Update
Richtlijn Colorectaal Carcinoom
2022
(11 nieuwe modules)

INITIATIEF
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

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

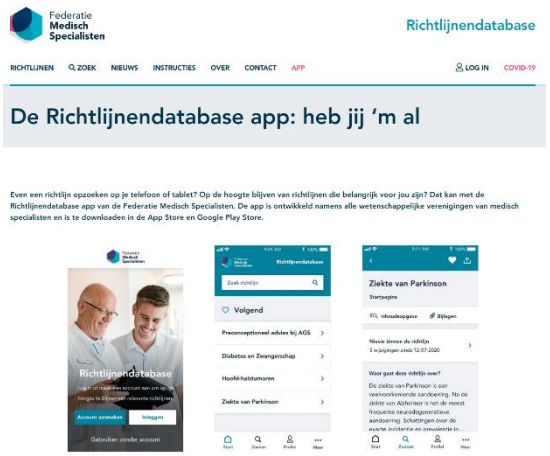
MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

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

In dit document vindt u <u>enkele modulaire updates en tevens nieuw ontwikkelde modules</u> die in de Richtlijn Colorectaal Carcinoom ingebed worden

De volledige richtlijn Colorectaal Carcinoom vindt u op de Richtlijnendatabase: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/colorectaal_carcinoom_crc/startpagina_-_crc.html

of in de app:



https://richtlijnendatabase.nl/app.html

Inhoudsopgave

1. Algemeen 4
Module 1.1 Algemene inleiding 4
Nieuwe modules die nu ter commentaar worden aangeboden 7
4. Pathologie 8
Module 4.5 Lymfeklieren 8
Module 4.7 Histologische riscofactoren bij T1 CRC 28
5. Primaire behandeling coloncarcinoom 55
Module 5.1 Endoscopische of chirurgische lokale excisie vroegcarcinoom colon 55
Module 5.2 Complementerende oncologische resectie vroegcarcinoom colon 68
6. Primaire behandeling rectumcarcinoom 80
Module 6.1 Lokale endoscopische of chirurgische excisie vroegcarcinoom rectum 80
Module 6.2 Complementerende oncologische resectie vroegcarcinoom rectum 97
Module 6.9 Reconstructieve procedures na uitgebreide resecties voor rectumcarcinoom 111
7. Gemetastaseerd colorectaal carcinoom 119
Module 7.2 Longmetastasen 119
Module 7.8 Neoadjuvante therapie rectumcarcinoom met lokaal behandelbare synchrone metastasen 127
9. Follow-up 135
Module 9.1 Follow-up na lokale behandeling T1 rectumcarcinoom 135
Module 9.2 Follow-up na lokale behandeling T1 coloncarcinoom 144

1. Algemeen

Module 1.1 Algemene inleiding

Achtergrond
Colorectaal carcinoom, of darmkanker, is een belangrijk gezondheidsprobleem in Nederland. In 2019 werden 12.826 nieuwe patiënten met colorectaal carcinoom gediagnostiseerd, waarvan 3.915 gelokaliseerd in de endeldarm. Tot 2015 werd een stijging in de incidentie gezien, maar sindsdien neemt de incidentie af (www.cijfersoverkanker.nl). Mogelijk speelt het bevolkingsonderzoek darmkanker wat in 2014 van start is gegaan hierin een rol. Colorectaal carcinoom komt iets meer bij mannen voor, wordt veelal boven de leeftijd van 55 jaar vastgesteld, en ongeveer eenderde van de patiënten is ouder dan 75 jaar. Er komen steeds meer behandelingsmogelijkheden, en bestaande behandelingen worden steeds verder verfijnd. Ook wordt steeds duidelijker dat colorectaal carcinoom eigenlijk uit verschillende vormen bestaat. Samen met de verschillen die er tussen patiënten zijn is de zorg voor darmkanker daarom steeds complexer geworden. De richtlijn darmkanker wordt sinds 2018 gefaseerd volledig modulair herzien, en speelt in op de trend naar geïndividualiseerde zorg. Daarbij wordt zoveel mogelijk aansluiting gezocht bij de huidige stand van de wetenschap en praktijk.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nieuwe modules die nu ter commentaar worden aangeboden

Module	Titel / uitgangsvraag	Ontwikkeld in:	Uiterlijke herziening in:	Regie-houder
4	**PATHOLOGIE**			**NVvP (Pathologie)**
4.5	Lymfeklieren	2022	2027	
4.7	Risicofactoren T1	2022	2027	
5	**PRIMAIRE BEHANDELING COLONCARCINOOM**			**NVvH**
5.1	Endoscopische of chirurgische lokale excisie vroegcarcinoom colon	2022	2027	
5.2	Aanvullende oncologische resectie vroegcarcinoom colon	2022	2027	
6	**PRIMAIRE BEHANDELING RECTUMCARCINOOM**			**NVvH**
6.1	Lokale endoscopische of chirurgische excisie vroegcarcinoom rectum	2022	2027	
6.2	Aanvullende oncologische resectie vroegcarcinoom rectum	2022	2027	
6.9	Reconstructieve procedures na uitgebreide resecties voor rectumcarcinoom	2022	2027	
7	**GEMETASTASEERD COLORECTAALCARCINOOM**			
7.2	Longmetastasen	2022	2027	**NVvH**
7.8	Neoadjuvante therapie rectumcarcinoom met lokaal behandelbare synchrone metastasen	2022	2027	**NVRO**
9	**FOLLOW-UP**			**NVvH**
9.1	Follow-up na lokale behandeling T1 rectumcarcinoom	2022	2027	
9.2	Follow-up na lokale behandeling T1 coloncarcinoom	2022	2027	

4. Pathologie

Module 4.5 Lymfeklieren

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Hoe wordt de lymfeklierstatus in colorectale resectiepreparaten onderzocht, vastgelegd en geïnterpreteerd?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder en met voorbehandeling?
2. Is het noodzakelijk om bij 11 of minder gevonden regionale lymfeklieren opnieuw het preparaat te onderzoeken?
3. Wat zijn de algemene regels over het onderscheid tussen regionale en extra regionale lymfeklieren en wat is de invloed op pN-status?
4. Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extra regionale lymfeklieren geclassificeerd?
5. Moeten alle vindbare regionale lymfeklieren worden onderzocht of kan gestopt worden met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor?
6. Kan de helft of een deel van een gevonden regionale lymfeklier worden ingesloten in plaats van deze geheel in te sluiten?
7. Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaten met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?
8. Hoe wordt naar regionale lymfeklieren gezocht bij synchrone tumoren?
9. Wat zijn de definities van macrometastasen, micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen en wat is de impact op pN-status?
10. Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?
11. Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm zonder en bij status na neoadjuvante behandeling geclassificeerd?
12. Hoe worden lymfeklieren met directe tumorgroei vanuit de primaire tumor geclassificeerd?
13. Wordt het gebruik van immuunhistochemie of diepere doorsnijdingen voor het vaststellen van pN-status geadviseerd?

Introductie

Lymfeklierstatus is een van de belangrijke componenten van het TNM-systeem en een belangrijke prognostische parameter met therapieconsequenties. Voor adequate bepaling van lymfeklierstatus is het aantal onderzochte lymfeklieren van belang. Er is veel onderzoek gedaan naar het minimale aantal lymfeklieren dat onderzocht dient te worden, maar er is geen definitieve consensus, met name over aantallen na neoadjuvante therapie. Andere discussiepunten in de dagelijkse praktijk zijn de methodes voor identificatie en onderzoek van lymfeklieren, de definities voor positiviteit en extra-regionale klierstations.

Lymfekliermetastasen zijn geen noodzakelijke stap voor het vormen van afstandsmetastasen, andere vormen van locoregionale verspreiding zoals peritoneale doorgroei, veneuze invasie en tumor deposits kunnen ook een rol spelen (Hu, 2019; Zhang, 2020). De aanwezigheid van

lymfekliermetastasen kan ook gezien worden als een biomarker, onder andere voor potentie tot vorming van afstandsmetastasen, gemiddeld slechter biologisch gedrag en gevorderde ziekte (hoger ziektestadium bij hoger aantal positieve klieren) (Brouwer, 2020).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Accuratesse en uniformiteit in het bepalen van lymfeklierstatus, overleving, medisch beleid.

PICO´s

Aantal lymfeklieren

PICO 1a Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder voorbehandeling?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij lymfeklierstatus kan worden vastgesteld;
I: minimumaantal onderzochte lymfeklieren van 12 in overeenstemming met internationale richtlijnen;
C: minimumaantal onderzochte lymfeklieren 10 volgens de Nederlandse CRC richtlijn van 2014;
O: invloed op en accuratesse van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 1b Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium na voorbehandeling?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij lymfeklierstatus kan worden vastgesteld;
I: minimumaantal onderzochte lymfeklieren van 12 in overeenstemming met internationale richtlijnen;
C: minimumaantal onderzochte lymfeklieren 10 volgens de Nederlandse CRC richtlijn van 2014;
O: invloed op en accuratesse van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 2 Is het noodzakelijk om bij 11 of minder gevonden regionale lymfeklieren opnieuw het preparaat te onderzoeken?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij lymfeklierstatus kan worden vastgesteld;
I: opnieuw zoeken naar lymfeklieren bij 11 of minder gevonden lymfeklieren;
C: één keer zoeken naar lymfeklieren;
O: invloed op en accuratesse van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

Regionale versus extra regionale lymfeklieren

PICO 3 Wat zijn de algemene regels over het onderscheid tussen regionale en extra regionale lymfeklieren en wat is de invloed op pN-status?

Niet van toepassing.

PICO 4: Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extra regionale lymfeklieren (respectievelijk N of M categorie) geclassificeerd?

P: patiënten met lymfekliermetastasen in laterale pelviene lymfeklieren (iliaca interna, iliaca externa, obturator, iliaca communis) bij rectumcarcinoom;
I: iliaca interna en obturator als regionaal classificeren; iliaca externa en iliaca communis als extraregionaal classificeren;
C: iliaca interna als regionaal classificeren, overige 3 stations als extraregionaal;
O: reproduceerbaarheid.

Macroscopie

PICO 5 Moeten alle vindbare regionale lymfeklieren worden onderzocht of kan gestopt worden met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
I: stoppen met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor;
C: macroscopisch zoeken naar alle regionale lymfeklieren;
O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 6 Kan de helft of een deel van een gevonden regionale lymfeklier worden ingesloten in plaats van deze geheel in te sluiten?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
I: helft of een deel van een gevonden regionaal lymfeklier insluiten;
C: regionale lymfeklieren geheel insluiten;
O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 7 Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaten met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
I: lymfeklieronthullende oplossingen toepassen om meer regionale lymfeklieren te vinden;
C: zoeken naar regionale lymfeklieren zonder specifieke lymfeklieronthullende oplossingen;
O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 8 Hoe wordt naar regionale lymfeklieren gezocht bij synchrone tumoren?
Niet van toepassing.

Microscopie

PICO 9 wat zijn de definities van macrometastasen, micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen en wat is de impact op pN-status?
Niet van toepassing.

PICO 10: Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
I: tumor deposits samen met positieve lymfeklieren tellen;
C: volgens het TNM-systeem tumor deposits separaat van positieve lymfeklieren classificeren en vermelden;
O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 11a Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm zonder neoadjuvante behandeling geclassificeerd?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
I: classificatie als negatieve lymfeklieren;
C: volgens TNM als positieve lymfeklieren classificeren;
O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 11b: Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm bij status na neoadjuvante behandeling geclassificeerd?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
I: classificatie als positieve lymfeklieren;
C: volgens TNM als negatieve lymfeklieren classificeren;
O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 12 Hoe worden lymfeklieren met directe tumoringroei vanuit de primaire tumor geclassificeerd?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
I: classificatie als negatieve lymfeklieren;
C: volgens TNM als positieve lymfeklieren classificeren;
O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 13 Wordt bij het gebruik van immuunhistochemie of diepere doorsnijdingen voor het vaststellen van pN-status geadviseerd?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
I: immuunhistochemie of diepere doorsnijdingen (standaard) gebruiken;
C: lymfeklierstatus op basis van HE-coupes, zonder standaard diepere doorsnijdingen, bepalen;
O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Aantal lymfeklieren

PICO 1a en 1b Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder en met voorbehandeling?

Door UICC (TNM, 8e editie van 2016) wordt een minimum van 12 onderzochte lymfeklieren geadviseerd, ongeacht of er wel of geen voorbehandeling gegeven werd (Brierley, 2016; Wittekind, 2019). Dit arbitrair gekozen getal bestaat in de TNM-literatuur sinds 1997 (UICC TNM 5e editie), onderbouwd door literatuur maar zonder harde criteria. In een verder uitleg over de keuze van dit getal werd benadrukt dat dit niet een eis maar advies betreft (Sobin, 2001). In verschillende internationale (ESMO voor rectumcarcinoom: Glynne-Jones, 2017; ESMO voor coloncarcinoom: Argilés, 2020) en nationale richtlijnen wordt dit advies overgenomen (College of American Pathologists, CAP: Lawrence, 2020; Royal College of Pathologists, RCPath: Loughrey, 2018; International Collaboration on Cancer Reporting, ICCR: Loughrey ,2020; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) voor coloncarcinoom, 2021; NCCN voor rectumcarcinoom, 2021; Duitsland, 2019; Denemarken: Klarskov, 2016; Zweden, 2021)

Minder dan twaalf onderzochte lymfeklieren wordt steeds door de richtlijnen van ESMO (Argilés, 2020) en NCCN (NCCN, 2021) als belangrijke negatieve prognostische marker bij stadium II coloncarcinoom beschouwd maar de consequentie voor wel of niet geven van adjuvante chemotherapie is afhankelijk van de gehanteerde richtlijn (zie hiervoor desbetreffend module in deze richtlijn).

PICO 2 Is het noodzakelijk om bij 11 of minder gevonden regionale lymfeklieren opnieuw het preparaat te onderzoeken?

De richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) adviseert het overwegen van opnieuw zoeken naar meer lymfeklieren bij zowel colon- als rectumcarcinoom als er minder dan twaalf lymfeklieren zijn gevonden. In deze richtlijn wordt niet gespecificeerd of dat bij alle gevallen met 11 of minder lymfeklieren zou moeten worden overwogen of vooral bij bepaalde situaties.

In de richtlijn van NCCN voor coloncarcinoom uit 2021 wordt het advies van CAP omtrent opnieuw zoeken naar lymfeklieren overgenomen (NCCN, 2021).

In de richtlijn van NCCN voor rectumcarcinoom uit 2021 wordt het advies van CAP omtrent opnieuw zoeken naar lymfeklieren overgenomen (NCCN, 2021). Er wordt echter in deze

richtlijn ook genoemd dat het aantal gevonden lymfeklieren bij rectumcarcinoom na neoadjuvante behandeling gemiddeld lager is dan bij coloncarcinoom en dat het minimumaantal onderzochte lymfeklieren voor adequate pN-stadiering bij dit scenario onbekend is.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

Regionale versus extra regionale lymfeklieren

PICO 3 Wat zijn de algemene regels over het onderscheid tussen regionale en extra regionale lymfeklieren en wat is de invloed op pN-status?

In het TNM-systeem wordt door UICC (TNM 8e editie: Brierley, 2016) aanbevolen welke lymfeklierstations per darmsegment/anatomische tumorlokalisatie als regionaal beschouwd zouden moeten worden. Lymfekliermetastasen buiten het regionale lymfekliercompartiment, bijvoorbeeld para-aortaal en inguinaal, worden als pM1 beschouwd. Zie hiervoor de TNM 8e editie of TNM Atlas. Enkele andere richtlijnen nemen het advies van TNM over (NCCN, 2021; voor colon; NCCN, 2021 voor rectum; College of American Pathologists: Lawrence, 2020).

In het TNM-systeem adviseert UICC (TNM 8e editie: Brierley, 2016; TNM-supplement: Wittekind, 2019) dat wanneer tumorpositieve extra regionale lymfeklieren het gevolg zijn van verspreiding na doorgroei van de primaire tumor in een aangrenzend orgaan deze worden beschouwd als regionaal. Bijvoorbeeld bij een laag rectumcarcinoom met ingroei in de anus worden inguinale klieren beschouwd als regionaal.

De richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) adviseert om onderscheid te maken tussen regionale en extra regionale lymfeklieren in grote darmpreparaten.

PICO 4 Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extra regionale lymfeklieren (respectievelijk N of M categorie) geclassificeerd?

Laterale pelviene lymfeklieren is een verzamelnaam voor extramesorectale lymfeklieren in de volgende vier anatomische lokalisaties van het bekken: iliaca interna, iliaca externa, obturator en iliaca communis (Yahya, 2018). In het TNM-systeem beveelt UICC (TNM 8e editie: Brierley, 2016) aan dat iliaca interna lymfeklieren als regionale lymfeklieren bij rectumcarcinoom geclassificeerd worden. In het TNM-supplement van 2019 wordt ook genoemd dat iliaca externa klieren als extraregionaal geclassificeerd worden (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019). In de 8e editie van TNM van AJCC staat dat zowel iliaca externa als iliaca communis lymfeklieren als extraregionaal geclassificeerd zullen worden (Amin, 2017). In de richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) worden iliaca externa en iliaca communis lymfeklieren ook als extraregionaal beschouwd. Over de obturator lymfeklieren wordt geen uitspraak in de TNM-literatuur gemaakt.

In de 3e editie van de Japanse richtlijn voor colorectaal carcinoom, in 2019 in het Engels uitgegeven, worden lymfekliermetastasen in alle laterale pelviene lymfeklieren als regionaal geclassificeerd (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, 2019).

Macroscopie

PICO 5: Moeten alle vindbare regionale lymfeklieren worden onderzocht of kan gestopt worden met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor?

De richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) adviseert het zoeken naar zoveel mogelijk regionale lymfeklieren voor het vaststellen van de pN-status. In de

richtlijn van Royal College of Pathologists uit 2018 (Loughrey, 2018) en de Deense richtlijn uit 2016 (Klarskov, 2016) wordt hetzelfde advies gegeven.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

PICO 6 Kan de helft of een deel van een gevonden regionale lymfeklier worden ingesloten in plaats van deze geheel in te sluiten?
De richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) schrijft voor dat regionale lymfeklieren volledig ingesloten moeten worden, dat wil zeggen niet de helft of een deel, tenzij de lymfeklier macroscopisch evident positief is. In de Deense CRC richtlijn van 2016 wordt ook het volledig insluiten van lymfeklieren aanbevolen (Klarskov, 2016).

In de richtlijn van Royal College of Pathologists uit 2018 (Loughrey, 2018) wordt de mogelijkheid gegeven om lymfeklieren deels in te sluiten, indien 5 mm of groter - maar indien uitsluitend geïsoleerde tumorcellen worden gevonden moet de rest van de partieel gesampelde klieren alsnog worden ingesloten.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

PICO 7 Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaten met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?
In de richtlijn van Royal College of Pathology van 2018 (Loughrey, 2018) wordt het gebruik van specifieke lymfeklieronthullende oplossingen als optioneel en niet standaard geadviseerd, met name als er gemiddeld relatief weinig lymfeklieren in het laboratorium worden gevonden of bij specifieke casussen. In dezelfde richtlijn wordt het standaard fixeren van colorectale resectiepreparaten over minimum van 2 nachten ter bevordering van lymfeklierdetectie geadviseerd. In de richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) wordt het gebruik van lymfeklieronthullende oplossingen als optioneel gesuggereerd als er minder dan twaalf lymfeklieren worden gevonden.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

PICO 8 Hoe wordt naar lymfeklieren gezocht bij synchrone tumoren?
In de richtlijn van International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) van 2020 (Loughrey, 2020) wordt dit advies gegeven: Als de tumoren zich binnen hetzelfde preparaat bevinden is het wenselijk om lymfeklieren van de regio van iedere tumor separaat te samplen en vermelden. In de richtlijn van ICCR wordt geadviseerd om pN-status separaat per synchrone tumor te vermelden indien gelegen in separate segmenten.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

Microscopie
PICO 9 wat zijn de definities van macrometastasen, micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen en wat is de impact op pN-status?
Door UICC (TNM, 8^{e} editie, Brierley, 2016; TNM-supplement, Wittekind 2019) worden de volgende definities voor geïsoleerde tumorcellen, micrometastasen en macrometastasen gehanteerd. Geïsoleerde tumorcellen (ICT) worden gedefinieerd als solitaire tumorcellen of celclusters van ≤ 0,2 mm, onafhankelijk van de detectiemethode (HE of IHC).
Lymfekliermetastasen van > 0,2 mm en ≤ 2,0 mm worden micrometastasen genoemd en lymfekliermetastasen van > 2,0 mm zijn macrometastasen. Zowel micrometastasen als macrometastasen worden als positieve lymfeklieren beschouwd en meegeteld voor pN-stadiering. Bij uitsluitend aanwezigheid van micrometastase(n) kan de pN1-2 status met “(mi)”

worden genuanceerd, dat wil zeggen pN1-2(mi). Lymfeklieren met geïsoleerde tumorcellen worden *niet* meegeteld als positieve lymfeklieren, ook niet bij aanwezigheid van micro- of macrometastasen in andere lymfeklieren. Bij status na neoadjuvante behandeling is dit advies minder goed onderbouwd maar wordt nog steeds door TNM gehanteerd. (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) Wel wordt door UICC geadviseerd om het aantal lymfeklieren met geïsoleerde tumorcellen te benoemen in het verslag. Bij aanwezigheid van geïsoleerde tumorcellen maar geen micro- of macrometastasen is de lymfeklierstatus pN0 en kan optioneel worden weergegeven als pN0(i+).

In de richtlijn van College of American Pathologists (Lawrence, 2020) wordt hetzelfde advies overgenomen.

PICO 10 Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?
In de 8e editie van het TNM-systeem (Brierley, 2016) wordt door UICC aanbevolen hoe met tumor deposits om te gaan. Volgens de 8e TNM-editie worden tumor deposits apart vermeld en *niet* samen met positieve lymfeklieren meegeteld. Wanneer er alleen tumor deposits aanwezig zijn en geen positieve lymfeklieren is er sprake van een pN1c. (Brierley, 2016; TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) In de richtlijn van International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR) van 2020 (Loughrey, 2020) en de richtlijn van Royal College of Pathologists van 2018 (Loughrey, 2018) wordt hetzelfde advies overgenomen.

Radiologisch is het onderscheid tussen lymfekliermetastasen en tumor deposits lastig. Daarom werd in een recente consensuspaper over de radiologische stadiering van rectumcarcinoom aanbevolen dat bij radiologische stadiering de tumor deposits voorlopig wel in de N-categorie worden meegenomen, dat wil zeggen anders dan bij de pathologische stadiering volgens de 8e TNM-editie (Lambregts, 2022).

PICO 11 Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm zonder en na neoadjuvante behandeling geclassificeerd?
Bij status na neoadjuvante therapie worden lymfeklieren met uitsluitend slijm (zonder tumorcellen) door UICC (Brierley, 2016, TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) als tumornegatief beschouwd. Als er geen neoadjuvante behandeling verricht is, dan worden deze lymfeklieren door UICC (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) als tumorpositief beschouwd.

PICO 12 Hoe worden lymfeklieren met directe tumoringroei vanuit de primaire tumor geclassificeerd?
Directe ingroei van primaire tumor tot in een lymfeklier wordt in het TNM-systeem volgens UICC (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) als positieve lymfeklier beschouwd.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

PICO 13 Wordt het gebruik van immuunhistochemie of diepere doorsnijdingen geadviseerd?
Volgens UICC (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) zijn geen extra immunohistochemische kleuringen noch diepere doorsnijdingen nodig om lymfeklierstatus vast te stellen. In de richtlijn van Royal College of Pathologists (Loughrey, 2018) en de richtlijn van College of American Pathologists (Lawrence, 2020) wordt hetzelfde advies gegeven.

<u>Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses</u>
PICO 1a Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder voorbehandeling?
In een systematische review van 2007 (Chang, 2007) werd aangetoond dat bij coloncarcinoom zonder voorbehandeling het aantal gevonden lymfeklieren met overleving geassocieerd is.

PICO 1b Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium na voorbehandeling?
In een systematische review en meta-analyse van 2019 (Mechera, 2019) werd aangetoond dat radiotherapie of chemoradiotherapie bij patiënten met rectumcarcinoom resulteert in mediane reductie van respectievelijk 2 en 4 gevonden lymfeklieren.

In een systematische review en meta-analyse van 2020 (Tan, 2020) werd aangetoond dat twaalf of meer onderzochte lymfeklieren bij patiënten met status na neoadjuvante behandeling van rectumcarcinoom associatie had met betere survival (ten opzichte van elf of minder klieren).

PICO 7 Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaat met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?
In een reviewpaper van 2014 (Horne, 2014) werd 30 jaar van literatuur over verschillende lymfeklieronthullende oplossingen bij colorectaal carcinoom samengevat. Het gebruik van deze oplossingen was geassocieerd met significant meer onderzochte en positieve lymfeklieren, maar er was sprake van bias in de studies, en in de controle groep of eerste ronde was sprake van suboptimale methodiek bij het zoeken van lymfeklieren. De conclusie was dan ook dat er onvoldoende aanwijzingen zijn om het gebruik van lymfeklieronthullende oplossingen als standaard in alle laboratoria te adviseren.

Voor vergelijking van verschillende lymfeklieronthullende detectiemethoden wordt naar een systematische review van 2021 (Athanasiou, 2021) verwezen.

PICO 10 Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?
Een recente systematische review met individuele casus meta-analyse (Nagtegaal, 2017) laat zien dat het meetellen van tumor deposits met het aantal lymfekliermetastasen een betere voorspelling geeft van het ziektebeloop van de patiënt dan de huidige TNM-advisering. Juist de patiënten die zowel tumor deposits als lymfekliermetastasen hebben, hebben een slechte overlevingskans. In de nieuwe versie van TNM (in ontwikkeling) wordt dit vermoedelijk aangepast.

PICO 2-6, 8-9, 11-13:
Voor deze PICO´s zijn geen systematische reviews noch meta-analyses gevonden.

<u>Samenvatting van nationale data en populatiestudies</u>
PICO 1 Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder en met voorbehandeling?
Bij analyse van recente landelijke PALGA-data in 2019 bleek de mediaan van het aantal onderzochte lymfeklieren bij coloncarcinoom 20 (IQR 14 tot 28). In dat jaar werden in 11,7% van de gevallen minder dan twaalf klieren gevonden/onderzocht. Het landelijke mediaan van aantal onderzochte lymfeklieren bij rectumcarcinoom was in 2019 15 (IQR 12 tot 22) en bij 24,5% van de gevallen werden minder dan twaalf klieren gevonden/onderzocht. Deze data laten zien dat bij het merendeel van zowel colon- als rectumcarcinomen twaalf of meer lymfeklieren worden gevonden.

In het spiegelrapport van PALGA voor 2019 kwam naar voren dat er verschillen zijn tussen laboratoria in de frequentie van patiënten lymfeklier-positieve colorectaal carcinoom (zonder correctie van case mix). Voor stadium I-IV coloncarcinoom was het landelijk gemiddelde aantal lymfeklierpositieve gevallen 42% en de range was van 30% tot 54%. Er ontbreekt onderzoek naar de oorzaken van deze gevonden verschillen.

Het nagestreefde minimumaantal onderzochte lymfeklieren voor het optimaal bepalen van lymfeklierstatus bij coloncarcinoom zonder neoadjuvante behandeling (pN0 versus pN+) is in een nationale studie uit Denemarken onderzocht (Lykke, 2020). De frequentie van pN+ was 22% bij 0 tot 5 gevonden lymfeklieren, 34% bij 6 tot 11 gevonden lymfeklieren, 39% bij 12 tot 17 gevonden lymfeklieren en 40% bij 18 of meer gevonden lymfeklieren. In een studie op basis van SEER-data was de frequentie van pN+ 34% bij 0 tot 5 gevonden lymfeklieren, 42% bij 6 tot 11 gevonden lymfeklieren, 44% bij 12 tot 17 gevonden lymfeklieren en 44% bij 18 of meer gevonden lymfeklieren (Baxter, 2010). In een Nederlandse populatiestudie van 2009 was de frequentie van pN+ 24% bij 0 tot 5 gevonden lymfeklieren, 36% bij 6 tot 11 gevonden lymfeklieren, 41% bij 12 tot 15 gevonden lymfeklieren en 41% bij 16 of meer gevonden lymfeklieren (Kelder, 2009). In een Franse populatiestudie was de frequentie van pN+ 19% bij 1-3 gevonden lymfeklieren, 34% bij 4 tot 7 gevonden lymfeklieren, 42% bij 8 tot 11 gevonden lymfeklieren, 38% bij 12 tot 15 gevonden lymfeklieren en 50% bij 16 of meer gevonden lymfeklieren (Maurel, 1998).

Het minimumaantal onderzochte lymfeklieren voor het optimaal bepalen van lymfeklierstatus bij rectumcarcinoom na neoadjuvante behandeling (ypN0 versus ypN+) is in een nationale studie uit Denemarken onderzocht (Lykke, 2015). De frequentie van ypN+ was 17% bij 0 tot 5 gevonden lymfeklieren, 32% bij 6 tot 11 gevonden lymfeklieren, 39% bij 12 tot 17 gevonden lymfeklieren en 38% bij 18 of meer gevonden lymfeklieren. In een studie op basis van SEER-data kwam naar voren dat 16 onderzochte lymfeklieren nodig waren om positieve lymfeklieren te detecteren (Bhangu, 2014). In een andere studie op basis van SEER-data werd een minimum van 10 lymfeklieren voorgesteld (Gao, 2018).

PICO 4 Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extraregionale lymfeklieren geclassificeerd?
In een nationale studie uit Japan van Akiyoshi (2012) werd geconcludeerd dat laterale pelviene lymfeklieren als regionaal kunnen worden beschouwd bij laag rectumcarcinoom.

PICO 2-3, 5-13
Voor deze PICO´s zijn geen nationale data noch populatiestudies gevonden.

Overwegingen
Aantallen lymfeklieren
PICO 1 Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder en met voorbehandeling?
Er is een relatie tussen het aantal onderzochte lymfeklieren en de prognose van de patiënt. Er zijn echter een groot aantal factoren die mede het aantal onderzochte lymfeklieren bepalen. Bepaalde eigenschappen van de patiënt (BMI, leeftijd, geslacht, immuunrespons), eigenschappen van de tumor (grootte, pT-stadium, differentiatiegraad, ontstekingsreactie, lokalisatie), chirurgische karakteristieken (kwaliteit en uitgebreidheid van de resectie, ervaring van chirurg, operatietechniek), pathologiefactoren (inspanning/tijdsinvestering, toewijding, fixatietijd, zoektechniek), instituut-karakteristieken (caseload, type ziekenhuis) en neoadjuvante therapie spelen hierbij een rol (Veen, 2013; Willaert, 2013; Märkl, 2015). De gevonden correlatie tussen hoger aantal onderzochte lymfeklieren en betere overleving heeft dus geen eenvoudige verklaring en is niet causaal, dat wil zeggen daar spelen vele confounders mee.

In het TNM-systeem wordt sinds de 5^{e} editie in 1997 (UICC TNM 5^{e} editie) het advies van minimum twaalf lymfeklieren voor het adequaat vaststellen van het pN-stadium gehanteerd. Dit werd door TNM naar voren gebracht als een streefnorm en geen eis (Sobin, 2001) alhoewel het advies daarna vaak in sommige richtlijnen (Nelson, 2001) en in de praktijk als een eis werd beschouwd. De keuze van dit getal was arbitrair, achteraf onderbouwd door literatuur (voornamelijk bij geen voorbehandeling) maar zonder harde criteria.

Er wordt in de literatuur op twee manieren onderzoek naar het minimumaantal gevonden lymfeklieren verricht, dat wil zeggen door (1) het aantal gevonden lymfeklieren te correleren met frequentie van positieve lymfeklieren en (2) door het aantal gevonden lymfeklieren te correleren met overleving. Zoals boven genoemd hebben vele confounders invloed op de gevonden correlatie tussen hoger aantal onderzochte lymfeklieren en overleving. Daarom zijn studies, waar het aantal gevonden lymfeklieren met de frequentie van positieve lymfeklieren gecorreleerd worden, iets meer eenduidig te interpreteren. Bij deze type studies ontstaat wel de vraag of tumorpositieve lymfeklieren gemiddeld groter zijn en kunnen daardoor makkelijker worden gevonden? Daarmee zou de diameter van tumorpositieve lymfeklieren een confounding factor zijn. Studies laten echter zien dat het verschil in diameter tussen negatieve en positieve lymfeklieren beperkt is (Mönig, 1999: 3,9 versus5,9 mm, p<0,0001; Cserni, 2002: 4,3 versus 4,7 mm, p<0,01; Märkl, 2012: bijna identieke diameter-distributie). Volgens Märkl (2012) komen ongeveer 50% van alle lymfekliermetastasen in lymfeklieren met diameter van 1 tot 5 mm. Aan de andere kant, de grootste tumorpositieve lymfeklier per casus is meestal groter dan 5 mm. Märkl (2012) schatte dat met name tumorpositieve lymfeklieren met diameter van < 5 mm gemist kunnen worden. Verder kwam naar voren in de studie van Märkl (2012) dat minuscule lymfeklieren (< 1 mm) slechts in zeer beperkte mate metastase bevatten en kunnen als beperkt relevant worden beschouwd. Zie ook overwegingen bij PICO 13.

Zonder voorbehandeling
In meerdere studies naar colorectaal carcinoom zonder neoadjvuante behandeling is getoond dat het aantal onderzochte lymfeklieren correleert met overleving (Chang, 2007; Märkl, 2015; Lykke, 2019; Wu, 2021). De correlatie tussen het aantal onderzochte lymfeklieren en percentage van positieve lymfeklieren bij coloncarcinoom (pN0 versus pN1-2) is in een aantal populatiestudies onderzocht. In deze studies (Maurel, 1998; Kelder, 2009; Baxter, 2010; Lykke, 2020) werd meestal saturatie in de frequentie van positieve lymfeklieren vanaf 12 onderzochte lymfeklieren aangetoond (zie details onder "Samenvatting van nationale data en populatiestudies").

Met (chemo)radiatie als voorbehandeling
In meerdere studies is aangetoond dat door neoadjuvante behandeling bij rectumcarcinoom minder lymfeklieren gevonden worden (Mechera, 2019). De trends die in grote studies beschreven worden komen meestal overeen met de situatie waarbij geen neoadjuvante therapie is gegeven: een hoger aantal lymfeklieren is geassocieerd met een betere prognose van de patiënt (Gill, 2015; Hall, 2015; Han, 2016; Xu, 2016; Cox, 2017; Lee, 2018; Wang, 2019; Tan, 2020; Yeo, 2020; Lin, 2021). In andere studies wordt dit echter niet ondersteund (Degiuli, 2018; Wang, 2019; Detering, 2021). Het is de vraag of er sprake is van een directe causale relatie.

De correlatie tussen het aantal onderzochte lymfeklieren en percentage van positieve lymfeklieren bij neoadjuvant behandeld rectumcarcinoom (ypN0 versus ypN1-2) is in een beperkt aantal studies onderzocht (Gao, 2018; Lykke, 2015; Bhangu,2014). In deze drie studies kwam een minimum van 10, 12 en 16 onderzochte lymfeklieren naar voren (zie details onder "Samenvatting van nationale data en populatiestudies").

Samenvatting voor PICO 1
In de Nederlandse CRC-richtlijn van 2014 was het nagestreefde minimumaantal onderzochte lymfeklieren 10, waarbij gekozen is voor het destijds laagste internationale advies (in relatie met de hoog-risico stadium II definitie). Mede gezien het lage mediane aantal lymfeklieren in de dagelijkse praktijk destijds, was dit een verstandig besluit. Anno 2022 ontstond de vraag of we dit minimumaantal niet moesten aanpassen aan de huidige internationale richtlijnen? Om dit te beantwoorden zijn er meerdere factoren die meewegen:

- Internationale richtlijnen, inclusief het TNM-systeem, adviseren om te streven naar een minimum van twaalf lymfeklieren.
- De kans op het vinden van positieve lymfeklier(en) per aantal onderzochte lymfeklieren, zonder of met voorbehandeling.
- Op basis van de praktijk lijkt neoadjuvante chemotherapie of immuuntherapie geen effect op het aantal onderzochte lymfeklieren te hebben.
- Praktisch gezien is er een voorkeur voor één streef-minimumaantal voor zowel colon als rectum, ongeacht van wel/geen en type voorbehandeling, voor de dagelijkse praktijk.
- Het belang van minimum 10 versus 12 onderzochte lymfeklieren bij rectumcarcinoom bij status na neoadjuvante chemoradiotherapie is niet duidelijk.
- De lymfeklierstatus bij rectumcarcinoom heeft geen impact op keuze van nabehandeling maar is wel prognostisch en belangrijk voor correlatie met beeldvorming waarop keuze van voorbehandeling wordt gebaseerd.
- Het lymfeklierenaantal bij stadium II coloncarcinoom wordt niet meer als criterium voor adjuvante chemotherapie gehanteerd.
- Het aantal onderzochte lymfeklieren in Nederland ligt hoger dan tijde van de vorige richtlijn waarbij twaalf of meer lymfeklieren bij het merendeel van de gevallen worden gevonden, zowel bij colon als rectum (zie PALGA-data onder rubriek "Samenvatting van nationale data en populatiestudies").

Mede gezien het bovenstaande wordt gestreefd naar een minimum aantal van twaalf onderzochte lymfeklieren, ongeacht of voorbehandeling wel of niet gegeven werd. Verder is het van belang dat laboratoria inzicht in eigen werkwijze hebben, dat wil zeggen hoe vaak het streefgetal gehaald wordt, om processen rondom het zoeken naar lymfeklieren te optimaliseren.

PICO 2 Is het noodzakelijk om bij 11 of minder gevonden regionale lymfeklieren opnieuw het preparaat te onderzoeken?

In een beperkt aantal onderzoeken is de bijdrage van "second look", "re-examination" of "resampling" zonder lymfeklieronthullende oplossingen bij 11 of minder gevonden negatieve lymfeklieren in de eerste ronde op pN-status onderzocht. In deze studies is aangetoond dat het opnieuw zoeken resulteert in upstaging van N0 naar N+ in 4-13% van de gevallen (Greco, 2006; Fan, 2011; Lisovsky, 2017; Hamza, 2018; Tran, 2020). Deze onderzoeken geven aan dat opnieuw onderzoeken wel relevant kan zijn, met name wanneer de methode die bij de eerste ronde van zoeken gebruikt werd structureel suboptimaal is, bijvoorbeeld door weinig tijdsinvestering, onervarenheid, laag gemiddeld aantal gevonden lymfeklieren als basis, et cetera (Märkl, 2015).

In de praktijk kan het opnieuw zoeken naar lymfeklieren al in de uitsnijkamer als standaardprocedure worden ingebouwd; als het na de eerste ronde van zoeken al duidelijk is dat het aantal minder dan twaalf is, dan kan meteen door een tweede medewerker naar lymfeklieren worden gezocht. Soms wordt dit echter pas na microscopisch onderzoek duidelijk.

Regionale versus extraregionale lymfeklieren

PICO 3 Wat zijn de algemene regels over het onderscheid tussen regionale en extraregionale lymfeklieren en wat is de invloed op pN-status?

Over dit onderwerp zijn er enkele principes die in het TNM-systeem aanbevolen worden. Zie hiervoor "Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten".

PICO 4 Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extraregionale lymfeklieren (respectievelijk N of M categorie) geclassificeerd?

In de praktijk zijn er regelmatig vragen over de classificatie van metastasen in laterale pelviene lymfeklieren, dat wil zeggen obturator, iliaca interna, iliaca externa en iliaca communis (Yahya, 2018; Ogawa, 2021). Dit heeft onder andere te maken met dat in westerse richtlijnen er onvoldoende aandacht voor dit onderwerp is geweest (Sluckin, 2021). In het TNM-systeem is er geen uitspraak over de classificatie van obturator lymfeklieren. Verder is er een discrepantie tussen de Japanse richtlijn, waarbij iliaca externa en communis lymfeklieren als regionaal worden beschouwd, terwijl deze lymfeklieren in het TNM-systeem worden gezien als extraregionaal (Otero de Pablos, 2020). In de Nederlandse praktijk worden ook niet alle laterale pelviene lymfeklieren als extraregionaal gezien (Sluckin, 2021). Uit internationale studie van het Lateral Node Study Consortium (Ogura, 2019) is naar voren gekomen dat de prognostische betekenis (recidief lokaal, lateraal lokaal en op afstand) van metastasen in obturator lymfeklieren vergelijkbaar is met metastasen in iliaca interna lymfeklieren. In dezelfde studie was de kans op afstandsmetastasen na metastasen in iliaca externa lymfeklieren groter. Alhoewel er beperkt onderzoek op dit gebied bestaat suggereren deze data dat obturator lymfeklieren bij het rectumcarcinoom beter als regionaal (zoals iliaca interna lymfeklieren) dan extraregionaal kunnen worden beschouwd. Zie ook module 2.4 Locoregionale stadiering rectumcarcinoom waar dit ook wordt behandeld.

Macroscopie

PICO 5 Moeten alle vindbare regionale lymfeklieren worden onderzocht of kan gestopt worden met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor?

In de verschillende richtlijnen wordt benadrukt dat het niet de bedoeling is te stoppen met zoeken naar lymfeklieren wanneer het minimumaantal is bereikt (zie “Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten”).

De grootste kans op het vinden van positieve lymfeklieren is in epi-/peri-/paracolische lymfeklieren (D1 klieren) nabij de primaire tumor maar positieve klieren worden ook in D2-D3 lymfeklieren (intermediair tot apicaal ter hoogte van onderbinding) gevonden alsook in D1 klieren tot 5 tot 10 cm afstand proximaal en distaal van de primaire tumor (Bertelsen, 2016; Cserni, 2001; Grinnel, 1966; Hashiguchi, 2011; Langman, 2015; Lisovski, 2017; Pusztaszeri, 2008).

PICO 6 Kan de helft of een deel van een gevonden regionale lymfeklier worden ingesloten in plaats van deze geheel in te sluiten?

Er ontbreekt onderzoek over dit onderwerp. Gezien het belang van exacte pN-stadiering met betrekking tot prognose en adjuvante chemotherapie wordt geadviseerd om lymfeklieren geheel in te sluiten, om geen kleine metastasen te missen. Dit advies is in overeenstemming met een stellig advies hieromtrent in de richtlijn van de College of American Pathologists van 2020 (Lawrence, 2020).

PICO 7 Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaten met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?

In een reviewpaper van 2014 (Horne, 2014) werd literatuur over verschillende lymfeklieronthullende oplossingen bij colorectaal carcinoom samengevat (zie ook rubriek “Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses”). De conclusie was dat er onvoldoende aanwijzingen zijn om het gebruik van lymfeklieronthullende oplossingen als standaard in alle laboratoria te adviseren. Wat hier ook meeweegt is dat bij standaard verwerking van hoge kwaliteit meestal ruim voldoende aantal lymfeklieren worden geleverd. In die context is de bijdrage van lymfeklieronthullende oplossingen niet duidelijk.

Onderzoek heeft laten zien dat factoren die aan een standaard hoge kwaliteit bijdragen onder andere goede fixatie (over 2 nachten), kennis, ervaring en voldoende tijdsinvestering zijn. (Crucitti, 1992; Poller, 2000; Horne, 2016). Omdat de literatuur en behandeling van colorectaal

carcinoom vooral gebaseerd is op standaard verwerking, dat wil zeggen zonder specifieke lymfeklieronthullende oplossingen, wordt het toepassen van deze techniek als optioneel beschouwd.

PICO 8 Hoe wordt naar lymfeklieren gezocht bij synchrone tumoren?
Synchrone tumoren komen voor in 2 scenario´s; (a) binnen hetzelfde preparaat, (b) in separate preparaten. De voorkeur gaat uit naar het apart onderzoeken en vermelden van de lymfeklierstatus per tumor. Wanneer er zich twee tumoren in een preparaat bevinden, kan soms een arbitraire splitsing worden gemaakt. Als de tumoren zich in separate preparaten bevinden is het zoeken naar lymfeklieren separaat eenvoudiger en vanzelfsprekend. Bij tumoren met een verschillend histologisch subtype wordt het onderscheid uiteraard naar subtype gemaakt.

Microscopie
PICO 9 wat zijn de definities van macrometastasen, micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen en wat is de impact op pN-status?
Zie "Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten". Voor overeenkomst met internationale data worden de definities van UICC/TNM in deze richtlijn overgenomen.

PICO 10 Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?
Tumor deposits worden volgens de TNM-8 apart vermeld en *niet* samen met positieve lymfeklieren meegeteld. Dit heeft de volgende redenen: (1) tumor deposits hebben een ander biologisch betekenis dan lymfekliermetastasen; (2) tumor deposits zijn geassocieerd met slechte prognose onafhankelijk van lymfeklierstatus (Lord, 2021). In de gestandaardiseerde verslaglegging van PALGA worden tumor deposits apart vermeld.

PICO 11 Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm zonder en na neoadjuvante behandeling geclassificeerd?
Na neoadjuvante behandeling is de consensus dat lymfeklieren waarin slijm zonder tumorcellen (acellulair sljm) wordt aangetroffen worden beschouwd als negatief (UICC: Brierley, 2016; TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019).

Acellulair slijm komt zeer sporadisch voor zonder dat er neoadjuvante behandeling gegeven is, met name bij MMR deficiënte tumoren. In een USCAP abstract van 2018 werd twaalf gevallen beschreven (Lapinski, 2018). In een correspondentie van 2016 worden er twee gevallen beschreven (Foong, 2016). Dit onderwerp wordt ook kort besproken in een paar papers die gaan over problemen in stadiering van colorectaal carcinoom (Yantiss, 2017; Karamchandani, 2020). Door UICC (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) worden deze lymfeklieren met acellulair slijm maar zonder neoadjuvante voorbehandeling arbitrair als positief beschouwd. Dat is in overeenstemming met de aanwezigheid van acellulair slijm bij primaire colorectale tumoren zonder neoadjuvante behandeling bij het bepalen van pT-stadium en status van snijvlakken. Alhoewel er data over dit zeldzame scenario ontbreekt wordt het advies van UICC ten behoeve van uniformiteit in deze richtlijn overgenomen.

PICO 12 Hoe worden lymfeklieren met directe tumoringroei vanuit de primaire tumor geclassificeerd?
Zie "Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten". De benadering van UICC in het TNM-systeem hieromtrent (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) is arbitrair en voor colorectaal carcinoom is geen literatuur te vinden. Voor uniformiteit en reproduceerbaarheid wordt het advies van het TNM-systeem in deze richtlijn overgenomen.

PICO 13 Wordt het gebruik van immunohistochemie of diepere doorsnijdingen geadviseerd?

Er zijn een aantal onderzoeken die laten zien dat bij diepere doorsnijdingen, vaak met additionele immunohistochemie, meer lymfekliermetastasen worden gevonden (Sasaki, 1997; van Wyk, 2000; Yasuda, 2001; Palma, 2003; Rosenberg, 2004; Verrill, 2004; Messerini, 2006; Stojadinovic, 2007; Park, 2008; Bilchik, 2010; Hata, 2011; Märkl, 2013; Sloothaak, 2017). In deze studies betreft het micrometastasen, die in 0,5% tot 34% (median 4%) van voormalige stadium I en/of II colorectaal carcinomen worden gevonden. Occulte macrometastasen worden in deze studies beperkt vermeld en kunnen dus als weinig voorkomend worden beschouwd. Upstaging van N1 naar N2 is ook aangetoond bij 3% van stadium III tumoren (Verrill, 2004). Wegens grote variatie in methodiek in deze studies, die ook vaak kleinschalig en meestal retrospectief zijn, is het lastig om eenduidige conclusies te trekken. In richtlijnen worden daarom diepere doorsnijdingen en extra immunohistochemische kleuringen beschouwd als niet nodig om lymfeklierstatus vast te stellen (zie “Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten“). Voor uniformiteit en reproduceerbaarheid wordt het advies van het TNM-systeem in deze richtlijn overgenomen. Hier weegt ook mee dat de literatuur en behandeling van colorectaal carcinoom vooral gebaseerd is op standaard verwerking, dat wil zeggen zonder standaard aanvullende immunohistochemie of diepere doorsnijdingen.

Aanbevelingen

Aantal lymfeklieren en macroscopie:

Zoek naar alle regionale lymfeklieren in resectiepreparaten met daarin een (litteken van) primaire tumor, en streef daarbij naar minimaal twaalf, ongeacht voorbehandeling.

Overweeg om opnieuw naar lymfeklieren te zoeken mochten er in het eerste onderzoek minder dan twaalf tumor-negatieve klieren gevonden zijn.

Sluit alle niet evident positieve lymfeklieren compleet in.

Gebruik niet routinematig specifieke lymfeklieronthullende oplossingen.

Zoek indien mogelijk bij synchrone tumoren voor elke tumor apart naar de bijbehorende lymfeklieren.

Optimaliseer op laboratoriumniveau het proces van zoeken naar lymfeklieren door terugkoppeling van beschikbare kwaliteitsparameters (mediaan aantal gevonden lymfeklieren, percentage casuïstiek met twaalf of meer gevonden lymfeklieren; separaat voor colon en rectum).

Regionale versus extraregionale lymfeklieren:

Gebruik TNM-definities met betrekking tot regionale en extraregionale lymfeklieren.

Laterale pelviene lymfeklieren bij rectumcarcinoom: Beschouw in overeenstemming met het TNM-systeem de iliaca interna lymfeklieren als regionaal en de iliaca externa en iliaca communis lymfeklieren als extraregionaal. Beschouw de obturator lymfeklieren, die niet specifiek in het TNM genoemd worden, als regionale lymfeklieren.

Microscopie

Gebruik TNM-definities voor geïsoleerde tumorcellen, micrometastasen en macrometastasen en tel lymfeklieren met uitsluitend geïsoleerde tumorcellen niet mee als positief, ongeacht of voorbehandeling wel of niet gegeven werd. Tel lymfeklieren met micrometastasen mee als positieve lymfeklieren.

Vermeld tumor deposits apart en classificeer ze onder N-categorie volgens de geldende editie van TNM.

Beschouw lymfeklieren met acellulair slijm als positief wanneer er geen neoadjuvante therapie werd gegeven, en beschouw deze als negatief na neoadjuvante therapie.

Beschouw lymfeklieren met directe tumoringroei vanuit de primaire tumor als positief.

Gebruik immunohistochemie of diepere doorsnijdingen niet als routinematige werkwijze voor microscopisch onderzoek van regionale lymfeklieren.

Literatuur

Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, Kotake K, Muto T, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? Ann Surg. 2012 Jun;255(6):1129-34. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182565d9d. PMID: 22549752.

Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. (Eds.). AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017

Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1291-1305. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702383.

Athanasiou C, Hafiz F, Tsigka A, Hernon J, Stearns A. Comparative effectiveness of pathological techniques to improve lymph node yield from colorectal cancer specimens: a systematic review and network meta-analysis. Histopathology. 2021 Nov 18. doi: 10.1111/his.14600. Epub ahead of print. PMID: 34792803.

Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, Leotta SM, Daisuke F, Gögenur I. Pattern of Colon Cancer Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Central Mesocolic Lymph Node Excision: A Systematic Review. Dis Colon Rectum. 2016 Dec;59(12):1209-1221. doi: 10.1097/DCR.0000000000000658. PMID: 27824707.

Bhangu A, Kiran RP, Brown G, Goldin R, Tekkis P. Establishing the optimum lymph node yield for diagnosis of stage III rectal cancer. Tech Coloproctol. 2014 Aug;18(8):709-17. doi: 10.1007/s10151-013-1114-8. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24515286.

Bilchik A, Nissan A, Wainberg Z, Shen P, McCarter M, Protic M, et al. Surgical quality and nodal ultrastaging is associated with long-term disease-free survival in early colorectal cancer: an analysis of 2 international multicenter prospective trials. Ann Surg. 2010 Sep;252(3):467-74; discussion 474-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f19767. PMID: 20739847; PMCID: PMC4364760.

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2016.

Burgart LJ, Kaka S; Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. Version: Colon and Rectum Resection 4.1.0.0. https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-resection-20-4100.pdf

Brouwer NPM, Hugen N, Nagtegaal ID. More extensive lymphadenectomy in colon cancer; how far are we willing to go for a biomarker? Tech Coloproctol. 2020 Jul;24(7):761-764. doi: 10.1007/s10151-020-02239-0. Epub 2020 May 25. PMID: 32451806; PMCID: PMC7297704.

Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 21;99(6):433-41. doi: 10.1093/jnci/djk092. PMID: 17374833.

Cox ML, Adam MA, Shenoi MM, Turner MC, Sun Z, Mantyh CR, Migaly J. Resected irradiated rectal cancers: Are twelve lymph nodes really necessary in the era of neoadjuvant therapy? Am J Surg. 2018 Sep;216(3):444-449. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.014. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28890055.

Crucitti F, Doglietto GB, Bellantone R, Sofo L, Bossola M, Ratto C, et al. Accurate specimen preparation and examination is mandatory to detect lymph nodes and avoid understaging in colorectal cancer. J Surg Oncol. 1992 Nov;51(3):153-7; discussion 157-8. doi: 10.1002/jso.2930510305. PMID: 1434640.

Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. J Clin Pathol. 2002 May;55(5):386-90. doi: 10.1136/jcp.55.5.386. PMID: 11986347; PMCID: PMC1769647.

Cserni G, Tarján M, Bori R. Distance of lymph nodes from the tumor: an important feature in colorectal cancer specimens. Arch Pathol Lab Med. 2001 Feb;125(2):246-9. doi: 10.5858/2001-125-0246-DOLNFT. PMID: 11175643.

Degiuli M, Arolfo S, Evangelista A, Lorenzon L, Reddavid R, Staudacher C, et al. Number of lymph nodes assessed has no prognostic impact in node-negative rectal cancers after neoadjuvant therapy. Results of the "Italian Society

of Surgical Oncology (S.I.C.O.) Colorectal Cancer Network" (SICO-CCN) multicentre collaborative study. Eur J Surg Oncol. 2018 Aug;44(8):1233-1240. doi: 10.1016/j.ejso.2018.04.007. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29705284

Detering R, Meyer VM, Borstlap WAA, Beets-Tan RGH, Marijnen CAM, Hompes R, et al. Prognostic importance of lymph node count and ratio in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: Results from a cross-sectional study. J Surg Oncol. 2021 Sep;124(3):367-377. doi: 10.1002/jso.26522. Epub 2021 May 14. PMID: 33988882.

Fan L, Levy M, Aguilar CE, Mertens RB, Dhall D, Frishberg DP, Wang HL. Lymph node retrieval from colorectal resection specimens for adenocarcinoma: is it worth the extra effort to find at least 12 nodes? Colorectal Dis. 2011 Dec;13(12):1377-83. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02472.x. PMID: 20969717.

Foong KS, Mishra A, Guy R, Wang LM, Shepherd NA. How do we stage acellular mucin in lymph nodes of colorectal cancer specimens without neo-adjuvant therapy? Histopathology. 2016 Sep;69(3):527-8. doi: 10.1111/his.12970. Epub 2016 May 5. PMID: 26993265.

Gao P, Song Y, Yang Y, Zhao S, Sun Y, Sun J, Chen X, Wang Z. What Is the Minimum Number of Examined Lymph Nodes After Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer? J Gastrointest Surg. 2018 Jun;22(6):1068-1076. doi: 10.1007/s11605-018-3717-x. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29468556.

German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): S3-Guideline Colorectal Cancer, long version 2.1, 2019, AWMF registrationnumber: 021-007OL, http://www.leitlinienprogramm- onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom. (cited: 08/08/2021)

Gill A, Brunson A, Lara P Jr, Khatri V, Semrad TJ. Implications of lymph node retrieval in locoregional rectal cancer treated with chemoradiotherapy: a California Cancer Registry Study. Eur J Surg Oncol. 2015 May;41(5):647-52. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.037. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25800934; PMCID: PMC4406634.

Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct;29 Suppl 4:iv263. PMID: 28881920.

Greco P, Andreola S, Magro G, Belli F, Giannone G, Gallino GF, Leo E. Potential pathological understaging of pT3 rectal cancer with less than 26 lymph nodes recovered: a prospective study based on a resampling of 50 rectal specimens. Virchows Arch. 2006 Dec;449(6):647-51. doi: 10.1007/s00428-006-0313-3. Epub 2006 Nov 8. PMID: 17091252.

Grinnell RS. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg. 1966 Feb;163(2):272-80. doi: 10.1097/00000658-196602000-00020. PMID: 5906618; PMCID: PMC1477074.

Hall MD, Schultheiss TE, Smith DD, Fakih MG, Kim J, Wong JY, et al. Impact of Total Lymph Node Count on Staging and Survival After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2015 Dec;22 Suppl 3:S580-7. doi: 10.1245/s10434-015-4585-1. Epub 2015 May 9. PMID: 25956577.

Hamza A, Sakhi R, Khawar S, Alrajjal A, Edens J, Khurram MS, et al. Role of "Second Look" Lymph Node Search in Harvesting Optimal Number of Lymph Nodes for Staging of Colorectal Carcinoma. Gastroenterol Res Pract. 2018 Apr 2;2018:1985031. doi: 10.1155/2018/1985031. PMID: 29805441; PMCID: PMC5902050.

Han J, Noh GT, Yeo SA, Cheong C, Cho MS, Hur H, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. Medicine (Baltimore). 2016 Sep;95(38):e4891. doi: 10.1097/MD.0000000000004891. PMID: 27661032; PMCID: PMC5044902.

Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Yamamoto J. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery. Br J Surg. 2011 Aug;98(8):1171-8. doi: 10.1002/bjs.7518. Epub 2011 May 10. PMID: 21560120.

Hata M, Machi J, Mamou J, Yanagihara ET, Saegusa-Beecroft E, Kobayashi GK, et al. Entire-volume serial histological examination for detection of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancers. Pathol Oncol Res. 2011 Dec;17(4):835-41. doi: 10.1007/s12253-011-9390-y. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21494849; PMCID: PMC4117211.

Horne J, Bateman AC, Carr NJ, Ryder I. Lymph node revealing solutions in colorectal cancer: should they be used routinely? J Clin Pathol. 2014 May;67(5):383-8. doi: 10.1136/jclinpath-2013-202146. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24493650.

Horne J, Carr NJ, Bateman AC, Kandala N 2nd, Adams J, Silva S, et al. A comparison of formalin and GEWF in fixation of colorectal carcinoma specimens: rates of lymph node retrieval and effect on TNM staging. J Clin Pathol. 2016 Jun;69(6):511-7. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203281. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26621110.

Hu Z, Ding J, Ma Z, Sun R, Seoane JA, Scott Shaffer J, et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. Nat Genet. 2019 Jul;51(7):1113-1122. doi: 10.1038/s41588-019-0423-x. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209394; PMCID: PMC6982526.

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition (Secondary Publication). J Anus Rectum Colon. 2019 Oct 30;3(4):175-195. doi: 10.23922/jarc.2019-018. PMID: 31768468; PMCID: PMC6845287.

Karamchandani DM, Chetty R, King TS, Liu X, Westerhoff M, Yang Z, Yantiss RK, Driman DK. Challenges with colorectal cancer staging: results of an international study. Mod Pathol. 2020 Jan;33(1):153-163. doi: 10.1038/s41379-019-0344-3. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31383959.

Kelder W, Inberg B, Schaapveld M, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T, Plukker JT. Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cancer: a population-based study in the Netherlands. Dis Colon Rectum. 2009 Feb;52(2):260-7. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181979164. PMID: 19279421.

Klarskov L, Lindebjerg J. Danish Colorectal Cancer Group´s National Guidelines for Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer. 2016. https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/08/2016_pat_dMMR.pdf

Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, Fokas E, Garcia-Aguilar J, Glimelius B, et al. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. Eur Radiol. 2022 Mar 7. doi: 10.1007/s00330-022-08591-z. Epub ahead of print. PMID: 35254485.

Langman G, Patel A, Bowley DM. Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens. Dis Colon Rectum. 2015 Apr;58(4):406-14. doi: 10.1097/DCR.0000000000000321. PMID: 25751797.

Lapinski J, Khorana A, Srivastava A, Rybicki L, McNamara M, Patil DT. 777 Clinical Significance of Acellular Mucin in Lymph Nodes Isolated From Treatment-Naive Colorectal Cancer Resections. USCAP abstract 2018

Lee CHA, Wilkins S, Oliva K, Staples MP, McMurrick PJ. Role of lymph node yield and lymph node ratio in predicting outcomes in non-metastatic colorectal cancer. BJS Open. 2018 Aug 8;3(1):95-105. doi: 10.1002/bjs5.96. PMID: 30734020; PMCID: PMC6354193.

Lin YM, Chou CL, Kuo YH, Wu HC, Tsai CJ, Ho CH, Chen YC, Yang CC, Lin CW. Optimal Lymph Node Yield for Survival Prediction in Rectal Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy. Cancer Manag Res. 2021 Oct 24;13:8037-8047. doi: 10.2147/CMAR.S328666. PMID: 34729022; PMCID: PMC8554321.

Lisovsky M, Schutz SN, Drage MG, Liu X, Suriawinata AA, Srivastava A. Number of Lymph Nodes in Primary Nodal Basin and a "Second Look" Protocol as Quality Indicators for Optimal Nodal Staging of Colon Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2017 Jan;141(1):125-130. doi: 10.5858/arpa.2015-0401-OA. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27681330.

Lord A, Brown G, Abulafi M, Bateman A, Frankel W, Goldin R, et al. Histopathological diagnosis of tumour deposits in colorectal cancer: a Delphi consensus study. Histopathology. 2021 Aug;79(2):168-175. doi: 10.1111/his.14344. Epub 2021 May 17. PMID: 33511676.

Loughrey MB, Arends M, Brown I, Burgart LJ, Cunningham C, Flejou JF, et al (2020). Colorectal Cancer Histopathology Reporting Guide. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-01-6. http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Digestive-Tract/Colorectal/ICCR-CXC-1st-edn-v1-0-bookmark.pdf

Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA; Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. September 2018. https://www.rcpath.org/uploads/assets/c8b61ba0-ae3f-43f1-85ffd3ab9f17cfe6/G049-Dataset-for-histopathological-reporting-of-colorectal-cancer.pdf (cited: 08/08/2021)

Lykke J, Jess P, Roikjaer O; Danish Colorectal Cancer Group. A minimum yield of twelve lymph nodes in rectal cancer remains valid in the era of neo-adjuvant treatment : results from a national cohort study. Int J Colorectal Dis. 2015 Mar;30(3):347-51. doi: 10.1007/s00384-015-2145-6. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25652878.

Lykke J, Roikjaer O, Jess P, Rosenberg J; Danish Colorectal Cancer Group. Identification of Risk Factors Associated With Stage III Disease in Nonmetastatic Colon Cancer: Results From a Prospective National Cohort Study. Ann Coloproctol. 2020 Oct;36(5):316-322. doi: 10.3393/ac.2019.03.03. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32079050; PMCID: PMC7714378.

Märkl B. Stage migration vs immunology: The lymph node count story in colon cancer. World J Gastroenterol. 2015 Nov 21;21(43):12218-33. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12218. PMID: 26604632; PMCID: PMC4649108.

Märkl B, Herbst C, Cacchi C, Schaller T, Krammer I, Schenkirsch G, Probst A, Spatz H. Prognostic significance of histologically detected lymph node micrometastases of sizes between 0.2 and 2 mm in colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2013 Jul;28(7):977-83. doi: 10.1007/s00384-012-1636-y. Epub 2013 Jan 12. PMID: 23314824.

Märkl B, Rößle J, Arnholdt HM, Schaller T, Krammer I, Cacchi C, Jähnig H, Schenkirsch G, Spatz H, Anthuber M. The clinical significance of lymph node size in colon cancer. Mod Pathol. 2012 Oct;25(10):1413-22. doi: 10.1038/modpathol.2012.92. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22684222.

Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, Gignoux M, Arveux P, Mathieu-Daudé H, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel: a French population-based study. Cancer. 1998 Apr 15;82(8):1482-6. PMID: 9554524.

Mechera R, Schuster T, Rosenberg R, Speich B. Lymph node yield after rectal resection in patients treated with neoadjuvant radiation for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2017 Feb;72:84-94. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.031. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28027520.

Messerini L, Cianchi F, Cortesini C, Comin CE. Incidence and prognostic significance of occult tumor cells in lymph nodes from patients with stage IIA colorectal carcinoma. Hum Pathol. 2006 Oct;37(10):1259-67. doi: 10.1016/j.humpath.2006.04.023. Epub 2006 Jul 26. PMID: 16949928.

Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Schröder W, Lindemann DG, Dienes HP, Hölscher AH. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. Ann Surg Oncol. 1999 Sep;6(6):579-81. doi: 10.1007/s10434-999-0579-1. PMID: 10493627.

Nasjonal faglig retlingslijne. 2019. IS-2849. Nasjonalt handlingsprogram med retingsijner for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm en endetarm. Zweedse richtlijn voor dikke darmkanker.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer Version 2.2021; National Comprehensive Cancer Network.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer Version 2.2021;National Comprehensive Cancer Network.
Nationellt vardprogram. Tjock- och andtarmscancer. 2021-06-22. Version: 3.0. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardprogram/nationellt-vardprogram-tjock-andtarmscancer.pdf (cited: 08/08/2021)
Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst. 2001 Apr 18;93(8):583-96. doi: 10.1093/jnci/93.8.583. PMID: 11309435.
Ogawa S, Itabashi M, Inoue Y, Ohki T, Bamba Y, Koshino K, et al. Lateral pelvic lymph nodes for rectal cancer: A review of diagnosis and management. World J Gastrointest Oncol. 2021 Oct 15;13(10):1412-1424. doi: 10.4251/wjgo.v13.i10.1412. PMID: 34721774; PMCID: PMC8529924.
Ogura A, Konishi T, Beets GL, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, et al. Lateral Nodal Features on Restaging Magnetic Resonance Imaging Associated With Lateral Local Recurrence in Low Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy. JAMA Surg. 2019 Sep 1;154(9):e192172. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2172. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31268504; PMCID: PMC6613303.
Otero de Pablos J, Mayol J. Controversies in the Management of Lateral Pelvic Lymph Nodes in Patients With Advanced Rectal Cancer: East or West? Front Surg. 2020 Jan 17;6:79. doi: 10.3389/fsurg.2019.00079. Erratum in: Front Surg. 2020 Jul 22;7:41. PMID: 32010707; PMCID: PMC6979275.
Palma RT, Waisberg J, Bromberg SH, Simão AB, Godoy AC. Micrometastasis in regional lymph nodes of extirpated colorectal carcinoma: immunohistochemical study using anti-cytokeratin antibodies AE1/AE3. Colorectal Dis. 2003 Mar;5(2):164-8. doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00414.x. PMID: 12780907.
Park SJ, Lee KY, Kim SY. Clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and II colon cancer. Cancer Res Treat. 2008 Jun;40(2):75-80. doi: 10.4143/crt.2008.40.2.75. Epub 2008 Jun 30. PMID: 19688052; PMCID: PMC2697481.
Poller DN. Method of specimen fixation and pathological dissection of colorectal cancer influences retrieval of lymph nodes and tumour nodal stage. Eur J Surg Oncol. 2000 Dec;26(8):758-62. doi: 10.1053/ejso.2000.0999. PMID: 11087641.
Pusztaszeri M, Matter M, Kuonen A, Bouzourene H. Nodal staging in colorectal cancer: should distant lymph nodes be recovered in surgical specimens? Hum Pathol. 2009 Apr;40(4):552-7. doi: 10.1016/j.humpath.2008.08.016. Epub 2009 Jan 13. PMID: 19144378.
Rosenberg R, Friederichs J, Gertler R, Hoos A, Mueller J, Nahrig J, et al. Prognostic evaluation and review of immunohistochemically detected disseminated tumor cells in peritumoral lymph nodes of patients with pN0 colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2004 Sep;19(5):430-7. doi: 10.1007/s00384-003-0559-z. Epub 2004 Jan 10. PMID: 14716495.
Sloothaak DAM, van der Linden RLA, van de Velde CJH, Bemelman WA, Lips DJ, van der Linden JC, et al. Prognostic implications of occult nodal tumour cells in stage I and II colon cancer: The correlation between micrometastasis and disease recurrence. Eur J Surg Oncol. 2017 Aug;43(8):1456-1462. doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.012. Epub 2017 May 5. PMID: 28576463.
Sasaki M, Watanabe H, Jass JR, Ajioka Y, Kobayashi M, Matsuda K, et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in "node-negative" colorectal cancer. J Gastroenterol. 1997 Dec;32(6):758-64. doi: 10.1007/BF02936951. PMID: 9430013.
Sluckin TC, Hazen SJA, Kusters M. From "East versus West" towards international multidisciplinary collaboration: An appraisal of lateral lymph nodes in rectal cancer. Ann Gastroenterol Surg. 2021 Aug 9;5(6):731-737. doi: 10.1002/ags3.12490. PMID: 34755004; PMCID: PMC8560594.
Sobin LH, Greene FL. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pNo. Cancer. 2001 Jul 15;92(2):452. doi: 10.1002/1097-0142(20010715)92:2<452::aid-cncr1342>3.0.co;2-b. PMID: 11466702.
Sobin LH, Wittekind CH (eds). UICC TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss: New York. 1997
Stojadinovic A, Nissan A, Protic M, Adair CF, Prus D, Usaj S, et al. Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma: results from the United States Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study GI-01. Ann Surg. 2007 Jun;245(6):846-57. doi: 10.1097/01.sla.0000256390.13550.26. PMID: 17522508; PMCID: PMC1876962.
Tan L, Liu ZL, Ma Z, He Z, Tang LH, Liu YL, Xiao JW. Prognostic impact of at least 12 lymph nodes after neoadjuvant therapy in rectal cancer: A meta-analysis. World J Gastrointest Oncol. 2020 Dec 15;12(12):1443-1455. doi: 10.4251/wjgo.v12.i12.1443. PMID: 33362914; PMCID: PMC7739152.
Tran C, Howlett C, Driman DK. Evaluating the impact of lymph node resampling on colorectal cancer nodal stage. Histopathology. 2020 Dec;77(6):974-983. doi: 10.1111/his.14209. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32654207.
Veen T, Nedrebø BS, Stormark K, Søreide JA, Kørner H, Søreide K. Qualitative and quantitative issues of lymph nodes as prognostic factor in colon cancer. Dig Surg. 2013;30(1):1-11. Doi: 10.1159/000349923. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23595092.
Verrill C, Carr NJ, Wilkinson-Smith E, Seel EH. Histopathological assessment of lymph nodes in colorectal carcinoma: does triple levelling detect significantly more metastases? J Clin Pathol. 2004 Nov;57(11):1165-7. doi: 10.1136/jcp.2004.018002. PMID: 15509677; PMCID: PMC1770482.

Wang Y, Zhou M, Yang J, Sun X, Zou W, Zhang Z, Zhang J, Shen L, Yang L, Zhang Z. Increased lymph node yield indicates improved survival in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. Cancer Med. 2019 Aug;8(10):4615-4625. doi: 10.1002/cam4.2372. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31250569; PMCID: PMC6712464.

Willaert W, Mareel M, Van De Putte D, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P, Ceelen W. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. Cancer Treat Rev. 2014 Apr;40(3):405-13. Doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.013. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24126120.

Wittekind C, Brierley JD, Lee A, van Eycken E. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use (5th ed). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2019.

Wu Q, Zhang Z, Chen Y, Chang J, Jiang Y, Zhu D, Wei Y. Impact of Inadequate Number of Lymph Nodes Examined on Survival in Stage II Colon Cancer. Front Oncol. 2021 Sep 20;11:736678. doi: 10.3389/fonc.2021.736678. PMID: 34616683; PMCID: PMC8489731.

Xu Z, Berho ME, Becerra AZ, Aquina CT, Hensley BJ, Arsalanizadeh R, Noyes K, Monson JRT, Fleming FJ. Lymph node yield is an independent predictor of survival in rectal cancer regardless of receipt of neoadjuvant therapy. J Clin Pathol. 2017 Jul;70(7):584-592. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203995. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27932667.

Yantiss RK. Persistent Problems in Colorectal Cancer Reporting. Surg Pathol Clin. 2017 Dec;10(4):961-976. doi: 10.1016/j.path.2017.07.010. PMID: 29103542.

Yahya JB, Herzig DO, Farrell MJ, Degnin CR, Chen Y, Holland J, et al. Does a fine line exist between regional and metastatic pelvic lymph nodes in rectal cancer-striking discordance between national guidelines and treatment recommendations by US radiation oncologists. J Gastrointest Oncol. 2018 Jun;9(3):441-447. doi:10.21037/jgo.2018.02.05. PMID: 29998009; PMCID: PMC6006036.

Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Yamaguchi K, Hirabayashi Y, Kitano S. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2001 May;8(4):300-4. doi: 10.1007/s10434-001-0300-5. PMID: 11352302.

Yeo CS, Syn N, Liu H, Fong SS. A lower cut-off for lymph node harvest predicts for poorer overall survival after rectal surgery post neoadjuvant chemoradiotherapy. World J Surg Oncol. 2020 Mar 20;18(1):58. doi: 10.1186/s12957-020-01833-8. PMID: 32197615; PMCID: PMC7085151.

Zhang C, Zhang L, Xu T, Xue R, Yu L, Zhu Y, et al. Mapping the spreading routes of lymphatic metastases in human colorectal cancer. Nat Commun. 2020 Apr 24;11(1):1993. doi: 10.1038/s41467-020-15886-6. PMID: 32332722; PMCID: PMC7181746.

Bijlagen bij module 4.5

Evidencetabellen
Niet van toepassing.

Exclusietabel
Niet van toepassing.

Zoekverantwoording
Niet van toepassing.

Module 4.7 Histologische riscofactoren bij T1 CRC

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Welke histologische risicofactoren hebben een onafhankelijke voorspellende waarde op het krijgen van een recidief na een lokale excisie van een pT1 colorectaal carcinoom (CRC)?
De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke histologische risicofactoren zijn geassocieerd met lymfekliermetastasen bij patiënten met pT1 CRC in een gesteelde of sessiele poliep?
- Welke histologische risicofactoren zijn geassocieerd met intramuraal recidief bij patiënten met pT1 CRC in een gesteelde of sessiele poliep?

Introductie

Na een lokale excisie van een pT1 colorectaal carcinoom (CRC) bestaat er een risico op recidief carcinoom, welke is onder te verdelen in lokaal intramuraal residu/recidief, lymfekliermetastasen en afstandsmetastasen. Er zijn meerdere factoren bekend die van invloed zijn op de kans op een recidief. Dit betreft morfologie van de poliep (gesteeld versus niet-gesteeld), locatie (rectum versus colon), leeftijd en histologische factoren. Voor de klinische besluitvorming ten aanzien van (vervolg)behandeling zijn histologische risicofactoren die voorspellend zijn voor de aanwezigheid van lymfekliermetastasen belangrijk, waarbij er behoefte is aan eenduidige selectie en definitie voor de dagelijkse praktijk. Het risico op intramuraal recidief is minder goed onderzocht, maar kan als aparte entiteit klinische consequenties hebben ondanks grote overlap met de histologische risicofactoren voor lymfekliermetastasen. Afstandsmetastasen kunnen voorkomen bij pT1, maar bepalen niet de aanvullende behandeling, en separaat hiermee geassocieerde histologische risicofactoren zullen daarom niet in deze module besproken worden.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten:

- Proportie lymfekliermetastasen.
- Proportie lokaal intramuraal recidief.

PICO(s)

PICO 1a prognostische waarde histologische risicofactoren voor lymfekliermetastasen bij gesteelde pT1 CRC?

P: patiënten met pT1 colorectaal carcinoom;
I: aanwezigheid van slechte differentiatiegraad, (lymf-)angioinvasie, diepe invasie (Haggit 4), hooggradige budding (Bd2-Bd3), m. mucosae type B, positief snijvlak, slecht gedifferentieerde clusters (PDC);
C: afwezigheid van risicofactor(en);
O: lymfekliermetastasen.

PICO 1b prognostische waarde histologische risicofactoren voor lymfekliermetastasen bij niet-gesteelde pT1 CRC?

P: patiënten met pT1 colorectaal carcinoom;
I: aanwezigheid van slechte differentiatiegraad, (lymf-)angioinvasie, diepe invasie (Kikuchi SM2-Sm3/> 1000 µm invasie), hooggradige budding (Bd2-Bd3), m. mucosae type B, positief snijvlak, slecht gedifferentieerde clusters (PDC);
C: afwezigheid van risicofactor(en);

O: lymfekliermetastasen.

PICO 2a prognostische waarde histologische risicofactoren voor intramuraal recidief bij gesteelde pT1 CRC?

P: patiënten met pT1 colorectaal carcinoom;
I: aanwezigheid van slechte differentiatiegraad, (lymf-)angioinvasie, diepe invasie (Haggit 4), hooggradige budding (Bd2-Bd3), m. mucosae type B, positief snijvlak, slecht gedifferentieerde clusters (PDC);
C: afwezigheid van risicofactor(en);
O: lokaal intramuraal recidief.

PICO 2b prognostische waarde histologische risicofactoren voor intramuraal recidief bij niet-gesteelde pT1 CRC?

P: patiënten met pT1 colorectaal carcinoom;
I: aanwezigheid van slechte differentiatiegraad, (lymf-)angioinvasie, diepe invasie (Kikuchi SM2-Sm3/> 1000 µm invasie), hooggradige budding (Bd2-Bd3), m. mucosae type B, positief snijvlak, slecht gedifferentieerde clusters (PDC);
C: afwezigheid van risicofactor(en);
O: lokaal intramuraal recidief.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De verschillende richtlijnen houden overwegend dezelfde risicofactoren aan voor het bepalen van het risico op lymfekliermetastasen en lokaal intramuraal recidief. Alhoewel de gebruikte definitie, dan wel de benadering kan verschillen.

Tabel 4.7.1 Overzicht van de geselecteerde histologische risicofactoren binnen de verschillende internationale richtlijnen

Risicofactor	ASGE	ESGE	ESMO	APCGBI	JSCCR	NCCN
(Lymf-)angioinvasie	X	X	X	X	X	X
Hooggradige tumor budding (Bd2-Bd3)	X	X	X	X	X	X
Diepe submucosale invasie (≥ 1000 µm/Haggit 4%)	X	X		X*	X	
Slechte differentiatiegraad	X	X	X	X	X	X
Mucineuze differentiatie**					X	
Resectie marge <1 mm	X	X		X		X#
Resectie marge*			X		X	

Legenda:
ASGE; American society of Gastrointestinal Endoscopy (Shaukat 2020)
ESGE; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (Ferlitsch 2017)
ESMO; European Society of Medical Oncology (Argiles 2020)
APCGBI; The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (Williams, Pullan et al. 2013)
JSCCR; Japanese Society of cancer of the colon and rectum (Hashiguchi, Muro et al. 2020)
NCCN; National Comprehensive Cancer Network (Benson, Venook et al. 2021)
 # De NCCN geeft aan dat er voor een positieve resectiemarge meerdere definities worden gegeven, zonder dat zij zich uitspreekt voor een specifieke definitie.
***geen tumorcellen in het gecauteriseerde gebied van de resectiemarge**
****mucineuze differentiatie wordt alleen in de JSCCR richtlijn gelijkgesteld aan slechte differentiatie.**
%Haggit classificatie betreft alleen voor gesteelde poliepen.

Slechte differentiatie en (lymf-)angioinvasie

In alle richtlijnen wordt slechte differentiatie (G3) en (lymf-)angioinvasie meegenomen als risicofactor voor lymfekliermetastasen. De ESMO, ESGE, ASGE, NCCN, ASCO nemen G3 differentiatie mee als risicofactor. Zegelringcelcarcinoom wordt ook als G3 beschouwd, maar alleen de JSCCR beschouwt mucineus carcinoom ook als G3.

De prognostische waarde van invasiediepte
Er zijn verschillende methodes om invasiediepte te bepalen, afhankelijk van de vorm van de poliep en de aanwezigheid van m. mucosae en m. propria. In de JSCCR, ESGE en ASGE richtlijn is diepe submucosale invasie (≥ 1000 µm van de m. mucosae) opgenomen als risicofactor voor lymfekliermetastasen bij niet-gesteelde poliepen. De ESMO richtlijn voor coloncarcinoom, en de ASCO en NCCN richtlijnen nemen diepte van invasie daarentegen niet mee als risicofactor. De ESMO richtlijn voor rectumcarcinoom en de APCGBI beschouwen alleen Sm3 (volgens Kikuchi) als risicofactor voor lymfekliermetastasen. Alle richtlijn beschouwen alleen Haggitt 4 als een teken van diepe invasie.

De prognostische waarde van tumor budding
Tumor budding is opgenomen in alle internationale richtlijnen. De meeste richtlijnen raden aan tumor budding te bepalen volgens de definitie van de International Tumor budding Consensus Conference (ITBCC).

De prognostische waarde van status van de m. mucosae
Geen van de richtlijnen gebruikt de status van de m. mucosae als risicofactor.

De prognostische waarde van een positieve resectiemarge
De internationale richtlijnen verschillen in het gebruik van de definitie voor een positieve resectiemarge. De JSCCR en ESMO, beschouwen tumorcellen in de gecauteriseerde rand als een positieve resectiemarge. De ESGE, ASGE, NCCN en APCGBI beschouwen een marge < 1 mm als een positieve resectiemarge.

De prognostische waarde van slecht gedifferentieerde clusters
Geen van de internationale richtlijnen neemt slecht gedifferentieerde clusters (poorly differentiated clusters, PDC) mee als risicofactor voor lymfekliermetastasen of lokaal intramuraal recidief.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses
De waarde van de beschikbare meta-analyses wordt beperkt door gebruik van verschillende definities van histologische risicofactoren in de geincludeerde studies en de verschillen in combinaties van deze risicofactoren tussen de studies. Hierdoor worden gepoolde en multivariate analyses bemoeilijkt. Veel risicofactoren komen samen voor, waardaar het van groot belang is om juist de voorspellende waarde van risicofactoren te bepalen in een multivariabel model. Alle meta-analyses beperken zich tot de voorspelling van lymfekliermetastasen.

In een meta-analyse van Zwager et al.,[PMID 35436498] is specifiek gekeken naar de onafhankelijke voorspellende waarde van diepe submucosale invasie voor de aanwezigheid van lymfekliermetastasen. In 67 studies met 21.238 patiënten was diepe submucosale invasie geassocieerd met lymfekliermetastase (OR 2.58; 95%CI 2.10-3.18). Echter, in een multivariabele meta-analyse van 8 studies (3621 patiënten) waarin gebruik werd gemaakt van individuelepatiëntdata, bleek de voorspellende waarde van diepe submucosale invasie veel lager (OR 1.73; 95%CI 0.96-3.12). In de patiënten met alleen diepe submucosale invasie als risicofactor, was het risico op op lymfekliermetastase 2.6%.

In een meta-analyse van Dykstra, betreffende 60 studies met 13522 patiënten, waren diepe invasie > 1500 µm (OR 4.37, 95%CI 2.63 tot 7.25), (lymph-)angioinvasie (pooled OR 6.02, 95%CI 4.86 tot 7.47), vasculaire invasie (OR 2.47, (95%CI 2.01 tot 3.04), perineurale invasie (2.54, 95%CI 1.01 tot 6.37), slechte differentiatie (OR 3.61, 95%CI 2.82 tot 4.64), hooggradige tumor budding (OR 4.99, 95%CI 3.64 tot 6.85) en slecht gedifferentieerde clusters (OR 14.61, 95%CI 1.4

tot 152.6) significant geassocieerd met lymfekliermetastasen. De auteurs gaven zelf aan dat de individuele geincludeerde studies naar de onafhankelijke toegevoegde waarde van de histologische risicofactoren hebben gekeken, en dat ze derhalve geen uitspraken kunnen doen over het risico in aanwezigheid van meerdere risicofactoren.

Meest recente meta-analyse door Ebbehoj (2021) van 16 observationele studies met in totaal 10181 patiënten, vindt een associatie tussen (lymf-)angioinvasie (odds ratio (OR) 7.42; 95%CI 4.74 tot 11.58), tumor budding (OR 4.00; 95%CI 3.36 tot 4.76), invasiediepte, ≥ 1000 µm (OR 3.53; 95%CI 1.81 tot 6.90) of Sm2–3 (OR 2.12; 1.05 tot 4.28), slechte differentiatie (OR 3.75; 95%CI 1.95 tot 7.20), polypoid groeipatroon (OR 1.59; 95%CI 1.03 tot -2.46), en lokalisatie in het rectum (OR 1.36; 95%CI 1.11 tot 1.67) met lymfekliermetastasen. Het verschil tussen Sm1-2 versus Sm3 bleek niet significant in de sensitiviteits analyse (Ebbehoj, 2021).

De meta-analyse door Cappellesso vindt een hele sterke associatie tussen tumor budding en lymfekliermetastasen, wanneer tumor budding-positief vergeleken wordt met tumorbudding-negatief (OR 6.44, P < 0.0001) (Cappellesso, 2017). De associatie was nog significant na correctie voor confounders. De afkapwaardes voor negatief versus postief tussen de studies varieerden tussen wel of niet aanwezig, ≥ 5 buds en ≥ 10 buds.

De meta-analyse van Choi (2015), waarin 13 studies met 7066 patiënten werden bestudeerd, was slechte differentiatie, een invasiediepte van ≥ Sm2 of ≥ 1,000 µm (OR 3.0, 95%CI 1.36 tot 6.62), veneuze invasie (OR 2.7, 95%CI 1.95 tot 3.74), lymfvatinvasie (OR 6.91, 95%CI 5.4 tot 8.85), en tumor budding (OR 4.59, 95%CI 3.44 tot 6.13) geassocieerd met lymfekliermetastasen. In een subgroep analyse van patiënten die secundaire chirurgie hebben ondergaan na een lokale excisie, zijn (lymf-)angioinvasie en slechte differentiatie geassocieerd met lymfekliermetastasen (Choi, Jung, 2015).

In een meta-analyse door Wada (2015) was (lymf-)angioinvasie geidentificeerd met immunohistochemie onafhankelijk geassocieerd met lymfekliermetastasen in T1 CRC in drie van de vier studies. Slechts een van deze studies heeft (lymf-)angioinvasie op HE en met immunohistochemie vergeleken, waarbij alleen de laatste methode onafhankelijk geassocieerd was met lymfekliermetastasen (Wada, 2015).

Overwegingen
De beschikbare meta-analyses geven slechts informatie over de voorspelling van lymfekliermetastasen. Voor intramuraal recidief en afstandsmetastasen is niet tot nauwelijks literatuur beschikbaar.

Op basis van de meta-analyses is er voldoende bewijs voor het gebruik van (lymf-)angioinvasie (LVI), slechte differentiatie (G3), hooggradige tumor budding (Bd2-Bd3) als voorspellers voor lymfekliermetastasen. Gezien de bekende interobserver variatie voor de histologische beoordeling, en de variatie in de huidige gepubliceerde studies, is het belangrijk in Nederland een uniforme benadering na te streven. Om deze reden wordt in de overwegingen vooral ingegaan op de benadering en beoordeling van de individuele histologische risicofactoren.

De macroscopische morfologie is een endoscopische waarneming, en het histologische beeld kan worden vervormd door de wijze van endoscopische resectie en de fixatie. Derhalve wordt het onderscheid gesteeld versus niet-gesteeld gemaakt door de endoscopist, die dit op de aanvraag vermeldt.

Aanvullende opmerkingen bij slechte differentiatie

Slechte differentiatie wordt gediagnosticeerd bij 2,6% van pT1 colorectale adenocarcinomen in Nederland (Kuijpers, 2016). Differentiatiegraad bij adenocarcinomen geeft een aanduiding van de mate van klierbuisvorming. Traditioneel is er een onderverdeling in drie categorieën: goed, matig en slecht. Goed en matig gedifferentieerde adenocarcinomen worden gegroepeerd tot laaggradig en slecht gedifferentieerde adenocarcinomen (ook weinig gedifferentieerd genoemd) worden daarmee hooggradig genoemd. De aanwezigheid van slechte differentiatie kan variëren van een beperkte component tot een dominant beeld.

De afkapwaarde voor slechte differentiatie varieert in de verschillende edities van de WHO. - In de 2e editie van 1989 was de aanwezigheid van een slecht gedifferentieerde component ongeacht de hoeveelheid voldoende voor classificatie. Hierbij werd vermeld dat het invasieve front bij het graderen niet zou moeten worden meegenomen (Jass, 1989). In de 3e en 4e editie van respectievelijk 2000 en 2010 werd parallel aan de oude definitie beschreven dat bij een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom tenminste 50% van het carcinoom slechte differentiatie moest tonen (Hamilton, 2000; Bosman; 2010). Sinds de 5e editie is de 50% definitie niet meer aanwezig, alleen de oorspronkelijke definitie (Nagtegaal, 2019). Over een periode van 19 jaar was er dus geen uniforme methode om te graderen. Wat betreft de literatuur over pT1 adenocarcinomen, waar de differentiatiegraad als histopathologische parameter juist van belang is, is het regelmatig onduidelijk welke van de twee definities werd gehanteerd. In de literatuur wordt meestal het graderen op basis van percentage buisvorming gehanteerd volgens de eerdere versies van de WHO (goed (> 95%)/ matig (50% tot 95%) versus slecht (< 50%)/ ongedifferentieerd (geen buisvorming), vaak zonder nadere specificatie. In de studies waarin deze wel verder gespecificeerd wordt, is er tussen de studies die de WHO hebben gehanteerd ook variatie in de nadere specificatie van de methode (Ha, 2017; Han, 2018) (Oh, 2019).

Het risico op lymfekliermetastasen bij een evident slecht gedifferentieerde component kleiner dan 50% bij pT1 CRC is niet duidelijk. Dit scenario lijkt zeldzaam bij pT1 carcinomen gezien het laag aantal slecht gedifferentieerde pT1 CRC's in Nederland, en meer onderzoek is nodig om hierop een antwoord te kunnen geven. Binnen de werkgroep kon geen consensus verkregen worden over de klinische implicatie van een slecht gedifferentieerd component van minder dan 50% (niet predominant), waarbij dit daarom ter bespreking aan de lokale MDOs wordt overgelaten.

Aanvullende opmerkingen bij (lymf-)angioinvasie invasie
(Lymf-)angioinvasie (LVI) wordt gebruikt als overkoepelende term (synoniem: lymfovasculaire invasie). Hieronder vallen zowel invasie in kleinere bloedvaten en lymfvaten (=small vessel invasion) als veneuze invasie (=large vessel invasion). Voor de definitie voor kleine vaten wordt geadviseerd: kleine dunwandige vaten waarbij het onderscheid tussen lymfvaten en kleinere bloedvaten lastig of niet mogelijk is te maken. Daarom worden deze gegroepeerd onder de naam "invasie van de kleinere vaten". Meestal betreft dit lymfvatinvasie. Voor veneuze invasie wordt de volgende definitie aanbevolen: tumor in een met endotheel beklede ruimte/vat omgeven door glad spierwand of lamina elastica. Als de vene met tumorgroei gevuld wordt dan is het endotheel regelmatig niet meer aanwezig. Dan is veneuze invasie vooral met extra kleuringen aantoonbaar (elastica-kleuring en/of kleuring voor glad spierweefsel zoals bijvoorbeeld desmine of caldesmon-h).

Het gebruik van aanvullende immunohistochemische kleuringen wordt overwogen in diverse richtlijnen. Het betreft dan podoplanin/D2-40 voor lymfvatinvasie, CD31 of CD34 voor bloedvat invasie en Elastica of Victoria blue voor veneuze invasie. Het gebruik van deze kleuringen verlaagt de interobserver variabiliteit. Er is slechts een meta-analyse gebaseerd op 4 individuele studies die een voordeel laat zien van het gebruik van immunohistochemie voor de voorspelling van lymfekliermetastasen, in vergelijking met HE. Het is aangetoond dat de detectie van LVI

sterk stijgt bij een universele inzet van IHC (voor lymfatische invasie ging de detectie omhoog van 14.3% naar 35.7%)(Ervine, 2015). Het is echter onduidelijk of deze extra detectie van LVI via IHC een vergelijkbare voorspellende waarde heeft voor lymfekliermetastasen. Het wordt derhalve aanbevolen IHC in te zetten bij een verdenking op LVI op een HE coupe. De term "suspecte LVI" dient te worden vermeden. Het is beter in deze gevallen de LVI te bevestigen met IHC. Indien LVI niet wordt bevestigd in aanvullende kleuringen, dan zou ook LVI als negatief moeten worden beschouwd.

Aanvullende opmerkingen over tumor budding
Tijdens de International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC,2016) is internationaal consensus bereikt voor een evidence-based, gestandaardiseerd scoring systeem voor tumor budding welke gebruikt kan worden in internationale CRC richtlijnen en in de praktijk (Lugli, 2017). In pT1 CRC zijn Bd2 en Bd3 (respectievelijk 5 tot 9 buds en 10 of meer buds, geteld in 0,785 mm2; 1 bud is 1-4 cellen) geassocieerd met een verhoogd risico op lymfekliermetastasen. Er lijkt geen verschil te bestaan in het risico op lymfekliermetastasen voor Bd2 en Bd3 en daarvoor moeten zij beide als gelijkwaardige voorspellers worden beschouwd.

Aanvullende opmerkingen over diepe submucosale invasie
In de literatuur worden heterogene populaties (zowel gesteelde als niet-gesteeld poliepen) en verschillende meetmethodes met verschillende afkapwaardes gebruikt om invasiediepte in de submucosa in relatie met lymfekliermetastasen te bepalen (Beaton, 2013; Bosch, 2013). Wanneer een relatie wordt gevonden, is deze meestal niet onafhankelijk van andere risicofactoren (Yasue, 2019; Ronnow, 2020) (Nakadoi, 2012; Suh, 2012; Kim, 2016; Shin, 2018; Haasnoot, 2020).

Invasiediepte in niet-gesteelde poliepen
Invasiediepte >= 1000 µm of Sm2-3 in niet-gesteelde poliepen wordt vaak vermeld als een risicofactor voor het hebben van lymfekliermetastasen. Echter is er onvoldoende bewijs dat een invasiediepte van meer of gelijk aan 1000 µm (1 mm) of Sm2-3 een onafhankelijke risicofactor is voor lymfekliermetastasen als dit wordt beoordeeld in combinatie met LVI, hooggradige tumor budding en slechte differentiatie. Op zijn minst is diepe submucosale invasie een zwakke voorspeller welke gepaard gaat met een risico variërend tussen de 1.3 en 3% (Yasue, 2019; Ronnow, 2020) (Nakadoi, 2012; Suh, 2012; Kim, 2016; Shin, 2018; Haasnoot, 2020). De aanwezigheid van alleen diepe submucosale invasie speelt geen rol in het besluit tot een complementerende resectie, maar kan wel leiden tot een aanpassing in de surveillance strategie in het rectum. Derhalve wordt toch aangeraden de diepte van invasie uit te drukken in mm volgens Ueno (Wang, 2015) indien de m. propria afwezig is. Of in Sm1-2-3 volgens Kudo, indien de m. propria aanwezig is het preparaat.

Invasiediepte in gesteelde poliepen
T1 CRC's in gesteelde poliepen met een submucosale invasie beperkt tot de kop van de poliep of Haggitt level 1 en 2, hebben een laag risico voor lymfekliermetastasen.

Er kan geen aanbeveling worden gedaan voor T1 CRC's met submucosale invasiediepte Haggitt level 3. Een Haggitt level 4 geeft een verhoogd risico op lymfekliermetastasen.

Aanvullende opmerkingen bij de status van de m. mucosae
Er is nog onvoldoende bewijs dat de status van de m. mucosae gerelateerd is aan lymfekliermetastasen. Verder onderzoek is nodig om de rol van de status van de m. mucosae ten aanzien van de voorspelling van lymfekliermetastasen bij T1 CRC's in de klinische setting te valideren en implementeren. Aangezien een risicopredictiemodel specifiek voor gesteelde

poliepen gebruik maakt van de status van de m. mucosae kan deze op indicatie worden aangevraagd (Backes, 2018).

Aanvullende opmerkingen bij vrije resectiemarge in relatie tot lokaal intramuraal recidief
Solide bewijs betreffende de vereiste tumor vrije marge is gelimiteerd. Er is slechts een studie die naar verschillende tumorvrije marges heeft gekeken en deze met elkaar heeft vergeleken (0,1 tot 1 mm en > 1 mm) (Naqvi, 2012). In deze studie (65 T1 CRC's) wordt geconcludeerd dat een tumorvrije marge, ongeacht de afstand, beschouwd kan worden als laag risico waarbij er kan worden volstaan met een lokale excisie.

Meerdere studies waarbij aangetoond wordt dat een R0 resectie (met verschillende definities) geassocieerd is met een betere uitkomst hebben methodologische beperkingen en nemen geen andere risicofactoren mee in hun analyses (Borschitz, 2006; Chan, 2013) (Cooper, 1983; Gopaul, 2004) (Volk, 1995) (Ueno, 2004).

In alle studies die wel hebben gecorrigeerd voor de aanwezigheid van andere histologische risicofactoren bevestigen de goede uitkomsten na R0 resectie in de groep zonder risicofactoren (Coverlizza, 1989; Netzer, 1997; Heintz, 1998) (Rossini, 1988; Sugihara, 1989; Netzer, 1998; Nakada, 2008; Choi, 2009).

In een studie van Gijsbers (2022) met 171 pT1 CRC's met een tumorvrije resectiemarge tussen de 0,1 en 1 mm in afwezigheid van LVI, hooggradige tumor budding en slechte differentiatie bleek het risico op lokaal intramuraal recidief even groot als in de groep met een resectiemarge > 1 mm (n=351). Er zijn in de literatuur onvoldoende aanwijzingen dat het aanhouden van een grotere veiligheidsmarge (≥ 1 of ≥ 2 mm) in plaats van tumorvrije marge van > 0mm (0,1 mm->) van meerwaarde is bij het voorspellen van een slechte uitkomst (residuale/recidief ziekte en/of lymfekliermetastasen) bij een lokaal verwijderde laag risico T1 CRC (geen vaso-invasie of slechte differentiatiegraad). Om deze reden wordt een marge > 0,1 mm geadviseerd.

De resectiemarge kan ook onbeoordeelbaar zijn ten gevolge van cauterisatie-artefacten of mechanische beschadiging. Het is belangrijk dat dit als zodanig wordt beschreven.

Aanvullende opmerkingen bij slecht gedifferentieerde clusters
Slecht gedifferentieerde clusters (poorly differentiated clusters, PDC) zijn clusters van 5 of meer tumorcellen (tumor buds zijn 1 tot 4 cellen). Zes studies tonen aan dat de aanwezigheid van PDC's een onafhankelijk voorspellende waarde heeft voor lymfekliermetastasen naast LVI, hooggradige tumor budding en slechte differentiatie (Barresi, 2014; Ueno, 2014; Yim, 2017; Patel, 2019; Pai, 2021). Voor pT1 CRC's is de afkapwaarde ≥ 5 clusters in een x20 objective lens (0.785 mm^2). PDC 2/3 (Ueno, 2014). Voor PDC is ook het gebruik van 3 gradaties vermeld, maar voor pT1 CRC's worden PDC1 vergeleken met PDC2/PDC3. Slecht gedifferentieerde clusters worden nu gebruikt in het voorspelmodel voor de gesteelde T1 CRC's. (Backes, 2018). Mogelijk kan het bepalen van PDC's toegevoegde waarde hebben in gevallen waarin de tumor budding als intermediar wordt gescoord in de omgeving van veel actieve ontsteking.

Onbeoordeelbare risicofactoren
Voor een goede stratificatie van de risicofactoren is het belangrijk dat alle risicofactoren worden beoordeeld in het lokale excisiepreparaat. Het adagium dat er bij ≥ 1 risicofactoren reeds een indicatie bestaat voor een complementerende resectie is verlaten (module 5.2 en 6.2). Dit geldt in het bijzonder voor R1/Rx pT1 CRC's waarbij kan worden overwogen een aanvullende littekenexcisie te verrichten in plaats van complementerende chirurgie. Indien door fragmentatie, of door thermische-, en mechanische beschadiging de risicofactoren niet betrouwbaar zijn te beoordelen dient dit in het verslag te worden vermeld. Het valt aan te

bevelen in die gevallen een tweede onafhankelijke beoordeling (intern of extern) te laten plaatsvinden.

Interobserver variatie van histologische parameters
Een studie door Harris (2008) laat zien dat wanneer HE coupes van stadium I en II CRC at random worden beoordeeld door 6 verschillende pathologen, de kappa voor invasie in kleine en grotere vaten respectievelijk 0,28 en 0,18 zijn. De kappa verbeterde alleen gering met het gebruik van immunohistochemische kleuringen (CD31 or D2-40) voor het detecteren van invasie in grotere vaten tot een kappa van 0.4 (Harris, 2008).

Ueno (2014) beschreef een interobserver agreement tussen beoordelaars van verschillende instituten van moderate (kappa 0.48) voor de differentiatiegraad, en fair voor (lymf-)angioinvasie en tumor budding in T1 CRC's (kappa 0.33 and 0.29) (Ueno, 2014). In een studie van Davenpoort (2016) werden HE coupes van 56 cases beoordeeld door 4 GE expertpathologen participerend in de Britse darmkanker screening programma, met hierbij kappa's variërend tussen 0,15 voor de Haggitt level (poor agreement) tot 0,35 voor (lymf-)angioinvasie (fair agreement) en 0,44 voor tumor budding (moderate agreement) (Davenport, 2016). In een Nederlands Cohort van T1 CRC gevonden in de screening, bleek bij revisie van pT1 CRC's door een panel dat 44/83 (53%) een discrepantie vertoonde met het originele verslag, met mogelijk een impact op de behandeling in 30% (Smits, 2021). Daarnaast is er ook een significante variatie in de beoordeling binnen verschillende expert panels aangetoond (Backes, 2017). Het is derhalve belangrijk dat bij de beoordeling van de individuele histologische risicofactoren de onzekerheid hierover in rekenschap wordt genomen, zeker als deze beoordeling belangrijke consequenties heeft voor het te kiezen beleid. Het is derhalve raadzaam bij twijfel of een moeilijke beoordeling, een tweede onafhankelijke beoordeling te laten verrichten (intern of extern) als dit behandelconsequenties heeft (enige risicofactor, littekenexcisie et cetera). Wanneer er (na double reading) enige twijfel blijft bestaan over de aan- of afwezigheid van risico kenmerken, dient een second opinion te worden overwogen.

Aanbevelingen

Maak voor het stratificeren van risico op recidief een onderscheid tussen gesteelde en niet-gesteelde poliepen met daarin een pT1 CRC, en vermeldt de macroscopische morfologie van de poliep (gesteeld of niet gesteeld) in de pathologie aanvraag.

Gebruik voor het stratificeren van het risico op lymfekliermetastasen na een lokale excisie van een pT1 CRC de aanwezigheid van de volgende histologische risicofactoren:
- Slechte (hooggradige) differentiatie (G3).
- (Lymf-)angioinvasie.
- Hooggradige tumor budding (Bd2-Bd3).
- Haggitt level 4 voor gesteelde pT1.

Beschouw een positief (R1) of onbeoordeelbaar (Rx) resectievlak als een risicofactor op intramuraal recidief.

Beschouw (lymf-)angioinvasie als positief indien invasie van tumorcellen in vaten inclusief lymfvaten en/of bloedvaten wordt waargenomen.

Vermeld de aan- of afwezigheid van invasie in kleinere vaten (zowel lymfvat als bloedvat) en aan- of afwezigheid van veneuze invasie (= invasie van tumorcellen in grotere bloedvat omgeven door een spierlaag dan wel lamina elastica) in een pT1 CRC apart.

Gebruik aanvullende kleuringen bij twijfel tussen lymfvatinvasie en retractieartefacten of bij twijfel over de aanwezigheid van veneuze invasie.

Scoor tumor budding zoals beschreven in de aanbeveling van de internationale tumor budding consensus conferentie (ITBCC).

Meet wanneer mogelijk in endoscopische resectiepreparaten van niet-gesteelde poliepen zonder m. propria de absolute invasiediepte vanaf de muscularis mucosae. Als deze niet aanwezig is, meet de diepste doorgroei vanaf de oppervlakte.

Overweeg de aanwezigheid van slecht gedifferentieerde clusters (PDC's) te beoordelen bij intermediair tumor budding (Bd2) en de aanwezigheid van veel ontsteking in het invasieve front. Gebruik hiervoor de classificatie door Ueno (2014).

Beschouw een resectievlak positief wanneer de resectiemarge < 0,1 mm is. Definieer de resectiemarge als onbeoordeelbaar indien door thermische of mechanische beschadiging de beoordeling niet mogelijk is.

Literatuur

Akishima-Fukasawa Y, Ishikawa Y, Akasaka Y, Uzuki M, Inomata N, Yokoo T, Ishii R, Shimokawa R, Mukai K, Kiguchi H, Suzuki K, Fujiwara M, Ogata K, Niino H, Sugiura H, Ichinose A, Kuroda Y, Kuroda D, Ishii T. Histopathological predictors of regional lymph node metastasis at the invasive front in early colorectal cancer. Histopathology. 2011 Sep;59(3):470-81. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03964.x. PMID: 22034887.

Backes Y, Elias SG, Groen JN, Schwartz MP, Wolfhagen FHJ, Geesing JMJ, Ter Borg F, van Bergeijk J, Spanier BWM, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Kessels K, Seldenrijk CA, Raicu MG, Drillenburg P, Milne AN, Kerkhof M, Seerden TCJ, Siersema PD, Vleggaar FP, Offerhaus GJA, Lacle MM, Moons LMG; Dutch T1 CRC Working Group. Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. Gastroenterology. 2018 May;154(6):1647-1659. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.023. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29366842.

Barel F, Cariou M, Saliou P, Kermarrec T, Auffret A, Samaison L, Bourhis A, Badic B, Jézéquel J, Cholet F, Bail JP, Marcorelles P, Nousbaum JB, Robaszkiewicz M, Doucet L, Uguen A. Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extra-nodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer. Sci Rep. 2019 Jun 6;9(1):8342. doi: 10.1038/s41598-019-44894-w. PMID: 31171832; PMCID: PMC6554401.

Bayar S, Saxena R, Emir B, Salem RR. Venous invasion may predict lymph node metastasis in early rectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2002 Jun;28(4):413-7. doi: 10.1053/ejso.2002.1254. PMID: 12099652.

Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. Colorectal Dis. 2013 Jul;15(7):788-97. doi: 10.1111/codi.12129. PMID: 23331927.

Berg KB, Telford JJ, Gentile L, Schaeffer DF. Re-examining the 1-mm margin and submucosal depth of invasion: a review of 216 malignant colorectal polyps. Virchows Arch. 2020 Jun;476(6):863-870. doi: 10.1007/s00428-019-02711-9. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31915959.

Borschitz T, Heintz A, Junginger T. The influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised pT1 rectal carcinomas: results of local excision (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation. Dis Colon Rectum. 2006 Oct;49(10):1492-506; discussion 1500-5. doi: 10.1007/s10350-006-0587-1. PMID: 16897336.

Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy. 2013 Oct;45(10):827-34. doi: 10.1055/s-0033-1344238. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23884793.

Burgart LJ, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, Hill KA, Jessup J, Kakkar S, Krasinskas A, Washington MK. Protocol for the Examination of Excisional Biopsy Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. College of American Pathologists. Version: Colon and Rectum Biopsy 4.1.0.0. Protocol Posting Date: February 2020.

Cappellesso R, Luchini C, Veronese N, Lo Mele M, Rosa-Rizzotto E, Guido E, De Lazzari F, Pilati P, Farinati F, Realdon S, Solmi M, Fassan M, Rugge M. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. Hum Pathol. 2017 Jul;65:62-70. doi: 10.1016/j.humpath.2017.04.013. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28438617.

Chan SM, Chiu PW, Hon SF, Lo AW, Ng SS. Controversies on the treatment strategy for rectal submucosal cancer: case series and review of the literature. Dig Endosc. 2013 May;25 Suppl 2:2-5. doi: 10.1111/den.12101. PMID: 23617640.

Chang HC, Huang SC, Chen JS, Tang R, Changchien CR, Chiang JM, Yeh CY, Hsieh PS, Tsai WS, Hung HY, You JF. Risk factors for lymph node metastasis in pT1 and pT2 rectal cancer: a single-institute experience in 943 patients and literature review. Ann Surg Oncol. 2012 Aug;19(8):2477-84. doi: 10.1245/s10434-012-2303-9. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22396007.

Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. Dis Colon Rectum. 2009 Mar;52(3):438-45. doi: 10.1007/DCR.0b013e318197e37f. PMID: 19333043.

Choi JY, Jung SA, Shim KN, Cho WY, Keum B, Byeon JS, Huh KC, Jang BI, Chang DK, Jung HY, Kong KA; Korean ESD Study Group. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. J Korean Med Sci. 2015 Apr;30(4):398-406. doi: 10.3346/jkms.2015.30.4.398. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25829807; PMCID: PMC4366960.

Choi PW, Yu CS, Jang SJ, Jung SH, Kim HC, Kim JC. Risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. World J Surg. 2008 Sep;32(9):2089-94. doi: 10.1007/s00268-008-9628-3. Epub 2008 Jun 14. PMID: 18553050.

Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. Am J Surg Pathol. 1983 Oct;7(7):613-23. doi: 10.1097/00000478-198310000-00002. PMID: 6638257.

Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Rickert RR, Silverman JF, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. Gastroenterology. 1995 Jun;108(6):1657-65. doi: 10.1016/0016-5085(95)90126-4. PMID: 7768369.

Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. Cancer. 1989 Nov 1;64(9):1937-47. doi: 10.1002/1097-0142(19891101)64:9<1937::aid-cncr2820640929>3.0.co;2-x. PMID: 2477139.

Ebbehøj AL, Jørgensen LN, Krarup PM, Smith HG. Histopathological risk factors for lymph node metastases in T1 colorectal cancer: meta-analysis. Br J Surg. 2021 Jul 23;108(7):769-776. doi: 10.1093/bjs/znab168. PMID: 34244752.

Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2017 Mar;49(3):270-297. doi: 10.1055/s-0043-102569. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28212588.

Gijsbers KM, van der Schee L, van Veen T, et al. Impact of ≥ 0.1-mm free resection margins on local intramural residual cancer after local excision of T1 colorectal cancer. Endosc Int Open 2022;10:E282–290. doi: 10.1055/a-1736-6960

Gopaul D, Belliveau P, Vuong T, Trudel J, Vasilevsky CA, Corns R, Gordon PH. Outcome of local excision of rectal carcinoma. Dis Colon Rectum. 2004 Nov;47(11):1780-8. doi: 10.1007/s10350-004-0678-9. PMID: 15622569.

Ha RK, Han KS, Sohn DK, Kim BC, Hong CW, Chang HJ, Hyun JH, Kim MJ, Park SC, Oh JH. Histopathologic risk factors for lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer. Ann Surg Treat Res. 2017 Nov;93(5):266-271. doi: 10.4174/astr.2017.93.5.266. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29184880; PMCID: PMC5694718.

Han J, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Predictive Factors for Lymph Node Metastasis in Submucosal Invasive Colorectal Carcinoma: A New Proposal of Depth of Invasion for Radical Surgery. World J Surg. 2018 Aug;42(8):2635-2641. doi: 10.1007/s00268-018-4482-4. PMID: 29352338.

Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2020 Jan;25(1):1-42. doi: 10.1007/s10147-019-01485-z. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31203527; PMCID: PMC6946738.

Heintz A, Mörschel M, Junginger T. Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. Surg Endosc. 1998 Sep;12(9):1145-8. doi: 10.1007/s004649900802. PMID: 9716769.

Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. J Gastrointest Surg. 2010 Jul;14(7):1074-80. doi: 10.1007/s11605-010-1206-y. Epub 2010 Apr 30. PMID: 20431977.

Ishii M, Ota M, Saito S, Kinugasa Y, Akamoto S, Ito I. Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2009 Sep;24(9):1069-74. doi: 10.1007/s00384-009-0699-x. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19387662

Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, Nemoto T, Fujimori T, Iwashita A, Ajioka Y, Ochiai A, Ishiguro S, Shimoda T, Mochizuki H, Kato Y, Watanabe H, Koike M, Sugihara K. A three-tier classification system based on the depth of submucosal

invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. Mod Pathol. 2015 Jun;28(6):872-9. doi: 10.1038/modpathol.2015.36. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25720321.

Kudo SE, Ichimasa K, Villard B, Mori Y, Misawa M, Saito S, Hotta K, Saito Y, Matsuda T, Yamada K, Mitani T, Ohtsuka K, Chino A, Ide D, Imai K, Kishida Y, Nakamura K, Saiki Y, Tanaka M, Hoteya S, Yamashita S, Kinugasa Y, Fukuda M, Kudo T, Miyachi H, Ishida F, Itoh H, Oda M, Mori K. Artificial Intelligence System to Determine Risk of T1 Colorectal Cancer Metastasis to Lymph Node. Gastroenterology. 2021 Mar;160(4):1075-1084.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.027. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979355.

Kuijpers CC, Sluijter CE, von der Thüsen JH, Grünberg K, van Oijen MG, van Diest PJ, Jiwa M, Nagtegaal ID, Overbeek LI, Willems SM. Interlaboratory Variability in the Histologic Grading of Colorectal Adenocarcinomas in a Nationwide Cohort. Am J Surg Pathol. 2016 Aug;40(8):1100-8. doi: 10.1097/PAS.0000000000000636. PMID: 26975039.

Lee SJ, Kim A, Kim YK, Park WY, Kim HS, Jo HJ, Oh N, Song GA, Park DY. The significance of tumor budding in T1 colorectal carcinoma: the most reliable predictor of lymph node metastasis especially in endoscopically resected T1 colorectal carcinoma. Hum Pathol. 2018 Aug;78:8-17. doi: 10.1016/j.humpath.2018.02.001. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29447923.

Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, El Zimaity H, Fléjou JF, Hansen TP, Hartmann A, Kakar S, Langner C, Nagtegaal I, Puppa G, Riddell R, Ristimäki A, Sheahan K, Smyrk T, Sugihara K, Terris B, Ueno H, Vieth M, Zlobec I, Quirke P. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol. 2017 Sep;30(9):1299-1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46. Epub 2017 May 26. PMID: 28548122.

Miyachi H, Kudo SE, Ichimasa K, Hisayuki T, Oikawa H, Matsudaira S, Kouyama Y, Kimura YJ, Misawa M, Mori Y, Ogata N, Kudo T, Kodama K, Hayashi T, Wakamura K, Katagiri A, Baba T, Hidaka E, Ishida F, Kohashi K, Hamatani S. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun;31(6):1126-32. doi: 10.1111/jgh.13257. PMID: 26641025.

Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2013 Aug;27(8):2692-703. doi: 10.1007/s00464-013-2835-5. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23392988.

Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2002 Feb;45(2):200-6. doi: 10.1007/s10350-004-6147-7. PMID: 11852333.

Nakada I, Tabuchi T, Nakachi T, Shimazaki J, Konishi S, Katano M, Ubukata H, Goto Y, Watanabe Y, Tabuchi T. Histological factors contributing to a high risk of recurrence of submucosal invasive cancer (pT1) of the colon and rectum after endoscopic therapy. Surg Today. 2008;38(8):675-8. doi: 10.1007/s00595-007-3701-7. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18668308.

Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, Terasaki M, Takata S, Oka S, Yoshida S, Arihiro K, Chayama K. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jun;27(6):1057-62. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07041.x. PMID: 22142484.

Naqvi S, Burroughs S, Chave HS, Branagan G. Management of colorectal polyp cancers. Ann R Coll Surg Engl. 2012 Nov;94(8):574-8. doi: 10.1308/003588412X13373405387771. PMID: 23131228; PMCID: PMC3954284.

Netzer P, Binek J, Hammer B, Lange J, Schmassmann A. Significance of histologic criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps and polypectomy. Scand J Gastroenterol. 1997 Sep;32(9):910-6. doi: 10.3109/00365529709011201. PMID: 9299670.

Netzer P, Forster C, Biral R, Ruchti C, Neuweiler J, Stauffer E, Schönegg R, Maurer C, Hüsler J, Halter F, Schmassmann A. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. Gut. 1998 Nov;43(5):669-74. doi: 10.1136/gut.43.5.669. PMID: 9824349; PMCID: PMC1727330.

Oh JR, Park B, Lee S, Han KS, Youk EG, Lee DH, Kim DS, Lee DS, Hong CW, Kim BC, Kim B, Kim MJ, Park SC, Sohn DK, Chang HJ, Oh JH. Nomogram Development and External Validation for Predicting the Risk of Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer. Cancer Res Treat. 2019 Oct;51(4):1275-1284. doi: 10.4143/crt.2018.569. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30653743; PMCID: PMC6790837.

Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple L, Sugihara K, Paty PB. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. J Gastrointest Surg. 2004 Dec;8(8):1032-9; discussion 1039-40. doi: 10.1016/j.gassur.2004.09.038. PMID: 15585391.

Pai RK, Cheng YW, Jakubowski MA, Shadrach BL, Plesec TP, Pai RK. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. Mod Pathol. 2017 Jan;30(1):113-122. doi: 10.1038/modpathol.2016.166. Epub 2016 Oct 7. Erratum in: Mod Pathol. 2017 Mar;30(3):469. PMID: 27713420.

Rönnow CF, Arthursson V, Toth E, Krarup PM, Syk I, Thorlacius H. Lymphovascular Infiltration, Not Depth of Invasion, is the Critical Risk Factor of Metastases in Early Colorectal Cancer: Retrospective Population-based Cohort Study on Prospectively Collected Data, Including Validation. Ann Surg. 2020 Mar 13. doi: 10.1097/SLA.0000000000003854. Epub ahead of print. PMID: 32187031.

Rossini FP, Ferrari A, Coverlizza S, Spandre M, Risio M, Gemme C, Cavallero M. Large bowel adenomas containing carcinoma--a diagnostic and therapeutic approach. Int J Colorectal Dis. 1988 Mar;3(1):47-52. doi: 10.1007/BF01649684. PMID: 3361224.

Sugihara K, Muto T, Morioka Y. Management of patients with invasive carcinoma removed by colonoscopic polypectomy. Dis Colon Rectum. 1989 Oct;32(10):829-34. doi: 10.1007/BF02554549. PMID: 2791766.

Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Lefor AT, Yasuda Y. Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. Am J Surg Pathol. 2009 Nov;33(11):1601-7. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ae29d6. PMID: 19574884.

Tanaka S, Haruma K, Teixeira CR, Tatsuta S, Ohtsu N, Hiraga Y, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Shimamoto F. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. J Gastroenterol. 1995 Dec;30(6):710-7. doi: 10.1007/BF02349636. PMID: 8963387.

Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. Mod Pathol. 2010 Aug;23(8):1068-72. doi: 10.1038/modpathol.2010.88. Epub 2010 May 14. PMID: 20473277.

Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum. 2005 Jan;48(1):92-100. doi: 10.1007/s10350-004-0751-4. PMID: 15690664.

Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology. 2004 Aug;127(2):385-94. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.022. PMID: 15300569.

Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo SE, Tanaka M, Akagi Y, Suto T, Nagata S, Matsuda K, Komori K, Yoshimatsu K, Tomita Y, Yokoyama S, Shinto E, Nakamura T, Sugihara K. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. J Gastroenterol. 2014 Sep;49(9):1314-23. doi: 10.1007/s00535-013-0881-3. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24065123.

Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Carey WD, Fazio VW. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. Gastroenterology. 1995 Dec;109(6):1801-7. doi: 10.1016/0016-5085(95)90746-7. PMID: 7498644.

Wada H, Shiozawa M, Katayama K, Okamoto N, Miyagi Y, Rino Y, Masuda M, Akaike M. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. J Gastroenterol. 2015 Jul;50(7):727-34. doi: 10.1007/s00535-015-1057-0. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25725617.

Wada H, Shiozawa M, Sugano N, Morinaga S, Rino Y, Masuda M, Akaike M, Miyagi Y. Lymphatic invasion identified with D2-40 immunostaining as a risk factor of nodal metastasis in T1 colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2013 Dec;18(6):1025-31. doi: 10.1007/s10147-012-0490-9. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23114785.

Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J, Kitajima M. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. Hepatogastroenterology. 2004 Jul-Aug;51(58):998-1000. PMID: 15239233.

Yamauchi H, Togashi K, Kawamura YJ, Horie H, Sasaki J, Tsujinaka S, Yasuda Y, Konishi F. Pathological predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Surg Today. 2008;38(10):905-10. doi: 10.1007/s00595-007-3751-x. Epub 2008 Sep 27. PMID: 18820865

Yasue C, Chino A, Takamatsu M, Namikawa K, Ide D, Saito S, Igarashi M, Fujisaki J. Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions. J Gastroenterol. 2019 Aug;54(8):708-717. doi: 10.1007/s00535-019-01564-y. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30810812.

Bijlagen bij module 4.7

Zoekverantwoording en overzicht geïncludeerde studies per onderwerp

Differentiatie (pubmed: 41 hits)

P: (("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("malignant polyp"(Title/Abstract) OR "malignant polyps"(Title/Abstract))) OR (("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("cancer*"(Title/Abstract) OR "carcinoma"(MeSH Terms) OR "carcinoma*"(Title/Abstract) OR "tumor*"(Title/Abstract) OR "tumour*"(Title/Abstract) OR "adenocarcinoma"(MeSH Terms) OR "adenocarcinoma*"(Title/Abstract) OR "malignan*"(Title/Abstract)) AND ("T1"(Title/Abstract) OR "pT1"(Title/Abstract) OR "submucosa*"(Title/Abstract))) OR ("early"(All Fields) AND ("invasibility"(All Fields) OR "invasible"(All Fields) OR "invasion"(All Fields) OR "invasions"(All Fields) OR "invasive"(All Fields) OR "invasively"(All Fields) OR "invasiveness"(All Fields) OR "invasives"(All Fields) OR "invasivity"(All Fields)) AND "colorectal"(All Fields))

I: ("cell differentiation"(MeSH Terms) OR "differentiation"(Title/Abstract) OR "differentiated"(Title/Abstract) OR "histologic grade"(Title/Abstract)) AND ("poor"(Title/Abstract) OR "poorly"(Title/Abstract) OR "G3"(Title/Abstract) OR "undifferentiated"(Title/Abstract) OR "G4"(Title/Abstract))

C: ("cell differentiation"(MeSH Terms) OR "differentiation"(Title/Abstract) OR "differentiated"(Title/Abstract) OR "histologic grade"(Title/Abstract)) AND ("well"(Title/Abstract) OR "G1"(Title/Abstract) OR "moderated"(Title/Abstract) OR "G2"(Title/Abstract))

O: "lymph node metastasis"(Title/Abstract) OR "lymph node involvement"(Title/Abstract) OR "regional lymph node"(Title/Abstract) OR "lymph node metastases"(Title/Abstract) OR "nodal involvement"(Title/Abstract) OR "LNM"(Title/Abstract)

Overview of included studies

Article	Conclusion	Level of evidence
Kim et al. 2016	N=428, non-pedunculated/pedunculated? Monocenter Method: G1, G2, G3 (G1/2 versus G3) Multivariate analysis revealed that LVI positivity and poorly differentiated histology were independently associated with lymph node metastasis (LNM; P < 0.001 and P = 0.001, respectively).	Retrospective cohort study
Yim et al. 2017	N=252, 64% non-pedunculated Method: not specified. High risk: well to moderate versus poorly differentiated (n=12). Differentiation grade was not associated with LNM.	Retrospective cohort study
Han et al. 2018	N=492, 68% non-pedunculated Method: WHO criteria and categorized groups for the analysis: well-differentiated adenocarci- noma, moderately differentiated adenocarcinoma, and poorly differentiated/mucinous adenocarcinoma (n=11) based on the most predominant histologic feature in the deepest portion of the tumor. High risk: poorly differentiated/mucinous adenocarcinoma Significant, independent predictive factors for LNM included the depth of submucosal invasion >1900 µm (odds ratio (OR) 7.5; 95% confidence interval (CI) 3.1-18.3; p < 0.001), venous invasion (OR 2.4; 95% CI 1.1-5.5; p = 0.03), and poorly differentiated/mucinous adenocarcinoma (OR 6.3; 95% CI 1.3-30.8; p = 0.02). =poor versus well	Retrospective cohort study
Ha et al. 2017	N=745, 94% non-pedunculated Method: Differentiation of adenocarcinomas was classified according to World Health Organization criteria: grade 1 (well differentiated), grade 2 (moderately differentiated), or grade 3 (poorly differentiated, incl. mucinous, signet ring adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation). (G3 n=19) (Five patients with G3 as single risk factor (taking budding and LVI into account), one had lymph node metastasis.) Grades 1 and 2 were defined as histologic low grade, and grade 3, mucinous carcinoma, signet ring cell carcinoma, and carcinoma with neuroendocrine differentiation were defined as histologic high grade	Retrospective cohort study

	Both univariate (Table 3) and multivariate (Table 4) analyses indicated that histologic high grade (P < 0.001), vascular invasion (P < 0.001), deep submucosal invasion (P = 0.010), and budding (P = 0.034) were significantly associated with LNM	
Yasue et al. 2019	N=846, only non-pedunculated, Method: poorly differentiated adenocarcinoma/signet-ring cell carcinoma/mucinous carcinoma (POR) histological differentiation. POR was deemed as a risk factor when present in the main tissue type and area of invasion. (POR n=93) OR: 2.09	Retrospective cohort study
Oh et al. 2019	N=833, 20% non-polypoid, validation N=722, 15% non-polypoid Method: Differentiation of adenocarcinomas was classified according to World Health Organization criteria: grade 1 (well differentiated), grade 2 (moderately differentiated), or grade 3 (poorly differentiated, incl. mucinous, signet ring adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation). (G3 n=20, 2,4%, G3 n=26, 3,6%) Vascular invasion and high-grade histology were the strongest risk factors (odds ratio (OR), 8.45; 95% confidence interval (CI), 4.56 to 15.66); p < 0.001 and OR, 7.89; 95% CI, 2.89 to 21.52; p < 0.001, respectively).	Retrospective cohort study
Barel (2019)	Method: For the grade of differentiation, we used the 4 grades classification given by the World Health Organization: grade 1 for well-differentiated adenocarcinoma with more than 95% gland formation, grade 2 for moderately differentiated adenocarcinoma with 50–95% gland formation, grade 3 for poorly differentiated adenocarcinoma with less than 50% gland formation and grade 4 for undifferentiated carcinoma lacking any gland formation or mucin production. Mucinous, signet-ring cells and micropapillary adenocarcinomas were individualized when the percentages of the corresponding tumor components were greater than 50%24. “High grade” tumors included the poorly differentiated adenocarcinoma, signet ring cells carcinoma, micropapillary and undifferentiated tumors. Low-grade (G1-G2) versus high-grade (G3-4) In multivariate analysis, only the presence of vascular invasion on HES slides (Odds Ratio: 9.32, CI:2.83–31.86, p = 0.0002) and poor differentiation (Odds Ratio:16.87, CI:4.16–70.90, p < 0.0001) were independent factors associated with LNM OR 16.87	
Kudo (2021)	Method: Histologic grade was examined with hematoxylin and eosin (HE)-stained specimens and based on the least differentiated tumor component. Poor/mucinous/signet versus tub/papillary Adjusted OR: 1.81	

Lymfangioinvasie

P: (("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("malignant polyp"(Title/Abstract) OR "malignant polyps"(Title/Abstract))) OR (("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("cancer*"(Title/Abstract) OR "carcinoma"(MeSH Terms) OR "carcinoma*"(Title/Abstract) OR "tumor*"(Title/Abstract) OR "tumour*"(Title/Abstract) OR "adenocarcinoma"(MeSH Terms) OR "adenocarcinoma*"(Title/Abstract) OR "malignan*"(Title/Abstract)) AND ("T1"(Title/Abstract) OR "pT1"(Title/Abstract) OR "submucosa*"(Title/Abstract))) OR ("early"(All Fields) AND ("invasibility"(All Fields) OR "invasible"(All Fields) OR "invasion"(All Fields) OR "invasions"(All Fields) OR "invasive"(All Fields) OR "invasively"(All Fields) OR "invasiveness"(All Fields) OR "invasives"(All Fields) OR "invasivity"(All Fields)) AND "colorectal"(All Fields))

I: "lymphovascular invasion"(Title/Abstract) OR "LVI"(Title/Abstract) OR "lymphatic invasion"(Title/Abstract) OR "venous invasion"(Title/Abstract) OR "vascular invasion"(Title/Abstract) OR "angioinvasion"(Title/Abstract)

C:

O: "lymph node metastasis"(Title/Abstract) OR "lymph node involvement"(Title/Abstract) OR "regional lymph node"(Title/Abstract) OR "lymph node metastases"(Title/Abstract) OR "nodal involvement"(Title/Abstract) OR "LNM"(Title/Abstract)

Totaal (254 hits Pubmed):
((("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("malignant polyp"(Title/Abstract) OR "malignant polyps"(Title/Abstract))) OR (("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("cancer*"(Title/Abstract) OR "carcinoma"(MeSH Terms) OR "carcinoma*"(Title/Abstract) OR "tumor*"(Title/Abstract) OR "tumour*"(Title/Abstract) OR "adenocarcinoma"(MeSH Terms) OR "adenocarcinoma*"(Title/Abstract) OR "malignan*"(Title/Abstract)) AND ("T1"(Title/Abstract) OR "pT1"(Title/Abstract) OR "submucosa*"(Title/Abstract))) OR ("early"(All Fields) AND ("invasibility"(All Fields) OR "invasible"(All Fields) OR "invasion"(All Fields) OR "invasions"(All Fields) OR "invasive"(All Fields) OR "invasively"(All Fields) OR "invasiveness"(All Fields) OR "invasives"(All Fields) OR "invasivity"(All Fields)) AND "colorectal"(All Fields))) AND ("lymphovascular invasion"(Title/Abstract) OR "LVI"(Title/Abstract) OR "lymphatic invasion"(Title/Abstract) OR "venous invasion"(Title/Abstract) OR "vascular invasion"(Title/Abstract) OR "angioinvasion"(Title/Abstract)) AND ("lymph node metastasis"(Title/Abstract) OR "lymph node involvement"(Title/Abstract) OR "regional lymph node"(Title/Abstract) OR "lymph node metastases"(Title/Abstract) OR "nodal involvement"(Title/Abstract) OR "LNM"(Title/Abstract))

Tanaka (1995)	177 T1 CRCs (CHI) 1983-1993 Multicenter 21 LNM (12%)	Lymphatic invasion present: 24% LNM Absent: 5%	Lymphatic invasion
Bayar (2002)	59 patients 1970-1990 Tis-T1 Rectum (CHI)	A significantly higher rate of lymph node metastasis occurs in the presence of venous invasion (P < 0.01).	Lymphatic invasion Venous invasion
Nascimbeni (2002)	353 sessile T1 CRCs (CHI) 46 LNM (13%) 1979-1995	LVI present: 32% LNM LVI absent: 11% LNM Multivariable analysis: OR 3.5	Lymphovascular invasion
Yamamoto (2004)	301 T1 CRCs (CHI) 1970-2001 19 LNM (6.3%)	Depth of submucosal invasion (sm3) and presence of lymphovascular invasion were significant risk factors for lymph node metastasis both univariately and multivariately	Lymphovascular invasion
Ueno (2004)	292 T1 CRCs (CHI & ENDO)	LVI present: 30.7% LNM LVI absent: 5.7% LNM Adjusted OR: 2.7	Vascular invasion (lymphatic vessels and/or venous vessels)
Okabe (2004)	428 T1 CRCs (CHI) 2 centers LNM 10%	LVI present: 21% LNM LVI absent: 5.1% LNM Adjusted OR: 4.4	Lymphovascular invasion
Tominaga (2004)	155 nonpedunculated T1 CRCs (CHI) 1985-2001 monocenter 19 (12.3%) LNM	Multivariate analysis showed lymphatic invasion (P = 0.014 to be an independent factor predicting lymph node metastasis. Multivariable OR 4.33	Lymphatic invasion (presence of cancer cells within endothelial-lined channels without significant numbers of red blood cells) Venous invasion (tumor emboli within endothelial-lined channels surrounded by a smooth muscle wall)
Choi (2008)	168 T1 CRCs 1989-2004 Monocenter LNM 14.3%	Lymphovascular invasion was a risk factor for LN metastasis in univariate analysis (p = 0.019); however, in multivariate analysis, lymphovascular invasion could not predict LN metastasis.	Lymphovascular invasion
Yamauchi (2008)	164 T1 CRCs (CHI) Two centers 16 LNM (9.8%)	Multivariate analysis adjusting for all fi ve pathological factors showed that TB and pathological differentiation were still signifi cantly associated with LN Metastasis	Lymphatic channel involvement Venous invasion

		➔ Lymphatic invasion en venous invasion dus niet	
Choi (2009)	87 T1 CRCs (CHI & END) 6/30 met high risk factor had LNM (20%)	Venous invasion univariate risk factor maar niet multivariate	Venous invasion Angiolymphatic invasion
Ishii (2009)	136 T1 CRCs (CHI) 18 LNM (13.2%)	Both univariate and multivariate analyses revealed that lymphatic vessel invasion detected by D2-40 and a poorly differentiated histology at the invasion front were independent risk factors of lymph node metastasis. Blood vessel invasion dus niet Adjusted OR: 7.12	Lymphatic vessel invasion (met D2-40) Blood vessel invasion
Suzuki (2009)	124 T1 CRCs (CHI) 1990-2004 monocenter 18 LNM (14.5%)	Multivariate analysis showed that venous invasion by EVG and tumor budding by HE showed significance as predictors of LNM Dus niet op HE en ook niet D2-40 voor lymphatic invasion Multivariate analysis showed only venous invasion by EVG stain as being significantly associated with distant metastases (P=0.001) Dus niet op HE en ook niet D2-40 voor lymphatic invasion	Lymphatic channel invasion (D2-40 & H&E) Venous invasion (EVG & H&E)
Huh (2010)	224 T1-T2 CRC (CHI) 1999-2008 monocenter 14.5% LNM in T1 groep	the presence of lymphovascular invasion (P < 0.001) or perineural invasion (P = 0.004) was an independent predictor for lymph node metastasis. Adjusted OR: 15.79	Lymphovascular invasion
Tateishi (2010)	322 T1 CRCs (CHI) 46 LNM (14.3%)	Multivariate analysis showed that lymphatic invasion (P<0.01), tumor differentiation (P<0.01), and tumor budding (P<0.01) were significantly associated with lymph node metastasis. Adjusted OR: 3.19 Venous invasion dus niet	Lymphatic invasion Venous invasion
Akishima-Fukasawa (2011)	111 T1 CRCs Case-cohort approach 36 LNM cases	Lymphatic invasion adjusted OR: 15.6 Blood vessel invasion dus niet	Lymphatic invasion (Cancer cells in a LYVE-1-positive vessel structure were evaluated as lymphatic invasion) Blood vessel invasion (stained by victoria blue and vWF)
Nakadoi (2012)	499 T1 CRCs (CHI) 1981-2008 41 LNM (8.2%)	The incidence of lymph node metastasis was significantly higher in lesions featuring poorly differentiated/mucinous adenocarcinoma, submucosal invasion ≥ 1800 µm, vascular	Vascular invasion

		invasion, and high-grade tumor budding than in other lesions. Adjusted OR: 2.84	
Chang (2012)	943 T1-T2 CRC 188 LNM (19.9%) T1 CRC LNM: 31 (11.7%)	In multivariate analysis, lymphovascular invasion (LVI; P < 0.001, hazard ratio 11.472), poor differentiation (PD; P = 0.007, hazard ratio 3.218), and depth of invasion (presence of pT2; P = 0.032, hazard ratio 1.694) were significantly related to nodal involvement. Adjusted OR: 11.4	Lymphovascular invasion
Wada (2013)	120 T1 CRCs (CHI) 1995-2005 monocenter 12 LNM (10%)	Only D2-40-LVI was identified to be a significant independent predictive factor for nodal metastasis of T1 colorectal cancer (odds ratio 6.048, p = 0.018, CI 1.360–26.89; Table 1) in the multivariate logistic regression analysis	Lymphatic invasion (H&E & D2-40) Lymphatic vessels were distinguished from blood vessels by the absence of luminal red blood cells or smooth muscle within the vessel wall Venous invasion (H&E & VWF)
Yim (2017)	252 T1 CRCs (CHI) 2000-2015 31 LNM (12.3%)	the most powerful clinicopathological parameter for predicting LNM was lymphatic invasion Venous invasion was not	Lymphatic invasion (the presence of at least one tumor cell cluster within vascular space lined by a single layer of endothelial cells with no supporting smooth muscle, elastic lamina and/or red blood cells, whose lumens are sometimes filled with lymphocytes.) Venous invasion Vascular invasion (tumor cell nests in spaces that were lined by endothelium and filled with red blood cells, located in the vicinity of an artery and distant from the main lesion.) D2-40, CD34 or CD31 used in case it was difficult
Ha (2017)	745 T1 CRCs 2001-2015 Monocenter 91 LNM (12.2%)	Univariate and multivariate analyses identified deep submucosal invasion (P = 0.010), histologic high grade (P < 0.001), budding (P = 0.034), and vascular invasion (P < 0.001) as risk factors for LNM. Adjusted OR: 6.6	**Vascular invasion** was defined as the presence of cancer cells within endothelial-lined channels, including angiolymphatic invasion and venous invasion. **= LVI** Vascular invasion of small vessels without a vascular smooth muscle layer was defined as angiolymphatic invasion, and vascular invasion of large vessels with a vascular smooth muscle layer was defined as venous invasion.
Han (2018)	492 T1 CRCs (CHI) 2008-2012	Univariate; venous invasion (OR 3.1) and lymphatic invasion (OR 3.0) were shown to be significant predictive factors for LNM. Multivariate analysis; significant, independent predictive factors for	Lymphatic invasion Venous invasion Lymphovascular invasion was identified as the presence of cancer

		LNM included venous invasion (OR 2.4; 95% CI 1.1–5.5; p = 0.03).	cells within endothelial-lined channels.
Yasue (2019)	846 T1 CRCs Monocenter Niet-gesteeld 2005-2016	Significant risk factors for LNM in multivariate analysis were lymphovascular invasion (odds ratio (OR) 8.09; 95% confidence interval (CI) 3.84-17.1), tumor budding (OR 1.89; 95% CI 1.09-3.29), and histological differentiation (OR 2.09; 95% CI 1.12-3.89).	Lymphovascular invasion Additional D2-40 staining and Victoria blue-H&E staining were performed using the samples of ER to evaluate lymphatic invasion and venous invasion, respectively. Meanwhile, the surgical resection samples underwent lymphovascular evaluation using only H&E staining; immunostaining was not performed.
Oh (2019)	833 T1 CRCs (CHI&END) Validation: 722 T1 CRCs	Multivariate: OR 8.45	Vascular invasion **= LVI** (Vascular invasion was defined as the presence of cancer cells within endothelial-lined channels, including angiolymphatic invasion and venous invasion. Vascular invasion of small vessels without a vascular smooth muscle layer was defined as angiolymphatic invasion, and vascular invasion of large vessels with a vascular smooth muscle layer was defined as venous invasion.)
Barel (2019)	312 T1 CRCs (CHI&END) 2009-2013 multicenter 19 LNM	Poor tumor differentiation, vascular invasion and high grade tumor budding on HES slides were notably identified as strong risk-factors of lymph node metastases In multivariate analysis, only the presence of **vascular invasion on HES slides** (Odds Ratio: 9.32, CI:2.83–31.86, p = 0.0002) and poor differentiation (Odds Ratio:16.87, CI:4.16–70.90, p < 0.0001) were independent factors associated with LNM	Vascular invasion (both, on H&E) Lymphatic invasion (D2-40) Venous invasion (CD31) Lymphatic invasion was diagnosed in case of cancer cells seen within endothelial cell-lined small vessels and venous invasion when tumor cells were seen in the lumen of large vessels with a muscle layer.
Rönnow (2020)	1439 T1 CRCs (CHI) 2009-2017 2016-2018 Multicenter 150 LNM (10%)	LVI (P < 0.001), perineural invasion (P < 0.001), mucinous subtype (P = 0.006), and age <60 years (P < 0.001) were identified as independent risk factors LVI present: 39.1% LNM Absent: 8.1%	Lymphovascular invasion (LVI was identified by use of hematoxylin/eosin staining and comprise both intramural and extra mural vascular invasion as well as lymphatic invasion.)
Kudo (2021)	3134 T1 CRCs (CHI&END) 1997-2017 Multicenter 319 LNM (10.2%)	Multivariate: Lymphatic invasion: OR 4.57 Vascular invasion: OR 1.86	Lymphovascular invasion Lymphatic invasion (Lymphatic invasion was evaluatedusing HE staining adding immunostaining with D2–40 antibody(D2–40) as needed) Vascular invasion (Vascular invasion, which is defined as invasion of tumor cells into blood vessels, was also evaluated using HE

			staining adding Victoria blue or Elastica Van Giesonstain as needed.)

Tumor budding (120 hits)

((("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("malignant polyp"(Title/Abstract) OR "malignant polyps"(Title/Abstract))) OR (("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("cancer*"(Title/Abstract) OR "carcinoma"(MeSH Terms) OR "carcinoma*"(Title/Abstract) OR "tumor*"(Title/Abstract) OR "tumour*"(Title/Abstract) OR "adenocarcinoma"(MeSH Terms) OR "adenocarcinoma*"(Title/Abstract) OR "malignan*"(Title/Abstract)) AND ("T1"(Title/Abstract) OR "pT1"(Title/Abstract) OR "submucosa*"(Title/Abstract))) OR ("early"(All Fields) AND ("invasibility"(All Fields) OR "invasible"(All Fields) OR "invasion"(All Fields) OR "invasions"(All Fields) OR "invasive"(All Fields) OR "invasively"(All Fields) OR "invasiveness"(All Fields) OR "invasives"(All Fields) OR "invasivity"(All Fields)) AND "colorectal"(All Fields))) AND ((("cysts"(MeSH Terms) OR "cysts"(All Fields) OR "cyst"(All Fields) OR "neurofibroma"(MeSH Terms) OR "neurofibroma"(All Fields) OR "neurofibromas"(All Fields) OR "tumor s"(All Fields) OR "tumoral"(All Fields) OR "tumorous"(All Fields) OR "tumour"(All Fields) OR "neoplasms"(MeSH Terms) OR "neoplasms"(All Fields) OR "tumor"(All Fields) OR "tumour s"(All Fields) OR "tumoural"(All Fields) OR "tumourous"(All Fields) OR "tumours"(All Fields) OR "tumors"(All Fields)) AND ("budded"(All Fields) OR "budding"(All Fields) OR "buddings"(All Fields))) OR (("cysts"(MeSH Terms) OR "cysts"(All Fields) OR "cyst"(All Fields) OR "neurofibroma"(MeSH Terms) OR "neurofibroma"(All Fields) OR "neurofibromas"(All Fields) OR "tumor s"(All Fields) OR "tumoral"(All Fields) OR "tumorous"(All Fields) OR "tumour"(All Fields) OR "neoplasms"(MeSH Terms) OR "neoplasms"(All Fields) OR "tumor"(All Fields) OR "tumour s"(All Fields) OR "tumoural"(All Fields) OR "tumourous"(All Fields) OR "tumours"(All Fields) OR "tumors"(All Fields)) AND ("budded"(All Fields) OR "budding"(All Fields) OR "buddings"(All Fields))) OR ("budded"(All Fields) OR "budding"(All Fields) OR "buddings"(All Fields)) OR "TB"(All Fields)) AND ("lymph node metastasis"(Title/Abstract) OR "lymph node involvement"(Title/Abstract) OR "regional lymph node"(Title/Abstract) OR "lymph node metastases"(Title/Abstract) OR "nodal involvement"(Title/Abstract) OR "LNM"(Title/Abstract))

Overview of included studies

Article	Conclusion	Study design
Akishima-Fukasawa 2011	N = 111 < 5 = absent >4 = present By multivariate analysis, lymphatic invasion, NIC and MMP-7 expression at the invasive front were independent predictors of LN metastasis. TB alleen in univariate analyse	Case cohort
Suh 2012	N = 435 Method: An isolated cell or a small cluster of < 5 carcinoma cells in the invasive front was defined as a budding focus, **with positive tumor budding defined as > 10 budding foc**i viewed at × 200 magnification Grade 3, angiolymphatic invasion, budding, and the absence of BGA were identified as factors associated with LNM in univariate and multivariate analyses (P < 0.05). OR 2.35	Retrospective cohort
Ueno 2014	N = 3556 Tumors with <5 budding foci were classified as low-grade and those with ≥5 budding foci as high-grade 25.4% LNM in Bd positive Multivariable OR 3.8 The incidence of LNM was higher in PDC-positive tumors (17.4 %) than in PDC-negative tumors (6.9 %; P < 0.0001), and PDCs had an adverse impact on LNM irrespective of the degree of submucosal invasion. Grade 3, vascular invasion, budding, and submucosal invasion depth were also significant factors (all, P < 0.0001).	Retrospective cohort
Kawachi 2015	N=806 Univariate budding 2 and budding 3 both risk factor, no differences in metastasis --> after that they combined 2 and 3 Multivariate G2/G3 OR 3.14 (1.91-5.21)	Retrospective cohort
Miyachi 2015	N= 653 Budding = 5 or more = positive Multivariate OR positive budding 1.80	Retrospective cohort

Yim et al. 2017	N=252, 64% non-pedunculated Parameters included: depth and width of the submucosal invasion, tumor budding, poorly differentiated clusters (PDCs), histological grade, lymphatic invasion, venous invasion, perineural invasion, peritumoral inflammation, and desmoplasia Method: - Presence/absence - G1 versus Gr 2/3 Both predictive, but present/absent most (but lesser specificity) Outcome: Univariate; The depth and width of the submucosal invasion, lymphatic invasion, tumor budding, and the presence of poorly differentiated clusters (PDCs) were significantly associated with the incidence of LNM. Multivariate; The most powerful clinicopathological parameter for predicting LNM was lymphatic invasion, followed by the presence or absence of tumor budding, presence of PDCs and tumor budding graded by the Ueno method.	Retrospective cohort study
Ha et al. 2017	N=745, 94% non-pedunculated Parameters included: depth of submucosal invasion, histologic grade, budding, vascular invasion, and background adenoma. Method: An isolated cell or a small cluster of <5 tumor cells in the invasive front was defined as a "budding" focus**, and >10 budding foci viewed at ×200 magnification was defined as budding positive** OR 1.76 Outcome: Univariate and multivariate analyses identified deep submucosal invasion (P = 0.010), histologic high grade (P < 0.001), budding (P = 0.034), and vascular invasion (P < 0.001) as risk factors for LNM. Among the patients with one, two, three, and four risk factors, 6.0%, 18.7%, 36.4%, and 100%, respectively, were positive for LNM..	Retrospective cohort study
Pai 2017	N=116 surgically treated Multivariate OR 4.03	Case control
Lee 2018	N= 133 surgically treated Low grade = <5 foci (in 200x field) High grade = 5 or > foci Grade 1 versus Grade 2/3 Our results were consistent with previous findings indicating that the presence of tumor budding and specifically, a higher number of tumor budding foci, correlated strongly with lymph node metastasis (P b .05). Our data indicated that choosing a tumor budding value of 3.5 as the cut-off between LN+ and LN− metastasis groups yielded the ROC curve with optimal sensitivity and specificity for predicting nodal metas- tasis (87.5% and 81.1%, respectively) and revealed that tumor budding ≥3.5 was an independent risk factor for the prediction of LN metastasis in our cohort of patients with T1 CRC.	Retrospective cohort
Yasue et al. 2019	N=846, only non-pedunculated, Parameters included: depth of invasion, differentiation grade, lymphovascular invasion and tumorbudding. Tumor budding was graded according to the number of budding foci in a field of a 20 × objective lens, as follows: Grade 1: 0–4, Grade 2: 5–9, and Grade 3: 10 or more. Outcome: significant risk factors in mutlivariate analysis were LVI (OR 8.09; 95% CI 3.84–17.1), TB (OR 1.89; 95% CI 1.09–3.29), and POR (OR 2.09; 95% CI 1.12–3.89); among these variables, LVI had the highest OR.	Retrospective cohort study
Oh et al. 2019	N=833, 20% non-polypoid, validation N=722, 15% non-polypoid Parameters included: vascular invasion, deep submucosal invasion, histological grade and tumorbudding. Method: > 10 budding foci viewed at 200× magnification was defined as budding positive OR 1.70 Vascular invasion and high-grade histology were the strongest risk factors. Deep submucosal invasion (sm2/3) and tumor budding were also statistically significant predictors of LNM.	Retrospective cohort study
Barel 2019	N= 312 G1 versus G2/G3	Retrospective cohort

	In univariate analyses, the pres- ence of vascular invasion on HES slides, perineural invasion, positive lateral margin on endoscopically-resected samples, poor tumor differentiation and high tumor budding on HES slides were significantly associated with LNM. In multivariate analysis, only the presence of vascular invasion on HES slides (Odds Ratio: 9.32, CI:2.83– 31.86, p = 0.0002) and poor differentiation (Odds Ratio:16.87, CI:4.16–70.90, p < 0.0001) were independent fac- tors associated with LNM. Every	

PDC's (8 hits)

(((("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("malignant polyp"(Title/Abstract) OR "malignant polyps"(Title/Abstract))) OR (("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("cancer*"(Title/Abstract) OR "carcinoma"(MeSH Terms) OR "carcinoma*"(Title/Abstract) OR "tumor*"(Title/Abstract) OR "tumour*"(Title/Abstract) OR "adenocarcinoma"(MeSH Terms) OR "adenocarcinoma*"(Title/Abstract) OR "malignan*"(Title/Abstract)) AND ("T1"(Title/Abstract) OR "pT1"(Title/Abstract) OR "submucosa*"(Title/Abstract))) OR ("early"(All Fields) AND ("invasibility"(All Fields) OR "invasible"(All Fields) OR "invasion"(All Fields) OR "invasions"(All Fields) OR "invasive"(All Fields) OR "invasively"(All Fields) OR "invasiveness"(All Fields) OR "invasives"(All Fields) OR "invasivity"(All Fields)) AND "colorectal"(All Fields))) AND (("poorly"(All Fields) AND ("cell differentiation"(MeSH Terms) OR ("cell"(All Fields) AND "differentiation"(All Fields)) OR "cell differentiation"(All Fields) OR "differentiated"(All Fields) OR "differentiation"(All Fields) OR "differential"(All Fields) OR "differentials"(All Fields) OR "differentiate"(All Fields) OR "differentiates"(All Fields) OR "differentiating"(All Fields) OR "differentiational"(All Fields) OR "differentiations"(All Fields) OR "differentiative"(All Fields)) AND ("cluster analysis"(MeSH Terms) OR ("cluster"(All Fields) AND "analysis"(All Fields)) OR "cluster analysis"(All Fields) OR "clustering"(All Fields) OR "clusterings"(All Fields) OR "cluster"(All Fields) OR "cluster s"(All Fields) OR "clustered"(All Fields) OR "clusterization"(All Fields) OR "clusters"(All Fields))) OR "PDC"(All Fields)) AND ("lymph node metastasis"(Title/Abstract) OR "lymph node involvement"(Title/Abstract) OR "regional lymph node"(Title/Abstract) OR "lymph node metastases"(Title/Abstract) OR "nodal involvement"(Title/Abstract) OR "LNM"(Title/Abstract))

Muscularis mucosae (137 hits)

(((("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("malignant polyp"(Title/Abstract) OR "malignant polyps"(Title/Abstract))) OR (("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("cancer*"(Title/Abstract) OR "carcinoma"(MeSH Terms) OR "carcinoma*"(Title/Abstract) OR "tumor*"(Title/Abstract) OR "tumour*"(Title/Abstract) OR "adenocarcinoma"(MeSH Terms) OR "adenocarcinoma*"(Title/Abstract) OR "malignan*"(Title/Abstract)) AND ("T1"(Title/Abstract) OR "pT1"(Title/Abstract) OR "submucosa*"(Title/Abstract))) OR ("early"(All Fields) AND ("invasibility"(All Fields) OR "invasible"(All Fields) OR "invasion"(All Fields) OR "invasions"(All Fields) OR "invasive"(All Fields) OR "invasively"(All Fields) OR "invasiveness"(All Fields) OR "invasives"(All Fields) OR "invasivity"(All Fields)) AND "colorectal"(All Fields))) AND ("mucous membrane"(MeSH Terms) OR ("mucous"(All Fields) AND "membrane"(All Fields)) OR "mucous membrane"(All Fields) OR ("muscularis"(All Fields) AND "mucosa"(All Fields)) OR "muscularis mucosa"(All Fields) OR ("m"(All Fields) AND ("mucosa s"(All Fields) OR "mucosae"(All Fields) OR "mucosas"(All Fields) OR "mucous membrane"(MeSH Terms) OR ("mucous"(All Fields) AND "membrane"(All Fields)) OR "mucous membrane"(All Fields) OR "mucosa"(All Fields))) OR ("mucous membrane"(MeSH Terms) OR ("mucous"(All Fields) AND "membrane"(All Fields)) OR "mucous membrane"(All Fields) OR ("muscularis"(All Fields) AND "mucosae"(All Fields)) OR "muscularis mucosae"(All Fields)) OR ("m"(All Fields) AND ("mucosa s"(All Fields) OR "mucosae"(All Fields) OR "mucosas"(All Fields) OR "mucous membrane"(MeSH Terms) OR ("mucous"(All Fields) AND "membrane"(All Fields)) OR "mucous membrane"(All Fields) OR "mucosa"(All Fields)))) AND ("lymph node metastasis"(Title/Abstract) OR "lymph node involvement"(Title/Abstract) OR "regional lymph node"(Title/Abstract) OR "lymph node metastases"(Title/Abstract) OR "nodal involvement"(Title/Abstract) OR "LNM"(Title/Abstract))

Overview of included studies

Tominaga et al. Diseases of the colon and rectum 2005	2-tier, HE (type A) and Desmin (type B), non-pedunculated T1 CRCs, N=155(19LN+)	type A1 (well preserved m. mucosae) type A2 (disrupted m. mucosae) type B1 (muscularis mucosa that could be identified by desmin immunohistochemistry) type B2 (disrupted muscularis mucosa)	Univariate +, Multivariate -. Type A1 0%, Type B1 5.3% (1/19) Type A2 10.5%, Type B2 84.2%	Level 3

Tateishi et al. Modern Pathology 2010	2-tier, HE, all T1 CRCs, N=322(46LN+)	type A (preserved or incompletely disrupted by tumor invasion) type B (completely disrupted by tumor invasion)	Type B Univariate +, Multivariate-, Type B 16%, Type A 2% (1/40)	Level 3
Nakadoi et al. Surgical Endoscopy 2013	3-tier, HE and Desmin, all T1 CRCs, N=322(38LN+)	A. m. mucosae present on HE B. Deformity of m. mucosae by HE, C. Complete rupture of the m. mucosae by HE. Desmin performed when in doubt between B. and C. on HE.	Type C Univariate+, Multivariate+ Negative: only in B and C LN+ Type A 0%, Type B 7,2%, Type C 17,3%	Level 3
Myachi et al. J Gastroenterol Hepatol 2016	2-tier, HE and Desmin, all T1 CRCs N=653(60LN+)	grade 1, muscular fibers maintained; the muscular fibers of a lesion maintained their original directionality and continuity but had disappeared only a small part (within 3–4 normal glands wide) due to carcinoma invasion; if there were any controversial points on these conditions, all cases fell into grade 2. grade 2 when the muscle fibers had fragmented or disappeared; if the muscular fibers were fragmented and had lost their original alignment or showed wider disappearance.	Grade 2 Univariate +, Multivariate?, 10%, Grade1 0% Combination MM grade 2 with LVI or Budding or poor differentiation	Level 3
Backes et al. Gastroenterology 2018	2-tier, HE, pedunculated T1 CRCs, N=148(37LN+, matched)	Type A: shattered but aligned muscularis mucosa Type B: incompletely or completely disrupted muscularis mucosa	Type B Univariate+, Multivariate+, 31%, Type A 3% (1/31)	Level 3

Invasiediepte (pubmed 260 hits, 20-07-2021)

(((("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("malignant polyp"(Title/Abstract) OR "malignant polyps"(Title/Abstract))) OR (("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(Title/Abstract) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(Title/Abstract) OR "colorect*"(Title/Abstract) OR "colonic"(Title/Abstract) OR "rectal"(Title/Abstract)) AND ("cancer*"(Title/Abstract) OR "carcinoma"(MeSH Terms) OR "carcinoma*"(Title/Abstract) OR "tumor*"(Title/Abstract) OR "tumour*"(Title/Abstract) OR "adenocarcinoma"(MeSH Terms) OR "adenocarcinoma*"(Title/Abstract) OR "malignan*"(Title/Abstract)) AND ("T1"(Title/Abstract) OR "pT1"(Title/Abstract) OR "submucosa*"(Title/Abstract))) OR ("early"(All Fields) AND ("invasibility"(All Fields) OR "invasible"(All Fields) OR "invasion"(All Fields) OR "invasions"(All Fields) OR "invasive"(All Fields) OR "invasively"(All Fields) OR "invasiveness"(All Fields) OR "invasives"(All Fields) OR "invasivity"(All Fields)) AND "colorectal"(All Fields))) AND ("depth of invasion"(Title/Abstract) OR "submucosal invasion"(Title/Abstract) OR "SM invasion"(Title/Abstract) OR "invasion depth"(Title/Abstract) OR "Haggitt"(Title/Abstract) OR "Kikuchi"(Title/Abstract)) AND ("lymph node metastasis"(Title/Abstract) OR "lymph node involvement"(Title/Abstract) OR "regional lymph node"(Title/Abstract) OR "lymph node metastases"(Title/Abstract) OR "nodal involvement"(Title/Abstract) OR "LNM"(Title/Abstract))

Overview of included studies

Article	Conclusion	Study design
Kawachi, 2016	N= 806, 139 pedunculated Method: First, each tumor was classified as one of the following three tumor types according to the tumor shape and status of the muscularis mucosa: pedunculated tumor, nonpedunculated tumor with identifiable muscularis mucosa, and nonpedunculated tumor without identifiable muscularis mucosa. The depth of submucosal invasion was measured according to the criteria for each tumor type. In pedunculated tumors, the depth of submucosal invasion was classified as head invasion (invasive cancer tissue was confined to the head of the polyp; corresponding to Haggitt's level 1) or stalk invasion (cancer invaded into the stalk of the polyp; corresponding to Haggitt's level 2 or deeper).17 In tumors with head invasion, the depth of submucosal invasion was considered to be 0 µm. In tumors with stalk invasion, the vertical distance from the line between the head and stalk	

	(named 'Haggitt's line' by Matsuda et al18) to the invasive front was measured as the depth of submucosal invasion. In nonpedunculated tumors with identifiable muscularis mucosa, the depth of submucosal invasion was defined from the bottom line of the muscularis mucosa to the invasive front. In nonpedunculated tumors without identifiable muscularis mucosa, the depth of submucosal invasion was defined as the tumor thickness measured from the surface of the tumor to the invasive front at the deepest invasive site. Multivariabele OR > 1000 micrometer = 5.56	
Kim et al. 2016	N=428, non-pedunculated/pedunculated? Method: JSCCR 2010 High risk: submucosal invasion of ≥ 1000 µm Parameters included: negative lateral/vertical margins; submucosal invasion depth within 1000mm; no lymphovascular invasion (LVI); well or moderately differentiated. Outcome: Univariate analysis submucosal invasion depth >1000mm was not significantly associated with LNM. Submucosal invasion depth >1500mm was. Multivariate analysis revealed that depth of invasion was not independently associated with lymph node metastasis, LVI positivity and poorly differentiated histology were (LNM; P<0.001 and P=0.001, respectively).	Retrospective cohort study
Pai, 2017	N= 116, 32 pedunculated Method: Briefly, each tumor was classified into three categories based on histological review: pedunculated, non-pedunculated with identifiable muscularis mucosae, or non-pedunculated without identifiable muscularis mucosae. For pedunculated tumors, the depth of submucosal invasion was measured in micrometers (µm) starting from the line between the polyp head and stalk ('Haggitt line') to the invasive front of the tumor. Tumors with invasion limited to the head of a pedunculated polyp were considered to have submucosal invasion of 0 µm in depth. For non-pedunculated tumors with identifiable muscularis mucosae, submucosal invasion was measured from the bottom of the muscularis mucosae to the invasive front of the tumor. For non-pedunculated tumors without identifiable muscularis mucosae, submucosal invasion was measured from the surface of the tumor to the invasive front of the tumor. To more accurately measure the depth of invasion, a photograph was taken of the deepest point of invasion and the depth was measured digitally (cellSens standard, Olympus). Tumor grade, depth of submucosal invasion, and lymphatic invasion were not independent predictors of lymph node metastasis (all with P>0.05).	Case cohort
Yim et al. 2017	N=252, 64% non-pedunculated High risk: submucosal invasion of ≥ 1000 µm Method: JSCCR, Kitajima, Ueno Outcome: Univariate; The depth and width of the submucosal invasion, lymphatic invasion, tumor budding, and the presence of poorly differentiated clusters (PDCs) were significantly associated with the incidence of LNM. Multivariate; The most powerful clinicopathological parameter for predicting LNM was lymphatic invasion, followed by the presence or absence of tumor budding, presence of PDCs and tumor budding.	Retrospective cohort study
Han et al. 2018	N=492, 68% non-pedunculated High risk: depth of submucosal invasion >1900 Method: depth of submucosal invasion was measured at the deepest portion according to the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines; when the muscularis mucosae could be confirmed, it was applied as the baseline and the vertical distance from this line to the deepest extent of invasion was defined as the submucosal depth. When the muscularis mucosae could not be confirmed because of carcinomatous invasion, the most superficial side of the submucosal invasive cancer was used as the baseline and the vertical distance from this line to the deepest portion represented the depth of submucosal invasion. And Kudo. Outcome: Depth of submucosal invasion >1900 µm was an independant predicitve factor for LNM. Sm3 was one of the significant risk factors for LNM (p<0.001) in univariate analysis. However, multivariate analysis showed that Kudo's classification could not predict LNM.	Retrospective cohort study

Ha et al. 2017	N=745, 94% non-pedunculated Method: surgical resections; Kudo Sm1, Sm2, Sm3. Endoscopic resection (61%); cut-off for Sm1 1mm. Pedunculated lesions; Sm2 Haggitt line-<3mm, Sm3= >3mm from Haggitt line. High risk Sm >/= 2 (versus Sm1) Outcome: Both univariate and multivariate analyses indicated that deep submucosal invasion was significantly associated with LNM. *Positief voorspellende waarde van de conventionele risicofactoren (differentiatiegraad, lymfphovasculaire invasie en budding) 22%, negatief voorspellende waarde 98%.* *Positief voorspellende waarde van de conventionele risicofactoren (differentiatiegraad, lymfphovasculaire invasie en budding) in combinatie met de invasiediepte 15%, negatief voorspellende waarde 99%.* ***In 80% van de gevallen indicatie voor chirurgie als invasiediepte wordt beschouwd als een risicofactor, in plaats van 51% met conventionele factoren.***	Retrospective cohort study
Miyachi 2018	N= 653, pedunculated? Method: The vertical invasion depth was measured according to the JSCCR guidelines > 1000 mm was no independent risk factor Moreover, 189 of these 196 cases had no pathological factors but showed an invasion depth of ≥ 1000 μm, which means that 189 unnecessary surgeries might have been performed merely because of the “1000-μm rule.”	
Yasue et al. 2019	N=846, only non-pedunculated, Method: The pathological diagnosis was made according to the Japanese Society for Cancer of the colon and rectum guidelines. When it is possible to identify the location of the muscularis mucosae, DI is measured from the lower border of the muscularis mucosae. When it is not possible to identify the location of the muscularis mucosae, DI is measured from the surface. Submucosal invasion less than 1000 lm is classified as T1a and submucosal invasion of 1000 lm or deeper is classified as T1b. High risk: T1b ID >/= 1 mm versus T1a Multivariate analyse: invasiediepte is geen onafhankelijke risicofactor voor LNM. *Positief voorspellende waarde van de conventionele risicofactoren (differentiatiegraad, lymfphovasculaire invasie en budding) 16%, negatief voorspellende waarde 99%.* *Positief voorspellende waarde van de conventionele risicofactoren (differentiatiegraad, lymfphovasculaire invasie en budding) in combinatie met de invasiediepte 11%, negatief voorspellende waarde 100%.* ***In 80% van de gevallen indicatie voor chirurgie als invasiediepte wordt beschouwd als een risicofactor, in plaats van 51% met conventionele factoren.*** In fact, the rate of LNM with only DI was 1.6% (4/258)	Retrospective cohort study
Lee, 2018	N= 133, only 12 pedunculated Method: In the non-pedunculated type, depth of submucosal invasion was measured with a micrometer, according to two methods used in early gastric cancer which have been previously described (16). The first, involved the calculation of the distance from the lowest point of the muscularis mucosa (or surface of ulceration) to the point of deepest tumor penetration as previously reported (“classic” method). The alternative method measured the distance from the lowest point of the imaginary line of the plane of the muscularis mucosa to the point of deepest tumor penetration in cases of irregular (discontinuous or hypertrophic) or absent muscularis mucosae. In the pedunculated type, we measured both SID from muscularis mucosa and neck invasion depth from the imaginary line between the tumor head and the stalk to deepest area of invasion front, as previously described There was no significant difference in the methods of SID measurement between the LN− and LN+ groups and a depth of invasion ≥1000 μm was not associated with LN metastasis in T1 CRC	
Oh et al. 2019	N=833, 20% non-polypoid Method: For endoscopically resected sessile and flat tumors, the cut-off between sm1 and sm2 was 1,000 μm, according to the Paris classification, with an SM depth > 2,000 μm defined as sm3. For endoscopically resected pedunculated tumors, the cut-off between sm1 and sm2 was at the level of the neck, and an SM depth >	Retrospective cohort study

	3,000 µm from the neck was defined as sm3. Deep submucosal invasion was defined as an SM depth ≥ sm2. Sm1 versus sm2/3: Multivariabele OR 2.14 Vascular invasion and high-grade histology were the strongest risk factors. Deep submucosal invasion (sm2/3) and tumor budding were also statistically significant predictors of LNM.	
Berg, 2020	N= 216 T1 CRCs from 213 patients ➔ 162 low-risk patients There was a significantly increased rate of lymph node metastases in ≥ 2000-µm depth group compared to the < 2000-µm group (p = 0.01). There was no significant difference between width classes of < 4 mm and ≥ 4 mm with respect to residual carcinoma or lymph node metastases.	
Rönnow, 2020	N=1439, ? pedunculated? Method: Depth of submucosal invasion was classified according to Kudo, dividing the submucosal layer into, Sm1: upper third, Sm2: middle third, and Sm3: lower third of the submucosa. In cases where local excision was performed before surgical resection, depth of submucosal invasion is only stated in the SCRCR when it can be reliably assessed and for flat and sessile lesions only. Geen onafhankelijke voorspeller in multivariabele analyse	Retrospective cohort study

Resectiemarge

	PubMed	
P	((colon(MESH) OR colon(tiab) OR rectum(MESH) OR rectum(tiab) OR colorect*(tiab) OR colonic(tiab) OR rectal(tiab)) AND ("malignant polyp" (tiab) OR "malignant polyps" (tiab))) OR ((colon(MESH) OR colon(tiab) OR rectum(MESH) OR rectum(tiab) OR colorect*(tiab) OR colonic(tiab) OR rectal(tiab)) AND (cancer* (tiab) OR carcinoma(MESH) OR carcinoma*(tiab) OR tumor*(tiab) OR tumour*(tiab) OR adenocarcinoma(MESH) OR adenocarcinoma*(tiab) OR malignan*(tiab)) AND (T1 (tiab) OR pT1 (tiab) OR submucosa*(tiab)))	#1
I	("margins of excision"(MeSH) OR margin(tiab) OR radical(tiab) OR radicality(tiab) OR irradical(tiab) OR irradicality(tiab))	#2
C		
O	("neoplasm, residual"(MeSH) OR "residual neoplasm*"(tiab) OR "residual disease*"(tiab) OR "residual cancer*"(tiab) OR recurrence(MeSH) OR recurrence(tiab) OR "recurrent disease*"(tiab) OR relapse(tiab) OR relapsing(tiab) OR recidive*(tiab) OR "lymphatic metastasis"(MeSH) OR "lymphnode metastases"(tiab) OR "lymphnode metastasis"(tiab) OR "lymphatic metastases*"(tiab) OR "lymphatic metastasis"(tiab) OR "lymph node metastasis"(tiab) OR "lymph node metastases"(tiab))	#3
	#1 AND #2 AND #3	19-8-2018: 456 hits
	Embase	
P	(((colon/exp OR colon:ti,ab OR rectum/exp OR rectum:ti,ab OR colorect*:ti,ab OR colonic:ti,ab OR rectal:ti,ab) AND (colorectal tumor/exp OR colon tumor/exp OR cancer*:ti,ab OR carcinoma/exp OR carcinoma*:ti,ab OR tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR adenocarcinoma/exp OR adenocarcinoma*:ti,ab OR malignan*:ti,ab) AND (T1:ti,ab OR pT1:ti,ab OR submucosa*:ti,ab)) OR ((colon/exp OR colon:ti,ab OR rectum/exp OR rectum:ti,ab OR colorect*:ti,ab OR colonic:ti,ab OR rectal:ti,ab) AND ('malignant polyp':ti,ab OR 'malignant polyps':ti,ab)))	#1
I	('surgical margin'/exp OR margin:ti,ab OR 'radical resection'/exp OR radical:ti,ab OR radicality:ti,ab OR irradical:ti,ab OR irradicality:ti,ab)	#2
C		
O	('minimal residual disease'/exp OR 'residual neoplasm*':ti,ab OR 'residual disease*':ti,ab OR 'residual cancer*':ti,ab OR 'recurrent disease'/exp OR 'recurrent disease*':ti,ab OR recurrence:ti,ab OR relapse:ti,ab OR relapsing:ti,ab OR recidive*:ti,ab OR 'lymph node metastasis'/exp OR 'lymph node metastasis':ti,ab OR 'lymphnode metastasis':ti,ab OR 'lymph node metastases':ti,ab OR 'lymph node metastases':ti,ab OR 'lymphatic metastasis':ti,ab OR 'lymphatic metastases':ti,ab)	#3
	#1 AND #2 AND #3 excluding conference abstracts	19-8-2018: 511 hits
	Cochrane	
P	((colon:ti,ab OR rectum:ti,ab OR colorect*:ti,ab OR colonic:ti,ab OR rectal:ti,ab) AND (cancer*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR tumor*:ti,ab OR tumour*:ti,ab OR adenocarcinoma*:ti,ab OR malignan*:ti,ab) AND (T1:ti,ab OR pT1:ti,ab OR submucosa*:ti,ab)) OR ((colon:ti,ab OR rectum:ti,ab	#1

	OR colorect*:ti,ab OR colonic:ti,ab OR rectal:ti,ab) AND (“malignant polyp”:ti,ab OR “malignant polyps”:ti,ab))	
I	(margin:ti,ab OR radical:ti,ab OR radicality:ti,ab OR irradical:ti,ab OR irradicality:ti,ab)	#2
C		
O	(“residual neoplasm*”:ti,ab OR “residual disease*”:ti,ab OR “residual cancer*”:ti,ab OR “recurrent disease*”:ti,ab OR recurrence:ti,ab OR relapse:ti,ab OR relapsing:ti,ab OR recidive*:ti,ab OR “lymph node metastasis”:ti,ab OR “lymphnode metastasis”:ti,ab OR “lymph node metastases”:ti,ab OR “lymph node metastases”:ti,ab OR “lymphatic metastasis”:ti,ab OR “lymphatic metastases”:ti,ab)	#3
	#1 AND #2 AND #3	19-8-2018: 1 hit

Evidence tables

Studies in which there was not corrected for other risk factors (all margins shown)

Study	Design	Number of subjects	Margin >0-≤1mm (adverse outcomes)	Margin >1 mm (adverse outcomes)	Margin >2 mm (adverse outcomes)	Level of evidence
Naqvi, 2012(Naqvi, Burroughs et al. 2012)	Retrospective cohort	65	21 (0)	25 (0)		B
Chan, 2013(Chan, Chiu et al. 2013)	Retrospective cohort	4	1 (0)	2 (0)		C
Borschitz, 2006(Borschitz, Heintz et al. 2006)	Retrospective cohort	84	4 (2)	71 (5)		C
Cooper, 1983(Cooper 1983)	Retrospective cohort	56	8 (2)	32 (2)		C
Gopaul, 2004(Gopaul, Belliveau et al. 2004)	Retrospective cohort	64	3 (1)		50 (8)	C
Volk, 1995(Volk, Goldblum et al. 1995)	Retrospective cohort	47	9 (2)		20 (0)	C
Ueno, 2004(Ueno, Mochizuki et al. 2004)	Retrospective cohort	103		19 (0)	18 (0)	C

Studies in which there was corrected for other risk factors (margin > 0 mm)

Study	Design	Number of subjects	Margin >0 mm + without (lymph)angioinvasion or poor differentiation (adverse outcomes)	Margin >0 mm + (lymph)angioinvasion and/or poor differentiation (adverse outcomes)	Level of evidence
Heintz, 1997(Heintz, Morschel et al. 1998)	Retrospective cohort	58	36 (0)	7 (0)	C
Netzer, 1997(Netzer, Binek et al. 1997)	Retrospective cohort	32	12 (0)	2 (1)	C
Coverlizza, 1989(Coverlizza, Risio et al. 1989)	Retrospective cohort	81	67 (0)	7 (3)	C
Rossini, 1988(Rossini, Ferrari et al. 1988)	Retrospective cohort	66	51 (0)	6 (3)	C

Studies in which there was corrected for other risk factors (margin > 1 mm)

Study	Design	Number of subjects	Margin >1 mm + without (lymph)angioinvasion or poor differentiation (adverse outcomes)	Margin >1mm + (lymph)angioinvasion and/or poor differentiation (adverse outcomes)	Level of evidence
Sugihara, 1988(Sugihara, Muto et al. 1989)	Retrospective cohort	25	7 (0)	13 (1)	C

Studies in which there was corrected for other risk factors (margin > 2 mm)

Study	Design	Number of subjects	Margin >2 mm + without (lymph)angioinvasion or poor differentiation (adverse outcomes)	Margin >2 mm + (lymph)angioinvasion and/or poor differentiation (adverse outcomes)	Level of evidence
Choi, 2009(Choi, Sohn et al. 2009)	Prospective cohort	87	11 (0)	23 (5)	C
Nakada, 2008(Nakada, Tabuchi et al. 2008)	Retrospective cohort	37	22 (0)	4 (1)	C
Netzer, 1998(Netzer, Forster et al. 1998)	Retrospective cohort	62	25 (0)	13 (1)	C

5. Primaire behandeling coloncarcinoom

Module 5.1 Endoscopische of chirurgische lokale excisie vroegcarcinoom colon

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Wanneer en op welke wijze dient een lokale excisie van een verdachte poliep in het colon verricht te worden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke verdachte poliepen komen wel of niet in aanmerking voor een en bloc lokale excisie?
2. Welke lokale excisie techniek dient te worden toegepast?
3. Hoe dient het preparaat na de lokale excisie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?

Introductie

Elke poliep, onafhankelijk van de omvang, met optische kenmerken voorspellend voor de aanwezigheid van submucosale invasie (T1 carcinoom) worden beschouwd als een verdachte poliep. In de definitie van een verdachte poliep voor het colon, is omvang niet meegenomen, omdat de omvang van de poliep van onvoldoende voorspellende waarde is voor de aanwezigheid van een T1 colon carcinoom. Het grootste gedeelte van de T1 coloncarcinomen is kleiner dan 20 mm. Voor een uitgebreide toelichting op welke optische kenmerken de aanwezigheid van een T1 coloncarcinoom voorspellen, wordt naar de **richtlijn poliepectomie** in colon en rectum verwezen (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/poliepectomie_van_het_rectum_en_colon/herkenning_van_een_potentieel_maligne_poliep_bij_poliepectomie.html).

Een T1 coloncarcinoom leent zich bij uitstek voor een lokale excisie door het relatief lage risico op lokaal recidief en metastasering naar de lymfeklieren. Er zijn inmiddels verschillende technieken voor een lokale mucosale excisie beschikbaar zoals Endoscopische Mucosale resecties (EMR), Endoscopische Submucosale Dissectie (ESD), en voor een volledige wand (full thickness) excisie met endoscopische full thickness resectie (eFTR) en een gecombineerde laparoscopische endoscopische lokale excisie (CELS).

De belangrijkste vragen zijn wanneer een lokale excisie zinvol is en wanneer primair voor een oncologische resectie moet worden gekozen, en welke modaliteit lokale excisie (mucosale excisie versus full thickness excisie) de voorkeur heeft bij een verdachte poliep van het colon.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Technisch succes.
- R0 resectie.
- Proportie T1/T2 coloncarcinomen in lokale excisies zonder de histologische risicofactoren lymfovasculaire invasie, hooggradige (BD2-3) tumor budding en slechte (G3) differentiatie. Overleving.
- 3-, of 5 jaar ziektevrije overleving.
- Complicaties.

PICO 1 Hoe dienen verdachte poliepen te worden geselecteerd voor een lokale excisie

P: patiënten met een poliep verdacht voor submucosale invasie in het colon;
I: optische diagnostiek + beeldvorming met CT-abdomen;
C: optische diagnostiek;
O: proportie pT1 CRCs, proportie pT1 CRCs zonder histologische risicofactoren, proportie T1 CRCs zonder lymfekliermetastasen, proportie ≥T2 coloncarcinomen, complicaties.

PICO 2a Op welke wijze dient een lokale excisie van een verdachte poliep te worden verricht?

P: patiënten met een verdachte poliep met verdenking op oppervlakkige submucosale invasie (cT1N0) van het colon;
I: ESD, eFTR, of CELS;
C: EMR;
O: R0 resectie, percentage lokaal recidief, percentage pT1 coloncarcinomen zonder histologische risicofactoren, 3-, en 5-jaarsoverleving, ziekte vrije overleving, morbidteit, kosten, complicaties.

PICO 2b Op welke wijze dient een lokale excisie van een verdachte poliep te worden verricht?

P: patiënten met een verdachte poliep met verdenking op diepe submucosale invasie (cT1N0) van het colon;
I: ESD;
C: eFTR of CELS;
O: R0 resectie, percentage lokaal recidief, percentage pT1 coloncarcinomen zonder histologische risicofactoren, 3-, en 5-jaarsoverleving, ziekte vrije overleving, morbidteit, kosten, complicaties.

PICO 3 Hoe dient het preparaat na de resectie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?

P: patiënten met een verdachte poliep van het colon met een lokale excisie;
I: aanleveren aan de patholoog zonder oriëntatie;
C: opspelden van het preparaat voor oriëntatie;
O: histologische beoordeelbaarheid, percentage cases met tangentie, percentage R0 resectie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1

De ESMO guideline (Argiles, 2020) adviseert een lokale complete en bloc excisie van alle poliepen met verdenking op een carcinoom (zowel intramucosaal als submucosaal invasief) als de morfologie van de poliep het toelaat.

De JSCCR richtlijn (Hashiguchi, 2020) adviseert een complete en bloc excisie voor elke poliep met verdenking op een carcinoom met slechts oppervlakkige invasie in de submucosa. De indicatie voor een lokale excisie wordt bepaald door de voorspelde diepte van invasie met (virtuele) chromoendoscopie en de haalbaarheid van een complete en bloc lokale excisie. De lokale excisie heeft als doel zowel diagnostisch als curatief te kunnen zijn.

De ACPGBI richtlijn (Williams, 2013) adviseert een complete *en bloc* lokale excisie voor poliepen verdacht voor submucosale invasie indien een complete lokale resectie haalbaar is.

De ESGE richtlijnen stelt dat poliepen verdacht voor oppervlakkige submucosale invasie worden verwijderd met een complete en bloc excisie. De verdenking op submucosale invasie en de diepte van submucosale invasie wordt bepaald aan de hand van morfologische kenmerken in

combinatie met (virtuele) chromoendoscopie (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017; Bisschops, 2019).

PICO 2
De ESMO richtlijn doet geen uitspraak over de modaliteit van eerste keuze voor de complete en bloc excisie van de poliep met verdenking op carcinoom.

Vroegcarcinomen tot 20 mm zonder kenmerken van diepe invasie kunnen met endoscopische mucosale resectie (EMR) worden verwijderd. Alle vroegcarcinomen zonder tekenen van diepe invasie, ongeacht omvang, kunnen met endoscopische submucosale dissectie (ESD) worden verwijderd (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017). DE JSCCR en ESGE doen geen uitspraken overfull thickness resectie technieken (eFTR of CELS).

ACPGBI richtlijn (Williams, 2013) spreekt zich uit tegen een piecemeal resectie van een poliep verdacht voor submucosale invasie vanwege de problemen met histologische beoordeling van de risicofactoren en de hoge kans op lokaal recidief. De ACPGBI adviseert een techniek te kiezen met de grootste kans op zowel vrije laterale als verticale snijranden.

De ASGE richtlijn adviseert een complete en bloc lokale excisie van alle gesteelde poliepen, en van niet-gesteelde poliepen met een non-granulaire morfologie, met een depressie, of een granulaire poliepen met een dominante nodule (Shaukat, 2020). Hierin wordt niet specifieke een voorkeur uitgesproken voor een *specifieke en bloc* lokale excisietechniek.

PICO 3
Alleen de ACPGBI en de ESGE stellen dat zowel de verrichter van de lokale excisie als de patholoog beide verantwoordelijk zijn voor een optimale histologische beoordeling van het preparaat. De verrichter dient informatie over de omvang, locatie en morfologie (gesteeld, sessiel of vlak), de aard van de excisie (en bloc of piecemeal), macroscopische beoordeling van de compleetheid, en de verdenking op maligniteit te verschaffen in de aanvraag. De poliep moet bij verdenking op maligniteit bij voorkeur worden opgespeld (kurk of paraffine). De naalden worden geplaatst aan de periferie van het preparaat met de mucosale zijde naar boven. De naald moet niet door een verdacht gebied worden geplaatst, en het preparaat moet bij het opspelden niet worden opgerekt om inscheuren te voorkomen(Pimentel-Nunes, 2015) (Ferlitsch, 2017).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses
Er zijn enkele meta-analyses beschikbaar van observationele cohorten, veelal retrospectief, die hebben gekeken naar percentage en bloc resecties, R0-resecties, curatieve resecties, percentage lokaal recidieven en 3-, en 5-jaars overleving. De individuele onderzoeken zijn echter vaak een mix van invasieve en niet-invasieve poliepen, onderhevig aan een significante selectiebias, en verschillen van de fase waarin de techniek wordt geïntroduceerd. Derhalve lijkt een echte vergelijking tussen technieken niet goed mogelijk.

PICO 1
Recent zijn er twee meta-analyses uitgevoerd naar optische kenmerken die geassocieerd zijn met de aanwezigheid van een T1 carcinoom en een voorspelling van de invasiediepte in de submucosa (Backes, 2017; Zhang, 2017). In de meta-analyse van Backes (2017), had NBI een sensitiviteit van 0.85 (95%CI0.75 tot 0.91), chromoendoscopie 0.90 (95%CI 0.83 tot 0.94), en morfologische kenmerken alleen een sensitiviteit tussen de 0.21- en 0.46. Voor de optische diagnose voor diepe submucosale invasie (Sm2-Sm3/ > 1000 µm), had NBI een sensitiviteit van 0.77 (95%CI 0.68 tot 0.84), en chromoendoscopie 0.81 (95%CI 0.76 tot 0.87). In de meta-analyse

van Zhang (2017) had NBI een pooled sensitivity van 0.74 (95%CI 0.66 tot 0.81), en chromoendoscopie 0.84 (95%CI .76 tot 0.89) voor de diagnose diepe submucosale invasie.

Voor de meta-analyses over de waarde van CT-Abdomen voor het bepalen van het T stadium wordt verwezen naar module 2.3.

PICO 2 Welke lokaal minimaal invasieve resectie techniek dient te worden toegepast
EMR versus ESD
Wang (2016) includeerde in een systematische review 6 case-control studies met in totaal 1642 poliepen (776 ESD en 866 EMR) . ESD was geassocieerd met een hoger en bloc resectie percentage (88% versus 44%), lager lokaal recidief percentage (1% versus 13%) dan EMR (Wang, 2016). De Ceglie (2016) vergeleek studies waarin EMR is verricht (n=11.873 behandelde poliepen) met studies waarin ESD (n=6.077 behandelde poliepen) is verricht (De Ceglie, 2016). ESD was geassocieerd met een hoger percentage en bloc resecties (91% versus 63%), een lager recidief percentage (1% versus 10%). Een meta-analyse van de groep van Arezzo, heeft ESD vergeleken met EMR. Zij betrokken 11 studies, met daarin 4678 patiënten. ESD was geassocieerd met een hoger percentage en bloc resecties (90% versus 35%), hoger R0 resectie percentage (80% versus 36%). Dit review deed geen uitspraken over de kans op een lokaal recidief. Een recente meta-analyse vond een incidentie van 15.7% voor een submucosaal invasief carcinoom in de poliepen behandeld met ESD (n= 11260 behandelde poliepen) (Fuccio, Repici, 2018). Dit betrof wel studies met een ESD voor alle poliepen > 20 mm strategie, en betrof zowel rectum als colon).

ESD versus full thickness resectie (eFTR of CELS)
Er bestaan geen meta-analyses van studies die ESD versus een full thickness resectie hebben vergeleken.

PICO 3
Er zijn geen meta-analyses verricht naar het optimaal aanleveren van het excisiepreparaat naar de patholoog voor een optimale histologische beoordeling

Overwegingen
Er is een balans tussen het behalen van het maximaal oncologische effect en het effect van deze oncologische behandeling op de kwaliteit van leven. Een oncologische segment resectie met meenemen van de drainerende lymfeklieren (D2 resectie) is de meest effectieve oncologische ingreep met de laagste kans op recidief coloncarcinoom. Echter, de mortaliteit van colonchirurgie van T1 coloncarcinoom is vergelijkbaar tussen de verschillende T stadia (Vermeer, 2019). De meerwaarde van een primaire oncologische resectie ten opzichte van een lokale excisie dient te worden gewogen tegen de nadelen van een oncologische resectie. Met de patiënt dienen deze overwegingen te worden besproken alvorens tot een behandeladvies te komen. Voor de individuele behandeldoelen, patientvoorkeuren, en risico's bij kwestbare patiënten wordt verwezen naar module 3.2.

Gesteelde poliepen met een T1 coloncarcinoom
Ongeveer 35% tot 40% van alle T1-coloncarcinomen heeft een gesteelde morfologie (Kessels, 2019). Verschillende studies hebben aangetoond dat gesteelde poliepen een lager risico hebben op een lokaal recidief en metastasen, en dat deze poliepen veelal met liscoagulatie radicaal zijn te verwijderen (Kessels, 2019). Derhalve is kans op een pT1 zonder histologische risicofactoren hoog en dienen alle verdachte gesteelde poliepen eerst endoscopisch te worden verwijderd met liscoagulatie (Shaukat, 2020). Als de omvang van de poliep te groot is voor liscoagulatie is het doornemen van de steel met ESD techniek een goed alternatief (Chiba, 2020).

Niet-gesteelde verdachte poliep in het colon
Wanneer een lokale excisie
In een studie van Currie (2016) in een Markov analyse werd oncologische resectie vergeleken met een endoscopische resectie. Hierbij werd complementerende chirurgie na een endoscopische resectie vergeleken met direct een oncologische resectie. Het model werd doorgerekend voor 2 verschillende leeftijd categorieën en met of zonder co-morbiditeit. De conclusie was dat een endoscopische resectie te prefereren was voor de T1 coloncarcinoom met laag risico op lymfekliermetastasen (laag risico T1 coloncarcinoom), en ook voor groepen met een hoog risico op lymfekliermetastasen, bij groepen met co-morbiditeit en leeftijd > 80 jaar. Daarnaast hebben verschillende studies inmiddels aangetoond dat de strategie met primair een lokale excisie gevolgd door een complementerende chirurgie eenzelfde oncologische uitkomst kent als primair een chirurgische resectie (Overwater, 2018; Nian, 2021; Oh, 2021; Tian, 2021). Hierbij dient wel onderscheid te worden gemaakt tussen een verdachte poliep met verdenking op oppervlakkige submucosale invasie versus diepe submucosale invasie. Bij oppervlakkige submucosale invasie is de kans op een pT1 zonder histologische risicofactoren > 70% (Fuccio, 2017) hetgeen bij verdenking diepe invasie eerder 45 tot 50% is.(Zwager, 2021; Moons, 2022).

Selectie van verdachte poliep voor een lokale excisie
Beeldvorming met CT-Abdomen
Door de zeer matige sensitiviteit en vooral specificiteit van een CT-Abdomen voor het bepalen van de diepte van invasie in de wand (T stadium) alsook de aan- of afwezigheid van lymfekliermetastasen (N-stadium), wordt niet geadviseerd voorafgaand aan een lokale excisie een CT-Abdomen te verrichten, maar de optische diagnostiek te gebruiken voor het inschatten van de diepte van invasie en daarmee de voorkleur voor een primaire chirurgische resectie dn wel eerst een lokale excisie. De kans op synchrone lever-, of long metastasen bij een T1 CRC is 0.5% en treedt vooral op bij T1 CRCs met histologische risicofactoren voor lymfekliermetastasen. Dit rechtvaardigt daarmee niet uitgebreide stadiering voorafgaand aan een lokale excisie. Zeker daar een aanzienlijke proportie van de verdachte poliepen geen pT1 coloncarcinoom zal bevatten. Voor een uitgebreide toelichting voor het gebruik van de CT-Abdomen bij stadium I coloncarcinomen wordt verwezen naar module 2.3.

(Virtuele) Chromoendoscopie
Voor het inschatten van het T stadium is in het colon (virtuele) chromoendoscopie beschikbaar. Door gebruik te maken van (virtuele) chromoendoscopie kan een onderscheid worden gemaakt tussen oppervlakkige invasie en diepe invasie. Op basis van deze inschatting moet de juiste techniek worden gekozen voor een lokale excisie van het T1 coloncarcinoom, dan wel de keuze om primair een oncologische segment resectie te verrichten. Voor een diepgaande bespreking van de virtuele chromoendoscopie bij verdenking T1 carcinoom wordt verwezen naar de richtlijn poliepectomie in het colon en rectum (link) Bij verdenking op ≥ T2 invasie wordt aangeraden primair een chirurgische resectie te verrichten.

Keuze van een resectietechniek
EMR (ook onderwater EMR met een grotere kans op een R0 resectie) verkrijgt onvoldoende vaak een R0 resectie bij een verdachte poliep, en dient derhalve vermeden te worden (Backes, 2019; Fukuda, 2021). De diepte van invasie is bepalend voor de keuze voor resectie techniek. Alhoewel er een hoog percentage R0 resectie wordt verkregen met ESD bij beperkte invasie in de submucosa (< 1000 µm, Sm1), neemt deze af bij diepere invasie in de submucosa (T1b; Sm2-Sm3) af tot 40-65% (Watanabe, 2018; Spadaccini, 2022). Een Sm3 is niet met ESD radicaal te verwijderen (Spadaccini, 2022). Derhalve moet bij verdenking op diepe submucosale invasie worden gekozen voor een full thickness excisie. Voor een full thickness lokale excisie zijn twee technieken beschikbaar (eFTR en CELS) die beide nog niet uitvoerig zijn geëvalueerd op lange termijn oncologische uitkomsten. eFTR is een recent nieuwe endoscopie techniek, met korte

leercurve, waarbij een endoscopische full thickness resectie kan worden verricht. De R0 resectie neemt echter bij afwijkingen groter dan 15 mm snel af tot een R0 resectie van 60% boven de 20 mm (Schmidt, 2018; Kuellmer, 2019; Zwager, 2020; Didden, 2022). Voor afwijkingen groter dan 20 mm wordt aangeraden te kiezen voor primair een oncologische resectie dan wel een lokale excisie met CELS. Bij afwijkingen tussen de 15 en 20 mm is het afhankelijk van de bereikbaarheid, en de verwachte kans de poliep in zijn geheel in de cap te trekken (afhankelijk van fixatie aan de wand, en verwachte diepte van invasie) om te kiezen voor eFTR dan wel CELS. De keuze voor een techniek is tevens afhankelijk van de aanwezigheid van lokale expertise met de verschillende technieken. Er zijn geen vergelijkende studies die superioriteit van de verschillende technieken heeft onderzocht.

Verdachte poliepen met oppervlakkige invasie kunnen zowel met eFTR of met ESD worden verwijderd indien < 15-20 mm. Indien groter dan 20 mm, moet worden gekozen voor een ESD. Bij poliepen met een verdenking op diepe invasie kunnen met eFTR worden verwijderd indien < 15 tot 20 mm. Voor poliepen < 30 mm is een CELS het alternatief voor een endoscopische lokale full thickness excisie. Bij diepe submucosaal invasieve T1 coloncarcinoom > 30 mm is het beter primair een oncologische segment resectie te verrichten vanwege de lage kans op een R0 resectie. Technieken met een full thickness resectie waarbij er een toegang ontstaat tot de vrije buikholte (zogenaamde exposed full thickness resectie) moet worden vermeden in verband met de kans op peritoneale verspreiding.

Aanleveren en verwerking van het resectiepreparaat
De prevalentie van T1 coloncarcinomen in poliepen kleiner dan 10 mm is heel laag ten opzichte van poliepen van 10 mm of groter, en het overgrote deel is niet diep invasief (Gupta, 2012; Sakamoto, 2013). Uit praktische overwegingen wordt ervoor gekozen om fotografisch te documenteren en te inkten bij georiënteerd aangeleverde poliepectomie preparaten vanaf 10 mm of bij endoscopisch poliepen verdacht voor T1 coloncarcinoom.

In de huidige aanbeveling wijken we af van de Engelse richtlijnen (Royal College of Pathologists, 2017; NHS, 2018) en oorspronkelijke beschrijving van Burroughs en Williams (2000), in de zin dat we het meest bedreigde resectievlak leidend laten zijn voor de oriëntatie van de lamellen. Dit om te voorkomen dat er kleine niet te oriënteren restant driehoekjes ontstaan die de beoordeling van het resectievlak compromitteren.

In de Europese richtlijn (Quirke, 2011) staat aanbevolen om bij de histologische beoordeling standaard meerdere niveaus te snijden van blokken van neoplastische laesies. De winst die hiermee te behalen is, is onzeker en het proces is arbeidsintensief, mede gezien de huidige aanbeveling om de neoplastische laesies reeds totaal in te sluiten. Deze aanbeveling is daarom vooralsnog niet overgenomen.

Voor een uitgebreide beschrijving van het aanleveren van het preparaat voor behoud van oriëntatie van gesteelde en niet gesteelde poliepen voor maximale histologische beoordeling verwijzen we naar de betreffende module in de richtlijn poliepectomie van het colon en rectum.

Aanbevelingen
Algemeen

Maak **geen** CT abdomen alvorens een lokale excisie te verrichten van een verdachte poliep.

Lever het resectiepreparaat van een verdachte poliep altijd georiënteerd aan voor optimale histologische beoordeling.

Gesteelde poliepen

Verwijder altijd gesteelde poliepen met verdenking op submucosale invasie met een en bloc lokale excisie in verband met het lage risico op lokaal recidief en metastasering.

Niet-gesteelde poliepen

Maak een inschatting van de aanwezigheid en de diepte van submucosale invasie van een verdachte poliep door middel van (virtuele) chromoendoscopie voorafgaand aan een lokale excisie.

Neem niet routinematig biopten van een verdachte poliep die nog in aanmerking komt voor een lokale excisie. Indien toch biopten wenselijk geacht worden, biopteer dan het meest afwijkende gedeelte waargenomen met (virtuele) chromoendoscopie.

Verricht geen piecemeal resectie van een verdachte poliep.

Verwijder een verdachte poliep op basis van optische diagnostiek, met een *en bloc* lokale excisie techniek die leidt tot vrije resectiemarges voor zowel het laterale als ook het diepe resectievlak. Maak de keuze voor een lokale excisietechniek voor niet-gesteelde poliepen op basis van de verwachte diepte van invasie, de omvang van de poliep, en de locatie in het colon.

Bespreek de strategie voor de behandeling (lokale excisie of primair oncologische resectie) van een potentieel diep-submucosaal invasieve verdachte poliep in een multidisciplinair overleg, en bespreek dit ook met de patiënt. Laat hierin de individuele behandeldoelen, patientvoorkeuren en risico's meewegen.

Literatuur

Argiles, G., J. Tabernero, R. Labianca, D. Hochhauser, R. Salazar, T. Iveson, P. Laurent-Puig, P. Quirke, T. Yoshino, J. Taieb, E. Martinelli, D. Arnold and E. G. Committee (2020). "Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up." Ann Oncol.

Backes, Y., A. Moss, J. B. Reitsma, P. D. Siersema and L. M. Moons (2017). "Narrow Band Imaging, Magnifying Chromoendoscopy, and Gross Morphological Features for the Optical Diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep Submucosal Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis." Am J Gastroenterol 112(1): 54-64.

Backes, Y., M. P. Schwartz, F. Ter Borg, F. H. J. Wolfhagen, J. N. Groen, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, J. van Bergeijk, J. M. J. Geesing, B. W. M. Spanier, P. Didden, F. P. Vleggaar, M. M. Lacle, S. G. Elias, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2019). "Multicentre prospective evaluation of real-time optical diagnosis of T1 colorectal cancer in large non-pedunculated colorectal polyps using narrow band imaging (the OPTICAL study)." Gut 68(2): 271-279.

Bisschops, R., J. E. East, C. Hassan, Y. Hazewinkel, M. F. Kaminski, H. Neumann, M. Pellise, G. Antonelli, M. Bustamante Balen, E. Coron, G. Cortas, M. Iacucci, M. Yuichi, G. Longcroft-Wheaton, S. Mouzyka, N. Pilonis, I. Puig, J. E. van Hooft and E. Dekker (2019). "Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019." Endoscopy 51(12): 1155-1179.

Chiba, H., J. Tachikawa, J. Arimoto, K. Ashikari, H. Kuwabara, M. Nakaoka, T. Goto, T. Higurashi, T. Muramoto, K. Ohata and A. Nakajima (2020). "Endoscopic submucosal dissection of large pedunculated polyps with wide stalks: a retrospective multicenter study." Endoscopy.

De Ceglie, A., C. Hassan, B. Mangiavillano, T. Matsuda, Y. Saito, L. Ridola, P. Bhandari, F. Boeri and M. Conio (2016). "Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review." Crit Rev Oncol Hematol 104: 138-155.

Didden, P., R. van Eijck van Heslinga, M. P. Schwartz, R. Arensman, F. P. Vleggaar, W. de Graaf, A. D. Koch, M. Doukas, M. M. Lacle and L. M. Moons (2022). "Relevance of polyp size for primary endoscopic full-thickness resection (eFTR) of suspected T1CRCs." Endoscopy.

Ferlitsch, M., A. Moss, C. Hassan, P. Bhandari, J. M. Dumonceau, G. Paspatis, R. Jover, C. Langner, M. Bronzwaer, K. Nalankilli, P. Fockens, R. Hazzan, I. M. Gralnek, M. Gschwantler, E. Waldmann, P. Jeschek, D. Penz, D. Heresbach, L. Moons, A. Lemmers, K. Paraskeva, J. Pohl, T. Ponchon, J. Regula, A. Repici, M. D. Rutter, N. G. Burgess and M. J. Bourke (2017). "Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline." Endoscopy 49(3): 270-297.

Fuccio, L., C. Hassan, T. Ponchon, D. Mandolesi, A. Farioli, A. Cucchetti, L. Frazzoni, P. Bhandari, C. Bellisario, F. Bazzoli and A. Repici (2017). "Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis." Gastrointest Endosc 86(1): 74-86 e17.

Fuccio, L., A. Repici, C. Hassan, T. Ponchon, P. Bhandari, R. Jover, K. Triantafyllou, D. Mandolesi, L. Frazzoni, C. Bellisario, F. Bazzoli, P. Sharma, T. Rosch and D. K. Rex (2018). "Why attempt en bloc resection of non-pedunculated colorectal adenomas? A systematic review of the prevalence of superficial submucosal invasive cancer after endoscopic submucosal dissection." Gut 67(8): 1464-1474.

Fukuda, H., Y. Takeuchi, A. Shoji, M. Miyake, K. Matsueda, T. Inoue, K. Waki, Y. Shimamoto, M. Kono, H. Iwagami, H. Nakahira, N. Matsuura, S. Shichijo, A. Maekawa, T. Kanesaka, S. Yamamoto, K. Higashino, N. Uedo and R. Ishihara (2021). "Curative value of underwater endoscopic mucosal resection for submucosally invasive colorectal cancer." J Gastroenterol Hepatol 36(9): 2471-2478.

Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." Int J Clin Oncol 25(1): 1-42.

Kessels, K., Y. Backes, S. G. Elias, A. van den Blink, G. J. A. Offerhaus, J. D. van Bergeijk, J. N. Groen, T. C. J. Seerden, M. P. Schwartz, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, M. Kerkhof, P. D. Siersema, P. Didden, J. J. Boonstra, L. A. Herrero, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, A. U. van Lent, J. S. Terhaar Sive Droste, W. L. Hazen, R. W. M. Schrauwen, F. P. Vleggaar, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. C. W. G. Dutch (2019). "Pedunculated Morphology of T1 Colorectal Tumors Associates With Reduced Risk of Adverse Outcome." Clin Gastroenterol Hepatol 17(6): 1112-1120 e1111.

Kuellmer, A., J. Mueller, K. Caca, P. Aepli, D. Dakkak, B. Schumacher, A. Glitsch, C. Schafer, I. Wallstabe, C. Hofmann, A. Erhardt, B. Meier, D. Bettinger, R. Thimme, A. Schmidt and F. s. group (2019). "Endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer." Gastrointest Endosc.

Moons, L. M., B. Bastiaansen, M. Richir, W. L. Hazen, J. Tuynman, S. G. Elias, R. W. M. Schrauwen, F. P. Vleggaar, E. Dekker, P. Bos, A. Farina Sarasqueta, M. M. Lacle, R. Hompes and P. Didden (2022). "Endoscopic intermuscular dissection (EID) for deep submucosal invasive cancer in the rectum- a new endoscopic approach." Endoscopy.

Nian, J., L. Tao and W. Zhou (2021). "Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis." Int J Colorectal Dis.

Oh, E. H., N. Kim, S. W. Hwang, S. H. Park, D. H. Yang, B. D. Ye, S. J. Myung, S. K. Yang, C. S. Yu, J. C. Kim and J. S. Byeon (2021). "Comparison of long-term recurrence-free survival between primary surgery and endoscopic resection followed by secondary surgery in T1 colorectal cancer." Gastrointest Endosc.

Overwater, A., K. Kessels, S. G. Elias, Y. Backes, B. W. M. Spanier, T. C. J. Seerden, H. J. M. Pullens, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, A. van den Blink, G. J. A. Offerhaus, J. van Bergeijk, M. Kerkhof, J. M. J. Geesing, J. N. Groen, N. van Lelyveld, F. Ter Borg, F. Wolfhagen, P. D. Siersema, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2018). "Endoscopic resection of high-risk T1 colorectal carcinoma prior to surgical resection has no adverse effect on long-term outcomes." Gut 67(2): 284-290.

Pimentel-Nunes, P., M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon, A. Repici, M. Vieth, A. De Ceglie, A. Amato, F. Berr, P. Bhandari, A. Bialek, M. Conio, J. Haringsma, C. Langner, S. Meisner, H. Messmann, M. Morino, H. Neuhaus, H. Piessevaux, M. Rugge, B. P. Saunders, M. Robaszkiewicz, S. Seewald, S. Kashin, J. M. Dumonceau, C. Hassan and P. H. Deprez (2015). "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." Endoscopy 47(9): 829-854.

Schmidt, A., T. Beyna, B. Schumacher, A. Meining, H. J. Richter-Schrag, H. Messmann, H. Neuhaus, D. Albers, M. Birk, R. Thimme, A. Probst, M. Faehndrich, T. Frieling, M. Goetz, B. Riecken and K. Caca (2018). "Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications." Gut 67(7): 1280-1289.

Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." Gastrointest Endosc 92(5): 997-1015 e1011.

Spadaccini, M., M. J. Bourke, R. Maselli, M. Pioche, P. Bhandari, J. Jacques, A. Haji, D. Yang, E. Albeniz, M. F. Kaminski, H. Messmann, A. Herreros de Tejada, S. Sferrazza, B. Pekarek, J. Rivory, S. Geyl, S. Gulati, P. Draganov, N. Shahidi, E. Hossain, C. Fleischmann, E. Vespa, A. Iannone, A. Alkandari, C. Hassan, A. Repici and E. S. D. W. Alliance (2022). "Clinical outcome of non-curative endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer." Gut.

Tian, Y., L. Rong and Y. Ma (2021). "Surgical resection after endoscopic resection in patients with T1 colorectal cancer: a meta-analysis." Int J Colorectal Dis 36(3): 457-466.

Vermeer, N. C. A., Y. Backes, H. S. Snijders, E. Bastiaannet, G. J. Liefers, L. M. G. Moons, C. J. H. van de Velde, K. Peeters and T. C. C. W. G. Dutch (2019). "National cohort study on postoperative risks after surgery for submucosal invasive colorectal cancer." BJS Open 3(2): 210-217.

Wang, S., S. Gao, W. Yang, S. Guo and Y. Li (2016). "Endoscopic submucosal dissection versus local excision for early rectal cancer: a systematic review and meta-analysis." Tech Coloproctol 20(1): 1-9.

Watanabe, D., T. Toyonaga, M. Ooi, T. Yoshizaki, Y. Ohara, S. Tanaka, F. Kawara, T. Ishida, Y. Morita, E. Umegaki, T. Matsuda, Y. Sumi, M. Nishio, H. Yokozaki and T. Azuma (2018). "Clinical outcomes of deep invasive submucosal colorectal cancer after ESD." Surg Endosc 32(4): 2123-2130.

Williams, J. G., R. D. Pullan, J. Hill, P. G. Horgan, E. Salmo, G. N. Buchanan, S. Rasheed, S. G. McGee, N. Haboubi, B. Association of Coloproctology of Great and Ireland (2013). "Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement." Colorectal Dis 15 Suppl 2: 1-38.

Zhang, Q. W., L. M. Teng, X. T. Zhang, J. J. Zhang, Y. Zhou, Z. R. Zhou, Y. C. Hou, Z. Z. Ge and X. B. Li (2017). "Narrow-band imaging in the diagnosis of deep submucosal colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis." Endoscopy 49(6): 564-580.

Zwager, L. W., B. Bastiaansen, B. van der Spek, D. Heine, R. M. Schreuder, L. Perk, B. Weusten, J. J. Boonstra, H. van der Sluis, H. J. Wolters, F. Bekkering, S. T. Rietdijk, M. P. Schwartz, W. B. Nagengast, R. Ten Hove, J. S. Terhaar Sive Droste, F. J. Rando Munoz, M. S. Vlug, H. Beaumont, M. Houben, T. C. J. Seerden, T. de Wijkerslooth, E. A. R. Gielisse, Y. Hazewinkel, R. de Ridder, J. A. Straathof, M. van der Vlugt, L. Koens, P. Fockens and E. Dekker (2021). "Endoscopic full-thickness resection of T1 colorectal cancers: a retrospective analysis from a multicenter Dutch eFTR registry." Endoscopy.

Zwager, L. W., B. A. J. Bastiaansen, M. E. S. Bronzwaer, B. W. van der Spek, G. D. N. Heine, K. J. C. Haasnoot, H. van der Sluis, L. E. Perk, J. J. Boonstra, S. T. Rietdijk, H. J. Wolters, B. Weusten, L. P. L. Gilissen, W. R. Ten Hove, W. B. Nagengast, F. C. Bekkering, M. P. Schwartz, J. S. Terhaar Sive Droste, M. S. Vlug, M. Houben, F. J. Rando Munoz, T. C. J. Seerden, H. Beaumont, R. de Ridder, E. Dekker, P. Fockens and F. T. R. G. Dutch e (2020). "Endoscopic full-thickness resection (eFTR) of colorectal lesions: results from the Dutch colorectal eFTR registry." Endoscopy 52(11): 1014-1023.

Bijlagen bij module 5.1

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Optical diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep submucosal invasion with narrow band imaging, magnifying chromoendoscopy, and gross morphological features

Patient or population: patients with a polyp suspected of T1 colorectal cancer (CRC) with submucosal invasion
Setting: hospital
Intervention: NBI, MCE or GMF
Comparison: - (no direct comparative studies available)

Question: Should narrow band imaging (NBI) be used to diagnose T1 Colorectal Cancer in patients with a polyp?

Bibliography: Backes et al. (2017). "Narrow Band Imaging, Magnifying Chromoendoscopy, and Gross Morphological Features for the Optical Diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep Submucosal Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis." Am J Gastroenterol 112(1): 54-64.

Sensitivity	0.85 (95% CI: 0.75 to 0.91)
Specificity	0.94 (95% CI: 0.83 to 0.94)

Prevalences	5.5%

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 5.5%	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with T1 Colorectal Cancer)	4 studies 2140 patients	**47 (41 to 50)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False negatives (patients incorrectly classified as not having T1 Colorectal Cancer)		**8 (5 to 14)**	
True negatives (patients without T1 Colorectal Cancer)	4 studies 2140 patients	**888 (784 to 888)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False positives (patients incorrectly classified as having T1 Colorectal Cancer)		**57 (57 to 161)**	

Question: Should magnifying chromoendoscopy (MCE) be used to diagnose T1 Colorectal Cancer in patients with a polyp?

Sensitivity	0.90 (95% CI: 0.83 to 0.94)
Specificity	0.96 (95% CI: 0.89 to 0.99)

Prevalences	5.5%

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 5.5%	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with T1 Colorectal Cancer)	5 studies 8179 patients	**50 (46 to 52)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 5.5%	Certainty of the evidence (GRADE)
False negatives (patients incorrectly classified as not having T1 Colorectal Cancer)		**5 (3 to 9)**	
True negatives (patients without T1 Colorectal Cancer)	5 studies 8179 patients	**907 (841 to 936)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False positives (patients incorrectly classified as having T1 Colorectal Cancer)		**38 (9 to 104)**	

Question: Should groos morphological features (GMF) be used to diagnose T1 Colorectal Cancer in patients with a polyp?

Sensitivity	0.21 to 0.46
Specificity	0.81 to 1.00

Prevalences	5.5%

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 5.5%	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with T1 Colorectal Cancer)	3 studies 13511 patients	**12 to 25**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False negatives (patients incorrectly classified as not having T1 Colorectal Cancer)		**30 to 43**	
True negatives (patients without T1 Colorectal Cancer)	3 studies 13511 patients	**765 to 945**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False positives (patients incorrectly classified as having T1 Colorectal Cancer)		**0 to 180**	

Explanations

a. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to serious risk of bias in patient selection (spectrum bias).
b. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to indirectness (cohort with colorectal patients, colon or rectal cancer not distuinguishable).
c. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to inconsistency (no direct comparisons between the diagnostic techniques).
d. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to imprecision (no clinical outcomes were mentioned).

Question: Should narrow band imaging (NBI) be used to diagnose deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC) in patients with a colorectal lesion?

Bibliography: Zhang et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of deep submucosal colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2017 Jun;49(6):564-580. doi: 10.1055/s-0043-103014. Epub 2017 May 4. PMID: 28472835.

Sensitivity	0.74 (95% CI: 0.66 to 0.81)

Prevalences	4.3%

Specificity	0.98 (95% CI: 0.94 to 0.99)

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 4.3% (Backes, 2017)	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))	17 studies 5352 patients	**32 (28 to 35)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]
False negatives (patients incorrectly classified as not having deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))		**11 (8 to 15)**	
True negatives (patients without deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))	17 studies 5352 patients	**938 (900 to 947)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]
False positives (patients incorrectly classified as having deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))		**19 (10 to 57)**	

Question: Should magnifying chromoendoscopy (MCE) be used to diagnose deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC) in patients with a colorectal lesion?

Bibliography: Zhang et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of deep submucosal colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2017 Jun;49(6):564-580. doi: 10.1055/s-0043-103014. Epub 2017 May 4. PMID: 28472835.

Sensitivity	0.84 (95% CI: 0.76 to 0.89)
Specificity	0.97 (95% CI: 0.94 to 0.99)

Prevalences	4.3%

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 4.3% (Backes, 2017)	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))	9 studies 2901 patients	**36 (33 to 38)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]
False negatives (patients incorrectly classified as not having deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))		**7 (5 to 10)**	
True negatives (patients without deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))	9 studies 2901 patients	**928 (900 to 947)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]
False positives (patients incorrectly classified as having deep		**29 (10 to 57)**	

submucosal carcinoma of the colon (dSMC))			

Explanations

a. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to serious risk of bias in patient selection (spectrum bias).
b. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to indirectness (cohort with colorectal patients, colon or rectal cancer not distuinguishable).
c. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to imprecision (no clinical outcomes were mentioned).

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Pubmed

("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(All Fields) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(All Fields) OR "colorectal"(All Fields)) AND ("colonic polyps"(MeSH Terms) OR ("colonic"(All Fields) AND "polyps"(All Fields)) OR "colonic polyps"(All Fields) OR ("colon"(All Fields) AND "polyp"(All Fields)) OR "colon polyp"(All Fields) OR "polyps"(MeSH Terms) OR "polyps"(All Fields) OR "polyp"(All Fields) OR "lesion"(All Fields) OR "Adenoma"(Mesh) OR "adenoma"(All Fields) OR "adenomatous"(All Fields) OR "neoplasia"(All Fields) OR "Neoplasms"(Mesh) OR "cancer"(all fields) OR T1 CRC(all fields) OR malignant polyp(all fields) OR submucosal invasive(all fields)) AND ("ESD"(All Fields) OR "endoscopic submucosal dissection"(All Fields) OR "Endoscopic Mucosal Resection"(Mesh)) AND (survival OR long term outcome OR long-term OR 5 years survival(all fields) OR recurrence(all fields) OR disease free survival(all fields) OR "Long Term Adverse Effects"(Mesh) OR "Treatment Outcome"(Mesh)) AND English(lang)

Module 5.2 Complementerende oncologische resectie vroegcarcinoom colon

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Deze module omvat de volgende deelvragen

- Wat bepaalt de keuze voor follow-up met salvage chirurgie in het geval er een recidief ontstaat in plaats van complementerende chirurgie?
- Wat bepaalt de keuze voor lokale littekenexcisie en follow-up in plaats van complementerende chirurgie bij een R1/Rx lokale excisie?

Introductie

Na een lokale excisie van een T1 coloncarcinoom (T1CC) moet de kans op recidief worden ingeschat. Recidief ziekte kan worden onderverdeeld in lokaal intramuraal recidief, regionale lymfekliermetastasen, en afstandsmetastasen. Een aanvullende oncologische segment resectie beoogt de kans op het ontstaan van metastasen op afstand en de daarmee samenhangende coloncarcinoom gerelateerde mortaliteit te verlagen door het lokaal intramurale recidief en/of lymfekliermetastasen te verwijderen. Een aanvullende oncologische resectie binnen enkele weken na de lokale excisie wordt een complementerende oncologische segmentresectie genoemd (complementerende chirurgie). Een oncologische segmentresectie voor het verwijderen van een intramuraal recidief of lymfekliermetastase welke tijdens follow-up wordt getecteerd wordt een salvage oncologische segment resectie genoemd (salvage chirurgie).

De kans op een lokaal intramuraal of regionaal recidief in het mesocolon op basis van achtergebleven lymfekliermetastasen zijn na de lokale excisie niet exact te bepalen. Derhalve moet op basis van tumor karakteristieken (niet-gesteelde morfologie) en de histologische risicofactoren (lymfovasculaire invasie, slechte differentiatie, hooggradig tumor budding, en positieve resectiemarge)(module 4) de kans op beide worden ingeschat. Van oudsher werden deze risico's ingedeeld in afwezigheid van alle histologische risicofactoren (laag risico), en aanwezigheid van 1 of meer risicofactoren (hoog risico). Deze tweedeling betrekt echter niet de situatie en de wens van de patiënt, en de individuele variatie in de kans op recidief. Deze risicoinschatting is een belangrijk discussiepunt in de dagelijkse praktijk.

Er zijn verschillende strategieën beschreven voor aanvullende behandeling van een lokale excisie van een coloncarcinoom. Dit betreft een complementerende oncologische resectie, intensief vervolgen met salvage chirurgie indien een recidief optreedt, en een aanvullende littekenexcisie bij patiënten met alleen irradicale snijranden bij histologie (R1/Rx) na lokale excisie.

Zoeken en selecteren

<u>Uitkomstmaten</u>

- Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit.
- Recidiefvrije overleving.
- Metastasevrije overleving.
- Coloncarcinoom specifieke mortaliteit.
- Totale overleving.
- Proportie afstandmetastasen .

PICO's

PICO 1 Indicatie complementerende chirurgie

P: patiënt met een lokale excisie van een T1 coloncarcinoom met een of meer histologische risicofactoren;

I: complementerende chirurgie;;

C: follow-up met salvage chirurgie bij recidief

O: ziektevrije overleving, totale overleving, coloncarcinoom specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, postoperatieve complicaties en mortaliteit en morbiditeit.

PICO 2 Indicatie lokale littekenexcisie

P: patiënt met een R1/Rx lokale excisie van een T1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren;

I: complementerende chirurgie;

C: lokale littekenexcisie gevolgd door follow-up met salvage chirurgie bij recidief;

O: ziektevrije overleving, totale overleving, coloncarcinoom specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, postoperatieve complicaties en mortaliteit en morbiditeit.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van de internationale richtlijnen consensusdocumenten

Veel van de richtlijnen maken geen onderscheid tussen colon en rectum. Derhalve is zoveel mogelijk gekeken naar specifieke aanbevelingen voor colon, maar kan dit ook rectum betrekken.

Er zijn verschillende internationale richtlijnen die een advies geven over de keuze tot complementerende chirurgie. T1 CRCs worden ingedeeld als hebbende een laag risico op recidief CRC (zonder risicofactoren), en hebbende een hoog risico op recidief CRC bij aanwezigheid van 1 of meerdere histologische risicofactoren. Een overzicht van de geadviseerde risicofactoren wordt weergegeven in tabel 5.2.1.

Tabel 5.2.1

Risk factor	ASGE	ESGE	ESMO	APCGBI	JSCCR
Lymphovascular invasion	X	X	X	X	X
High grade tumor budding[1]	X	X	X	X	X
Deep Submucosal Invasion (> 1 mm)	X	X		X*	X
Poor/mucinous differentiation[2]	X	X	X	X	X
Resection margin <1 mm	X	X		X	
Resection margin (< 0.1 mm)			X		X

[1] High grade tumor budding is Bd2+Bd3

[2] Mucinous differentiation is only considered is risk factor in the JSCCR guideline

***Alleen Sm3 invasie wordt gekenmerkt als risicofactor**

De richtlijn van de ASGE, ESGE, JSCCR, APCGBI maken geen onderscheid tussen rectum en colon. Alleen de ESMO heeft een aparte richtlijn voor colon en rectum.

De ASGE stelt dat de aanwezigheid van een histologische risicofactor in principe een indicatie is voor een complementerende oncologische resectie (Shaukat, 2020). Dit geldt ook voor T1 CRCs die piecemeal zijn verwijderd, en niet optimaal zijn te beoordelen door de patholoog ten gevolge van gebrek aan oriëntatie. De keuze voor een complementerende resectie moet worden gewogen ten opzichte van het operatierisico van de patiënt. De ASGE adviseert dat de keuze voor wel of geen complementerende oncologische resectie via een multidisciplinair overleg, en via gedeelde besluitvorming met de patiënt tot stand komt.

De ESGE (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017; Hassan, 2019) stelt dat er bij aanwezigheid van een van de risicofactoren er een indicatie bestaat voor een complementerende oncologische resectie. Bij afwezigheid van deze risicofactoren is het advies patiënt endoscopisch te vervolgen conform de CRC richtlijn (colonoscopie 1 en 3 jaar na resectie) (Hassan, 2019). De ESGE adviseert het gebruik van de 1 mm marge voor een radicale resectie.

De ESMO stelt dat er bij patiënten met een laag of gemiddeld operatierisico er een indicatie bestaat voor een complementerende oncologische resectie bij aanwezigheid van een risicofactor (Glynne-Jones, 2017; Argiles, 2020).

De APCGBI stelt dat het onduidelijk is of chirurgie een betere optie is dan afwachten in patiënten met 1 of meer risicofactoren (Williams, 2013). De keuze voor een complementerende oncologische resectie is een keuze van de patiënt na uitleg van de risico's en meerwaarde van elke strategie. Met een gemiddeld percentage van 10% lymfekliermetastasen in de groep geclassificeerd als hoog risico, zal bij veel mensen geen residuaal CRC meer worden aangetoond in het resectiepreparaat.

De APCGBI adviseert follow-up bij een risico < 5%, en een discussie met de patiënt over intensief vervolgen versus complementerende chirurgie bij een risico tussen de 5 en 10%. Bij een risico > 10% wordt chirurgie geadviseerd, indien patiënt voldoende fit is voor chirurgie (Williams, 2013).

De JSCCR geeft aan dat een complementerende resectie dient plaats te vinden indien er een van de risicofactoren aanwezig is.(Hashiguchi, 2020). De JSCCR maakt wel de kanttekening dat bij alleen diepe invasie, het risico op een lokaal recidief of lymfekliermetastasen waarschijnlijk erg laag is.

<u>Samenvatting van de systematische reviews en meta-analyses</u>
In de beschikbare literatuur wordt niet altijd onderscheid gemaakt tussen rectum en colon. Het is derhalve niet altijd mogelijk om separaat voor colon of rectum de specifieke getallen te extraheren. Waar mogelijk is dit gespecificeerd. Indien dit niet mogelijk bleek is gekozen voor colorectaal carcinoom (CRC).

In een meta-analyse van Yeh (2020) van voornamelijk retrospectief onderzoek, werd gekeken naar de lange termijns uitkomsten van 19.979 patiënten met een gemiddelde follow-up duur van 36 maanden (Yeh, 2020). Dit betreft overwegend T1 coloncarcinomen (slechts 2121(12%) is rectum). Indien de strategie van eerst een lokale excisie gevolgd door complementerende chirurgie bij aanwezigheid van histologische risicofactoren (secundaire complementerende chirurgie) werd vergeleken met primaire chirurgie, dan werden er geen verschillen gezien in algemene overleving (80% versus 82%; HR 1.1; 95%CI 0.84 tot 1.45), recidiefvrije overleving (96% versus 97%; HR 1.28; 95%CI 0.87 tot 1.88), of ziekte specifieke overleving (95% versus 97%; HR 1.09 95%CI 0.67 tot 1.78). Wel werd een lager aantal complicaties gezien in de groep met eerst een lokale excisie (2% versus 11%). De proportie recidieven (6.6% versus 8.1%), alsook recidief met metastase (2.3% versus 2.6%), verschilden niet tussen beide groepen. In een vergelijking van alleen een lokale excisie versus de groep met chirurgie (secundair dan wel primair), werd een hogere algehele overleving (77% versus 85%; HR 1.52; 95%CI1.10 tot 2.11) en ziektevrije overleving (88% versus 92%, HR 1.56; 95%CI 1.25 tot 1.94) gezien voor chirurgie. Echter, de ziekte specifieke overleving was niet verschillend (94% versus 96%; HR 0.87; 95%CI 0.48 tot 1.57). De resultaten zijn echter mogelijk gebiased door de selectie van patiënten voor alleen een lokale excisie op basis van patiënt en-, kankerkarakteristieken. Het is derhalve onduidelijk of deze uitkomsten van toepassing zijn op de groep die wel fit genoeg is voor chirurgie.

In een meta-analyse van Dang (2020) werd specifiek gekeken naar de cumulatieve incidentie van lokale recidieven en/of recidieven of afstand, in de groep die alleen een lokale excisie heeft ondergaan (Dang, 2020). CRC recidieven werden waargenomen bij 209/5167 patiënten (3.3%; 95%CI 2.6 tot 4.3%). CRC gerelateerde mortaliteit werd geobserveerd in 42/2519 (1.7%; 95%CI1.2 tot 2.2%) patiënten. CRC gerelateerde mortaliteit wanneer een recidief was opgetreden was 42/103 (41%). Dit was bijna volledig te wijten aan het ontstaan van metastasen. Gedifferentieerd voor patiënten met een hoog risico (een of meerdere histologische risicofactoren) versus laag risico (afwezigheid van histologische risicofactoren) op recidief betrof dit 82/1023 (7.0%; 95%CI 4.9 tot 9.9%) en 10/1499 (0.7%; 95%CI 0.4 tot 1.2%). In de hoog risicogroep was de kans op een afstandsmetase 3.5% (95% CI, 1.9% tot 6.1%), en de gepoolde CRC-gerelateerde mortaliteit 4.5%. Omdat het een meta-analyse op vooral retrospectieve studies betreft, is het onduidelijk in hoeverre er een selectie heeft plaatsgevonden naar patiënten met een hoog risico op post-chirurgische mortaliteit, slechte ASA score, dan wel een intermediate (5 tot 10%) risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen. Daarnaast zijn zowel rectum als colon samengenomen, waarbij het rectum een veel hogere kans had op recidief (locoregionaal + afstandsmetastasen) dan colon (0.8 versus 5.7%). Het is derhalve onduidelijk of deze getallen op alle hoog risico T1 coloncarcinomen van toepassing zijn.

In een meta-analyse van Tian (2021) werd een groep van 993 patiënten met lokale excisies vergeleken met een groep van 1205 patiënten met lokale excisies gevolgd door complementerende chirurgie (Tian, 2021). De groep met een lokale excisie gevolgd door complementerende chirurgie had een betere overall survival (OR 0.31; 95%CI 0.18 tot 0.53) en lagere kans op een lokaal recidief (OR 0.29; 95%CI 0.08 tot 1.01), maar er werd geen verschil waargenomen in CRC specifieke overleving, en afstandmetastasen. De hogere survival zou heel goed kunnen passen bij een selectie van patiënten met een hoog operatierisico voor een afwachtend beleid. Ten gevolge van deze co-morbiditeiten is er een hogere kans op competing mortality in de groep die alleen een lokale excisie heeft ondergaan.

In een meta-analyse van Hassan(2005) werd gekeken naar de parameters positieve resectiemarge, slechte differentiatie en lymphovasculaire invasie in relatie tot de uitkomsten recidief, lymfkliemetastasen, metastasen op afstand, en mortaliteit (Hassan, 2005). Deze meta-analyse toonde aan dat afstand metastasen vaker voorkwamen bij hoog risico patiënten die alleen met endoscopie werden behandeld (5.8 versus 8.9%), maar dit was niet statistisch significant door de lage aantallen (190 complementerende chirurgie versus 78 alleen lokale excisie). In 83/268 hoog risico groep, bleek LVI als enige risicofactor aanwezig. De kans op recidief en lymfekliermetastasen bleek in deze groep 5% te betreffen. Een her-classificatie van de groepen op basis van het klassieke laag risico, als het laag risico inclusief LVI leidde tot een eenzelfde CRC gerelateerde mortaliteit. Op basis van deze meta-analyse werd gesuggereerd dat in de aanwezigheid van slechts 1 risicofactor, intensief vervolgen mogelijk een valide alternatief zou kunnen zijn. De meta-analyse is echter dermate klein, en gebaseerd op oude studies, dat het onduidelijk is hoe deze data heden ten dage de bestaande praktijk reflecteren.

Overwegingen

De keuze om wel of geen complementerende chirurgie te verrichten is afhankelijk van de ingeschatte kans op lokaal recidief en lymfekliermetastasen, de kans op succesvolle salvage chirurgie indien het recidief optreedt, de kans op terugkeer na een complementerende chirurgie, de verwachte kans op mortaliteit van chirurgie, en de levensverwachting van de kwetsbare patient. Daarnaast speelt de kwaliteit van leven, en de persoonlijke wensen van de patiënt een belangrijke rol. Het is derhalve belangrijk dat de patiënt, in een proces van gedeelde besluitvorming een geïnformeerde beslissing kan nemen voor een specifieke behandelstrategie.

Aanvullende beeldvorming
Indien een lokale excisie is verricht wordt geadviseerd bij een pT1 coloncarcinoom met histologische risicofactoren (module 4.7) waarbij wordt gekozen voor een complementerende resectie, dan wel een intensieve follow-up over te gaan, alsnog CT-thorax-Abdomen te verrichten ter detectie van synchrone metastasen. Het risico op synchrone metastasen is betrekkelijk klein (3/647; 0.5%), maar bepaalt het beleid aanzienlijk (Backes, 2017). Bovendien kan deze beeldvorming gebruikt worden als uitgangs situatie voor de follow-up nadien.

Inschatten van de kans op mortaliteit en morbiditeit van complementerende chirurgie
Uit een analyse verricht naar de resecties voor 5170 pT1 CRC's binnen de DCRA over de periode 2009 en 2016, bleek de kans op mortaliteit van chirurgie gemiddeld 1.7%. Deze mortaliteit bleek afhankelijk van type resectie, mannelijk geslacht (OR 2.21 95%CI 1.76 tot 2.79), ASA score III-IV (OR 1.41 95%CI 1.10 tot 1.81), en of er eerder abdominale chirurgie had plaatsgevonden (OR 1.25 95%CI 1.01 tot 1.56). De kans op mortaliteit verschilde nauwelijks met de mortaliteit van pT2-T3 carcinomen , wat suggereert dat eerder patiëntkarakteristieken, en in veel mindere mate tumorkarakteristieken, in dit vroeg stadium de mortaliteit van chirurgie bepaalt (Vermeer, 2019). Sigmoidresectie betreft de operatie met het minste risico op ernstige morbiditeit en mortaliteit (6.3% tot 13.9%) afhankelijk van mannelijk geslacht en ASAII/IV score. Een hemicolectomie-links kent de grootste kans op ernstige morbiditeit en mortaliteit, variërend van 6.0 tot 24% afhankelijk van mannelijk geslacht en ASA III/IV score. Colonchirurgie gaat gepaard met significante mortaliteit van gemiddeld 2.7%, en gecompliceerd beloop in 18.3% (van den Bosch, 2021; Warps, 2021). Risicofactoren voor mortaliteit en gecompliceerd beloop na colonchirurgie betrof cardiopulmonale co-morbiditeit zoals myocardinfarct, hartklepvervanging, hartfalen, atriumfibrilleren, astma, COPD, longfibrose, chirurgie van de longen, en in veel mindere mate leverziekte. Tevens werd aangetoond dat het doormaken van een chirurgische en non-chirurgische complicatie ook een verlies van overleving gaf op de lange termijn (Warps, 2021). Hierbij is het niet goed te duiden welk effect dit heeft op pT1 CRCs specifiek. Het lijkt derhalve raadzaam bij patiënten met cardiopulmonale aandoeningen en eindstadium leverziekte, intensief vervolgen te overwegen bij 1 of meerdere histologische risicofactoren.

Inschatten van de kans op recidief na complementerende chirurgie
De kans op recidief ziekte na een complementerende chirurgie is gemiddeld 3.2%, waarbij rectum mogelijk een hoger risico kent (4%) op recidief dan colon (2.5%) (van Oostendorp, 2020; Yeh, 2020; Nian, 2021). Recidief na chirurgie gaat vaak gepaard met metastasen op afstand (Yeh, 2020, Tian, 2021). Een risicofactor voor een recidief na complementerende chirurgie betreft het onvoldoende weghalen van lymfeklieren en lymfovasculaire invasie. Een deel van de patiënten ontwikkelt afstandmetastasen zonder dat er sprake was van lymfekliermetastasen in het resectiepreparaat. Deze percentages moeten worden meegewogen in de beslissing tot wel of geen complementerende chirurgie, omdat dus een deel van de patiënten een recidief zal ontwikkelen, ondanks dat de lymfeklieren zijn verwijderd tijdens de resectie. In principe geldt dat bij het verrichten van een complementerende resectie een formele oncologische segment resectie dient plaats te vinden (module 5.3: Uitgebreidheid colonresectie).(Backes, 2017).

Kans op lokaal intramuraal recidief en lymfekliermetastasen na een complete endoscopische resectie
De kans op een lokaal recidief, dan wel lymfekliermetastasen is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van histologische risicofactoren (lymfovasculaire invasie, tumor budding en slechte differentiatie), poliepkarakteristieken (gesteeld versus niet gesteeld), en locatie (rectum versus colon), waarbij een positieve resectie marge bijdraagt aan een hogere kans lokaal recidief. Het absolute risico is op dit moment nog niet betrouwbaar in te schatten, maar neemt toe naar gelang de aanwezigheid van een of meerdere factoren. Ten eerste dient onderscheid te worden gemaakt tussen gesteelde en niet-gesteelde poliepen met een carcinoom. Van alle T1

coloncarcinomen heeft 35 tot 40% een gesteelde morfologie, en komen ze voornamelijk voor in het linkszijdige colon (Kessels, 2018). Gesteelde pT1 carcinomen hebben een lager risico op een lokaal recidief en lymfekliermetastasen dan niet-gesteelde poliepen (Hassan, 2005; Kessels, 2018). Een risico analyse van alleen gesteelde poliepen toonde een variërend risico aan van 0.3 tot 36.8% afhankelijk van de aanwezigheid van 1 of meerdere histologische risicofactoren, waarbij de meerderheid een risico had tussen de 3 en 8.5% (Backes, 2018). Hoewel dit model nog moet worden gevalideerd is dit wel de meest betrouwbare data die op dit moment beschikbaar zijn specifiek voor gesteelde poliepen.

De meta-analyse van Dang (2020) toonde aan dat het risico slechts 0.7% betreft wanneer alle risicofactoren inclusief een submucosale invasie > 1000 µm/Sm2-3 negatief zijn in niet-gesteelde poliepen (Dang, 2020). Een meta-analyse van Zwager (2022) toonde aan dat het risico 2.6% betrof voor niet-gesteelde poliepen, wanneer er sprake was van alleen diepe invasie in de submucosa (> 1000 µm/Sm2-3). Mogelijk is het risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen bij de aanwezigheid van slechts 1 risicofactor ook beperkt bij niet gesteelde pT1 coloncarcinomen, alhoewel betrouwbare data hierover ontbreken (Hassan, 2005; Williams, 2013; Kawachi, 2015; Yasue, 2019). Het wordt nu ingeschat dat wanneer alleen tumor budding of slechte differentiatie aanwezig is, het risico op recidief 5 tot 10% betreft. Het is derhalve te overwegen om bij dergelijke patiënten met een matig verhoogd tot hoog operatierisico, intensieve follow-up in plaats van complementerende chirurgie te overwegen. Het risico op lymfekliermetastase bij alleen LVI in niet-gesteelde T1 coloncarcinomen wordt geschat op 12-15%, maar is sterk afhankelijk van de toegepaste drempel en de wijze van detectie van de LVI, en is derhalve onderhevig aan significante variatie. Gezien het hogere risico op LNM, moet intensieve follow-up worden afgewogen tegen een hoger operatie risico. Bij aanwezigheid van meerdere risicofactoren loopt het risico op lokaal recidief en lymfekliermetastasen behoorlijk op, en derhalve lijkt complementerende chirurgie de beste optie te zijn voor patiënten die een laag tot matig verhoogd operatierisico hebben.

Kans op geslaagde salvage chirurgie na een lokaal recidief na intensieve follow-up
In de studie van Dang (2020) bleek 40% van de recidieven gepaard te gaan met CRC specifieke mortaliteit, en kon 60% alsnog curatief worden behandeld. In twee andere studies bleek dit percentage 65 tot 67% te betreffen (Backes, 2017; Gijsbers, 2022). De follow-up in de bestudeerde cohorten was echter wisselend van intensief naar minder intensief, hetgeen mogelijk een impact heeft gehad op een vroege detectie, en daarmee kans op het ontdekken van afstandmetastasen. Het is echter te verwachten dat een intensieve follow-up strategie gepaard zal gaan met een hoger percentage afstandsmetastasen, in vergelijking met een strategie met complementerende chirurgie. Hoe groot deze stijging precies is, en of dit opweegt tegen chirurgie in een groep met co-morbiditeit zal verder moeten worden onderzocht.

Aanvullende littekenexcisie na een lokaal potentieel irradicale resectie (R1/Rx) van een pT1 coloncarcinoom.
Na een potentieel irradicale resectie (zoals na een piecemeal EMR) bestaat er een kans op lokaal recidief (Butte, 2012; Backes, 2017). Indien er geen andere histologische risicofactoren aanwezig zijn, zou de kans op lymfekliermetastasen klein zijn, en betreft het vooral het risico op een lokaal recidief. Het is echter gebleken dat door fragmentatie, tangentiele aansnijding, en cauterisatie histologische risicofactoren niet altijd goed te beoordelen zijn. In deze subgroep persisteert een risico op lymfekliermetastasen van 8% (Gijsbers, 2020). Het is derhalve niet alleen belangrijk om te bepalen of de risicofactoren wel of niet aanwezig zijn, maar ook of ze betrouwbaar zijn te bepalen, bij voorkeur door een 2^{e} onafhankelijke beoordeling (Zie Module 4.7). In een grote Nederlandse studie bleek bij herbeoordeling van R1/Rx verwijderde pT1 coloncarcinomen dat in ongeveer 50% alsnog een risicofactor kon worden aangetoond in de groep afgegeven als R1/Rx maar zonder histologische risicofactoren. In de groep die geen risicofactoren vertoonde

ontstond slechts 1 recidief (Gijsbers, 2022). Alle andere 7 recidieven toonden wel een histologische risicofactor. Al met al bleek bij deze strategie ondanks een 9% recidiefkans in de groep met een aanvullende lokale littekenexcisie, dat de totale-, en metastasevrije overleving gelijk was (OS; 95.6% 94.4% en MFS 96.8% versus 92.1%) (Gijsbers, 2022). eFTR is een veilige en effectieve techniek gebleken om het litteken te verwijderen (Kuellmer, 2019; Zwager, 2022) van poliepen die bij oorsprong ≤30 mm waren, met een litteken diameter ≤15 mm. Voor littekens van poliepen > 30 mm, of litteken > 15 mm is het beter CELS te gebruiken om het litteken te verwijderen. Ook hierbij is het aan te bevelen om de indicatie te beperken tot een < 50% circumferent litteken.

Het is belangrijk te beseffen dat deze informatie is gebaseerd op retrospectieve cohorten, met tevens een zeer heterogene follow-up, en mogelijk een significante kans op selectiebias. Het is derhalve dan ook sterk aan te bevelen patiënten bij wie wordt gekozen voor de strategie met een lokale littekenexcisie gevolgd door follow-up te laten participeren in de LOCAL studie zodat ook hoog kwalitatieve informatie wordt verkregen over de oncologische uitkomsten van deze strategie op de lange termijn.

Aanbevelingen

Algemeen

Bespreek de histologische uitslag van de lokale excisie op een multidisciplinair overleg met tenminste een patholoog, maag-darm-leverarts en een chirurg. Formuleer in dit MDO een voorkeursbehandeling en ook eventuele alternatieven.

Verricht een complete stadiering (CT-Thorax/Abdomen) bij de aanwezigheid van een of meer histologische risicofactoren.

Schat de kans op recidief (lokaal intramuraal recidief en/of lymfekliermetastasen) op basis van:
- lymfo-angioinvasie;
- hooggradige tumor budding (Bd2-3);
- slechte differentiatie.

Maak hierbij eventueel gebruik van online beschikbare risicocalculators.

Betrek in de overweging tot het verrichten van een oncologische resectie de recidief risico's van zowel complementerende chirurgie als intensieve follow-up. Betrek eveneens de kans op mortaliteit, morbiditeit en kwaliteit van leven bij chirurgie, en de kans op succesvolle salvage chirurgie bij intensieve follow-up. Bespreek deze afwegingen met de patiënt.

Complementerende chirurgie of Follow-up met salvage chirurgie

Verricht geen complementerende chirurgie voor een R0 verwijderde pT1 coloncarcinoom zonder risico factoren.

Verricht complementerende chirurgie bij patiënten met een ≥ pT2 coloncarcinoom na lokale excisie.

Beschouw complementerende chirurgie als voorkeursbehandeling bij patiënten met een verhoogd risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen op basis van de gelijktijdige aanwezigheid van ≥ 1 histologische risicofactoren (anders dan R1/Rx) bij patiënten met een laag tot matig verhoogd operatierisico.

Overweeg intensieve follow-up als alternatief voor complementerende chirurgie bij een patiënt met slechts 1 histologische risicofactor (anders dan R1/Rx), EN een matig verhoogd tot hoog operatierisico.

Overweeg intensieve follow-up als alternatief voor complementerende chirurgie bij een patiënt met slechts 1 histologische risicofactor (anders dan R1/Rx), EN een gemiddeld tot hoog operatierisico.

Overweeg intensieve follow-up als alternatief voor complementerende chirurgie bij een patiënt met ≥ 2 histologische risicofactor (anders dan R1/Rx), EN een hoog tot zeer hoog operatierisico.

Littekenexcisie bij R1/Rx pT1 coloncarcinoom zonder risicofactoren

Overweeg een aanvullende littekenexcisie als alternatief voor complementerende chirurgie voor een R1/Rx resectie van een pT1 coloncarcinoom zonder aanwezigheid van andere histologische risicofactoren ((lymf)angioinvasie, hooggradige tumor budding (Bd2-3), en slechte differentiatie). Voorwaarde is wel dat alle histologische risicofactoren voldoende betrouwbaar te beoordelen zijn door de patholoog.

Literatuur

Argilés, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., ... & Arnold, D. (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 31(10), 1291-1305.

Backes, Y., W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, J. van Bergeijk, F. Ter Borg, M. P. Schwartz, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, J. N. Groen, F. H. J. Wolfhagen, T. C. J. Seerden, N. van Lelyveld, G. J. A. Offerhaus, P. D. Siersema, M. M. Lacle and L. M. G. Moons (2017). "Risk for Incomplete Resection after Macroscopic Radical Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Multicenter Cohort Study." Am J Gastroenterol 112(5): 785-796.

Backes, Y., S. G. Elias, B. S. Bhoelan, J. N. Groen, J. van Bergeijk, T. C. J. Seerden, H. J. M. Pullens, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, P. D. Siersema, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, N. van Lelyveld, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, G. J. A. Offerhaus, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2017). "The prognostic value of lymph node yield in the earliest stage of colorectal cancer: a multicenter cohort study." BMC Med 15(1): 129.

Backes, Y., S. G. Elias, J. N. Groen, M. P. Schwartz, F. H. J. Wolfhagen, J. M. J. Geesing, F. Ter Borg, J. van Bergeijk, B. W. M. Spanier, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, K. Kessels, C. A. Seldenrijk, M. G. Raicu, P. Drillenburg, A. N. Milne, M. Kerkhof, T. C. J. Seerden, P. D. Siersema, F. P. Vleggaar, G. J. A. Offerhaus, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2018). "Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas." Gastroenterology 154(6): 1647-1659.

Butte, J. M., P. Tang, M. Gonen, J. Shia, M. Schattner, G. M. Nash, L. K. Temple and M. R. Weiser (2012). "Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp." Dis Colon Rectum 55(2): 122-127.

Dang, H., N. Dekkers, S. le Cessie, J. E. van Hooft, M. E. van Leerdam, P. P. Oldenburg, L. Flothuis, J. W. Schoones, A. M. J. Langers, J. C. H. Hardwick, J. van der Kraan and J. J. Boonstra (2020). "Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol.

Ferlitsch, M., A. Moss, C. Hassan, P. Bhandari, J. M. Dumonceau, G. Paspatis, R. Jover, C. Langner, M. Bronzwaer, K. Nalankilli, P. Fockens, R. Hazzan, I. M. Gralnek, M. Gschwantler, E. Waldmann, P. Jeschek, D. Penz, D. Heresbach, L. Moons, A. Lemmers, K. Paraskeva, J. Pohl, T. Ponchon, J. Regula, A. Repici, M. D. Rutter, N. G. Burgess and M. J. Bourke (2017). "Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline." Endoscopy 49(3): 270-297.

Gijsbers, K. M., Laclé, M. M., Elias, S. G., Backes, Y., Bosman, J. H., van Berkel, A. M., ... & Moons, L. M. (2022). Full-Thickness Scar Resection After R1/Rx Excised T1 Colorectal Cancers as an Alternative to Completion Surgery. The American journal of gastroenterology, 117(4), 647-653.

Gijsbers, K. M., Z. Post, R. W. M. Schrauwen, T. J. Tang, T. M. Bisseling, D. J. Bac, R. P. Veenstra, R. M. Schreuder, L. S. M. Epping Stippel, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, R. M. E. Slangen, N. van Lelyveld, E. M. Witteman, M. van Milligen de Wit, P. Honkoop, Y. Alderlieste, P. J. C. Ter Borg, R. van Roermund, S. Schmittgens, E. Dekker, I. Leeuwenburgh, R. J. J. de Ridder, A. M. Zonneveld, M. Hadithi, M. E. van Leerdam, M. J. Bruno, F. P. Vleggaar,

L. M. G. Moons, A. D. Koch and F. Ter Borg (2020). "Low value of second-look endoscopy for detecting residual colorectal cancer after endoscopic removal." Gastrointest Endosc 92(1): 166-172.
Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rodel, A. Cervantes, D. Arnold and E. G. Committee (2017). "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 28(suppl_4): iv22-iv40.
Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." Int J Clin Oncol 25(1): 1-42.
Hassan, C., P. T. Wysocki, L. Fuccio, T. Seufferlein, M. Dinis-Ribeiro, C. Brandao, J. Regula, L. Frazzoni, M. Pellise, S. Alfieri, E. Dekker, R. Jover, G. Rosati, C. Senore, C. Spada, I. Gralnek, J. M. Dumonceau, J. E. van Hooft, E. van Cutsem and T. Ponchon (2019). "Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline." Endoscopy 51(3): 266-277.
Hassan, C., A. Zullo, M. Risio, F. P. Rossini and S. Morini (2005). "Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis." Dis Colon Rectum 48(8): 1588-1596.
Kawachi, H., Y. Eishi, H. Ueno, T. Nemoto, T. Fujimori, A. Iwashita, Y. Ajioka, A. Ochiai, S. Ishiguro, T. Shimoda, H. Mochizuki, Y. Kato, H. Watanabe, M. Koike and K. Sugihara (2015). "A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study." Mod Pathol 28(6): 872-879.
Kessels, K., Backes, Y., Elias, S. G., van den Blink, A., Offerhaus, G. J. A., van Bergeijk, J. D., ... & Dutch T1 Colorectal Cancer Working Group. (2019). Pedunculated morphology of T1 colorectal tumors associates with reduced risk of adverse outcome. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 17(6), 1112-1120.
Kuellmer, A., Mueller, J., Caca, K., Aepli, P., Albers, D., Schumacher, B., ... & FTRD study group. (2019). Endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer. Gastrointestinal Endoscopy, 89(6), 1180-1189.
Nian, J., Tao, L., & Zhou, W. (2021). Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. International Journal of colorectal disease, 1-9.
Pimentel-Nunes, P., M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon, A. Repici, M. Vieth, A. De Ceglie, A. Amato, F. Berr, P. Bhandari, A. Bialek, M. Conio, J. Haringsma, C. Langner, S. Meisner, H. Messmann, M. Morino, H. Neuhaus, H. Piessevaux, M. Rugge, B. P. Saunders, M. Robaszkiewicz, S. Seewald, S. Kashin, J. M. Dumonceau, C. Hassan and P. H. Deprez (2015). "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." Endoscopy 47(9): 829-854.
Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." Gastrointest Endosc 92(5): 997-1015 e1011.
Tian, Y., L. Rong and Y. Ma (2021). "Surgical resection after endoscopic resection in patients with T1 colorectal cancer: a meta-analysis." Int J Colorectal Dis 36(3): 457-466.
van den Bosch, T., A. K. Warps, M. P. M. de Neree Tot Babberich, C. Stamm, B. F. Geerts, L. Vermeulen, M. Wouters, J. W. T. Dekker, R. Tollenaar, P. J. Tanis, D. M. Miedema and A. Dutch ColoRectal (2021). "Predictors of 30-Day Mortality Among Dutch Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery, 2011-2016." JAMA Netw Open 4(4): e217737.
Van Oostendorp, S. E., Smits, L. J. H., Vroom, Y., Detering, R., Heymans, M. W., Moons, L. M. G., ... & Tuynman, J. B. (2020). Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo) radiation, or no additional treatment. Journal of British Surgery, 107(13), 1719-1730.
Vermeer, N. C. A., Y. Backes, H. S. Snijders, E. Bastiaannet, G. J. Liefers, L. M. G. Moons, C. J. H. van de Velde, K. Peeters and T. C. C. W. G. Dutch (2019). "National cohort study on postoperative risks after surgery for submucosal invasive colorectal cancer." BJS Open 3(2): 210-217.
Warps, A. K., Tollenaar, R. A. E. M., Tanis, P. J., Dekker, J. W. T., & Audit, D. C. (2022). Postoperative complications after colorectal cancer surgery and the association with long-term survival. European Journal of Surgical Oncology, 48(4), 873-882.
Williams, J. G., R. D. Pullan, J. Hill, P. G. Horgan, E. Salmo, G. N. Buchanan, S. Rasheed, S. G. McGee, N. Haboubi, B. Association of Coloproctology of Great and Ireland (2013). "Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement." Colorectal Dis 15 Suppl 2: 1-38.
Yasue, C., A. Chino, M. Takamatsu, K. Namikawa, D. Ide, S. Saito, M. Igarashi and J. Fujisaki (2019). "Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions." J Gastroenterol 54(8): 708-717.
Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol 18(12): 2813-2823 e2815.

Zwager, L. W., Bastiaansen, B. A., van der Spek, B. W., Heine, D. N., Schreuder, R. M., Perk, L. E., ... & Dekker, E. (2022). Endoscopic full-thickness resection of T1 colorectal cancers: a retrospective analysis from a multicenter Dutch eFTR registry. Endoscopy, 54(05), 475-485.

Bijlagen bij module 5.2

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection compared to endoscopic resection only for patients with T1 colorectal cancer

Patient or population: patients with T1 colorectal cancer

Setting: hospital

Intervention: additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection

Comparison: endoscopic resection only

Bibliography: Tian 2021

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with endoscopic resection only	**Risk with additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection**				
Overall survival	59 per 1.000	**19 per 1.000** (11 to 32)	**OR 0.31** (0.18 to 0.53)	1587 (5 observational studies)	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	The evidence is very uncertain about the effect of additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection on overall survival.
Disease-specific survival	20 per 1.000	**14 per 1.000** (6 to 34)	**OR 0.68** (0.27 to 1.69)	1045 (5 observational studies)	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	The evidence is very uncertain about the effect of additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection on disease-specific survival.
Recurrence	57 per 1.000	**44 per 1.000** (29 to 66)	**OR 0.76** (0.50 to 1.17)	1994 (6 observational studies)	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	Additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection may reduce/have little to no effect on recurrence but the evidence is very uncertain.
Distant metastasis	29 per 1.000	**29 per 1.000** (15 to 57)	**OR 0.99** (0.49 to 2.01)	1063 (3 observational studies)	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	Additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection may reduce/have little to no effect on distant metastasis but the evidence is very uncertain.
Postoperative complications	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)	not estimable	(studies)	-	No data available regarding postoperative complications from this systematic review.

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

CI: confidence interval; **OR:** odds ratio

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

Explanations

a. We downgraded the certainty of the evidence with two levels due to very serious risk of bias (methodological limitations).

b. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to indirectness (patient population consists of both colon cancer patients and rectal cancer patients and patient population not restricted to those carrying factors of poorer prognosis (e.g., deeper invasion, positive lymph nodes).

c. We downgraded the certainty of the evidence with one levels due to imprecision (few events).

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

(("malignant polyp"(Title/Abstract) OR "T1"(Title/Abstract) OR "submucosal invasive"(Title/Abstract) OR "submucosal"(Title/Abstract)) AND ("colorectal neoplasms"(MeSH Terms) OR "early detection of cancer"(MeSH Terms) OR "rectal cancer"(Title/Abstract) OR "colorectal cancer"(Title/Abstract))) AND (((((cumulative survival rate(MeSH Terms)) OR (overall survival(Title/Abstract))) OR (recurrence free survival(Title/Abstract))) OR (disease free survival(Title/Abstract))) OR (metastasis free survival(Title/Abstract)))

PICO 1: Tian 2021 performed a systematic search from databases (PubMed, Embase, and Cochrane library) for papers published up to November 2019, using the MeSH terms ‘colorectal neoplasm’, ‘colonic neoplasms’, ‘rectal neoplasms’, ‘endoscopic mucosal resection’, ‘surgical procedures, operative’.

6. Primaire behandeling rectumcarcinoom

Module 6.1 Lokale endoscopische of chirurgische excisie vroegcarcinoom rectum

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Wanneer en op welke wijze wordt een lokale excisie van een verdachte poliep in het rectum verricht?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke verdachte poliepen komen in aanmerking voor een en bloc lokale excisie, en wat zijn de uitkomsten in vergelijking met een TME resectie voor de verschillende risicogroepen?
2. Hoe dienen verdachte poliepen te worden geselecteerd voor een en bloc lokale excisie?
3. Welke lokale excisie techniek heeft de voorkeur naargelang de verwachte diepte van submucosale invasie, omvang van de poliep, en lokalisatie in het rectum?
4. Is er een rol voor full thickness excisie van het litteken na een eerdere potentieel irradicale endoscopische excisie van T1 met laag risico op lymfekliermetastasen?
5. Hoe dient het preparaat na de lokale excisie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?

Introductie

Een T1 rectumcarcinoom leent zich bij uitstek voor een lokale excisie door het relatief lage risico op lokaal recidief en metastasering ten opzichte van meer gevorderde rectumcarcinomen. Hierdoor kan de morbiditeit zoals gerelateerd aan TME/PME chirurgie worden voorkomen. Er zijn inmiddels verschillende technieken voor een lokale excisie beschikbaar zoals Endoscopische Mucosale resecties (EMR), Endoscopische Submucosale Dissectie (ESD), endoscopische intermusculaire dissectie (EID), endoscopische full thickness resectie (eFTR), transanale endoscopische microchirurgie (TEM), en transanale minimaal invasieve chirurgie (TAMIS). De belangrijkste vragen zijn welke patiënten in aanmerking komen voor een lokale excisie van een tumor in het rectum die sterk verdacht is voor invasieve groei of al bewezen adenocarcinoom, en welke modaliteit de voorkeur heeft. Omdat de doelgroep zowel bewezen rectumcarcinomen kan betreffen als poliepen met een hoge verdenking op de aanwezigheid van een T1 rectumcarcinoom, zal verder worden gesproken over verdachte poliepen. Verdachte poliepen worden gedefinieerd als alle rectum poliepen > 20 mm en elke poliep, onafhankelijk van de omvang, met kenmerken passend bij een T1 CRC (Rutter, 2019). Voor een uitgebreide beschrijving verwijzen we naar het specifieke hoofdstuk over herkenning van maligne poliepen in de richtlijn Poliepectomie van rectum en colon (link).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Technisch succes.
- R0 resectie.
- Percentage aanvullende oncologisch resectie.
- Complicaties.
- 3- en 5-jaars ziektevrije en totale overleving, lokaal recidief.

PICO'S

PICO 1 Welke verdachte poliepen komen in aanmerking voor een en bloc lokale excisie, en wat zijn de uitkomsten in vergelijking met een TME resectie voor de verschillende risicogroepen?

P: patiënten met een verdachte poliep (cT1-2N0) van het rectum;
I: locale excisie;
C: TME chirurgie;
O: lokaal recidief, 3 en 5 jaar ziektevrije overleving, overleving, complicaties, morbiditeit, % completerende TME, stoma free survival.

PICO 2 Hoe dienen verdachte poliepen te worden geselecteerd voor een en bloc lokale excisie?

P: patiënten met een verdachte poliep van het rectum op basis van endoscopische inspectie met of zonder biopt;
I: MRI en/of EUS;
C: geen beeldvorming maar alleen endoscopische beoordeling;
O: R0 resectie, percentage T2 rectumcarcinomen, percentage niet invasieve poliepen, completerende TME, aanvullende behandeling, percentage lymfekliermetastasen.

PICO 3a Welke lokale excisie techniek heeft de voorkeur naargelang de verwachte diepte van submucosale invasie, omvang van de poliep, en lokalisatie in het rectum?

P: patiënten met een verdachte poliep (cT1N0) van het rectum;
I: Technieken die snijden door de submucosa (EMR, ESD);
C: Technieken die de gehele spierlaag meenemen (TEM/TAMIS, eFTR);
O: R0 resectie, percentage lokaal recidief, percentage aanvullende oncologische resectie, 3-, en 5-jaars overleving en ziekte vrije overleving, complicaties, percentage stoma, kosten.

PICO 3b Welke lokale excisie techniek heeft de voorkeur naargelang de verwachte diepte van submucosale invasie, omvang van de poliep, en lokalisatie in het rectum?

P: patiënten met een verdachte poliep van het rectum;
I: technieken die snijden door de intermusculaire ruimte (EID, TEM/TAMIS);
C: technieken die de gehele spierlaag meenemen (TEM/TAMIS, eFTR);
O: R0 resectie, percentage lokaal recidief, percentage aanvullende oncologische resectie, 3-, en 5-jaars overleving en ziekte vrije overleving, complicaties, percentage stoma, kosten.

PICO 4 Hoe dient het preparaat na de resectie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?

P: patiënten met een verdenking op een verdachte poliep van het rectum met een lokale excisie;
I: opspelden van het preparaat voor oriëntatie;
C: aanleveren aan de patholoog zonder oriëntatie;
O: histologische beoordeelbaarheid, percentage cases met tangentie, percentage R0 resectie, percentage aanvullende behandelingen.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1 Welke verdachte poliepen komen in aanmerking voor een en bloc lokale excisie, en wat zijn de uitkomsten in vergelijking met een TME resectie voor de verschillende risicogroepen?

Alle richtlijnen (ESMO, JSCCR, ACPGBI, ASGE, EAES, SICCR en ESGE) adviseren om poliepen met verdenking op een T1 rectumcarcinoom met een laag risico op een lokaal recidief en metastasering eerst met een lokale excisie te behandelen teneinde rectum preservatie mogelijk te maken. De richtlijn verschillen echter in de selectiecriteria voor de poliepen die voor een lokale excisie in aanmerking komen.

Daarnaast stelt de ACPGBI als enige richtlijn dat de balans tussen mogelijk verlies van oncologische effectiviteit en behoudt van kwaliteit van leven bij een lokale excisie op voorhand met de patiënt moet worden besproken.

Zowel de ESGE, JSCCR en de ACPGBI zien geen oncologisch nadeel van een lokale excisie gevolgd door een TME in een later stadium, waardoor een lokale excisie kan worden gezien als een stadiërend excisie biopt met zowel diagnostische als ook curatieve intentie (Williams, 2013) (Hashiguchi, 2020).

De ASGE beschouwt vooral gesteelde poliepen met verdenking op een carcinoom als een laag risico op lokaal recidief en metastasering. Zij adviseren primair een oncologische resectie voor niet-gesteelde poliepen (Committee, 2013).

De JSCCR (Hashiguchi, 2020) en de ESGE (Pimentel-Nunes, 2015) selecteren de vroege rectumcarcinomen op basis van morfologische kenmerken in combinatie met (virtuele) chromoendoscopie. Beiden adviseren een *en bloc* lokale excisie voor verdachte poliepen met kenmerken van oppervlakkige invasie in de submucosa, en adviseren primair een oncologische resectie voor niet-gesteelde poliepen met tekenen van diepe invasie.

De ACPGBI (Williams, 2013; Gollins, 2017) ,SICCR (Arezzo, 2015) en EAES (Morino, 2015) adviseren een lokale excisie te verrichten bij alle poliepen > 20 mm met een significant risico op submucosale invasie en waarbij geen invasie dieper dan de submucosa (≥T2) op MRI en ERUS is vastgesteld. Tevens mogen er ook geen aanwijzingen zijn voor lymfekliermetastasen op de MRI. Daarnaast stelt de ACPGBI dat bij poliepen groter dan 30 mm de kans op curatie erg klein wordt, en voegt derhalve een maximale grootte van 30 mm toe als criterium. Elk cT1N0 rectumcarcinoom na stadiering, ongeacht de verwachte diepte van invasie in de submucosa komt in aanmerking voor een lokale minimaal invasieve excisie volgens zowel de ACPGBI en de ESMO richtlijn (Glynne-Jones, 2017).

Alleen de EAES adviseert niet routinematig biopten te nemen van poliepen die mogelijk nog via een lokale excisie kunnen worden verwijderd, daar dit geen of nauwelijks effect heeft op de besluitvorming en mogelijk een nadeel kan hebben door het ontstaan van submucosale fibrose.

De ESMO en de ACPGBI richtlijn (Glynne-Jones, 2017) adviseren elk vroegcarcinoom te bespreken in een multidisciplinaire bespreking met radiologen, pathologen en chirurgen met aangetoonde ervaring met rectum preservatie en tevens met volledige stadiering voorafgaand.

De SICCR spreekt zich uit tegen een complementerende full thickness resectie in het rectum na een lokale endoscopische excisie met een positief diep snijvlak in verband met het onduidelijke risico op lymfekliermetastasen en lokaal recidief (Arezzo, 2015).

PICO 2 Hoe dienen verdachte poliepen te worden geselecteerd voor een en bloc lokale excisie
De ESGE en ESMO (Pimentel-Nunes, 2015; Glynne-Jones, 2017) adviseren het verrichten van een EUS met of zonder MRI van rectum poliepen met endoscopisch kenmerken van submucosale invasie. MRI zou meerwaarde kunnen hebben voor het bepalen van de N-status.

De ESGAR guideline adviseert voor het onderscheiden van T1 van T2 stadium EUS te gebruiken in plaats van MRI. MRI zou een meerwaarde kunnen hebben bij het bepalen van de N-status

De ACPGBI stelt dat MRI en ERUS onvoldoende betrouwbaar zijn om voorafgaand aan de lokale excisie het T stadium te bepalen en de keuze voor een lokale excisie te bepalen.

PICO 3 Welke lokale excisie techniek heeft de voorkeur naargelang de verwachte diepte van submucosale invasie, omvang van de poliep, en lokalisatie in het rectum?
Alle richtlijnen (ESMO, JSCCR, ACPGBI, ASGE, EAES, SICCR en ESGE) spreken zicht uit tegen een piecemeal resectie van poliepen verdacht voor submucosale invasie. In verband met de moeilijke dan wel onmogelijke histologische beoordeling op compleetheid en histologische risicofactoren nadien.

De JSCCR en de ESGE adviseren verdachte poliepen in het rectum *en bloc* radicaal te verwijderen. Vroegcarcinomen tot 20 mm zonder kenmerken van diepe invasie kunnen met endoscopische mucosale resectie (EMR) worden verwijderd. Alle vroegcarcinomen zonder tekenen van diepe invasie, ongeacht omvang, kunnen met endoscopische submucosale dissectie (ESD) worden verwijderd (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017).

Door de ACPGBI wordt geadviseerd om bij verdenking op een vroegcarcinoom met submucosale invasie te streven naar een *en bloc* lokale excisie met vrije diepe en laterale resectie marges door middel van ESD, TEM of TAMIS (Williams, 2013; Gollins, 2017). DE SICCR adviseert een techniek te kiezen die een resectie marge geeft van > 1 mm. De SICCR adviseert TEM boven TAMIS in verband met afwezigheid van vergelijkende studies, en het hoge converse percentage naar een laparoscopie voor het sluiten van peritoneale defecten.

Alle richtlijn stellen dat vroegcarcinomen die buiten de selectiecriteria vallen primair met een oncologische resectie moeten worden behandeld. De selectie criteria verschillen echter tussen de verschillende richtlijnen. De ASGE, ESGE, JSCCR stellen dat aanwijzingen voor diep submucosale invasie reeds een exclusie criterium is voor een lokale excisie. De ESMO en ACPGBI stellen dat verdenking op invasie in de m. propria of MRI dan wel suspecte lymfeklieren een exclusie criterium zijn voor een lokale excisie.

PICO 4 Hoe dient het preparaat na de resectie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?
Alleen de ACPGBI en de ESGE stellen dat zowel de verrichter van de lokale excisie als de patholoog beiden verantwoordelijk zijn voor een optimale histologische beoordeling van het preparaat. De verrichter dient informatie over de omvang, locatie en morfologie (gesteeld, sessiel of vlak), de aard van de excisie (*en bloc* of piecemeal), macroscopische beoordeling van de compleetheid, en de verdenking op maligniteit te verschaffen in de aanvraag. De poliep moet bij verdenking op maligniteit bij voorkeur worden opgespeld (zoals onder andere op kurk, schuimrubber, of paraffine). De naalden worden geplaatst aan de periferie van het preparaat met de mucosale zijde naar boven. De naald moet niet door een verdacht gebied worden geplaatst, en het preparaat moet bij het opspelden niet worden opgerekt om inscheuren te voorkomen (Pimentel-Nunes, 2015) (Ferlitsch, 2017).

<u>Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses</u>
PICO 1
Een meta-analyse van Chiniah (2016) maakte gebruik van 3 redelijk kleine RCT's die TEM vergeleken met TME voor cT1-T2 rectumcarcinomen. Uit deze analyse van in totaal 210 patiënten bleek dat er niet-significant vaker lokaal recidief werd waargenomen na lokale excisie na 1 jaar RR 3.75 (95%CI 0.63 tot 22.41) en 5 jaar RR 1.6 (95%CI 0.44 tot 5.84). Er werd geen verschil gevonden in het percentage afstandmetastasen na 1 jaar (RR 1.55 95%CI 0.26 tot 9.31) en 5 jaar RR 0.73 95%CI 0.15 tot 3.62). De 1- en 5-jaars overleving en kankervrije overleving waren niet verschillend tussen beide groepen. Het percentage stoma was wel aanzienlijk lager in de lokale excisie groep.

In een meta-analyse van 12 observationele studies en 1 RCT van Kidane (2015) werden 2855 patiënten met een T1N0M0 rectumcarcinoom geanalyseerd. Lokale excisie was geassocieerd met een lagere 5-jaars overleving (72 meer doden per 1000 patiënten; 95%CI 30-120). In een subgroep analyse bleek dit vooral voor transanale lokale excisie en niet voor TEM. Lokale excisie bleek geassocieerd met een hoger percentage lokaal recidief, maar met minder peri-operatieve mortaliteit, en minder majeure post-operatieve morbiditeit, en minder noodzaak tot het aanleggen van een permanent stoma. De conclusies van de meta-analyse waren dat een lokale excisie niet dezelfde oncologische controle geeft als radicale chirurgie. Maar dat dit geen effect heeft op de overleving.

PICO 2

Recent zijn er twee meta-analyses uitgevoerd naar optische kenmerken die geassocieerd zijn met de aanwezigheid van een T1 carcinoom en met een betrouwbare voorspelling van de invasiediepte in de submucosa (Backes, 2017; Zhang, 2017). In de studie van Backes (2017) haalde zowel het gebruik NBI als Magnifying chromoendoscopy (MCE) een hogere sensitiviteit voor het vaststellen van de aanwezigheid van een carcinoom (NBI 0.85 (95%CI 0.75 tot 0.91) en MCE 0.90 95%CI 0.83 tot 0.94)) dan een beoordeling op alleen morfologische kenmerken (Paris classificatie, locatie, non-granulariteit, aanwezigheid van een depressie en samentrekken van plooien) (sensitiviteit tussen de 0.21 tot 0.46). Ook voor het voorspellen van diepe invasie (> 1000μm) in de submucosa gaven NBI en MCE een hogere sensitiviteit dan beoordeling op morfologische kenmerken (NBI: 0.77 95%CI 0.68 tot 0.84, MCE: 0.8195%CI 0.75 tot 0.87, morfologische kenmerken: tussen de 0.18 tot 0.88). De conclusie van deze studie was dat advanced imaging technieken zoals NBI of chromoendoscopie zouden moeten worden gebruikt voor het beoordelen van submucosale invasie en voor het inschatten van de diepte van submucosale invasie. De studie van Zhang (2017)concludeerde dat NBI een lagere sensitiviteit voor diepe submucosale invasie kent (0.74 95%CI 0.66 tot 0.81) dan voor MCE (0.84 95%CI 0.76 tot 0.89).

6.1.1 Table of meta-analysis on the staging of depth of invasion in rectal cancer

META-ANALYSES	***Design***		***Number of subjects***	***Intervention***	***Control***	***Outcome***	***Results***
Al-Sukhni 2012	meta-analysis	19 studies	1,986	MRI	Histopathology	Overall	sensitivity 87%
						T stage	specificity 75%
Gall 2014	meta-analysis	10 studies	642 colon and rectal	mini probe EUS	Histopathology	T1	sensitivity 91%
			tumors combined				specificity 98%
						T2	sensitivity 78%
							specificity 94%
Zhang 2016	meta-analysis	30 studies	858	MRI	Histopathology	T1	sensitivity 58%
							specificity 97%
			1,878	MRI	Histopathology	T2	sensitivity 62%

							specificity 81%

6.1.2 Table of meta-analysis on the staging of lymph node metastasis in rectal cancer

META-ANALYSES	Number of studies	Number of subjects	Intervention	Control	Outcome	Results
Al-Sukhni 2012	12 studies	986	MRI	Histopathology	N1	sensitivity 77%
						specificity 71%
Gall 2014	10 studies	642 colon and rectal	mini probe EUS	Histopathology	N1	sensitivity 63%
		tumors combined				specificity 82%
Lahaye 2005	54 datasets	3,358	EUS	Histopathology	N1	diagnostic OR 8.83
Li 2015	46 studies	?	≤1.5T MRI	Histopathology	N1	sensitivity 74%
						specificity 76%
Zhou 2014	14 studies	1,583	EUS	Histopathology	N1	sensitivity 58%
						specificity 80%

PICO 3

ESD versus EMR

Wang (2016) includeerde in een systematische review 6 case-control studies met in totaal 1642 poliepen (776 ESD en 866 EMR). ESD was geassocieerd met een hoger *en bloc* resectie percentage (88% versus 44%), lager lokaal recidief percentage (1% versus 13%) dan EMR (Wang, 2016). De Ceglie (2016) vergeleek studies waarin EMR is verricht (n=11.873 behandelde poliepen) met studies waarin ESD (n=6.077 behandelde poliepen) is verricht (De Ceglie, 2016). ESD was geassocieerd met een hoger percentage *en bloc* resecties (91% versus 63%), een lager recidief percentage (1% versus 10%). Een meta-analyse van de groep van Arezzo (2014) heeft ESD vergeleken met EMR. Zij betrokken 11 studies, met daarin 4678 patiënten. ESD was geassocieerd met een hoger percentage *en bloc* resecties (90% versus 35%), hoger R0 resectie percentage (80% versus 36%). Dit review deed geen uitspraken over de kans op een lokaal recidief. Een recente meta-analyse vond een incidentie van 15.7% voor de aanwezigheid van een submucosaal invasief carcinoom in met ESD behandelde poliepen (n= 11260 behandelde poliepen) (Fuccio, 2018). Dit betrof wel studies met een ESD voor alle poliepen > 20 mm strategie, en betrof zowel rectum als colon).

ESD versus TEM

Er is een systematische review van ESD versus TEM (Arezzo, 2014). Er werden 11 ESD cohorten (n=536 patiënten) en 10 TEM cohorten (n=1541 patiënten) met elkaar vergeleken. TEM was geassocieerd met een hoger percentage *en bloc* resecties (88% versus 99%), en hoger percentage R0 resecties (75% versus 89%). Er was wel sprake van een duidelijk verschil in case mix met beduidend meer carcinomen in de ESD groep (66% in de ESD groep versus 10% in de TEM groep).

EMR versus TEM/TAMIS

Er is een gerandomiseerde studie van Nederlandsche bodem die piecemeal EMR heeft vergeleken met TEM voor rectum poliepen (Barendse, 2018). Inclusie criterium was een

rectumpoliep > 20 mm zonder verdenking op een submucosaal invasief carcinoom. In deze studie bleken desondanks 27 patiënten (13%) een carcinoom te hebben. Het recidief percentage in EMR groep was 15% versus 11 % in de TEM groep. Er was geen statistisch significant verschil in complicaties. EMR bleek kosten effectiever dan TEM, waarbij echter wel in beschouwing moet worden genomen dat 3% van de recidieven in de EMR groep een maligniteit bleek te zijn. Dit bleek niet significant. Een meta-analyse van cohorten met EMR werden vergeleken met cohorten met TEM. In totaal 68 studies, met 3890 patiënten, werden vergeleken (20 EMR ; 48 TEM). Het recidief percentage was hoger voor EMR (11.2% versus 5.4%), met een hogere kans op complicaties bij TEM (3.8% versus 13%).

eFTR
Er zijn 2 meta-analyses naar klinische uitkomsten van eFTR voor poliepen in het colon (Brigic, 2013; Brewer Gutierrez, 2020; Li, 2020). Dit is echter een zeer heterogene groep van indicaties (behandeling recidief na eerder poliepectomie, subepitheliale tumoren, non-liftende poliepen, en verdenking carcinoom). Een hele recente meta-analyse heeft onderzoek gedaan naar eFTR specifiek voor T1 CRC's. Hierin werd een gepoold technisch succes gevonden van 85.2% (95%CI 71.0 tot 93.1) en een R0 resectie percentage van 83% (95% 77.3 tot 87.5) bij 213 patiënten uit 3 individuele studies. Laesies > 20 mm waren evident geassocieerd met een lagere R0 resectie percentage (OR 3; 95% CI 2 tot 6). Er wordt in deze meta-analyse geen specifiek onderscheid gemaakt tussen rectum en colon.

PICO 4
Er zijn geen meta-analyses verricht naar het optimaal aanleveren van het excisiepreparaat naar de patholoog voor een optimale histologische beoordeling

Overwegingen
Lokale excisie dan wel primair oncologische resectie
Zeker in het rectum is er een balans tussen het behalen van optimale oncologische uitkomst en het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven. In studies is gebleken dat de strategie met eerst een lokale excisie gevolgd door TME na een niet-curatieve lokale excisie, geen negatief effect heeft op het risico op lymfekliermetastasen, recidief ziekte na resectie, en overleving (Kidane, 2015; Lu, 2015; Chiniah, 2016; Yeh, 2020; Nian, 2021). Daarnaast is aangetoond dat een T1 rectumcarcinoom welke met een R0 resectie lokaal is verwijderd en geen histologische risicofactoren vertoont bij histologie, een zeer laag risico heeft op lokaal recidief en afstandsmetastasen (Lu, 2015; van Oostendorp, 2020). Het percentage lokale excisies zonder histologische risicofactoren varieert per subgroep; van 65 tot 80% bij oppervlakkig submucosaal invasieve rectumcarcinomen, tot 30 tot 50% bij diep invasieve rectumcarcinomen (Ikematsu, 2013; Spadaccini, 2022). In een retrospectieve studie van Kiriyama (2012) werd ESD in het rectum vergeleken met laparoscopische resectie van rectumcarcinomen. Hierbij bleek een endoscopische resectie met ESD een vergelijkbare 3-jaars overleving te hebben als segment resectie (99.2% versus 99.5%) zonder de co-morbiditeit van rectum chirurgie (Kiriyama, 2012). In deze studie werd echter wel uitgegaan van 80% kans op een curatieve ingreep met ESD, hetgeen alleen het geval kan zijn als alleen oppervlakkige T1 CRC's (T1a) en poliepen zonder invasief carcinoom (HGD of LGD) worden behandeld. Met toenemende invasie in de submucosa neemt ook de waarneming van histologische risicofactoren toe. Ondanks dat diepte invasie alleen geen sterke risicofactor is voor lymfekliermetastasen, zal het percentage resecties zonder risicofactoren dalen bij diepe invasie in de submucosa. Vooralsnog lijkt de kans op orgaan preservatie voldoende groot (40 tot 45%) om ook een T1 rectumcarcinoom met verdenking op diepe submucosale invasie met een lokale excisie te verwijderen.

Selectie van verdachte poliep voor een lokale excisie

De selectie van rectumpoliepen voor een *en bloc* resectie moet worden gemaakt op basis van een > 10% kans op een carcinoom met submucosale invasie (T1). Het is bekend dat het merendeel van de T1 rectumcarcinomen niet als zodanig wordt herkend (Meulen, 2020; Vleugels, 2020). Recente studies hebben aangetoond dat zelfs in ervaren handen, 10 tot 16% van de als benigne afgegeven poliepen een maligniteit wordt aangetroffen (Burgess, 2017; Barendse, 2018; D'Amico, 2020). Juist deze T1 rectumcarcinomen hebben baat bij een radicale lokale excisie door de veelal afwezigheid van histologische risicofactoren. Het is derhalve aanbevolen om alleen bij hoge zekerheid van de benigne aard (Paris IIa poliep met een homogeen granulair oppervlakte) (Vosko, 2021) een piecemeal EMR te verrichten en in alle andere gevallen een *en bloc* resectie door middel van ESD, EID, eFTR, of TEM/TAMIS. Er is een specifieke subgroep van rectumpoliepen met een omvang tussen de 20 tot 40 mm, met een gemixed nodulair aspect (Paris IIa + Is) welke in afwezigheid van een maligne kenmerk een risico kent van 8% (D'Amico, 2020). Hierbij kan naar gelang de aanwezigheid van lokale expertise ook gekozen worden voor een piecemeal EMR, alhoewel een en bloc resectie de voorkeur geniet. Een lokale excisie is niet meer zinvol bij invasie in en voorbij de m. propria (>T2) of indien er sterke aanwijzingen zijn voor lymfekliermetastasen op beeldvorming (klier > 9 mm, of 5 tot 8 mm klier met tenminste 2 verdachte morfologische kenmerken). Het streven is om ten hoogste een pT1 carcinoom te vinden in de lokale excisie.

Om te bepalen of een lokale excisie nog zinvol is moet bij verdenking op diepe invasie, gebaseerd op optische diagnostiek, een beoordeling worden gemaakt van het T-stadium en het N-stadium met MRI en/of ERUS. De optische diagnostiek is een relatief betrouwbare techniek om de aanwezigheid van maligniteit in te schatten en een onderscheid te maken tussen oppervlakkige submucosale invasie (Sm1) en diepe invasie (Sm2-3 of meer) (Backes, 2017; Zhang, 2017). Onderscheid tussen T1 en T2 invasie kan niet betrouwbaar worden gemaakt met (virtuele) chromoendoscopie. Zowel MRI als ERUS kennen beide een grote kans op overstadiëring. Een Nederlandse populatie studie van 5539 patiënten van cT1-T2 rectumcarcinomen liet zien dat een preoperatieve MRI van vroegcarcinomen leidt tot significante overstadiëring voor zowel het T als het N stadium. Hierdoor werd een groot deel van de vroegcarcinomen niet orgaansparend behandeld (Detering, 2020). Ditzelfde beeld werd gezien in een studie uit de UK, waarin 44.8% inaccuraat werd gestadieerd met ERUS. 32.7% werd ondergestadieerd en 12.1% werd over gestadieerd (Ashraf, 2012). In individuele studies heeft ERUS een hoge accuratesse, maar deze wordt in de dagelijkse praktijk vaak niet gehaald (Detering, 2020) (Ashraf, 2012). ERUS heeft derhalve alleen toegevoegde waarde indien voldoende expertise beschikbaar is. Geen van de individuele modaliteiten (ERUS, MRI of optische diagnostiek) heeft een voldoende accuratesse voor het inschatten van het T stadium, en met name het discrimineren van T1 versus T2. De kans op overschatting van het lymfekliermetastase risico met MRI en ERUS is groot. Alleen bij een lymfeklier > 9 mm is de kans op een lymfekliermetastase erg groot, en zou derhalve afgeweken moeten worden van een lokale excisie. Derhalve is het raadzaam ook de bevinding van een pathologische klier met een diameter van 5 tot 9 mm af te wegen ten opzichte van de bevindingen bij (virtuele) chromoendoscopie. Het lijkt derhalve het meest waardevol zowel de uitkomsten van (virtuele) chromoendoscopie en MRI met/zonder ERUS in ervaren handen in een multidisciplinair team te wegen en een keuze te maken voor wel of geen lokale excisie en de techniek van 1^{e} keus. Omdat een lokale excisie de oncologische uitkomst van aanvullende oncologische resectie niet in de weg staat, moet een lokale excisie worden beschouwd als een finaal stadierend onderzoek met curatieve intentie.

Afname van biopten

Het afnemen van biopten van een verdachte poliep in het rectum voorafgaand aan een lokale excisie is niet nodig maar niet noodzakelijkerwijs ongewenst. Er is conflicterende data over het effect van biopten op het ontstaan van submucosale fibrose leidend tot non-lifting en

moeilijkere lokale excisies (Moss, 2011). In een retrospectieve studie die specifiek gekeken heeft naar het effect van pre-operatieve biopten op het percentage *en bloc* resecties en complicaties kon geen verschil aangetoond worden tussen de gebiopteerde en niet gebiopteerde poliepen (Lee, 2019). Wel is gebleken dat de diagnostische waarde van biopten op het voorspellen van invasie in de submucosa of de mate van differentiatie erg matig is (Petrelli, 1999; Absar and Haboubi, 2004; Gondal, 2005). Het lijkt derhalve niet waardevol de keuze voor wel of geen lokale excisie te laten afhangen van de histologie van pre-operatieve biopten.

Gesteelde versus niet-gesteelde poliepen
Ongeveer 40% van alle T1-carcinomen heeft een gesteelde morfologie. Verschillende studies hebben aangetoond dat gesteelde poliepen een lager risico hebben op een lokaal recidief en metastasen, en dat deze poliepen veelal met liscoagulatie radicaal zijn te verwijderen. Derhalve is kans op een curatieve resectie hoog en dienen alle verdachte gesteelde poliepen eerst endoscopisch te worden verwijderd. Omdat optische diagnostiek voor gesteelde poliepen erg lastig is ten gevolge van de ischemie die door tractie kan optreden aan het oppervlakte van de gesteelde poliep, kan optische diagnostiek ter beoordeling van een mogelijk T1-CRC betrouwbaarder worden toegepast op niet-gesteelde, sessiele of lateraalspreidende, poliepen. Als het technisch niet mogelijk blijkt de verdachte gesteelde poliep en bloc te verwijderen met liscoagulatie, is het doornemen van de steel met ESD techniek een goed alternatief.

Keuze voor een resectie techniek
De diepte van invasie is bepalend voor de keuze voor resectie techniek. Alhoewel er een hoog percentage R0 resectie wordt verkregen met ESD bij beperkte invasie in de submucosa (< 1000 µm, Sm1), neemt deze af bij diepere invasie in de submucosa (T1b; Sm2-Sm3) snel af (Yamada, 2017; Watanabe, 2018; Spadaccini, 2022). Een Sm3 is niet met ESD radicaal te verwijderen. Derhalve moet bij verdenking op diepe submucosale invasie worden gekozen voor een full thickness excisie, dan wel een excisie tussen de circulaire en longitudinale spierlaag van de m. propria (intermusculaire dissectie). De techniek waarmee de meeste ervaring is opgedaan voor deze excisies betreft de TEM of TAMIS. Daarbij wordt veelal een full thickness uitgevoerd, maar bij deze technieken kan ook een intermusculaire dissectie worden uitgevoerd. Daarnaast kan ook via een endoscopische ingreep met ESD materialen een intermusculaire dissectie worden uitgevoerd (EID).

De keuze tussen een intermusculaire dissectie of een full thickness excisie moet worden gemaakt met het oog op een complementerende TME en is derhalve afhankelijk van de locatie. Bij een groot gedeelte van de lokale excisies van een verdacht diep submucosaal invasief rectumcarcinoom zal alsnog een complementerende TME noodzakelijk zijn. Bij een intermusculaire dissectie vindt slechts beperkte beschadiging van het mesorectum plaats en wordt het toekomstig vlak voor de complementerende TME niet gecompromitteerd. Dit is wel het geval bij een full thickness excisie. Derhalve is het aan te raden om voor een intermusculaire dissectie te kiezen in plaats van een full thickness excisie in gebieden met weinig mesorectum zoals ventraal en distaal gelegen rectumcarcinomen.

Omvang van de poliep speelt ook een belangrijke rol. eFTR is een recent nieuwe endoscopie techniek, met korte leercurve, waarbij een endoscopische full thickness resectie kan worden verricht. Het percentage R0 resecties is gerelateerd aan de omvang en mobiliteit van de poliep, en is 63% bij poliepen > 20 mm (Kuellmer, 2019; Zwager, 2021; Didden, 2022). Of de maximale omvang 20 of 15 mm betreft moet nog verder worden uitgezocht. Bij $\leq$ 15 mm poliepen lijkt eFTR een hoog R0 percentage te verkrijgen (Kuellmer, 2019; Zwager, 2021; Didden, 2022). Tussen de 15 en 20 mm rectumcarcinomen is dit afhankelijk van de diepte van invasie, locatie in het rectum, en volume van de poliep (Didden, 2022). Een distale locatie van de clip kan lastig zijn bij een complementerende TME. Patiënten met een vermoedelijk T1 carcinoom met een

maximale grootte van 15mm (gezien in algemeen iets dikkere rectumwand), en niet gelegen < 5cm van de anorectale overgang zouden mogelijk effectief kunnen worden verwijderd met eFTR. Echter concurrerende technieken als EID/TAMIS bieden vermoedelijk een hogere kans op R0 resectie, gezien betere controle over zowel lateraal als basaal resectievlak.

Opspelden van het preparaat
Een en bloc resectie van een verdachte poliep heeft als voordeel dat de patholoog het preparaat goed kan beoordelen op compleetheid, radicaliteit en de aanwezigheid van histologische risicofactoren. Hiervoor is behoud van optimale oriëntatie heel belangrijk. Poliepen die en bloc zijn verwijderd en een kans hebben op submucosale invasie dienen dan ook georiënteerd te worden door de verrichter. Dit gebeurt meestal via het opspelden van het preparaat met de mucosale zijde boven, waarbij geen naalden door het verdachte gebied worden geplaatst en het scheuren van het preparaat wordt voorkomen. Het verdient aanbeveling om dit proces af te stemmen met de eigen pathologie afdeling.

Voor een meer gedetailleerde beschrijving van het opspelden en verwerken van een poliep met potentieel een T1 CRC wordt verwezen naar de richtlijn: “poliepectomie in het rectum en colon”.

Aanbevelingen
<u>Selectie van verdachte rectumpoliepen voor lokale excisie</u>

Verwijder alle verdachte rectum poliepen met een maligne kenmerk bij (virtuele) chromoendoscopie door middel van een *en bloc* lokale excisie met een techniek die leidt tot vrije resectiemarges voor het horizontale (zij-/mucosaal) als ook het diepe resectievlak.

Overweeg sessiele of vlakke poliepen > 20 mm in het rectum zonder aanwezigheid van een maligne kenmerk bij (virtuele) chromoendoscopie, uitgezonderd de homogeen granulaire poliepen, met een en bloc resectie techniek te verwijderen, die leidt tot vrije resectiemarges voor het horizontale (zij-/mucosaal) als ook het diepe resectievlak.

Vervaardig alleen een MRI (eventueel aangevuld met ERUS) bij een verdachte poliep met verdenking op diepe submucosale invasie alvorens een vorm van lokale excisie te verrichten.

Neem niet routinematig biopten van een verdachte poliep die nog in aanmerking komt voor een lokale excisie.

Bespreek de strategie voor de behandeling van een verdachte poliep met verdenking op diepe submucosale invasie (lokale excisie of primair oncologische resectie) en de keuze van techniek in een MDO ter voorkoming van over- en onderbehandeling.

<u>Keuze lokale excisie techniek</u>

Maak een inschatting van de aanwezigheid en de diepte van submucosale invasie van een verdachte poliep door middel van (virtuele) chromoendoscopie voorafgaand aan een interventie
Maak de keuze voor een lokale excisietechniek voor niet-gesteelde verdachte poliepen op basis van de verwachte diepte van invasie, de omvang van de poliep, en de locatie in het rectum.

Kies alleen voor het submucosale vlak bij verdenking op oppervlakkige submucosale invasie, of afwezigheid van maligne kenmerken bij (virtuele) chromoendoscopie.

Verricht bij verdenking op diepe invasie in de submucosa een full thickness resectie of een intermusculaire resectie.

Verricht bij voorkeur geen full thickness excisie bij een verdachte rectumpoliep met verdenking op diepe submucosale invasie in een gebied met weinig mesorectum.

Histologische beoordeling

Lever het resectiepreparaat van een lokale excisie altijd georiënteerd aan voor optimale histologische beoordeling.

Literatuur

Absar, M. S. and N. Y. Haboubi (2004). "Colonic neoplastic polyps: biopsy is not efficient to exclude malignancy. The Trafford experience." Tech Coloproctol 8 Suppl 2: s257-260.

Arezzo, A., F. Bianco, F. Agresta, C. Coco, R. Faletti, Z. Krivocapic, G. Rotondano, G. A. Santoro, N. Vettoretto, S. De Franciscis, A. Belli, G. M. Romano and S. Italian Society of Colorectal (2015). "Practice parameters for early rectal cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Societa Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines." Tech Coloproctol 19(10): 587-593.

Arezzo, A., R. Passera, Y. Saito, T. Sakamoto, N. Kobayashi, N. Sakamoto, N. Yoshida, Y. Naito, M. Fujishiro, K. Niimi, T. Ohya, K. Ohata, S. Okamura, S. Iizuka, Y. Takeuchi, N. Uedo, P. Fusaroli, M. A. Bonino, M. Verra and M. Morino (2014). "Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions." Surg Endosc 28(2): 427-438.

Ashraf, S., R. Hompes, A. Slater, I. Lindsey, S. Bach, N. J. Mortensen, C. Cunningham, B. Association of Coloproctology of Great and C. Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (2012). "A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer." Colorectal Dis 14(7): 821-826.

Backes, Y., A. Moss, J. B. Reitsma, P. D. Siersema and L. M. Moons (2017). "Narrow Band Imaging, Magnifying Chromoendoscopy, and Gross Morphological Features for the Optical Diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep Submucosal Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis." Am J Gastroenterol 112(1): 54-64.

Barendse, R. M., G. D. Musters, E. J. R. de Graaf, F. J. C. van den Broek, E. C. J. Consten, P. G. Doornebosch, J. C. Hardwick, I. de Hingh, C. Hoff, J. M. Jansen, A. W. M. van Milligen de Wit, G. P. van der Schelling, E. J. Schoon, M. P. Schwartz, B. Weusten, M. G. Dijkgraaf, P. Fockens, W. A. Bemelman, E. Dekker and T. S. group (2018). "Randomised controlled trial of transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic mucosal resection for large rectal adenomas (TREND Study)." Gut 67(5): 837-846.

Brewer Gutierrez, O. I., V. S. Akshintala, Y. Ichkhanian, G. G. Brewer, Y. Hanada, M. P. Truskey, A. Agarwal, G. Hajiyeva, V. Kumbhari, A. N. Kalloo, M. A. Khashab and S. Ngamruengphong (2020). "Endoscopic full-thickness resection using a clip non-exposed method for gastrointestinal tract lesions: a meta-analysis." Endosc Int Open 8(3): E313-E325.

Brigic, A., N. R. Symons, O. Faiz, C. Fraser, S. K. Clark and R. H. Kennedy (2013). "A systematic review regarding the feasibility and safety of endoscopic full thickness resection (EFTR) for colonic lesions." Surg Endosc 27(10): 3520-3529.

Burgess, N. G., L. F. Hourigan, S. A. Zanati, G. J. Brown, R. Singh, S. J. Williams, S. C. Raftopoulos, D. Ormonde, A. Moss, K. Byth, H. Mahajan, D. McLeod and M. J. Bourke (2017). "Risk Stratification for Covert Invasive Cancer Among Patients Referred for Colonic Endoscopic Mucosal Resection: A Large Multicenter Cohort." Gastroenterology 153(3): 732-742 e731.

Chiniah, M., O. Ganganah, Y. Cheng and S. K. Sah (2016). "Transanal endoscopic microsurgery is an oncologically safe alternative to total mesorectal excision for stage I rectal cancer: results of a meta-analysis of randomized controlled trials." Int J Colorectal Dis 31(8): 1501-1504.

Committee, A. S. o. P., D. A. Fisher, A. K. Shergill, D. S. Early, R. D. Acosta, V. Chandrasekhara, K. V. Chathadi, G. A. Decker, J. A. Evans, R. D. Fanelli, K. Q. Foley, L. Fonkalsrud, J. H. Hwang, T. Jue, M. A. Khashab, J. R. Lightdale, V. R. Muthusamy, S. F. Pasha, J. R. Saltzman, R. Sharaf and B. D. Cash (2013). "Role of endoscopy in the staging and management of colorectal cancer." Gastrointest Endosc 78(1): 8-12.

D'Amico, F., A. Amato, A. Iannone, C. Trovato, C. Romana, S. Angeletti, R. Maselli, F. Radaelli, G. Fiori, E. Viale, E. Di Giulio, P. Soriani, M. Manno, E. Rondonotti, P. A. Galtieri, A. Anderloni, A. Fugazza, E. C. Ferrara, S. Carrara, M. Di Leo, G. Pellegatta, M. Spadaccini, L. Lamonaca, V. Craviotto, P. J. Belletrutti, C. Hassan, A. Repici and G. Bowell (2020). "Risk of Covert Submucosal Cancer in Patients With Granular Mixed Laterally Spreading Tumors." Clin Gastroenterol Hepatol.

De Ceglie, A., C. Hassan, B. Mangiavillano, T. Matsuda, Y. Saito, L. Ridola, P. Bhandari, F. Boeri and M. Conio (2016). "Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review." Crit Rev Oncol Hematol 104: 138-155.

Detering, R., S. E. van Oostendorp, V. M. Meyer, S. van Dieren, A. Bos, J. W. T. Dekker, O. Reerink, J. van Waesberghe, C. A. M. Marijnen, L. M. G. Moons, R. G. H. Beets-Tan, R. Hompes, H. L. van Westreenen, P. J. Tanis, J. B.

Tuynman and G. Dutch ColoRectal Audit (2020). "MRI cT1-2 rectal cancer staging accuracy: a population-based study." Br J Surg.
Didden, P., R. van Eijck van Heslinga, M. P. Schwartz, R. Arensman, F. P. Vleggaar, W. de Graaf, A. D. Koch, M. Doukas, M. M. Lacle and L. M. Moons (2022). "Relevance of polyp size for primary endoscopic full-thickness resection (eFTR) of suspected T1CRCs." Endoscopy.
Ferlitsch, M., A. Moss, C. Hassan, P. Bhandari, J. M. Dumonceau, G. Paspatis, R. Jover, C. Langner, M. Bronzwaer, K. Nalankilli, P. Fockens, R. Hazzan, I. M. Gralnek, M. Gschwantler, E. Waldmann, P. Jeschek, D. Penz, D. Heresbach, L. Moons, A. Lemmers, K. Paraskeva, J. Pohl, T. Ponchon, J. Regula, A. Repici, M. D. Rutter, N. G. Burgess and M. J. Bourke (2017). "Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline." Endoscopy 49(3): 270-297.
Fuccio, L., A. Repici, C. Hassan, T. Ponchon, P. Bhandari, R. Jover, K. Triantafyllou, D. Mandolesi, L. Frazzoni, C. Bellisario, F. Bazzoli, P. Sharma, T. Rosch and D. K. Rex (2018). "Why attempt en bloc resection of non-pedunculated colorectal adenomas? A systematic review of the prevalence of superficial submucosal invasive cancer after endoscopic submucosal dissection." Gut 67(8): 1464-1474.
Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rodel, A. Cervantes, D. Arnold and E. G. Committee (2017). "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 28(suppl_4): iv22-iv40.
Gollins, S., B. Moran, R. Adams, C. Cunningham, S. Bach, A. S. Myint, A. Renehan, S. Karandikar, V. Goh, D. Prezzi, G. Langman, S. Ahmedzai and I. Geh (2017). "Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Multidisciplinary Management." Colorectal Dis 19 Suppl 1: 37-66.
Gondal, G., T. Grotmol, B. Hofstad, M. Bretthauer, T. J. Eide and G. Hoff (2005). "Biopsy of colorectal polyps is not adequate for grading of neoplasia." Endoscopy 37(12): 1193-1197.
Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." Int J Clin Oncol 25(1): 1-42.
Ikematsu, H., Y. Yoda, T. Matsuda, Y. Yamaguchi, K. Hotta, N. Kobayashi, T. Fujii, Y. Oono, T. Sakamoto, T. Nakajima, M. Takao, T. Shinohara, Y. Murakami, T. Fujimori, K. Kaneko and Y. Saito (2013). "Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers." Gastroenterology 144(3): 551-559; quiz e514.
Kidane, B., S. A. Chadi, S. Kanters, P. H. Colquhoun and M. C. Ott (2015). "Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis." Dis Colon Rectum 58(1): 122-140.
Kiriyama, S., Y. Saito, S. Yamamoto, R. Soetikno, T. Matsuda, T. Nakajima and H. Kuwano (2012). "Comparison of endoscopic submucosal dissection with laparoscopic-assisted colorectal surgery for early-stage colorectal cancer: a retrospective analysis." Endoscopy 44(11): 1024-1030.
Kuellmer, A., Mueller, J., Caca, K., Aepli, P., Albers, D., Schumacher, B., ... & FTRD study group. (2019). Endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer. Gastrointestinal Endoscopy, 89(6), 1180-1189.
Lee, S. P., I. K. Sung, J. H. Kim, S. Y. Lee, H. S. Park and C. S. Shim (2019). "Effect of Preceding Biopsy on the Results of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Laterally Spreading Tumor." Dig Dis Sci 64(10): 2972-2981.
Li, P., B. Ma, S. Gong, X. Zhang and W. Li (2020). "Efficacy and safety of endoscopic full-thickness resection in the colon and rectum using an over-the-scope device: a meta-analysis." Surg Endosc.
Lu, J. Y., G. L. Lin, H. Z. Qiu, Y. Xiao, B. Wu and J. L. Zhou (2015). "Comparison of Transanal Endoscopic Microsurgery and Total Mesorectal Excision in the Treatment of T1 Rectal Cancer: A Meta-Analysis." PLoS One 10(10): e0141427.
Meulen, L. W., van de Wetering, A. J., Debeuf, M. E. P., Mujagic, Z., & Masclee, A. A. (2020). Optical diagnosis of T1 CRCs and treatment consequences in the Dutch CRC screening programme. Gut, 69(11), 2049-2051.
Morino, M., M. Risio, S. Bach, R. Beets-Tan, K. Bujko, Y. Panis, P. Quirke, B. Rembacken, E. Rullier, Y. Saito, T. Young-Fadok, M. E. Allaix, S. European Association for Endoscopic and C. European Society of (2015). "Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference." Surg Endosc 29(4): 755-773.
Moss, A., M. J. Bourke, S. J. Williams, L. F. Hourigan, G. Brown, W. Tam, R. Singh, S. Zanati, R. Y. Chen and K. Byth (2011). "Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia." Gastroenterology 140(7): 1909-1918.
Nian, J., Tao, L., & Zhou, W. (2021). Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. International journal of colorectal disease, 1-9.
Petrelli, N. J., R. Letourneau, T. Weber, M. E. Nava and M. Rodriguez-Bigas (1999). "Accuracy of biopsy and cytology for the preoperative diagnosis of colorectal adenocarcinoma." J Surg Oncol 71(1): 46-49.
Pimentel-Nunes, P., M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon, A. Repici, M. Vieth, A. De Ceglie, A. Amato, F. Berr, P. Bhandari, A. Bialek, M. Conio, J. Haringsma, C. Langner, S. Meisner, H. Messmann, M. Morino, H. Neuhaus, H. Piessevaux, M. Rugge, B. P. Saunders, M. Robaszkiewicz, S. Seewald, S. Kashin, J. M. Dumonceau, C. Hassan and P. H.

Deprez (2015). "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." Endoscopy 47(9): 829-854.
Rutter, M. D., S. Dolwani, J. East, C. Beckett, P. Bhandari, B. McKaig, P. Phull, K. Ragunath, B. Saunders and P. O'Toole (2019). "Defining, recognizing and describing significant polyp and early colorectal cancer lesions." Colorectal Dis 21 Suppl 1: 11-13.
Spadaccini, M., Bourke, M. J., Maselli, R., Pioche, M., Bhandari, P., Jacques, J., ... & Repici, A. (2022). Clinical outcome of non-curative endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer. Gut.
van Oostendorp, S. E., L. J. H. Smits, Y. Vroom, R. Detering, M. W. Heymans, L. M. G. Moons, P. J. Tanis, E. J. R. de Graaf, C. Cunningham, Q. Denost, M. Kusters and J. B. Tuynman (2020). "Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo)radiation, or no additional treatment." Br J Surg.
Vleugels, J. L. A., L. Koens, M. G. W. Dijkgraaf, B. Houwen, Y. Hazewinkel, P. Fockens, E. Dekker and D. s. group (2020). "Suboptimal endoscopic cancer recognition in colorectal lesions in a national bowel screening programme." Gut 69(6): 977-980.
Vosko, S., Shahidi, N., Sidhu, M., van Hattem, W. A., Bar-Yishay, I., Schoeman, S., ... & Bourke, M. J. (2021). Optical evaluation for predicting cancer in large nonpedunculated colorectal polyps is accurate for flat lesions. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 19(11), 2425-2434.
Wang, S., S. Gao, W. Yang, S. Guo and Y. Li (2016). "Endoscopic submucosal dissection versus local excision for early rectal cancer: a systematic review and meta-analysis." Tech Coloproctol 20(1): 1-9.
Watanabe, D., T. Toyonaga, M. Ooi, T. Yoshizaki, Y. Ohara, S. Tanaka, F. Kawara, T. Ishida, Y. Morita, E. Umegaki, T. Matsuda, Y. Sumi, M. Nishio, H. Yokozaki and T. Azuma (2018). "Clinical outcomes of deep invasive submucosal colorectal cancer after ESD." Surg Endosc 32(4): 2123-2130.
Williams, J. G., R. D. Pullan, J. Hill, P. G. Horgan, E. Salmo, G. N. Buchanan, S. Rasheed, S. G. McGee, N. Haboubi, B. Association of Coloproctology of Great and Ireland (2013). "Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement." Colorectal Dis 15 Suppl 2: 1-38.
Yamada, M., Y. Saito, H. Takamaru, H. Sasaki, T. Yokota, Y. Matsuyama, Y. Sato, T. Sakamoto, T. Nakajima, H. Taniguchi, S. Sekine and T. Matsuda (2017). "Long-term clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms in 423 cases: a retrospective study." Endoscopy 49(3): 233-242.
Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol 18(12): 2813-2823 e2815.
Zhang, Q. W., L. M. Teng, X. T. Zhang, J. J. Zhang, Y. Zhou, Z. R. Zhou, Y. C. Hou, Z. Z. Ge and X. B. Li (2017). "Narrow-band imaging in the diagnosis of deep submucosal colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis." Endoscopy 49(6): 564-580.
Zwager, L. W., Bastiaansen, B. A., van der Spek, B. W., Heine, D. N., Schreuder, R. M., Perk, L. E., ... & Dekker, E. (2022). Endoscopic full-thickness resection of T1 colorectal cancers: a retrospective analysis from a multicenter Dutch eFTR registry. Endoscopy, 54(05), 475-485.

Bijlagen bij module 6.1

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Optical diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep submucosal invasion with narrow band imaging, magnifying chromoendoscopy, and gross morphological features

Patient or population: patients with a polyp suspected of T1 colorectal cancer (CRC) with submucosal invasion
Setting: hospital
Intervention: NBI, MCE or GMF
Comparison: - (no direct comparative studies available)

Question: Should narrow band imaging (NBI) be used to diagnose T1 Colorectal Cancer in patients with a polyp?

Bibliography: Backes et al. (2017). "Narrow Band Imaging, Magnifying Chromoendoscopy, and Gross Morphological Features for the Optical Diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep Submucosal Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis." Am J Gastroenterol 112(1): 54-64.

Sensitivity	0.85 (95% CI: 0.75 to 0.91)
Specificity	0.94 (95% CI: 0.83 to 0.94)

Prevalences	5.5%

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 5.5%	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with T1 Colorectal Cancer)	4 studies 2140 patients	**47 (41 to 50)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False negatives (patients incorrectly classified as not having T1 Colorectal Cancer)		**8 (5 to 14)**	
True negatives (patients without T1 Colorectal Cancer)	4 studies 2140 patients	**888 (784 to 888)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False positives (patients incorrectly classified as having T1 Colorectal Cancer)		**57 (57 to 161)**	

Question: Should magnifying chromoendoscopy (MCE) be used to diagnose T1 Colorectal Cancer in patients with a polyp?

Sensitivity	0.90 (95% CI: 0.83 to 0.94)
Specificity	0.96 (95% CI: 0.89 to 0.99)

Prevalences	5.5%

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 5.5%	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with T1 Colorectal Cancer)	5 studies 8179 patients	**50 (46 to 52)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 5.5%	Certainty of the evidence (GRADE)
False negatives (patients incorrectly classified as not having T1 Colorectal Cancer)		**5 (3 to 9)**	
True negatives (patients without T1 Colorectal Cancer)	5 studies 8179 patients	**907 (841 to 936)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False positives (patients incorrectly classified as having T1 Colorectal Cancer)		**38 (9 to 104)**	

Question: Should groos morphological features (GMF) be used to diagnose T1 Colorectal Cancer in patients with a polyp?

Sensitivity	0.21 to 0.46
Specificity	0.81 to 1.00

Prevalences	5.5%

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 5.5%	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with T1 Colorectal Cancer)	3 studies 13511 patients	**12 to 25**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False negatives (patients incorrectly classified as not having T1 Colorectal Cancer)		**30 to 43**	
True negatives (patients without T1 Colorectal Cancer)	3 studies 13511 patients	**765 to 945**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c,d]
False positives (patients incorrectly classified as having T1 Colorectal Cancer)		**0 to 180**	

Explanations

a. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to serious risk of bias in patient selection (spectrum bias).
b. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to indirectness (cohort with colorectal patients, colon or rectal cancer not distuinguishable).
c. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to inconsistency (no direct comparisons between the diagnostic techniques).
d. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to imprecision (no clinical outcomes were mentioned).

Question: Should narrow band imaging (NBI) be used to diagnose deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC) in patients with a colorectal lesion?

Bibliography: Zhang et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of deep submucosal colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2017 Jun;49(6):564-580. doi: 10.1055/s-0043-103014. Epub 2017 May 4. PMID: 28472835.

Sensitivity	0.74 (95% CI: 0.66 to 0.81)
Specificity	0.98 (95% CI: 0.94 to 0.99)

Prevalences	4.3%

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 4.3% (Backes, 2017)	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))	17 studies 5352 patients	**32 (28 to 35)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]
False negatives (patients incorrectly classified as not having deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))		**11 (8 to 15)**	
True negatives (patients without deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))	17 studies 5352 patients	**938 (900 to 947)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]
False positives (patients incorrectly classified as having deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))		**19 (10 to 57)**	

Question: Should magnifying chromoendoscopy (MCE) be used to diagnose deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC) in patients with a colorectal lesion?

Bibliography: Zhang et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of deep submucosal colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2017 Jun;49(6):564-580. doi: 10.1055/s-0043-103014. Epub 2017 May 4. PMID: 28472835.

Sensitivity	0.84 (95% CI: 0.76 to 0.89)
Specificity	0.97 (95% CI: 0.94 to 0.99)

Prevalences	4.3%

Outcome	№ of studies (№ of patients)	pre-test probability of 4.3% (Backes, 2017)	Certainty of the evidence (GRADE)
True positives (patients with deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))	9 studies 2901 patients	**36 (33 to 38)**	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]
False negatives (patients incorrectly classified as not having deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))		**7 (5 to 10)**	

True negatives (patients without deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))	9 studies 2901 patients	**928 (900 to 947)**	⊕◯◯◯ Very low[a,b,c]
False positives (patients incorrectly classified as having deep submucosal carcinoma of the colon (dSMC))		**29 (10 to 57)**	

Explanations

a. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to serious risk of bias in patient selection (spectrum bias).
b. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to indirectness (cohort with colorectal patients, colon or rectal cancer not distuinguishable).
c. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to imprecision (no clinical outcomes were mentioned).

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

("colon"(MeSH Terms) OR "colon"(All Fields) OR "rectum"(MeSH Terms) OR "rectum"(All Fields) OR "colorectal"(All Fields)) AND ("colonic polyps"(MeSH Terms) OR ("colonic"(All Fields) AND "polyps"(All Fields)) OR "colonic polyps"(All Fields) OR ("colon"(All Fields) AND "polyp"(All Fields)) OR "colon polyp"(All Fields) OR "polyps"(MeSH Terms) OR "polyps"(All Fields) OR "polyp"(All Fields) OR "lesion"(All Fields) OR "Adenoma"(Mesh) OR "adenoma"(All Fields) OR "adenomatous"(All Fields) OR "neoplasia"(All Fields) OR "Neoplasms"(Mesh) OR "cancer"(all fields) OR T1 CRC(all fields) OR malignant polyp(all fields) OR submucosal invasive(all fields)) AND ("ESD"(All Fields) OR "endoscopic submucosal dissection"(All Fields) OR "Endoscopic Mucosal Resection"(Mesh)) AND (survival OR long term outcome OR long-term OR 5 years survival(all fields) OR recurrence(all fields) OR disease free survival(all fields) OR "Long Term Adverse Effects"(Mesh) OR "Treatment Outcome"(Mesh)) AND English(lang)

Module 6.2 Complementerende oncologische resectie vroegcarcinoom rectum

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Wat bepaalt de keuze voor complementerende chirurgie na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom, ten opzichte van de 3 alternatieve opties in de vorm van:

- adjuvante chemoradiotherapie;
- follow-up met salvage chirurgie in het geval van locoregionaal recidief;
- en een lokale littekenexcisie gevolgd door follow-up.

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat zijn de uitkomsten van complementerende chirurgie in vergelijking met follow-up en salvage chirurgie?
2. Wat zijn de uitkomsten van complementerende chirurgie in vergelijking met adjuvante chemoradiotherapie?
3. Wat zijn de uitkomsten van adjuvante chemoradiotherapie in vergelijking met follow-up en salvage chirurgie?
4. Wat zijn de uitkomsten van complementerende chirurgie in vergelijking met lokale littekenexcisie met salvage chirurgie na een R1/Rx resectie van een pT1 rectumcarcinoom zonder andere histologische risicofactoren?

Introductie

Na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom moet de kans op recidief worden ingeschat. Recidief ziekte kan worden onderverdeeld in lokaal intramuraal recidief, regionale lymfekliermetastasen, en afstandsmetastasen. Een aanvullende TME of PME beoogt de kans op het ontstaan van metastasen op afstand en de daarmee samenhangende CRC gerelateerde mortaliteit te verlagen. Een aanvullende oncologische resectie aansluitend aan de lokale excisie wordt een complementerende oncologische segmentresectie genoemd (complementerende chirurgie). De term ‘salvage resectie’ is voorbehouden voor de chirurgische behandeling van een later recidief. De kans op een lokaal intramuraal recidief en/of lymfekliermetastasen zijn na de lokale excisie niet exact te bepalen. Derhalve moet op basis van tumor karakteristieken (niet-gesteelde morfologie, locatie in het rectum) en histologische risicofactoren (lymfovasculaire invasie, hooggradige tumor budding (Bd2-3), en slechte differentiatie (G3), positieve resectiemarge (module 4.X) de kans op beiden worden ingeschat. Van oudsher werd een groep geïdentificeerd met een laag risico op lokaal intramuraal recidief en/of lymfekliermetastase op basis van afwezigheid van alle histologische risicofactoren. Bij de aanwezigheid van 1 of meer risicofactoren wordt een pT1 rectumcarcinoom als hoog risico aangemerkt. Deze tweedeling betrekt echter niet de situatie en de wens van de patiënt, en de individuele variatie in de kans op recidief.

Voor het rectum zijn 4 strategieën beschreven voor het vervolg na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinomen met risicofactoren voor lymfekliermetastasen. Dit betreft de complementerende chirurgische TME/PME, intensieve follow-up met salvage chirurgie, adjuvante chemoradiotherapie, of lokale littekenexcisie met follow-up.

Zoeken en selecteren

<u>Uitkomstmaten</u>

- Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit.
- Recidiefvrije overleving.

- Metastasevrije overleving.
- CRC specifieke mortaliteit.
- Totale overleving.
- Proportie afstandmetastasen.

PICO's

PICO 1 complementerende chirurgie of intensieve follow-up met salvage chirurgie bij een locoregionaal recidief?

P: patiënt met een lokale excisie van een pT1 CRC met risicofactoren (anders dan R1) voor lymfekliermetastasen en/of lokaal intramuraal recidief;
I: complementerende chirurgie;
C: follow-up met salvage chirurgie bij recidief;
O: ziektevrije overleving, totale overleving, CRC specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, complicaties, Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, lokaal recidief.

PICO 2 complementerende chirurgie of adjuvante chemoradiotherapie

P: patiënt met een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom met risicofactoren (anders dan R1) voor lymfekliermetastasen en/of lokaal intramuraal recidief;
I: complementerende chirurgie;
C: adjuvante chemoradiotherapie;
O: ziektevrije overleving, totale overleving, CRC specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, complicaties, Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, lokaal recidief.

PICO 3 adjuvante chemoradiotherapie of intensieve follow-up met salvage chirurgie bij een locoregionaal recidief?

P: patiënt met een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom met risicofactoren (anders dan R1) voor lymfekliermetastasen en/of lokaal intramuraal recidief;
I: adjuvante chemoradiotherapie;
C: follow-up met salvage chirurgie bij recidief;
O: ziektevrije overleving, totale overleving, CRC specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, complicaties, Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, lokaal recidief.

PICO 4 complementerende chirurgie of lokale litteken excisie gevolgd door intensieve follow-up na een irradicale of potentieel irradicale lokale resectie van een laag risico pT1 rectumcarcinoom?

P: patiënt met een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom met R1/Rx resectiemarge maar zonder histologische risicofactoren voor lymfekliermetastasen;
I: complementerende chirurgie;
C: aanvullende full thickness littekenexcisie gevolgd door follow-up;
O: ziektevrije overleving, totale overleving, CRC specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, complicaties, Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, lokaal recidief.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van de internationale richtlijnen consensusdocumenten

Veel van de richtlijnen maken geen onderscheid tussen colon en rectum. Derhalve is zoveel mogelijk gekeken naar specifieke aanbevelingen voor rectum, maar kan dit ook colon betreffen.

Er zijn verschillende internationale richtlijnen die een advies geven over de keuze tot complementerende chirurgie. pT1 CRC's worden ingedeeld als hebbende een laag risico op recidief CRC (zonder risicofactoren), en hebbende een hoog risico op recidief CRC bij aanwezigheid van 1 of meerdere histologische risicofactoren. Een overzicht van de geadviseerde risicofactoren wordt weergegeven in tabel 6.2.1.

Table 6.2.1

Risk factor	ASGE	ESGE	ESMO	APCGBI	JSCCR
Lymphovascular invasion	X	X	X	X	X
High grade tumor budding[1]	X	X	X	X	X
Deep Submucosal Invasion (> 1 mm)	X	X	X	X*	X
Poor/mucinous differentiation[2]	X	X	X	X	X
Resection margin < 1 mm	X	X		X	
Resection margin (< 0.1 mm)			X		X

[1] High grade tumor budding is Bd2+Bd3

[2] Mucinous differentiation is only considered is risk factor in the JSCCR guideline

***Alleen Sm3 invasie wordt gekenmerkt als risicofactor**

De ASGE stelt dat de aanwezigheid van een histologische risicofactor in principe een indicatie is voor een complementerende oncologische resectie (Shaukat, 2020). De keuze voor een complementerende resectie moet worden gewogen ten opzichte van het operatierisico van de patiënt. De ASGE adviseert dat de keuze voor wel of geen complementerende oncologische resectie via een multidisciplinair overleg, en via gedeelde besluitvorming met de patiënt tot stand komt. pT1 RC's die piecemeal zijn verwijderd, en niet optimaal zijn te beoordelen door de patholoog, hebben een indicatie voor complementerende oncologische resectie.

De ESGE (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017; Hassan, 2019) stelt dat bij aanwezigheid van één van de risicofactoren er een indicatie bestaat voor een complementerende oncologische resectie. Bij afwezigheid van deze risicofactoren is het advies patiënt endoscopisch te vervolgen conform de CRC richtlijn (colonoscopie 1 en 3 jaar na resectie) (Hassan, 2019). De ESGE adviseert het gebruik van de 1 mm marge voor een radicale resectie.

De ESMO stelt dat bij patiënten met een laag of gemiddeld operatierisico er een indicatie bestaat voor een complementerende oncologische resectie bij aanwezigheid van tenminste 1 risicofactor (Glynne-Jones, 2017; Argiles, 2020). Voor het rectum voegt de ESMO diepte-invasie voorbij Sm1 (> 1 mm submucosale invasie) toe als risicofactor (Glynne-Jones, 2017).

De APCGBI stelt dat het onduidelijk is of chirurgie een betere optie is dan afwachten in patiënten met 1 of meer risicofactoren (Williams, 2013). De keuze voor een complementerende oncologische resectie is een keuze van de patiënt na uitleg van de risico's en meerwaarde van elke strategie. Met een gemiddeld percentage van 10% lymfekliermetastasen in de groep geclassificeerd als hoog risico, zal bij veel mensen geen residuaal RC meer worden aangetoond in het resectiepreparaat.

De APCGBI adviseert follow-up bij een risico < 5%, en een discussie met de patiënt over intensief vervolgen versus complementerende chirurgie bij een risico tussen de 5 en 10%. Bij een risico > 10% wordt chirurgie geadviseerd, indien patiënt voldoende fit is voor chirurgie (Williams, 2013).

De JSCCR geeft aan dat een complementerende resectie dient plaats te vinden indien er een van de risicofactoren aanwezig is (Hashiguchi, 2020). De JSCCR maakt wel de kanttekening dat bij alleen diepe invasie, het risico op een lokaal recidief of lymfekliermetastasen waarschijnlijk erg laag is.

De SICCR spreekt zich uit tegen een complementerende full thickness resectie in het rectum na een lokale endoscopische excisie met een positief diep snijvlak in verband met het onduidelijke risico op lymfekliermetastasen en lokaal recidief (Arezzo, 2015). De andere richtlijnen spreken zich hier niet over uit.

Samenvatting van de systematische reviews en meta-analyses

In de beschikbare literatuur wordt niet altijd onderscheid gemaakt tussen rectum en colon. Het is derhalve niet altijd mogelijk om separaat voor colon of rectum de specifieke getallen te extraheren. Indien dit niet mogelijk bleek is gekozen voor colorectaal carcinoom (CRC).

Complementerende chirurgie versus intensieve follow-up

In een meta-analyse van Yeh (2020) van voornamelijk retrospectief onderzoek, werd gekeken naar de lange termijns uitkomsten van 19.979 CRC patiënten met een gemiddelde follow-up duur van 36 maanden (Yeh, 2020). De strategie van eerst een lokale excisie gevolgd door complementerende chirurgie bij aanwezigheid van histologische risicofactoren (secundaire complementerende chirurgie), werd vergeleken met primair chirurgie. Er werden geen verschillen gezien in algemene overleving (80% versus 82%; HR 1.1; 95%CI 0.84 tot 1.45), recidiefvrije overleving (96% versus 97%; HR 1.28; 95%CI 0.87 tot 1.88), of ziekte specifieke overleving (95% versus 97%; HR 1.09 95%CI 0.67 tot 1.78). Wel werd een lager aantal complicaties gezien in de groep met eerst een lokale excisie (2% versus 11%). De proportie recidieven (6.6% versus 8.1%) en (lokaal) recidief met metastase (2.3% versus 2.6%) verschilden niet tussen beide groepen. In een vergelijking van alleen een lokale excisie versus de groep met chirurgie (secundair dan wel primair), werd een hogere overall survival (77% versus 85%; HR 1.52; 95%CI1.10 tot 2.11) en ziekte vrije overleving (88% versus 92%, HR 1.56; 95%CI 1.25 tot 1.94) gezien voor chirurgie. Echter, de ziekte specifieke overleving was niet verschillend (94% versus 96%; HR 0.87; 95%CI 0.48 tot 1.57).

Een subgroep van de gehele studiepopulatie betrof 2121 (12%) rectumcarcinomen. In vergelijking met coloncarcinomen werd een toegenomen proportie van lokale recidieven (11.3% versus 2.2%) en metastasen op afstand (4.3% versus 1.2%) waargenomen bij rectumcarcinomen. Het is echter onduidelijk hoe deze waren verdeeld over primaire dan wel complementerende chirurgie. Omdat de arm van complementerende chirurgie ook alleen met lokale excisie behandelde pT1 rectumcarcinomen bevatte, is het ook onduidelijk of mensen met een pT1 met risicofactoren mogelijk alleen zijn vervolgd in plaats van complementerende chirurgie te hebben ondergaan. In dezelfde studie, was het hebben van een pT1 met risicofactoren geassocieerd met een grotere kans op lokaal recidief (6.9% versus 1.6%), maar gelijke kans op metastasen op afstand (2.8% versus 1.1%). Rectumcarcinomen vertonen vaker risicofactoren dan coloncarcinomen (Yeh, 2020).

In een meta-analyse van Dang (2020) werd specifiek gekeken naar de cumulatieve incidentie van lokale recidieven of recidieven of afstand, in de groep die alleen een lokale excisie heeft ondergaan (Dang, 2020). CRC recidieven werden waargenomen bij 209/5167 patiënten (3.3%; 95%CI 2.6 tot 4.3%). CRC gerelateerde mortaliteit werd geobserveerd in 42/2519 (1.7%; 95%CI1.2 tot 2.2%) patiënten. CRC gerelateerde mortaliteit wanneer een recidief was opgetreden was 42/103 (41%). Dit was bijna volledig te wijten aan het ontstaan van metastasen. Gedifferentieerd voor patiënten met een hoog risico (een of meerdere histologische risicofactoren) versus laag risico (afwezigheid van histologische risicofactoren) op recidief of lymfekliermetastasen betrof dit 82/1023 (7.0%; 95%CI 4.9 tot 9.9%) en 10/1499 (0.7%; 95%CI 0.4 tot 1.2%). In de hoog risico groep was de kans op een afstandsmetase 3.5% (95% CI, 1.9% tot 6.1%), en de gepoolde CRC-gerelateerde mortaliteit 4.5%. Omdat het een meta-analyse van vooral retrospectieve studies betreft, is het onduidelijk in hoeverre er een selectie heeft plaatsgevonden naar patiënten met een hoog risico op post-chirurgische mortaliteit, slechte ASA

score, dan wel een intermediate risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen. Het is derhalve onduidelijk of deze getallen op alle hoog risico pT1 CRCs van toepassing zijn. Rectumcarcinomen waren geassocieerd met een hoger risico op recidieven (lokaal en afstandsmetastasen) (5.7%; 95%CI 2.0 tot 15.2%) dan coloncarcinomen versus (0.8%: 95%CI 0.2 tot 2.8%). Ook hier is het niet duidelijk hoe zich dit verhoudt tot de aan of afwezigheid van histologische risicofactoren en geslacht, tumor morfologie, of type lokale excisie..

In een meta-analyse van Dekkers (2022) werd gekeken naar 2585 pT1 rectumcarcinomen. De gepoolde proportie recidief was 302/2585 (9.1%; 95%CI7.3 tot 11.4). Dit ging gepaard met afstand metastasen in 96/288 (33%) recidieven, en een totale CRC gerelateerde mortaliteit van 1.9% (95%CI 0.9 tot 4.2%), en 28.7% mortaliteit specifiek voor de mensen met een recidief. Het risico op recidief kon worden uitgesplitst voor pT1 rectumcarcinomen met (hoog risico) en zonder histologische risicofactoren (laag risico). Hoog risico had een recidiefkans van 28.2% (20/71 events; 95%-CI 19 tot 39.7%), en laag risico een recidiefkans van 6.6% (51/711 events; 95%-CI 4.4 tot 9.7%). Dit betrof 5.9% (27/406 events, 95%-CI 3.4 tot 10.0%) voor TEM/TAMIS en 3.1% (4/128 events, 95%-CI 1.2 tot 8.0%) voor verwijdering met flexibele endoscopie (EMR/ESD/poliepectomie).

In een meta-analyse van Tian (2021) werd een groep van 993 patiënten met lokale excisies vergeleken met een groep van 1205 patiënten met lokale excisies gevolgd door complementerende chirurgie (Tian, 2021). De groep met een lokale excisie gevolgd door complementerende chirurgie had een betere overall survival (OR 0.31; 95%CI 0.18 tot 0.53) en lagere kans op een lokaal recidief (OR 0.29; 95%CI 0.08 tot 1.01), maar er werd geen verschil waargenomen in CRC specifieke overleving, en afstandmetastasen. De hogere survival zou heel goed kunnen passen bij een selectie van patiënten met een hoog operatierisico voor een afwachtend beleid. Ten gevolge van deze co-morbiditeiten is er een hogere kans op mortaliteit in de groep die alleen een lokale excisie heeft ondergaan.

In een meta-analyse van Hassan (2005) werd gekeken naar de parameters positieve resectiemarge, slechte differentiatie en lymphovasculaire invasie in relatie tot de uitkomsten recidief, lymfkliemetastasen, metastasen op afstand, en mortaliteit (Hassan, 2005). Deze meta-analyse toonde aan dat afstandsmetastasen vaker voorkwamen bij hoog risico patiënten die alleen met endoscopie werden behandeld (5.8 versus 8.9%), maar dit was niet statistisch significant door de lage aantallen (190 complementerende chirurgie versus 78 alleen lokale excisie). In 83 van de 268 patiënten in de hoog risicogroep, bleek LVI als enige risicofactor aanwezig. De kans op recidief en lymfekliermetastasen bleek in deze groep 5% te betreffen. Een her-classificatie van de groepen op basis van het klassieke laag risico, als het laag risico inclusief LVI leidde tot een eenzelfde CRC gerelateerde mortaliteit. Op basis van deze meta-analyse werd gesuggereerd dat in de aanwezigheid van slechts 1 risicofactor, intensief vervolgen mogelijk een valide alternatief zou kunnen zijn. De meta-analyse is echter dermate klein, als ook gebaseerd op oude studies, dat het onduidelijk is hoe deze data heden ten dage de bestaande praktijk reflecteren.

Complementerende chirurgie versus adjuvant (chemo)radiotherapie
In een meta-analyse van Oostendorp (2020) is gekeken naar de strategie van complementerende chirurgie, adjuvante chemoradiatie en intensieve follow-up na lokale excisie alleen bij 4674 patiënten met een pT1-T2 rectumcarcinoom (van Oostendorp, 2020). Op basis van vooral retrospectieve studies, met een minimale follow-up van 36 maanden, was er geen verschil in lokale recidiefkans na complementerende TME (4.1%; 95%CI 1.7 tot 9.4) en (chemo)radiatie (3.9%; 95%CI 2.0 tot 7.5) voor hoog risico pT1 rectumcarcinomen. Voor pT2 carcinomen was dit 4% (95%CI 1 tot 13%) voor TME en 14.7% (95%CI 11 tot 19%) voor chemoradiatie. De kans op een lokaal recidief na lokale excisie alleen was 13.6% (95%CI8 tot

22%) voor hoog risico pT1 en 28.9% (95%CI 22 tot 36%) voor pT2 rectumcarcinomen. De auteurs concludeerden dat aanvullende chemoradiotherapie mogelijk even effectief was voor pT1 rectumcarcinomen als complementerende TME, maar niet voor pT2. Gekeken naar het percentage patiënten met afstandsmetastasen is dit 3.4% (95%CI 2.5 tot 4.6%) voor lokale excisie alleen, 4.9% (95%CI 2.4 tot 9.4%) voor complementerende TME, en 5.0% (95%CI 3.0 tot 8.3%) voor adjuvante chemoradiotherapie. In een systematisch review van Cutting (2018) werd gekeken naar de uitkomsten van 804 patiënten (35% T1, 58% T2 en 7% T3) die aanvullend chemoradiatie of radiotherapie hebben gehad na een lokale excisie van een rectumcarcinoom (Cutting, 2018). Met een mediane follow-up van 51 maanden, was de recidiefkans 5.8% (95%CI 3.0 tot 9.5) voor pT1 CRCs en 13.8 (95%CI10.1 tot 17.9) voor T2 pCRC's. De conclusie van de auteurs was dat adjuvante (chemo)radiotherapie effectief kon zijn voor patiënten met een hoog risico pT1, maar niet voor pT2 rectumcarcinomen.

Aanvullende littekenexcisie bij een R1/Rx verwijderd pT1 rectumcarcinoom zonder histologische risicofactoren
Er is een systematische review verricht van 4 case series waarbij aansluitend een lokale littekenexcisie is verricht met TEM na een mogelijk irradicale resectie van een T1 rectumcarcinoom (de Jong and Hugen, 2019) Residuaal carcinoom werd gezien in 8/86 TEM (9%) specimens. 5 patiënten kregen aanvullend een TME. In de resterend groep werd bij 1 patiënt een lokaal maligne recidief waargenomen gedurende de follow-up.

Overwegingen
De keuze om wel of geen complementerende TME/PME te verrichten is afhankelijk van de ingeschatte kans op lokaal recidief en lymfekliermetastasen, de kans op succesvolle salvage chirurgie indien het recidief optreedt, de kans op terugkeer na complementerende chirurgie, de verwachte kans op mortaliteit en morbiditeit van chirurgie, en de levensverwachting van de kwetsbare patiënt. Daarnaast speelt de kwaliteit van leven, en de persoonlijke wensen van de patiënt een belangrijke rol. Het is derhalve belangrijk dat de patiënt, in een proces van gedeelde besluitvorming een geïnformeerde beslissing kan nemen voor een specifieke behandelstrategie. Hierin moeten ook de alternatieven worden meegenomen met een lagere kans op overleving, maar grotere kans op behoud van kwaliteit van leven. Voor een pT1 na lokale excisie in het rectum betreft dit complementerende chirurgie, intensieve follow-up, adjuvante (chemo)radiotherapie, en lokale littekenexcisie met follow-up.

Inschatten van de kans op mortaliteit en morbiditeit van complementerende chirurgie
Uit een analyse verricht naar de resecties voor 5170 pT1 CRC's binnen de DCRA over de periode 2009 tot 2016, bleek de kans op mortaliteit van chirurgie gemiddeld 1.7% (Vermeer, 2019). Deze mortaliteit bleek afhankelijk van het type resectie, mannelijk geslacht (OR 2.21 95%CI 1.76 tot 2.79), ASA score III-IV (OR 1.41 95%CI 1.10 tot 1.81), en of er eerder abdominale chirurgie had plaatsgevonden (OR 1.25 95%CI 1.01 tot 1.56). De kans op mortaliteit verschilde nauwelijks met de mortaliteit van pT2-T3 carcinomen , wat suggereert dat eerder patiëntkarakteristieken, en in veel mindere mate tumorkarakteristieken, in dit vroeg stadium de mortaliteit van chirurgie bepaalt (Vermeer, 2019). In een recente meta-analyse werd een mortaliteit van 1.2% (95%CI 0.6 tot 2.4%) en 36% (95%CI 32 tot 40%) morbiditeit voor TME chirurgie geobserveerd (Chaouch, 2021). In een andere meta-analyse werd een mortaliteit van 1.1% geobserveerd, met een morbiditeit van 11.4%. In de studie van Vermeer(2019) werd een gecombineerde mortaliteit met ernstige morbiditeit variërend op basis van geslacht en ASA score tussen de 8 en 15% waargenomen na rectum chirurgie (Vermeer, 2019). Risicofactoren voor mortaliteit en gecompliceerd beloop na colonchirurgie betrof cardiopulmonale co-morbiditeit zoals myocardinfarct, hartklepvervanging, hartfalen, atriumfibrilleren, astma, COPD, longfibrose, chirurgie van de longen, en in veel mindere mate leverziekte. Tevens werd aangetoond dat het doormaken van een chirurgische en non-chirurgische complicatie ook een verlies van overleving

gaf op de lange termijn (Warps, 2021). Hierbij is het niet goed te duiden welk effect dit heeft op pT1 CRC's specifiek. Het lijkt derhalve raadzaam bij patiënten met cardiopulmonale aandoeningen en eindstadium leverziekte, intensief vervolgen te overwegen bij 1 of meerdere histologische risicofactoren.

Inschatten van de kans op recidief na complementerende chirurgie
De kans op recidief ziekte (locoregionaal /afstandmetastasen) na complementerende chirurgie is gemiddeld 3.2%, waarbij rectum mogelijk een hoger risico op locoregionaal recidief (4.1 tot 5.8%) en afstandmetastase (5.6 tot 6.6%) kent (van Oostendorp, 2020; Yeh, 2020; Nian, 2021; Tian, 2021). Alleen lymfovasculaire invasie en een verhoogd CEA op baseline, zijn van te voren te bepalen risicofactoren voor een recidief na complementerende chirurgie.

Een meta-analyse van Chiniah (2016) maakte gebruik van 3 redelijk kleine RCT's die TEM vergeleken met TME voor cT1-T2 rectumcarcinomen. Uit deze analyse van in totaal 210 patiënten bleek dat er niet-significant vaker lokaal recidief werd waargenomen na lokale excisie na 1 jaar RR 3.75 (95%CI 0.63 tot 22.41) en 5 jaar RR 1.6 (95%CI 0.44 tot 5.84). Er werd geen verschil gevonden in het percentage afstandmetastasen na 1 jaar (RR 1.55 95%CI 0.26 tot 9.31) en 5 jaar RR 0.73 95%CI 0.15 tot 3.62). De 1- en 5-jaars overleving en kanker vrije overleving waren niet verschillend tussen beide groepen. Het percentage stoma was wel aanzienlijk lager in de lokale excisie groep.

In een meta-analyse van 12 observationele studies en 1 RCT van Kidane (2015) 2855 patiënten met een T1N0M0 rectumcarcinoom werden geanalyseerd. Lokale excisie was geassocieerd met een lagere 5-jaars overleving (72 meer doden per 1000 patiënten; 95%CI 30-120) (Kidane, 2015). In een subgroep analyse bleek dit vooral voor transanale lokale excisie en niet voor TEM. Lokale excisie bleek geassocieerd met een hoger percentage lokaal recidief, maar minder peri-operatieve mortaliteit, en minder majeure post-operatieve morbiditeit, en minder noodzaak tot het aanleggen van een permanent stoma. De conclusies van de meta-analyse waren dat een lokale excisie niet dezelfde oncologische controle geeft als radicale chirurgie. Maar dat dit geen effect heeft op de overleving.

Kans op lokaal intramuraal recidief en lymfekliermetastasen na een complete endoscopische resectie
De kans op een lokaal recidief, dan wel lymfekliermetastasen is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van histologische risicofactoren (lymfovasculaire invasie, tumor budding en slechte differentiatie), poliepkarakteristieken (gesteeld versus niet gesteeld), en locatie (rectum versus colon), waarbij een positieve resectie marge bijdraagt aan een hogere kans op lokaal recidief. Het absolute risico is op dit moment nog niet betrouwbaar in te schatten naar gelang de aanwezigheid van een of meerdere factoren. Ten eerste dient onderscheid te worden gemaakt tussen gesteelde en niet-gesteelde poliepen met een carcinoom (Kessels, 2019). Gesteelde carcinomen hebben een lager risico op een lokaal recidief en lymfekliermetastasen dan niet-gesteelde poliepen. De meta-analyse van Dang (2020) toonde aan dat het risico slechts 0.7% betreft wanneer alle risicofactoren afwezig zijn en tevens de submucosale invasie < 1000 µm/Sm1 betreft (Dang, 2020). Een meta-analyse van Zwager (2022) toonde aan dat het risico 2.6% betrof voor niet-gesteelde poliepen, wanneer er sprake was van alleen diepe invasie in de submucosa (> 1000 µm/Sm2-3). Mogelijk is het risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen bij de aanwezigheid van slechts 1 risicofactor ook beperkt tot 8 tot 13% kans op lymfekliermetastasen, alhoewel betrouwbare data hierover ontbreken (Hassan, 2005; Williams, 2013; Kawachi, 2015; Yasue, 2019). Uit de meta-analyse van Oostendorp (2020) bleek de locoregionale recidiefkans na alleen een lokale excisie van een pT1 met een of meerdere risicofactoren 13.6% (95%CI 8 tot 22%), en de kans op afstandmetastasen 7.2% (95%CI 3.6 tot 13.9). In de follow-up groep van pT1 rectumcarcinomen met 1 of meer histologische

risicofactoren, ontwikkelde uiteindelijk 20/233 (7.2%) een afstandsmetastase. Het is echter onduidelijk hoe de spreiding van de risico's in de groep was op basis van de aanwezigheid van slechts 1 of juist meerdere risicofactoren. Het risico op lymfekliermetastase bij alleen LVI in niet-gesteelde T1 rectumcarcinomen wordt geschat op 12-15%, maar is sterke afhankelijk van de toegepaste drempel en de wijze van detectie van de LVI, en is derhalve onderhevig aan significante variatie. Het is derhalve te overwegen om bij patiënten met een verhoogd operatierisico en/of een grote kans op concurrerende mortaliteit, intensieve follow-up in plaats van complementerende rectumchirurgie te verrichten. Bij aanwezigheid van meerdere risicofactoren loopt het risico op lokaal recidief en lymfekliermetastasen behoorlijk op (15 tot 42%), (Moons, 2022) en derhalve lijkt complementerende chirurgie de beste optie te zijn voor patiënten die een laag tot matig verhoogd operatierisico hebben.

Kans op geslaagde salvage chirurgie na een lokaal recidief na intensieve follow-up
Het percentage nog curatief te behandelen recidieven in een intensieve follow-up strategie is nog niet betrouwbaar vast te stellen. Uit het nu beschikbare retrospectieve onderzoek blijkt dit steeds 60 tot 65% te zijn (Backes, 2017; Dang, 2020; Gijsbers, 2022), maar de follow-up in deze studies is vaak heel beperkt. In afwezigheid van een uitgekristalliseerde follow-up schema voor intensieve follow-up, en de onbekende impact hiervan op het vroeg detecteren van een lokaal recidief dan wel metastase, is het niet duidelijk of een vroege detectie door middel van een intensiever (frequenter en gecombineerd met beeldvorming) follow-up schema invloed heeft op een gunstig effect op de overleving, ziektevrije overleving na chirurgie, of metastasevrije overleving. In een Delphi meeting (unpublished) is in afwezigheid van een gouden standaard een follow-up schema afgesproken voor de intensieve follow-up van het rectum (zie module 9.1).

Rekenvoorbeeld:
Complementerende rectumchirurgie kent een kans van 5.6% op afstandsmetastasen, en een mortaliteit van 1.2%. Hierbij zullen dus 6 tot 7% van de patiënten een slechte uitkomst kennen. In een intensieve follow-up strategie zal bij een kans van 10% op lymfekliermetastasen, 60% alsnog curatief kunnen worden behandeld indien de ziekte terugkeert. Ook hier zal 4% van de mensen derhalve een negatieve uitkomst hebben. Hierbij opgeteld komt het percentage van ongeveer 2% met afstandsmetastasen zonder dat er sprake was van lymfekliermetastasen. Aangezien slechts een klein gedeelte wordt geopereerd zal chirurgische mortaliteit weinig toevoegen aan de gehele CRC specifieke mortaliteit. Scenario's met een lymfekliermetastase kans van < 10% betreft R0 verwijderde T1 CRC's met alleen tumor budding, of Sm3, of slechte differentiatie als risicofactor, en R1/Rx verwijderde T1 CRC's met onduidelijke risicostratificatie ten gevolge van fragmentatie en cauterisatie (8%) (Gijsbers, 2020; Gijsbers, 2022; Jones, 2021).

pT2-T3 na een lokale excisie
Met de huidige kennis is niet betrouwbaar vast te stellen welk risico patiënten met een pT2 of pT3 rectumcarcinomen na lokale excisie en zonder andere histologische risicofactoren, hebben op lymfekliermetastasen, intramuraal recidief en afstandsmetastasen. De beschikbare studies tonen echter de mogelijkheid van een hoog risico aan, en derhalve lijkt aanvullende behandeling noodzakelijk (van Gijn, 2013; Cutting, 2018; Leijtens, 2019; van Oostendorp, 2020). Twee systematic reviews tonen aan dat aanvullende chemoradiatie voor T2 CRC onvoldoende effectief is in het verlagen op de kans op recidief (Cutting, 2018; van Oostendorp, 2020). Derhalve wordt sterk aanbevolen bij pT2-pT3 een complementerende resectie te verrichten. Alleen bij kwetsbare patiënten, zou follow-up nog een alternatief kunnen zijn (Leijtens, 2019).

Lokale excisie van het litteken na een potentieel irradicaal verwijderd T1 rectumcarcinoom.
Indien een T1 rectumcarcinoom potentieel irradicaal is verwijderd tijdens een endoscopische poliepectomie kan het zinvol zijn een aanvullende excisie te verrichten van het litteken. Fragmentatie en cauterisatie zijn twee gekende oorzaken voor het niet kunnen beoordelen van

het invasieve front (Glynne-Jones, 2017). Dit kan een betrouwbare risicostratificatie in de weg staan. Een systematisch review van De Jong (2020) toonde een recidiefkans van 1% na aanvullende TEM van het litteken bij R1 T1 rectumcarcinomen met een 5-jaars DFS van 96%. Aangezien het grotendeels is gebaseerd op retrospectieve data, is er wel een kans op een indicatie bias. Een meer recente paper, toonde een recidiefkans van 7.5% na een aanvullende TEM van het litteken waarin alleen litteken weefsel werd aangetoond (Jones, 2021). De kans op recidief van carcinoom was beduidend groter in de groep met adenoom in het litteken (17%). In een studie van Juninger (2017) werd bij 3/28 TEM negatieve cases een recidief waargenomen gedurende follow-up. De conclusie van beide studies was dat een lokale littekenexcisie de kans op lokaal recidief niet verkleint, maar dat het vinden van lokaal recidief een groep identificeert met een slechtere prognose. Het advies was niet standaard een lokale excisie van het litteken te verrichten, behoudens als er recidief waarneembaar is bij endoscopische controle van het litteken. In een recente retrospectieve vergelijkende studie tussen complementerende chirurgie en aanvullende littekenexcisie met follow-up, bleek de laatste strategie een vergelijkbare 5-jaars totale en metastasevrije overleving te geven (Gijsbers, 2022). Al met al lijkt een lokale littekenexcisie een goede potentiële oplossing te zijn voor die gevallen waarbij er wel een betrouwbare uitspraak is te doen over de aan-, of afwezigheid van de andere histologische risicofactoren. De excisie op zichzelf is niet zozeer een therapeutische ingreep, maar meer een herstadiering. Een aanvullende littekenexcisie heeft als doel patiënten te herkennen die toch diepere invasie hebben (T2-T3), of een lokaal residu in het litteken, omdat deze patiënten gebaat zijn bij een complementerende resectie (Gijsbers, 2022), vanwege het hoge risico op lymfekliermetastasen. Aangezien fragmentatie leidt tot een minder betrouwbare histologische beoordeling blijft er een risico bestaan op lymfekliermetastasen en/of lokaal intramuraal recidief. Het wordt aangeraden deze onzekerheid met patiënt te bespreken en patent op te nemen in follow-up met beeldvorming en endoscopische littekeninspectie voor ten minste 5 jaar (zie module 9.1).

Adjuvante chemoradiatie na een R0 resectie van een pT1 rectumcarcinoom in aanwezigheid van 1 of meerdere risicofactoren

Op basis van retrospectief niet-vergelijkend onderzoek geeft adjuvante chemoradiatie na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom met risicofactoren voor lymfekliermetastasen een vergelijkbaar kans op recidief ziekte van 4-5.8%. (Cutting, 2018; van Oostendorp, 2020), als complementerende TME. Dit betreft wel een geselecteerde populatie met een hogere kans op concurrerende mortaliteit en een verhoogd operatierisico. Er wordt op dit moment een gerandomiseerde studie verricht naar complementerende TME versus adjuvante chemoradiatie. Het wordt aanbevolen deze studie af te wachten alvorens adjuvante chemoradiotherapie aan te bieden als behandelmodaliteit voor pT1 rectumcarcinomen met risicofactoren.

Aanbevelingen

Algemeen

Bespreek de histologische uitslag van de lokale excisie, en de eventuele beeldvorming op een multidisciplinair overleg met tenminste een patholoog, radioloog, maag-darm-leverarts en een chirurg. Formuleer in dit MDO een voorkeursbehandeling en ook eventuele alternatieven.

Verricht alleen complete stadiering (MRI-onderbuik, CT-Thorax/Abdomen) bij de aanwezigheid van een of meer histologische risicofactoren.

Schat de kans op recidief (lokaal intramuraal recidief en/of lymfekliermetastasen) op basis van: • (Lymf)-angioinvasie;

- hooggradige tumor budding (Bd2-3);
- slechte differentiatie.

Maak hierbij eventueel gebruik van online beschikbare risicocalculators.

Betrek in de overweging tot het verrichten van een oncologische resectie de recidief risico's van zowel complementerende chirurgie als intensieve follow-up. Betrek eveneens de kans op mortaliteit, morbiditeit en kwaliteit van leven bij chirurgie, en de kans op succesvolle salvage chirurgie bij intensieve follow-up. Bespreek deze afwegingen met de patiënt.

Complementerende chirurgie of Follow-up met salvage chirurgie

Verricht geen complementerende chirurgie voor een R0 verwijderd pT1 rectumcarcinoom zonder risicofactoren.

Verricht complementerende chirurgie bij patiënten met een ≥pT2 rectumcarcinoom na lokale excisie.

Beschouw complementerende chirurgie als voorkeursbehandeling bij patiënten met een verhoogd risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen op basis van de gelijktijdige aanwezigheid van ≥ 1 histologische risicofactoren (anders dan R1/Rx) bij patiënten met een laag tot matig verhoogd operatierisico.

Overweeg intensieve follow-up als alternatief voor complementerende chirurgie bij een patiënt met slechts 1 histologische risicofactor (anders dan R1/Rx), EN een matig verhoogd tot hoog operatierisico.

Overweeg intensieve follow-up als alternatief voor complementerende chirurgie bij een patiënt met $\geq$ 2 histologische risicofactor (anders dan R1/Rx), en een hoog tot zeer hoog operatierisico.

Verricht geen adjuvante chemoradiotherapie buiten studie-verband (TESAR-trial).

Littekenexcisie bij R1/Rx pT1 rectumcarcinoom zonder risicofactoren

Overweeg een aanvullende littekenexcisie als alternatief voor complementerende chirurgie voor een R1/Rx resectie van een pT1 rectumcarcinoom zonder aanwezigheid van andere histologische risicofactoren ((lymf)angioinvasie, hooggradige tumor budding (Bd2-3), en slechte differentiatie). Voorwaarde is wel dat alle histologische risicofactoren voldoende betrouwbaar te beoordelen zijn door de patholoog.

Literatuur

Arezzo, A., F. Bianco, F. Agresta, C. Coco, R. Faletti, Z. Krivocapic, G. Rotondano, G. A. Santoro, N. Vettoretto, S. De Franciscis, A. Belli, G. M. Romano and S. Italian Society of Colorectal (2015). "Practice parameters for early rectal cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Societa Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines." Tech Coloproctol 19(10): 587-593.

Argiles, G., J. Tabernero, R. Labianca, D. Hochhauser, R. Salazar, T. Iveson, P. Laurent-Puig, P. Quirke, T. Yoshino, J. Taieb, E. Martinelli, D. Arnold and E. G. Committee (2020). "Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up." Ann Oncol.

Backes, Y., W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, J. van Bergeijk, F. Ter Borg, M. P. Schwartz, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, J. N. Groen, F. H. J. Wolfhagen, T. C. J. Seerden, N. van Lelyveld, G. J. A. Offerhaus, P. D. Siersema, M. M. Lacle and L. M. G. Moons (2017). "Risk for Incomplete Resection after Macroscopic Radical Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Multicenter Cohort Study." Am J Gastroenterol 112(5): 785-796.

Chaouch, M. A., J. Khan, T. S. Gill, A. Mehrabi, C. Reissfelder, N. Rahberi, H. Elhadedy and H. Oweira (2021). "Early salvage total mesorectal excision (sTME) after organ preservation failure in rectal cancer does not worsen

postoperative outcomes compared to primary TME: systematic review and meta-analysis." Int J Colorectal Dis 36(11): 2375-2386.
Chiniah, M., O. Ganganah, Y. Cheng and S. K. Sah (2016). "Transanal endoscopic microsurgery is an oncologically safe alternative to total mesorectal excision for stage I rectal cancer: results of a meta-analysis of randomized controlled trials." Int J Colorectal Dis 31(8): 1501-1504.
Cutting, J. E., S. E. Hallam, M. G. Thomas and D. E. Messenger (2018). "A systematic review of local excision followed by adjuvant therapy in early rectal cancer: are pT1 tumours the limit?" Colorectal Dis 20(10): 854-863.
Dang, H., N. Dekkers, S. le Cessie, J. E. van Hooft, M. E. van Leerdam, P. P. Oldenburg, L. Flothuis, J. W. Schoones, A. M. J. Langers, J. C. H. Hardwick, J. van der Kraan and J. J. Boonstra (2020). "Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol.
de Jong, G. M. and N. Hugen (2019). "Minimally invasive transanal surgery is safe after incomplete polypectomy of low risk T1 rectal cancer: a systematic review." Colorectal Dis 21(10): 1112-1119.

Dekkers, N., Dang, H., van der Kraan, J., le Cessie, S., Oldenburg, P. P., Schoones, J. W., ... & Boonstra, J. J. (2022). Risk of recurrence after local resection of T1 rectal cancer: a meta-analysis with meta-regression. Surgical Endoscopy, 1-13.Ferlitsch, M., A. Moss, C. Hassan, P. Bhandari, J. M. Dumonceau, G. Paspatis, R. Jover, C. Langner, M. Bronzwaer, K. Nalankilli, P. Fockens, R. Hazzan, I. M. Gralnek, M. Gschwantler, E. Waldmann, P. Jeschek, D. Penz, D. Heresbach, L. Moons, A. Lemmers, K. Paraskeva, J. Pohl, T. Ponchon, J. Regula, A. Repici, M. D. Rutter, N. G. Burgess and M. J. Bourke (2017). "Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline." Endoscopy 49(3): 270-297.
Gijsbers, K. M., M. M. Lacle, S. G. Elias, Y. Backes, J. H. Bosman, A. M. van Berkel, F. Boersma, J. J. Boonstra, P. R. Bos, P. Dekker, P. D. Didden, J. M. J. Geesing, J. N. Groen, K. J. C. Haasnoot, K. Kessels, A. U. G. van Lent, L. van der Schee, R. W. M. Schrauwen, R. M. Schreuder, M. P. Schwartz, T. J. Seerden, M. Spanier, J. S. Terhaar Sive Droste, J. B. Tuynman, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, E. H. L. van Westreenen, F. H. J. Wolfhagen, F. P. Vleggaar, F. Ter Borg, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2021). "Full-thickness scar resection following R1/Rx excised T1 colorectal cancers as alternative to completion surgery." Am J Gastroenterol.
Gijsbers, K. M., Z. Post, R. W. M. Schrauwen, T. J. Tang, T. M. Bisseling, D. J. Bac, R. P. Veenstra, R. M. Schreuder, L. S. M. Epping Stippel, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, R. M. E. Slangen, N. van Lelyveld, E. M. Witteman, M. van Milligen de Wit, P. Honkoop, Y. Alderlieste, P. J. C. Ter Borg, R. van Roermund, S. Schmittgens, E. Dekker, I. Leeuwenburgh, R. J. J. de Ridder, A. M. Zonneveld, M. Hadithi, M. E. van Leerdam, M. J. Bruno, F. P. Vleggaar, L. M. G. Moons, A. D. Koch and F. Ter Borg (2020). "Low value of second-look endoscopy for detecting residual colorectal cancer after endoscopic removal." Gastrointest Endosc 92(1): 166-172.
Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rodel, A. Cervantes, D. Arnold and E. G. Committee (2017). "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 28(suppl_4): iv22-iv40.
Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." Int J Clin Oncol 25(1): 1-42.
Hassan, C., P. T. Wysocki, L. Fuccio, T. Seufferlein, M. Dinis-Ribeiro, C. Brandao, J. Regula, L. Frazzoni, M. Pellise, S. Alfieri, E. Dekker, R. Jover, G. Rosati, C. Senore, C. Spada, I. Gralnek, J. M. Dumonceau, J. E. van Hooft, E. van Cutsem and T. Ponchon (2019). "Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline." Endoscopy 51(3): 266-277.
Hassan, C., A. Zullo, M. Risio, F. P. Rossini and S. Morini (2005). "Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis." Dis Colon Rectum 48(8): 1588-1596.
Jones HJS, Al-Najami I, Baatrup G, Cunningham C. Local excision after polypectomy for rectal polyp cancer: when is it worthwhile? Colorectal Dis. 2021 Apr;23(4):868-874. doi: 10.1111/codi.15480. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33306264.
Junginger T, Goenner U, Hitzler M, Trinh TT, Heintz A, Blettner M, Wollschlaeger D. Long-term results of transanal endoscopic microsurgery after endoscopic polypectomy of malignant rectal adenoma. Tech Coloproctol. 2017 Mar;21(3):225-232. doi: 10.1007/s10151-017-1595-y. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28251355.
Kawachi, H., Y. Eishi, H. Ueno, T. Nemoto, T. Fujimori, A. Iwashita, Y. Ajioka, A. Ochiai, S. Ishiguro, T. Shimoda, H. Mochizuki, Y. Kato, H. Watanabe, M. Koike and K. Sugihara (2015). "A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study." Mod Pathol 28(6): 872-879.
Kessels, K., Y. Backes, S. G. Elias, A. van den Blink, G. J. A. Offerhaus, J. D. van Bergeijk, J. N. Groen, T. C. J. Seerden, M. P. Schwartz, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, M. Kerkhof, P. D. Siersema, P. Didden, J. J. Boonstra, L. A. Herrero, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, A. U. van Lent, J. S. Terhaar Sive Droste, W. L. Hazen, R. W. M. Schrauwen, F. P. Vleggaar, M. M. Laclé and L. M. G. Moons (2019).

"Pedunculated Morphology of T1 Colorectal Tumors Associates With Reduced Risk of Adverse Outcome." Clin Gastroenterol Hepatol 17(6): 1112-1120.e1111.
Kidane, B., S. A. Chadi, S. Kanters, P. H. Colquhoun and M. C. Ott (2015). "Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis." Dis Colon Rectum 58(1): 122-140.
Leijtens, J. W. A., T. W. A. Koedam, W. A. A. Borstlap, M. Maas, P. G. Doornebosch, T. M. Karsten, E. J. Derksen, L. P. S. Stassen, C. Rosman, E. J. R. de Graaf, A. J. A. Bremers, J. Heemskerk, G. L. Beets, J. B. Tuynman and K. L. J. Rademakers (2019). "Transanal Endoscopic Microsurgery with or without Completion Total Mesorectal Excision for T2 and T3 Rectal Carcinoma." Dig Surg 36(1): 76-82.
Moons, L. M., B. Bastiaansen, M. Richir, W. L. Hazen, J. Tuynman, S. G. Elias, R. W. M. Schrauwen, F. P. Vleggaar, E. Dekker, P. Bos, A. Farina Sarasqueta, M. M. Lacle, R. Hompes and P. Didden (2022). "Endoscopic intermuscular dissection (EID) for deep submucosal invasive cancer in the rectum- a new endoscopic approach." Endoscopy.
Nian, J., L. Tao and W. Zhou (2021). "Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis." Int J Colorectal Dis.
Pimentel-Nunes, P., M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon, A. Repici, M. Vieth, A. De Ceglie, A. Amato, F. Berr, P. Bhandari, A. Bialek, M. Conio, J. Haringsma, C. Langner, S. Meisner, H. Messmann, M. Morino, H. Neuhaus, H. Piessevaux, M. Rugge, B. P. Saunders, M. Robaszkiewicz, S. Seewald, S. Kashin, J. M. Dumonceau, C. Hassan and P. H. Deprez (2015). "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." Endoscopy 47(9): 829-854.
Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." Gastrointest Endosc 92(5): 997-1015 e1011.
Tian, Y., L. Rong and Y. Ma (2021). "Surgical resection after endoscopic resection in patients with T1 colorectal cancer: a meta-analysis." Int J Colorectal Dis 36(3): 457-466.
van Gijn, W., V. Brehm, E. de Graaf, P. A. Neijenhuis, L. P. Stassen, J. W. Leijtens, C. J. Van De Velde and P. G. Doornebosch (2013). "Unexpected rectal cancer after TEM: outcome of completion surgery compared with primary TME." Eur J Surg Oncol 39(11): 1225-1229.
van Oostendorp, S. E., L. J. H. Smits, Y. Vroom, R. Detering, M. W. Heymans, L. M. G. Moons, P. J. Tanis, E. J. R. de Graaf, C. Cunningham, Q. Denost, M. Kusters and J. B. Tuynman (2020). "Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo)radiation, or no additional treatment." Br J Surg.
Vermeer, N. C. A., Y. Backes, H. S. Snijders, E. Bastiaannet, G. J. Liefers, L. M. G. Moons, C. J. H. van de Velde and K. Peeters (2019). "National cohort study on postoperative risks after surgery for submucosal invasive colorectal cancer." BJS Open 3(2): 210-217.
Vermeer, N. C. A., Y. Backes, H. S. Snijders, E. Bastiaannet, G. J. Liefers, L. M. G. Moons, C. J. H. van de Velde, K. Peeters and T. C. C. W. G. Dutch (2019). "National cohort study on postoperative risks after surgery for submucosal invasive colorectal cancer." BJS Open 3(2): 210-217.
Warps, A. K., R. Tollenaar, P. J. Tanis, J. W. T. Dekker and A. Dutch ColoRectal (2021). "Postoperative complications after colorectal cancer surgery and the association with long-term survival." Eur J Surg Oncol.
Williams, J. G., R. D. Pullan, J. Hill, P. G. Horgan, E. Salmo, G. N. Buchanan, S. Rasheed, S. G. McGee, N. Haboubi, B. Association of Coloproctology of Great and Ireland (2013). "Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement." Colorectal Dis 15 Suppl 2: 1-38.
Yasue, C., A. Chino, M. Takamatsu, K. Namikawa, D. Ide, S. Saito, M. Igarashi and J. Fujisaki (2019). "Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions." J Gastroenterol 54(8): 708-717.
Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol 18(12): 2813-2823 e2815.
Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, Hompes R, Barresi V, Ichimasa K, et al. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. Gastroenterology. 2022 Jul;163(1):174-189. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.010. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35436498.

Bijlagen bij module 6.2

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection compared to endoscopic resection only for patients with T1 colorectal cancer

Patient or population: patients with T1 colorectal cancer

Setting: hospital

Intervention: additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection

Comparison: endoscopic resection only

Bibliography: Tian 2021

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with endoscopic resection only	**Risk with additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection**				
Overall survival	59 per 1.000	**19 per 1.000** (11 to 32)	**OR 0.31** (0.18 to 0.53)	1587 (5 observational studies)	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	The evidence is very uncertain about the effect of additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection on overall survival.
Disease-specific survival	20 per 1.000	**14 per 1.000** (6 to 34)	**OR 0.68** (0.27 to 1.69)	1045 (5 observational studies)	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	The evidence is very uncertain about the effect of additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection on disease-specific survival.
Recurrence	57 per 1.000	**44 per 1.000** (29 to 66)	**OR 0.76** (0.50 to 1.17)	1994 (6 observational studies)	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	Additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection may reduce/have little to no effect on recurrence but the evidence is very uncertain.
Distant metastasis	29 per 1.000	**29 per 1.000** (15 to 57)	**OR 0.99** (0.49 to 2.01)	1063 (3 observational studies)	⨁◯◯◯ Very low[a,b,c]	Additional surgical resection (ASR) after endoscopic resection may reduce/have little to no effect on distant metastasis but the evidence is very uncertain.
Postoperative complications	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)	not estimable	(studies)	-	No data available regarding postoperative complications from this systematic review.

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

CI: confidence interval; **OR:** odds ratio

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

Explanations

a. We downgraded the certainty of the evidence with two levels due to very serious risk of bias (methodological limitations).

b. We downgraded the certainty of the evidence with one level due to indirectness (patient population consists of both colon cancer patients and rectal cancer patients and patient population not restricted to those carrying factors of poorer prognosis (e.g., deeper invasion, positive lymph nodes).

c. We downgraded the certainty of the evidence with one levels due to imprecision (few events).

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

(("malignant polyp"(Title/Abstract) OR "T1"(Title/Abstract) OR "submucosal invasive"(Title/Abstract) OR "submucosal"(Title/Abstract)) AND ("colorectal neoplasms"(MeSH Terms) OR "early detection of cancer"(MeSH Terms) OR "rectal cancer"(Title/Abstract) OR "colorectal cancer"(Title/Abstract))) AND (((((cumulative survival rate(MeSH Terms)) OR (overall survival(Title/Abstract))) OR (recurrence free survival(Title/Abstract))) OR (disease free survival(Title/Abstract))) OR (metastasis free survival(Title/Abstract)))

PICO 1: Tian 2021 performed a systematic search from databases (PubMed, Embase, and Cochrane library) for papers published up to November 2019, using the MeSH terms ‘colorectal neoplasm’, ‘colonic neoplasms’, ‘rectal neoplasms’, ‘endoscopic mucosal resection’, ‘surgical procedures, operative’.

Module 6.9 Reconstructieve procedures na uitgebreide resecties voor rectumcarcinoom

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Welke reconstructieve procedures kunnen worden toegepast voor uitgebreide resecties van (recidief) rectumcarcinoom waarbij een groot deel van het perineum, partieel sacrum, segment iliacale vaten, (partieel) vagina-achterwand en/of (partieel) blaas zijn meegenomen bij de resectie? Kan een voorkeur voor eventuele alternatieven binnen bepaalde reconstructies worden aangegeven die een betere uitkomst hebben?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Reduceert een transpositielap de wondcomplicaties bij een uitgebreid perineaal defect al dan niet met sacrumresectie, en welke type transpostielap geeft de beste uitkomsten?
2. Welke type reconstructies na segmentele resecties van de ureter zijn er mogelijk, wat bepaalt de keuze en welke uitkomsten zijn er beschreven?
3. Welk type urinedeviatie na totale exenteratie geeft de beste uitkomsten?
4. Welke opties voor reconstructie van de vagina zijn er afhankelijk van het defect, en welke overwegingen spelen bij deze keuze?
5. Wat zijn de indicaties voor reconstructie na vasculaire resecties van iliacale vaten, welke opties zijn er, en wat bepaalt de keuze?

Introductie

Chirurgische behandeling van een lokaal gevorderd of lokaal recidief rectumcarcinoom vereist frequent een multiviscerale resectie/exenteratie waardoor uitgebreidere reconstructies nodig zijn. Als de vagina-achterwand is meegenomen kan deze op verschillende manieren gereconstrueerd worden. Bij een totale exenteratie is reconstructie van de urinewegen geïndiceerd. Soms kan ook een partiële sacrumresectie nodig zijn, met consequenties voor de perineale reconstructie. Bij een vasculaire resectie van de vene of arterie iliaca communis/externa dient ook een vaatreconstructie te worden verricht. Het optreden van een locaal recidief na rectumchirurgie komt niet frequent voor en daarom is de behandeling daarvan gecentraliseerd in een aantal expertise centra in Nederland. Deze tertiarie centra zijn ingericht met MDO's met ook betrokkenheid van specialisten met aantoonbare expertise t.a.v. uitgebreide reconstructieve procuderes (Pelvex collaborative 2021). In deze module bespreken we de beperkte evidence voor de diverse mogelijkheden van reconstructie.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten:

- Perineale wondinfecties/abces.
- Chronische perineale sinus.
- Donorsite morbiditeit.
- Ureterstenose.
- Urineweginfecties/steenvorming.
- Vasculaire patency.
- Perineale hernia.
- Pijn.
- Kwaliteit van leven, seksueel functioneren.

- Kosten.

PICO(s)

PICO1a Reduceert een transpositielap wondcomplicaties bij uitgebreid perineaal defect?

P: patiënten met een rectumcarcinoom die een uitgebreide resectie ondergaan met eventueel distale sacrumresectie waarbij het defect nog primair gesloten zou kunnen worden;
I: primair sluiten;
C: reconstructie d.m.v. fasciocutane of myocutane transpositielap;
O: primaire perineale wondgenezing, presacraal abces, perineale hernia, donorsite morbiditeit.

PICO1b Welk type transpositielap heeft de voorkeur voor wondsluiting na uitgebreid perineaal defect?

P: patiënten met een rectumcarcinoom die een uitgebreide resectie ondergaan met eventueel sacrumresectie waarbij het perineale defect niet primair gesloten kan worden;
I: andere transpositielappen dan een rectus abdominislap (RAM), zoals gracilis, gluteus, antero-laterale dij lap (ALT), overig);
C: RAM lap;
O: primaire perineale wondgenezing, presacraal abces, perineale hernia, donorsite morbiditeit.

PICO2 Reconstructie na segmentele ureterresectie.

P: patiënten met een (recidief) rectumcarcinoom die een segmentele unilaterale ureterresectie ondergaan;
I: alternatieve reconstructies voor een Psoas Hitch (trans of directe uretero-uretero stomie, Boari plastiek, dunne darm interpositie);
C: ileum/colon conduit;
O: postoperatieve complicaties, ureterstenose, urineweginfecties.

PICO3a Reconstructie urinewegen na totale exenteratie.

P: patiënten met een (recidief) rectumcarcinoom die een totale exenteratie ondergaan;
I: colon conduit;
C: ileum conduit;
O: postoperatieve complicaties, ureterstenose, urineweginfecties.

PICO3b Reconstructie urinewegen na totale exenteratie.

P: patiënten met een (recidief) rectumcarcinoom die een totale exenteratie ondergaan;
I: double-barrel wet colostomy;
C: urostoma volgens Bricker of colon conduit;
O: postoperatieve complicaties, ureterstenose, urineweginfecties.

PICO 4

N.v.t.

PICO 5

N.v.t.

Samenvatting literatuur

Samenvatting internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1-5
Geen richtlijnen beschikbaar.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses
PICO 1a
Een systematische review onderzocht het verschil in perineale complicaties na primaire sluiting van het perineale defect of sluiting met huidspierlap (Devulapelli 2016). Deze studie includeerde in totaal 10 studies met in totaal 566 patiënten. Het toepassen van een huidspierlap geeft een reductie van ernstige perineale wondcomplicaties (OR 2.17; 95%CI 1.49 tot 3.15). Een groot deel van de patiënten onderging een abdomino-perineale resectie en een klein deel een exenteratie. Door de heterogeniteit is het extrapoleren van deze data naar exenteratieve chirurgie en specifieke multiviscerale resecties met grote perineale defecten niet mogelijk.

Een systematische review vanuit Nederland heeft 4 verschillende technieken vergeleken voor het sluiten van perineale defecten na een exenteratie (Witte 2021). De 4 technieken werden ingedeeld op basis van donorsite: abdomen, gluteus regio, heup regio, gluteus/perineum regio. Ook in deze review waarin 58 studies zijn geanalyseerd werd een reconstructie voornamelijk verricht met een rectus abdominis lap (91%). De auteurs concluderen dat de beschikbare data van beperkte kwaliteit zijn en dat er geen duidelijke voorkeur voor een techniek is.

Specifiek voor patiënten na sacrectomie is een systematische review gedaan met inclusie van 26 studies (Asaad, 2020). Meest frequent werden de gluteusplastieken gebruikt (50%), gevolgd door rectus abdominis (38%) en vrije latissimus dorsi (5%). Gepoolde locale wondcomplicatie percentages waren 37% na gluteusplastieken en 50% na RAM. Hoge sacrumresectie en radiotherapie waren risicofactoren voor wondcomplicaties. Verlies van de lap werd incidenteel gerapporteerd.

PICO 3a+3b
In een systematische review worden 5 typen urinedeviaties beschreven, uretero-sigmoidostomie, double-barreled wet colostomy, ileal conduit, continente pouch en ileal neobladder (Martinez-Gomez 2021). Dit review beperkte zich tot exenteraties voor gynaecologische maligniteiten. Op grond van beschikbare literatuur doet dit review geen uitspraak wat de beste vorm van urinedeviatie is en zal de keuze afhangen van type operatie en voorkeur van chirurg.

Uitgangsvraag 4
Een systematische review uit 2012 beschrijft 18 studies waarvan de meerderheid (n=16) retrospectieve cohort studies waren. (McArdle 2012). De reconstructie van de vagina met een huidspierlap van de rectus abdominis wordt het meest verricht en gaat gepaard met minder complicaties dan een huidspierlap van de gracilis spier (necrose van huidspierlap 5% vs 22%; overige complicaties 9% vs 18%). Ondanks uitgebreide reconstructieve mogelijkheden wordt de seksuele activiteit in slechts 50% hervat. Van alternatieve technieken zoals een omentumplastiek + split-thickness skin grafting of spierlap met peritoneum van de rectus abdominis ontbreekt nog onderbouwing om dit als routine ingrepen te gebruiken.

Overwegingen

Grote perineale defecten

De literatuur over reconstructie van grote perineale defecten is moeilijk te interpreteren door heterogeniteit van zowel de studiepopulaties als de gebruikte technieken. Daarom is het niet mogelijk eenduidige aanbevelingen te geven. Een belangrijke overweging voor de keuze is de donorsite morbiditeit, die vaak wordt ondergerapporteerd en substantieel kan zijn voor de RAM lap (15% complicaties, 6% dehiscentie en 3% littekenbreuk) (Radwan, 2021). Daarnaast spelen de aard van het defect met al dan niet ook een vaginaal defect en/of sacrumresectie een rol bij de keuze. Het huideiland van de RAM lap maakt deze transpositie geschikt voor vagina-achterwand reconstructies en sluiting van het perineum waarbij ook relatief veel huid is gereseceerd. Lokale expertise van het plastisch chirurgisch team is ook belangrijk voor de keuze van de plastiek, en uiteraard dient ook de patiënt betrokken te worden in een proces van gedeelde besluitvorming.

Sacrumresecties

Na een sacrumresectie als onderdeel van een resectie voor (recidief) rectumcarcinoom wordt vaak een rectus abdominis spier (RAM) lap gebruikt voor de reconstructie, maar vanuit de (neurochirurgische) literatuur worden ook goede resultaten beschreven met verschillende vormen van gluteus transposities (VY, gluteal fold, SGAP, IGAP). Overwegingen die de keuze kunnen bepalen zijn het intact willen laten van de rectus musculatuur beiderzijds indien zowel een feces- als urinedeviatie worden aangelegd (dan voorkeur voor een gluteusplastiek), of een gecombineerde vagina-achterwand resectie (dan eventuele voorkeur voor RAM).

Reconstructies van de urinewegen

Na een segmentresectie van de ureter is de eerste voorkeur een directe reïmplantatie in de blaas. Als hiervoor onvoldoende lengte is wordt doorgaans een Psoas-Hitch procedure gedaan waarbij de blaas wordt gemobiliseerd en aan unilaterale zijde aan de psoas gefixeerd voor een spanningsloze anastomose. Als alternatief kan een Boari plastiek worden gedaan om een groter defekt te overbruggen. Ook het anastomoseren op de contralaterale ureter wordt wel toegepast, maar heeft de kans op strictuurvorming waarbij bilaterale stuwing kan optreden. Indien bovengenoemde overbruggingstechnieken niet volstaan, kan een segment dunne darm tussen de ureter en de blaas worden ingehecht. Er is geen goede literatuur om specifieke aanbevelingen te doen, en de keuze zal afhangen van de individuele situatie en expertise van het behandelend team.

Indien de blaas wordt gereseceerd zijn er verschillende opties voor urinedeviatie, waarbij het ileumconduit volgens Bricker het meest gebruikelijk is, en de voorkeur heeft indien nog een colon anastomose wordt gemaakt. Indien een colostoma wordt aangelegd kan een segment sigmoid voor urinedeviatie worden gebruikt, met als voordeel dat er geen dunne darm anastomose hoeft te worden gemaakt. Ook kan een zogenaamd double-barelled wet colostomy worden aangelegd, waarbij er een dubbelloops colostoma wordt aangelegd met een korte blind eindigend efferent lisje waarop de ureteren worden ingehecht. Dit heeft als voordeel dat er maar één stoma wordt aangelegd, maar als nadeel dat vermenging van urine en ontlasting verzorgingsproblemen, opstijgende urineweginfectie. Het verzorgingsprobleem is op te lossen door spoelen van het colostoma, en de urineweginfecties lijken na de directe postoperatieve periode zeldzaam op basis van de beperkte ervaring die er met dit type deviatie is.

Vasculaire reconstructie
Studies betreffende vasculaire reconstructies na bekkenexenteraties zijn beperkt tot een enkele caseserie. Een serie uit 2015 laat zien dat bij patiënten die een vasculaire resectie ondergaan de kans op een R0 resectie 38% vergeleken met 78% R0 resecties indien geen vasculaire resectie geïndiceerd is. (Brown 2015) De doorgankelijkheid was in deze serie 96% na 1 jaar. De auteurs stellen dat ingroei in vaten niet een contra indicatie is voor resectie. Ten aanzien van de reconstructie worden de algemene vaatchirurgische principes gehanteerd.

De a. iliaca interna wordt in de regel niet gereconstrueerd. Ook de iliacale venen worden doorgaans niet gereconstrueerd, ook niet de v. iliaca communis of externa, aangezien de doorgankelijkheid beperkt is en veneuze stuwing van het been met zwachtelen of steunkous meestal beperkt en van korte duur is met adequate collateraal vorming. Voor een klein segment iliaca communis of iliaca externa kan primaire reconstructie worden overwogen. Grotere segmenten kunnen worden overbrugd met een veneus interponaat of er kan voor een cross over bypass worden gekozen, eventueel voorafgaand aan de resectie. Kunststof is als laatste optie mogelijk.

<u>Samenvatting van nationale data en populatiestudies</u>
In een retrospectieve studie zijn 2 type urinedeviaties vergeleken in twee Nederlandse ziekenhuizen. In totaal werden 259 patiënten onderzocht met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom of locaal recidief rectumcarcinoom (Hagemans 2020). Een ileumconduit werd aangelegd bij 214 patiënten en de overige 45 kregen een colonconduit. Naadlekkage van de ileo-ileale anastomose was 4%. Tevens werd een postoperatieve ileus frequenter gezien bij het ileumconduit (21% vs 7%, p=0.024). Het aantal colo-anale anastomoses was hoger in de groep met een ileumconduit (14% vs 2%; p=0.027). Er werd geen verschil gezien tussen beide groepen t.a.v. lekkage van de ureter anastomose, urologische complicatie, majeure morbiditeit en mortaliteit. De auteurs concluderen dat een colonconduit gepaard gaat met minder postoperatieve ileus en een lekkage van de dunne darm anastomose vermeden wordt.

Indien er sprake is van ingroei van de tumor in de ureter zonder ingroei in de blaas kan een blaassparende ingreep worden uitgevoerd. In een Nederlandse serie met 70 patiënten worden de uitkomsten van deze zogeheten psoas bladder hitch techniek beschreven. (van den Heijkant 2017) Hierbij wordt het proximale deel van de doorgenomen ureter geïmplanteerd in de blaas na mobilisatie hiervan. De auteurs beschrijven significante morbiditeit (38,6%) echter de meeste complicaties konden zonder chirurgische reïnterventies worden behandeld.

Aanbevelingen

Verricht een exenteratie of uitgebreide multiviscerale resectie voor lokaal gevorderd rectumcarcinoom of lokaal recidief rectumcarcinoom in een centrum met aantoonbare expertise.

Neem in de keuze voor de reconstructie van het perineale defect de morbiditeit van de donorsite mee in de overwegingen.

Reconstrueer een defect in de vagina bij voorkeur met een rectus abdominis-lap vanwege de meeste ervaring met deze techniek, hoewel andere alternatieven overwogen kunnen worden.

Overweeg na sacrumresectie een gluteus transpositie als alternatief voor een rectus abdominis-lap.

Zie af van reconstructie van de a. iliaca interna of iliacale venen.

Hanteer voor reconstructie van de a. iliaca communis of externa de algemene vaatchirurgische principes.

Overweeg als alternatief voor urinedeviatie met een ileumconduit (volgens Bricker) een colon conduit of double barreled wet colostomy, zeker indien er een eindstandig colostoma wordt aangelegd.

Literatuur

PelvEx Collaborative. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as neoadjuvant treatment for locally recurrent rectal cancer: study protocol of a multicentre, open-label, parallel-arms, randomized controlled study (PelvEx II). BJS Open. 2021 May 7;5(3):zrab029. doi: 10.1093/bjsopen/zrab029. PMID: 34089596; PMCID: PMC8179511.

Asaad M, Rajesh A, Wahood W, Vyas KS, Houdek MT, Rose PS, et al. Flap reconstruction for sacrectomy defects: A systematic review and meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2020 Feb;73(2):255-268. doi: 10.1016/j.bjps.2019.09.049. Epub 2019 Oct 11.PMID: 31757686

Devulapalli C, Jia Wei AT, DiBiagio JR, Baez ML, Baltodano PA, Seal SM, et al. Primary versus Flap Closure of Perineal Defects following Oncologic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2016 May;137(5):1602-1613. doi: 10.1097/PRS.0000000000002107. PMID: 26796372.

Hagemans JAW, Voogt ELK, Rothbarth J, Nieuwenhuijzen GAP, Kirkels WJ, Boormans JL, et al. Outcomes of urinary diversion after surgery for locally advanced or locally recurrent rectal cancer with complete cystectomy; ileal and colon conduit. Eur J Surg Oncol. 2020 Jun;46(6):1160-1166. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.021. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32122756.

van den Heijkant F, Vermeer TA, Vrijhof EJEJ, Nieuwenhuijzen GAP, Koldewijn EL, Rutten HJT. Psoas hitch ureteral reimplantation after surgery for locally advanced and locally recurrent colorectal cancer: Complications and oncological outcome. Eur J Surg Oncol. 2017 Oct;43(10):1869-1875. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.018. Epub 2017 May 26. PMID: 28732671.

Martínez-Gómez C, Angeles MA, Martinez A, Malavaud B, Ferron G. Urinary diversion after pelvic exenteration for gynecologic malignancies. Int J Gynecol Cancer. 2021 Jan;31(1):1-10. doi: 10.1136/ijgc-2020-002015. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33229410; PMCID: PMC7803898.

McArdle A, Bischof DA, Davidge K, Swallow CJ, Winter DC. Vaginal reconstruction following radical surgery for colorectal malignancies: a systematic review of the literature. Ann Surg Oncol. 2012 Nov;19(12):3933-42. doi: 10.1245/s10434-012-2503-3. Epub 2012 Aug 15. PMID: 23010729.

Radwan RW, Tang AM, Harries RL, Davies EG, Drew P, Evans MD. Vertical rectus abdominis flap (VRAM) for perineal reconstruction following pelvic surgery: A systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2021 Mar;74(3):523-529. doi: 10.1016/j.bjps.2020.10.100. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33317983.

Witte DYS, van Ramshorst GH, Lapid O, Bouman MB, Tuynman JB. Flap Reconstruction of Perineal Defects after Pelvic Exenteration: A Systematic Description of Four Choices of Surgical Reconstruction Methods. Plast Reconstr Surg. 2021 Jun 1;147(6):1420-1435. doi: 10.1097/PRS.0000000000007976. PMID: 33973948.

Bijlagen bij module 6.9

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit systematische reviews en meta-analyses

Summary of findings:

Primary closure compared to flap closure in perineal defects following following oncologic resection

Patient or population: patients with perineal defects following abdominoperineal resection or pelvic exenteration
Setting: hospital
Intervention: primary closure
Comparison: flap closure
Bibliography: Devulapalli 2016

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with flap closure	**Risk with primary closure**				
Perineal wound complications	345 per 1.000	**534 per 1.000** (440 to 624)	**OR 2.17** (1.49 to 3.15)	566 (10 observational studies)	⊕⊕◯◯ Low[a]	The evidence suggests that primary closure increases perineal wound complications slightly.
Presacral abscess - not reported	-	-	-	-	-	
Perineal hernia - not reported	-	-	-	-	-	
Donor site morbidity - not reported	-	-	-	-	-	

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

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

Explanations
a. The certainty of the evidence was downgraded with two levels due to very serious risk of bias (methodological limitations in the studies).

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

PubMed Search from Devalupalli:
((((“pelvic exenteration” [Mesh] OR "pelvic neoplasms"[Mesh] OR exenteration OR APR [tw] OR abdominoperineal)) AND ("2012/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND (((“surgical flaps” [Mesh] OR “reconstructive Surgical procedures” [Mesh] OR “Rectus Abdominis/Transplantation” [Mesh] OR flap OR reconstruction OR myocutaneous OR pedicled OR “rectus Abdominis” OR RAM OR TRAM OR VRAM OR “deep inferior epigastric perforator” OR DIEP OR “anterolateral thigh” OR ALT OR gracilis OR “posterior thigh” OR gluteal OR “gluteus maximus” OR “superior gluteal artery perforator” OR SGAP OR “inferior gluteal artery perforator” OR IGAP OR Pudendal OR lotus OR Singapore)) AND ("2012/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))

More details on search strategy available at: https://cdn-links.lww.com/permalink/prs/b/prs_137_5_2016_03_17_rosson_prsd1500890_sdc1.pdf

7. Gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Module 7.2 Longmetastasen

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor lokale behandeling van longmetastasen, welke behandelmodaliteiten kunnen worden gekozen, en wat bepaalt deze keuze?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de rol van lokale behandeling van synchrone of metachrone longmetastasen zonder extrapulmonale metastasen, in combinatie met suspecte hilaire of mediastinale lymfekliermetastasen, en/of in combinatie met 1 of meerdere lokaal behandelbare extrapulmonale lokalisaties van metastasen, en welke criteria voor aantal metastasen en andere kenmerken (grootte, lokalisatie, mediastinale klieren) spelen hierbij een rol?
2. Welke modaliteit heeft de voorkeur voor lokale behandeling van longmetastasen (chirurgie, radiotherapie of thermale ablatie), en welke factoren bepalen deze keuze?

Introductie

Bij oligometastasen van colorectaal carcinoom in de long kan de overweging zijn om deze lokaal te behandelen. Hiervoor zijn meerdere technieken, waarvan chirurgische resectie, stereotactische radiotherapie en thermale ablatie de belangrijkste zijn.

Net als voor lokale behandeling van levermetastasen zijn er slechts beperkte data uit gerandomiseerde studies die de toegevoegde waarde van lokale behandeling van longmetastasen voor wat betreft overleving hebben onderzocht. Bij de levermetastasen is er echter zoveel '*circumstantial evidence*' dat lokale behandeling voor deze indicatie algemeen aanvaard is. Echter, de resultaten uit gerandomiseerde studies bij longmetastasen - die van beperkte kwaliteit zijn - tonen geen overtuigend bewijs van het voordeel van lokale behandeling, waardoor dit nog steeds onderwerp van discussie is. Vaak is er sprake van multipele kleine metastasen, en zijn er vaak beperkingen aan lokale behandeling voor wat betreft het resterende functionele longparenchym. Ook het biologisch gedrag lijkt te verschillen van levermetastasen, waarbij sommige patiënten een relatief indolent beloop laten zien met lange tijd nauwelijks progressie van de longmetastasen.

Belangrijke discussiepunten voor de dagelijkse praktijk zijn nog steeds de toegevoegde waarde van lokale behandeling naast alleen systemische therapie, het maximale aantal laesies dat nog voor lokale behandeling in aanmerking komt, de indicatiestelling voor lokale behandeling bij ook extrapulmonale metastasen en het type lokale behandeling van voorkeur. Een laatste discussiepunt is wat te doen met patiënten die pulmonale metastasen hebben en tevens hilaire danwel mediastinale lymfekliermetastasen.

Zoeken en selecteren

<u>Uitkomstmaten</u>

Recidief ter plaatse van lokale behandeling (lokale controle), intrapulmonaal recidief elders, morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO 1a

P: patiënten met beperkte, lokaal behandelbare, longmetastasen van een colorectaal carcinoom;
I: lokale therapie al dan niet in combinatie met systemische therapie;
C: alleen systemische therapie of watchful waiting;
O: morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 1b

P: patiënten met beperkte longmetastasen en suspecte hilaire of mediastinale lymfekliermetastasen van een colorectaal carcinoom;
I: lokale therapie al dan niet in combinatie met systemische therapie;
C: alleen systemische therapie of watchful waiting;
O: morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 1c

P: patiënten met beperkte longmetastasen en beperkte lokaal behandelbare extrapulmonale metastasen van een colorectaal carcinoom;
I: lokale therapie al dan niet in combinatie met systemische therapie;
C: alleen systemische therapie;
O: morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2a

P: patiënten met beperkte longmetastasen die voor lokale behandeling in aanmerking komen;
I: stereotactische radiotherapie;
C: chirurgische resectie;
O: recidief ter plaatse van lokale behandeling, intrapulmonaal recidief elders, morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2b

P: patiënten met beperkte longmetastasen die voor lokale behandeling in aanmerking komen;
I: thermale ablatie;
C: stereotactische radiotherapie of resectie;
O: recidief ter plaatse van lokale behandeling, intrapulmonaal recidief elders, morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Uitgangsvraag 1 en 2

De NICE richtlijn uit 2020 concludeert dat er een zeer laag niveau van bewijs is en dat aanbevelingen op klinische ervaring van de commissieleden werden gebaseerd. Voor patiënten met colorectale longmetastasen die geschikt zijn voor lokale behandeling moet chirurgische resectie, ablatie of SBRT worden overwogen. Deze overweging moet gebaseerd zijn op een discussie in een MDO met deelname van een longchirurg en specialist in niet-chirurgische ablatieve technieken. Daarbij moeten morbiditeit van de verschillende behandelingen en kans op overbehandeling in de besluitvorming worden meegenomen. Een biopt kan worden overwogen om optimale behandeling te sturen en primair longkanker uit te sluiten, waarbij de risico's van biopteren moeten worden meegewogen (complicaties, entmetastasen).

Een consensusdocument van de internationale vereniging van thoraxchirurgen (Handy, 2019) stelt dat het aantal metastasen niet een directe contra-indicatie is, maar dat metastasectomie meest geschikt is bij 3 of minder longmetastasen. Lymfeklier sampling/dissectie kan worden overwogen vanwege de prognostische waarde. Verder wordt gesteld dat thermale ablatie en stereotactische radiotherapie valide alternatieven zijn, met name bij hoog operatierisico of patiënten die geen resectie willen ondergaan.

De ESMO richtlijn van 2016 beveelt resectie aan voor oligmetastasen van de long, met stereotactische radiotherapie en thermale ablatie als alternatieve opties.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Uitgangsvraag 1

De eerste meta-analyse naar de chirurgische behandeling van colorectale longmetastasen (Gonzalez, 2013) analyseerde 25 cohort studies (2000 tot 2011) met hierin 2925 patiënten. Onderzocht werd welke klinische variabelen beschouwd konden worden als prognostische factoren. Een kort ziektevrij interval vanaf de primaire tumor behandeling (5 studies, variërend van < 6 tot < 36 maanden) (HR 1,59, 95% CI 1,27 tot 1,98), de aanwezigheid van meerdere colorectale longmetastasen (HR 2,04, 95% CI 1,72 tot 2,41), hilaire en/of mediastinale lymfekliermetastasen (HR 1,65, 95% CI 1,35 tot 2,01) en een verhoogd preoperatief CEA (HR 1,91, 95% CI 1,57 tot 2,32) werden beschouwd als significante prognostische factoren. Een voorgeschiedenis van gereseceerde levermetastasen (HR 1,22, 95% CI 0,91 tot 1,64) werd niet beschouwd als statistisch significant. De 5-jaars overleving na chirurgische behandeling van colorectale longmetastasen op basis van deze meta-analyse bedroeg 44,4% (95% CI: 40,5 tot 48,7%).

In een systematische review naar chirurgische behandeling van colorectale longmetastasen werden 21 cohort studies (2005 tot 2015) met meer dan 100 patiënten geïncludeerd (Zellweger, 2018). Totaal betrof het 8361 patiënten die longchirurgie met curatieve intentie ondergingen, met een 5-jaars overleving tussen 24% en 82% en een mediane overleving van 35 tot 70 maanden. De auteurs concluderen dat de meeste series goede resultaten in geselecteerde patiënten laten zien, maar dat lange-termijn ziektevrije overleving uitzonderlijk is.

In een recente systematic review naar de chirurgische behandeling van colorectale longmetastasen met peroperatieve lymfeklierdissectie werden 27 cohort studies geanalyseerd (2000 tot 2020) met hierin 3619 patiënten (van Dorp, 2021). In totaal hadden 690 patiënten (19,1%) lymfeklier metastasen en de 5-jaars overleving voor patiënten met en zonder lymfekliermetastasen was 18,2% en 51,3%, respectievelijk ($p < 0.001$). De patiënten met mediastinale lymfekliermetastasen hadden een 5-jaars overleving van 10,9%. De auteurs concludeerden dat een lymfeklierdissectie ten tijde van de metastasectomie belangrijke prognostische informatie kan opleveren, maar er is geen bewijs voor verbeterde overleving.

Uitgangsvraag 2

Een systematische review includeerde 18 retrospectieve observationele studies met 1920 patiënten naar de rol van stereotactische radiotherapie voor colorectale longmetastasen gebaseerd op lokaal recidief (Jingu, 2018). In vergelijking met SBRT voor longmetastasen van andere primaire origine werd er een significant lagere lokale controle gezien bij colorectale longmetastasen (OR 3,1). Meta-analyse van 8 andere studies waarin dosis escalatie werd onderzocht toonde betere lokale controle bij hogere dosis (OR 0,16).

Delpla en co-auteurs (2021) includeerden 12 cohort studies met meer dan 50 patiënten die thermale ablatie van longmetastasen (gemiddelde diameter tussen 1,0 en 2,1 cm) ondergingen, gepubliceerd tussen 2007 en 2020 (Delpla, 2021). Met een mediane follow-up tussen 12 en 57

maanden varieerde de mediane overleving tussen 33 en 68 maanden en de 5-jaars overleving tussen 30% en 61%. De auteurs concluderen dat thermale ablatie in geselecteerde patiënten met longmetastasen veilig is en goede lokale controle kan bereiken met uitstel van chemotherapie.

Een systematic review werd uitgevoerd naar de behandeling van colorectale longmetastasen middels chirurgische resectie of thermale ablatie. Hierbij werden 23 studies na chirurgische resectie en 4 studies na thermale ablatie geïncludeerd en de studies hadden meer dan 50 patiënten en minimaal 2 jaar follow-up (Schlijper, 2013). De auteurs concludeerden dat er geen vergelijking mogelijk was op basis van de overleving gezien de grote mate van bias en heterogeniteit, echter de behandelingsgerelateerde morbiditeit en complicaties waren sterk verschillend met 22 tot 45% in de thermale ablatie groep en 0 tot 14,5% voor de chirurgische groep.

Overwegingen

Effectiviteit van lokale behandeling van longmetastasen

De waarde van metastasectomie van longmetastasen bij het colorectaal carcinoom werd onderzocht in de PULMICC trial (Milosevic, 2020). De trial werd voortijdig beëindigd gezien trage inclusie. Tussen 2010 en 2016 werden 93 patiënten gerandomiseerd in 14 centra met 1-6 longmetastasen, mediaan 2,7 jaar sinds primaire tumor resectie en 29% status na eerdere lever metastasectomie. In de controle arm onderging 49% chemotherapie en in de metastasectomie arm was dit 37%. De rol van chemotherapie in de behandeling was niet vooraf opgenomen in het studieprotocol. De mediane overleving na metastasectomie was 3.5 jaar (95% CI 3,1 tot 6,6) en in de controle groep 3,8 jaar (95% CI 3,1 tot 4,6). Vijf-jaars overleving in de groep met chirurgische metastasectomie was 38%, en in de groep zonder lokale behandeling 29% (niet significant verschillend). Analyse van een groter prospectief PULMICC cohort van 512 patiënten, waarin ook niet gerandomiseerde patiënten, liet zien dat de keuze voor initiële metastasectomie geassocieerd was met een beperkt lagere CEA waarde, minder metastasen, minder frequent eerdere lever metastasectomie, betere ECOG status en betere baseline longfunctie (Treasure, 2021). De 5 jaars overleving van de 169 patiënten zonder metastasectomie in het gehele PULMICC cohort was 21.9% (95% CI: 16 tot 29%).

Een internationale multicenter gerandomiseerde fase II studie (SABR-COMET) includeerde 99 patiënten met 1-5 metastasen die geschikt waren voor stereotactische radiotherapie (Palma, 2020). Er werd in een 1:2 ratio gerandomiseerd tussen palliatieve standard-of-care en de toevoeging van stereotactische radiotherapie (SABR). In totaal bevonden 46.6% van de behandelde metastasen zich in de longen en waren 18% van de metastasen van colorectale origine. Het primaire eindpunt was algehele overleving en bedroeg na 5 jaar 18% in de controle groep en 42% in de experimentele groep bij een mediane follow-up van 51 maanden. Er waren geen nieuwe graad 2-5 bijwerkingen, en de kwaliteit van leven was niet verschillend tussen de groepen. Op basis van deze resultaten is de SABR-COMET-3 trial gestart waarin 297 patiënten met 1-3 metastasen van verschillende primaire origine in een identieke studie zullen worden geïncludeerd (Olson, 2020).

De beperkt beschikbare data uit gerandomiseerde studies heeft veel methodologische tekortkomingen en een laag niveau van bewijs. Daarmee is het moeilijk om definitieve conclusies te trekken over mogelijke overlevingswinst van lokale behandeling van colorectale longmetastasen met resectie of stereotactische radiotherapie. Totdat er een hoger niveau van bewijs beschikbaar is lijkt er nog steeds plaats voor lokale behandeling op basis van goede patiëntselectie in een multidisciplinair MDO.

Type lokale behandeling
Een propensity score matched analyse van het MD Anderson Cancer Center vergeleek de behandeling van colorectale longmetastasen van een chirurgische wigexcisie met stereotactische radiotherapie in 381 patiënten van 2006 tot 2016 (Nelson, 2019). Het risico op een lokaal recidief was verhoogd na stereotactische radiotherapie in vergelijking met een chirurgisch wigexcisie (HR 3,28, 95% CI 1,53 tot 7,04). Na propensity matching was het risico per nodule op een lokaal recidief na 2 jaar 14,1% na chirurgische wigexcisie en 29,4% na stereotactische radiotherapie (p = 0.023).

Een retrospectieve propensity matched analyse uit Groningen werd verricht naar de behandeling van colorectale longmetastasen middels chirurgische resectie of stereotactische radiotherapie (Lodeweges, 2017). In totaal werden 68 patiënten behandeld middels chirurgische resectie en 42 patiënten behandeld middels stereotactische radiotherapie. De 5-jaars overleving en de ziektevrije overleving was niet significant verschillend, ook na propensity matching waren de verschillen niet significant.

Deze studie vormt de basis voor de lopende gerandomiseerde SABR-SCAN Trial (NCT02414334), waarin patiënten met colorectale longmetastase(n) gerandomiseerd worden om direct of uitgesteld (na 6 maanden) behandeld te worden met stereotactische radiotherapie.

<u>Samenvatting van nationale data en populatiestudies</u>
Een analyse van de DLCA-S landelijke registratie van chirurgie voor longmetastasen tussen 2012 en 2017 includeerde 2090 patiënten uit 45 Nederlandse ziekenhuizen, met een colorectale origine in 1087 patiënten (van Dorp, 2020). Het merendeel werd minimaal invasief uitgevoerd (74%) met een conversiepercentage van 4%, en 80% onderging resectie van een solitaire metastase. Een gecompliceerd postoperatief beloop trad op in 3.6% en de 30-dagen mortaliteit was 0,7%.

Een Nederlands centrum analyseerde de resultaten van SBRT bij 327 niet operabele longmetastasen bij 206 patiënten, waarvan 118 met colorectale origine (Sharma, 2019). Bij een mediane follow-up van 26 maanden was de mediane overleving 33 maanden met een 5-jaars overleving van 30%. In multivariate analyse waren synchrone oligometastase(n) (HR 0,56), colorectale origine (HR 0,62) en grootte van de metastase < 3 cm (HR 0,68) onafhankelijk geassocieerd met een betere overleving.

Aanbevelingen

Bespreek met de patiënt dat de verwachte overlevingswinst van lokale behandeling van longmetastasen onzeker is ten opzichte van waakzaam wachten, maar eventueel wel gebruikt kan worden als lokale controle en uitstel tot chemotherapie.

Overweeg lokale behandeling van longmetastasen in een multidisciplinair overleg bij:
- een maximaal aantal van 5;
- lokale behandelbaarheid van alle laesies;
- afwezigheid of beperkte aanwezigheid van lokaal behandelbare extrapulmonale metastasen;
- mogelijkheid tot radicale behandeling van de primaire tumor in het geval van synchrone metastasen.

Beschouw resectie, stereotactische radiotherapie en thermale ablatie als lokale behandelopties voor longmetastasen, en baseer de keuze op lokalisatie en grootte van de metastase(n), verwacht resterende longfunctie, morbiditeit en algeheel functioneren.

Literatuur

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27380959.

Delpla A, de Baere T, Varin E, Deschamps F, Roux C, Tselikas L. Role of Thermal Ablation in Colorectal Cancer Lung Metastases. Cancers (Basel). 2021 Feb 22;13(4):908. doi: 10.3390/cancers13040908. PMID: 33671510; PMCID: PMC7927065.

van Dorp M, Bousema JE, Torensma B, Dickhoff C, van den Broek FJC, Schreurs WH, et al. Pulmonary metastasectomy with lymphadenectomy for colorectal pulmonary metastases: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2022 Jan;48(1):253-260. doi: 10.1016/j.ejso.2021.09.020. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34656390.

Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2013 Feb;20(2):572-9. doi: 10.1245/s10434-012-2726-3. Epub 2012 Oct 28. PMID: 23104709.

Handy JR, Bremner RM, Crocenzi TS, Detterbeck FC, Fernando HC, Fidias PM, et al. Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy. Ann Thorac Surg. 2019 Feb;107(2):631-649. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.10.028. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30476477.

Jingu K, Matsushita H, Yamamoto T, Umezawa R, Ishikawa Y, Takahashi N, et al. Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Technol Cancer Res Treat. 2018 Jan 1;17:1533033818794936. doi: 10.1177/1533033818794936. PMID: 30145943; PMCID: PMC6111389.

Lodeweges JE, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Groen HJM, Langendijk JA, Widder J. Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases. J Thorac Oncol. 2017 Sep;12(9):1442-1445. doi: 10.1016/j.jtho.2017.05.015. Epub 2017 May 30. PMID: 28576747.

Milosevic M, Edwards J, Tsang D, Dunning J, Shackcloth M, Batchelor T, et al. Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer: updated analysis of 93 randomized patients - control survival is much better than previously assumed. Colorectal Dis. 2020 Oct;22(10):1314-1324. doi: 10.1111/codi.15113. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32388895; PMCID: PMC7611567.

Nelson DB, Tayob N, Nguyen QN, Erasmus J, Mitchell KG, Hofstetter WL, et al. Local failure after stereotactic body radiation therapy or wedge resection for colorectal pulmonary metastases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Oct;158(4):1234-1241.e16. doi: 10.1016/j.jtcversus2019.02.133. Epub 2019 May 11. PMID: 31395367.

Olson R, Mathews L, Liu M, Schellenberg D, Mou B, Berrang T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1-3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): study protocol for a randomized phase III trial. BMC Cancer. 2020 May 5;20(1):380. doi: 10.1186/s12885-020-06876-4. PMID: 32370765; PMCID: PMC7201684.

Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. J Clin Oncol. 2020 Sep 1;38(25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32484754; PMCID: PMC7460150.

Schlijper RC, Grutters JP, Houben R, Dingemans AM, Wildberger JE, Van Raemdonck D, et al. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: surgery or radiofrequency ablation? Cancer Treat Rev. 2014 Feb;40(1):60-7. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.004. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23768754.

Sharma A, Duijm M, Oomen-de Hoop E, Aerts JG, Verhoef C, Hoogeman M, Nuyttens JJ. Survival and prognostic factors of pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy. Acta Oncol. 2019 Jan;58(1):74-80. doi: 10.1080/0284186X.2018.1521986. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30280633.

Treasure T, Farewell V, Macbeth F, Batchelor T, Milosevic M, King J, et al. The Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC) burden of care study: Analysis of local treatments for lung metastases and systemic chemotherapy in 220 patients in the PulMiCC cohort. Colorectal Dis. 2021 Nov;23(11):2911-2922. doi: 10.1111/codi.15833. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34310835.

Zellweger M, Abdelnour-Berchtold E, Krueger T, Ris HB, Perentes JY, Gonzalez M. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Jul;127:105-116. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.001. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29891107.

Bijlagen bij module 7.2

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen uit RCTs (gevonden in systematische reviews en meta-analyses)

PULMICC Trial (Milosevic, 2020)

Summary of findings:

Lung metastasectomy compared to management without metastasectomy, radiotherapy or Image Guided Thermal Ablation (IGTA) for patients with lung metastases from colorectal cancer

Patient or population: patients with lung metastases from colorectal cancer
Setting: hospital
Intervention: lung metastasectomy
Comparison: management without metastasectomy, radiotherapy or Image Guided Thermal Ablation (IGTA)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Lung metastasectomy	**Risk with management without metastasectomy, radiotherapy or Image Guided Thermal Ablation (IGTA)**				
Overall survival (OS) follow-up: 5 years	**61 per 100** (42 to 80)	66 per 100	**HR 0.87** (0.51 to 1.48)	93 (1 RCT)	⨁◯◯◯ Very low[a, b, c]	The evidence is very uncertain about the effect of lung metastasectomy on overall survival when compared to management without metastasectomy, radiotherapy or IGTA

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

CI: confidence interval; **HR:** hazard Ratio

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

Explanations

The certainty of the evidence was downgraded with three levels due to:
a. Risk of bias (methodological limitations);
b. Indirectness (study population does not match with population as defined in the PICO) and;
c. Imprecision (the confidence interval encloses no effect and both a clinically relevant effect for intervention and comparator)

SABR Trial (Palma, 2020)

Summary of findings:

Standard radiotherapy compared to Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) for patients with a controlled primary tumor and limited (1-5) oligometastases

Patient or population: Patients with a controlled primary tumor and limited (1-5) oligometastases
Setting: Hospital
Intervention: Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR)
Comparison: Standard radiotherapy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR)	**Risk with Standard radiotherapy**				
Overall survival (OS)	Median OS 50 months (95%CI 29-83 months)	Median OS 28 months (95%CI 18-39 months)	**HR 0.47** (0.27 to 0.81)	99 (1 RCT)	⨁◯◯◯ Very low[a,b]	The evidence is very uncertain about the effect of Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) on overall survival when compared with standard radiotherapy.
Progression-free survival (PFS)	Median PFS 11.6 months (95%CI 6.1-23.4)	Median PFS 5.4 months (95%CI 3.2-6.8)	**HR 0.48** (0.31 to 0.76)	99 (1 RCT)	⨁◯◯◯ Very low[a,b]	The evidence is very uncertain about the effect of Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) on overall survival when compared with standard radiotherapy.

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

CI: confidence interval; **HR:** hazard Ratio

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

Explanations
The certainty of the evidence was downgraded with three levels due to
a. indirectness (study population does not match with population as defined in the PICO);
b. very serious imprecision (single study with small number of participants)

Exclusietabel
Niet van toepassing

Zoekverantwoording
Niet van toepassing

Module 7.8 Neoadjuvante therapie rectumcarcinoom met lokaal behandelbare synchrone metastasen

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor neo-adjuvante behandeling bij rectumcarcinoom met lokaal behandelbare metastasen, welke behandelmodaliteiten kunnen worden gekozen en in welke volgorde, en welke patiënt- en tumorkarakteristieken zijn hierop van invloed?
Deelvragen:

1. Wat is de rol van neoadjuvante systemische therapie als eerste behandelmodaliteit, en welke patiënt en tumorkarakteristieken zijn hierop van invloed?
2. Wat is de rol van aanvullende radiotherapie na inductie systemische therapie, en welk schema heeft dan de voorkeur?
3. Wat is de rol van radiotherapie als eerste behandelmodaliteit, en welke patiënt en tumorkarakteristieken zijn op de indicatie en keuze van het schema van invloed?
4. Wat is de rol van neoadjuvante systemische therapie in aanvulling op een kort radiotherapie schema, en welke patiënt en tumorkarakteristieken zijn hierop van invloed?
5. Welk schema systemische therapie heeft de voorkeur als hiervoor wordt gekozen, van welke factoren is dit afhankelijk, en wanneer dient responsevaluatie/restadiëring plaats te vinden?

Introductie

Behandeling van een primair rectumcarcinoom met synchrone lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen is niet eenduidig. Het gaat hier om een heterogene patiëntenpopulatie voor wat betreft locoregionale status van het rectumcarcinoom, de uitgebreidheid van lever- en/of long metastasen en de mate van complexiteit van zowel de behandeling van het rectumcarcinoom als de metastasen.

Algemeen principe van de behandeling van deze patiënten is dat alle zichtbare tumor wordt behandeld door veelal een combinatie van meerdere modaliteiten met curatieve intentie wordt nagestreefd. Om dit te bewerkstelligen kan neoadjuvante behandeling van het rectumcarcinoom nodig zijn ter downsizing/downstaging. Tevens kan lokale behandeling van de levermetastasen vereisen dat de behandeling in 2 stappen wordt uitgevoerd. Het risico is dat er gedurende het behandeltraject onvoldoende controle wordt verkregen over de locoregionale situatie enerzijds, of de metastasen anderzijds of beiden. Dit is specifiek het geval indien er complicaties ontstaan van een bepaalde behandeling; bijvoorbeeld na een rectumresectie, waardoor er progressie op afstand kan optreden waarmee de metastasen niet meer lokaal behandelbaar worden. Tot slot is het biologisch gedrag van synchrone metastasen moeilijk te voorspellen, en kunnen er gedurende of kort na de behandeling nieuwe metastasen ontstaan of zichtbaar worden.

Een belangrijk discussiepunt in de dagelijkse praktijk is de keuze voor neoadjuvante behandeling bij lokaal gevorderd rectumcarcinoom, en met name het type neoadjuvante behandeling. In Nederland is in het afgelopen decennium het korte schema radiotherapie (5x5 Gy) met een lang interval tot resectie populair geworden voor deze indicatie. Ook is in Nederland de zogenaamde ‘liver first’ benadering gebruikelijk geworden, met een beperkte rol voor simultane darm- en leverresectie/ablatie. De grootste controverse betreft het al dan niet geven van neoadjuvante systemische therapie, die zowel als enige inductie therapie of in een bepaalde combinatie met radiotherapie kan worden gegeven.

De indicatiestelling, de vereiste beeldvorming hiervoor en de volgorde en aard van de lokale behandeling van de primaire tumor en metastasen worden in deze module niet besproken. In het geval van een obstructief rectumcarcinoom dient eerst een decomprimerend stoma te worden aangelegd, waarna de behandelkeuzes weer conform asymptomatische patiënten zijn. Daarom betreft het hier behandelaanwijzingen ongeacht symptomatologie van de primaire tumor.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Succesvolle lokale behandeling van zowel primaire tumor als metastasen, ziektevrije overleving, algehele overleving, totale behandelduur, totale morbiditeit, kwaliteit van leven

PICO(s)

PICO 1

P: patiënten met een rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen;
I: starten met systemische therapie, waarna lokale behandelingen afhankelijk van respons;
C: alleen lokale behandelingen van metastasen en primaire tumor, al dan niet met neoadjuvante radiotherapie;
O: succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2

P: patiënten met een rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen die initieel neoadjuvante systemische therapie hebben ondergaan;
I: alleen preoperatieve radiotherapie (5x5 Gy) bij cT4/MRF+;
C: standaard preoperatieve radiotherapie (5x5 Gy);
O: succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 3

P: patiënten met een rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen;
I: indicatiestelling neo-adjuvante behandeling conform niet gemetastaseerde setting;
C: standaard starten met kort radiotherapie schema (5x5 Gy) met lang interval ongeacht stadium;
O: succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 4

P: patiënten met een rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen die een kort radiotherapie schema hebben gehad;
I: geen aanvullende neo-adjuvante systemische therapie;
C: aanvullende neo-adjuvante systemische therapie;
O: succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 5

P: patiënten met een MSI/dMMR rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen die neoadjuvante systemische behandeling krijgen;
I: immunotherapie;
C: combinatie chemotherapie;

O: succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven;

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Uitgangsvraag 1-5

Er kon geen richtlijn gevonden worden die specifiek aanbevelingen geeft ten aanzien van deze uitgangsvragen.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Uitgangsvraag 1 en 2

Er zijn geen systematische reviews gevonden.

Overwegingen

Een verhalende review van Gelsamino (2019) concludeert dat de behandeling van rectumcarcinoom met synchrone metastasen complex en onduidelijk is, en dat sterke evidence-based aanbevelingen ontbreken. In deze review worden 4 scenario's beschreven: (1) resectabele primaire tumor en metastasen, (2) niet-resectabele primaire tumor en resectabele metastasen, (3) resectabele primaire tumor en niet-resectabele metastasen, en (4) niet-resectabele primaire tumor en metastasen. Voor deze module zijn scenario 1 en 2 van toepassing. De auteurs bevelen voor scenario 1 een kort schema radiotherapie en doublet chemotherapie zonder targeted agent aan. Voor scenario 2 worden 3 opties genoemd: (1) kort schema radiotherapie gevolgd door consolidatie chemotherapie, (2) (geïntensiveerde) neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chemoradiatie, en (3) chemoradiatie direct gevolgd door chirurgie voor geselecteerde patiënten met beperkte metastasen. We zullen hieronder verder ingaan op de verschillende therapeutische opties en de overwegingen die hierbij kunnen spelen.

Keuze voor systemische therapie als eerste behandelmodaliteit

Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan die de waarde van neo-adjuvante systemische therapie bij lokaal behandelbare synchrone metastasen van een rectumcarcinoom hebben onderzocht. Wel zijn er cohort studies beschreven waarin systemische therapie de eerste behandelmodaliteit was in deze setting. Het voordeel van deze strategie is dat de systemische therapie gebruikt kan worden voor selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij lokale behandeling van de primaire tumor en de metastasen op basis van aangetoonde respons op systemische behandeling of afwezige ziekteprogressie gedurende deze 'test of time'. Een ander voordeel is dat bij progressie de patiënt niet onnodig belast wordt met intensieve locoregionale behandeling. Genoemde nadelen van deze benadering zijn de morbiditeit van systemische behandeling, de kans op 'verdwijnen' van metastasen op beeldvorming met grote kans lokaal opnieuw uit te groeien, en de kans dat bij een niet gevoelige tumor het 'window of opportunity' voor lokale behandeling wordt gemist.

Een Nederlands centrum publiceerde de ervaringen van 129 patiënten met lokaal gevorderd rectumcarcinoom met synchrone levermetastasen al dan niet in combinatie met extrahepatische ziekte, waarbij niet gedocumenteerd was of in alle gevallen de metastasen bij aanvang lokaal behandelbaar waren (Nierop, 2019). Op basis van restadiëring na 2 tot 3 kuren systemische therapie werd in het MDO besloten of er nog een indicatie was voor radiotherapie. Negentig patiënten (70%) voltooiden de complete behandeling. De mediane overleving van de ITT groep was 35 maanden (IQR 18 tot 92), deze werd niet bereikt na completeren van de behandeling, en was 14 maanden zonder complete behandeling (IQR 8 tot 19). Tien patiënten hadden een (bijna) complete respons (ypT0-1N0) van de primaire tumor: een groep patiënten bij wie een rectum sparende behandelstrategie gevolgd had kunnen worden.

Aangezien in januari 2021 immunotherapie in Nederland is goedgekeurd voor de behandeling van gemetastaseerd MSI/dMMR colorectaal carcinoom, kan deze behandeling ook in deze setting voor MSI/dMMR tumoren worden overwogen.

Keuze voor radiotherapie
Een kleine minderheid van de patiënten heeft een vroegstadium rectumcarcinoom met synchrone metastasen, en dan zou radiotherapie achterwege gelaten kunnen worden. Toch lijkt ook hier een kort schema radiotherapie van voordeel te zijn als niet primair met systemische therapie wordt gestart, omdat zeker bij kleine tumoren de kans op een klinisch complete respons groot is. In dat geval kan afgezien worden van TME chirurgie bij deze patiënten bij wie de prognose bepaald wordt door de afstandsmetastasen en rectum sparende behandeling een belangrijke bijdrage kan leveren aan de kwaliteit van leven.

Een nadeel van het standaard starten met een kort schema radiotherapie in deze setting is de mogelijke overbehandeling met geassocieerde morbiditeit indien patiënt uiteindelijk progressieve metastasering laat zien. Daarnaast is de overweging dat IORT in zo'n situatie geen meerwaarde kan hebben.

Keuze voor type radiotherapie
Het chemoradiatie schema heeft in het geval van synchrone metastasen het nadeel dat er gedurende langere tijd minder intensieve behandeling plaatsvindt van de metastasen, omdat de capecitabine die als radiosensitizer wordt gegeven een beperkt systemisch effect heeft. Toevoeging van oxaliplatin tijdens de radiotherapie geeft meer toxiciteit, zonder duidelijke oncologische voordelen (Hoendervangers, 2020). Omdat chemoradiatie 4 weken langer duurt en meer toxiciteit geeft dan 5x5 Gy, moet lokale behandeling van lever en/of longmetastasen langer uitgesteld worden. Daarom wordt chemoradiatie in deze setting afgeraden als eerste behandeling, maar zou wel toegepast kunnen worden nadat eerst neo-adjuvante systemische therapie is gegeven. Een overweging daarbij zou een eventuele indicatie voor IORT kunnen zijn.

Het korte radiotherapie schema met uitgestelde chirurgie is een goed alternatief gebleken voor chemoradiatie, waarbij ook downsizing en downstaging optreedt (Ma, 2018). Als dit gevolgd wordt door systemische therapie kan tijdig ook optimale behandeling worden gegeven voor hoog risico metastasen en tegelijkertijd verdere downsizing van de primaire tumor worden bereikt. De RAPIDO studie heeft in de niet gemetastaseerde setting laten zien dat de respons zelfs groter is dan na chemoradiatie, met significant hoger percentage klinisch complete respons, echter zonder verschil in algehele overleving (Bahadoer, 2021).

Toevoeging van systemische therapie aan kort schema radiotherapie
Een Nederlandse multicenter fase II studie heeft laten zien dat een kort schema radiotherapie gevolgd door doublet chemotherapie met bevacizumab een waardevol schema kan zijn op basis van 50 geïncludeerde patiënten met rectumcarcinoom en potentieel lokaal behandelbare metastasen (van Dijk, 2013). Radicale chirurgische behandeling van alle tumorlokalisaties werd in 72% bereikt, met een initieel gerapporteerde 2-jaars overleving van 80% en 2-jaars recidief percentage van 64%. Na mediaan 8 jaar follow-up was nog 32% in leven, met een mediane overleving van 3,8 jaar (Bisschop, 2017). Van de 36 patiënten die radicale lokale behandeling hadden ondergaan, hadden 2 een lokaal recidief ontwikkeld (6%) en 29 een afstandsrecidief (81%). Door verschillende Nederlandse centra is dit schema als standaardbehandeling geïmplementeerd, en een evaluatie van de resultaten is in 2020 gepubliceerd (Kok, 2020). In een groep van 169 patiënten met mediaan 49,5 maanden follow-up bleek 66% de volledige behandeling te doorlopen, inclusief lokale behandeling van alle aanwezige tumor lokalisaties. Drie-jaar progressie vrije overleving was 24%, en 3-jaar algehele overleving 49%.

Er zijn geen cohort series gepubliceerd met alleen kort radiotherapie schema zonder systemische therapie en vervolgens lokale behandeling van alle tumorlokalisaties. Bij gebrek aan vergelijkende literatuur is het dus moeilijk om een aanbeveling voor de praktijk te doen. De EPOC trial is de enige goede RCT die onderzoek heeft gedaan naar de waarde van perioperatieve chemotherapie bij resectabele levermetastasen, en die trial toonde een significant verschil in progressie vrije overleving, maar niet in totale overleving (Nordlinger, 2008). Mogelijk zou er wel een voordeel kunnen zijn van perioperatieve chemotherapie bij patiënten met een hoge risico score (Fong score 3 tot 5) en deze hypothese werd destijds getest in de CHARISMA trial, die helaas door falende inclusie werd afgebroken (Ayez, 2015).

Het besluit om al dan niet systemische therapie toe te voegen aan een kort schema radiotherapie zou kunnen afhangen van enerzijds een hoog risico primaire tumor (conform het RAPIDO schema), en anderzijds hoog risico levermetastasen. Er zijn verschillende risicoclassificaties van levermetastasen, waarbij aantal en diameter van de grootste metastase vaak onderdeel zijn (Chan, 2020). Tevens is extrahepatische ziekte een risicofactor, waardoor de combinatie met beperkte longmetastasen ook als hoog-risico kan worden geclassificeerd. Op basis hiervan is een expert based aanbeveling gedaan voor de besluitvorming om wel of niet neo-adjuvante systemische behandeling te geven bij rectumcarcinoom met lokaal behandelbare synchrone metastasen, al dan niet in combinatie met voorafgaand kort schema radiotherapie.

Bij patiënten met een MSI/dMMR tumor werd in 100% van de patiënten met stadium II of III ziekte een complete respons gezien na behandeling met dostarlimab anti-PD-1 behandeling zonder chemoradiotherapie in een fase 2 studie met 12 patiënten (Cercek, 2022).

Timing van responsevaluatie/restadiëring
Er zijn geen goede studies die een evidence-based aanbeveling mogelijk maken voor de timing van respons evaluatie of restadiëring. In Nederland wordt na 5x5 Gy radiotherapie voor niet gemetastaseerd rectumcarcinoom met uitgestelde chirurgie een restadiëring geadviseerd 10-12 weken na einde radiotherapie. Dit zou ook voor deze setting kunnen worden geadviseerd, ook indien systemische therapie wordt gegeven na 5x5 Gy. Als gestart wordt met systemische therapie wordt in de regel na ongeveer 3 maanden een responsevaluatie gedaan, waardoor deze 10 tot 12 weken vanaf start eerste kuur ook kan worden aangehouden. Op basis van deze restadiëring kan in het MDO de lokale behandelingsstrategie worden besproken.

De besproken multimodale behandelschema's zijn intensief met kans op aanzienlijke morbiditeit van alle behandelingen samen. In de overwegingen dient dan ook altijd rekening gehouden te worden met leeftijd, comorbiditeit en kwetsbaarheid, hoewel er geen specifieke literatuur is binnen deze setting over aangepaste behandeladviezen bij ouderen en/of kwetsbare patiënten.

<u>Samenvatting van nationale data en populatiestudies</u>
De Nederlandse M1 studie en de evaluatie na implementatie zijn reeds hierboven beschreven.

Aanbeveling
Deze aanbevelingen gaan specifiek over rectumcarcinoom met synchrone lokaal behandelbare metastasen

Overweeg een kort radiotherapieschema zonder systemische therapie bij een niet lokaal gevorderd rectumcarcinoom (MRF-, EMVI-, geen T4b, laterale lymfeklieren < 7 mm) in combinatie met niet complexe levermetastasen (grootste metastase < 5 cm, aantal ≤ 3, geen indicatie voor 2-stage / porta embolisatie) of beperkte longmetastasen (< 5) die voor lokale behandeling in aanmerking komen.

Overweeg 3 maanden systemische therapie, al dan niet voorafgegaan door kort radiotherapieschema, bij een lokaal gevorderd rectumcarcinoom (MRF+, EMVI+, T4b, laterale lymfeklieren ≥ 7 mm) of complexe levermetastasen (grootste metastase > 5 cm, aantal > 3, noodzaak 2-stage / porta-embolisatie) of combinatie van beperkte lever- en longmetastasen die nog voor lokale behandeling in aanmerking komen.

Overweeg bij patiënten die systemische therapie als eerste behandelmodaliteit hebben gekregen om af te zien van radiotherapie indien de primaire tumor niet lokaal gevorderd is (geworden).

Kies combinatie chemotherapie als neoadjuvante systemische therapie bij MSS/pMMR rectumcarcinoom. Overweeg toevoeging van bevacizumab.

Geef immunotherapie als neoadjuvante systemische therapie bij MSI/dMMR rectumcarcinoom. Geef dan niet standaard radiotherapie.

Voer restadiëring met MRI rectum en CT thorax/abdomen uit 10 tot 12 weken na einde kort schema radiotherapie of start van systemische therapie.

Literatuur

Gelsomino F, Spallanzani A, Garajovà I. The treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases: A matter of strategy. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jul;139:91-95. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.004. Epub 2019 May 13. PMID: 31132684.

Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, Roodvoets AGH, Nagtegaal ID, Beets-Tan RGH, Blomqvist LK, Fokstuen T, Ten Tije AJ, Capdevila J, Hendriks MP, Edhemovic I, Cervantes A, Nilsson PJ, Glimelius B, van de Velde CJH, Hospers GAP; RAPIDO collaborative investigators. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):e42. PMID: 33301740.

Hoendervangers S, Burbach JPM, Lacle MM, Koopman M, van Grevenstein WMU, Intven MPW, Verkooijen HM. Pathological Complete Response Following Different Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2020 Oct;27(11):4319-4336. doi: 10.1245/s10434-020-08615-2. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524461; PMCID: PMC7497700.

Ma B, Gao P, Song Y, Huang X, Wang H, Xu Q, Zhao S, Wang Z. Short-Course Radiotherapy in Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Colorectal Cancer. 2018 Dec;17(4):320-330.e5. doi: 10.1016/j.clcc.2018.07.014. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30243484.

van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, Beets GL, Gelderblom AJ, de Jong KP, Nagtegaal ID, Rutten HJ, van de Velde CJ, Wiggers T, Hospers GA, Havenga K. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. Ann Oncol. 2013 Jul;24(7):1762-1769. doi: 10.1093/annonc/mdt124. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23524865.

Bisschop C, van Dijk TH, Beukema JC, Jansen RLH, Gelderblom H, de Jong KP, Rutten HJT, van de Velde CJH, Wiggers T, Havenga K, Hospers GAP. Short-Course Radiotherapy Followed by Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin and Subsequent Radical Treatment in Primary Stage IV Rectal Cancer: Long-Term Results of a Phase II Study. Ann Surg Oncol. 2017 Sep;24(9):2632-2638. doi: 10.1245/s10434-017-5897-0. Epub 2017 May 30. PMID: 28560600; PMCID: PMC5539276.

Cercek, A., Lumish, M., Sinopoli, J., Weiss, J., Shia, J., Lamendola-Essel, M., ... & Diaz Jr, L. A. (2022). PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. New England Journal of Medicine.

Kok END, Havenga K, Tanis PJ, de Wilt JHW, Hagendoorn J, Peters FP, Buijsen J, Rutten HJT, Kuhlmann KFD; Dutch Stage IV Rectal Cancer Group. Multicentre study of short-course radiotherapy, systemic therapy and resection/ablation for stage IV rectal cancer. Br J Surg. 2020 Apr;107(5):537-545. doi: 10.1002/bjs.11418. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32017049.

Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 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 Mar 22;371(9617):1007-16. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9. PMID: 18358928; PMCID: PMC2277487.

Ayez N, van der Stok EP, de Wilt H, Radema SA, van Hillegersberg R, Roumen RM, Vreugdenhil G, Tanis PJ, Punt CJ, Dejong CH, Jansen RL, Verheul HM, de Jong KP, Hospers GA, Klaase JM, Legdeur MC, van Meerten E, Eskens FA, van der Meer N, van der Holt B, Verhoef C, Grünhagen DJ. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial. BMC Cancer. 2015 Mar 26;15:180. doi: 10.1186/s12885-015-1199-8. PMID: 25884448; PMCID: PMC4377036.

Chan G, Chee CE. Perioperative Chemotherapy for Liver Metastasis of Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2020 Nov 26;12(12):3535. doi: 10.3390/cancers12123535. PMID: 33256170; PMCID: PMC7760826.

Nierop PMH, Verseveld M, Galjart B, Rothbarth J, Nuyttens JJME, van Meerten E, Burger JWA, Grünhagen DJ, Verhoef C. The liver-first approach for locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2019 Apr;45(4):591-596. doi: 10.1016/j.ejso.2018.12.007. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30554788.

Bijlagen bij module 7.8

Evidencetabellen
Geen systematische reviews beschikbaar.

Zoekverantwoording
Niet van toepassing.

9. Follow-up

Module 9.1 Follow-up na lokale behandeling T1 rectumcarcinoom

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van follow-up na een lokale excisie een T1 rectum, gebruikmakend van welke modaliteit, met welke frequentie, en met welke duur?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Leidt follow-up met beeldvorming (CT-Abdomen, echo-lever) in combinatie met CEA tot een betere overleving vergeleken met alleen endoscopische surveillance.
2. Wat is de meerwaarde van endoscopsiche surveillance en hoe frequent dient deze plaats te vinden

Introductie

Na de behandeling van een pT1 rectumcarcinoom (complementerende chirurgie, lokale excisie alleen) dient follow-up plaats te vinden ter detectie van een potentieel recidief carcinoom en van metachrone poliepen of colorectaal carcinoom. De frequentie van de follow-up en de keuze voor specifieke diagnostische testen zoals beeldvorming, CEA en/of colonoscopie hangen af van het risico op een lokaal recidief en/of lymfekliermetastasen. Het doel is vroegtijdige opsporing van het lokaal recidief en/of lymfekliermetastasen teneinde curatieve behandeling mogelijk te maken. Na een lokale excisie kunnen er 5 scenario's ontstaan. Dit betreft de follow-up van een R0 verwijderd pT1 CRC zonder histologische risicofactoren (laag risico T1 CRC), de follow-up van een R0 lokale excisie van een pT1 CRC met een of meer histologische risicofactoren, Follow-up na chirurgie (complementerend of primair) van een pT1N0 rectumcarcinoom, follow-up na chirurgie van een pT1N1-2 rectumcarcinoom, en follow-up na een aanvullende littekenexcisie van een pT1 rectumcarcinoom zonder histologische risicofactoren. De follow-up van een T1N1-2 volgt het advies van de Stadium III colorectaal carcinomen in module 9.3, en wordt hier niet verder uitgewerkt. De adviezen binnen deze module hebben alleen betrekking op pT1 rectumcarcinomen. Voor de follow-up van binnen stadium I en IIIA vallende T2 rectumcarcinomen wordt verwezen naar module 9.3.

Zoeken en selecteren

<u>Uitkomstmaten</u>

- Tijd tot detectie recidief.
- Percentage curatief behandeld recidief.
- Kanker specifieke overleving.
- Afstandsmetastasevrije overleving.
- Totale overleving.

<u>PICO'S</u>

PICO 1

P: patiënt met een pT1 rectumcarcinoom na een lokale excisie in het rectum en zonder histologische risicofactoren;

I: endoscopische follow-up met beeldvorming;

C: endoscopische follow-up;

O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2

P: patiënt met een pT1 rectumcarcinoom na een lokale excisie in het rectum en zonder histologische risicofactoren;
I: intensieve endoscopiche follow-up;
C: standaard endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 3

P: patiënt met een pT1 rectumcarcinoom na lokale excisie en een of meer histologische risicofactoren;
I: endoscopische follow-up met beeldvorming;
C: endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 4

P: patiënt met een pT1 rectumcarcinoom na lokale excisie en ≥1 histologische risicofactoren;
I: intensieve endoscopische follow-up;
C: standaard endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 5

P: patiënt met een lokale littekenexcisie zonder recidief na een R1/Rx lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom zonder histologische risicofactoren;
I: intensieve endoscopische follow-up met beeldvorming;
C: standaard endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De verschillende internationale richtlijnen geven alleen een gespecificeerd advies voor de follow-up van een pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren. Verder geven veel richtlijnen geen specifieke follow-up adviezen specifiek voor pT1 rectumcarcinomen.

De ESMO adviseert dat het betreffende follow-up protocol moet worden aangepast aan de specifieke timing en het patroon van het recidief binnen het betreffende scenario (Glynne-Jones, 2017). In het geval van een laag risico T1 CRC geeft de ESMO geen specifiek advies. De ESMO adviseert follow-up bestaande uit een klinische beoordeling elke 6 maanden, complete colonoscopie op 12 maanden, beeldvorming van het bekken met MRI of CT, en beeldvorming van lever en longen met CT met een minimum van 2 afbeeldingen in de periode van 3 jaar, en halfjaarlijks CEA voor de duur van 3 jaar.

De JSCCR adviseert bij de follow-up van een pT1 zowel endoscopie, beeldvorming met CT, en tumormarkers te verrichten teneinde lymfekliermetastasen op te sporen voor de totale duur van 5 jaar (Hashiguchi, 2020). Dit betreft een colonoscopie op 12 en 36 maanden, 2 jaarlijks een CT van abdomen en thorax elke ½ jaar gedurende de eerste 3 jaar, en daarna jaarlijks tot een totale duur van 5 jaar. Met de bepaling van tumormarkers elke 3 maanden in de eerste 3 jaar, gevolgd door elke 6 maanden in jaar 4 en 5. Hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen colon en rectum.

De ESGE adviseert endoscopie surveillance op 12 maanden en 48 maanden na een lokale excisie van een laag risico T1 CRC, conform de endoscopsiche follow-up na elk ander colorectaal carcinoom (Hassan, 2019). De ESGE doet geen uitspraak voor de follow-up van pT1 met risicofactoren. De follow-up na complementerende chirurgie van een pT1 rectum is conform the richtlijn voor elk ander CRC.

De ASGE geeft geen adviezen voor de follow-up na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom (Shaukat, 2020).

De NCCN adviseert een poliklinisch bezoek elke 3 tot 6 maanden in de eerste 2 jaar, gevolgd door halfjaarlijks tot een totaal van 5 jaar (Benson, 2021). CT-thorax-abdomen elke 6 tot 12 maanden voor de totale duur van 5 jaar. Bepaling van CEA elke 3 tot 6 maanden voor 2 jaar, en daarna halfjaarlijks voor de totale duur van 5 jaar. Dit advies betreft ook stadium I.

<u>Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses</u>
In een meta-analyse van Oostendorp et al., is gekeken naar de strategie van complementerende chirurgie, adjuvante chemoradiatie en intensieve follow-up na lokale excisie alleen bij 4674 patiënten met een pT1-T2 rectumcarcinoom (van Oostendorp, 2020). Op basis van vooral retrospectieve studies, met een minimale follow-up van 36 maanden, was er geen verschil in lokale recidiefkans na complementerende TME (4.1%; 95%CI 1.7 tot 9.4) en (chemo)radiatie (3.9%; 95%CI 2.0 tot 7.5) voor hoog risico T1 rectumcarcinomen. Voor pT2 carcinomen was dit 4% (95%CI 1 tot 13%) voor TME en 14.7% (95%CI 11 tot 19%) voor chemoradiatie. De kans op een lokaal recidief na lokale excisie alleen was 13.6% (95%CI8 tot 22%) voor hoog risico pT1 en 28.9% (95%CI 22 tot 36%) voor pT2 rectumcarcinomen. Gekeken naar het percentage patiënten met afstandsmetastasen is dit 3.4% (95%CI 2.5 tot 4.6%) voor lokale excisie alleen, 4.9% (95%CI 2.4 tot 9.4%) voor complementerende TME, en 5.0% (95%CI 3.0 tot 8.3%) voor adjuvante chemoradiotherapie. Heel specifiek voor de pT1 rectumcarcinomen verwijderd met een lokale excisie, en zonder histologische risicofactoren, was gedurende follow-up het percentage patiënten met een lokaal recidief 6.7% (95%CI 4.8 tot 9.3), en afstandsmetastasen 3.2% (95%CI 2.2 tot 4.7). In deze studie is niet gekeken naar een relatie van de intensiteit van de follow-up en de kans op een lokaal intramuraal recidief dan wel het ontstaan van afstandsmetastasen.

In de meta-analyse van Dang (2020) is specifiek gekeken naar de follow-up van 5167 unieke patiënten met een pT1 CRC na lokale excisie die geen complementerende chirurgie hebben ondergaan (Dang, 2020). De gepoolde proportie recidief was 3.3%, welke zich liet uitsplitsen naar 0.7% (95%CI 0.4 tot 1.2%) voor de groep zonder risicofactoren en 7% (95%CI4.9 tot 9.9%) voor de groep met ≥ 1 risicofactor. Voor de gehele groep was de CRC gerelateerde overleving 98,3% (95%CI 97.8 tot 98.8%). Uitgesplitst voor de laag risico T1 CRC's was dit 99.9% (95%CI 99.3 tot 100%), en voor pT1 met risicofactoren was dit 95.5% (95%CI 93.7 tot 96.8%). De kans op recidief was beduidend hoger voor rectumcarcinomen dan voor coloncarcinomen (5.8% versus 0.8%). Het tijdspatroon van de recidieven die zich ontwikkelden toonde dat 60% van de recidieven ontstaat in de eerste 3 jaar, gevolgd door een resterende 36% in de volgende 3 jaar. Recidieven na een pT1 CRC ontstaan dus relatief later dan recidieven na stadium II en III. In deze

studie is niet gekeken naar een relatie van de intensiteit van de follow-up en de kans op een lokaal intramuraal recidief dan wel het ontstaan van afstandsmetastasen.

In de meta-analyse van Yeh (2020) is gekeken naar de uitkomst van complementerende chirurgie versus primaire chirurgie in 19,979 patiënten uit 17 studies (Yeh, 2020). De CRC specifieke overleving was 94.8% in de groep met complementerende chirurgie en 96.5% in de groep met primaire chirurgie. In de groep met pT1 met ≥ 1 risicofactoren, werd een lokaal recidief waargenomen in 6.9%, en afstandsmetastasen in 2.8%. Dit is echter niet gecorrigeerd voor colon versus rectum. In dezelfde meta-analyse bleek de kans op afstandmetastasen duidelijk te verschillen tussen rectum en colon (4.3 versus 1.2%). Mogelijk dat het risico voor rectum hoger ligt. In deze studie is niet gekeken naar een relatie van de intensiteit van de follow-up en de kans op een lokaal intramuraal recidief dan wel het ontstaan van afstandsmetastasen.

In een meta-analyse van Nian (2021) werden 4349 patiënten uit vijftien studies bestudeerd. In totaal ontwikkelden 287/2868 (10%) van de pT1 patiënten lymfekliermetastasen, 4.1% kreeg een recidief, en 3.2% kreeg afstandmetastasen (Nian, 2021). De 5-jaars recidiefvrije overleving na chirurgie was 95.9% (95%CI 95.3 tot 96.5%), en verschilde niet tussen complementerende chirurgie en primaire chirurgie. De metastasevrije overleving was 96.8% (95%CI 95.8 tot 97.5%), en ook deze verschilde niet tussen complementerende en primaire chirurgie. De recidieven werden echter niet verder gespecificeerd voor pT1N0 en pT1N1-2 patiënten, en ook niet verder voor colon en rectum. Deze meta-analyse toonde ook aan dat er geen verschil is in post-operatieve mortaliteit en complicaties tussen complementerende en primaire chirurgie. In deze studie is niet gekeken naar een relatie van de intensiteit van de follow-up en de kans op een lokaal intramuraal recdidief dan wel het ontstaan van afstandsmetastasen.

Overwegingen

Follow-up na een lokale excisie van een laag risico T1 rectumcarcinoom

Er zijn verschillende studies die hebben aangetoond dat het 5-jaarsrisico op een lokaal recidief na een laag risico (incl. diepte invasie < 1000µm) pT1 rectumcarcinoom 3 tot 6% betreft (Ikematsu, 2013; Backes, 2017; Cutting, 2018; Dang, 2020; van Oostendorp, 2020). Deze kans is hoger dan voor het coloncarcinoom. Desondanks is de frequentie van het optreden nog steeds laag. Ook bij het laag risico pT1 rectumcarcinoom wordt alleen endoscopische follow-up na 1 en 3 jaar geadviseerd. Om deze reden wordt voor het rectum, in tegenstelling tot het colon, wel zeer diepe submucosale invasie (sm3) meegewogen als risicofactor om intensieve follow-up te adviseren.

Intensieve follow-up van patiënten met een pT1 rectumcarcinoom met een intermediair risico op lymfekliermetastasen en lokaal intramuraal recidief

Er kan gekozen worden voor een strategie voor intensieve follow-up bij patiënt met een intermediar risico (5 tot 10%) op lymfekliermetastasen en lokaal intramuraal recidief (zie Module 6.2).

Dit betreft patiënten met 1 histologische risicofactor (lymf-angioinvasie, hooggradige tumor budding en slechte differentiatie) gecombineerd met een gemiddeld tot hoog operatierisico, en patiënten met een aanvullende lokale littekenexcisie na een R1/Rx verwijderd pT1 CRC zonder histologische risicofactoren. Daarnaast wordt ook de aanwezigheid van alleen zeer diepe submucosale invasie (Sm3) in de bij niet-gesteelde pT1 rectumcarcinomen tot deze intermediaire risicogroep gerekend in verband met een persisterend risico van 3 tot 7% op lymfekliermetastasen en lokaal recidief (Bach, 2009; Ikematsu, 2013; Ichimasa, 2022).

De afweging tussen het risico op een lokaal recidief en de bijbehorende intensieve follow-up en de gevolgen van complementerende chirurgie (operatieve morbiditeit en functionele uitkomsten) moet in iedere patiënt ongeacht het operatierisico worden besproken. Ook bij alle patiënten die na gemeenschappelijk besluitvorming bewust kiezen voor follow-up in plaats van complementerende chirurgie maar wel vitaal genoeg zijn voor chirurgie, kan voor intensieve follow-up worden gekozen.

Uit de meta-analyse van Oostendorp (2021) bleek dat in de groep van rectumcarcinomen met ≥ 1 histologische risicofactoren die alleen worden vervolgd het percentage lokaal intramuraal recidief 13.6% (95%CI 8.0 tot 22.0) betrof, en afstandmetastasen 7.2% (95%CI 3.6 tot 13.9). Hoewel dit niet verder is uitgesplitst tussen het aantal aanwezige histologische risicofactoren, is aannemelijk dat er een groter risico betreft op een lokaal intramuraal recidief en lymfekliermetastasen, en dat late detectie ook een hoger risico geeft op afstandmetastasen (7.2% in de intensieve follow-up groep versus 3.9 tot -5.6% voor complementerende TME dan wel adjuvante chemoradiotherapie). Het lijkt derhalve zinvol de follow-up met endoscopie ter detectie van het lokaal intramuraal recidief te complementeren met beeldvorming welke lymfekliermetastasen kan detecteren. In afwezigheid van een evidence based schema voor de intensieve follow-up, is op basis van de beschikbare literatuur voor stadium II en III, en de bestaande richtlijnen in een Delphi consensus meeting in Nederland, gekozen voor een schema met halfjaarlijks een inspectie van het litteken gedurende de eerste 2 jaar gevolgd door jaarlijks in jaar 3, 4 en 5, met op 12 en 48 maanden een volledige inspectie van het colon op metachrone poliepen of carcinoom. Daarnaast halfjaarlijks een MRI-rectum voor de duur van 2 jaar, gevolgd door jaarlijks voor de totale duur van 5 jaar. Tevens halfjaarlijks poliklinisch contact met CEA bepaling voor de totale duur van 5 jaar. Het huidige schema bevat geen intensieve beeldvorming van de longen, omdat conform de follow-up van stadium II en III het opsporen van afstandsmetastasen in de longen waarschijnlijk geen overlevingswinst biedt. Het verdient de aanbeveling dit schema aan te houden wanneer men kiest voor intensieve follow-up na lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom, zodat landelijke evaluatie op termijn mogelijk is. Indien bij de follow-up wel een lokaal recidief, dan wel lymfekliermetastase wordt waargenomen, dan wordt wel alvorens een resectie te verrichten geadviseerd een volledige oncologische stadiering te verrichten conform richtlijn.

Follow-up na complementerende chirurgie met D2 lymfeklierdissectie van een pT1N0 rectumcarcinoom
Uit de verschillende follow-up studies blijkt het risico op een recidief na oncologische chirurgie van het colon 4-6% (Oostendorp, 2021; Cutting, 2018). Dit is echter niet verder uitgesplitst voor pT1N0 en pT1N1-2 rectumcarcinomen. De kans op afstandsmetastasen bij een T1N0 na TME zonder neo-adjuvante behandeling zijn waarschijnlijk erg laag, en is het zeer de vraag of in die gevallen follow-up met beeldvorming gecombineerd met periodieke bepaling van CEA een effect gaat hebben op de overleving. Om deze reden wordt follow-up met beeldvorming en CEA niet aangeraden na complementerende of primaire TME van een pT1N0 rectumcarcinoom.

Follow-up na complementerende chirurgie met D2 lymfeklierdissectie van een pT1N1-2 rectumcarcinoom
Het hebben van positieve lymfeklieren is geassocieerd met een verhoogd risico op recidief. Alhoewel het risico lager is dan een stadium IIIB, en ook lager dan een stadium II T4N0, wordt toch aangeraden bij deze subspecifieke groep de richtlijn te volgen voor stadium II/III patiënten.

Patiënt met een lokale littekenexcisie zonder recidief na een R1/Rx lokale excisie van een pT1 CRC zonder histologische risicofactoren
Alhoewel vergelijkend retrospectief onderzoek heeft aangetoond dat de strategie met een lokale littekenexcisie na een R1/Rx verwijderde pT1 CRC zonder andere histologische

risicofactoren, een zelfde totale en metastasevrije overleving biedt als complementerende chirurgie, is de bewijsvoering voor de oncologische controle nog matig. In deze studie bleek wel dat een groot gedeelte alsnog histologische risicofactoren had bij een revisie, ondanks dat dit in de originele PA rapportage niet als zodanig werd beschreven, en dat dit sterk was geassocieerd met het optreden van een recidief. In deze studie werden in 9% van de patiënten met een littekenexcisie een recidief gedetecteerd (vooral lymfeklieren). Dit is conform een eerdere waarneming in de SCAPURA studie waarin in 8% lymfekliermetastasen werden aangetoond in de subgroep met R1/Rx verwijderde pT1 CRC zonder histologische risicofactoren. Er is geen bewijs dat de interobserver van de histologische beoordeling sterk is verbeterd in de tijd. Zolang er nog geen prospectieve data zijn, die aantonen dat het risico na tweede onafhankelijke beoordeling van de risicofactoren door een expert patholoog veel lager is dan tot nu toe waargenomen, wordt aangeraden deze mensen te vervolgen met een intensieve follow-up zoals bij patiënten met een pT1 coloncarcinoom met ≥1 histologische risicofactoren

Afzien van follow-up
Follow-up tracht afwijkingen de identificeren waarvan behandeling potentieel de overleving dan wel ziektevrije overleving kan verhogen. Follow-up zal dan ook alleen zinvol zijn als dit wordt gevolgd door een aanvullende behandeling van de metachrone afwijking. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting, die niet in aanmerking komen voor behandeling van het recidief of metastasen, of bij wie follow-up als belastend wordt ervaren kan derhalve ook worden afgezien van follow-up. Het wordt aangeraden de motivatie vast te leggen in het medisch dossier.

Aanbevelingen

Geef uitleg aan de patiënt over de verwachtingen ten aanzien van terugkeer van ziekte, op welke wijze controles die gericht zijn op het vaststellen van terugkeer van ziekte zullen worden uitgevoerd, en welke consequenties afwijkende testuitslagen hebben. Er kan afgezien worden van follow-up op basis van gedeelde besluitvorming.

Verricht de eerste surveillance colonoscopie 1 jaar na de volledige colonoscopie met een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom zonder histologische risicofactoren. Verricht vervolgens na 3 jaar een nieuwe surveillance colonoscopie. Volg hierna de adviezen in de richtlijn surveillance colonoscopie.

Indien wordt gekozen voor intensieve follow-up in plaats van complementerende TME:
- Verricht halfjaarlijks een MRI-rectum en endoscopische inspectie van het litteken voor de duur van 2 jaar, daarna MRI en inspectie litteken jaarlijks tot de totale duur van 5 jaar.
- Bepaal elke 6 maanden de CEA waarde in het serum voor de duur van 5 jaar.
- Combineer de inspectie van het litteken met een complete inspectie van het colon op 1 jaar en daarna 3 jaar.
- Verricht voor de detectie van afstandsmetastasen aanvullend eenmalig een CT-Thorax/abdomen op 12 maanden, en daarna op indicatie.

Verricht in de follow-up na een complementerende of primaire chirurgische resectie van een pT1N0 rectumcarcinoom alleen een volledige colonoscopie na 1, en 3 jaar nadien. Volg hierna de adviezen in de tichtlijn surveillance colonoscopie.
Verricht geen follow-up met CEA en/of beeldvorming.

Vervolg een in opzet curatief behandelde patiënt met een pT1N1-2 rectumcarcinoom conform de richtlijn voor stadium I-III rectumcarcinomen (module 9.3)

Literatuur

Bach, S. P., J. Hill, J. R. Monson, J. N. Simson, L. Lane, A. Merrie, B. Warren, N. J. Mortensen, B. Association of Coloproctology of Great and C. Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (2009). "A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer." Br J Surg 96(3): 280-290.

Backes, Y., S. G. Elias, B. S. Bhoelan, J. N. Groen, J. van Bergeijk, T. C. J. Seerden, H. J. M. Pullens, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, P. D. Siersema, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, N. van Lelyveld, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, G. J. A. Offerhaus, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2017). "The prognostic value of lymph node yield in the earliest stage of colorectal cancer: a multicenter cohort study." BMC Med 15(1): 129.

Benson, A. B., A. P. Venook, M. M. Al-Hawary, M. A. Arain, Y. J. Chen, K. K. Ciombor, S. Cohen, H. S. Cooper, D. Deming, L. Farkas, I. Garrido-Laguna, J. L. Grem, A. Gunn, J. R. Hecht, S. Hoffe, J. Hubbard, S. Hunt, K. L. Johung, N. Kirilcuk, S. Krishnamurthi, W. A. Messersmith, J. Meyerhardt, E. D. Miller, M. F. Mulcahy, S. Nurkin, M. J. Overman, A. Parikh, H. Patel, K. Pedersen, L. Saltz, C. Schneider, D. Shibata, J. M. Skibber, C. T. Sofocleous, E. M. Stoffel, E. Stotsky-Himelfarb, C. G. Willett, K. M. Gregory and L. A. Gurski (2021). "Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." J Natl Compr Canc Netw 19(3): 329-359.

Cutting, J. E., S. E. Hallam, M. G. Thomas and D. E. Messenger (2018). "A systematic review of local excision followed by adjuvant therapy in early rectal cancer: are pT1 tumours the limit?" Colorectal Dis 20(10): 854-863.

Dang, H., N. Dekkers, S. le Cessie, J. E. van Hooft, M. E. van Leerdam, P. P. Oldenburg, L. Flothuis, J. W. Schoones, A. M. J. Langers, J. C. H. Hardwick, J. van der Kraan and J. J. Boonstra (2020). "Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol.

Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rodel, A. Cervantes, D. Arnold and E. G. Committee (2017). "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 28(suppl_4): iv22-iv40.

Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." Int J Clin Oncol 25(1): 1-42.

Hassan, C., P. T. Wysocki, L. Fuccio, T. Seufferlein, M. Dinis-Ribeiro, C. Brandao, J. Regula, L. Frazzoni, M. Pellise, S. Alfieri, E. Dekker, R. Jover, G. Rosati, C. Senore, C. Spada, I. Gralnek, J. M. Dumonceau, J. E. van Hooft, E. van Cutsem and T. Ponchon (2019). "Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline." Endoscopy 51(3): 266-277.

Ichimasa, K., S. E. Kudo, Y. Kouyama, K. Mochizuki, Y. Takashina, M. Misawa, Y. Mori, T. Hayashi, K. Wakamura and H. Miyachi (2022). "Tumor Location as a Prognostic Factor in T1 Colorectal Cancer." J Anus Rectum Colon 6(1): 9-15.

Ikematsu, H., Y. Yoda, T. Matsuda, Y. Yamaguchi, K. Hotta, N. Kobayashi, T. Fujii, Y. Oono, T. Sakamoto, T. Nakajima, M. Takao, T. Shinohara, Y. Murakami, T. Fujimori, K. Kaneko and Y. Saito (2013). "Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers." Gastroenterology 144(3): 551-559; quiz e514.

Nian, J., L. Tao and W. Zhou (2021). "Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis." Int J Colorectal Dis.

Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." Gastrointest Endosc 92(5): 997-1015 e1011.

van Oostendorp, S. E., L. J. H. Smits, Y. Vroom, R. Detering, M. W. Heymans, L. M. G. Moons, P. J. Tanis, E. J. R. de Graaf, C. Cunningham, Q. Denost, M. Kusters and J. B. Tuynman (2020). "Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo)radiation, or no additional treatment." Br J Surg.

Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol 18(12): 2813-2823 e2815.

Evidencetabellen

<u>Samenvattingstabel van bevindingen (gevonden in systematische reviews en meta-analyses)</u>

Summary of findings:

Complete mesorectal excision versus adjuvant (chemo)radiotherapy or no additional treatment after local excision in pT1-2 rectal cancer patients

Patient or population: Patients with pT1-2 rectal cancer after local excision
Setting: Hospital
Bibiliography: Oostendorp (2021)

Outcomes	Type of rectum carcinoma	**Risk in patients with complete mesorectal excision (95% CI)**	**Risk in patients with adjuvant (chemo)radiotherapy (95% CI)**	**Risk in patients with no additional treatment (95% CI)**	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence
Local recurrence	pT1	2.8% (1.2-6.5)	4.8% (2.3-9.8)	9.1% (6.6-9.9)	Total: 4674 (73 studies)	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be different from the estimate of the effect due to indirectness (intervention and comparison do not match the population as defined in the PICO) and heterogeneity
	pT1 – low risk	0	0	6.7% (4.8-9.3)		
	pT1 – high risk	4.1% (1.7-9.4)	3.9% (2.0-7.5)	13.6% (8.0-22.0)		
	pT2	4% (1-13)	14.7% (11.2-19.0)	28.9% (22.3-36.4)		
Distant recurrence	pT1	4.9% (2.4-9.4)	5.0% (3.0-8.3)	3.4% (2.5-4.6)		
	pT1 – low risk	4%	0%	3.2% (2.2-4.7)		
	pT1 – high risk	5.6% (2.5-11.8)	3.9% (1.9-7.5)	7.2% (3.6-13.9)		
	pT2	7% (3-18)	5.8% (2.7-11.9)	6.2% (2.8-13.0)		
Disease-free survival rate (5 year)	pT1	81%	59-100%	67-97%		
	pT2	100%*	58-78%	65-93%		
Overall survival rate (5 year)	pT1	92%	63-98%	65-93%		
	pT2	Not reported	58-93%	30-95%		

*: 3-year survival rate, **CI:** confidence interval

Summary of findings:

Cumulative incidence of recurrence of colorectal cancer after local endoscopic resection of T1

Patient or population: Patients with colorectal cancer (CRC) after local endoscopic resection of T1
Setting: Hospital
Bibiology: Dang (2022)

Outcomes	**Overall incidence (95% CI)**	**Incidence in High-risk patients (95%CI)**	**Incidence in Low-risk patients (95% CI)**	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence
CRC recurrence	3.3% (2.6-4.3)	7.0% (4.9-9.9)	0.7% (0.4-1.2)	Total: 5167 (71 studies)	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect due to indirectness (study population, intervention and comparison do not match the population as defined in the PICO) and heterogeneity
Local recurrence only	1.6% (1.1-2.3)	3.6% (2.4-5.4)	Not available		
Any local recurrence	1.9% (1.3-2.3)	5.0% (3.2-7.6)	Not available		
Any distant recurrence	1.6% (1.1-2.4)	3.5% (1.9-6.1)	Not available		
CRC-related mortality	1.7% (1.2-2.2)	4.5% (3.2-6.3)	0.1% (0.0-0.7)		
CRC-related death among patients with recurrence	40.8%	46.5%	Not available		
Time to recurrence <1 year	22.8%	-	-		
Time to recurrence 1-3 years	36.8%	-	-		
Time to recurrence 3-6 years	36.0%	-	-		
Time to recurrence > 6 years	4.4%	-	-		

CI: confidence interval

Exclusietabel
Niet van toepassing.

Zoekverantwoording
Niet van toepassing.

Module 9.2 Follow-up na lokale behandeling T1 coloncarcinoom

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van follow-up na een lokale excisie een T1 CRC, gebruikmakend van welke modaliteit, met welke frequentie, en met welke duur

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Leidt follow-up met beeldvorming (CT-Abdomen, echo-lever) in combinatie met CEA tot een betere overleving vergeleken met alleen endoscopische surveillance?
2. Wat is de meerwaarde van endoscopsiche surveillance en hoe frequent dient deze plaats te vinden?

Introductie

Na de behandeling van een pT1 coloncarcinoom (complementerende chirurgie, lokale excisie alleen) dient follow-up plaats te vinden ter detectie van een potentieel recidief carcinoom en van metachrone poliepen of colorectaal carcinoom. De frequentie van de follow-up en de keuze voor specifieke diagnostische testen zoals beeldvorming, CEA en/of colonoscopie hangen af van het risico op een lokaal recidief en/of lymfekliermetastasen. Het doel is vroegtijdige opsporing van het lokaal recidief en/of lymfekliermetastasen teneinde curatieve behandeling mogelijk te maken. Na een lokale excisie ontstaan er 5 scenarios. Dit betreft de follow-up van een R0 verwijderd pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren (laag risico T1 CRC), de follow-up van een R0 lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom met een of meer histologische risicofactoren, Follow-up na chirurgie (complementerend of primair) van een pT1N0 coloncarcinoom, follow-up na chirurgie van een pT1N1-2 coloncarcinoom, en follow-up na een aanvullende littekenexcisie van een R1/Rx verwijderd pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren. De follow-up van een T1N1-2 volgt het advies van de Stadium III colorectaal carcinomen in module 9.3, en wordt hier niet verder uitgewerkt.

Zoeken en selecteren

<u>Uitkomstmaten</u>

- Tijd tot detectie recidief.
- Percentage curatief behandeld recidief.
- Kankerspecifieke overleving.
- Afstandsmetastasevrije overleving.
- Totale overleving.

<u>PICO'S</u>

PICO 1

P: patiënt met een pT1 CRC na een lokale excisie in het colon en zonder histologische risicofactoren;

I: endoscopsiche follow-up met beeldvorming;

C: endoscopische follow-up;

O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2

P: patiënt met een pT1 CRC na een lokale excisie in het colon en zonder histologische risicofactoren;

I: intensieve endoscopsiche follow-up;

C: standaard endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 3:
P: patiënt met een pT1 coloncarcinoom na lokale excisie en een of meer histologische risicofactoren;
I: endoscopische follow-up met beeldvorming;
C: endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 4
P: patiënt met een pT1 coloncarcinoom na lokale excisie en ≥1 histologische risicofactoren;
I: intensieve endoscopische follow-up;
C: standaard endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 5
P: patiënt met een lokale littekenexcisie zonder recidief na een R1/Rx lokale excisie van een pT1 CRC zonder histologische risicofactoren;
I: intensieve endoscopische follow-up met beeldvorming;
C: standaard endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De verschillende internationale richtlijnen geven alleen een gespecificeerd advies voor de follow-up van een pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren. Verder geven veel richtlijnen geen specifieke follow-up adviezen specifiek voor pT1 coloncarcinomen.

De ESMO adviseert dat het betreffende follow-up protocol moet worden aangepast aan de specifieke timing en het patroon van het recidief binnen het betreffende scenario (Argiles, 2020). In het geval van een laag risico T1 CRC geeft de ESMO geen specifiek advies. Voor de pT1 CRC met risicofactoren zonder complementerende chirurgie wordt geadviseerd naast een colonoscopie na 6 maanden, ook beeldvorming te verrichten om de lymfekliermetastasen op te sporen. Het schema voor follow-up van CRC's in het algemeen betreft een poliklinisch bezoek gecombineerd met CEA elke 3 tot 6 maanden voor de duur van 3 jaar, gevolgd door 6 tot 12 maanden voor de totale duur van 5 jaar. Colonoscopie na 12, en elke 3 tot 5 jaar conform de richtlijn poliepsurveillance. CT-Thorax-Abdomen elke 6 tot 12 maanden in de eerste 3 jaar bij een hoge kans op recidief.

De JSCCR adviseert bij de follow-up van een pT1 zowel endoscopie, beeldvorming met CT, en tumormarkers te verrichten teneinde lymfekliermetastasen op te sporen voor de totale duur van 5 jaar (Hashiguchi, 2020). Dit betreft een colonoscopie op 12 en 36 maanden, 2-jaarlijks een CT van abdomen en thorax elke ½ jaar gedurende de eerste 3-jaars , en daarna jaarlijks tot een

totale duur van 5 jaar. Met de bepaling van tumormarkers elke 3 maanden in de eerste 3 jaar, gevolgd door elke 6 maanden in jaar 4 en 5.

De ESGE adviseert endoscopie surveillance op 12 maanden en 48 maanden na een lokale excisie van een laag risico T1 CRC, conform de endoscopsiche follow-up na elk ander colorectaal carcinoom (Hassan, 2019). De ESGE doet geen uitspraak voor de follow-up van pT1 met risicofactoren. De follow-up na complementerende chirurgie van een pT1 CRC is conform the richtlijn voor elk ander CRC.

De ASGE geeft geen adviezen voor de follow-up na een lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom (Shaukat, 2020).

De NCCN adviseert een poliklinisch bezoek elke 3 tot 6 maanden in de eerste 2 jaar, gevolgd door halfjaarlijks tot een totaal van 5 jaar. CT-Thorax-Abdomen elke 6 tot 12 maanden voor de totale duur van 5 jaar. Bepaling van CEA elke 3 tot 6 maanden voor 2 jaar, en daarna halfjaarlijks voor de totale duur van 5 jaar. Dit advies betreft ook stadium I (Benson, 2021).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses
In de meta-analyse van Dang (2020) is specifiek gekeken naar de follow-up van 5167 unieke patiënten met een pT1 CRC na lokale excisie die geen complementerende chirurgie hebben ondergaan (Dang, 2020). De gepoolde proportie recidief was 3.3%, welke zich liet uitsplitsen naar 0.7% (95%CI 0.4 tot 1.2%)voor de groep zonder risicofactoren en 7% (95%CI4.9 tot 9.9%) voor de groep met ≥ 1 risicofactor. Voor de gehele groep was de CRC gerelateerde overleving 98,3% (95%CI 97.8 tot 98.8%). Uitgesplitst voor de laag risico T1 CRC's was dit 99.9% (95%CI 99.3 tot 100%), en voor pT1 met risicofactoren was dit 95.5% (95%CI 93.7 tot 96.8%). Het tijdspatroon van de recidieven die zich ontwikkelden toonde dat 60% van de recidieven ontstaat in de eerste 3 jaar, gevolgd door een resterende 36% in de volgende 3 jaar. Recidieven na een pT1 CRC ontstaan dus relatief later dan recidieven na stadium II en III.

In de meta-analyse van Yeh (2020) is gekeken naar de uitkomst van complementerende chirurgie versus primaire chirurgie in 19,979 patiënten uit 17 studies (Yeh, 2020). De CRC specifieke overleving was 94.8% in de groep met complementerende chirurgie en 96.5% in de groep met primaire chirurgie. In de groep met pT1 met ≥ 1 risicofactoren, werd een lokaal recidief waargenomen in 6.9%, en afstandsmetastasen in 2.8%. Dit is echter niet gecorrigeerd voor colon versus rectum. In dezelfde meta-analyse bleek de kans op afstandmetastasen duidelijk te verschillen tussen rectum en colon (4.3 versus 1.2%). Mogelijk dat het risico voor colon lager ligt.

In een meta-analyse van Nian (2021) werden 4349 patiënten uit vijftien studies bestudeerd (Nian, 2021). In totaal hadden 287/ 2868 (10%) van de pT1 patiënten lymfekliermetastasen, 4.1% kreeg een recidief, en 3.2% afstandmetastasen. De 5-jaars recurrence vrije overleving na chirurgie was 95.9% (95%CI 95.3 tot 96.5%), en verschilde niet tussen complementerende chirurgie en primaire chirurgie. De metastasevrije overleving was 96.8% (95%CI 95.8 tot 97.5%), en ook deze verschilde niet tussen complementerende en primaire chirurgie. De recidieven werden echter niet verder gespecificeerd voor pT1N0 en pT1N1-2 patiënten, en ook niet verder voor colon en rectum. Deze meta-analyse toonde ook aan dat er geen verschil is post-operatieve mortaliteit en complicaties tussen complementerende en primaire chirurgie.

Overwegingen

Follow-up na een lokale excisie van een laag risico T1 colon carcinoom

Er zijn verschillende studies die hebben aangetoond dat het 5-jaarsrisico op een lokaal recidief na een laag risico (inclusief diepte invasie < 1000µm) pT1 CRC slechts 0.8 tot 1.7% betreft (Ikematsu, 2013) (Yoshii, 2014; Backes, 2017;Dang, 2020). Voor patiënten met diepe invasie (Sm2-Sm3) zonder andere histologische risicofactoren betreft dit 3 tot 5% variërend van 0.8 tot 2.7% (Ikematsu, 2013; Dang, 2020). in het colon en 4 tot 6% in het rectum (Ikematsu, 2013; Cutting, 2018; van Oostendorp, 2020). Gezien deze lage kans op een lokaal recidief of afstandmetastasen voor pT1 coloncarcinomen, wordt geadviseerd alleen endoscopische follow-up te verrichten conform de colonoscopie surveillance richtlijn, betreffende een colonoscopie op 1 jaar en 3 jaar later, met verder follow-up conform de poliepsurveillance richtlijn van de ESGE (Hassan, 2019). Er wordt niet geadviseerd aanvullende beeldvorming te verrichten in de follow-up of CEA te bepalen.

Intensieve follow-up na een lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom met ≥1 histologische risicofactoren

Er zijn geen goede studies beschikbaar die specifiek hebben gekeken naar de follow-up van een pT1 coloncarcinoom met ≥ 1 histologische risicofactoren. Uit de retrospectieve cohort analyses komt een sterk variërend beeld naar voren waarbij een belangrijk deel van de recidieven reeds is gedetecteerd op basis van klachten of geplande surveillance colonoscopie (Backes, 2017; Dang, 2020; Gijsbers, 2020; van Oostendorp, 2020; Gijsbers, 2022; Tian, 2021). Wanneer wordt gekozen voor een intensieve follow-up in plaats van complementerende chirurgie is het doel lymfekliermetastasen of lokaal intramuraal recidief in een vroeger stadium te detecteren alvorens er afstandmetastasen ontstaan. Het lijkt derhalve zinvol de follow-up te complementeren met beeldvorming welke lymfekliermetastasen kan detecteren. In afwezigheid van een evidence based schema voor de intensieve follow-up, is op basis van de beschikbare literatuur voor stadium II en III, in een Delphi consensus meeting in Nederland, gekozen voor een schema met jaarlijks een inspectie van het litteken, met tevens op 12 en 48 maanden een volledige inspectie van het colon. Jaarlijks een CT-Abdomen, en halfjaarlijks poliklinisch contact met CEA bepaling voor de duur van 5 jaar. Het huidige schema bevat geen intensieve beeldvorming van de longen, omdat conform de follow-up van stadium II en III het opsporen van afstandsmetastasen in de longen waarschijnlijk geen overlevingswinst biedt. Het verdient de aanbeveling dit schema aan te houden wanneer men kiest voor intensieve follow-up na lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom met ≥ 1 histologische risicofactoren, zodat landelijke evaluatie op termijn mogelijk is. Er is een landelijke registratie via de PLCRC. Indien bij de follow-up wel een lokaal recidief, dan wel lymfekliermetastase wordt waargenomen, dan wordt wel alvorens een resectie te verrichten geadviseerd een volledige stadiering te verrichten.

Follow-up na complementerende chirurgie met D2 lymfeklierdissectie van een pT1N0 coloncarcinoom

Uit de verschillende follow-up studies blijkt het risico op een recidief na oncologische chirurgie van het colon 0.8-1.6% (Dang, 2020). Hierbij bleek 40% pT1N0 te zijn na chirurgie (Backes, 2017). Op basis van de IKNL gegevens is de 5-jaars overleving van pT1N0 97 tot 98%. Een intensieve follow-up met colonoscopie, beeldvorming en CEA lijkt derhalve niet zinvol. Wel wordt aangeraden colonoscopie te verrichten op 12 en 48 maanden.

Follow-up na complementerende chirurgie met D2 lymfeklierdissectie van een pT1N1-2 colon carcinoom

Het hebben van positieve lymfeklieren is geassocieerd met een verhoogd risico op recidief. Alhoewel het risico lager is dan een stadium IIIB, en ook lager dan een stadium II T4N0 (Kim, 2015; Chu, 2016; Shimizu, 2021), wordt toch aangeraden bij deze sub-specifieke groep de richtlijn te volgen voor stadium II/III patiënten.

Patiënt met een lokale littekenexcisie zonder recidief na een R1/Rx lokale excisie van een pT1 CRC zonder histologische risicofactoren
Alhoewel vergelijkend retrospectief onderzoek heeft aangetoond dat de strategie met een lokale littekenexcisie na een R1/Rx verwijderde pT1 CRC zonder andere histologische risicofactoren, een zelfde totale en metastasevrije overleving biedt als complementerende chirurgie, is de bewijsvoering voor de oncologische controle nog matig (Gijsbers, 2022). In deze studie bleek wel dat een groot gedeelte alsnog histologische risicofactoren had bij een revisie, ondanks dat dit in de originele PA rapportage niet als zodanig werd beschreven, en dat dit sterk was geassocieerd met het optreden van een recidief (Backes, 2017; Gijsbers, 2022; Smits, 2021). In deze studie werd in 9% van de patiënten met een littekenexcisie een recidief gedetecteerd (vooral lymfeklieren). Dit is conform een eerdere waarneming in de SCAPURA studie waarin in 8% lymfekliermetastasen werden aangetoond in de subgroep met R1/Rx verwijderde pT1 CRC zonder histologische risicofactoren (Gijsbers, 2020). Er is geen bewijs dat de interobserver variatie van de histologische beoordeling sterk is verbetert in de tijd. Zolang er nog geen prospectieve data zijn, die aantonen dat het risico na tweede onafhankelijke beoordeling van de risicofactoren door een expert patholoog veel lager is dan tot nu toe waargenomen, wordt aangeraden deze mensen te vervolgen met een intensieve follow-up zoals bij patiënten met een pT1 coloncarcinoom met ≥ 1 histologische risicofactoren. Het wordt geadviseerd patiënten in deze strategie te volgen in het kader van de LOCAL studie.

Afzien van follow-up
Follow-up tracht afwijkingen de identificeren waarvan behandeling potentieel de overleving dan wel ziektevrije overleving kan verhogen. Follow-up zal dan ook alleen zinvol zijn als dit wordt gevolgd door een aanvullende behandeling van de metachrone afwijking. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting, die niet in aanmerking komen voor behandeling van het recidief of metastasen, of bij wie follow-up als belastend wordt ervaren kan derhalve ook worden afgezien van follow-up. Het wordt aangeraden de motivatie vast te leggen in het medisch dossier.

Aanbevelingen

Geef uitleg aan de patiënt over de verwachtingen ten aanzien van terugkeer van ziekte, op welke wijze controles die gericht zijn op het vaststellen van terugkeer van ziekte zullen worden uitgevoerd, en welke consequenties afwijkende testuitslagen hebben. Er kan afgezien worden van follow-up op basis van gedeelde besluitvorming.

Verricht de eerste surveillance colonoscopie 1 jaar na de volledige colonoscopie met een lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren. Verricht vervolgens na 3 jaar een nieuwe surveillance colonoscopie. Volg hierna de adviezen in de richtlijn surveillance colonoscopie.

Indien wordt gekozen voor intensieve follow-up in plaats van complementerende segmentresectie:

- Verricht jaarlijks een CT-Abdomen, jaarlijks een endoscopie ter inspectie van het litteken, en elke 6 maanden een CEA in het serum voor de duur van 5 jaar in een intensieve follow-up schema na een lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom met ≥ 1 histologische risicofactoren.
- Laat in een intensief follow-up schema een endoscopische litteken controle samengaan met een volledige inspectie van het colon op metachrone afwijkingen op 1 jaar en 3 jaar nadien. Volg hierna de adviezen in de richtlijn colonoscopie surveillance.
- Verricht voor de detectie van afstandsmetastasen eenmalig aanvullend een CT-Thorax op 12 maanden, en hierna op indicatie.

Verricht bij patiënten met een pT1N0 na een oncologische resectie alleen endoscopische follow-up conform pT1 zonder risicofactoren.

Vervolg een in opzet curatief behandelde patiënt met een pT1N1-2 coloncarcinoom conform de richtlijn voor stadium II-III coloncarcinomen (module 9.3).

Literatuur

Argiles, G., J. Tabernero, R. Labianca, D. Hochhauser, R. Salazar, T. Iveson, P. Laurent-Puig, P. Quirke, T. Yoshino, J. Taieb, E. Martinelli, D. Arnold and E. G. Committee (2020). "Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up." Ann Oncol.

Backes, Y., S. G. Elias, B. S. Bhoelan, J. N. Groen, J. van Bergeijk, T. C. J. Seerden, H. J. M. Pullens, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, P. D. Siersema, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, N. van Lelyveld, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, G. J. A. Offerhaus, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2017). "The prognostic value of lymph node yield in the earliest stage of colorectal cancer: a multicenter cohort study." BMC Med 15(1): 129.

Backes, Y., L. M. Moons, M. R. Novelli, J. D. van Bergeijk, J. N. Groen, T. C. Seerden, M. P. Schwartz, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, B. W. Spanier, J. M. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, P. D. Siersema, G. J. Offerhaus, A. N. Milne and M. M. Lacle (2017). "Diagnosis of T1 colorectal cancer in pedunculated polyps in daily clinical practice: a multicenter study." Mod Pathol 30(1): 104-112.

Benson, A. B., A. P. Venook, M. M. Al-Hawary, M. A. Arain, Y. J. Chen, K. K. Ciombor, S. Cohen, H. S. Cooper, D. Deming, L. Farkas, I. Garrido-Laguna, J. L. Grem, A. Gunn, J. R. Hecht, S. Hoffe, J. Hubbard, S. Hunt, K. L. Johung, N. Kirilcuk, S. Krishnamurthi, W. A. Messersmith, J. Meyerhardt, E. D. Miller, M. F. Mulcahy, S. Nurkin, M. J. Overman, A. Parikh, H. Patel, K. Pedersen, L. Saltz, C. Schneider, D. Shibata, J. M. Skibber, C. T. Sofocleous, E. M. Stoffel, E. Stotsky-Himelfarb, C. G. Willett, K. M. Gregory and L. A. Gurski (2021). "Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." J Natl Compr Canc Netw 19(3): 329-359.

Chu, Q. D., M. Zhou, K. L. Medeiros, P. Peddi, M. Kavanaugh and X. C. Wu (2016). "Poor survival in stage IIB/C (T4N0) compared to stage IIIA (T1-2 N1, T1N2a) colon cancer persists even after adjusting for adequate lymph nodes retrieved and receipt of adjuvant chemotherapy." BMC Cancer 16: 460.

Cutting, J. E., S. E. Hallam, M. G. Thomas and D. E. Messenger (2018). "A systematic review of local excision followed by adjuvant therapy in early rectal cancer: are pT1 tumours the limit?" Colorectal Dis 20(10): 854-863.

Dang, H., N. Dekkers, S. le Cessie, J. E. van Hooft, M. E. van Leerdam, P. P. Oldenburg, L. Flothuis, J. W. Schoones, A. M. J. Langers, J. C. H. Hardwick, J. van der Kraan and J. J. Boonstra (2020). "Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol.

Gijsbers, K., W. de Graaf, L. M. G. Moons and F. Ter Borg (2020). "High practice variation in risk stratification, baseline oncological staging, and follow-up strategies for T1 colorectal cancers in the Netherlands." Endosc Int Open 8(9): E1117-E1122.

Gijsbers, K. M., M. M. Lacle, S. G. Elias, Y. Backes, J. H. Bosman, A. M. van Berkel, F. Boersma, J. J. Boonstra, P. R. Bos, P. Dekker, P. D. Didden, J. M. J. Geesing, J. N. Groen, K. J. C. Haasnoot, K. Kessels, A. U. G. van Lent, L. van der Schee, R. W. M. Schrauwen, R. M. Schreuder, M. P. Schwartz, T. J. Seerden, M. Spanier, J. S. Terhaar Sive Droste, J. B. Tuynman, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, E. H. L. van Westreenen, F. H. J. Wolfhagen, F. P. Vleggaar, F. Ter Borg, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2021). "Full-thickness scar resection following R1/Rx excised T1 colorectal cancers as alternative to completion surgery." Am J Gastroenterol.

Gijsbers, K. M., Z. Post, R. W. M. Schrauwen, T. J. Tang, T. M. Bisseling, D. J. Bac, R. P. Veenstra, R. M. Schreuder, L. S. M. Epping Stippel, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, R. M. E. Slangen, N. van Lelyveld, E. M. Witteman, M. van Milligen de Wit, P. Honkoop, Y. Alderlieste, P. J. C. Ter Borg, R. van Roermund, S. Schmittgens, E. Dekker, I. Leeuwenburgh, R. J. J. de Ridder, A. M. Zonneveld, M. Hadithi, M. E. van Leerdam, M. J. Bruno, F. P. Vleggaar, L. M. G. Moons, A. D. Koch and F. Ter Borg (2020). "Low value of second-look endoscopy for detecting residual colorectal cancer after endoscopic removal." Gastrointest Endosc 92(1): 166-172.

Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." Int J Clin Oncol 25(1): 1-42.

Hassan, C., P. T. Wysocki, L. Fuccio, T. Seufferlein, M. Dinis-Ribeiro, C. Brandao, J. Regula, L. Frazzoni, M. Pellise, S. Alfieri, E. Dekker, R. Jover, G. Rosati, C. Senore, C. Spada, I. Gralnek, J. M. Dumonceau, J. E. van Hooft, E. van Cutsem and T. Ponchon (2019). "Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline." Endoscopy 51(3): 266-277.

Ikematsu, H., Y. Yoda, T. Matsuda, Y. Yamaguchi, K. Hotta, N. Kobayashi, T. Fujii, Y. Oono, T. Sakamoto, T. Nakajima, M. Takao, T. Shinohara, Y. Murakami, T. Fujimori, K. Kaneko and Y. Saito (2013). "Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers." Gastroenterology 144(3): 551-559; quiz e514.

Kim, M. J., S. Y. Jeong, S. J. Choi, S. B. Ryoo, J. W. Park, K. J. Park, J. H. Oh, S. B. Kang, H. C. Park, S. C. Heo and J. G. Park (2015). "Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer." Ann Surg Oncol 22(2): 505-512.

Nian, J., L. Tao and W. Zhou (2021). "Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis." Int J Colorectal Dis.

van Oostendorp, S. E., L. J. H. Smits, Y. Vroom, R. Detering, M. W. Heymans, L. M. G. Moons, P. J. Tanis, E. J. R. de Graaf, C. Cunningham, Q. Denost, M. Kusters and J. B. Tuynman (2020). "Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo)radiation, or no additional treatment." Br J Surg.

Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." Gastrointest Endosc 92(5): 997-1015 e1011.

Shimizu, H., Y. Kuriu, T. Arita, J. Kiuchi, Y. Yamamoto, H. Konishi, R. Morimura, A. Shiozaki, H. Ikoma, T. Kubota, H. Fujiwara, K. Okamoto and E. Otsuji (2021). "Staging Paradox and Discrepancy in Adjuvant Chemotherapy in Patients with T4N0, T1-2N1, and T3N1 Colon Cancer." World J Surg 45(5): 1561-1568.

Smits, L. J. H., E. Vink-Borger, G. van Lijnschoten, I. Focke-Snieders, R. S. van der Post, J. B. Tuynman, N. C. T. van Grieken and I. D. Nagtegaal (2021). "Diagnostic variability in the histopathological assessment of advanced colorectal adenomas and early colorectal cancer in a screening population." Histopathology.

Tian, Y., L. Rong and Y. Ma (2021). "Surgical resection after endoscopic resection in patients with T1 colorectal cancer: a meta-analysis." Int J Colorectal Dis 36(3): 457-466.

Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol 18(12): 2813-2823 e2815.

Yoshii, S., M. Nojima, K. Nosho, S. Omori, T. Kusumi, H. Okuda, H. Tsukagoshi, M. Fujita, H. Yamamoto and M. Hosokawa (2014). "Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors." Clin Gastroenterol Hepatol 12(2): 292-302 e293.

Bijlagen bij module 9.2

Evidencetabellen

Samenvattingstabel van bevindingen (gevonden in systematische reviews en meta-analyses)

Summary of findings

Primary endoscopy (with or without surgery) versus Primary surgery in patients with T1 colorectal cancer

Patiënten of populatie: Patients with T1 colorectal cancer
Setting: Hospital
Bibliography: Yeh (2020)

Outcomes	Patients with Primary Endoscopy (with or without surgery)	Patients with Primary Surgery	Effect (95%CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence
Overall survival (5-year)	79.6%	82.1%	HR 1.10 (0.84-1.45)	Total: 19,979 (17 studies)	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect due to indirectness (study population, intervention and comparison do not match as defined in the PICO) and heterogeneity
Recurrence-free survival	96.0%	96.7%	HR 1.28 (0.87-1.88)		
Disease-specific survival	94.8%	96.5%	HR 1.09 (0.67-1.78)		
Overall recurrence	6.6%	8.1%	OR 0.93 (0.57-1.52)		
Local recurrence	Overall: 2.4% High-risk T1 CRC: 6.9% Low-risk T1 CRC: 1.6%	1.0%	OR 2.37 (1.30-4.32)		
Metastatic recurrence	Overall: 2.3% High-risk T1 CRC: 2.8% Low-risk T1 CRC: 1.1%	2.6%	OR 0.64 (0.25-1.63)		

CI: Confidence interval, **HR**: Hazard Ratio, **OR**: Odds Ratio

Summary of findings:

Primary surgery compared to endoscopic resection and secondary surgery for patients with T1 colorectal cancer

Patient or population: Patients with T1 colorectal cancer
Setting: Hospital
Bibliography: Nian (2021)

Outcomes	Overall risk (95% CI)	Risk in patients with endoscopic resection and secondary surgery (95% CI)	Risk in patients with Primary surgery (95% CI)	Effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence
Overall recurrence rate	4.1%	3.6%	4.4%	OR 0.78 (0.56-1.09)	Total: 4349 (15 studies)	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect due to indirectness (study population, intervention and comparison do not match as defined in the PICO) and heterogeneity
Local recurrence rate	1.6%	2.2%	1.3%	OR 1.55 (0.72-3.32)		
Distant metastasis rate	3.2%	3.6%	3.1%	OR 1.05 (0.58-1.90)		
Lymph node metastasis	10%	9%	11%	OR 0.90 (0.69-1.16)		
Overall survival (5 year)				OR 0.86 (0.33-2.25)		

CI: confidence interval, **OR**: Odds Ratio

Exclusietabel
Niet van toepassing.

Zoekverantwoording
Niet van toepassing.