. Vanaf het derde jaar zien we de patiënt om de 6 maand met minstens jaarlijks een CT hals-thorax-abdomen.

PET-CT gebeurt op indicatie.

Endoscopische controle is aangewezen, zeker bij patiënten behandeld met definitieve RCT, aan een frequentie van 1-2x/jaar.

2.3.3 Gemetastaseerde ziekte

De voorgestelde palliatieve behandeling wordt op individuele basis multidisciplinair bepaald.

- Radiochemotherapie volgens definitief schema, cfr supra, bij patiënten met beperkte metastatische ziekte.
- Radiochemotherapie/chemotherapie bij operabele patienten met oligometasten, cfr. supra.
- Chemotherapie :
 - o Cisplatinum-5FU (+Trastuzumab bij patiënten met Her2/neu amplificatie)
 - o Folfox
 - o Folfiri
 - o Teysuno ® (tegafur/gimeracil/oteracil)/cisplatinum
 - o Docetaxel of paclitaxel in monotherapie
 - o Ramucirumab al/niet in combinatie met paclitaxel (in geval van adenocarcinoma)
 - o Trifluridine/tipiracil (in geval van adenocarcinoma)
- Symptomatische behandeling
 - o Externe radiotherapie
 - o Stenting

2.4 Referenties/selectie van de literatuur

- 1) Shaheen N, Falk G, Iyer P et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(1): 30-50
- 2) Sharma P, Dent J, Armstrong D et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C&M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-1399
- 3) Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854
- 4) Shaheen N, Sharma P, Overholt B et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2277-2288
- 5) Siewert J, Stein H. Carcinoma of the gastroesophageal junction-Classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-82
- 6) Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radio-therapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1629-31
- 7) Van Hagen P, Hulshof M, Van Lanschot J et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2074-2084
- 8) Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27: v50-v57
- 9) Weusten B, Bisschops R, Coron E et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017; 49(2):191-198.
- 10) Terheggen G, Horn EM, Vieth M. et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut* 2016; 0: 1-11
- 11) Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-1957
- 12) Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15: 305-314.
- 13) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448
- 14) Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-53.
- 15) Laura M. Mazer, George A. Poultides. What is the best operation for proximal gastric cancer and distal esophageal cancer? *Surg Clin N Am* 2019;99: 457-469

3 MAAG

3.1 Epidemiologie, screening en preventie

In België werden in 2017 1413 patiënten met maagkanker gediagnosticeerd.

Een maagcarcinoom treedt vaak op in een context van besmetting met *Helicobacter pylori*.

3.2 Staging van maagtumoren

3.2.1 Junctietumoren

Tumoren van de gastro-oesofagale junctie of cardiatumoren worden ingedeeld volgens de classificatie van Siewert, die terug te vinden is in het hoofdstuk over slokdarmtumoren.

Er is een specifieke wijziging in de onderverdeling van de junctietumoren van het Siewert type III in de UICC TNM classificatie van 2017.

Siewert type III: de bulk van de tumor bevindt zich distaal aan de gastro-oesofagale junctie, maar neemt de junctie ook in. Het centrum van de tumor bevindt zich tussen 2 en 5cm distaal aan de gastro-oesofagale junctie.

Volgens de UICC TNM classificatie 2017 worden tumoren van de gastro-oesofagale junctie waarvan het epicentrum zich binnen de 2 cm van de cardia bevindt, beschouwd als slokdarmtumoren.

Tumoren met een epicentrum verder dan 2 cm van de gastro-oesofagale junctie worden beschouwd als maagtumoren, ook als de gastro-oesofagale junctie ingenomen is.

3.2.2 Staging van maagtumoren: TNM-classificatie

Anamnese, inclusief risicofactoren (alcohol, tabak).

Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**.

- Oesofagogastroduodenoscopie + biopsie met bepaling van her2/neu status;
- Echo-endoscopie: uTN;
- CT thorax-abdomen;
- Laparoscopie (optioneel): bv bij vermoeden van peritoneale metastasen
- Labo, inclusief CEA.

Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair bepaald

TNM-classificatie voor maag- en junctiecarcinoom (UICC 2017).

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen.

Tabel 8: pTNM (UICC achtste editie 2017)

Stage	T	N	M
0	is	0	0
IA	1	0	0
IB	2	0	0
	1	1	0

IIA	3	0	0
	2	1	0
	1	2	0
IIB	4a	0	0
	3	1	0
	2	2	0
	1	3a	0
IIIA	4b	0	0
	4a	1-2	0
	3	2	0
	2	3a	0
IIIB	4b	1-2	0
	3-4a	3a	0
	1-2	3b	0
IIIC	4b	3a-3b	0
	3-4a	3b	0
IV	Any T	Any N	1

Tis, carcinoma in situ

T1, tumor beperkt tot de submucosa:

T1a: tumor tot in de lamina propria of muscularis mucosae

T1b: tumor tot in de submucosa

T2, tumor groeit in de muscularis propria

T3, tumor is uitgebreid naar de subserosa zonder invasie van het visceraal peritoneum of aanliggende structuren

T4a, tumor is uitgebreid naar de serosa (het visceraal peritoneum)

T4b, tumor groeit in aanliggende structuren

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

N1, metastase(n) in 1-2 regionale lymfeklieren

N2, metastasen in 3-6 regionale lymfeklieren

N3a, metastasen in 7-15 regionale lymfeklieren

N3b, metastasen in 16 of meer regionale lymfeklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

3.3 Het therapeutisch beleid bij maagtumoren

3.3.1 Operabele tumoren

Bij 'early gastric cancer' kan endoscopische therapie overwogen worden. Indien het een geïlcereerd letsel betreft, dient het letsel $\leq 30\text{mm}$ te zijn. Bij afwezigheid van ulceratie kunnen grotere letsels geresceerd worden.

Na anatomopathologisch nazicht van het resectiespecimen en bespreking op het MCCC wordt de resectie als curatief beschouwd indien aan volgende criteria voldaan wordt:

- R0 resectie, soms bij R1 resectie indien het de horizontale marge betreft.
- Goed gedifferentieerde tumoren.
- Bij weinig gedifferentieerde tumoren kan een letsel als curatief beschouwd worden indien $<2\text{cm}$.
- Afwezigheid van LVI.
- Bij pT1b bedraagt de maximale submucosale invasie $\leq 500\text{ }\mu\text{m}$ en het letsel dient $<3\text{cm}$ te zijn.
- In geval aan deze criteria niet voldaan wordt, kan aanvullende heekunde besproken worden.

1) Primaire Chirurgie: T1N0

Bij tumoren zonder metastasen op afstand en zonder duidelijke locoregionale klieren op echo-endoscopie of CT wordt primair chirurgie uitgevoerd. Afhankelijk van de locatie wordt een subtotale of een totale gastrectomie uitgevoerd. Standaard wordt een 'modified' D2 of D 1,5 lymfadenectomie uitgevoerd (met bewaren van pancreasstaart en milt).

2) Perioperatieve chemotherapie ($>cT1N0M0$, $cTxN+M0$)

Perioperatieve behandeling wordt gestart bij patiënten zonder metastasen op afstand, maar met duidelijke locoregionale lymfeklieren bij echo-endoscopie of op CT en bij T2-4 tumoren ook zonder lokale klier aantasting.

Deze behandeling bestaat uit chemotherapie met 5FU-Oxaliplatin-Docetaxel (FLOT) of Cisplatinum-modified de Gramont. Na 4 kuren volgt een herevaluatie met CT en eventueel echo-endoscopie en wordt beslist om al dan niet tot heekunde over te gaan.

Er wordt getracht postoperatief nog 4 kuren te geven.

3) Adjuvante (radio)chemotherapie

a) Indicatie

Adjuvante (radio)chemotherapie wordt multidisciplinair besproken bij patiënten die klinisch ondergestadiseerd werden en niet voorbehandeld werden met chemotherapie.

b) Verloop van adjuvante behandeling met radiochemotherapie

De behandeling dient 4 tot 6 weken postoperatief gestart te worden. Gezien het beperkte effect van 5-fluorouracil/leucovorin in de gemetastaseerde setting, werd door de werkgroep beslist het schema van MacDonald aan te passen en cisplatinum te associëren aan 5-Fluorouracil.

Voor de radiotherapie is het belangrijk dat tijdens de chirurgie voldoende herkenbare clips worden geplaatst en dat een goede preoperatieve CT-scan van de tumorale regio beschikbaar is. De dosis bedraagt 45 Gy.

c) Adjuvante behandeling met chemotherapie

Een adjuvante behandeling met een fluoropyrimidine en oxaliplatin gedurende 6maand kan voorgesteld worden na multidisciplinair overleg.

3.3.2 Follow-up

- Een herevaluatie na heekunde al dan niet na perioperatieve of postoperatieve behandeling wordt uitgevoerd na 3 maand met klinisch onderzoek, labo + CEA.
- In het eerste jaar blijft de opvolging om de 3 maand, in het tweede jaar zien we de patiënt om de 4 maand.
- CT thorax-abdomen wordt overwogen bij elke visite.
- Vanaf het derde jaar zien we de patiënt om de 6 maand met minstens jaarlijks een CT.
- Endoscopische controle is aangewezen bij een restmaag.
- Eradicatie van *Helicobacter pylori* moet geverifieerd worden bij patiënten met een restmaag.

3.3.3 Inoperabele en gemetastaseerde tumoren

De voorgestelde palliatieve behandeling wordt op individuele basis multidisciplinair bepaald.

Behandeling met chemotherapie dient overwogen te worden in functie van de performance status:

- Cisplatinum-5FU (+Trastuzumab bij patiënten met Her2/neu amplificatie)
- Folfox
- Folfiri
- Chemotherapie op basis van docetaxel- cisplatinum/oxaliplatinum – fluoropyrimidine (TCF, TOF, FLOT)
- Teysuno® (tegafur/gimeracil/oteracil)/cisplatinum
- Ramucirumab al/niet in combinatie met paclitaxel
- Trifluridine/tipiracil

Patiënten die na multidisciplinair overleg beschouwd worden als locoregionaal te uitgebreid voor curatieve resectie of patiënten die op basis van co-morbiditeit niet in aanmerking komen voor operatie, komen ook in aanmerking voor behandeling met chemotherapie.

- In geval van oligometastatische ziekte kan heekunde (ook HIPEC in geval van beperkte peritoneale metastasering) na inductiechemotherapie besproken worden na MCCC bespreking. In geval van gunstige iconografische respons met inschatting van mogelijkheid tot R0-resectie kan heekunde voorgesteld worden.
- Pipac wordt soms overwogen en besproken, liefst in studieverband
- symptomatische behandeling, volgende mogelijkheden:
 - o Laser;
 - o Radiotherapie;
 - o Palliatieve chirurgie.

3.4 Referenties/selectie van de literatuur

- 1) Cunningham D, Allum W, Stenning S et al. MAGIC-trial; Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 ;355(1):11-20
- 2) MacDonald, Smalley S, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730
- 3) Smyth E, Verheij M, Allu W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27: v38–v49, 2016
- 4) Al Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-1957
- 5) Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1729–1737
- 6) Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321.
- 7) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448
- 8) Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-53.
- 9) Tate DJ, Klein A, Sidhu M, et al. Endoscopic Submucosal Dissection for Suspected Early Gastric Cancer: Absolute Versus Expanded Criteria in a Large Western Cohort (With Video). *Gastrointest Endosc*. 2019; 90: 467-479.

4 PANCREAS

4.1 Epidemiologie, screening en preventie

In België worden jaarlijks meer dan 1500 patiënten met pancreaskanker gediagnosticeerd.

4.1.1 Premaligne cystische pancreasletsels

1) Classificatie en diagnose

Cystische letsels van de pancreas vormen een diagnostisch en therapeutisch probleem. Deze cysten zijn vaak asymptomatisch en worden toevallig gevonden bij beeldvorming (CT of NMR) voor niet-pancreatische pathologie. De meerderheid van de cystische letsels (70-80%) zijn pseudocysten. De resterende cystische letsels worden cystische neoplasieën genoemd (tabel 10).

Sereuze cystische neoplasie (SCN), Mucineuze cystische neoplasieën (MCN) en Intraductale papillaire mucineuze neoplasieën (IPMN) bevatten samen 90% van de cystische neoplasieën.

De IPMN worden verder onderverdeeld in hoofdtak- (main duct) of zijtak- (branch duct) IPMN, naargelang ze in verbinding staan met de ductus pancreaticus of een zijtak ervan.

De uitdaging voor de diagnose is dus niet alleen het maken van een onderscheid tussen de pseudocysten en de cystische neoplasieën, maar ook tussen de benigne letsels (SCA) en de letsels met maligne potentieel (mucineuze, neuroendocrine, SPN).

Voor de differentiële diagnose van de pancreascysten (vaak toevallige vondst), zijn CT abdomen (voornamelijk voor calcificaties) en MRI/MRCP de basisonderzoeken. MRCP kan helpen om de verbinding met de Wirsung aan te tonen. Dit kan al voldoende zijn voor een zekerheidsdiagnose (vb. typische honingraataspect bij sereus cystadenoom, multipole cystische letsels in verbinding met Wirsung compatibel met side-branch IPMN). Atrofie van het parenchym is niet-specifiek en komt vaak voor bij oudere patiënten, hoewel het bij jongere patiënten met cysten een kenmerk van pathologie kan betekenen.

Echo-endoscopie (met FNA) is essentieel bij de diagnostische uitwerking van de cystische letsels met onduidelijke diagnose of met verontrustende kenmerken. EUS geeft informatie over de cyste en toont de (eventuele) verbinding aan tussen cyste en de ductus pancreaticus.

FNA biedt de mogelijkheid van "string sign" bepaling, cytologische diagnose, cystevocht biochemie (lipase, glucose, CEA), en, in specifieke gevallen, moleculaire mutatie analyse door NGS.

Tabel 9

	Non-mucineus			Mucineus		
	Pseudocyste n	SCN	cpNETs	SPN	MCN	IPMN
Leeftijd	-	60-70	50	30-40	40-60	60-70
Geslacht	M=F	F	M/F	F>M	F>M	M=F
Epidemiologie/ Beeldvorming	-Uniloculair -Soms multipole	-Honingraat, multipole microcysten	-10% van de pNETs zijn cystisch	- Mixed solide en cystisch	-Uniloculair of cyste met septa, al dan	- <u>MD-IPMN</u> : Gedilateerde main duct

		-Weinig frequent oligocysten -Centraal litteken met calcificaties	-Uniloculair +/- aankleurende solid component	- Uniek	niet met calcificaties.	- <u>BD-IPMN</u> : Gedilateerde branch duct of ducti - <u>MT-IPMN</u> : Gedilateerde main duct + branch duct of ducti
Verbinding MPD	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja
Viscositeit	Laag	Laag	Laag	Laag	Hoog	Hoog
Cytologie	Geen epithelium	Cuboidale cellen	Endocriene cellen	Endocriene like	Columnaire cellen met variabele atypie, kleuring positief voor mucine	Columnaire cellen met variabele atypie, kleuring positief voor mucine
CEA	Laag (< 5-20 ng/ml)	Laag (< 5-20 ng/ml)	Laag (< 5-20 ng/ml)	Laag (< 5-20 ng/ml)	> 200 ng/ml	> 200 ng/ml
Maligne potentieel	Geen	Verwaarloosbaar	Ja	Ja	Ja	Ja
Behandeling	Drainage bij symptomen	Resectie bij symptomen	Monitoring of resectie	Resectie	Monitoring of resectie en surveillantie	Monitoring of resectie en surveillantie

cpNETs: Cystische pancreatische neuroendocrine tumoren, IPMN: Intraductale papillaire mucineuze neoplasieën, BD-IPMN: branch duct IPMN, MD-IPMN: Main duct IPMN, MT-IPMN: mixed-type IPMN, MCN: Mucineuze cystische neoplasieën, SCN: Sereuze cystische neoplasie, SPN: Solide papillaire neoplasieën

2) Therapie

Een conservatieve benadering wordt aanbevolen voor asymptomatische MCN en IPMN die <40 mm meten en die geen aankleurende murale nodule bevatten.

Relatieve indicaties voor chirurgie bij IPMN omvatten een diameter van het hoofdkanaal (wirsung) van de pancreas (MPD) tussen 5 en 9,9 mm of een diameter van de cyste ≥ 40 mm.

Relatieve indicaties voor chirurgie in het geval van een MCN omvat een diameter van de cyste ≥ 40 mm, of symptomen of verontrustende kenmerken onafhankelijk van de diameter.

Voor MCN en IPMN met diameter tussen 30 en 40 mm kunnen de clinici andere factoren opnemen, zoals leeftijd, comorbiditeiten, het chirurgische risico en de voorkeur van de patiënt.

Absolute indicaties voor chirurgie bij IPMN, vanwege het hoge risico op maligne transformatie, omvatten: geelzucht, een aankleurende murale nodule ≥ 5 mm en een MPD-diameter ≥ 10 mm.

Levenslange follow-up van IPMN wordt aanbevolen bij patiënten die medisch operabel zijn.

De SCN zijn benigne letsels en behoeven geen therapie tenzij er geen 100% zekerheid is dat de cyste een SCN betreft of ze symptomatisch (gerelateerd aan de compressie van aangrenzende organen bvb galwegen, maag, duodenum, vena porta) zijn/worden.

Radicale resectie moet worden uitgevoerd voor alle solide papillaire neoplasieën (SPN). Voor cystische pancreatische neuroendocrine tumoren is resectie aanbevolen indien ze functioneel zijn, ≥ 2 cm of met een hoge Ki-67 index (cfr neuroendocrine tumoren).

Pre-operatieve uitwerking met CA19.9 en CT thorax-abdomen (pancreasprotocol) is aanbevolen.

Indicatie tot heekunde

De aanwezigheid van bepaalde kenmerken (tabel 11) wordt beoordeeld en de indicatie tot chirurgische resectie wordt besproken op het multidisciplinair overleg.

Tabel 10

Absolute indicaties	Relatieve indicaties
Positieve cytologie voor maligniteit / HGD	Groeisnelheid ≥ 5 mm / jaar
Solid massa	Verhoogde waarde CA 19,9 (> 37 U / ml) *
Geelzucht (massa-effect gerelateerd)	MPD-dilatatie tussen 5 en 9,9 mm
Aankleurende murale nodule ≥ 5 mm	Cyste diameter ≥ 40 mm
MPD dilatatie ≥ 10 mm	Nieuw ontstaan van diabetes mellitus
	Acute pancreatitis (veroorzaakt door IPMN)
	Aankleurende murale nodule < 5 mm

*In de afwezigheid van geelzucht.

3) Follow-up

Er is geen eenduidigheid over de aangewezen frequentie van beeldvorming in de opvolging van asymptomatische niet-geopereerde cysten: CT of MRI om de 3, 6 maanden of 1 jaar wordt meestal aangeraden, afhankelijk van de risicofactoren (grootte, groei...).

Bij een IPMN en MCN wordt in het eerste jaar 6-maandelijks MRI of EUS en CA19.9 bepaling aangeraden, daarna jaarlijkse opvolging. Een SCN wordt éénmalig opgevolgd na 1 jaar, nadien volgens symptomen.

Cysten met een onduidelijke etiologie, die geen risicofactoren voor maligniteit hebben en < 15 mm meten, moeten na 1 jaar opnieuw worden onderzocht (ofwel MRI of alleen EUS). Als ze na 3 jaar stabiel blijven, kan de follow-up worden verlengd tot elke 2 jaar. Cysten die ≥ 15 mm meten, moeten gedurende het eerste jaar elke 6 maanden en daarna jaarlijks worden opgevolgd.

Deze cysten met onduidelijke etiologie moeten levenslange follow-up ondergaan, tenzij de patiënt dit niet wenst of niet geschikt is om een pancreas operatie te ondergaan.

In het algemeen, voor een cyste die < 15 mm meet, kan ofwel MRI (of CT indien contra-indicatie voor MRI) of alleen EUS (alternerende technieken) worden uitgevoerd. Voor cysten ≥ 15 mm, of indien de diagnose onduidelijk is, moeten zowel MRI (of CT) als EUS worden uitgevoerd, inclusief EUS-FNA indien gerechtvaardigd.

4.2 Staging van exocriene pancreastumoren

Anamnese (inclusief familiaal), alcohol en tabakgebruik.

Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**.

1) Diagnostiek

- 3-fasen CT abdomen met specifieke aandacht voor de relatie van het tumorale proces met de vaatstructuren (vena porta, arteria en vena mesenterica superior, arteria hepatica). De tumor wordt geëvalueerd door de radioloog door middel van een gestructureerd rapport volgens de NCCN criteria.
- Echo endoscopie is aangewezen als tweede onderzoeksmethode indien de patiënt als randoperabel wordt beschouwd op CT.
- Biopsie (via echo-endoscopie of punctie van metastase) bij inoperabele patiënten of patiënten die neo-adjuvant behandeld moeten worden. Next generation sequencing (NGS) wordt in het UZ gedaan bij moeilijke diagnose.
- CT Thorax: voor het opsporen van longmetastasen.
- Een diagnostische laparoscopie wordt eventueel uitgevoerd om peritoneale metastasen uit te sluiten of om materiaal voor histologisch onderzoek te bekomen.
- Labo, inclusief CA19.9 (bij twijfel of een vermoeden van een neuro-endocriene tumor, eveneens Chromogranine A laten bepalen).

Indien de patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.

Het beleid wordt op basis van de stadiering multidisciplinair beslist.

TNM-classificatie voor pancreascarcinomen (UICC 2017).

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen.

Tabel 11

Stage	T	N	M
0	Is	0	0
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	3	0	0
IIB	1-3	1	0
III	1-3	2	0
	4	Any N	
IV	1-4	0-1	1

Tis, carcinoma in situ

T1, tumor beperkt tot de pancreas, maximaal 2 cm. in grootste diameter

T2, tumor beperkt tot de pancreas, groter dan 2 cm., kleiner dan 4 cm in grootste diameter

T3, tumor groter dan 4cm in grootste diameter

T4, betrokkenheid van de truncus coeliacus, de arterie mesenterica superior en/of de arteria hepatica communis

N0, geen regionale lymfkliermetastasen aangetoond

N1, metastase(n) in 1-3 regionale lymfklier(en)

N2, metastasen in 4 of meer regionale lymfklieren

M0, geen metastasen op afstand

M1, metastasen op afstand

4.3 Therapeutisch beleid bij pancreastumoren

4.3.1 Operabele (resecabele) tumoren

1) Chirurgie

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitgebreidheid van de tumor.

De meest frequente lokalisatie is de kop van de pancreas. Hiervoor wordt een (pyloorsparende) Whipple operatie uitgevoerd. Daarenboven wordt een uitruiming van de klierstations peripancreatisch, thv. a. mesenterica sup. rechts, leverhilus en interaortocavaal verricht.

De preoperatieve biopsische confirmatie van maligniteit werd lang beschouwd als noodzaak voor het uitvoeren van een pancreatico-duodenectomie. Gezien de huidige veiligheid, lage morbiditeit en mortaliteit (respectievelijk 20% en < 5%) van een pancreatico-duodenectomie, is een ingreep zonder preoperatieve histologische diagnose aanvaardbaar. Dus bij duidelijke operabele verdachte pancreasmassa, is een biopsie niet nodig. Indien neo-adjuvante therapie of palliatieve behandeling wordt gepland, moet een biopsie (of diagnostische fijne naaldaspiratie of brushing van de galweg) zeker worden verricht.

Pre-operatieve biliaire drainage wordt niet routinematig aangeraden bij patiënten met een resecabele pancreastumor en obstructieve icterus. Enkel in geval van uitstel van de ingreep (>1 week) dient een endoscopische drainage bij belangrijke icterus verricht te worden.

Pancreastumoren worden ingedeeld als resecabele tumoren/borderline resecabele tumoren/locoregionaal inoperabele tumoren.

De indeling is niet 100% gelijklopend in verschillende guidelines. Dit zijn de NCCN guidelines:

Tabel 12

Resecabiliteit	Arterieel	Veneus
Borderline resecabel	Hoofd/Uncinatus	- Contact met VMS of VP >180°, contact ≤180° met onregelmatig contour of veneuze thrombose maar normaal veneuze aspect proximaal en distaal - Contact met VCI
	- Contact met Arteria hepatica Communis (AHC) zonder uitbreiding naar Truncus coeliacus (TC) of AH bifurcatie - Contact met AMS ≤180° - Contact met variant arteriële anatomie	

	Corpus/staart	
	- Contact met TC $\leq 180^\circ$ - Contact met TC $>180^\circ$ zonder betrokkenheid van aorta en zonder betrokkenheid van gastroduodenalis arteria	
Lokaal gevorderd (LAPC)	Hoofd/Uncinatus	- Onmogelijkheid tot reconstructie van VMS/VP omwille van tumor betrokkenheid of occlusie
	- Contact AMS $>180^\circ$ - Contact TC $>180^\circ$	
	Corpus/Staart	
	- Contact AMS of TC $>180^\circ$ - Contact TC en Aorta	

- AMS: Arteria mesenterica superior
- AHC: Arteria Hepatica Communis
- AH: Arteria Hepatica
- TC: Truncus Celiacus
- VMS: Vena Mesenterica Superior
- VP: Vena Porta
- VCI: Vena Cava Inferior

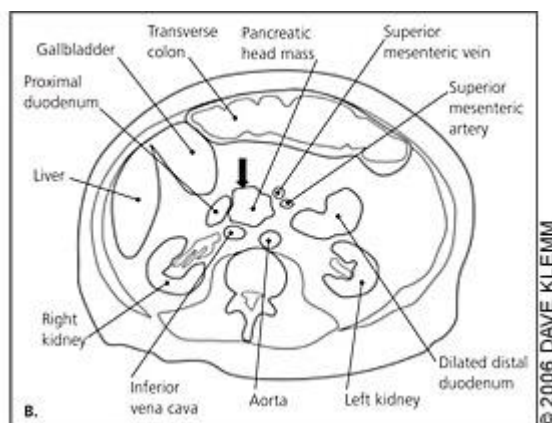
Lokale invasie van het duodenum en het distale deel van de maag stelt geen contra-indicatie voor resectie omdat een en-bloc resectie zal uitgevoerd worden.

Retroperitoneale invasie van de bloedvaten vermindert de prognose significant.

Arteriële encasement/infiltratie van de arteria mesenterica superior (AMS) of truncus coeliacus (TC) is een contra-indicatie voor chirurgische resectie gezien:

- slechte prognose
- hoge morbiditeit

Vasculaire invasie van de vena porta (VP) en de vena mesenterica superior (VMS) komt voor bij pancreaskop carcinomen. Hier kan in bepaalde gevallen een resectie uitgevoerd worden met veneuze reconstructie.



Het behoud van de pylorus brengt voordeel op fysiologisch en nutritioneel vlak voor de patiënt. De oncologische radicaliteit wordt hierdoor niet beïnvloed.

In geval van distale resecties bij een tumor van de pancreasstaart wordt een klieruitruiming langs de truncus communis, de arteria gastrica sinistra, de arteria lienalis in combinatie met een splenectomie uitgevoerd.

2) Adjuvante chemotherapie na R0/R1 resecties

Adjuvante chemotherapie gedurende 6 maand is standaard na R0/R1 resecties.

Bij start van de behandeling gebeurt best terug een CT thorax/abdomen en bepaling van het CA 19.9.

Referentie: mFolfinirox gedurende 6 maand.

Alternatieven: Gemcitabine 1000 mg/m² gedurende 6 maand.

5FU volgens Mayo schema (5FU volgens het modified de gramont schema)

Bij hoog-risicofactoren op lokaal recidief (R1 met N+) kan radiochemotherapie uitgevoerd worden na adjuvante chemotherapie.

3) R2 resectie

Er is geen standaard behandeling voor deze patiënten. Wanneer beschikbaar worden zij best ingesloten in lopende klinische studies.

- Indien geen studie beschikbaar: Radiochemotherapie = 6 maand aanvullende chemotherapie eventueel gevolgd door radiochemotherapie na tussentijdse CT.

4.3.2 Borderline operabele tumoren

Deze patiënten worden best geïnccludeerd in studieprotocollen zo mogelijk.

Zo er geen studies zijn, wordt voor randoperabele tumoren neoadjuvante chemotherapie (voorkeur in UZ Gent Folfinirox) op de MOC besproken

4.3.3 Locoregionale inoperabele tumoren

Therapeutische mogelijkheden:

- Indien er neo-adjuvante of palliatieve protocollen lopende zijn, worden deze patiënten best in deze studies gerandomiseerd.
- Zo er geen studies lopende zijn, stelt zich de vraag of we deze patiënten kunnen downstagen of eventueel locoregionaal onder controle houden:
 - o met chemotherapie alleen
 - o chemotherapie (4(6) maanden) gevolgd door radiochemotherapie. Eventueel kan SBRT overwogen worden indien de omvang en ligging van het letsel dit toelaat
- indien men verwacht nog tot operabiliteit te komen met verlengd toedienen van de chemotherapie, kan deze worden verdergezet
- Indien de tumor, na neoadjuvante behandeling, bij exploratie inoperabel is, kan nanoknife behandeling worden overwogen perop of kan radiochemotherapie worden overwogen na operatie (in het geval dat dit nog niet gebeurd vóór operatie)

Neoadjuvante chemotherapie wordt meer en meer aanbevolen voor downstaging bij borderline operabele en lokaal geavanceerde tumoren.

Biliaire drainage (met plastic galwegstent of gecoverde metallische stent) wordt best uitgevoerd bij patiënten met cholestase vóór het starten van neoadjuvante therapie om cholangitis te vermijden.

Voor patiënten die preoperatieve chemotherapie hebben gekregen, zijn er geen specifieke aanbevelingen wat betreft het beste postoperatieve therapie schema. Bij voorkeur een totaal van 6 maanden therapie (inclusief preoperatieve therapie) wordt aangeboden op basis van extrapolatie uit adjuvante therapieonderzoeken.

4.3.4 Follow-up

Na chirurgie gevolgd door adjuvante chemotherapie (radiochemotherapie) of na (radio)chemotherapie voor een lokaal inoperabele tumor gebeurt de follow-up de eerste jaren om de 3 maand.

Follow-up bestaat uit klinisch onderzoek, tumormerker controle en CT thorax-abdomen, minstens gedurende 5 jaar.

4.3.5 Gemetastaseerde setting

Een biopsie (of diagnostische fijne naaldaspiratie of brushing van de galweg) moet zeker worden verricht bij het opstarten van palliatieve behandeling.

- **Radiotherapie:** de rol van radiotherapie is beperkt tot palliatie, bv. locale controle bij pijn.
- **Chemotherapie, opties:**
 - o Gemcitabine
 - o Folfirinox (bij geselecteerde jonge patiënten met een goede performance status)
 - o Gemcitabine-/nab-paclitaxel
 - o Gemcitabine-cisplatinum
 - o Gemcitabine-oxaliplatinum
 - o Cisplatinum 5FU
 - o Folfex
 - o NaI-IRI/5FU
- **Palliatie bij icterus/gastric outlet :**
 - o Voorkeur voor biliaire drainage via ERCP met transpapillaire plaatsing van niet-gecoverde metallische stent. Indien dit niet lukt als 2^e optie plaatsing van EUS-geleide bulbocholeodochostomie (LAMS) tijdens zelfde procedure
 - o Een endoscopische derivatie (via echo-endoscopie aanleg van gastrojejunostomie) kan aangelegd worden in specifieke gevallen
 - o PTC valt te overwegen
 - o Een chirurgische (dubbele) derivatie kan aangelegd worden tijdens een ingreep bij vaststellen inoperabiliteit
 - o Bij pijn kan een coeliacus blokkade via echo-endoscopie of langs de rug (via pijnkliniek) overwogen worden of tijdens de ingreep bij vaststellen inoperabiliteit

4.4 Referenties/selectie van literatuur

- 1) Zamboni G, Kloeppel G, Hruban RH, et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, Aaltonen LA, Hamilton SR (Eds), IARC Press, Lyon, France 2000. p.234.

- 2) Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii33.
- 3) Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32:504.
- 4) Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310:1473.
- 5) Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v56.
- 6) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:2403.
- 7) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817.
- 8) Ghosn M, Farhat F, Kattan J, et al. FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:15.
- 9) Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T, et al. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2007; 18:498.
- 10) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3946.
- 11) Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010; 28:1645.
- 12) Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, et al. Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study. *Invest New Drugs* 2005; 23:369.
- 13) Walker EJ, Ko AH. Beyond first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: an expanding array of therapeutic options? *World J Gastroenterol* 2014; 20:2224.
- 14) European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789-804.
- 15) Lambert A, Schwarz L, Borbath I, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11: 1-43.
- 16) Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:545–557.
- 17) Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2395–406.
- 18) Basar, Omer and William Brugge. “My Treatment Approach: Pancreatic Cysts.” Mayo Clinic proceedings 2017; 1519-1531 .

- 19) Bordeianou L, Vagefi PA, Sahani D, et al. Cystic pancreatic endocrine neoplasms: a distinct tumor type? J Am Coll Surg 2008;206(6):1154-1158.
- 20) Varas MJ, Loras C, Balboa A. Cystic pancreatic neuroendocrine tumor. Pancreatic endocrine or neuroendocrine tumor. Endoscopic ultrasonography. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(2):130-131.

5 TUMOREN VAN DE AMPULLA VAN VATER

5.1 Epidemiologie, screening en preventie

Tumoren van de ampulla zijn uitermate zeldzaam. Soms is het onderscheid moeilijk te maken met duodarmtumoren of tumoren van de galwegen en worden ze als dusdanig geclassificeerd.

5.2 Staging van de tumoren van de ampulla van Vater

- Anamnese
- Klinisch onderzoek, inclusief lengte en gewicht
- Diagnostiek en operabiliteit :
 - o CT abdomen met specifieke aandacht voor de relatie van het tumorale
 - o proces met de vaatstructuren en opsporen van metastasen.
 - o ERCP/MRCP
 - o Echo-endoscopie
 - o CT thorax
 - o Labo inclusief CEA.

TNM classificatie voor de papil van Vater (UICC 2017).

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen.

Tabel 13: pTNM (UICC achtste editie 2017)

Stage	T	N	M
0	is	0	0
IA	1a	0	0
IB	1b-2	0	0
IIA	3a	0	0
IIB	3b	0	0
IIIA	1a-3	1	0
IIIB	Any T	2	0
	4	0-2	0
IV	Any T	Any N	1

Tis, carcinoma in situ

T1a, tumor beperkt tot de papil van Vater of de sfincter van Oddi

T1b, tumor invadeert doorheen de sfincter van Oddi en/of in de duodenale submucosa

T2, tumor invadeert de muscularis propria

T3, tumor is uitgebreid naar de pancreas

T3a, tumor invadeert 0.5 cm of minder in de pancreas

T3b, tumor invadeert meer dan 0.5 cm in de pancreas of de duodenale serosa, maar zonder aantasting van de truncus coeliacus of de arteria mesenterica superior

T4, tumor tast de arteria mesenterica superior, truncus coeliacus of arteria hepatica communis aan

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

N1, metastase(n) in 1-2 regionale lymfklieren

N2, metastasen in 3 of meer regionale lymfeklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

5.3 Therapeutisch beleid bij tumoren van de ampulla van Vater

5.3.1 Operabele (resecabele) tumoren

- De echo-endoscopie (bij voorkeur vóór de plaatsing van een biliaire stent om uitbreiding binnen de choledochus te beoordelen en artefacten te vermijden) is uitermate belangrijk om de therapeutische keuze te sturen.
- Aanvullend MRCP alvorens endoscopische resectie ter uitsluiten van pancreas divisum
 - o Bij ampulomen (preinvasieve tumoren): endoscopische resectie of een chirurgische ampullectomie.
 - o Bij zeer beperkte invasie-diepte (Tis of T1aNO) kan geopteerd worden voor een endoscopische resectie of een chirurgische ampullectomie. Dit dient steeds goed vooraf met patient besproken te worden.
 - o Endoscopische resectie zal ook overwogen worden indien de patiënt niet fit genoeg is voor chirurgische resectie.
 - o Bij twijfel rond uitgebreidheid --> voorkeur voor chirurgie. Best geen uitvoering van macrobiopsie.
 - o Bij vaststelling van onverwachte pT1 tumoren na endoscopische ampullectomie, moet een aanvullende Whipple ingreep uitgevoerd worden, vooral bij pT1b tumoren of R1 resectie of intraductale groei of aanwezigheid van lymfovasculaire invasie of slecht gedifferentieerd tumoren, voornamelijk vanwege het klinisch relevante risico op lymfekliermetastasen.
 - o Na staging, bij uitgebreidere invasie en/of positieve klieren dient een chirurgische resectie te gebeuren: (pyloorsparende) pancreaticoduodenectomie.

Tabel 14

Indicatie tot aanvullende chirurgische resectie
pT1b
Ingenomen diepe snederanden
Intraductale groei
Lymphovasculaire invasie
Slechte gedifferentieerd tumoren

- Adjuvant:
 - o Chemotherapie kan nuttig zijn (voornamelijk bij R1/R2 resectie of ingenomen klieren) maar voor- en nadelen dienen telkens multidisciplinair - en met de patiënt besproken te worden.

5.3.2 Follow-up

De follow up gebeurt de eerste twee jaar om de 3 maand en vervolgens om de zes maand. Meestal gebeurt er een klinisch onderzoek, labo en CT thorax-abdomen – later eventueel afgewisseld met echografie.

5.3.3 Gemetastaseerde tumoren

Chemotherapie die gebruikt wordt voor dundarmcarcinoom/pancreascarcinoom, kan overwogen worden: bv. folfox, gemcitabine(-cisplatinum).

5.4 Referenties/selectie van literatuur

- 1) Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, et al. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245:187.
- 2) Kozarek RA. Endoscopic resection of ampullary neoplasms. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:932.
- 3) Kim WS, Choi DW, Choi SH, et al. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of vater cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105:266.
- 4) Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012; 308:147.
- 5) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273.
- 6) Jiang ZQ, Varadhachary G, Wang X, et al. A retrospective study of ampullary adenocarcinomas: overall survival and responsiveness to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24:2349.
- 7) Liu F, Cheng JL, Cui J, et al. Surgical method choice and coincidence rate of pathological diagnoses in transduodenal ampullectomy: A retrospective case series study and review of the literature. *World J Clin Cases* 2019;7(6):717-726.
- 8) Chini P, Draganov PV. Diagnosis and management of ampullary adenoma: The expanding role of endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3(12):241-247.

6 HEPAR

6.1 Risicofactoren en preventie

6.1.1 Risicogroepen (level I evidentie)

- **Cirrose van om het even welke etiologie** (alcohol, Hepatitis B , Hepatitis C hemochromatose, primaire biliare cirrose, primaire scleroserende cholangitis, autoimmune hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, alfa1 antitrypsine deficiëntie etc.).
- **Chronisch dragers van het hepatitis B virus zonder cirrose:**
Aziatische mannen > 40j; Aziatische vrouwen > 50j; Afrikanen > 20j; familiale antecedenten van HCC; hoge HBV DNA virale lading; belangrijke inflammatoire activiteit in de lever
- **NASH patiënten met F3 F4 Metavir score.**
- De incidentie van HCC bedraagt voor HBV cirrose: 2.5%/jaar; HCV cirrose: 2%-8%/jaar; Alcoholische cirrose: 1.5%/jaar; Hemochromatose: 3%-4%/jaar. Screening dient te gebeuren in deze risicogroepen.

6.1.2 Primaire preventie

De beste preventie bestaat erin de virale infectie te vermijden en de evolutie naar cirrose te voorkomen.

- **Hepatitis B en hepatitis delta virus** preventie: universele HBV vaccinatie, risicogedrag vermijden. Indien HBV geïnfecteerd behandelen met gepegyleerde interferon (peg-IFN), nucleoside of nucleotide analogen met doel HBV DNA onder de detectie limiet te krijgen met HBeAg en HBsAg seroconversie.
- **Hepatitis C virus** preventie: risicogedrag vermijden, behandelen met DAA combinatie
- **NASH:** vermijden obesitas. Dieet en beweging.
- **Alcoholische levercirrose:** vermijden excessief alcohol gebruik. Advies VAD: niet meer dan 10 consumpties per week voor mannen en vrouwen.

Tabel 15

Risicogroep	Onderzoek	Begintijd	Interval
- Levercirrose Chronische drager Hepatitis B virus met geassocieerde risicofactor - NASH F3	- Echografie - Alpha-foetoproteïne	Diagnose	Per 6 maanden

6.2 TNM-classificatie

In het UZ Gent wordt enkel de BCLC classificatie (met een kleine adaptatie) gebruikt (combinatie van stadiëring, therapie-opties en prognose).

Tabel 16: BCLC classificatie

Stage	Performance status	Tumor stage	Liver function
Stage A: early HCC			

A1	0	Single, <5cm	No portal HTN and normal bilirubin
A2	0	Single, <5cm	Portal HTN and normal bilirubin
A3	0	Single, <5cm	Portal HTN and elevated bilirubin
A4	0	3 tumors <3cm	Child-Pugh class A-B
Stage B			
Intermediate HCC	0	Large multinodular	Child-Pugh class A-B
Stage C			
Advanced HCC	1-2 ^a	Vascular invasion or extrahepatic spread	Child-Pugh class A-B
Stage D			
End-stage	3-4 ^b	Any	Child Cb
NOTE. Stage A and B: all criteria should be fulfilled HTN, hypertension. ^a Stage C: At least 1 criteria should be fulfilled ^b Stage D: At least 1 criteria should be fulfilled			

6.3 Diagnose van hepatocellulair carcinoom

6.3.1 Cirrhotisch lever

- Tumour > 2cm.
 - o Characteristic tumour, > 2 cm, US, CT or MRI = HCC
 - o Tumour, > 2 cm, aFP >200 ng/ml = HCC
 - o Atypical tumour > 2 cm or in not cirrhotic liver: Biopsy
- Characteristic¹ tumour between 1 and 2 cm.
 - o Two imaging techniques with typical pattern: HCC
 - o Atypical characteristics: biopsy
- Lesion less than 1 cm: careful follow up:
 - o Repeat imaging technique after 3 months

¹Characteristic means: early arterial enhancement and early portal wash out.

6.3.2 Staging van hepatocellulair carcinoom

- Maakt naast onderstaande topics gebruik van de BCLC classificatie, [Tabel 16: BCLC classificatie](#).
- Anamnese, alcohol en tabak
- Klinisch onderzoek, inclusief lengte en gewicht, aandacht voor tekenen van leverdecompensatie, ascites, encephalopathie, malnutritie..
- Echo, CT, MRI van de lever (T, N)
- Duplex van de poortader en de suprahepatische venen.

- CT Thorax
- Botscan
- Bepaling van Child classificatie en de MELD score ($10 \times [0.957 \times \log(\text{creatinine mg/dl}) + 0.378 \times \log(\text{bilirubine mg/dl}) + 1.120 \times \log(\text{INR}) + 0.643]$)
- Labo inclusief virale serologie (Hepatitis B, C, HIV, CMV, EBV) en alfa foetoproteïne.
- Indien operabel: preoperatieve onderzoeken (longfunctie, EKG, echo hart, cycloergometrie of dobutrexstresstest). Aandacht voor co-morbiditeit en aan-of afwezigheid van portale hypertensie.
- Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair beslist.

Tabel 17: Child Pugh classificatie

	1	2	3
Ascites	Geen	Matig	Uitgesproken
Encephalopathie	Geen	Matig	Uitgesproken
Bilirubine	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	> 3 mg/dl
PTT	> 50 %	40-50 %	< 40 %
Albumine	> 3.3 g/dl	2.8-3.3 g/dl	< 2.8 g/dl

Child A classificatie: 5-6 punten

Child B classificatie: 7-9 punten

Child C classificatie : 10-15 punten

6.4 Therapeutisch beleid bij hepatocellulair carcinoom

Het stroom diagram van de BCLC classificatie wordt gevolgd. Enige additionele opmerkingen rond sommige therapie-opties:

6.4.1 Leverresectie

Leverresectie wordt toegepast bij een solitair leverletsel bij een Child A patiënt zonder portale hypertensie (portale druk van minder dan 10 mm Hg).

6.4.2 Levertransplantatie

Levertransplantatie is een standaard behandeling bij patiënten die tot de Milaan criteria behoren (1 letsel kleiner dan 5 cm, 3 letsels elk kleiner dan 3 cm, zonder argumenten voor bloedvatinvase of extra hepatische lokalisatie) en die eveneens geen niet-oncologische contra-indicaties hebben voor transplantatie (cfr werkmapp levertransplantatie). Patiënten behorend tot de Milaan criteria krijgen op de wachtlijst naast hun labMELD ook nog een SE MELD.

Patiënten die initieel buiten de Milaan criteria zijn maar kunnen downgestaged worden tot binnen de Milaan criteria kunnen eveneens gelisteerd worden. Hier dient een NSE MELD aanvraag te gebeuren.

6.4.3 RFA

Patiënten die niet in aanmerking komen voor resectie of levertransplantatie, zijn geschikt voor RFA als het letsel kleiner is dan 5 cm en er niet meer dan 3 letsels aanwezig zijn. Deze therapie-optie kan ook gebruikt worden ter stabilisatie van de tumor terwijl de patiënt op de wachtlijst staat.

6.4.4 Radio Yttrium of Chemo-embolisatie

Bij patiënten met een multinodulaire tumor (buiten de Milaan criteria) zonder extrahepatische letsels (doch vasculaire invasie is geen contra-indicatie) zijn geschikt voor deze therapie-optie. Een zeer zorgvuldige anatomische topografie dient aan deze behandeling vooraf te gaan (percentage longshunting, aanwezigheid van collateralen naar de GI-tractus). Deze therapie kan ook als bridge to transplantation gebruikt worden.

6.4.5 Systeemtherapie

Bij patiënten met een multinodulaire tumor (met en zonder extrahepatische metastasering) met nog een behoorlijke performance status (0-2) in de Child A-B groep die om oncologische of niet-oncologische redenen niet geschikt zijn om 1 van de vorige behandeling te ondergaan krijgen een behandeling met sorafenib en lenvatinib hiermee (dit is de eerste lijns systemische therapie).

Recent toonde de Imbravestudie superieure resultaten met combinatie anti PD en antiVEGF. Hier loopt een medical need programma van Roche. Patienten die aan de inclusiecriteria beantwoorden worden preferentieel hier geïnccludeerd.

Tweede lijns behandeling bij progressie onder eerste lijns of intolerantie voor eerste lijns systeemtherapie: regorafenib, cabozantinib of ramucirimab(dit laatste bij patiënten met een AFP hoger dan 400 ng/ml)

6.5 Follow-up bij hepatocellulair carcinoom

6.5.1 Na resectie of RFA

Na 1 maand beeldvorming met contractonderzoek ter evaluatie van de bekomen necrose (bij RFA).

6 maandelijks echografie en alfa foetoproteïne (bij AFP producerende tumoren bij wie het AFP normaliseerde na therapie).

6.5.2 Na levertransplantatie

Geen evidence based FU programma voorzien. Wel zijn er meer preliminaire gegevens dat MRI lever en CT thorax om de 6 maanden zinvol zou kunnen zijn.

6.5.3 Na radio Yttrium

Controle MRI na 3 en 6 maanden (nadien afhankelijk van response).

6.5.4 Na systemische therapie behandeling

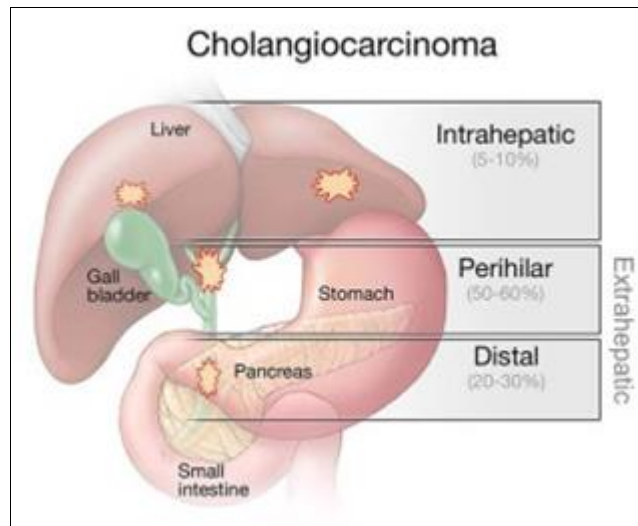
Geen EB FU programma voorzien. Wel is oa voor terugbetalingsredenen driemaandelijks beeldvorming nodig.

6.6 Referenties

- 1) J. Bruix and M. Sherman. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD guidelines. Hepatology 2005; 42: 1208-1236.
- 2) H. Yang. Hepatitis B eAg and the risk of hepatocellular carcinoma. NEJM 2002; 347: 168-174.
- 3) J. Heathcote. Prevention of HCV virus related hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: S294-S302.

7 BILIAIRE TUMOREN (galblaas en galwegen)

7.1 De soorten biliaire tumoren



Biliaire tumoren zijn zeldzaam.

In 2013 werden in België 109 galblaastumoren en 277 galwegtumoren vastgesteld. Biliaire tumoren omvatten:

- het galblaascarcinoom
- Intrahepatische cholangiocarcinomen
- Extrahepatische cholangiocarcinomen:
 - o het perihilaire cholangiocarcinoom of Klatskintumor
 - o het distaal cholangiocarcinoom

Deze tumoren hebben verschillende prognoses. De mogelijke behandelingen verschillen soms ook, dit wordt waar nodig verder in de tekst verduidelijkt.

7.2 Staging van biliaire tumoren

- Anamnese
- Klinisch Onderzoek, inclusief lengte en gewicht.
- Overweeg PET-CT bij cholangiocarcinomen voor staging, voornamelijk indien de identificatie van occulte metastasen de behandelingsstrategie zou veranderen.
- Overweeg een botscan bij cholangiocarcinomen.

Belangrijk: Imaging voor staging en bespreking op MOC zou idealiter moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan biopsie of plaatsing van een biliaire stent. Indien de diagnose op beeldvorming zeer suggestief is en de tumor lijkt operabel, wordt direct primaire chirurgie overwogen (na uitsluiting van metastasen of afstand).

7.2.1 Galblaastumoren

De diagnose van een galblaascarcinoom is vaak een toevallige vondst (resectie specimen na een cholecystectomie).

Bij preoperatief vermoeden van een galblaascarcinoom wordt de operabiliteit bepaald door volgende onderzoeken:

- CT thorax-abdomen (trifasen om de operabiliteit, anatomie van de bloedvaten en hun relatie met tumor te beoordelen)
- MRI lever/MRCP (voor evaluatie van de uitbreiding van de tumor ter hoogte van de galwegen)
- Labo inclusief CA19.9 (cave: onbetrouwbaar bij cholestase)

Indien de patiënt operabel lijkt wordt eerst een diagnostische laparoscopie uitgevoerd om peritoneale metastasen uit te sluiten.

TNM classificatie voor galblaascarcinoom (UICC 2017)

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen.

Tabel 18: TNM (UICC zevende editie 2017)

Stage	T	N	M
0	is	0	0
IA	1a	0	0
IB	1b	0	0
IIA	2a	0	0
IIB	2b	0	0
IIIA	3	0	0
IIIB	1-3	1	0
IVa	4	0-1	0
IVb	1-4	N2	0
	1-4	0-2	1

Tis, carcinoma in situ

T1a invasie tot lamina propria

T1b invasie tot muscularis

T2a, tumor is voorbij de muscularis in het vetweefsel uitgebreid aan de peritoneale zijde en zonder uitbreiding in de serosa

T2b, tumor is voorbij de muscularis in het vetweefsel uitgebreid aan de hepatische zijde en zonder uitbreiding in de lever

T3, tumor is uitgebreid naar de serosa/visceraal peritoneum, of invadeert andere organen: lever, pancreas, duodenum, of andere aangrenzende organen

T4, betrokkenheid van de vena porta of arteria hepatica of invasie van 2 of meer organen

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

N1, metastase(n) in 1-3 regionale lymfklieren

N2, metastase(n) in 4 of meer regionale lymfklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

7.2.2 Intrahepatische cholangiocarcinomen

TNM classificatie voor intrahepatisch cholangiocarcinoom (UICC 2017)

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen.

Tabel 19: TNM (UICC achtste editie 2017)

Stage	T	N	M
0	is	0	0
IA	1a	0	0
IB	1b	0	0
II	2	0	0
IIIA	3	0	0
IIIB	4	0	0
	1-4	1	0
IV	1-4	Any N	1

Tis, carcinoma in situ

T1a, solitaire tumor kleiner dan 5 cm zonder vasculaire invasie

T1b, solitaire tumor groter dan 5 cm zonder vasculaire invasie

T2, solitaire tumor met intrahepatische vasculaire invasie of meerdere tumoren met of zonder vasculaire invasie

T3, tumor met perforatie van het visceraal peritoneum

T4, tumor met lokale invasie van extrahepatische structuren door directe hepatische ingroei

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

N1, metastase(n) in regionale lymfklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

Bij vermoeden van een intrahepatisch cholangiocarcinoom (iCCA) worden volgende onderzoeken uitgevoerd voor diagnose en staging:

- CT thorax-abdomen (trifasen om de operabiliteit, anatomie van de bloedvaten en hun relatie met tumor te beoordelen)
- MRI lever/MRCP (voor evaluatie van de uitbreiding van de tumor ter hoogte van de galwegen)
- Labo inclusief CA19.9 (cave: onbetrouwbaar bij cholestase)

Bij een operabel letsel, is een punctie voor weefsel diagnose niet altijd nodig, vooral indien een zeer typisch aspect en na uitsluiting van andere tumoren.

7.2.3 Extrahepatische cholangiocarcinomen

1) Distaal cholangiocarcinoom

Bij vermoeden van tumorale invasie van de extrahepatische galwegen worden volgende onderzoeken uitgevoerd voor diagnose en staging:

- CT thorax-abdomen (metastasen op afstand uit te sluiten/trifasen om de operabiliteit, anatomie van de bloedvaten en hun relatie met tumor te beoordelen)
- MRI lever/MRCP (voor evaluatie van de uitbreiding van de tumor ter hoogte van de galwegen)
- Labo inclusief CA19.9 (cave: onbetrouwbaar bij cholestase)
- In de gevallen zonder duidelijke massa op CT/MRI, bespreken op MCCC.
Echo-endoscopie en/of ERCP (met brushing of biopsie) al dan niet via cholangioscopie (stent plaatsing best vermijden tenzij inoperabel/of cholangitis) te overwegen
- PTC best te vermijden bij operabele patiënten (tenzij cholangitis en ERCP niet mogelijk)

TNM classificatie voor distale extrahepatische galwegen (UICC 2017)

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen.

Tabel 20: pTNM (UICC achtste editie 2017)

Stage	T	N	M
0	Is	0	0
I	1	0	0
IIA	1	1	0
	2	0	0
IIB	2	1	0
	3	0-1	0
IIIA	1-3	2	0
IIIB	4	0-2	0
IV	1-4	0-2	1

Tis, carcinoma in situ

T1, tumor invadeert de galwegwand tot op minder dan 5 mm

T2, tumor invadeert de galwegwand tot een diepte van 5 mm tot 12 mm

T3, tumor invadeert de galwegwand tot een diepte van meer dan 12 mm

T4, betrokkenheid van de truncus coeliacus of de arteria mesenterica superior en/of de arteria hepatica communis

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

N1, metastase(n) in 1-3 regionale lymfklieren

N2, metastase(n) in 4 of meer regionale lymfklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

2) Klatstkintumoren (hilair cholangiocarcinoom)

TNM classificatie voor proximale extrahepatische galwegen (UICC 2017)

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen.

Tabel 21: pTNM (UICC achtste editie 2017)

Stage	T	N	M
0	Is	0	0
I	1	0	0
II	2a-2b	0	0
IIIA	3	0	0
IIIB	4	0	0
IIIC	1-4	1	0
IVA	1-4	2	0
IVB	1-4	0-2	1

Tis, carcinoma in situ

T1, tumor beperkt tot de galgang

T2a, tumor is door de wand van de galgang gegroeid

T2b, tumor invadeert het leverparenchym

T3, tumor invadeert takken van de vena porta of arteria hepatica unilateraal

T4, betrokkenheid van de vena porta zelf, of bilateraal van takken van de vena porta, van de arteria hepatica communis of bilateraal van secundaire galwegen– of gelijktijdige betrokkenheid van secundaire galwegen één zijde en contralateraal van de vena porta of arterie hepatica

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

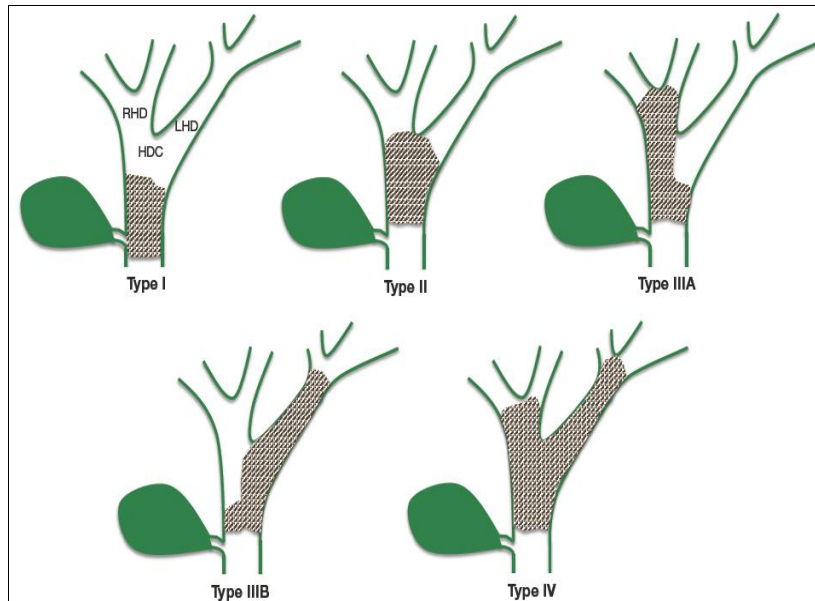
N1, metastase(n) in 1-3 regionale lymfklieren

N2, metastase(n) in 4 of meer regionale lymfklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

Classificatie volgens Bismuth (type I tot Type IV)



Bij vermoeden van Klatskintumor worden volgende onderzoeken uitgevoerd voor diagnose en staging:

- CT thorax-abdomen inclusief levervolumetrie (trifase om de operabiliteit, anatomie van de bloedvaten en hun relatie met tumor te beoordelen)
- MRI lever/MRCP (voor evaluatie van de uitbreiding van de tumor ter hoogte van de galwegen)
- Labo inclusief CA19.9 (cave: onbetrouwbaar bij cholestase) en IgG4

OF STENTING OF DRAINAGE NODIG IS EN AAN WELKE ZIJDE/OP WELKE MANIER DIT DAN DIENT TE GEBEUREN, MOET BESPROKEN WORDEN MET DE CHIRURG (cfr infra)

Bij vermoeden operabele tumor is mogelijk nodig voor verdere uitwerking:

- Diagnostische laparoscopie met staging
- volumetrie berekenen, en eventueel mebrofenine-scan

Altijd te bespreken met de chirurg bij niet-gemetastaseerde tumoren vóór invasieve galwegen procedure. Er zijn enkele opties dewelke op de MOC dienen besproken te worden:

- ERCP met brushing en, indien vereist, cholangioscopie met biopsie (met achterlaten prothese in geval van cholestase)
- Percutane drainage met brushing van de stenose en aanleg van externe drainage
- Geen percutane biopsie of punctie via EUS of drainage -> onmiddellijke chirurgie --> hoog risico van seeding
- Nut van preoperatieve portale embolisatie

7.3 Therapeutisch beleid bij biliaire tumoren

7.3.1 Operabele tumoren

1) Type chirurgie

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitgebreidheid van de tumor.

2) Bijkomende procedures

a) Tumoren van de galblaas

In geval van een toevallige vondst bij cholecystectomie kan een nieuwe chirurgische ingreep aangewezen zijn.

Re-resectie is niet aangewezen bij een T1a tumor.

Vanaf een T1b tumoren is re-resectie geïndiceerd. Bij tumoren groter dan T2 moeten de opties case by case besproken worden.

Bijkomende heekunde omvat resectie van segment IVb en V van de lever en klierstations D1-2. Bij een T2 tumor wordt een Y lis aangelegd als de ductus cysticus/hepaticus ingenomen blijkt op vriescoupe.

b) Tumoren van de extrahepatische galwegen

Er is geen indicatie voor preoperatieve drainage, behalve in geval van cholangitis, van zware malnutritie, en indien de heekundige ingreep niet snel kan gepland worden. In deze gevallen is een endoscopische tijdelijke drainage via stent aangewezen. Liefst wordt de operatie dan minstens 14 dagen uitgesteld.

Indien een drainage via ERCP technisch niet haalbaar is, kan een transhepatische externe drainage aangelegd worden.

c) Klatskintumoren

Drainage van de rechter en/of linker galweg kan aangewezen zijn, evenals eventueel PVE (portal vein embolisation): te bespreken met de chirurg.

Een preoperatieve biliaire drainage in de setting van icterus bij hilair cholangiocarcinoom kan nodig zijn bij patiënten met:

- geelzucht en nood voor preoperatieve antineoplastische therapie
- cholangitis
- malnutritie, leverfalen of nierinsufficiëntie
- ter voorbereiding van vena porta embolisatie

Vena porta embolisatie om de de FLR (future liver remnant) te verhogen is het meest nuttig wanneer er een FLR is van <30-40%.

Preoperatieve biliaire drainage gebeurt via percutaine weg na overleg met de chirurg.

3) Adjuvante behandeling

a) Na R/R1-resecties

Bij alle biliaire tumoren: adjuvante chemotherapie bespreken.

Bij R1 resectie, eventueel aanvullende radiotherapie

b) Na R2-resectie

Er is geen standaard behandeling voor deze patiënten. Zo mogelijk worden deze patiënten best ingesloten in klinische studies.

Er bestaan 3 opties:

- radiotherapie (45 Gy in 25 fracties van 1.8 Gy, of zo mogelijk hoger) al dan niet in combinatie met chemotherapie
- chemotherapie

- opvolging

Het is van belang om peroperatief de zone at risk zoveel mogelijk af te lijnen met herkenbare clips. De radiotherapeut dient te beschikken over een gedetailleerd operatieverslag.

7.3.2 Follow-up

De follow-up gebeurt de eerste jaren om de 3 maand, daarna om de 6 maand en bestaat uit klinisch onderzoek, dosage van CA 19.9 en een controle echografie afwisselend met CT thorax-abdomen.

7.3.3 Inoperabele tumoren

1) Locoregionaal inoperabele tumoren

a) Definitie van inoperabiliteit

- Galblaas tumoren: casus per casus te bespreken op MOC
- Tumoren van de extrahepatische galwegen: arteriële of veneuze invasie zonder mogelijkheden van reconstructie (om oncologische/technische redenen).
- Klatskintumoren: arteriële of portale invasie aan de te behouden leverzijde, onvoldoende levervolume na resectie, uitbreiding tot en met de secundaire galwegtakken aan beide kanten van de lever.

b) Therapie

Indien er neo-adjuvante protocollen lopende zijn, worden deze patiënten best in deze studies gerandomiseerd.

c) Locoregionale therapie

- Chemo-embolisatie, SIRT kunnen overwogen worden voor een inoperabel intrahepatisch cholangiocarcinoom. RFA kan ook overwogen worden in het bijzonder voor een solitaire (<3-5cm) iCCA zonder vasculaire invasie, bij patiënten waarbij een chirurgische resectie geen optie is.

7.3.4 Gemetastaseerde tumoren

- Chemotherapie

In de gemetastaseerde setting en zeker indien de patiënt symptomatisch is, kan gestart worden met chemotherapie:

- o Gemcitabine cisplatinum
- o Gemcitabine oxaliplatinum

Eventueel:

- o Cisplatinum en 5-FU
- o Gemcitabine mono
- o Folfox

FGFR (fibroblast groeifactorreceptor) fusies, IDH-1-mutaties of BRAF-mutaties worden bij sommige van de galwegentumoren van het type IH cholangiocarcinoma gevonden. Indien er protocollen lopende zijn, worden deze patiënten best in deze studies gerandomiseerd.

- Palliatieve procedures

Bij icterus zal eerst voor een adequate galwegdrainage gezorgd worden met metallische endoprothese geplaatst via ERCP. Indien ERCP niet mogelijk, zijn er 2 opties: EUS-geleide bulbocholedochostomie (distale obstructie) of hepaticogastrostomie (proximale obstructie met fors gedilateerde galwegen in linker leverlob) of PTC.

Bij hilaire tumoren, PTC via VINRAD overwegen.

Voor palliatieve drainage van Klatskin Bismuth types II-IV dient $\geq 50\%$ van het lever volume gedraineerd worden.

Voor Klatskin Bismuth types III en IV is percutane stenting te verkiezen boven endoscopische stenting.

Voor palliatieve stenting van een hilaire obstructie wordt een niet-gecoverde stent aangeraden.

Voor palliatieve stenting

Bij duodenale obstructie kan palliatie bekomen worden via:

- een duodenale stent
- gastro-enterostomie via echo-endoscopie
- een chirurgische (dubbele) derivatie

Bij hevige rugpijn door plexus invasie kan een coeliacus blok overwogen worden

7.4 Referenties/selectie van de literatuur

- 1) Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012; 30:1934.
- 2) Valle J, Borbath I, Khan S. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016; 27: v 28-37.
- 3) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. Br J Cancer 2009; 101:621.
- 4) Henedige TP, Neo WT, Venkatesh SK. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update. Cancer imaging 2014; 14.
- 5) Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al, and on behalf of the Advanced Biliary Cancer (ABC) Working Group. ABC-06. A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. Journal of Clinical Oncology 2019; 37:15_suppl, 4003-4003
- 6) Lamarca A, Barriuso J, Chander A, McNamara MG, Hubner RA, ÓReilly D, Manoharan P, Valle JW. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. Journal of Hepatology 2019; Volume 71, Issue 1, 115 – 129
- 7) Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, Anthony A, Corrie P, Falk S, Finch-Jones M, Wasan H, Ross P, Wall L, Wadsley J, Evans JTR, Stocken D, Praseedom R, Ma YT, Davidson B, Neoptolemos JP, Iveson T, Raftery J, Zhu S, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater J. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer

- (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study, *The Lancet Oncology* 2019; Volume 20, Issue 5, 663-673
- 8) Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2014;60(6):1268- 1289.
 - 9) Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, Heimbach JK, Nagino M, Vauthey JN. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015;17:691-699.
 - 10) Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy.* 2018
 - 11) Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:593-607.
 - 12) Tang Z, Yang Y, Meng W, Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e8372. doi:10.1097/MD.00000000000008372

8 GASTRO INTESTINALE STROMALE TUMOREN (GIST-tumoren)

8.1 Epidemiologie

GIST zijn zeldzame tumoren. In België werden in 2013 266 nieuwe diagnoses geregistreerd.

8.2 Staging van GIST tumoren

8.2.1 Stagingonderzoeken

(PET)-CT thorax-abdomen

(echo)-endoscopie zo mogelijk en nuttig (bv. GIST van de maag, dd bij letsel in de slokdarm,...)

Een diagnostische punctie kan overwogen worden – bij voorkeur met FNA via EUS. In geval van sterk vermoeden van een gelokaliseerde GIST, kan een onmiddellijke resectie uitgevoerd worden. Bij een CT-geleide punctie is spreiding van de tumor een (theoretisch) risico, dus dit dient vermeden te worden bij een gelokaliseerde GIST. In geval van gemetastaseerde GIST is een punctie voor diagnostiek geen probleem.

Er zijn twee histologische subtypes: spoelcelvormig type en epitheloid celtype.

De diagnose wordt gemaakt op basis van het typisch aspect én immunohistochemisch nazicht, waarbij kleuringen worden uitgevoerd voor CD117 (KIT) en (CD34) en DOG1.

Een mutatie-analyse wordt uitgevoerd naar afwijkingen in gekende exonen in de genen voor de KIT-receptor en de PDGFR-alfa receptor. Sommige GIST hebben geen mutatie in één van deze genen en zijn bijgevolg WILD-type GIST. Hier wordt verder genetisch nazicht uitgevoerd naar BRAF – eventueel SDH (op geleide van immunohistochemisch nazicht voor SDH) of NF. In die context is ook eventueel overleg met de dienst Endocrinologie nodig met betrekking tot screening naar paragangliomata in het kader van Carney triade of Carney-Stratakis syndroom.

8.2.2 Staging

Er bestaat een TNM classificatie voor GIST, maar die is weinig bruikbaar voor de bepaling van de prognose en voor bepaling van het beleid.

De mutatie-analyse is van belang in de gemetastaseerde setting, ter bepaling van de behandelingsstrategie (zie verder).

In niet-gemetastaseerde setting, wordt de prognose bepaald op basis van:

- De aanwezigheid van tumorruptuur
- De lokalisatie van de tumor (maag versus andere)
- De grootte van de tumor
- De mitotische index: deze dient bepaald te worden op 50 mm² in de zone van hoogste mitotische index

Ter bepaling van het risico op herval kunnen verschillende criteria gebruikt worden, bv. De NIH consensus of de heatmaps van Joensuu (zie ref.).

Tabel 22: Risico op herval zoals vastgesteld in retrospectieve reeksen

cm	M/50HPF	Gastric	Jejunal/ileal	Duodenal	Rectal
≤ 2	≤ 5	0 none	0 none	0 none	0 none
> 2 ≤ 5	≤ 5	1.9% very low	4.3% low	8.3% low	8.5% low
> 5 ≤ 10	≤ 5	3.6% low	24% moderate	34% high	57% high
> 10	≤ 5	12% moderate	52% high		
≤ 2	> 5	0	50%	50% high	54% high
> 2 ≤ 5	> 5	16% moderate	73% high		52% high
> 5 ≤ 10	> 5	55% high	85% high	86% high	71% High
> 10	> 5	86% high	90% high		

8.3 Therapeutisch beleid bij GIST-tumoren

De therapie wordt beslist na multidisciplinair overleg.

8.3.1 Gelokaliseerde GIST

De behandeling is chirurgie: geen laparoscopie bij grote (≥ 5cm) of cystische letsels. EMR of enucleatie van een letsel is onvoldoende, maar in principe volstaat een wigresectie met vrije marges: een lymfadenectomie of uitgebreide oncologische resectie is niet nodig.

Neo-adjuvante behandeling gebeurt om tot resectie te proberen komen.

Adjuvante behandeling met glivec wordt aangeraden voor hoog-risico-tumoren (volgens terugbetalingscriteria) zonder mutatie van het type PDGFR alfa D842V, en dit gedurende 3 jaar.

8.3.2 Follow-up

Er bestaan geen uniforme richtlijnen voor frequentie en duur van opvolging tijdens/na adjuvante behandeling of van laagrisico tumoren. Het is billijk om jaarlijks tot 3-maandelijks beeldvorming (CT thorax-abdomen) te overwegen afhankelijk van het risico-profiel.

8.3.3 Gemetastaseerde GIST

Bij gemetastaseerde ziekte, wordt imatinib gestart:

Normaal gezien start men met een dosis van 400mg.

Bij patiënten met een KIT exon 9 mutatie wordt 800mg gestart.

Bij patiënten met een mutatie in PDGFR-alfa D842V is behandeling met glivec niet zinvol en dient nagegaan te worden of een studieprotocol loopt/chirurgie haalbaar is.

Bij WT GIST dient een beslissing genomen te worden afhankelijk van het specifiek type.

Bij opvolging is CT aangewezen en dient de evolutie volgens de CHOI-criteria gevolgd (densiteit, grootte van de letsels en optreden van nodule in nodule).

In geval van twijfel is PET-CT aangewezen (niet in alle subtypes).

Overweeg soms een resectie om de tumorload laag te houden.

Bij progressie dient nagegaan te worden of er wel een goede compliantie is.

Bij bevestiging van progressie wordt de dosis imatinib verhoogd naar 800mg.

Bij progressie op deze therapie wordt overgeschakeld naar sunitinib 50mg/d 4/6 weken (als basisschema).

Bij verdere progressie kan regorafenib voorgesteld worden aan een startdosis van 160mg, 4/6weken.

Bij gelokaliseerde progressie kan in geselecteerde gevallen chirurgie of lokale ablatie voorgesteld worden.

8.4 Referenties/selectie van de literatuur

- 1) The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25: 21-26
- 2) Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265-74
- 3) Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 52–68.

9 GASTRO-INTESTINALE EN PANCREATISCHE NEURO-ENDOCRIENE (GEP-NEN) NEOPLASIEËN

9.1 Epidemiologie, screening en preventie

Neuroendocriene neoplasieën zijn zeldzaam. In 2013 werden in België 867 nieuwe diagnoses geregistreerd. Ze worden volgens de lokalisatie van de primaire tumor ingedeeld in tumoren van de foregut (slokdarm, maag, pancreas, duodenum, proximale jejunum), midgut (distale jejunum, ileum, appendix, colon ascendens) en hindgut (colon descendens en rectum).

Functionele neuro-endocriene tumoren geven aanleiding tot een specifiek klinisch beeld/syndroom en niet-functionele tumoren doen dat niet.

9.2 Staging van neuro-endocriene neoplasieën

- Anamnese (inclusief familiaal)
- Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**.

9.2.1 Diagnostiek

- CT thorax-abdomen
- Gallium-68-PETscan in geval van goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumor (NET) en 18-FDG-PETscan in geval van slecht gedifferentieerde neuro-endocrien carcinoom (NEC)
- Endoscopie of echo endoscopie
- Biopsie of punctie (in geval van gemetastaseerde NET/NEC of zo een pathologische diagnose de aanpak kan veranderen)

Bij pathologisch nazicht hebben we nood aan:

- Specifieke immunohistochemische kleuringen (chromogranine, synaptophysine)
- De differentiatiegraad
- De ki 67 index : te bepalen in de zone van hoogste labeling in de kern: % gemeten op minstens 500 tumorcellen in hotspots/regio van hoogste labeling – indien zo bepaald, is de meting betrouwbaar in een geresecteerde tumor. Bij een biopsie in gemetastaseerde setting is er altijd sprake van sampling error en is de ki 67 index van de tumor altijd minstens de bepaalde waarde.

Tabel 23: indeling volgens WHO 2019 classificatie

Grade	Ki-67 index (%)
G1	< 3
G2	3 - 20
G3	> 20

We onderscheiden:

- Neuro-endocriene carcinomen (NEC) graad 3 WHO: slecht gedifferentieerde neuro-endocriene neoplasieën met een hoge ki index (boven 20, maar in realiteit vaak hoger)
- Neuro-endocriene tumoren (NET) graad 3 WHO: goed tot matig gedifferentieerde neuro-endocriene neoplasieën met een hoge ki index (boven 20)
- Neuro-endocriene tumoren (NET) graad 2 WHO
- Neuro-endocriene tumoren (NET) graad 1 WHO

Daarnaast bestaan ook mengtumoren: MiNEN: mixed neuroendocrine–non- neuroendocrine neoplasieën. Deze bevatten minstens 30% van elke component: adenocarcinoma of adenoma en neuroendocrien carcinoom of neuroendocriene tumor

- Labo, inclusief Chromogranine A en eventueel andere hormonale markers bij functionele NET – NSE bij NEC.
- HIAA in urine – bij carcinoid tumoren
- Echo cor – bij carcinoid tumoren

Indien de patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.

9.2.2 Staging

Het beleid wordt op basis van de stadiering multidisciplinair beslist.

1) TNM classificatie

De TNM classificatie bestaat per orgaan en overlapt met de TNM classificatie van epitheeltumoren van dat orgaan, voor pancreas, appendix en rectum bestaat er een aparte ENETS classificatie.

2) ENETS classificatie

- Pancreas

T1, tumor beperkt tot de pancreas < 2cm

T2, tumor beperkt tot de pancreas >2cm en < 4cm

T3, tumor beperkt tot de pancreas, > 4cm of tumor met invasie in het duodenum of de galweg

T4, invasie in aanliggende organen of grote vaten

- Appendix

T1, tumor ≤ 1cm; invasie van de muscularis propria

T2, tumor ≤ 2cm en <3mm invasie van de subserosa/mesoappendix

T3, tumor >2cm of >3mm invasie van de subserosa/mesoappendix

T4, invasie in aanliggende organen of peritoneum

- Rectum

T1, tumor in mucosa/submucosa: T1a ≤ 1cm; T1b >1cm <2cm

T2, tumor > 2cm of invasie in muscularis propria

T3, invasie in subserosa of pericolisch of perirectaal vet

T4, invasie in aanliggende organen of perforatie tot in visceraal peritoneum

9.3 Het therapeutisch beleid bij NET

9.3.1 Niet gemetastaseerde NET

- Resectie
- Specifieke situaties:

1) NET van de maag

- Type I, i.e. 75% van de maagcarcinoiden, in associatie met chronische atrofische gastritis
- Type II, i.e. in associatie met gastrinoma (Zollinger Ellison Syndroom) mogelijk in het kader van een MEN 1 syndroom
 - als <1cm: endoscopische resectie, FU 6-12m
 - als >1cm/> 5 tumoren: antrectomie
- Type III: 20% van maagcarcinoiden – ‘sporadisch’ – agressieve ziekte
 - oncologische resectie, ie. partiële/totale gastrectomie + lymfeklierdissectie

2) NET van de appendix

- < 1cm: appendectomie : zonder verdere behandeling of opvolging indien R0 resectie
- 1 cm < 2 cm: overleg aanvullende chirurgie (rechter hemicolectomie met lymfeklierresectie) indien lokalisatie aan de basis van de appendix, invasie van het meso van de appendix en ongunstige prognostische factoren (lymfatische of veneuze embolen, WHO > graad 1 of lymfekliermetastasen)
- > 2cm: rechter hemicolectomie

3) NET van het rectum

Indien goed gedifferentieerd, geen WHO graad 3:

- < 1cm: locale excisie bij voorkeur transanale resectie of ESD/full thickness resectie – dit kan ook bij T1B letsels tot WHO graad 2, in afwezigheid van risicofactoren
- Guidelines stellen volgende houding voor bij patiënten met grotere tumoren:
 - > 1cm < 2cm radicale resectie (indien geen operatief risico) in geval van lymfeklierinvasie, vasculaire invasie, doorgroei tot in muscularis of WHO graad 2
 - > 2cm: radicale excisie indien geen operatieve contraindicatie

Deze opties dienen met patiente besproken te worden.

4) NET van de pancreas

- Bij voorkeur wordt de diagnose histologisch bevestigd. Een Gallium⁶⁸ PET scan dient overwogen te worden voor/op afstand van een punctie.
- Bij patiënten met niet-functionele pancreatische NETs (NF-PanNET's) ≤2 cm is opvolging een optie. Bijkomende criteria voor niet-operatieve benadering zijn: G1 of laag G2-tumor, lokalisatie ter hoogte van de pancreaskop en geen tekenen van maligniteit bij beeldvorming. Ablatie van een voor deze techniek goed gelegen letsel kan als alternatief met de patient besproken worden.

- Bij patiënten met NF-PanNET's > 2 cm moet een operatie worden aanbevolen, zeker in geval van G2. Er moet ook rekening worden gehouden met de leeftijd, aanwezigheid van comorbiditeiten of wensen van de patiënt.
- In het geval van surveillance volgt beeldvorming met EUS/MRI om de 6 maand (12 maand als er geen veranderingen worden ontdekt). Als er een toename van de laesie van 0,5 cm (of meer) optreedt, moeten patiënten opnieuw worden geëvalueerd voor een operatie
- Bij patiënten met functional pancreatische NETs (F-PanNET's) wordt operatie aangeraden en kan ablatie via echoendoscopie als alternatief voorgesteld worden

9.3.2 Follow-up

Er zijn geen duidelijke vaststaande guidelines.

Deze voorstellen zijn gebaseerd op de consensus van de ENETS-groep

- Endoscopie voor type I carcinoid van de maag
- Geen opvolging voor benigne T1 carcinoid van het rectum
- Geen opvolging na appendectomie
- Geresceerde tumor met 'probably benign behaviour': CT thorax-abdomen/6m tot 1 jaar
- Geresceerde maligne tumor/NEC: CT thorax-abdomen/3m

9.3.3 Behandeling gemetastaseerde NET

1) *Weinig gedifferentieerde gemetastaseerde NEC*

Combinatiechemotherapie met cisplatinum-etoposide

(Wanneer de ki 67 index < 55% is, kunnen eventueel nog andere opties overwogen worden.)

Cave: ook bij niet-gemetastaseerde NEC dient chemotherapie upfront overwogen te worden.

2) *Goed gedifferentieerde gemetastaseerde NET Met een lage ki 67 index (tot 20%):*

- Chirurgie overwegen zo R0 resectie mogelijk is.
- Bij functionele tumoren: behandelen van symptomen:
 - o somatostatine-analogen bij carcinoid tumoren
 - o PPI in hoge dosis bij gastrinomen met Zollinger Ellison syndroom
 - o Diazoxide bij insulinomen
 - o Debulking (R2 resectie) kan besproken worden in geval van onvoldoende symptoomcontrole en enkel indien toch verwacht wordt minstens 90% van het tumorvolume te kunnen wegnemen.
 - o Andere lokoregionale therapie dient overwogen te worden (chemo-embolisatie, SIRT, RFA; SBRT/EBRT zijn theoretisch een optie)
 - o PRRT

Overleg met de dienst Endocrinologie in geval van functionele NETs met betrekking tot controle van van symptomen en screening naar onderliggende genetische endocriene tumor syndromen (MEN-1)

Cave carcinoid crisis bij manipulatie: profylactische behandeling met octreotide

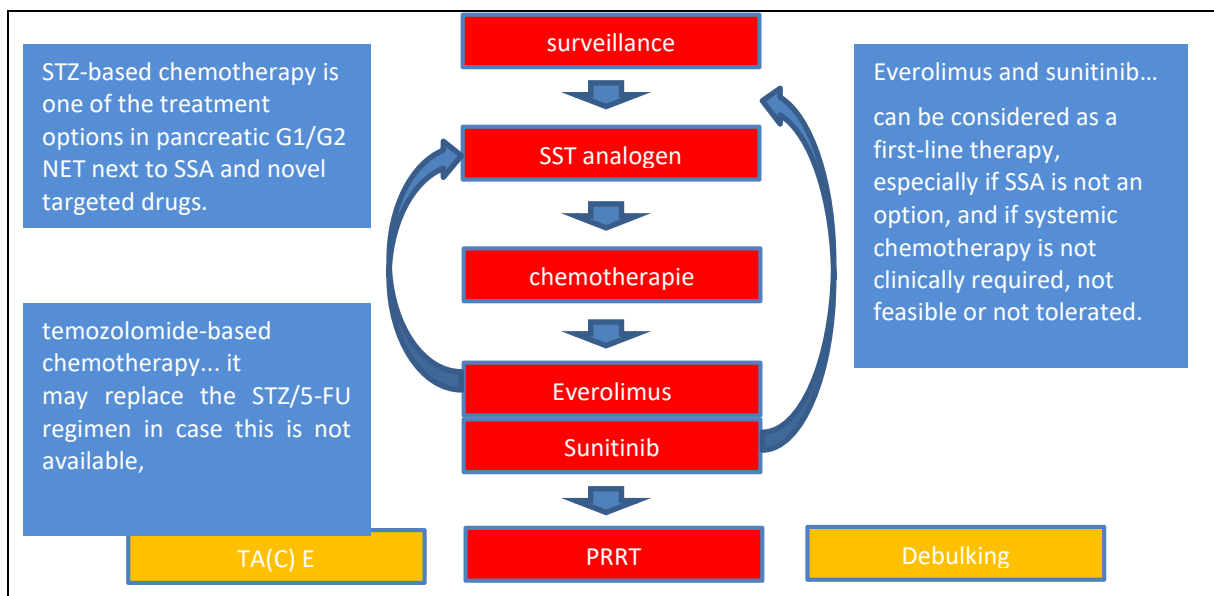
Cave carcinoid heart disease: strikte klinische en echocardiografische opvolging

Timing van hartchirurgie zorgvuldig (vroeg) te plannen

- Bij progressie/recidief na heekunde of in geval van inoperabiliteit: medicamenteuze behandeling.

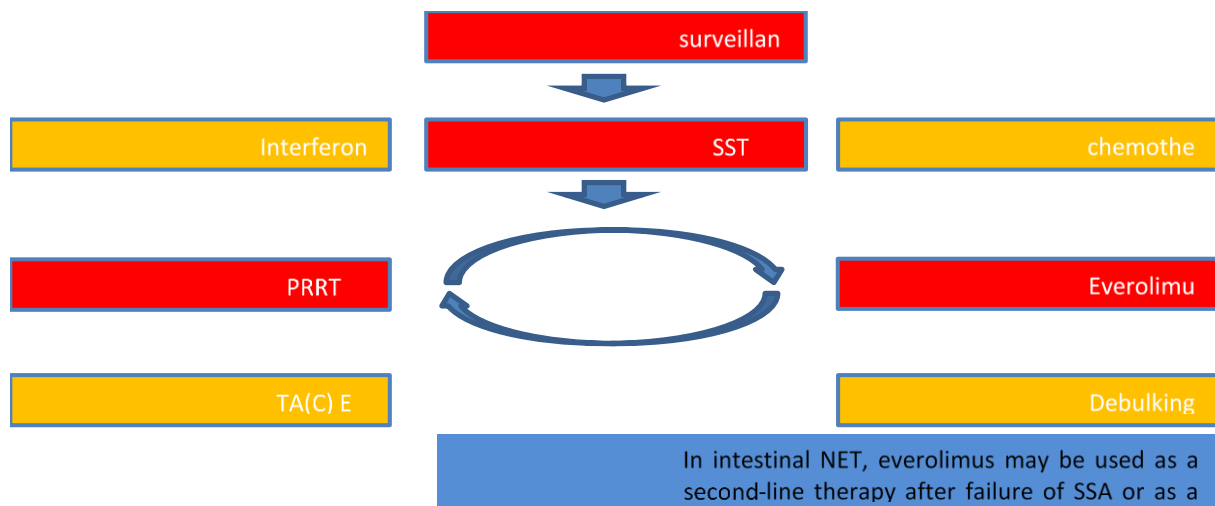
a) Goed gedifferentieerde gemetastaseerde pancreatische NET.

- Bij een ki 67 index < 10% en niet-progressieve metastasen met invasie van de lever minder dan 50%, in afwezigheid van botmetastasen: opvolging of somatostatine analogen.
- Bij een ki 67 index < 10%, in geval van progressieve of symptomatische metastasen, invasie van de lever van meer dan 50% of in aanwezigheid van botmetastasen: somatostatine analogen.
- Bij progressie onder somatostatine analogen of bij KI 67 > 10 %: Everolimus of Sunitinib (keuze in functie van nevenwerkingsprofiel)
- Bij progressie onder gerichte behandeling of bij uitgebreide, snel progressieve en/of symptomatische tumoren: combinatiechemotherapie: streptozotocine-5FU of streptozotocine-doxorubicine, temozolomide eventueel in combinatie met capecitabine – of PRRT voor patiënten met uptake op functionele PET-scan en een goede nierfunctie.
- Bij metastasen die beperkt zijn tot de lever kan locoregionale therapie (chemo-embolisatie, SIRT, RFA; theoretisch ook SBRT/EBRT) een optie zijn.



b) Goed gedifferentieerde gemetastaseerde niet-pancreatische NET

- Bij een ki 67 index < 10% en niet-progressieve metastasen met invasie van de lever minder dan 50%, in afwezigheid van botmetastasen: opvolging of somatostatine analogen.
- Bij een ki 67 index < 10%, in geval van progressieve of symptomatische metastasen, invasie van de lever van meer dan 50% of in aanwezigheid van botmetastasen: somatostatine analogen.
- Bij progressie onder somatostatine analogen of bij KI 67 > 10 %: Everolimus (voor niet-functionele midgut of longNET) of PRRT indien beschikbaar
- Bij metastasen die beperkt zijn tot de lever kan locoregionale therapie (chemo-embolisatie, SIRT, RFA embolisatie, theoretisch ook SBRT/EBRT) een optie zijn
- Associatie van interferon (op geleide van de leucocytose) kan worden overwogen.



3) Goed gedifferentieerde gemetastaseerde NET met een hogere KI 67 % index (> 20% <55 %)

Behandeling na overleg MOC:

- Temozolomide Capecitabine is een optie
- Everolimus (niet-functionele midgut NET, pancreatische NET) kan voorgesteld worden
- of sunitinib (pancreatische NET)
- Streptozotocine-combinaties (pancreatische NET)

9.4 Referenties/selectie van literatuur:

- 1) Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2016
- 2) Niederle B, Pape U, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasm of the Jejunum and Ileum. Neuroendocrinology 2016
- 3) O'Toole D, Kianmesh R, Caplin M. ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours: An update. Neuroendocrinology 2016
- 4) Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. Consensus Guidelines Update for the Management of Functional pNETs and Non-Functional pNETs. Neuroendocrinology 2016
- 5) Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al. Consensus Guidelines for High Grade GEP NET en Neuroendocrine Carcinomas. Neuroendocrinology 2016
- 6) Pavel M, O'Toole D, Costa F et al. Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 2016
- 7) Ramag J, De Herder W, Delle Fave G et al. Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2016
- 8) Pape U, Niederle B, Costa F et al. Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). Neuroendocrinology 2016

10 COLON EN RECTUM

10.1 Epidemiologie, screening en preventie

Populatierisico: ongeveer 6%

In 2013 werden 8670 nieuwe diagnoses gesteld.

Schatting van verhoging van risico bij familiale belasting

Tabel 24

	Risico
1 eerstegraadsverwant	2-3
2 eerstegraadsverwanten	3-4
1 eerstegraadsverwant (leeftijd <50j)	3-4
1 tweede- of derdegraadsverwant	~1.5
2 tweedegraadsverwanten	~2-3
1 eerstegraadsverwant met adenoma	~2
autosomaal dominante overerving	tot ~17

Algemene bevolking:

- bevolkingsscreening: via de Vlaamse regering worden mensen tussen 50 en 74 jaar uitgenodigd voor screening met iFOBT en dit om de 2 jaar. De huisarts kan starten met screening met iFOBT bij niet-belaste personen vanaf de leeftijd van 50 jaar.

Tabel 25

	Risicogroep	Onderzoek	Begintijdstip	Interval
standaard	Vanaf 50 jaar	i FOBT	georganiseerd bevolkingsonderzoek	2 jaar

Bepaalde personen hebben een verhoogde kans tot ontwikkelen van darmkanker, namelijk mensen:

- met een voorgeschiedenis van darmpoliepen
- met een familiaal verhoogd voorkomen van darmkanker of grote darmpoliepen
- met een chronische inflammatoire darmaandoening
- met een specifieke erfelijke vorm van darmkanker

Patiënten met een erfelijke vorm van darmkanker ondergaan best een coloscopie vanaf een specifieke leeftijd, in een specifieke frequentie, zie apart hoofdstuk genetica.

Voor patiënten met inflammatoir darmlijden geldt het volgende:

Tabel 26

Risicogroep	Onderzoek	Begintijdstip	Interval
Inflammatoir darmlijden	Coloscopie met uitgebreide biopsienamen voor dysplasie	8j na start pancolitis 12-15j na start linkzijdige colitis	1-2j

Voor patiënten met een familiale belasting, gelden volgende screeningsregels:

Tabel 27

	Risicogroep	Onderzoek	Begintijdstip	Interval
Positieve familiale voorgeschiedenis	Colorectaal carcinoom of advanced adenoma bij: - 1stegraagsverwant ouder dan 60j OF - 2degraadsverwanten ongeacht te leeftijd	Coloscopie	40j	10j
	Colorectaal carcinoom of advanced adenoma bij: - 1stegraagsverwant jonger dan 60j OF - 1stegraadsverwanten ongeacht te leeftijd	Coloscopie	40j of 10j voor de jongste leeftijd bij diagnose	5j

Surveillance na index coloscopie

De richtlijnen voor de opvolging zijn specifiek bij hoogrisicogroepen zoals patiënten met erfelijke aandoeningen, met een voorgeschiedenis van darmkanker, met een inflammatoire darmziekte...

We starten ook van een index coloscopie die uitgevoerd werd met hoge kwaliteit, in een adequaat gereinigd colon en met grondige inspectie van alle delen.

Tabel 28

Risicoprofiel	Poliepen
Laag risico	1-2 tubulaire adenomen < 10mm met LGD Sessiel serrated poliep < 10mm zonder dysplasie
Hoog risico	Adenoom met villieuze histologie of HGD of ≥ 10 mm ≥ 3 adenomen Sessiel serrated poliep ≥ 10 mm of met dysplasie of traditioneel serrated adenoom

Geen poliepen: controle na (5-) 10 jaar

Laag risico: controle na 5(-10) jaar, met toch evidentie voor eerste controle na 5 jaar voor sessiel serrated poliep

Hoog risico: controle na 3 jaar – wanneer geen nieuwe hoog risico poliepen verwijderd worden, mag het interval verlengd worden naar 5 jaar.

Bij endoscopische verwijdering van een maligne poliep, i.e. een poliep waarin een invasief carcinoom wordt teruggevonden, dient geen bijkomende resectie te gebeuren indien aan volgende elementen wordt voldaan:

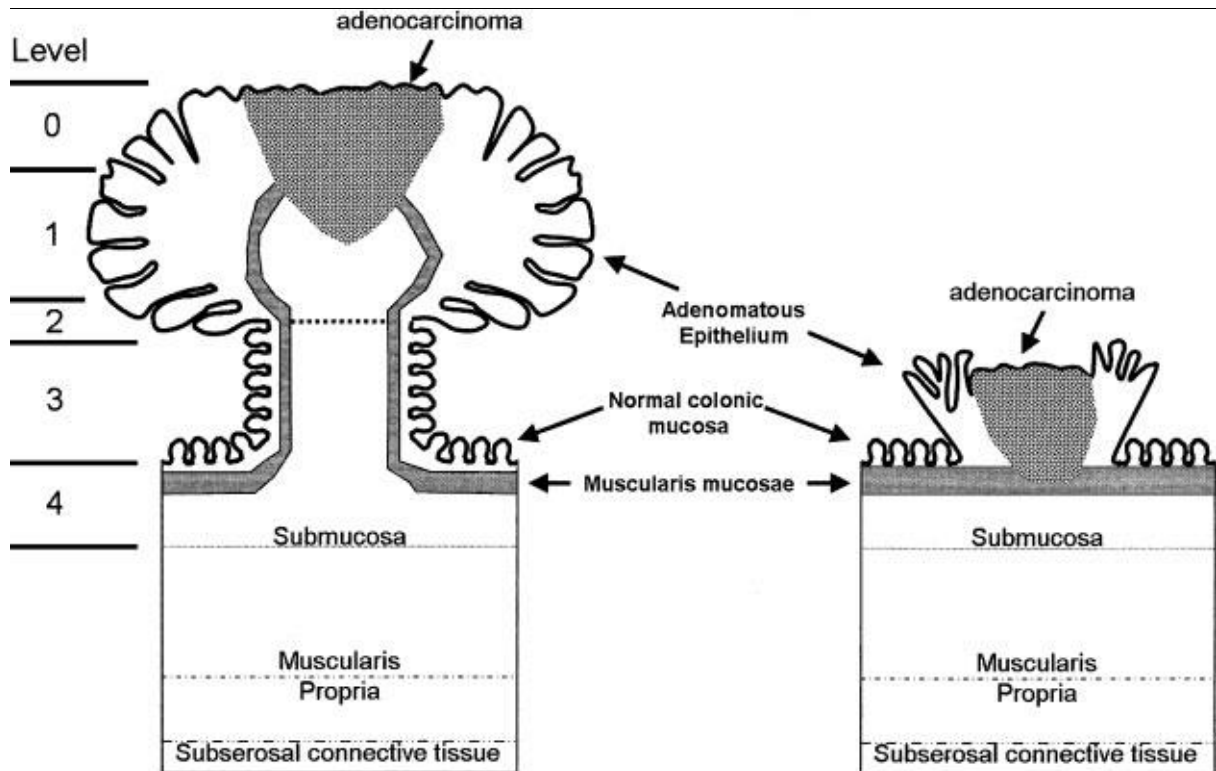
- Maximale uitbreiding tot 1000 µm in de submucosa bij sessiele poliepen
- tot Haggitt level 2 in gesteelde poliepen (level 3 is bediscussieerbaar)
- vrije resectieranden
- matig of goed gedifferentieerd adenocarcinoom
- geen lymfovasculaire invasie
- geen hoogrisico tumor budding

In geval van onvolledige resectie of andere ongunstige kenmerken is chirurgie aangewezen.

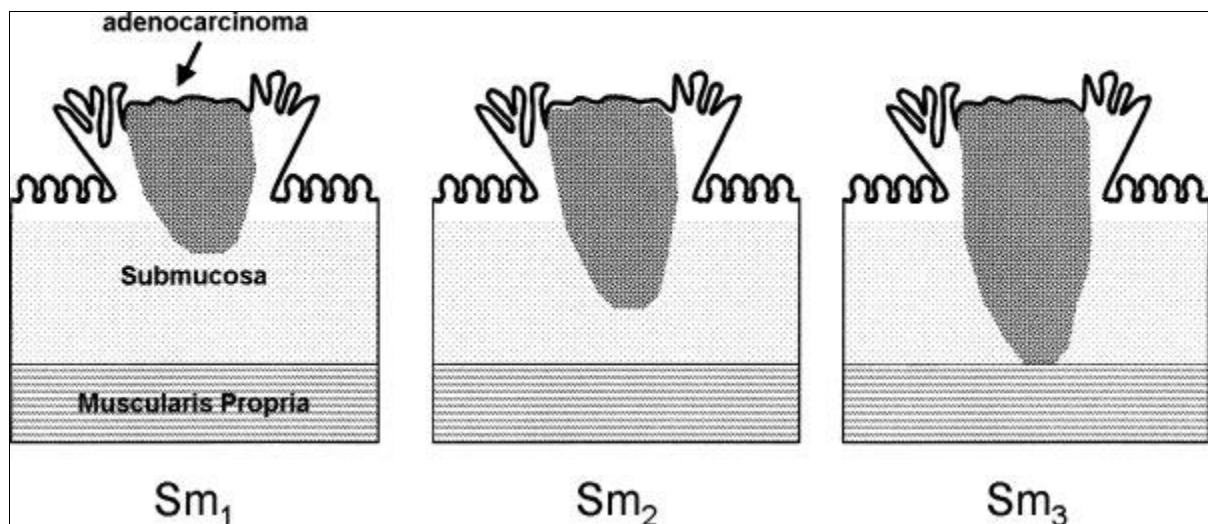
In alle andere gevallen is endoscopische opvolging voldoende.

Controle coloscopie kan aangewezen zijn na 4 maand, zeker in geval het een sessiele poliep betrof.

Anatomische indeling voor gesteelde en sessiele poliepen volgens Haggitt



Diepte van invasie van sessiele poliepen bij chirurgische resectie – bij endoscopische resectie (of andere vormen van endoluminele resectie/beperkte chirurgie) mag de invasie maximaal 1000 µm bedragen. Bij diepere ingroei is het risico op aangetaste lymfeklieren realistisch en dient daarom een oncologische resectie uitgevoerd te worden (cfr verder).



10.2 Staging van colorectale tumoren

Anamnese, inclusief familiale anamnese

Klinisch Onderzoek, inclusief lengte en gewicht.

- Coloscopie + biopsies
- CT thorax-abdomen
- Labo, inclusief CEA

Specifiek extra voor rectum

- Echo endoscopie
- MRI rectum (inclusief sagittale opnames, evt. volgens musculoskeletaal protocol)
- PPA ook door chirurg voor start van enige therapie

PET/CT overwegen in specifieke gevallen, bij hoog CEA of onduidelijke bevindingen op CT scan.

Het beleid wordt op basis van de stadiëring multidisciplinair besproken en beslist.

TNM classificatie voor colorectaal carcinoom (UICC 2017)

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen

Tabel 29: TNM (UICC zevende editie 2009)

Stage	T	N	M
0	is	0	0
I	2	0	0
II	3-4	0	0
III	1-4	+	0
IV	1-4	Any N0	1

Tis, carcinoma in situ, ook in geval van tumorcellen beperkt tot de lamina propria zonder uitbreiding door de muscularis mucosae in de submucosa

T1, tumor invadeert de submucosa

T2, tumor invadeert de muscularis propria

T3, tumor invadeert de subserosa of de niet-geperitonealiseerde pericorectale weefsels

T4a, tumor perforereert het visceraal peritoneum

T4b, tumor groeit naar andere aangrenzende organen of structuren

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

N1a, metastase(n) in 1 regionale lymfeklier

N1b, metastase(n) in 2-3 regionale lymfeklieren

N1c, tumorale deposits in de subserosa of niet-geperitonealiseerde pericorectale weefsels zonder regionale lymfeklieren

N2a, metastasen in 4-6 regionale lymfeklieren

N2, metastasen in 7 of meer regionale lymfeklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

10.3 Therapeutisch beleid bij colorectale tumoren

10.3.1 Resecabele tumoren

1) *Het coloncarcinoom*

De therapie wordt beslist op basis van de TNM-classificatie en na multidisciplinair overleg.

Indicatie

Stadium 0-III

a) Poliepectomie en endoscopische resectie (ESD-EMR):

Indien een letsel in colon via endoscopische techniek wordt verwijderd en er twijfel bestaat over het benigne karakter van het letsel, dient een markering met chinese inkt te worden uitgevoerd. Dit is onontbeerlijk wanneer achteraf het litteken dient te worden verwijderd middels chirurgie. Het markeren gebeurt naast het letsel op drie plaatsen van de darmomtrek en onmiddellijk proximaal en distaal van een zone van meerdere letsels. Het is zinvol om eerst een injectie met een zoutoplossing uit te voeren, zodat een submucosale bleb ontstaat en pas daarna inkt in de bleb in te spuiten. Eventueel kan de chinese inkt onmiddellijk geïnjecteerd worden, maar ook dan moet een bleb ontstaan.

Endoscopische resectie volstaat voor Tis tot en met T1 met maximale submucosale invasie van 1000µm, wanneer voldaan is aan een aantal risicoparameters (cfr supra).

b) chirurgie

Voor alle andere bovenstaande stadia wordt primaire chirurgie uitgevoerd.

Er is geen plaats voor pre-operatief plaatsen van stents, tenzij na multidisciplinair overleg.

c) postoperatief chemotherapie

Indicatie

Bij R0-resectie wordt beslist tot adjuvante chemotherapie op basis van de definitieve pathologische stadiëring.

Het pathologisch stadium III, pTanyN+M0, is een absolute indicatie voor adjuvante chemotherapie, tenzij er majeure co-morbiditeit is. Leeftijd op zich is geen contra-indicatie.

Folfox (5FU/xeloda)

De duur van behandeling kan eventueel ingekort worden – op basis van evidentie uit de IDEA studie.

3 maand therapie kan volstaan voor een laag risico stadium III tumor, ie T1-3N1, bij voorkeur met xelox, 6 (of 3) maand behandeling met folfox is een alternatief.

Voor hoogrisico tumoren, T4 of N2, is 6 maand behandeling aangewezen met folfox of xelox.

Indien de pathologische stadiëring adequaat is gebeurd (nazicht van 12 lymfeklieren), is het stadium II (pT3-4N0M0) geen absolute indicatie voor adjuvante chemotherapie.

In afwezigheid van risicofactoren wordt geen chemotherapie voorgesteld.

Risicofactoren zijn:

- jonge leeftijd
- perineurale, vasculaire en/of lymfatische invasie
- T4 tumor
- hoog preoperatief CEA
- heekunde omwille van obstructie of tumorperforatie
- < 12 lymfeklieren teruggevonden

Immuunhistochemische kleuring voor expressie van mismatch repair eiwitten wordt standaard nagekeken.

Bij expressie van mismatch repair eiwitten (MMRp) kan behandeling met 5FU overwogen worden in aanwezigheid van ongunstige factoren. Bij MMRp-T4 kan folfox voorgesteld worden.

Bij verlies van expressie van mismatch repair eiwitten (MMRd) is de prognose goed en wordt geen chemotherapie met 5FU voorgesteld. Indien er prognostisch ongunstige factoren gevonden worden, zoals bijvoorbeeld T4 (met perforatie), kan toch gekozen worden voor adjuvante behandeling met folfox. Overweeg bij T4b/perforatie laparoscopie na beëindigen van de chemotherapie, na controle CT thorax-abdomen.

Verloop

De adjuvante chemotherapie wordt gestart 4 tot 8 weken postoperatief. Bij postoperatieve complicaties mag starten van adjuvante chemotherapie nog overwogen worden tot 12 weken na de ingreep. De behandeling wordt in totaal 6 maand gegeven.

2) *Het rectumcarcinoom*

De therapie wordt beslist op basis van de TNM-classificatie en na multidisciplinair overleg.

Het rectum wordt ingedeeld in onderste (0-5cm van de margo ani), middenste (5-10) en bovenste (10-15cm) derde.

a) *Primaire chirurgie*

Indicatie

- stadium 0 tot T1 met maximale invasie van de submucosa tot 1000 µm: lokale excisie (LE): TEM, TAMIS of ESD
- stadium I: lage anteriorresectie of AbdominoPerinealeResectie, (Ta)TME, PME in functie van de lokalisatie van de tumor

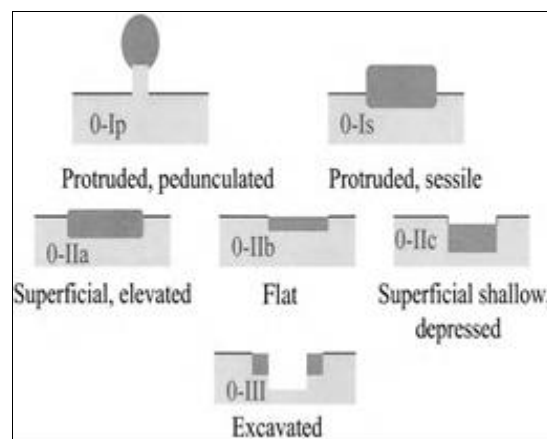
Een Lokale excisie (LE) of Transanale Endoscopische Microchirurgie (TEM) kan uitgevoerd worden bij rectale grote poliepen, endoscopisch verdacht. Voor 'low risk' cT1 en cN0 (transrectale EUS) rectale tumoren kan deze behandeling ook worden voorgesteld.

Bij een rectumpoliep wordt op basis van grootte, Paris classificatie en Kudo patroon een risico op maligniteit ingeschat.

Eventueel wordt een echo-endoscopie – onder andere om invasie in te schatten in geval van vermoeden van een maligne poliep.

Er wordt geen biopsie genomen: de poliep wordt eventueel in één stuk endoscopisch geresecteerd.

Een ulceratief letsel kan niet endoscopisch geresecteerd worden en wordt wel gebiopsieerd.

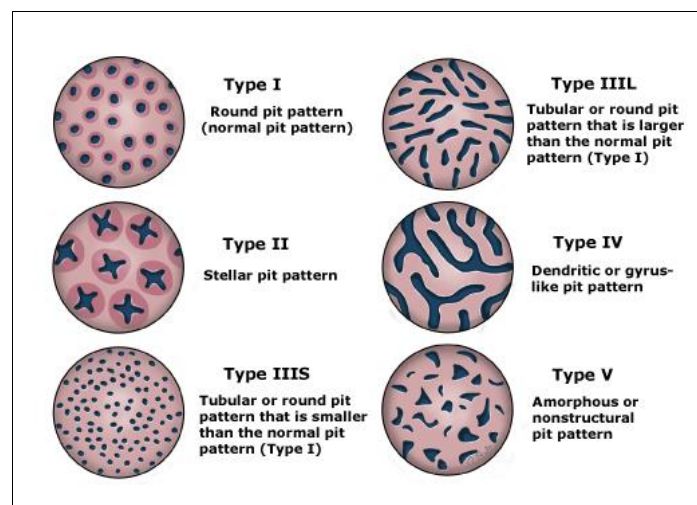


Endoscopie:

Paris classificatie:

- 0-Ip
- 0-Is (hoogte > enkelvoudig lepel van biopsietang)
- 0-IIa (hoogte < enkelvoudig lepel van biopsietang)
- 0-IIb : alleen indien goed te liften met submucosale injectie

Kudo patroon:



Een endoscopische resectie kan via TAMIS (transanal minimally invasive surgery) of ESD voor hoger gelegen letsels.

Deze behandeling wordt veilig geacht indien aan volgende criteria is voldaan:

- T1 met maximale invasie in de submucosa van 1000µm
- Geen lymfovasculaire invasie
- Goed of matig gedifferentieerd adenocarcinoom
- Tumorvrije sectievlakken
- Geen hoogrisico budding

Een Totale Mesorectale Excisie (TME) wordt uitgevoerd bij tumoren van het onderste en middenste derde van het rectum, terwijl men bij tumoren van het proximale derde van het rectum een PME of partiële mesorectale excisie kan uitvoeren.

Het behouden van een (klein) deel van het rectumreservoir zal de kans op postoperatieve incontinentie en het Low Anteriorsyndroom (LARS) verminderen. Bij tumoren in het onderste derde van het rectum, waarbij de tumor de sfincter niet invadeert kan nog steeds sfinctersparend gewerkt worden.

b) Neo-adjuvante therapie

i. Radiotherapie alleen

indicatie

- stadium II: cT3N0M0 (> 7 cm boven de margo ani) met ruime CRM > 2mm

verloop

- 5x5 Gy. Een alternatief schema is 13x3 Gy: bij de start van de radiotherapie worden de chirurgen verwittigd. Een operatiedatum wordt gepland binnen de twee-drie weken na het stoppen van de radiotherapie.

ii. Radiochemotherapie

indicatie

- stadium II: cT4N0M0;
- stadium II: cT3N0M0 (< 7 cm of > 7 cm maar CRM < 2mm)
- stadium III: cT4N+M0
- Laaggelegen tumoren, ook indien kleiner, bv T2

verloop

- 25 x 1,8 Gy, in combinatie met 5FU continu of xeloda.
- Bij het einde van de neoadjuvante radiochemotherapie worden de chirurgen verwittigd. Een operatiedatum wordt gepland 6-8 weken na het stoppen van de neoadjuvante therapie.
- Vier weken post-inductie therapie wordt een nieuw bilan gemaakt, controle NMR en CT thorax/abdomen worden overwogen.
- In functie van de peroperatieve bevindingen wordt beslist tot een (lage) anteriorresectie al dan niet met aanleggen van een protectief stoma. Indien de sfincter onmogelijk kan gespaard worden of de functie te veel in het gedrang komt, wordt een APRA uitgevoerd.
- Een alternatieve approach is kort schema RT in combinatie met chemotherapie

c) Adjuvante therapie:

- In geval van neo-adjuvante behandeling met radiochemotherapie wordt de indicatie voor postoperatieve chemotherapie meestal beslist op basis van de klinische, preoperatieve stadiëring. Adjuvante chemotherapie wordt gegeven bij cN+ tumoren.

In geval van ypT0N0 wordt geen adjuvante chemotherapie voorgesteld, wat ook het preoperatief stadium was.

Adjuvante chemotherapie kan besproken worden op basis van het ypTNM stadium.

Wordt verdergegaan op het cTNM stadium, dan hanteren we volgende regels:

- o Patiënten die neo-adjuvante behandeling ondergingen met radiochemotherapie, worden adjuvant behandeld gedurende nog 4 maand.
- o Patiënten die enkel neo-adjuvante behandeling ondergingen met radiotherapie en toch klierpositief blijken bij pathologisch nazicht, worden adjuvant behandeld met chemotherapie gedurende 6 maand.
- o Patiënten die geen neo-adjuvante behandeling ondergingen en toch klierpositief blijken bij pathologisch nazicht, ondergaan postoperatief radiochemotherapie, gevolgd door chemotherapie.

De adjuvante chemotherapie wordt gegeven met 5FU volgens het De Gramont schema, met xeloda of Folfox bij grotere tumoren(ypT3N+).

- Het protectief stoma kan gesloten worden ten vroegste 6 weken na de operatie (zo electief aangelegd), in het midden van de adjuvante behandeling of bij voorkeur na het beëindigen van de adjuvante behandeling.

Evaluatie tijdens therapie:

- Bij patiënten die adjuvant behandeld worden gedurende 6 maand, worden een echo abdomen, RX thorax en CEA uitgevoerd in het midden van de adjuvante behandeling.
- Indien er geen totale coloscopie werd uitgevoerd pre-, per- of onmiddellijk post-operatief, dient deze te gebeuren binnen het eerste jaar na diagnose – meestal gebeurt dit binnen 6 maand na beëindigen van de adjuvante behandeling.
- Aan het eind van een adjuvante behandeling voor rectumcarcinoom voorzien we een CT met rectaal contrast en wordt onmiddellijk een consultatie gezamenlijk met de chirurg gepland en een datum voor herstel.

3) *Locally advanced en recidief rectumcarcinoom*

Diagnostiek

CT thorax/abdomen

MRI rectum (inclusief sagittale opnames, evt. volgens musculoskeletaal protocol)

PET-CT

Bij voorkeur is er sprake van een histologische bevestiging van (recidief) rectumcarcinoom.

Bij mechanische obstructieklachten dient voorafgaand aan de therapie een devierend stoma overwogen te worden.

Voorbehandeling kan bestaan uit radiotherapie (chemoradiatie of reïrradiatie) met of zonder inductiechemotherapie, bij voorkeur in studieverband.

Na voorbehandeling dienen CT thorax/abdomen, MRI rectum (inclusief sagittale opnames, evt. volgens muskuloskeletaal protocol) en PET-CT herhaald te worden.

Bij FDG-avide en/of vergrote laterale lymfklieren (iliaca communis, interna, externa, obturator regio) voorafgaand aan de voorbehandeling dient sterk overwogen te worden deze klieren mee te reseceren als deze groter zijn dan 5 mm bij herstaging.

Afhankelijk van het aantal aangedane compartimenten en de precieze lokalisatie van de tumor worden multiviscerale resecties, eventueel met meenemen van bot (sacrum, ischium, pubis), zenuwen (sacraal, n. ischiadicus, n. obturatorius), spieren (m. obturatorius) en bloedvaten (a. iliaca interna, evt. externa met vaatchirurgische reconstructie) gepland met als doel een R0 resectie te behalen. Een palliatieve resectie kan overwogen worden in het geval van systemische ziekte of uitgebreide peritoneale metastasering.

Bij 2 of meer van de volgende factoren moet een plastisch chirurgisch consult overwogen worden voor flapreconstructie: totaal exenteratie, abdominoperineale resectie, sacrectomie, radiotherapie in voorgeschiedenis.

Afhankelijk van het type resectie kan een consult urologie of orthopedie van toepassing zijn.

10.3.2 Follow-up van colorectale tumoren

Bij de eerste herevaluatie worden een CEA controle en CT thorax-abdomen uitgevoerd. De eerste twee jaar na de chirurgie wordt bij de patiënt om de drie maand CEA genomen (consultatie/huisarts). De eerste 2 jaar wordt een CT uitgevoerd/6 maand.

Bij patiënten die adjuvant behandeld werden, wordt de poortcatheter om de 6-8 weken gespoeld en verwijderd 2 jaar na het beëindigen van de adjuvante therapie, na een herevaluatie met CT.

In het derde jaar worden patiënten om de 4 maand /om de 6 maand gevolgd met minstens 1 CT per jaar. 5 jaar na beëindigen van de adjuvante behandeling of na chirurgie indien geen adjuvante behandeling volgde, wordt de follow-up met beeldvorming individueel afgesproken in functie van leeftijd en kliniek. Bij rectumcarcinomen kan een laattijdig recidief optreden en kan overwogen worden om een patiënt langer op te volgen.

Een controle coloscopie wordt gepland binnen het jaar na diagnose. De coloscopie wordt herhaald na 3 jaar en indien normaal om de 5 jaar. Coloscopische surveillantie blijft nodig.

10.3.3 Gemetastaseerde colorectale tumoren

De mogelijkheid tot chirurgie (en andere locale behandelingen) dient telkens overwogen te worden bij patiënten met metastasen. Globaal gezien is de overleving van patiënten bij wie chirurgie werd uitgevoerd (mits correcte selectie) beter dan de overleving van patiënten bij wie enkel behandeling met chemotherapie en targeted agents mogelijk is. Bovendien is curatie mogelijk in een klein deel van de patiënten die chirurgie kunnen ondergaan voor een metastase.

Er dient een onderscheid gemaakt te worden tussen patiënten die zich presenteren met operabele en niet-operabele ziekte.

In de literatuur wordt volgend onderscheid gemaakt:

- Operabiliteit: beantwoordt de vraag of een patiënt medisch gezien in staat is een ingreep te ondergaan (d.w.z. geen prohibitieve comorbiditeit)
- Resecabiliteit: beantwoordt de vraag of een resectie met vrije snijranden technisch mogelijk is.

Hierbij maken we onderscheid tussen technisch al/niet operabel zijn en medisch al/niet operabel zijn. Daarnaast is het belangrijk om telkens te overwegen of een chirurgie al/niet oncologisch zinvol is. Een ingreep kan evenwel ook voor palliatie uitgevoerd worden (cfr. aan het eind van dit hoofdstuk). Deze definities worden eerst besproken. Specifieke elementen voor chirurgie worden vermeld bij het stuk over technische resecabiliteit.

1) Algemene overwegingen bij chirurgie in gemetastaseerde setting

a) Technisch al/niet resecabel

i. Leverchirurgie

Bij patiënten die enkel levermetastasen hebben maakt men onderscheid tussen ‘upfront resectable’, ‘borderline resectable’ and ‘(initially) unresectable’ patiënten:

Upfront resectable zijn patiënten met een beperkt aantal metastasen (in principe maximaal 4, volgens de EORTC trial van Nordlinger) en geen extrahepatische ziekte.

Bij deze patiënten overwegen we perioperatieve behandeling met folfox.

De Fong-criteria kunnen hier gebruikt worden om het risico op herval te voorspellen – en bepalen mee de keuze om al/niet perioperatief te behandelen – of eventueel toch targeted agents aan de therapie te associëren.

De Fong-criteria omvatten een appreciatie van:

- Aantal leverletsels
- Grootte van de letsels
- Localisatie van de letsels (unilobair/bilobair)
- Tijd van presentatie t.o.v. de primaire ziekte (synchroon, metachroon – exacte tijd van herval bij metachrone ziekte)
- CEA waarde
- Aan- of afwezigheid van klieren in de leverhilus
- Aan- of afwezigheid van klieren t.h.v. de primaire tumor

Daarnaast wordt mee in rekening gebracht of de patiënt al/niet behandeld werd met adjuvante therapie na resectie van de primaire tumor.

Patiënten met meer uitgebreide leveraantasting worden upfront behandeld met combinatiechemotherapie mét targeted agents, waarbij technisch gezien van bij diagnose een meer uitgebreide resectie kan uitgevoerd worden (borderline resectable) of bij respons een resectie kan uitgevoerd worden (initially unresectable).

De leverchirurgie houdt dan een uitgebreide resectie in, ‘cherry picking’ (resectie van de individuele laesies) al/niet in combinatie met RFA, two-stage hepatectomie al dan niet met vena porta embolisatie of in uitzonderlijke gevallen ALPSS.

Afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte en het type ingreep dat kan uitgevoerd worden, wordt een oncologische resectie uitgevoerd, waarbij uitgegaan wordt van de initiële diagnose en eventueel ook een segment gereseceerd wordt waarin eerdere laesies verdwenen zijn – of er wordt een resectie uitgevoerd van de zichtbare laesies, waarbij geweten is dat ‘missing lesions’ kunnen recidiveren. Dit laatste heeft tegenwoordig vaak de voorkeur, omdat op die manier leversparend gewerkt kan worden.

Wanneer een tumor technisch irresecabel is of borderline resecabel omwille van een technische moeilijkheid die impliceert dat het letsel bijvoorbeeld te dicht bij een (groot) bloedvat ligt, waarbij respons gewenst is om dat letsel los van een bloedvat te krijgen – of om een extra segment te kunnen sparen bij chirurgie, beïnvloedt dat de keuze van chemotherapie en wordt vaak actief gekozen voor behandeling met een EGFR-inhibitor, indien dat mogelijk is op basis van RAS status, omdat hiermee een grotere kans op fysieke respons is beschreven.

De Fong-criteria zijn niet bruikbaar bij patiënten met uitgebreide ziekte, voorbehandeld met combinatietherapie en targeted agents.

ii. Heelkunde van het peritoneum

Patiënten met peritoneale ziekte kunnen worden voorbehandeld met combinatiechemotherapie én targeted agents, bij voorkeur in studieverband.

Indicaties voor debulking/HIPEC zijn:

- Adequate performance
- PCI (Sugarbaker) ingeschat door beeldvorming en/of laparoscopie niet >20
- Geen uitgebreide aantasting van de dunne darm (geschatte overblijvende lengte moet >150 cm indien terminaal ileostoma of >100 cm indien coloncontinuïteit bewaard)
- Geen of zeer beperkte levermetastasering (waarvoor atypische of (sub) segmentaire resectie volstaat)
- Geen dilatatie van de ureters bij belangrijke ziekte in het kleine bekken

In het UZ Gent wordt de chemoperfusie uitgevoerd met Oxaliplatin in Physioneal 1.36%, 200 mg/m², gedurende 90 minuten, met open buik (coliseum techniek). Gedurende de chemoperfusie wordt IV folaat en 5-FU toegediend. Bij gekende tegenaanwijzing voor Oxaliplatin kan mitomycine C worden gebruikt (35 mg/m²).

Na bespreking kan in specifieke gevallen buiten deze criteria ook debulking en HIPEC aangeboden worden.

Na bespreking kan ook bij patiënten met irresecabele peritoneale metastasen Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) overwogen worden, al dan niet parallel met systemische therapie. PIPAC behandelingen worden elke 4-6 weken toegediend, zolang er respons is (regressie of stabiele ziekte), met een minimum van drie behandelingen. De indicatie voor PIPAC wordt multidisciplinair gesteld, en gebeurt bij voorkeur in het kader van een klinische studie.

iii. Aantasting van verschillende organen

Gecombineerde lever- en longchirurgie kan overwogen worden bij beperkte ziektelast. Ook bij peritoneale ziekte kan chirurgie overwogen worden in geval van beperkte metastasen in lever of long. Patiënten met uitgebreide ziekte in lever, long en peritoneum komen in principe niet in aanmerking voor chirurgie, om technische zowel als oncologische redenen.

Aanwezigheid van retroperitoneale klieren en botmetastasen dient ook telkens nagegaan te worden en zijn redenen om geen uitgebreide chirurgie voor te stellen.

iv. Longchirurgie

Naar analogie met bovenstaande redenering kan ook een beslissing genomen worden bij patiënten met beperkte longmetastasen.

b) Medisch al/niet operabel

Er dient rekening gehouden te worden met (fysiologische) leeftijd en comorbiditeit.

c) Oncologisch al/niet zinvol operabel

Elementen die de prognose bepalen, dienen mee in overweging genomen te worden. Het gaat dan om de uitgebreidheid van de ziekte – onder andere de Fong-criteria – maar ook andere zaken zoals moleculaire status (RAS, BRAF, MSI), eventueel andere elementen zoals LDH,... én de evolutie onder initiële chemotherapie.

Patiënten met uitgebreide ziekte in lever, long en peritoneum komen in principe niet in aanmerking voor chirurgie, om technische zowel als oncologische redenen – metastasen elders (bot, klieren,...) maken een ingreep met het oog op een langere overleving nog minder zinvol.

Initiële uitwerking

CT thorax-abdomen

PET-CT ter uitsluiting van metastasen buiten de regio waarvoor chirurgie gepland wordt

NMR lever voor leverchirurgie

Voor de stadiëring van peritoneale carcinomatose is whole body diffusie gewogen MRI te overwegen.

Upfront resectie van de primaire tumor of niet bij synchrone presentatie

Resectie van de primaire tumor wordt uitgevoerd in geval van klinische noodzaak, i.e. bij klinisch symptomatische obstructie of bloeding in geval van een colontumor.

Bij belangrijke ziektelast kan in geval van een obstructie een derivatief stoma aangelegd worden, om sneller systemische behandeling te kunnen starten.

Bij een links gelegen primaire tumor kan in geval van obstructie een colonstent geplaatst worden.

Specifieke gevallen:

- Gelijktijdige upfront chirurgie van de primaire tumor en een levermetastase is uitzonderlijk mogelijk, wanneer om klinische reden een chirurgie van de primaire tumor nodig is en de levermetastase technisch makkelijk verwijderbaar is (geen majeure ingreep = resectie van 3-4 segmenten).
- Wanneer het onduidelijk is of een lever- of longletsel een metastase is, kan in uitzonderlijke gevallen upfront chirurgie van de primaire tumor en het verdacht letsel uitgevoerd worden, omwille van diagnostische redenen.
- Soms wordt een metastase pas peroperatief ontdekt – chirurgie van de metastase(n) is dan verantwoord wanneer het gaat om beperkte, technisch vlot operabele ziekte.
- Upfront chirurgie van een rectumtumor in geval van gemetastaseerde ziekte is niet aangewezen.

2) Locoregionale therapie

(Percutane-) ablatie (RFA en/of MWA) dient overwogen te worden, al dan niet in combinatie met resectie voor inoperabele oligo-levermetastasen.

Ook voor oligo-metastasen buiten de lever, in het bijzonder de long, kan een loco-regionale ablatie overwogen worden.

SBRT is een veilige alternatieve behandeling voor patiënten met oligometastasen in lever of long.

RFA kan gebruikt worden samen met heilkunde met als doel alle zichtbare letsels te elimineren.

Locoregionale therapie (chemo-embolization, SIRT, RFA/MWA) kan overwogen worden voor lever-dominante metastasen indien progressieve ziekte na de bestaande chemo-therapeutische opties. Radioembolisatie en chemoembolisatie van colorectale levermetastasen kan in vroegere lijnen overwogen worden als consolidatie-behandeling, maar gelimiteerd tot klinische studies.

3) *Beleid per situatie*

a) *Beleid bij patiënten met initieel technisch, medisch en oncologisch operabele ziekte*

i. *Synchrone presentatie met beperkte ziekteload*

Bij synchrone presentatie met initieel technisch, medisch en oncologisch operabele ziekte in lever of long, zonder klinische nood tot onmiddellijke resectie van de primaire tumor:

Colontumoren

Folfox perioperatief, a priori 3 maand voor en na de ingreep – eventueel dient resectie vroeger ingepland te worden bij kleine letsels omwille van het risico op volledige, snelle respons, waarbij verwacht kan worden dat de letsels peroperatief niet meer teruggevonden worden bij langere behandeling

Rectumtumoren

Bij een rectumtumor met lokaal stadium $\geq T3$, N+ of een laaggelegen rectumtumor: radiochemotherapie met inclusie van oxaliplatin preoperatief, of short course radiotherapie met voorheen/nadien systemische chemotherapie. Heelkunde in één tijd of in twee tijden, met post- of perioperatief verder Folfox (4 maand).

ii. *Metachrone presentatie met beperkte ziekteload*

Bij metachrone presentatie met initieel technisch, medisch en oncologisch operabele ziekte in lever of long.

Folfox perioperatief, a priori 3 maand voor en na de ingreep – eventueel dient resectie vroeger ingepland te worden bij kleine letsels omwille van het risico op volledige, snelle respons, waarbij verwacht kan worden dat de letsels peroperatief niet meer teruggevonden worden bij langere behandeling.

Bij zeer late metachrone presentatie kan in geval van zeer beperkt recidief afgezien worden van perioperatieve chemotherapie, zeker in geval al adjuvante chemotherapie (met folfox) gegeven werd voor de primaire tumor.

De afspraken die we binnen het UZ Gent hanteren, zijn:

- Late presentatie (1 jaar)
- Kleine letsels (max 3cm)
- Maximaal 3 letsels
- Gelocaliseerde letsels, i.e. single site: te behandelen met een mineure hepatectomie.

b) *Beleid bij initieel technisch irresecabele metastatische ziekte, bij een patiënt die medische en oncologisch operabel kan geacht worden bij goede controle of respons*

i. *Synchrone/metachrone presentatie met uitgebreide ziekteloot*

Bij synchrone/metachrone presentatie met initieel technisch inoperabele ziekte, bij een patiënt die medisch en oncologisch operabel kan geacht worden bij goede controle of respons, in geval van synchrone presentatie zonder klinische nood tot onmiddellijke resectie van de primaire tumor:

Combinatiechemotherapie:

- Folfox of folfiri met Avastin (bevacizumab) of Erbitux (cetuximab)/Vectibix (panitumumab).
- Folfoxiri al/niet met bevacizumab

De keuze van targeted agent wordt bepaald door:

- Uitgebreidheid van de ziekte (inschatting van kans om tot resectie te komen)
- RAS status
- Ligging van de primaire tumor (links/rechts)
- Technische aspecten van resectie (eventuele nood aan respons om heilkunde technisch mogelijk te maken)
- Toxiciteit van de combinatietherapie (met name levertoxiciteit)

Bij elke herevaluatie dient de mogelijkheid tot chirurgie opnieuw overwogen te worden – in principe moet chirurgie zo vroeg als mogelijk overwogen worden en de rest van de chemotherapie dient dan postoperatief verder gegeven te worden.

In geval van synchrone presentatie bij rectumtumoren moet telkens nood en nut van preoperatieve radiochemotherapie of radiotherapie geherevalueerd worden. De belangrijkste variabele is hier potentiële invasie van de circumferentiële sneerand (CRM) zoals ingeschat op MRI. Indien de CRM <1 mm bedraagt, is chemoradiatie of short course radiotherapie met chemotherapie met langer interval tussen RT en heilkunde aangewezen om te vermijden dat de primaire tumor uiteindelijk irresecabel blijkt te zijn.

c) *Beleid bij patiënten met technisch irresecabele en medisch en/of oncologisch inoperabele ziekte:*

Algemene regels:

Bij patiënten met symptomatische uitgebreide ziekte wordt best een combinatietherapie gestart, met biologicals, om een maximale regressie van de ziekte – en de symptomen - te bekomen.

In het algemeen is de overleving langer bij blootstelling aan een groter aantal therapeutica (chemotherapeutica al dan niet in combinatie met biologicals).

Een minder agressieve aanpak bij het begin is gewettigd bij patiënten met weinig symptomen en zeker ook bij oudere patiënten.

De beslissing kan mee beïnvloed worden door de houding van de patiënt.

De keuze wordt mee bepaald door de terugbetalingscriteria.

De keuze van targeted agent wordt bepaald door:

- Uitgebreidheid van de ziekte (nood om respons te bekomen voor symptoomcontrole)
- RAS status
- Ligging van de primaire tumor (links/rechts)
- Toxiciteit van de combinatietherapie (met name levertoxiciteit)

4) Therapeutische mogelijkheden en verloop

a) Therapeutische mogelijkheden

- Folfiri
- Folfox
- Xelox
- (modified) De Gramont (5FU)
- Folfoxiri
- Capecitabine
- Tegafur-uracil
- Raltitrexed +/- oxaliplatin
- Bevacizumab + folfiri/folfox/xelox/folfoxiri bij patiënten die niet recent een arterieel trombotisch event hebben doorgemaakt (CVA, infarct), onder controle van bloeddruk en proteinurie.
- Cetuximab + folfiri/folfox/irinotecan bij RAS wild type patiënt
- Panitumumab +/- folfox/folfiri bij RAS wild type patiënt
- Afibercept + folfiri
- Mitomycine C + (modified) De Gramont
- Regorafenib
- Trifluridine/tipiracil
- Encorafenib + cetuximab +/- binimetinib voor patiënten met BRAF V600E mutatie

b) Verloop

- Vóór het starten van de therapie wordt een bilan gemaakt van de ziekte, met CT thorax-abdomen en CEA.
- Moleculaire diagnostiek: RAS, BRAF, IHC voor MMReiwitten en zo nodig MSI
- Bij elke patiënt die chemotherapie krijgt wordt een PAC geplaatst vóór het starten van de therapie.
- Een herevaluatie (inclusief CT-scan) wordt gepland om de twee maand of volgens terugbetalingscriteria.

Op basis van de geldende criteria van respons (RECIST-criteria), de toxiciteit (common toxicity criteria) en in overleg met de patiënt, wordt het verder beleid bepaald. Andere therapeutische opties moeten bij elke herevaluatie opnieuw in overweging worden genomen.

Andere opties die telkens dienen overwogen te worden in geval van palliatie van een lokaal probleem:

- Externe radiotherapie
- Chirurgie
- Stentplaatsing (colonstent, double J stent ureter,...)

10.4 Referenties/selectie van de literatuur

- 1) Rex DK; Johnson DA, Anderson JC et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening Am J Gastroenterol. 2009;104(3):739.
- 2) Haggitt RC et al, Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 1985; 89: 328-336
- 3) Ramirez M et al: Management of the malignant polyp. Clin Colon Rectal Surg 2008; 21: 286-290

- 4) Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993;25 (7):455–461
- 5) Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45:842.
- 6) Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844.
- 7) Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi64-72.
- 8) Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2479-516.
- 9) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007-16.
- 10) Fong Y, Fortner J, Sun RI et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230 (3): 309-18
- 11) Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
- 12) Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235
- 13) Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(8):1189-1204. doi:10.1007/s00270-018-1959-3

11 EPITHELIALE APPENDIX NEOPLASIE

11.1 Epidemiologie

De algemeen geaccepteerde standaard classificatie en terminologie voor de niet- carcinoïde epitheliale neoplasie van de appendix werd in 2016 door de PSOGI (peritoneal surface oncology group international) gepubliceerd.

Voorheen was er geen eenvormigheid in de terminologie met ook een sterk verschillende interpretatie van eenzelfde specimen door verschillende onderzoekers.

Appendix neoplasie is zeldzaam en vaak een toevallige bevinding bij appendectomie voor appendicitis. Incidentie bedraagt hierminder dan 1 % maar is beduidend hoger bij patiënten die zich presenteren met een appendiculaire inflammatoire massa.

11.2 Classificatie en staging

11.2.1 Pathologische classificatie PSOGI 2016

- Epitheliale tumoren van de appendix (met uitsluiting van goblet cel tumoren)

- o LAMN: laaggradig appendix mucineuze neoplasie
- o HAMN: hooggradig appendix mucineuze neoplasie
- o Serrated poliep met laag- of hooggradige dysplasie
- o Tubulair, tubulovilleus of villosus adenoma met laag- of hooggradige dysplasie
- o Mucineus adenocarcinoma – goed, matig of weinig gedifferentieerd
- o Adenocarcinoma- goed, matig of weinig gedifferentieerd
- o Weinig gedifferentieerd (mucineus) adenocarcinoma met zegelringcellen

- Neuroendocrine neoplasms (NENs)

- o Neuroendocrine tumors (NETs)
- o Neuroendocrine carcinoma (NECs)
- o Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma (MINEN)

- Goblet cell carcinoma

- o Adenocarcinoma ex-goblet-cell-carcinoïd

- Niet-epitheliale tumoren

- o Sarcoma (met ingebrip GIST)
- o Lymfoma

11.2.2 Pathologic TNM staging of carcinomas of the appendix, AJCC 8th edition

Voor de staging van de tumoren wordt TNM staging AJCC 8th editie gebruikt

TX: primary tumor cannot be assessed

T0: no evidence of primary tumor

Tis: carcinoma in situ (intramucosal carcinoma; invasion of the lamina propria or extension into but not through the muscularis mucosae)

Tis(LAMN): low grade appendiceal mucinous neoplasm confined by the muscularis propria; acellular mucin or mucinous epithelium may invade into the muscularis propria

T1: tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)

T2: tumor invades the muscularis propria

T3: tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or the mesoappendix

T4: tumor invades the visceral peritoneum, including the acellular mucin or mucinous epithelium involving the serosa of the appendix or mesoappendix or directly invades adjacent organs or structures

T4a: tumor invades through the visceral peritoneum, including the acellular mucin or mucinous epithelium involving the serosa of the appendix or serosa of the mesoappendix

T4b: tumor directly invades or adheres to adjacent organs or structures

Notes: T1 and T2 are not applicable to LAMN; acellular mucin or mucinous epithelium that extends into the subserosa or serosa should be classified as T3 or T4a, respectively

NX: The regional lymph nodes cannot be evaluated because of a lack of information.

N0: There is no regional lymph node metastasis.

N1: Cancer has spread to 1 to 3 regional lymph nodes.

N2: Cancer has spread to 4 or more regional lymph nodes.

M0: The cancer has not metastasized.

M1: There is distant metastasis.

M1a: This refers to an area of spread called intraperitoneal acellular mucin.

M1b: This refers to a metastasis within the peritoneum beyond M1a.

M1c: This refers to a metastasis beyond the peritoneum

11.3 Epitheliale mucineuze appendixneoplasie

In dit gedeelte wordt pathologie, diagnose en behandeling besproken van de epitheliale mucineuze appendixtumoren

- Mucineuze appendix neoplasie zonder infiltratieve groei
- Mucineuze appendix tumor met infiltratieve groei
- Mucineuze appendix tumor met peritoneale metastasen (PMP)

De aanpak van niet mucineuze epitheliale appendixtumoren is identiek aan deze van het coloncarcinoom en hiervoor wordt naar dit onderdeel verwezen.

11.3.1 Mucineuze appendixneoplasie zonder infiltratieve groei

1) Pathologie

- LAMN: laaggradige mucineuze appendixneoplasie
 - o Laaggradige dysplasie
 - o Geen infiltratieve groei: geen desmoplasie
 - o Mogelijk uitbreiding met wegduwen van weefsel tot in de muscularis of doorheen de serosa
 - o Mucus (cellulair of acellulair op het serosale oppervakke of in het peritoneum)

Tis (LAMN) laaggradige mucineuze appendixneoplasie beperkt tot de muscularis propria: acellulair mucus of mucineus epitheel kan invaderen tot in de muscularis propria.

Er is geen T1 of T2 !

Wanneer acellulaire mucus of mucineus epitheel doorgringt tot subserosa of serosa betreft het een T3 of T4a

- HAMN: hooggradige mucineuze appendixneoplasie
 - o heeft alle kenmerken Van LAMN met uitzondering van de hooggradige cytologische atypie, die het van LAMN onderscheidt. In tegenstelling met het appendixcarcinoma is er geen infiltratieve groei.

2) Diagnose en staging

- Vaak toevallige vondst
- CT thorax en abdomen
- ¹⁸F-FDG-PET-CT niet zinvol
- Bij gekende PM: whole body DWI-MRI voor bepalen Peritoneal Cancer Index (PCI)
- Tumormerkers: CEA, CA19.9, CA125 (bij vrouwelijke patiënten)
- Coloscopie (mucus uit appendixopening; synchrone colonpathologie)

3) Behandeling: zie flowchart.

- Het beleid bij mucineuze appendixneoplasie is niet uniform, en in volle evolutie. Door de afwezigheid van gerandomizeerde studies is het niet mogelijk een vaste richtlijn te hanteren. De behandeling dient rekening te houden met de volgende risico's:
 - o Verspreiding naar regionale klieren: zeer laag/verwaarloosbaar in geval van LAMN
 - o Peritoneale verspreiding en evolutie naar PMP: reëel indien perforatie van de tumor. Belangrijk: het gedrag van peritoneale metastasen kan verschillen van dat van de primaire appendixneoplasie.
- In geval van PMP dient, bij vrouwelijk patiënten, bilaterale adnexprelevatie worden uitgevoerd als onderdeel van de chirurgie, gelet op het zeer hoge risico op evolutie naar ovariële metastasen (type Krukenberg).
- Er is geen consensus over het ideale schema (cytostaticum, duur, temperatuur, carrier oplossing) voor hypertherme chemoperfusie (HIPEC). In UZ Gent wordt Oxaliplatin gebruikt aan een dosis van 200 mg/m², gedurende 90 minuten, in peritoneale dialyse oplossing.

11.3.2 Mucineuze appendixtumor met infiltratieve groei

1) Pathologie

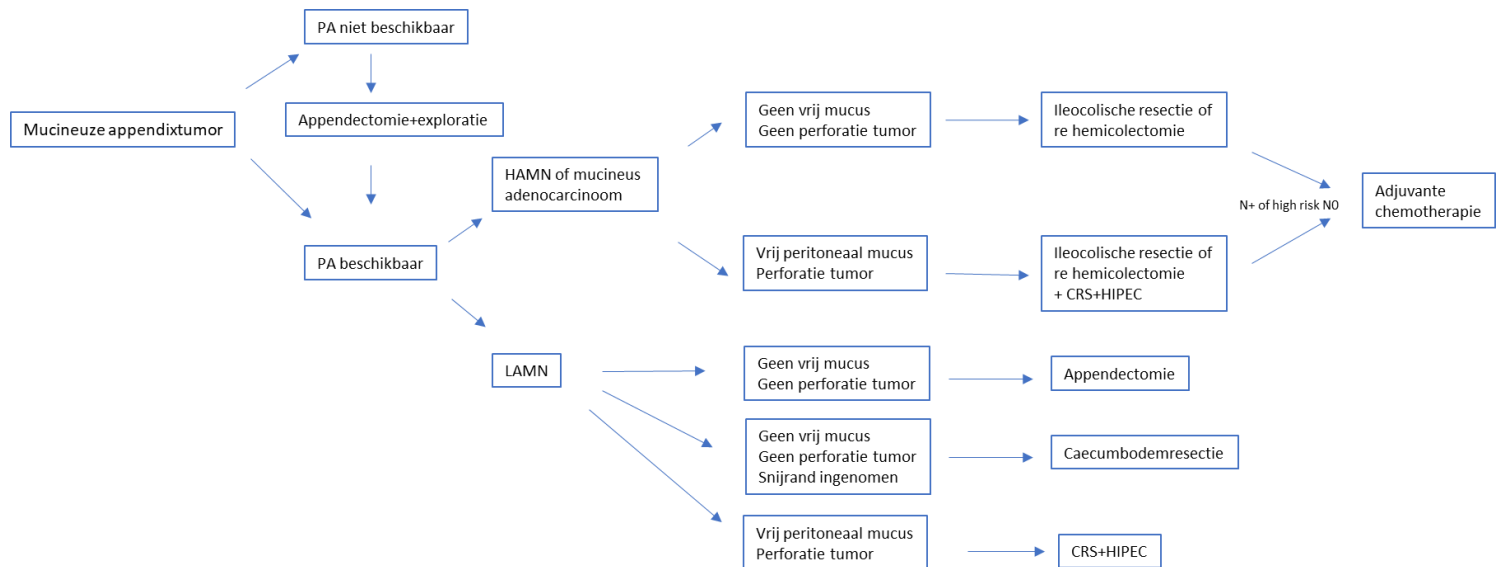
- Mucineus adenocarcinoma – goed, matig of weinig gedifferentieerd
- Weinig gedifferentieerd (mucineus) adenocarcinoma met zegelringcellen

2) Diagnose en staging

- Vaak toevallige vondst
- CT thorax en abdomen
- ¹⁸F-FDG-PET-CT niet zinvol
- Tumormerkers: CEA, CA19.9, CA125 (bij vrouwelijke patiënten)
- Coloscopie (mucus uit appendixopening; synchrone colonpathologie)

3) Behandeling: zie flowchart.

Beleid bij mucineuze appendixneoplasie. Opties afhankelijk van histologie primaire tumor, aanwezigheid van perforatie, aanwezigheid van extra-appendiculair mucus. Opm: Indien vrij acellulair mucus, beperkt tot de rechter fossa, kan opvolging overwogen worden bij LAMN. Adjuvante chemotherapie: 5FU en oxaliplatin als eerste keuze.



11.3.3 Appendix mucineuze tumor met peritoneale metastasen (PMP)

1) Pathologie

Pseudomyxoma peritonei (PMP): klinisch syndroom gekenmerkt door progressieve distentie van het abdomen door opstapeling van mucus ('jelly belly'). Het PSOGI definieert PMP als intraperitoneale opstapeling van mucus ten gevolge van een mucineuze neoplasie. De onderliggende oorzaak is doorgaans een mucineuze appendixtumor (LAMN, HAMN, mucinous appendixcarcinoom) of in zeldzame gevallen een mucineuze tumor van het ovarium of de pancreas. Het omvat mucineuze ascites maar ook peritoneale implanten, omentale koek en inname van de ovaria. De letsels kunnen zowel hooggradig als laaggradig maligne zijn.

De classificatie van de peritoneale letsels concordeert niet noodzakelijk met het APD van de primaire appendixtumor

In de **PSOGI classificatie** wordt PMP ingedeeld in vier subgroepen

- Acellulaire mucus : aanwezigheid van mucus zonder epitheliale cellen.
- Laaggradig mucineus carcinoma peritonei of verspreide peritoneale adenomucinositis (DPAM): PMP met laaggradige histologische kenmerken.
- Hooggradig mucineus carcinoma peritonei of peritoneale mucineuze carcinomatose (PMCA): PMP met hooggradige histologische kenmerken. Zelfs focale hooggradige atypie moet ook worden beschouwd onder deze categorie.
- Hooggradig mucineus carcinoma peritonei met zegelring cellen of PMCA met zegelring cellen (PMCA-S): PMP met zegelringcellen.

Lesion	Terminology
1. Mucin without epithelial cells	Acellular mucin (A descriptive diagnosis followed by a comment is likely to be appropriate, depending on the overall clinical picture. It should be stated whether the mucin is confined to the vicinity of the organ of origin or distant from it, ie, beyond the right lower quadrant in the case of the appendix. The term PMP should normally be avoided unless the clinical picture is characteristic.)
2. PMP with low-grade histologic features*	Low-grade mucinous carcinoma peritonei OR Disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM)
3. PMP with high-grade histologic features*	High-grade mucinous carcinoma peritonei OR Peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA)
4. PMP with signet ring cells	High-grade mucinous carcinoma peritonei with signet ring cells OR Peritoneal mucinous carcinomatosis with signet ring cells (PMCA-S)

*Omental cake and ovarian involvement can be consistent with a diagnosis of either low-grade or high-grade disease.

De classificatie van de PMP in de AJCC 8th edition correleert met een M1a (intraperitoneaal acellulair mucus) en M1b (metastasen beperkt tot het peritoneum met uitsluiting van M1a). Dit wordt verder ingedeeld in G1 (goed gedifferentieerd), G2 (matig gedifferentieerd), en G3 (weinig gedifferentieerd).

2) Diagnose en staging

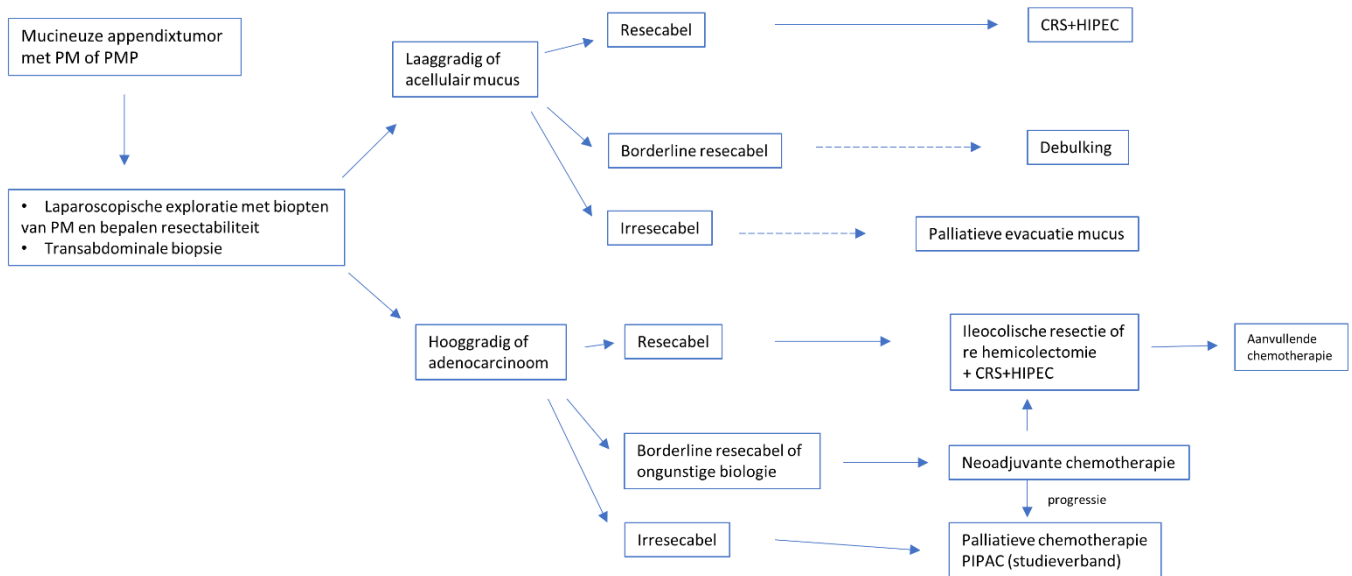
- CT thorax en abdomen
- 18F-FDG-PET-CT niet zinvol
- Whole body DWI-MRI voor bepalen Peritoneal Cancer Index (PCI)
- Tumormerkers: CEA, CA19.9, CA125 (bij vrouwelijke patiënten)
- Coloscopie (mucus uit appendixopening; synchrone colonpathologie)
- Diagnostische en stageringslaparoscopie
- Transabdominale biopsie

3) Behandeling: zie flowchart.

- Hooggradige mucineuse peritoneale carcinomatose al dan niet met zegelringcel differentiatie (TNM M1b G3): neoadjuvante chemotherapie kan overwogen worden, maar er zijn geen gerandomizeerde studies die werkzaamheid hiervan bewijzen. Indien primaire chirurgie is adjuvante chemotherapie te overwegen.

- Keuze chemotherapie: 5FU /oxaliplatine/irinotecan; mogelijke rol angiogeneseremmers. (geen prospectieve trials).
- Bij hooggradige PM is de kans op peritoneaal recidief reëel. In dat geval is redo CRS/HIPEC te overwegen.

Flowchart : therapeutische benadering PMP op basis van appendixneoplasie/appendixtumor



11.3.4 Epitheliale niet-mucineuze appendixtumoren

1) Adenocarcinoma

a) Pathologie

- Adenocarcinoma- goed, matig of weinig gedifferentieerd
- Weinig gedifferentieerd adenocarcinoma met zegelringcellen

b) Diagnose en staging

- Vaak toevallige vondst (60% appendixtumoren)
- CT thorax en abdomen
- ¹⁸F-FDG-PET-CT zinvol
- Tumormerkers: CEA, CA19.9,
- Coloscopie (synchrone colonpathologie)

c) Behandeling

- (Tis/T1 goed gedifferentieerd :appendectomy = zeldzaam):
 - o indien groter dan 2 cm, lymfovasculaire invasie, R1 of perforatie rechterhemicolectomie
- T2/T3: Rechter hemicolectomie met indien N+ adjuvante chemotherapie
- T4a/T4b: cytoreductieve heekunde met HIPEC en adjuvante chemotherapie °

- Adjuvante chemotherapie 5 FU met oxaliplatin

2) Goblet cell carcinoma

a) Pathologie

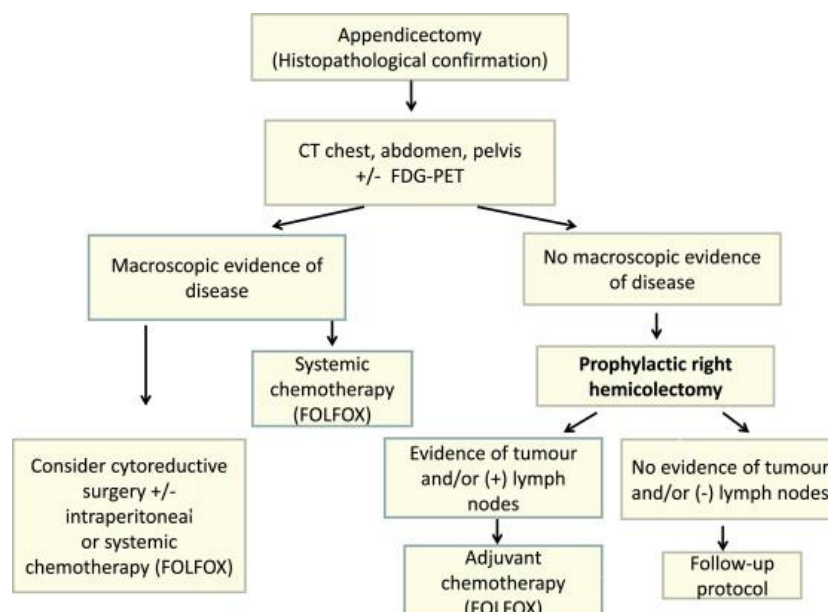
- Wordt beschouwd als een carcinoma en geen neuroendocriene neoplasie
- Tumorcellen lijken op goblet cells
- Vaak positieve aankleuring synaptophysine en chromogranine
- Moeilijke pathologische diagnose
- Prognose bepaald door adenocarcinoma component
- Classificatie van Tang (Tang et al., 2008):
 - Typisch goblet cell carcinoid (groep A)
 - Adenocarcinoma ex goblet cell carcinoid, zegelringceltype (groep B)
 - Adenocarcinoma ex goblet cell carcinoid, WG carcinoma type (groep C)

b) Diagnose en staging

- Vaak toevallige vondst
- CT thorax en abdomen
- 18F-FDG-PET-CT zinvol
- Tumormerkers: CEA, CA19.9
- Coloscopie (synchrone colonpathologie)

c) Behandeling

- T1 zonder risicofactoren Tang groep A :appendectomy (= zeldzaam):
 - lymfovasculaire invasie perineurale invasie rechter hemicolectomie
- T2/T3 of groep B en C : Rechter hemicolectomie met indien N+ adjuvante chemotherapie *
- T4a/T4b: cytoreductieve heerkunde met HIPEC en adjuvante chemotherapie *overleggen
 - *Adjuvante chemotherapie 5 FU met oxaliplatin



3) Neuroendocriene tumoren van de appendix (zie NEN)

12 ANAAL KANAAL

12.1 Epidemiologie, screening en preventie

Anaal kanaal carcinoom is zeldzaam. In 2013 werden in België 182 nieuwe diagnoses gesteld.

12.2 Staging van tumoren van het anaal kanaal

Anamnese

Klinisch Onderzoek (liesadenopathieën), inclusief lengte en gewicht.

Recto (ano)scopie + biopsies.

NMR

Echo endoscopie overwegen als dit nuttige informatie kan geven en technisch mogelijk is.

PET-CT aangewezen (zo volledige staging al gebeurd en ondubbelzinnig: PET bij planning RT)

Labo, inclusief CEA, HIV-status

Gynaecologisch onderzoek.

TNM-Classificatie voor het anaal kanaal (UICC 2017)

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen.

Tumoren van de margo analis en de perianale huid binnen 5cm van de margo analis worden nu bij anaal kanaal tumoren geklasseerd.

Tabel 30: TNM (UICC achtste editie 2017)

Stage	T	N	M
0	is	0	0
I	1	0	0
IIA	2	0	0
IIB	3	0	0
IIIA	1-2	1	0
IIIB	4	0	0
IIIC	3-4	1	0
IV	Any T	Any N	1

Tis, carcinoma in situ

T1, tumor maximaal 2 cm in grootste diameter

T2, tumor groter dan 2 maar kleiner dan 5 cm in grootste diameter

T3, tumor groter dan 5 cm in grootste diameter

T4, invasie in aanliggende organen (vagina, urethra, blaas – niet bij uitbreiding naar/invasie van rectum, subcutaan weefsel, huid of sfincter)

N0, geen regionale lymfkliermetastasen aangetoond

N1, metastase(n) in regionale lymfklier(en):

N1a, metastasen in inguinale, mesorectale klieren en/of klieren langs iliaca interna

N1b, metastasen in klieren langs iliaca externa

N1c, metastasen in klieren langs iliaca externa én in klieren langs de iliaca interna en/of inguinaal of mesorectaal

M0, geen metastasen op afstand

M1, metastasen op afstand

12.3 Therapeutisch beleid bij anaal kanaal tumoren

De therapie wordt beslist op basis van de TNM-classificatie en na multidisciplinair overleg.

12.3.1 Niet gemetastaseerd

1) Lokale chirurgie

Te overwegen bij kleine T1 tumoren, <2cm, goed of matig gedifferentieerd, zonder lymfovasculaire invasie en indien resectie met vrije snederanden (marge van 5mm) wordt voorzien.

2) Radiochemotherapie

Gezien de goede resultaten en het feit dat de sfincter gespaard kan blijven, geniet deze therapie de voorkeur. De chemotherapie is een combinatie van mitomycine en 5FU.

Een herevaluatie met echo endoscopie en proctologisch nazicht en (PET)-CT wordt uitgevoerd 6 weken post-radiochemotherapie. Volledige klinische respons valt slechts te beoordelen na 6 maanden. Bij proctologisch onderzoek worden niet routinematig biopsies genomen.

3) Chirurgie

Bij recidief of onvoldoende respons op de radiochemotherapie wordt een abdominoperineale resectie al/niet met inguinale klieruitruiming uitgevoerd.

12.3.2 Follow-up bij anaal kanaal tumoren

Drie maand na de eerste herevaluatie volgt een klinisch onderzoek met toucher. Zes maand na de behandeling volgt een herevaluatie met echo endoscopie, proctologisch nazicht en (PET)-CT. Verder verloopt de follow-up gedurende de eerste 2 jaar 3 maandelijks afwisselend lokaal en op afstand, daarna wordt het interval 6 maandelijks tot jaarlijks en de opvolging mag stoppen na 5 jaar.

12.3.3 Gemetastaseerd anaal kanaal carcinoom

De gegevens omtrent de behandeling van een gemetastaseerd anaal kanaal carcinoom zijn schaars. Een combinatiebehandeling met carboplatinum/paclitaxel is eerste keuze, cisplatinum en 5FU kan overwogen worden. Radiochemotherapie met mitomycine en 5FU wordt voorgeschreven, wanneer vooral lokale controle belangrijk is.

12.4 Referenties/selectie van de literatuur

- 1) Glynne-Jones R, Nilsson P, Aschele C et al. Anal Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii10-iii20.

13 GASTRO-INTESTINALE LYMFOMEN

13.1 Etiologie en epidemiologie

Lymfomen in de gastrointestinale tractus zijn non-hodgkin lymfomen – ongeveer 36% van de niet nodale non-hodgkin lymfomen hebben hun oorsprong in de gastro-intestinale tractus.

We onderscheiden als belangrijkste entiteiten:

“Enteropathy associated T cell lymphoma” (EATCL): een zeldzaam agressief T cel lymfoom, wat ongeveer 5-8% uitmaakt van alle T cel non Hodgkin lymfomen en 10-25% van de primaire intestinale lymfomen.

Er bestaan in principe twee subvormen, waarvan de eerste sterkst geassocieerd is met coeliakie.

Er is geen duidelijk algoritme voor het uitwerken van dit soort tumor – meestal omvat de staging endoscopie met biopsie, CT, MR/CT enterografie enteroclysis, beenmergpunctie, PETscan, eventueel dundarmtransit.

Er is geen standard of care - zoals voor de meeste T cel lymfoom subtypes. Patiënten ondergaan vaak chirurgie omwille van een acuut probleem bij diagnose of om de diagnose te bekomen. Vaak is behandeling met klassieke chemotherapie al/niet gevolgd door autologe stamceltransplantatie nodig.

De staging en behandeling van dit type tumoren wordt dan ook gecoördineerd op de dienst hematologie.

Het MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymfoom van de maag. Dit type lymfoom is wat beter bestudeerd, hoewel het ook hier gaat om kleine reeksen van patiënten. Er bestaan evenwel gepubliceerde richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en opvolging van dit type lymfomen. Extranodale marginale zone lymfomen van het MALT type beslaan ongeveer 7% van de non-hodgkin lymfomen. Ongeveer een derde van dit type lymfoom wordt gevonden in de maag en is meestal ontstaan op een achtergrond van gastritis op basis van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Dit type lymfoom wordt vaak op de dienst digestieve oncologie behandeld.

Diffuus grootcellige B-cel lymfomen zijn de tweede meest voorkomende lymfomen van de GI tract.

Het primair duodenaal folliculair lymfoom (1 tot 3% van de GI lymfomen) gedraagt zich als een zeer laaggradig folliculair lymfoom gedraagt en heeft een excellente prognose, waarbij men eventueel ook voor een “watch-and-wait strategie” kan opteren.

13.2 Staging

Volgende onderzoeken zijn nodig voor de diagnose en de staging:

- Pathologische diagnose met dubbele lezing door een expert
- Verse bipten voor nazicht op de dienst klinische biologie (zeker bij twijfel) voor flow-cytometrie en clonaliteitsanalyse: een elegante aanvullende techniek voor het detecteren van een klonale B-cel populatie.
- Nazicht van besmetting met *Helicobacter pylori* op biopsies – serologisch onderzoek bij afwezigheid van HP op biopsies

- Gastroskopie met multiële biopsies van de verschillende regio's van de maag en de GOJ alsook in elke zone met een abnormaal voorkomen.
- EUS
- Labo met LDH, β 2-microglobuline, eiwitelectroforese, HIV, HBV, HCV
- CT thorax-abdomen
- Beenmergpunctie bij diagnose (ESMO) of in geval van niet succesvolle eradicatie (EGILS)
- PET-CT is controversieel
- Coloscopie dient overwogen te worden (EGILS)

Table 1 Staging systems for gastrointestinal lymphomas

Ann Arbor system, modified*	Paris staging system†	Spreading of lymphoma
I1E	T1 N0M0	Mucosa, submucosa
I2E	T2N0M0	Muscularis propria, subserosa
I2E	T3N0M0	Serosa penetration
I2E	T4N0M0	Per continuitatem infiltration of neighbouring organs
II1E	T1–4N1M0	Regional lymph nodes (compartment I+II)
II2E	T1–4N2M0	Intra-abdominal distant lymph nodes
III E	T1–4N3M0	Extra-abdominal lymph nodes
IV	T1–4 N0–3M1	Diffuse or disseminated infiltration of distant or extra-gastrointestinal organs
	B1	Bone marrow

*Modified by Musshoff⁴³ and Radaszkiewicz *et al.*⁴⁴

†Ruskoné-Fourmestraux *et al.*⁴⁵

13.3 Therapeutisch beleid het maaglymfoom

- adequate stadiëring is noodzakelijk om de respons te volgen
- Eradicatie van HP is 1^{ste} lijntherapie
- (PPI, amoxicilline 1g en clarithromycine 500mg elk 2x/d gedurende 10 tot 14 dagen).
- Dit is zowel het geval in HP positieve als HP negatieve lymfomen.
- Het succes van eradicatie dient gecontroleerd te worden, bijvoorbeeld met een ureum-ademtest, ten minste 6 weken na stop antibiotica en 2 weken na stop PPI.
- In geval van niet-succesvolle eradicatie wordt een alternatief regimen voor eradicatie aangeraden voor een HP positief lymfoom zonder translocatie t(11;18),.
- Het succes van de behandeling van het lymfoom wordt geëvalueerd op basis van een nieuwe gastroskopie met multiële biopsies na 2-3 maand.
- Wanneer het gaat om een HP positief MALT lymfoom met falen van eerstelijns eradicatietherapie, kan het resultaat van een tweedelijns afgewacht worden.
- Wanneer het gaat om een HP negatief lymfoom of een lymfoom op basis van besmetting met *Helicobacter pylori* met translocatie t(11;18), dient in afwezigheid van respons meteen overlegd te worden met de dienst hematologie om een behandeling met radiotherapie of systemische chemotherapie te bespreken.

- Bij een klassiek HP positief MALT lymfoom kan respons traag optreden, cfr. infra en kan langer een watch-and-wait houding aangehouden worden.

13.4 Opvolging

Na eradicatie is strikte endoscopische follow-up aangewezen:

Na de eerste endoscopische controle met biopsies (cfr supra):

- Bij afwezigheid van lymfoom op de index- bipten: controle gastroscopie met uitgebreide biopsienamen/6 maand gedurende 2 jaar en daarna om de 12-18 maand.
- Bij residueel asymptomatisch lymfoom: controle gastroscopie met uitgebreide biopsienamen/3-6 maand.
- Bij progressie, blijvend symptomatisch lymfoom, klieraantasting, translocatie t(11; 18): radiotherapie of chemotherapie

De evaluatie gebeurt op basis van het endoscopisch en histologisch beeld:

Remissie treedt op na 3-24 maand (mediaan 6 maand) en kan pas definitief weerhouden worden na 2 opeenvolgende controles met een beeld van endoscopische en histologische remissie.

Soms blijven tot 2 jaar of misschien langer eilandjes lymfeweefsel bestaan, waarvan het belang niet precies gekend is. In dit geval is langere surveillantie (of een bijkomende behandeling) aangewezen.

GELA classificatie voor de evaluatie van maaglymfoom na eradicatie:

CR (complete remission) = verdwijnen van alle lymfoide infiltraten

pMRD (probable minimal residual disease) = persisteren van enkele aggregaten van lymfocyten

rRD (responding residual disease) = residueel lymfoom met fibrose zonder duidelijke laesie macroscopisch

NC (no change) = falen van behandeling

13.5 Referenties/selectie van de literatuur

- 1) Ondrejka S, Jagadeesh D. Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. Current Hematologic Malignancy Reports 2016; 11(6), pp 504–513
- 2) Zucca E, Copie-Bergman C et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncology 2013; 24: vi144-148
- 3) Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT Gut. 2011; 60(6):747-58.