

ONCOHANDBOEK 2004**SECTIE: GASTRO-ENTERO**

1. SLOKDARMCARCINOMA	2
2. MAAGCARCINOMA	2
3. COLORECTAAL CARCINOMA	3
4. PANCREASCARCINOMA	4
5. HEPATOCELLULAIR CARCINOMA	4
6. GALBLAASCARCINOMA	5
7. CHOLANGIOCARCINOMA	5
8. ANAAL CARCINOMA	6
9. DUNDARMCARCINOMA	6
10. GASTRO-INTESTINALE STROMALE TUMOREN	6
11. GASTRO-INTESTINALE CARCINOID TUMOREN	7

1. Slokdarmcarcinoma

1.predisponerende factoren

2.stagering

3.klassificatie

4.anatomopathologie

5.Barrett

6.therapie

6.1.lokaal resectabel slokdarmca

6.1.1 endoscopische behandeling (EMR)

6.1.2 heekundige behandeling

6.1.3 CRT zonder heekunde

6.1.4 CRT + heekunde

6.2.lokaal gevorderd niet resectabel slokdarmca

6.3.CT bij gemetastaseerd slokdarmca

6.4.endoscopische palliatie van slokdarmca

6.5.gastro-esophageale junctietumoren

2. Maagcarcinoma

1.predisponerende factoren

2.stagering

3.anatomopathologie

4.klassificatie

5.therapie

5.1.lokaal resectabel maagca

5.1.1.EMR

5.1.2.Heekunde

5.1.3.Adjuvante CRT

5.1.4.Neoadjuvante

5.2.lokaal niet resectabel maagca

5.3.chemo bij gemetastaseerde ziekte

6.Maltlymfoom

7.Niet Maltlymfoom

3. Colorectaal carcinoma

1.diagnostiek

1.1.colonca

1.2.rectumca

2.stagering

3 anatomopathologie

4.behandeling

4.1.endoscopische mucosale resectie (EMR)

4.2.aanpak maligne colonpoliepen

4.3.niet gemetastaseerd colonca

4.3.1.heelkunde primaire tumor

4.3.2.adjuvante chemotherapie

4.4.niet gemetastaseerd rectumca

4.4.1.lokale heelkundige excisie

4.4.2.totale mesorectumresectie

4.4.3.neo-adjuvante chemoradiotherapie

4.5.gemetastaseerd colorectaal ca

4.5.1.heelkunde

4.5.2.chemotherapie

4.5.3.palliatie

4.6.locoregionaal recidief colorectaal ca

4.7.colorectale stenting

5.screening voor colorectale kanker

6.tumoren van de appendix

4. Pancreascarcinoma

1.stagering preoperatief

2.surveillance bij familiaal pancreasca.

3.TNM-klassificatie

4.anatomopathologie

5.behandeling

5.1.rescabel pancreasca

5.1.1.heelkunde

5.1.2..adjuverende behandeling

5.1.3.neoadjuverende behandeling

5.2.lokaal uitgebreide tumor: RT of CT

5.3.gemetastaseerd pancreasca

5.3.1.chemotherapie

5.3.2.palliatie

5. Hepatocellulair carcinoma

1.stagering

2.anatomopathologie

3.preventie

4.screening

5.diagnose

6.behandeling

6. Galblaascarcinoma

1.etiologische factoren

2.stagering

3.anatomopathologie

4.behandeling

4.1.heelkunde

4.2.adjuvante chemoradiotherapie

4.3.lokaal gevorderde niet resecabele ziekte

4.4.gemetastaseerde ziekte

5.behandeling galblaaspoliepen

7. Cholangiocarcinoma

1.etiologische factoren

2.klassificatie

3.anatomopathologie

4.diagnose

5.behandeling

5.1.heelkunde voor curatie

5.2.adjuvante chemotherapie

5.3.gecombineerde chemoradiotherapie

5.4.palliatieve chemotherapie voor gevorderde ziekte

5.5.palliatieve endoscopische therapie

8. Anaal carcinoma

1.histologische types

2.stagering

3.behandeling

3.1.gelokaliseerd spinocellulair epithelioma van de anus

3.1.1.margo ani

3.1.2.tumor van het anaal kanaal

3.2.gelokaliseerd adenocarcinoma van het anaal kanaal

3.3.gemetastaseerde ziekte

3.4.salvage therapie

3.5.anorectaal melanoom

3.6.M.Paget

9. Dundarmcarcinoma

1.histologische types

2.stagering

3.behandeling

3.1.adenoca

3.2.sarcoom

3.3.lymfoom

3.4.carcinoid

3.5.metastase

10. Gastro-intestinale stromale tumoren

1.differentiatie GIST-andere mesenchymale tumoren

2.differentiatie benigne-maligne

3.behandeling

3.1.slokdarm

3.2.maag

3.3.dundarm

3.4.colon en rectum

3.5.meta's or advanced

11. Gastro-intestinale carcinoid tumoren

1.klassificatie en lokalisatie

2.diagnostiek

3.stagering

4.prognose

5.therapie gelokaliseerde tumor

5.1.appendix

5.2.dundarm

5.3.rectum

5.4.maag

5.5.colon

6.therapie gemetastaseerde tumor

7.carcinoid syndroom

8.carcinoid hart

NO :

N1 : 1-3 regionale (mediastinaal en perigastrisch, niet coeliacaal , niet cervicaal) positief

N1a: 1-3 lymfeklieren

N1b: 4-7 lymfeklieren

N1c: > 7 lymfeklieren

MX: geen uitspraak over meta's op afstand

MO :

M1 : meta's op afstand

Tumor bovenste derde: 18-24 cm

M1a: meta's in TC

M1b: andere meta's

Tumor middenste derde: 24-32 cm

M1a: niet bestaand

M1b: non-regionale lymfeklieren en / of andere meta's

Tumor onderste derde: 32-40 cm

M1a: meta's in cervicale klieren

M1b: metas elders

Stadium I : T1NOMO	5-jaarsoverleving:	80%
Stadium IIa : T2-3NOMO		50-65%
Stadium IIb : T1-2N1M0		30%
Stadium III : T3N1M0 of T4alleNMO		20% (uitz: diafragmainvasie)
Stadium IV : alle T4 alleN M1		5% (IVa met M1a; IVb met M1b)

Japanese society of gastroenterological endoscopy (JSGE):onderverdeling mucosaal en submucosaal carcinoma

m1: intra-epitheliaal carcinoma, of met twijfelachtige invasie in lamina propria

m2: invasie in lamina propria

m3: infiltratie in muscularis mucosa

sm1: infiltratie bovenste derde submucosa

sm2: infiltratie middenste derde submucosa

sm3: infiltratie onderste derde submucosa

m1 en m2 geen lymfatische invasie (kandidaten voor curatieve EMR)

m3 en sm1 10-15% nodale meta's

sm2-sm3: 40% nodale meta's

1.4 Anatomopathologie

Precursorletsels squameus carcinoma.

De dysplasielletsels werden meestal onderverdeeld in lichte dysplasie met lichte dysplasie in het onderste derde van het epitheel. De matige dysplasie toont dysplasie in het laatste 2/3 van het epitheel en zware dysplasie tot dysplasie in het bovenste derde.

Het carcinoma in situ toont neoplastische veranderingen in de ganse dikte van het epitheel. De belangrijkste differentiële diagnose van deze dysplastische letsels is het reactieve squameuze epitheel. Dit reactionele epitheel kan behoorlijk wat atypieën vertonen. Ook bipten uit het bestraald gebied kunnen zeer sterke atypieën vertonen tengevolge van bestraling en in sommige gevallen is het soms niet uit te maken of het hier al of niet om echte dysplasie gaat en zijn aanvullende bipten wenselijk.

Soms kan er uitbreiding zijn van atypische cellen in het omliggend epitheel vaak in de nabijheid van een invasief squameus carcinoma.

1. Squameus carcinoma :

Ook dit wordt onderverdeeld in goed gedifferentieerd, matig gedifferentieerd en weinig gedifferentieerd subtype.

Weinig gedifferentieerde carcinomen worden best met een mucuskleuring gekleurd om het onderscheid te kunnen maken met een weinig gedifferentieerd adenocarcinoom.

Voor een overtuigend carcinoma dient er uiteraard invasie in het stroma aantoonbaar te zijn. Zo niet is er eerder sprake van een carcinoma in situ. Invasiviteit is soms moeilijk aantoonbaar op kleine en ietwat vernepen bipten. Ook dient gelet op het feit dat squameuze dysplasie soms zich kan uitbreiden in de mucosale en submucosale klieren van de oesofagus zonder echte invasie.

En tenslotte dient ook de pseudo-epitheliomateuze hyperplasie uitgesloten daar dit soms bijzonder grillig in groei is bijvoorbeeld boven een onderliggende granulaire celtumor of thv. de randen van een chronische erosie of ulceratie.

Zeker wanneer dergelijke pseudo-epitheliomateuze hyperplasie tangentieel is aangesneden, kunnen forse reactieve epitheliale veranderingen verkeerdelijk invasieve strengen van een carcinoma suggereren.

Net zoals bij dysplasie dient er steeds bij voorafgaande radiotherapie en chemotherapie opgepast reactionele cellen tengevolge van irradiatie verkeerdelijk te nemen voor residuele kankercellen. Wanneer het gaat om atypische stromale cellen kan immunohistochemie voor cytokeratine het onderscheid maken.

De gradering goed, matig of weinig gedifferentieerd squameus carcinoma lijkt niet overtuigend gecorreleerd met de prognose.

2. Spindle-cell-carcinoma :

Bij deze tumor welke macroscopisch vaak eerder polypoid is, is er meestal wel ergens een squameus carcinoma of squameuze dysplasie terug te vinden naast een overwegend spoelcellige neoplasie. Met immunohistochemie en cytokeratinekleuring is deze spoelcellige component vaak focaal positief doch in de slokdarm, zoals overigens in spoelcellige carcinomata van andere lokalisaties is er soms geen cytokeratine immuunhistochemisch aan te tonen.

Of deze spoelcellige carcinomata een betere prognose hebben is niet duidelijk temeer daar deze polypoide tumoren vaak vrij oppervlakkig groeien en derhalve vaak een lagere TNM-stagering hebben.

3 Basaloid squameus carcinoma :

Wanneer kleine epitheloïde cellen met weinig cytoplasma solied en soms cribriform groeien, al of niet met een comedo-achtige centrale necrose en met palissadering van de tumorale cellen aan de randen van de celnesten dient het basaloid squameus carcinoma overwogen. Dit is een zeer agressieve tumor met belangrijke lymfevatinvastie en lymfekliermetastasen. De differentiële diagnose dient gemaakt met het adenoid cystic carcinoom welke een minder agressieve tumor is met een langdurig verloop en met slechts later metastasen. Immunohistochemie kan soms niet het verhoopte onderscheid brengen.

4. Adenosquameus carcinoma :

Dit carcinoma toont een mengeling van zowel squameuze differentiatie als klierdifferentiatie.

5. Verruceus carcinoma :

Dit is meestal een traag groeiende tumor en is vrij zeldzaam. Het uitzicht is dit van een verruceus carcinoma zoals we dit vaker zien in de bovenste respiratoire tractus en vrouwelijke genitalia.

6. Adenocarcinoma :

Gezien de belangrijke toename van het aantal adenocarcinomata in de distale slokdarm en de gastro-oesofagale junctie is het adenocarcinoma in de westerse wereld soms frequenter dan het squameuze carcinoma van de slokdarm. Het merendeel van de adenocarcinomata ontstaat in een Barrett oesofagus.

Het merendeel van de studies denkt dat enkel de Barrett mucosa van het incomplete intestinale metaplasietype aanleiding geeft tot het adenocarcinoom.

De precursorletsels van het adenocarcinoom in Barrettmucosa worden, net zoals bij de precursorletsels van het squameuze carcinoma vaak onderverdeeld in drie graden van dysplasie, licht, matig en zwaar.

Andere classificaties houden het tweedelig stelsel aan waar matige en zware dysplasie verenigd wordt in hooggradige dysplasie en de lichte dysplasie in laaggradige dysplasie.

Dit kan eenvoudiger lijken doch men riskeert een matige dysplasie te snel te rekenen bij hooggradige dysplasie met mogelijks oesofagectomie.

Dysplastische letsels van Barrett welke een onregelmatige mucosale massa vormen zijn vaak reeds geassocieerd met een invasief carcinoom.

De gradering van dysplasie is gebaseerd op zowel cytologische als architecturale atypieën. Hoewel er heel wat literatuur hierover bestaat kan het in de praktijk soms moeilijk zijn om een hooggradige dysplasie te onderscheiden van een matige dysplasie of zelfs van een reactioneel letsel.

Voor de reactionele atypie bij beschadigd weefsel en bij aanwezigheid van sterke inflammatie mag zeker niet overgediagnosticeerd worden. Ook kleine vernepen bipten of bipten die tangentieel zijn aangesneden zeker wanneer er een nucleaire pseudostratificatie is, kunnen de patholoog kopzorgen geven. Daarenboven is het voldoende gekend uit de literatuur en uit de eigen praktijk dat er interobserver en zelfs intra-observer variatie is bij het graderen van dysplasie.

Daarom wordt er steeds bij zware dysplasie van de slokdarm en zeker bij Barrettdysplasie steeds door een twee à vier pathologen overleg gepleegd.

Immunohistochemie voor P53 en ook Ki-67 is nuttig in de algehele beoordeling hoewel er geen uitsluitsels hiermede kunnen gemaakt worden.

Het adenocarcinoma wordt in subtypes onderverdeeld zoals bij het adenocarcinoma van de maag.

Pitfalls bij bipten zijn ook dysplastische letsels welke door een vroegere ulceratie omgeven zijn door fibrose en soms ook reeds door een regenererend oppervlakkig squameus epitheel bedekt zijn. Dit kan zorgen voor overdiagnose van invasief adenocarcinoma enkel te wijten aan deze soort van pseudoregressie van dysplastisch Barrettepitheel. Dergelijke letsels zullen meer en meer gezien worden bij fotodynamische therapie en laserbehandeling van Barretletsels.

Net zoals bij het squameuze carcinoma kunnen ook hier resectiestukken van een adenocarcinoma voorafgaandelijk behandeld door chemotherapie en radiotherapie ongewone regressie vertonen en cytologische reactionele atypieën in stroma en in epitheel.

7. Kleincellig carcinoma :

Gezien het kleincellig carcinoma zeer zeldzaam is thv. de slokdarm dient men bij een kleincellig ongedifferentieerd carcinoma steeds een nabijgelegen kleincellig ongedifferentieerd bronchuscarcinoma uit te sluiten.

8. Maligne melanoma :

Gezien ook hier deze tumor zeldzaam is, dient men eerst te denken aan een metastase van een maligne melanoma. Wanneer er een pleomorfe en deels spoelcellige ongedifferentieerde tumor gevonden wordt thv. de slokdarm kan men via immunohistochemie (S100 en HMB45) zeer gemakkelijk het maligne melanoma uitsluiten of bevestigen.

1.5 BARETT (uptodate, uegw 2003)

Wie screenen: blanke, >40 jaar, symptomen >5 jaar

Evolutie naar carcinoom : 0,5% per jaar (8000/j – 140000 colonca in US)

Adenoca in Barrett:	asymptotisch :	5 jaar overleving 80%
	symptomatisch	5 jaar overleving 20%

SURVEILLANCE

Na heling van de inflammatie : 4 kwadrant bipten om de 2 cm
 chromo-endoscopie blijft controversieel
 gebruik van biomarkers (P53, DNA afwijkingen bij flowcytometrie) nog niet gerechtvaardigd voor routine

Indien geen dysplasie : controle met bipten om de 2-3 jaar

Indien dysplasie: controle APO elders

LGD: controle na 6 maand (evtl na hoge dosis PPI)

MGD: controle na 3 maand (evl. na hoge dosis PPI)

HGD: vermoedelijk best heelkunde

PDT en ablatieve therapie (laser en APC) zijn experimenteel

eventueel intensieve follow-up (om de 3 maanden) , tot intramucosaal

ca en dan EMR

1.6 Therapie

1.6.1. Lokaal resecebel slokdarmcarcinoom

Er zijn meerdere therapeutische opties: geen evidence based consensus

1.6.1.1 ENDOSCOPISCHE MUCOSALE RESECTIE SLOKDARMCA (uptodate2003; uegw 2003, Berghman en Neuhaus)

indicaties

T1m, <2 cm, unifokaal, goed gedifferentieerd (spino) of bij minder fitte patient met short Barrett (adeno)

procedure

antibiotica bij risicopatienten

periferie markeren, moeten aanwezig zijn in resectiestuk

Liften met fysiologisch + adrenaline (eventueel dextrose 50%)

complete lifting (> 50 ml) is noodzakelijk

ER-CAP gebruiken

specimen fixeren met pinnen voor APO

Diep sectievlak positief: R/ Heelkunde

Laterale sectievlakken positief: R/ ablatieve therapie (APC) en follow-up

Submucosale infiltratie: R/ Heelkunde overwegen

complicaties

perforatie: 3-7%

bloeding 5-10%

strictuur vooral bij circulaire resecties

outcome

indien unifokaal(spino): 5 jaarsoverleving 85-95%, in japanse reeksen geen verschil indien EMR of heelkunde

Indien multifokaal (vb:BARRETT): Tot 30 % metachrone letsels na 3 jaar follow-up

1.6.1.1.HEELKUNDIGE BEHANDELING

Principes van slokdarmresectie:

Slokdarmcarcinoom verspreidt zich longitudinaal via de submucosale lymfevaten, een exact preoperatief beeld van uitgebreidheid van de tumor is dan ook belangrijk om de kans op positieve resectiemarges te verkleinen.

Skinner et al advoceren een marge van **10 cm** (in vivo, cave dit is niet na fixatie in formol!).

In squameuse carcinomen zijn er drie frequente presentaties:

- a) een solitaire kanker.
- b) Multifocaal.
- c) Intramuraal vasculaire verspreiding.

Vooraf in b en c is er een verhoogde kans op positieve marges.

40% bij marges van 4 cm en nog 17% bij 10 cm.

10 cm is echter vaak utopisch, zeker in beide richtingen? Bij slokdarmletsels van 5,5 cm zou men hiermee meer dan de normale slokdarm lengte moeten reseceren!!

Proximaal is het belangrijker om stembanden te bewaren dan om een “negatieve” 10 cm marge te nemen. *Algemeen wordt aangenomen dat een resectiemarge <4 cm een recidief percentage heeft van 15%.* Als men dit via thoracotomie niet kan bereiken moet men ernstig overwegen een totale oesophacotomie uit te voeren met een cervicale fase.

Bij infiltratie van de maag cardia is een uitgebreide sleeversectie van de kleine curvatuur en de fundus nodig om negatieve marges te bekomen.

Hoewel, autopsiestudies tonen dat patiënten met microscopisch positieve marges vaak sterven aan tumor op andere lokalisatie vooraleer er lokaal recidief ontstaat.

Besluit: ideale resectiemarge is 10 cm, indien niet haalbaar, minstens 4 cm.

Resectie van klierstations:

De uitgebreidheid van lymfeklierresecties bij slokdarmresecties blijft een *controversieel* onderwerp. Er zijn een aantal patiënten die men curatief kan behandelen met uitgebreide chirurgie, deze selectie blijft de grootste uitdaging voor de preoperatieve staging. (Endoecho).

One-field lymph node dissection : diafragma, linker en rechter cardia, kleine curvatuur, gastrica sinistra, coeliacus, hepatica communis en arteria splenica.

Two-field dissection : Para-aortische klieren en langs de ductus thoracicus, de linker en rechter hilaire klieren, de para-oesophagale, de tracheale bifurcatie en de rechter paratracheale klieren.

Three-field dissection: Bovenstaande plus de brachiocephale, de diep laterale en externe cervicale klieren en de lymfeklieren langs de rechter en linker recurrens.

Een standaard slokdarmresectie moet minimum een “one field dissection” inhouden.

Er is een uitgebreide discussie en geen eenduidigheid met betrekking tot de uitgebreidheid : curatie met uitgebreide dissectie voor distale slokdarmtumoren lijkt niet gerechtvaardigd, uitgebreide dissectie heeft natuurlijk een betere finale histologische staging.

1.6.1.3.GECOMBINEERDE CHEMO-RADIOThERAPIE ZONDER HEELKUNDE

Voor niet-heelkundig behandelde patiënten heeft chemo-radiotherapie een overlevingsvoordeel tov radiotherapie alleen.

Schema: 4 cycli platinol-5FU (week 1, 4, 7 en 10), radiotherapie 50.4 Gy = 28 x 1.8 Gy.

1.6.1.4.PREOPERATIEVE CHEMORADIOThERAPIE GEVOLGD DOOR HEELKUNDE

6 gerandomiseerde studies preop. chemo-radiotherapie gevolgd door heelkunde werd vergeleken met heelkunde alleen: slechts 1 studie met overlevingsvoordeel

meta-analyse: 9 studies: preop. chemoradiotherapie gevolgd door heelkunde vs heelkunde alleen

geen voordeel qua overleving met preop. chemo-radiotherapie als analyse beperkt wordt tot de studies met gecombineerde chemo-radiotherapie (en niet de studies met sekventiële therapie): voordeel qua 3jaars overleving. Selectie van patiënten voor pre-op. chemo-radiotherapie: niet goed bestudeerd. Uit een studie waarbij alle patiënten echo-endoscopie kregen: hoewel niet gerandomiseerd suggereren de resultaten: bij cT2: heelkunde alleen overwegen, bij >cT2 of cN+: preop. chemoradiotherapie overwegen

anderzijds wordt het voordeel van aanvullende heelkunde na chemo-radiotherapie in vraag gesteld. In 2 recente gerandomiseerde studies kon geen betere overleving worden aangetoond met aanvullende heelkunde. Betere lokale controle met aanvullende heelkunde (minder behoefte aan herhaalde dilataties of slokdarmstents) maar gelijke mediane overleving en 2-3 jaars overleving.

Conclusies

- voor cT1-T3 tumoren zonder evidentie voor M1: PDQ guidelines: heelkunde of chemo-radiotherapie gevolgd door heelkunde. De identificatie van patiënten die het meest voordeel hebben met preoperatieve therapie is nog aan het evolueren maar patiënten met cN+ of >cT2 hebben meest kans op voordeel.
- in 2 recente gerandomiseerde studies wordt geen overlevingsvoordeel aangetoond van aanvullende heelkunde na chemo-radiotherapie zodat bij cN+ of > cT2 gecombineerde chemo-radiotherapie zonder aanvullende heelkunde ook een verantwoorde optie is.

Onze houding

voor cN+ of >cT2: chemoradiotherapie zonder heelkunde, voor kleinere tumoren: primair heelkunde.

voor slokdarmcarcinoom in cervicaal deel: chemoradiotherapie voor gelijk welke lokale staging (heelkunde vereist immers totale lango-pharyngectomie en overleving is equivalent na CRT)

1.6.2. Lokaal gevorderd niet-resecabel slokdarmcarcinoom

Het niet-resecabel of inoperabel slokdarmcarcinoom omvat een heterogene groep van patiënten: lokaal niet resecabele tumor, metastasen op afstand, medische conditie waardoor te hoog operatief risico en weigering tot heekunde.

Weinig patiënten bereiken een duurzame remissie. De doelstelling is verbetering van de kwaliteit van leven door het behouden van de mogelijkheid tot slikken.

De lokale therapeutische interventies omvatten:

- palliatieve heekunde
- radiotherapie met of zonder chemotherapie
- brachytherapie
- slokdarmdilatatatie
- slokdarmstent
- fotodynamische therapie
- laser ablatie
- chemische ablatie

1.6.3. Chemotherapie bij het gemetastaseerd slokdarmcarcinoom

Er bestaat geen specifiek éénduidig standaardschema bij gemetastaseerde ziekte

Combinatie therapie: Cisplatin en 5-FU: één van de meest gebruikte schema's. Andere combinatie schema's: ECF, cisplatin-taxol, cisplatin-CPT-11, cisplatin-etoposide, cisplatin-navelbine, cisplatin-bleomycine +/- vindesine

Monotherapie: responskans ongeveer 20%. Mitomycine, 5FU, cisplatin, taxol, taxotere, CPT-11, navelbine, vindesine, ...

Combinatieschema meestal wat hogere respons kans, maar wel toxischer en gezien kortdurende responsen geen impact op overleving tov monotherapie.

Voorstel:

- bij goede algemene conditie: cisplatin-5FU + evtl RT ter lokale controle
- bij zwakke conditie: monotherapie of palliatieve zorg

1.6.4. Endoscopische palliatie van slokdarmcarcinoma

Indicaties: dysfagie en aspiratie

- | | |
|--------|----------------------------------------------------|
| indien | belangrijke klachten vóór chemoradiotherapie (CRT) |
| | falen van CRT |
| | recidief na CRT |
| | slechte kandidaten voor CRT |

armamentarium

dilatatie: moet herhaald worden

laser: duur, moet herhaald worden

alcoholinjectie: goedkoop, moet herhaald, niet veilig

EMR en PDT vooral voor T1-tumoren

STENTING IS EERSTE KEUZE (metallic expandable stents)

vroegtijdige complicaties: 20-30%: aspiratiepneumonie, thoracale pijn, perforatie, bloeding en koorts

laattijdige complicaties : 30-40 % :bloeding, fistelvorming, reflux, stentmigratie, voedselimpactie en tumordoor- en overgroei: kan veelal verholpen worden met nieuwe stent.

Wel duur maar solidariteitsfonds betaalt veelal terug.

1.6.5.. behandeling van tumoren van de Gastro-esofageale junctie

Siewert-klassificatie

type1: distaal slokdarmca, meestal Barrett, prognostisch beter.

type2: cardiacarcinoom: 1 cm boven de Z-lijn tot 2 cm eronder, meestal maagca, zelden Barrett (globletcells)

type3: proximaal maagca

WHO 2000 klassificatie

distaal slokdarmca: volledig boven de Z-lijn

GEJ tumor: overgrijpend op de Z-lijn

proximaal maagca: volledig onder de Z-lijn

2. MAAGCARCINOMA

2.1 Predisponerende factoren

- Adenomateuze poliepen alsook hyperplastische poliepen (>1.5cm)
- Gastrectomie (BII)
- Ziekte van Menetrier
- Aplastische anemie
- Hypo-gamma-globulinemie
- Atrofische gastritis; auto-immune gastritis; megaloblastische anemie
- Intestinale metaplasie type
- Helicobacter pylori positieve gastritis
- familiale vormen: jonge patienten, diffuus type ca, geassocieerd met colonca en lobulair borstklierca (E-cadherine mutaties)

2.2 Stagering preoperatief

Biologie CEA + CA19.9

Endoscopie + biopten

RX -thorax

Echo / CT abdomen + klein bekken

Echo-endoscopie: bepaling TN stadium; niet routinematig; nuttig bij zeer oppervlakkige letsels; onderzoek maagplooien; twijfel T4; proximale maagtumoren om submucosale infiltratie in de slokdarm uit te sluiten.

Laparoscopie: opsporen peritoneale meta's indien M0 bij niet invasieve onderzoeken

Indien RT wordt gepland postoperatief: bellen dr. Van Uytsel ter uitvoering RX maag in bestralingshouding.

2.3. Anatomopathologie

Carcinomata van maag-antrum, maag-corpus en -fundus worden meestal ingedeeld in twee grote types van adenocarcinomata : het intestinale type en het diffuse type. Er kunnen ook tussenvormen zijn of vormen van overlapping tussenbeide.

Bij carcinomata van de gastro-oesofagale junctie is het soms onduidelijk of het om een slokdarm- of een maagcarcinoom gaat. Indien meer dan 50% van deze carcinomata de slokdarm inneemt dan wordt deze tumor het best als een slokdarmcarcinoom beschouwd en omgekeerd wanneer meer dan 50% van de tumor onder de gastro-oesofagale junctie gelegen is, wordt hij best geklasseerd als een maagcarcinoom. Wanneer 50% van de gastro-oesofagale tumor slokdarm en maag inneemt dan wordt het best de knoop doorgelakt door het histologische type. Wanneer de tumor ongedifferentieerd, squameus of kleincellig is, wordt hij best geklasseerd bij de oesofagale carcinomata en wanneer de tumor een adenocarcinoom is, wordt hij best geklasseerd bij de maagcarcinomata. Wanneer er een Barrett oesofagus met intestinale metaplasie aanwezig is en de tumor een adenocarcinoom is en ook 50% in de slokdarm aanwezig is en 50% in de maag wordt de tumor ook best gerangschikt bij de slokdarmcarcinomata.

De diagnose van maagcarcinomata wordt meestal gesteld op een endoscopische biopsie. Daarom is het belangrijk dat meerdere biopten genomen worden, minstens vier tot zes biopten en deze biopten dienen van goede kwaliteit te zijn. Daar het maagcarcinoom soms uitgebreider is dan endoscopisch lijkt, kan ook overwogen worden multipale biopten te nemen als een soort mapping om de uitgebreidheid van het letsel vast te stellen.

Early gastric cancer.

Deze worden onderverdeeld in een intramucosaal type waar de invasie beperkt is tot de lamina propria en een submucosaal type. Endoscopisch en macroscopisch worden er meerdere types gemaakt doch dit is prognostisch van minder belang. De prognose na chirurgie is uitstekend zo ook de vijfjaarsoverleving van 70 à 95%. Toch kunnen intramucosale carcinomata lymfekliermetastasen tonen in 0 à 4%.

Paradoxaal voor early gastric cancer zijn tubulaire carcinomata prognostisch slechter dan het zegelringcelcarcinoma. Wellicht omdat het tubulaire carcinoma wanneer het uitzaait, dit eerder doet via de bloedbaan terwijl het zegelringcelcarcinoma dit eerder doet via lymfatische invasie.

Het early gastric cancer toont dezelfde histologie als het gevorderde carcinoma. De intestinale adenocarcinomata kunnen onderverdeeld worden in een tubulair, tubulopapillair en pylorocardiaal adenocarcinoma. Daarnaast zijn er ook de mucineuze adenocarcinomata, het weinig gedifferentieerd en het ongedifferentieerd carcinoma.

De goed gedifferentieerde adenocarcinomata zijn meestal geassocieerd met intestinale metaplasie en komen bij eerder oudere bevolking voor terwijl het weinig gedifferentieerde en het zegelringcelcarcinoma niet gepaard zijn met intestinale metaplasie en bij een jonge bevolking vastgesteld worden.

Gevorderd maagadenocarcinoom.

Het zegelringcelcarcinoma of linitis plastica is vaak een meer diffuus infiltrerend carcinoma wat meerdere delen van de maag kan innemen en meestal gepaard gaat met een uitgesproken desmoplastische reactie met sterke verdikking van de maagwand. Soms is er enkel een mucosale ulceratie te zien en kan dit verkeerdelijk geïnterpreteerd worden als een chronisch peptisch ulcus.

Niettegenstaande er meerdere subtypes macroscopisch beschreven zijn, is, met uitzondering van het diffuus infiltrerend zegelringcelcarcinoma er prognostisch weinig betekenis te hechten aan het macroscopisch uitzicht van het adenocarcinoma.

Adenocarcinomata kunnen bijgemengd zijn met een wisselende hoeveelheid endocriene klieren en soms Panethcellen. Soms kunnen ze gepaard gaan met submucosale cysten zeker wanneer er voorafgaandelijk een partiële gastrectomie gebeurd is. Dit kan zelfs microscopisch problemen geven voor de diepte van de invasie.

Grosso modo onderscheidt men een vier types bij het gevorderde maagadenocarcinoma. Het tubulaire, het papillaire, het mucineuze en het zegelringceltype. Andere zeldzame types zijn o.a. het medullaire maagcarcinoma met een overvloedige lymfoplasmocyttaire infiltratie en een ietwat betere prognose, het adenocarcinoma met rhabdoïde kenmerken, het adenosquameus en squameus celcarcinoma van de maag, het ongedifferentieerde carcinoma enz..... Vooral het laatste kan soms moeilijk onderscheiden worden op de routinekleuringen van een lymfoma. Met immuunhistochemisch merkers is dit probleem vaak zeer gemakkelijk op te lossen.

Het adenocarcinoma van de cardia.

Het cardiacarcinoma welke tegenwoordig meer dan 1/3 van de maagcarcinomen inneemt heeft blijkbaar een andere oorsprong dan de maagcarcinomata van corpus en antrum. Microscopisch is dit type adenocarcinoma niet te onderscheiden van de meer klassieke maagcarcinomata. Het neemt wel in frequentie toe. Het lijkt eerder verwant aan het adenocarcinoma van de slokdarm en is daarom meer voorkomend in een eerder jongere bevolking (gemiddelde leeftijd 65 jaar). Komt driemaal meer voor bij mannen in vergelijking met vrouwen en is vaak gepaard met een hiatus herniae en slokdarmreflux.

Een zegelringcelcarcinooma komt ook minder voor. Er is ook een duidelijke correlatie met alcohol en tabak.

Dit carcinooma kan zich ook uitbreiden naar de slokdarm vaak submucosaal en positieve proximale snedevlakken bij chirurgisch ingrijpen zijn geen zeldzaamheid.

Pitfalls anatomopathologisch.

Kleine vernepen bipten kunnen ernstige problemen geven bij de interpretatie.

Ook zijn sommige tumorale cellen bijzonder goed gedifferentieerd en bij moeilijke interpretatie dient het biopt dieper gesneden te worden eventueel met aanvullende kleuringen indien mogelijk. Vooral kleine infiltraten met zegelringcellen kunnen gemakkelijk gemist worden daar ze soms kunnen verward worden met histiocyten en mucifagen. Ook lipidbeladen macrofagen of xanthelasmata kunnen soms verkeerd geïnterpreteerd worden als zegelringcellen.

Zoals reeds gezegd kunnen weinig gedifferentieerde carcinoomata soms fel gelijken op grootcellig diffuus lymfoma doch ook hier kunnen diepere sneden en aanvullende kleuringen met eventueel immunohistochemie de oplossing brengen.

Metastasen in maag zijn relatief zeldzaam doch kunnen voor problemen zorgen. Gekend zijn vooral de metastasen van borstcarcinooma (lobulair carcinooma) en maligne melanoma.

Ook degeneratieve goedaardige letsels vergezeld van erosies of ulceraties kunnen soms merkwaardige bizarre cellen genereren welke een ongedifferentieerd carcinooma kunnen nabootsen. Hier dient gelet te worden op de intense vermenging met granulatiweefsel en de progressieve overgang naar nabijgelegen normaal weefsel. Vaak zijn er ook opvallend weinig mitosen in deze histologisch bijzonder verontrustende letsels.

Vaak zijn carcinoomata van de maag microscopisch verder infiltrerend dan macroscopisch wordt vermoed. Vooral naar het proximale snedevlak kan de tumor zich abnormaal ver uitbreiden en zijn peroperatoire vriescoupees een grote hulp of voorafgaandelijk kan mapping van de maag een oplossing brengen. Vaak breiden de letsels zich submucosaal en in lymfespleten ver uit.

Naar distaal toe stopt de tumor meestal vrij abrupt thv. de pyloorsfincter doch microscopisch kan er soms verrassende uitbreiding zijn submucosaal doch ook subserosaal via lymfespleten tot een stuk in het duodenum en zelfs in het duodenaal circumferentieel snedevlak.

Enkele prognostische overwegingen.

De belangrijkste prognostische factor van het maagadenocarcinooma is terug te vinden in de TNM-classificatie. De diepte van de invasie, de resectieranden en de regionale lymfeklieren dienen nauwkeurig onderzocht.

Overleving is vrijwel nihil indien tumor wordt aangetroffen thv. de resectieranden.

De positieve lymfeklieren en ook het aantal lymfeklieren bepaalt ook zeer sterk de prognose.

De diameter van de tumor is meestal gecorreleerd met de TNM. Lymfevatinvasie is mede prognostisch bepalend. Veneuze bloedvatinvasie komt minder voor doch is ongetwijfeld aanwezig gezien maagcarcinoomata ook hematogeen zich kunnen uitbreiden. Ook tumorlokatie en perineurale invasie bepalen mee de prognose.

Met uitzondering van het zegelringcelcarcinooma welke steeds weinig gedifferentieerd is, kunnen maagcarcinoomata onderverdeeld worden in goed, matig en weinig gedifferentieerd of zelfs ongedifferentieerd carcinoom.

Een goed gedifferentieerd adenocarcinooma toont in meer dan 95% van de tumor klierbuizen.

Een matig gedifferentieerd carcinooma toont klierbuizen in 50 à 95%.

Een weinig gedifferentieerd adenocarcinoma heeft klierbuizen tussen 5 en 50% van het weefsel en ongedifferentieerde carcinomata tonen minder dan 5% klierbuizen.

Maagcarcinomata kunnen onderverdeeld worden, zoals reeds gezegd, in een diffuus en een intestinaal adenocarcinoma of tussenvormen. Ze kunnen ook onderverdeeld worden naar gelang het infiltrerend karakter of het expansief groeiende karakter.

Toch is het niet zeker dat deze histologische indeling in verschillende types van adenocarcinomata wanneer ze echt stuk voor stuk vergeleken worden met hun TNM-classificatie in de maag enig belang heeft. Wel heeft het zegelringcelcarcinoma een meer directe uitbreiding ook al door de uitbreiding langsheen lymfespleten. De meer gedifferentieerde adenocarcinomata hebben een meer expansieve groei en hebben ietwat meer vasculaire ingroei.

Enkele bemerkingen bij TNM 2002:

De T2 wordt verder onderverdeeld in T2a met invasie in de muscularis propria en een T2b met invasie tot in de subserosa.

Metastatische noduli in het vetweefsel rondom de maag zonder duidelijk vooraf bestaand residueel lymfeklierweefsel, worden beschouwd als regionale lymfekliermetastasen maar noduli ingeplant op het peritoneaal bekleedend weefsel worden beschouwd als metastasen op afstand.

Maagadenocarcinomata kunnen doorheen de muscularis propria invaderen tot diep in het omliggend vet en tot diep in de aangrenzende ligamenten of omentale vetweefsels zonder perforatie van het visceraal peritoneum. Toch worden deze tumoren nog als T2 beschouwd, dit in tegenstelling met het coloncarcinoma waar invasie van de adventitia als een pT3 beschouwd wordt.

Ook wanneer er perforatie is van dit visceraal peritoneum wordt de tumor als T3 geklasseerd, ook weer in tegenstelling met het coloncarcinoma waar dit als een pT4 geklasseerd wordt.. Intramuraal uitbreidingen in slokdarm of duodenum worden geklasseerd volgens de diepste invasie van deze lokalisaties of van de maag zelf.

De prognose van het proximale maagadenocarcinoom is minder goed dan het distale adenocarcinoom.

De histologische gradering heeft een prognostisch belang doch ook serumtiters als CEA en CA19.9 hebben hun belang.

Moleculair biologisch :

Tumorale intra-epitheliale lymfocyten in een maagcarcinoma met meer dan 100 lymfocyten per 10 HP lijkt meer gecorreleerd met microsatelliet instabiliteit HMLH1. Deze tumoren lijken ook gecorreleerd met een oudere bevolking, een lage graad van histologie, een lagere TNM, duidelijker intestinaal type van adenocarcinoma en lijkt tezelfdertijd ook meer gecorreleerd met het expansief groeiende carcinoom en kan gepaard gaan met EBV-positiviteit.

Neuro-endocriene maagtumoren, mesenchymale maagtumoren en lymfoproliferatieve aandoening van de maag worden hier niet besproken.

2.4 TNM klassificatie(AJCC)

T1s: ca in situ (beperkt tot de mucosa zonder invasie van de lamina propria)

TO : geen tumor in operatiestuk

T1 : ca tot in lamina propria of in submucosa

T2 : ca tot in muscularis propria of serosa

T2a : tumor tot in de muscularis propria

T2b : tumor tot in de subserosa

T3 : ca door de serosa (visceraal peritoneum zonder invasie in omliggende organen)

T4 : ca tot in omgevend orgaan

NO :

N1 : 1-6 positieve klieren perigastrisch

N2 : 7-15 positieve klieren perigastrisch

N3 : >15 positieve klieren perigastrisch

MO :

M1 : meta's op afstand

Stadium O	TisNOMO		
Stadium IA	T1NOMO	5-jaarsoverleving:	78%
Stadium IB	T1N1MO of T2NOMO		58%
Stadium II	T1N2MO of T2N1MO of T3NOMO		34%
Stadium IIIA	T2N2MO of T3N1MO of T4NOMO		20%
Stadium IIIB	T3N2MO		8%
Stadium IV	T1-3N3M0 of T4N1-3MO of alleTalleNM1		7%

2.5 Behandeling

2.5.1 Resectabel maagcarcinooma

2.5.1.1 EMR voor early gastric cancer (update, ugw 2003, Berghman en Neuhaus; Gastrointestinal endoscopy 2003)

classificatie (Japanese Society for Gastroenterological Endoscopy)

Type I: polypoid of protuberant

Ip: pedunculated

Ips/sp: subpedunculated

Is: sessile

Type II: is flat

IIa: superficial elevated

IIb flat

IIc flat depressed

Type III for ulcerated

Type IV for lateral spreading tumor

Indicaties

Type I en IIa lesion < 2 cm

IIb en IIc < 1 cm

intestinaal type goed of matig gedifferentieerd beperkt tot de mucosa zonder veneuze of lymfevatinvastie

procedure en complicaties(cfr. slokdarm)

outcome

is functie van het laterale sectievlak indien alle andere criteria strict worden opgevolgd: tumorvrije rand van 2 mm lijkt belangrijk: geen recidief indien alle criteria OK, 16 % recidief indien tumorvrije rand < 2mm

meta-analyse (JSGE) 1852 patienten in Japan: complete resectie bij hoger vermelde criteria was mogelijk in 74%.

2.5.1.2Heelkunde

1 DE UITGEBREIDHEID VAN DE GASTRECTOMIE :

Dit is afhankelijk van de uitgebreidheid van de kanker en de vereiste resektiemarge.

Een totale gastrectomie kan vermeden worden als er een **vrije marge van 5 cm** bestaat vanaf de palpeerbare tumorgrens.

Bij serosa penetratie wordt die marge **6 cm**.

Serosa negatieve carcinomen vooral in de geriatrische populatie of bij hoog risico patiënten kunnen verwijderd worden met een beperkte resectie.

TYPE van gastrectomie:

1. Carcinoom in het distale derde:

Subtotale gastrectomie (80%) met resectie van het eerste deel van het duodenum.

Totale gastrectomie voor grote tumoren of met submucosale infiltratie (linitis) tot op 7 cm van de slokdarm.

2.Middelste derde: totale gastrectomie

3 Proximale derde: totale gastrectomie

4 cardia

Als er een adequate proximale marge kan bekomen worden wordt de voorkeur gegeven aan een totale gastrectomie met excissie van de crurale spieren in de hiatus en transhiatale resectie van de lage mediastinale lymfeklieren. (alternatief cfr hoofdstukje slokdarmtumoren).

5. Bij uitgebreide carcinomen T4

Een uitgebreide gastrectomie is gerechtvaardigd met wegname van omgevende organen (milt,pancreas,colontransversum) indien er kans is op langdurige palliatie.

Voorwaarde : geen peritoneale M+.

Vooraf voor jongere patiënten.

2 LYMFELIERUITRUIMING:

De Japanesen beschrijven 16 stations.

- 1 rechts cardiaal
- 2 links cardiaal
- 3 aan de kleine curvatuur
- 4 aan de groote curvatuur:
 - 4sa korte miltvaten
 - 4sb li gastroepiploica
 - 4d rechter gastroepiploica.
- 5 suprapylorische
- 6 infrapylorische
- 7 li arteria gastrica
- 8 aan de art hepatica communis.
- 9 arteria coeliaca
- 10 milthilus
- 11 aan de milt arterie
- 12 in het hepatoduodenaal ligament.
- 13 posterieur van het pancreas.
- 14 aan de basis van de mesenterica superior.
- 15 aan de art colica media
- 16 para-aortische klieren.

(110 Laag thoracaal paraoesophagale)

(111 diafragma klieren).

De JRSCGC database toont enkel een vijf jaar survival benefit bij verwijdering van stations 1 tot 12.

Verwijdering van stations 13 tot 16 leidt tot een hogere morbiditeit en mortaliteit.

Definities van lymfeklieruitruiming:

- N1 perigastrische letsel nabij de primaire tumor.
- N2 Perigastrische klieren op afstand en de klieren rond de 4 maag arteries.
- N3 Klieren buiten de normale maagplexussen

Nomenclatuur van maagresekties gebruikt in de literatuur:

- D1 Beperkte lymfadenectomie ; alle N1 klieren.
- D2 Systematische lymfadenectomie : alle N1 en N2 klieren .
- D3 Uitgebreide lymfadenectomie ; alle N3 stations.

In het Westen blijkt een D1 resectie te volstaan ,een D2 resectie is de uitzondering op de regel.

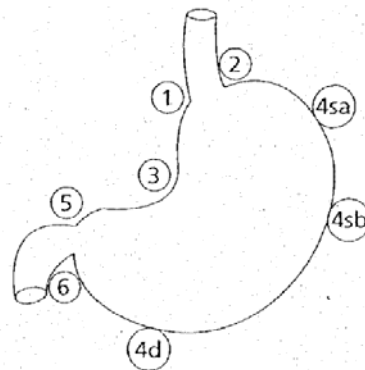
Figure 3.1
Location of primary gastric cancer.



Lymph node group	Location of tumour			
	AMC, MAC, MCA, CMA	A, AM	M, MA, MC	C, CM
N1	1,2,3,4,5,6	3,4,5,6	1,3,4,5,6(2MC)	1,2,3,4s
N2	7,8,9,10,11	1,7,8,9	2,7,8,9,10,11	4d,5,6, 7,8,9,10,11
N3	12,13,14,110,111	2,10,11,12,13,14	12,13,14	12,13,14,110,111

Table 3.3 Lymph node groups in relation to site of gastric cancer

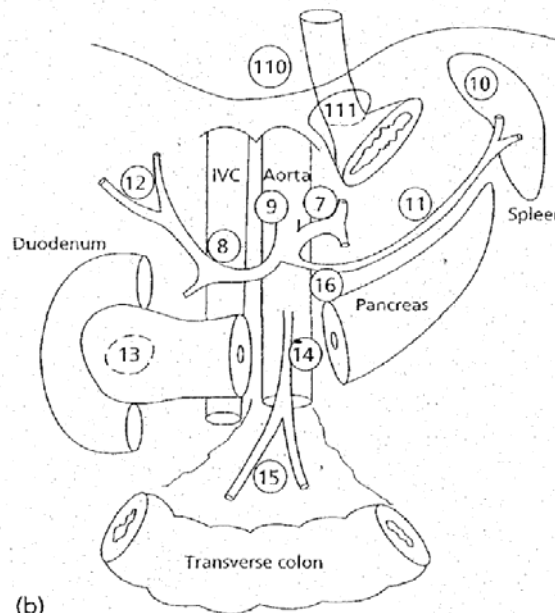
Figure 3.2
(a) Perigastric lymph nodes; (b) extra-gastric lymph nodes.



Key:

- 1 = right cardiac
- 2 = left cardiac
- 3 = lesser curvature
- 4 = greater curvature:
 - sa = short gastric
 - sb = left gastroepiploic
 - d = right gastroepiploic
- 5 = suprapyloric
- 6 = subpyloric

(a)



Key:

- 7 = left gastric artery
- 8 = common hepatic artery
- 9 = coeliac axis
- 10 = splenic hilum
- 11 = splenic artery
- 12 = hepatoduodenal artery
- 13 = retropancreatic
- 14 = root of mesentery
- 15 = middle colic artery
- 16 = para-aortic
- 110 = paraoesophageal
- 111 = diaphragm

(b)

3 SPLENECTOMIE

Splenectomie vergroot de frequentie van septische en thromboembolische complicaties na gastrectomie.

De enige indicatie is directe miltinvasie of invasie in de pancreasstaart.

Uitruiming van station 10 (milthilus) enkel bij kankers in de proximale maag, de grote curvatuur of de fundus en dit enkel vanaf T3 tumoren. (= D2 resectie).

Voor T1 en T2 zijn er geen harde wetenschappelijke gegevens.

Let wel: bij uitruiming van milt- en/of leverhilus best clips plaatsen.

Natuurlijk kan de milt verwijderd worden omwille van chirurgisch-technische redenen.

4 DISTALE PANCREASRESEKTIE:

Enkel bij directe invasie in de pancreasstaart bij jonge mensen.

De 5 jaarsoverleving stijgt met slechts 2% en dit is lager dan het % van de perioperatieve mortaliteit bij distale pancreatectomie.

5 BEPERKTE RESEKTIES :

Enkel in de hoog geriatrische patient of de patient met ernstige comorbiditeit: Wigresectie of een partiele gastrectomie met of zonder lymfeklierdissectie.

2.5.1.3 Adjuvante gecombineerde chemo-radiotherapie

is standaard in V.S. maar in Europa nog niet algemeen aanvaard als standaardindicatie:

Inclusie:

Stadium IB, II, IIIA/B, en IV (tot T4N2M0) adenocarcinoom van de maag en de gastro-oesofageale junctie. Geen N3 of M+.

- heerkunde: "en bloc" resectie van de volledige tumor vereist

Radical subtotale of totale gastrectomie met omentobursectomie en lymfeklierdissectie

Bij R0-resectie is het standaardtherapie; bij R1-resectie, wordt het bij voorkeur gegeven maar nog geen studies.

PS : 0-1 of KI > 70-80 %

Exclusie:

M1 ziekte waaronder ascites, peritoneale metastasen, lever metastasen of extra-abdominale metastasen.

Ziekterecidief

Therapieschema:

> start behandeling: 4 tot 7 weken postoperatief

> DEEL 1: chemotherapie voor radiotherapie:

één kuur : 5-FU 425 mg/m² iv bolus op d 1 tem 5 , rescuvolin 20 mg/m² iv bolus juist voor 5-FU.

> DEEL 2: gelijktijdige chemo-radiotherapie:

OF

vanaf D29 (4 weken na start eerste kuur 5FU/LV)
als WBC > 4000, bloedpl > 100.000, dagelijks > 1500 Kcal inname, algemene
conditie goed,
45 Gy in dagelijkse fracties van 1.8 Gy, 5dagen/week ged. 5 weken
bestralingsveld: to the entire preoperative location of the stomach plus
perigastric tumor extension and draining lymph nodes.
(gelijktijdige chemo: 5-FU 400 mg/m² iv bolus voorafgegaan door rescuvolin
20 mg/m² op d1 tem 4 tijdens de eerste week van de radiotherapie)
(gelijktijdige chemo: 5-FU 400 mg/m² iv bolus voorafgegaan door rescuvolin
20 mg/m² op d1 tem 3 tijdens de vijfde week van de radiotherapie)

OF

Als een alternatief gebruiken de huidige gerandomiseerde studies 5-FU in
continu infuus aan een dosis van 200 mg/m²/dag tijdens de bestraling! Dit heeft
onze voorkeur.(cfr. nieuwe trials)

> DEEL 3: chemotherapie na radiotherapie

2 cycli 5FU/rescuvolin
start: 28 tot 35 dagen na einde van de radiotherapie
eerste cyclus: 5-FU 425 mg/m² iv bolus op d 1 tem 5 , rescuvolin 20 mg/m² iv
bolus juist voor 5-FU.
tweede cyclus: D29 (4 weken na eerste): idem 5FU/rescuvolin d1 tem 5

Follow-up:

Alle patiënten worden opgevolgd:

jaar 1 tem 3: q 3-4 maand

jaar 4 - 5: q 6 maand

daarna: jaarlijks

2.5.1.4 Neoadjuvante therapie

Neo-adjuvante chemotherapie: momenteel nog geen overlevingswinst aangetoond in
gerandomiseerd onderzoek

Neo-adjuvante chemo-radiotherapie: gerandomiseerd onderzoek is nodig om de
veelbelovende faze II data te bevestigen.

2.5.2 Lokaal niet-resecabel maagcarcinoom (T4,M1)

Doelstelling: controle van lokale symptomen zoals bloeding, pijn, nausea en obstructie.
Rekening houden met de prognose van de patiënt om een te hoog risico op morbiditeit,
mortaliteit en langdurige hospitalisaties te vermijden bij deze met een korte levensexpectantie.

Opties:

heelkunde: bij geselecteerde patiënten kan de mediane overleving toenemen dmv een palliatieve resectie. De criteria voor selectie liggen niet vast maar vooral patiënten met ziekte beperkt tot de maag of de lokale klieren hebben een overlevingsvoordeel.

radiotherapie: heeft een rol in de controle van pijn, bloeding en obstructie. Voor palliatie van obstructie is dikwijls een dosis van meer dan 40 Gy nodig. Dit kan gepaard gaan met beduidende toxiciteit. Controle van bloeding daarentegen lukt dikwijls met een lagere dosis zonder significante toxiciteit.

endoscopische lasertherapie: palliatie van dysfagie mogelijk bij obstruerende tumoren in 75 tot 93% van de patiënten.

endoscopische stentplaatsing: kan een rol spelen in de palliatie van patiënten met distale obstruerende tumoren.

preoperatieve chemotherapie en chemo-radiotherapie: geen standaardtherapie, verder onderzoek nodig.

2.5.3 Chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte

ECF is een standaardbehandeling

minder actief: ELF, Fami, FAMTX

bij oudere of zwakkere patiënten: 5FU-LV

nieuwere schema's bevatten taxanes, CPT-11 of oxaliplatin

2.6. Maltlymfoom van de maag

BEHOORT TOT

Marginale zone lymfomen

- Extraodaal marginale zone B-cell lymfoom van het type MALT (vb maag:)

▪ Diagnostische criteria:

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-NHL is een groep maligne lymphomen primair uitgaande van lymphoïde plaques submucosaal gelegen. Dit zijn in principe **extra-nodale** lymphomen van maagdarmkanaal, longen, mamma, speekselklieren, traanklieren etc.

MALT-lymphomen worden gerekend tot de "extranodale marginale zone lymphomen" in de WHO classificatie. Veel voorkomende localisaties zijn:

-MALT-NHL van de maag is frequent gerelateerd aan antigene stimulatie, m.n.

Helicobacter Pylori. Behandeling van de infectie leidt vaak tot regressie van de lymfoom-infiltratie. Alvorens antibiotische therapie te starten, dient gedissemineerde ziekte te zijn uitgesloten (m.n. regionale klieren en milt).

MALT-NHL van speekselklieren, soms geassocieerd aan auto-immune ziekte (M. Sjögren)

De meerderheid van de MALT-NHL presenteert zich als stadium I/II. De behandeling is identiek aan andere vormen van nodale/extranodale NHL. Een uitzondering is MALT-NHL van de maag stadium I+II, dat behandeld wordt met H.Pylori eradicaatie.

Extraodaal marginale zone B-cell lymfoom van het MALT-type in de maag:

▪ **Gemodificeerde Ann Arbor klassificatie volgens Musshoff**

Stadium

- I_E Aantasting van één of meerdere plaatsen langs de GI tractus zonder klier aantasting
- II_E Aantasting van één of meerdere plaatsen langs de GI tractus met aantasting van de regionale klieren doch zonder extra-abdominale localisaties

Aanpassing van Musshoff

- III_E: enkel aantasting van aanpalende klieren
 II_{2E}: aantasting van regionale, niet aanpalende klieren
- III_E Gelocaliseerde aantasting van de GI tractus met een bijkomende klier aantasting aan de andere kant van het diafragma
- IV Aantasting van één of meerdere extra-ganglionnaire organen met of zonder bijkomende aantasting van een geassocieerd klierstation

▪ **Diagnostiek**

- Gastroscopie:
 - HP diagnostiek: 2 bipten uit antrum en corpus voor APO; 1 bipt uit antrum en corpus voor HP-kweek
 - NHL diagnostiek: multipele **verse** bipten uit afwijkende gebieden, alsook uit antrum, corpus en fundus (APO, PCR, immunologie, karyotype)
- Zo mogelijk echo-endoscopie (uitbreiding in maagwand en regionale lymfeklieren)
- Bij negatieve diagnostiek op HP (PA en kweek): HP serologie
- NKO onderzoek, CT thorax en abdomen, beenmerg

▪ **Behandeling**

- Maag I en HP+ (bij diagnose of recidief): Eradicatie van *Helicobacter pylori* (overleg gastroenterologie)(bij recidief ander schema)
- Maag I en HP- (PCR + t(11;18) (primair of bij recidief): RT, leukeran, CVP
- Overige Maag I, II-IV (primair of bij recidief): wait and see, RT,(chirurgie), leukeran, CVP
- Nadien eventueel therapie type laaggradige lymfomen: Leukeran (/Medrol), CVP, CHOP, interferon, Mabthera (voor deze indicatie niet geregistreerd en terugbetaald)
- Involved field radiotherapie

▪ **Follow-up**

- Re-gastroscopie om effect HP-eradicatie vast te stellen; indien niet geeradiceerd: tweede lijnsschema

- Minimaal twee maal per jaar endoscopische follow-up met multiële bipten en (zo mogelijk) echo-endoscopie. Respons kan traag zijn (6-12 maanden)
- HP-positief lcaal recidief: reinductie met antibiotica
- HP-negatief recidief: locale radiotherapie, Leukeran of CVP

- **Extraodaal marginale zone B-cell lymfoom van het MALT-type, overige localisaties**

- 13% heeft meerdere MALT-localisaties, 16% heeft locoregionale of gedissemineerde nodale localisaties.
- Vaak indolent, ook bij meerdere MALT localisaties; IPI heeft prognostische waarde.
- Behandelingsopties: “wait and see”, radiotherapie (stadium I evtl chirurgie), Leukeran, CVP, bij hoge IPI: CHOP

2.7 Niet Maltlymfoom: zie klapper hemato

3. COLORECTAAL CARCINOOM

3.1 Diagnostiek:

3.1.1.bij colontumoren

labo: cofo, ionogram, nierfunctie, levertests, PTT, CEA

RX thorax,

echografie / CT abdomen

totale coloscopie: biopsies nodig indien macroscopisch atypisch

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

3.1.2.bij rectumtumoren

Labo: cofo, nierfunctie, levertests, PTT en CEA

RX thorax, CT thorax enkel bij verdachte RX

echo/ CT abdomen-klein bekken

NMR kleine bekken : Dr.Crevits (laterale marge).

Colonoscopie met biopsies

echo-endoscopie: rigiede probe indien < 8cm, flexiebele probe indien > 8 cm (T,N)

onderzoek en rectoscopie door chirurg (vóór de CRT)

PET: wanneer metastasectomie wordt overwogen of ter evaluatie van lokaal recidief (dd radiofibrose)

Noot definitie rectum:

<= 15 cm van de margo ani tot de onderrand van de tumor gemeten met de rigiede rectoscoop in knie-ellebooghouding

3.2 Staging(AJCC)

Tis: ca in situ;

intra-epitheliaal: tot en met invasie in basale membraan

intramucosaal: invasie in lamina propria

T1: tumor tot in submucosa

T2: tumor tot in muscularis propria

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

T4 tumor in omgevende organen of structuren en/of perforereert visceraal peritoneum

N0

N1: meta's in 1-3 noduli

N2: meta's in 4 of meer noduli

M0

M1: meta's op afstand

Stadium 0: TisN0M0

Stadium I: T1-2N0M0

Stadium IIA: T3N0M0

Stadium IIB: T4N0M0

Stadium IIIA: T1-2N1M0

Stadium IIIB:	T3-4N1M0
Stadium IIIC:	alleTN2M0
Stadium IV:	allTalleNM1

3.3. Anatomopathologie

Macroscopie :

Verschillende macroscopische types zijn beschreven.

Belangrijk is dat de colorectale adenocarcinomata goed begrensd zijn en microscopisch meestal niet verder invaderen dan de macroscopische randen. Uitzondering hierop zijn diffuus infiltrerende carcinomata, sommige met klassiek uitzicht doch vaak met een component van linitis plastica. Deze tumoren zijn zeldzaam en hooguit vormen ze 1% van het carcinomabestand van het colon.

Bij doorsnijden toont een tumor meestal het vervaagd patroon van de verschillende lagen van de darmwand welke enkel goed te onderscheiden zijn aan de rand van de tumor. Een macroscopische goede inspectie kan meestal een vrij goede inschatting maken van de diepte van de invasie welke uiteraard nog dient bevestigd te worden door microscopie.

Aangrenzende organen kunnen rechtstreeks geïnvadeerd worden door de tumor of via een intratumorale inflammatoire fistel.

Histologie :

Meer dan 80% van de colorectale adenocarcinomata zijn goed tot matig gedifferentieerd.

Goed gedifferentieerde adenocarcinomata vormen hooguit 10 à 20%.

Ongeveer een 10% zijn weinig gedifferentieerd, solied groeiend zonder duidelijke acinaire structuren of zijn van het zegelringceltype. Ook het pleomorfe of giant cell carcinoma en medullaire carcinoma hoort hierbij.

De tumorranden kunnen histologisch goed begrensd zijn, expansief groeiend of meer sprieterig infiltratief. Deze laatste hebben in multivariant analyses een slechtere prognose. Lymfevatinvasie correleert goed met aantasting van lymfeklieren.

Er is meestal een progressieve toename van histologische gradering in de diepere weefsels zodat een oppervlakkig biopt niet steeds borg staat voor de gradering in de diepere lagen.

Neuro-endocriene cellen worden aangetroffen in 1/5 tot 1/3 van de tumoren.

Mucineus of colloid adenocarcinoma

Deze tumor produceert een overvloedige hoeveelheid extracellulaire mucus en dit treft men aan in 10 à 20% van de colorectale kankers.

Volgens de WHO moet bij een colloidcarcinoma 50% of meer van het volume uit mucus bestaan. Tumoren met een beduidende hoeveelheid zegelringcellen vallen niet onder dit subtype.

Mucineuze carcinomata komen meer voor bij jongere patiënten en vaker bij HNPCC. Ze komen meestal voor proximaal in het colon of thv. het rectosigmoid. Soms vindt men bovenliggend de resten van een villeus adenoom. Ook bij de colloidcarcinomata kan men een gradering maken van goed tot matig of weinig gedifferentieerd al naar gelang er veel of weinig mucus is in vergelijking met het aantal tumorcellen.

In multivariantanalyses is het mucineuze adenocarcinoom prognostisch gelijk aan de andere adenocarcinomata van het colon.

Zegelringcelcarcinoma

Ongeveer 1% van de colorectale carcinomata zijn zegelringcelcarcinomata. Ze komen ook meestal voor bij jongere patiënten, vaak bij IBD. In de multivariant analyses hebben ze een identische of een wat slechtere prognose dan de klassieke adenocarcinomata. Ze komen ook meer voor bij HNPCC. Ze dienen onderscheiden te worden van een metastase van het zegelringcelcarcinoma van de maag en van het lobulaire borstkliercarcinoom.

Medullair carcinoma

Dit komt meestal voor bij vrouwen en meestal in het rechter colon. Ze hebben meestal een belangrijke hoeveelheid intratumorale en peritumorale lymfocyten en komen ook vaker voor bij het HNPCC. Het zijn meestal ook jongere patiënten.

Adenosquameus en squameus carcinoom

Deze lijken een slechtere prognose te hebben.

Kleincellig ongedifferentieerd carcinoma

Hooguit 2% van de colorectale tumoren vallen in deze groep. Soms is er een voorafbestaand adenoma of goed gedifferentieerd oppervlakkig adenocarcinoma en dit in ongeveer één op twee.

Carcinoiden en adenocarcinoiden

Adenocarcinoiden tonen een mengeling van mucusproducerende exocriene cellen en endocriene elementen, gerangschikt meestal in een vrij geordend patroon.

TNM-classificatie en prognostische factoren.

Twee stagerende classificaties zijn het best gekend

De gemodificeerde Dukesclassificatie volgens Astler en Coller en de TNM.

Astler en Coller

A:: tumor beperkt tot de mucosa

B1 : tumor invaderend in de muscularis propria

B2 : tumor invaderend doorheen de muscularis propria tot in de adventitia.

C1 : B1-tumoren doch met positieve regionale lymfeklieren.

C2 : B2-tumoren met positieve regionale lymfeklieren.

Enkele bemerkingen in verband met de TNM 2002, vooral met betrekking tot de pT3 onderverdeling in de TNM-classificatie (of B2 onderverdeling in de Astler-Coller-classificatie)De pT3 is voorlopig in de TNM niet onderverdeeld.

Een subclassificatie tussen een kleine of diepinfiltrerende pT3 en een grote of diep infiltrerende pT3 van colonca dringt zich echter op.

Een colonca met beginnende micro-invasie in de adventitia van 1 mm is prognostisch niet gelijk aan een pT3 van pakweg 15 mm invasie. Vaak wordt dit probleem opgelost doordat bij dgl grote invasie in de adventitia er een positieve lymfeklier wordt gevonden. Maar dit is niet altijd het geval.

In het nieuwe WHO-boek over intestinale tumoren vermeldt men bij de prognostische factoren dat de diepte van de invasie prognostisch belangrijk is maar men werkt dit niet verder uit. Trouwens de tekst over recto-colontumoren is niet zo uitgebreid.

Een betere aanzet tot onderverdeling van de adventitiële ruimte wordt gegeven in de TNM (AJCC) staging manuel van 2002; hoewel wat moeilijk onderverdeeld vooral wanneer men het heeft over de niet-lymfeklier-gebonden tumor nodulen in de adventitia en deze deels verwijst naar de pT en deels naar de V1 en V2 al naar gelang de ronde vorm en de grootte...

In een recent en prestigieus handboek van Surgical Pathology 2003 van WEIDNER is de pT3 van de TNM verder uitgewerkt in T3a,b;c;en d cf pg 780 .

Harrison heeft dit eveneens uitgewerkt in Human Pathology Vol 26 pg 31-38 1995, net zoals hij dat gedaan heeft voor rectumtumoren. Zo wel de diepte van de invasie in de adventitia als de niet-lymfeklier gebonden nodules in de adventitia worden in de score betrokken. In 1997 heeft het "Cancer Committee of American Pathologists" een update gemaakt van de "reporting of specimens from patients with colorectal carcinoma". Ook hier staat de onderverdeling in pT3a,b;c en d erin.

In de laatste AFIP van de "Tumors of Intestines " zijn beide prognostische score-systemen van Harrison in een licht aangepaste versie overgenomen.

Kortom er zijn vele instanties bezig met de pT3 "ruimte" verder in te delen. Niet iedereen doet dat op dezelfde manier. Voorlopig lijken de prognostische scores volgens het gemodificeerde Harrison schema vrij overtuigend. De pT3 "ruimte" prognostisch onderverdelen eist best onze aandacht. Dat deze onderverdeling een verschillende therapeutische aanpak kan wettigen is nog onvoldoende onderzocht

Tumorvrije snederanden.

De vrije snederanden zijn niet enkel belangrijk als longitudinale snedevlak maar ook de circumferentiële klievingsvlakken zijn belangrijk. Meestal is het snedevlak gelegen 2 cm van de tumor voor het longitudinale snedevlak voldoende behalve wellicht voor de mucineuze tumoren en de diffuus groeiende tumoren.

Voor rectumcarcinomata welke toch vaak nabestraald worden, zou een marge van 1 cm voldoende kunnen zijn.

Micrometastasen kleiner dan 2 mm, dit in tegenstelling met borstcarcinomata lijken hetzelfde gedrag te hebben als de grotere lymfeklieren.

Sentinellymfeklieren hebben voor het ogenblik geen grote aanhangers.

Studies met immunohistochemie voor micrometastasen of studies met PCR verschijnen regelmatig doch er is zeker nog geen grote doorbraak hierin.

Gradering van de tumor is moeilijk te standaardiseren en de studies hiernopens zijn ook niet eenduidig.

De diameter van de tumor of de grootte van de tumor heeft op zichzelf geen prognostische waarde behalve dat de grotere tumoren een diepere invasie in de wand vertonen.

Diepe veneuze invasie of zelfs ook intramurale veneuze invasie heeft zeker een waarde in de multivariantanalyses.

Perineurale invasie is meestal gecorreleerd met de staging van de tumor doch zou ook in multivariant analyses een slechtere prognose hebben als onafhankelijke factor.

Expansieve groeiwijze in vergelijking met de infiltratieve groeiwijze is prognostisch ook belangrijk zoals hierboven vermeld.

Chronische peritumorale inflammatie is prognostisch gunstig en de Crohn-like lymfoide reactie peritumoraal is het best bestudeerd.

Aantasting visceraal peritoneum. Een directe serosale infiltratie met of zonder ulceratie heeft, los van de TNM-classificatie ook een prognostische waarde. Tumoren welke de serosa enkel inflammeren of een hyperplasie uitlokken van het mesotheel hebben een minder ernstige prognose in vergelijking met directe doorgroei.

Tumoren met microsatelliet instability of MLH1- en MSH2-expressie komen vooral voor in rechter colon, hebben vaker een mucineuze of een medullaire histologie, hebben vaker expansief groeiende randen met peritumorale lymfocyten en Crohn-like infiltraten met ook een toegenomen aantal intratumorale lymfocyten. Ze hebben ook een betere prognose.

Rectumtumoren na chemoradiotherapie : zie hiervoor American Journal of Surgical Pathology, volume 26, pagina 350, jaargang 2002 en NEJM 2001, volume 345, pagina 638.

Hieruit onthouden we vooral het circumferentiële klievingsvlak als zeer belangrijke indicator voor recidief of prognose en het belang van wegname van het totale meso recti. De lymfeklieren welke dichterbij dan 2 mm gelegen zijn van het presacrale klievingsvlak recidiveren in 16% in vergelijking met 5,8% bij lymfeklieren of tumorale haarden welke verder dan 2 mm van het snedevlak verwijderd zijn. Lymfeklieren die dichterbij dan 1 mm verwijderd zijn van het presacrale klievingsvlak hervallen in 37,6 % in vgl met 12,7 % bij deze tumorhaarden die verder liggen dan 1 mm.

Regressie rectumtumor na irradiatie kan ook gegradeerd worden (cf Human Pathology june 2003, pg 541.) Tumor regressie (TRG) . TRG1 geen resterende tumorcellen en fibrose xx; TRG2 zeldzame tumorcellen in de fibrose; TRG3 talrijke tumorcellen maar nog steeds meer fibrose ; TRG 4 de tumorcellen primeren op de fibrose en TRG5 de tumor toont geen regressie

3.4 Behandeling:

3.4.1 Endoscopische mucosale resectie bij oppervlakkige colontumoren/poliepen.

indicaties

goed tot matig gedifferentieerd adenocarcinoma beperkt tot de mucosa (i.e. geen uitbreiding onder de muscularis mucosa; data voor submucosale invasie zijn onvolledig) zonder evidentie van veneuze of lymfatische invasie

tapijtvormige poliepen zijn goede indicaties: laag risico op cancer of invasie ondanks hun grote afmetingen

IIC-letsels(depressed type cancer) : EMR enkel bij letsels van minder dan 1 cm; grotere letsel hebben een groot risico op submucosale invasie en lymfekliermetastase.

techniek

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

outcome: uitstekend

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

3.4.2. Aanpak van maligne colorectale poliepen wanneer de tumor de m.mucosae invadeertcolonoscopische resectie volstaat indien

- poliep endoscopisch volledig is verwijderd en in toto is aangeboden voor APO
- poliep is dermate versneden en gefixeerd zodat invasiediepte, differentiatiegraad en volledige wegname kan beoordeeld worden.
- de kanker is niet ongedifferentieerd.
- Er is geen vasculaire of lymfatische invasie.
- Het sectievlak is vrij.

Na colonoscopische resectie is aanvullende heekunde nodig indien

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

3.4.3. Niet gemetastaseerd coloncarcinoma**3.4.3.1. Heekunde primaire tumor**

In principe in opzet curatieve resectie.

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

3.4.3.2. Adjuvante chemotherapie

welke stadia: vanaf stadium III (pTx,N1,2,3M0)

Stadium II (pT3,T4N0M0) met tenminste 1 ongunstige factor: obstructie, perforatie, bloedvat- of lymfevatinvastie, perineurale invasie ongedifferentieerd, T4 of T3 met diepe invasie (>15mm) voorbij de buitenwand van de m.propria.

welk schema:

1/ bolus 5-FU (425 mg/m² per dag) + lage dosis leucovorin (20 mg/m² per dag) ged. 5 dagen q 4 tot 5 weken. 6 cycli (**Mayo regimen**). Het klassieke standaardschema.

Als teveel toxiciteit op bolus schema, dan overwegen om over te gaan op de Gramont schema.

2/- 5-FU continu infuus (**de gramont-schema** q2w x12). Is even effectief.
Nadeel: steeds port-à-cath nodig. Voordeel: minder stomatitis en diarree

3/ **FOLFOX**: preliminaire resultaten van de MOSAICstudie tonen een betere 3j DFS:78% tov 73%. Nog geen standaardtherapie maar bij jonge patiënten met stadium III is deze behandeling te overwegen.

4/ de resultaten uit gerandomiseerd onderzoek met **FOLFIRI** alsook met xeloda worden afgewacht.

3.4.4.Niet gemetastaseerd rectumcarcinoma:

3.4.4.1.Lokale chirurgische excisie (transanal disc excision)

INDICATIES :

- < dan 3 cm
- Mobiel letsel
- T1 (zeldzaam T2 indien hoog operatief risico, bv . bejaarde patiënt) bij echo-endoscopie.
- Poliepoïde en niet geülcereerde letsels.
- Minder dan 10 cm van de margo ani, posterieur of 8 cm anterieur.
- goed of matig gedifferentieerd letsel (indien minder goed gedifferentieerd , meer kans op positieve klieren).

Excisie marge 1 cm, full thickness, oriëntering op prikbordje voor APO

3.4.4.2.Totale mesorectumresectie: Guidelines for the management of rectal cancer :

Royal college of surgeons England: (1996) + update:

- resectie : een totale mesorectumresectie dient te gebeuren bij alle tumoren in de distale 2/3 van het rectum.Een marge van 5 cm (mesorectum) is voldoende voor proximale tumoren (distale mesenterische klieren)..Praktisch gezien komt dit neer op een tangentiële rectumresectie 5 cm distaal van een hoog gelegen rectumtumor (cave conisatie,cfr kwaliteitsbeschrijving van macroscopisch resectiestuk door anatomopatholoog.).

Een correcte visuele lokalisatie van mesenterische klieren in het mesorectum en hun afstand in mm van het circumferentieel sectievlak op NMR stelt de chirurg in staat extra voorzichtig te zijn bij de dissectie op deze risicovolle punten.

-
- Een colo-ale J-pouch of colonplastie moet de voorkeur krijgen indien mogelijk als reservoirreconstructie, na resectie van tumoren in het distale 1/3 van het rectum.
- (Ho YH Comparison of J-pouch and coloplasty pouch A randomized controlled trial investigating functional results and comparative anastomotic leak rates. Ann Surg 236:249-55,2002.)

APRA (abdomino perineale rectumamputatie) enkel voor letsels met sfincterinvasie of tumorvrije marge kleiner dan 1 cm t.o.v. anale sfincter

- De autonome zenuwplexussen dienen bewaard te worden indien mogelijk.(Urinaire en seksuele dysfunctie bij beschadiging).
- (Chatwin Na:Clinical outcomes and quality of life after low anterior resection for rectal cancer.Eur J.Surg 168:297-301,2002.)
- Perforatie van de tumor peroperatief verhoogt het lokaal recidief met 50%.
- Cytotoxische washout (isobetadine transanaal) voor het aanleggen van een anastomose zou moeten gebeuren.
- Als er een distale marge is van 1 cm komt een tumor in aanmerking voor een ultra-lage anterior .
- (Allal AS Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers:Feasibility,oncologic results and quality of life outcomes.Br J. Cancer 82:1131-1137,2000.)
- Chirurgen dienen hun resultaten te auditen en voor rectumtumoren dient het lokaal recidief kleiner te zijn dan 10% (chirurgie alleen!) en een APRA frequentie kleiner dan 30%.

3.4.4.3. Neo-adjuvante chemoradiotherapie?

A/ Geen preoperatieve chemoradiotherapie : primair heelkunde

* Indicaties :

- Als lager dan 10 cm : bij preoperatieve echo-endo \leq T1-2 N0
- Als hoger dan 10 cm : bij preoperatieve echo-endo \leq T1-2 N0 of als “gunstige” T3N0 (geen diepe ingroei op NMR en/ echo-endo $<$ 4 mm doorheen serosa , N-status evalueerbaar met echo-endo of NMR, niet gefixeerd)

P.S.1 : de afstand lager of hoger dan 10 cm wordt dmv de rigiede rectoscoop bepaald. Bij flexiebele coloscopie in zijligging komt de tumor immers heel wat lager.

* Behandelingschema :

DEEL I : heelkunde
Interval 4-5 weken

DEEL II : postoperatief

- Als pT1-2N0 : **geen nabehandeling** (zowel als lager of hoger dan 10 cm)
- Als lager dan 10 cm : vanaf pT3 of pN+ (daar waar echo-endo wees op T1-2N0) : **postoperatieve chemo-radiotherapie.**
- Als hoger dan 10 cm : vanaf “ongunstige” pT3 (radiale marge $<$ 2 mm, diepe ingroei door de serosa of in perirectaal vet $>$ 4 mm, geen confirmed TME, G3, L+ of V+) of pN+ : **postoperatieve chemo-radiotherapie.**

postoperatieve gecombineerde chemo-radiotherapie: 50 GY over 5 weken gecombineerd met 5FU-pomp 225mg/m²/dg, gevolgd door 4 cycli volgens gereduceerd Mayo-schema (5FU 350mg/m² + leucovorin 20mg/m² per dag ged. 5dagen)

B/ Preoperatieve chemoradiotherapie :

- Indicaties :
 - Als lager dan 10 cm : preoperatieve echo-endo vanaf T3 of N+ of gefixeerd of inoperabel.
 - Als hoger dan 10 cm : preoperatieve echo-endo vanaf “ongunstige” T3 (N-status niet bepaald echo-endoscopisch of diepe ingroei op CT-scan en/of echo-endo > 4 mm of gefixeerd) of N+ of gefixeerd of inoperabel. Gunstige T3N0 wordt dus niet meer preoperatief met chemo-radiotherapie behandeld.
- Behandelingschema : (rationale : literatuur, EORTC-studie)

DEEL I : preoperatieve chemoradiotherapie

- 45 Gy, 1.8 Gy/fractie, 5 fracties/week dus : 25 sessies = 5 weken.
- Tijdens RT: 5FU in continu infuus aan 225mg/m² gedurende 5 weken

Interval : 4 tot 5 weken :

- > ifv herstel GI-toxiciteit, hematotoxiciteit en algemene conditie.
- > Restaging : RX thorax, CT of echo abdomen, recto + echo-endo.
- > Als preoperatief inoperabel (T4, doorgroei, gefixeerd) :
 - Nieuwe staging : als operabel geworden : DEEL 2 + 3
 - als inoperabel : boost radiotherapie.

DEEL II : heekunde

Interval : 4 tot 5 weken

- ifv herstel GI-toxiciteit en algemene conditie
- Poging tot maximale resectie ook als er wat macroscopische tumor achterblijft

DEEL III : adjuvante chemotherapie (tenzij uN0 voor CRT, en pN0 na Heekunde)

- 4 cycli 5'FU 350 mg/m² + Rescuvolin 20 mg/m² IV
- eerst Rescuvolin in bolus, dan 5'FU in bolus

3.4.5 Gemetastaseerd colorectaal carcinoom

3.4.5.1 Heelkunde:

1. als reseceerbare meta's:

- voorwaarden:
 - long- of lever- of hersenmetastase
 - staging duidt geen andere meta's aan
 - complete resectie lijkt chirurgisch haalbaar
 - (veel belangrijker dan aantal meta's)

- preoperatief: PET-scan
 laparoscopische echografie (bij leverM+)

- als synchrone metastase:
 - chirurgie primaire tumor
 - chemotherapie ged. 4 maand, nadien resectie meta
 - als makkelijk reseceerbaar: metastasectomie tijdens primaire ingreep

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

Resectie van levermetastasen van colorectaal carcinoom:

5 jaars overleving tussen 25% en 45% na resectie.

Preoperatieve diagnostiek is gericht op het uitsluiten van extra-hepatische metastasen:

Klinisch onderzoek.

CT of gadolinium MRI

Pet scan.

Colonoscopie

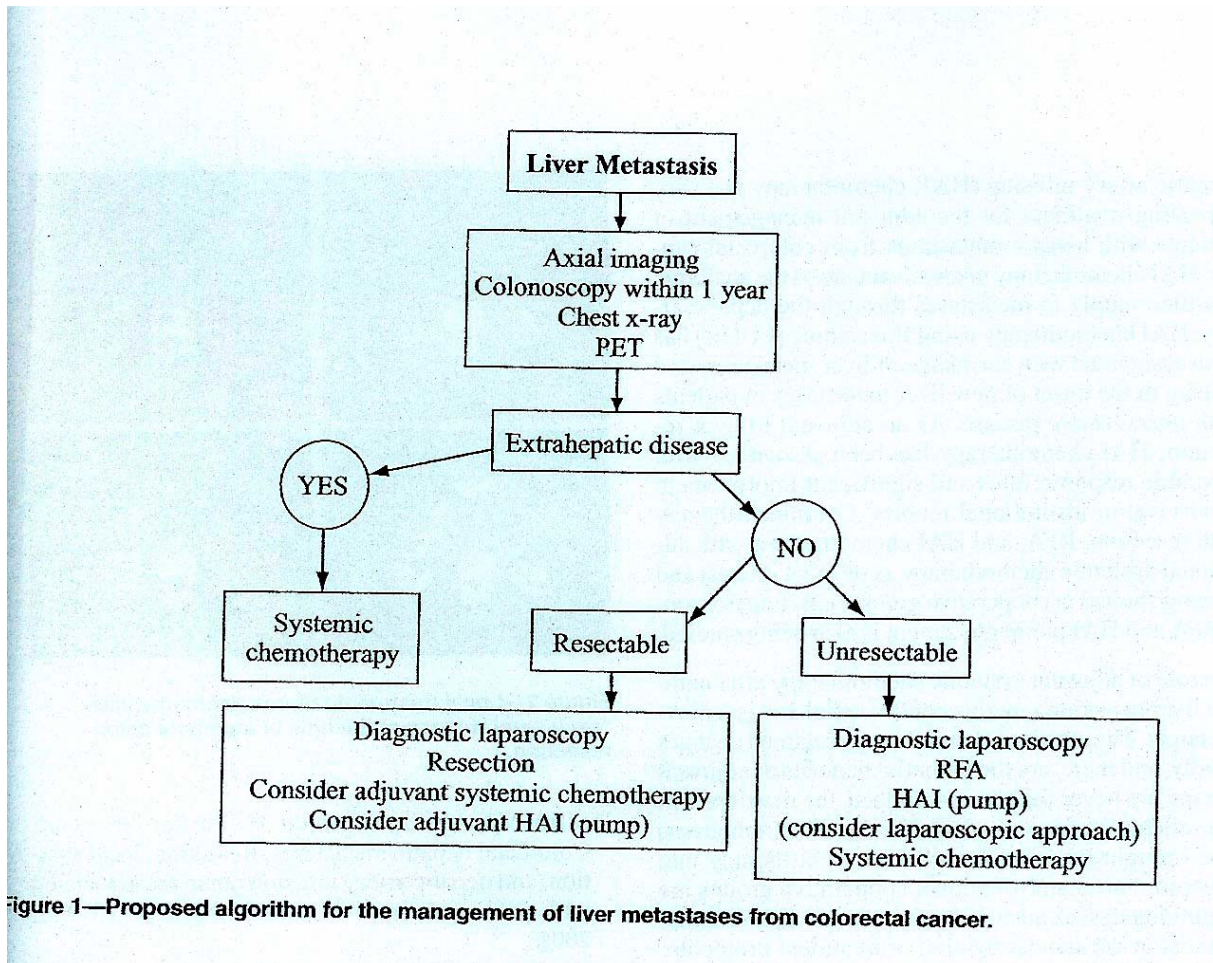


Figure 1—Proposed algorithm for the management of liver metastases from colorectal cancer.

Onverwacht synchroon leverletsel:

tijdens primaire colonchirurgie: enkel indien er tijdens de preoperatieve screening geen indicatie was voor extra-hepatische metastasen en men kan een preoperatieve echo lever evaluatie uitvoeren is onmiddellijke resectie gerechtvaardigd.

Biopsie per op moet uitgevoerd worden als een “core needle biopsy” door normale lever om morsen van tumorcellen te voorkomen.

Een excisiebiopsie vergt een vrije marge van min 1 cm.

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

Welke operatieve techniek men ook gebruikt voor de leverchirurgie het doel is het leverletsel te verwijderen met een marge > dan 1 cm, met een minimum aan bloedverlies en het vermijden van transfusie.

Noot ivm perioperatoire transfusie , immuunsuppressie en oncologie.

Resceerbaar leverrecidief heeft dezelfde 5 jaars overleving als de primaire levertumor.

(Tuttle TM: Repeat hepatic resections as effective treatment of recurrent colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 4:125-130, 1997.)

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

Curley SA:Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies.Int J Clin Oncol 7:72-81,2002.

Oshowo (university college London):comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases.Br J Surg 2003;90 1240-1243.

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

Postoperatieve adjuvante chemotherapie of intra-arteriële hepatische therapie zit in studie.

2.Bij diagnose niet-reseceerbare meta's: heilkunde primaire tumor?

PRO: algemeen goed, niet "full" gemetastaseerd (vb. enkele leverM+), nog prognose van ruim enkele maanden, volumineuze tumor met obstructiegevaar, bloedend ulcererende tumor.
CONTRA: hoge leeftijd, slechte conditie, beperkte levensexpectantie, weinig obstructiegevaar (bij obstructiegevaar: stenting voorzien)

als heilkunde stoma vereist bij rectumtumor: ipv heilkunde mogelijke alternatieven: chemoradiotherapie en nadien chemo of lasertherapie of stenting.

3.4.5.2. Chemotherapie:

- *welke patiënten?*
nog algemeen behoorlijke conditie
- *wanneer start chemo?*
opties:
- bij diagnose:
voordeel: meer kans op respons als nog niet te grote tumorload, periode tot ontstaan ziektesymptomen wordt verlengd
- bij ontstaan symptomen:
rationale: enkel palliatieve chemo als er symptomen zijn
cave: als te lang wachten vooraleer start chemo, kans op benefit wordt klein.
- *hoelang chemo?*
> opties:
tot ziekteprogressie
zolang verder regressie
tot plateaufase (beste respons) gedurende 2-3 maand

> rationale:
balans maken tussen effectiviteit behandeling,
toxiciteit, en behandelingswens, verlangens van de patiënt

als behandeling effectief, goed getolereerd en patiënt gemotiveerd: verdergaan tot plateau + 2-3 maand of progressie
als weinig effect, slechte tolerantie, weinig gemotiveerde patiënt: stopzetten therapie

- *Welke chemo?*

Opties:

Folfiri en Folfox hebben de voorkeur. Beide schema's zijn even effectief. Bij falen van folfiri kan op folfox worden overgegaan en vice versa. Er bestaat een vereenvoudigd Folfiri en Folfox schema (geen dagopname nodig op dag 2 = eleganter voor patiënt). Deze vereenvoudigde schema's hebben onze voorkeur.

als folfox of folfiri niet haalbaar wordt geacht, dan:

xeloda per os (voorkeursoptie gezien peroraal) of

UFT per os + leucovorin per os of

5FU degramont (vereist port-à-cath) of

bolus 5FU-LV (Mayo)

CPT11-mitomycine kan in 3de of latere lijn gegeven worden bij voorkeur in studieverband. Is geen standaardtherapie maar toch een mogelijke optie. Cfr resultaten fase II onderzoek.

Cetuximab en bevacuzimab zijn nieuwe veelbelovende behandelingen die momenteel nog niet beschikbaar zijn buiten klinische studies.

De combinatie van xeloda of UFT/LV met oxaliplatin of CPT-11 is in onderzoek.

hepatische intra-arteriële chemotherapie: met fluorodeoxyuridine (FUdR) of mitomycine: wat hogere responskans dan 5FU iv maar geen voordeel qua overleving. Gezien tevens meer belastend voor de patiënt en meer complicaties, is dit geen voorkeursschema.

Raltitrexed (Tomudex): niet effectiever dan 5FU en toxischer.

Aldus wordt dit middel haast niet meer gebruikt in de praktijk.

Kan evenwel een nuttig alternatief zijn voor 5-FU bij patiënten met dihydropyrimidine dehydrogenase deficiëntie (met uitgesproken toename van toxiciteit op 5-FU) of als cardiale toxiciteit op 5-FU.

5FU in continu infuus

3.4.5.3.palliatieve zorg:

- steroïden: Medrol 32 mg
- analgetica
- diuretica
- ascitespuncties
- zeldzaam Denver shunt bij patienten met refractaire ascites
- overweeg laser of stent (cfr. 3.4.7)

3.4.6 Aanpak van het colorectaal recidief::

Locaal recidief na chirurgie voor rectumcarcinoom is een probleem met een hoge morbiditeit. Ongecontroleerd recidief is een bron van pelvische pijn, tenesme, darm en ureterobstructie, enterocutane fistels ulcererende perineale wonden, en veneuze thrombose met lidmaatzwelling.

Locaal recidief treedt meestal in de eerste 2 jaar na chirurgie op maar na inductie radiochemo treed het lokaal recidief meestal pas na 2 jaar op!

Diagnose:

Klinisch onderzoek ; recto en vaginaal, neurologisch onderzoek (lumbale of sacrale plexus, nervus ischiadicus).

Colonoscopie met biopsies.

CT : sensitivity 69%-88%.

MRI: sensitiviteit 91%.

Endorectale of endovaginale echo (voordeel van percutane biopsies).

Pet scan.

Behandeling:

Inductie chemoradiotherapie preoperatief zo dit in de eerste ingreep niet gebeurd is.

Selectie voor chirurgie: Palliatieve partiele resecties zijn uit den boze omdat ze geen effect hebben op de overleving en een hoog risico op complicaties.

Exclusiecriteria:

- metastasen op afstand.
- invasie van de pelviswand.
 - obstructie van de vena iliaca.
 - bilaterale ischiatische pijn.

De 5 jaars overleving na chirurgie met een curatieve intensie is gemiddeld **40%**.

Jimenez R (Sloan-Kettering) Contemporary outcomes of total pelvic exenteration in the treatment of colorectal cancer. Diseases colon & rectum December 2003 vol46 1619-1625.

Selected Results Following Curative Resection for Rectal Cancer

Author, Year	N	Disease-Free Interval (mo)	Curative-Intent Surgery (%)	Follow-up* (mo)	5-Year Survival† (%)	Morbidity (%)
Tschmelitsch et al, 1994	30	13	30	NS	45	22
Suzuki et al, 1996	224	19	29	72	34	21
Lowy et al, 1996	43	NS	67	26	58	55
Wiggers et al, 1996	35	11	62	42	20	30
Bozzetti et al, 1997	213	13	10	40	19	NS
Saito et al, 1998	58	22	47	36	45	71
Salo et al, 1999	131	21	54	45	35	NS
Rodel et al, 2000	28	22	61	27	82	44
Law and Chu, 2000	47	18	52	NS	40	38
Lopez-Kostner et al, 2001	117	21	37	NS	42	44
García-Aguilar et al	87	25	48	28	35	25

*From the time of resection for recurrence.

†For patients undergoing curative surgery. NS, not stated.

3.4.7. Colorectal stenting(Endoscopy 2002 en 2003)

indicatie

colonobstructie of-subobstructie (door colonca of andere pelvische tumoren zoals ovariumca) bij palliatieve patient waarbij resectie niet meer zinvol (uitgebreide metastasering, nog korte levensexpectantie) of waarbij resectie niet haalbaar wegens belangrijke comorbiditeit of waarbij heelkundige decompressie enkel mogelijk mits aanleggen AP.

colonfistel (naar vagina of blaas) bij dezelfde palliatieve patient als hoger vernoemd. dan gecoverde slokdarmstent plaatsen.

preoperatieve decompressie wanneer peroperatoire lavage niet mogelijk wegens te belangrijke comorbiditeit. Resectie kan dan gebeuren in ideale omstandigheden

resultaten (meta-analyse van 500ptn)

- technisch succes : 86% (kanuleren met guide wire lukt niet door te bochtige of te smalle strictuur)
- klinisch succes: 84% (soms nog andere obstructieve letsels zoals bij peritoneale carcinomatose)

complicaties

- perforatie: mijdt dilatatie (gebruik TTS-systeem) en weinig insufflatie!
- bloeding
- migratie: slechte plaatsing, te weinig obstructief, zachte tumor, inadekwate expansie stent.
- stentblokkage: tumordoorgroei of stoelgangsimpactie: schrijf zachte laxantia voor , eventueel nieuwe stent plaatsen doorheen vorige.

3.5. Screening voor en opvolging van colorectale kanker

1. voor de gemiddelde risicogroep (geen familiale geschiedenis, geen voorgeschiedenis van poliepen of colorectale kanker).

Te starten vanaf **50 jaar**: ofwel
 jaarlijks **feces occult**: 2 monsters van 3 consecutieve stoelgangen, zonder rehydratie (guaiac met dieet, of immunochemisch zonder dieet)
 ofwel
sigmoidoscopie om de 5 jaar
 ofwel
 jaarlijks **feces occult** en 5 jaarlijks **sigmoidoscopie** indien feces occult is negatief
 ofwel
colonoscopie om de 10 jaar
 ofwel
virtuele colonoscopie?

Indien 1 van bovenvermelde testen positief is, moet een colonoscopie worden geadviseerd.

2. voor patiënten met 1 eerste graadsverwant die colorectaal kanker had of adenomateuze poliep

cfr 1, maar te starten vanaf de leeftijd van 40 jaar
 Indien kanker bij familielid vóór de leeftijd van 55 en /of poliep vóór de leeftijd van 60, wordt colonoscopie geprefereerd.

3. patiënten met een familiale geschiedenis van FAP

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

vanaf 12 jaar jaarlijks sigmoidoscopie indien positieve test, bij risicopatiënten. Met iedere decade kan de frekwentie van onderzoeken worden verminderd om over te gaan naar normale screening eenmaal 50 jaar

Indien positief, moet totale colectomie worden geadviseerd, vanaf diagnose. Uitstel kan om studie- of werkredenen op voorwaarde dat de poliepen minder zijn dan 6 mm en indien geen villose componenten aanwezig is

Gastroduodenoscopie en met ERCP-scoop en met bipten vanaf de leeftijd van 30 jaar.
 Follow-up in functie van de bevindingen: Spigelman criteria (aantal poliepen, grootte poliepen, histologie en dysplasie)

Chemopreventie (sulindac of celecoxib) overwegen na ablatieve therapie bij patiënten met Spigelman III of IV.

The Spigelman stage can be calculated using the table below.

No. of polyps	1 - 4	5 - 20	>20
Size of polyps	1 – 4mm	5 – 10mm	>10mm
Histology	Tubular adenoma	Tubulovillous adenoma	Villous adenoma
Dysplasia	mild	moderate	Severe
Points to be allocated	1	2	3

Spigelman Stage I 1-4 points
 Spigelman Stage II 5-6 points
 Spigelman Stage III 7-8 points
 Spigelman Stage IV 9-12 points

Voor de attenuated FAP (>20 maar <100 poliepen, met een variante mutatie APC-gen) gelden dezelfde aanbevelingen . Kanker ontstaat veelal 12 jaar later dan in klassieke FAP.

4. patiënten met een familiale geschiedenis van HNPCC(Amsterdam en Bethesda criteria)

Amsterdam criteria

Three or more relatives with verified colorectal cancer in the family
 One case a first degree relative of the other two
 Two or more generations
 One CRC by age 50
 Familial polyposis coli excluded

The Amsterdam Criteria does not take into account the other tumor types developed in HNPCC families and appears to be only present in .3% to 2% of colorectal cancer patients in population-based studies. A new Bethesda criteria has been proposed to guide clinicians:

Bethesda criteria

Amsterdam criteria

Individuals with two HNPCC-related tumors (colon, endometrial, ovarian, ureteral cancer)
 Individuals with CRC + first-degree relative with HNPCC-related cancer; one of the cancers at <45years or adenoma <40 years
 Individuals with CRC or endometrial cancer at <45 years,
 Individuals with CRC especially if right-sided and undifferentiated at <45y
 Individuals with CRC with typical pathology: signet ring cell at <45y
 patients with adenoma at <40 years

Aanbevelingen

genetische counselling: opsporen mismatch repair genes(MSH2, MLH1, PMS1, PMS2,MSH6) bij indexcasus en verwanten en opsporen microsatellite instability (MSI) in het resectiestuk van de indexcasus.

colonoscopie vanaf 25 jaar 2jaarlijks en jaarlijks vanaf 40 jaar indien genetisch negatief; indien positief voor de mutatie , jaarlijks vanaf 25 jaar.

jaarlijks endometriumaspiratie of vaginale echo ter opsporing endometriumca

vaginale echo ter opsporing ovariumtumor (+ CA125).

urine cytologie en echo nieren en blaas ter opsporing urinaire tumoren.

Therapie indien positief

Indien colonca wordt vastgesteld, misschien best subtotale colectomie gezien hoge frekwentie aan metachrone tumoren, ook overwegen indien multipele poliepen of indien normaal bij dragers van de mutatie.

Indien drager van de mutatie, overweeg profylactische hysterectomie en ovariectomie

5. patienten bij wie reeds poliepen zijn weggenomen en indien geen familiale belasting

Colonoscopie over 3jaar indien 1 poliep >1cm of indien meerdere poliepen.

Colonoscopie over 6-10 jaar indien enkel een kleine poliep (tubulair adenoma) wordt weggenomen.

Colonoscopische controles frekwenter indien het gaat om een villeus adenoma.

Overweeg chemopreventie (calcium 2g/dg indien vitD nl.; aspirine 85mg/dg)

6. patienten met een voorgeschiedenis van colorectale kanker

Stadium I : colonoscopie om de 3 jaar volstaat.

Stadium II-III: klinisch onderzoek met rectaal onderzoek om de 3 maand eerste 3 jaar, nadien jaarlijks.

CEA om de 3 maand : enkel indien gestegen of indien klachten verder onderzoek zoals RX thorax, CT abdomen, aanvullend biochemisch onderzoek, en colonoscopie. Evenwel indien fit voor majeure heelkunde, en stadium IIb of III, dan best echo en of CT lever samen met RX thorax 6 maandelijks eerste 3 jaar , nadien jaarlijks voor nog eens 3 jaar.

colonoscopie om de 3 jaar tenzij klachten of CEA stijging.

Jaarlijkse sigmoidoscopie indien anteriorresectie zonder CRT de eerste 2 jaar samen met EUS

Overweeg chemopreventie

7.Lang bestaande uitgebreide IBD

jaarlijkse of 2 jaarlijkse colonoscopie+ (random bipten uit alle segmenten in aparte potjes, + bipten in de buurt van adenomen) na 8 jaar ziekte indien pancolitis, na 15 jaar ziekte indien het gaat om een linkszijdige colitis (zowel Crohn of colitis ulcerosa).

3.6. Tumoren van de appendix

Mucineuze tumoren van onzekere maligne potentie.

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

Wanneer bij een adenoma van de appendix er sterke dilatatie is met dunne fibreuze wand met neoplastisch mucineus epitheel bekleed, is het vaak moeilijk om invasie uit te sluiten.

Dergelijke letsels worden dan best ook omschreven als mucineuze tumor van onzekere maligne potentie. Vaak zal dan bij dergelijke letsels acellulaire mucus disseceren doorheen de wand en dit is vaak moeilijk te onderscheiden van een echte invasie. Vaak is er ook bij dergelijke distensie vrij veel epitheel verdwenen wat de diagnose bemoeilijkt. Ook kent men gevallen waar bij goed gedifferentieerde mucineuze tumoren van de appendix met minimale atypie en zonder duidelijke invasie er toch uitgebreide peritoneale carcinomatose ontstaan. Anderzijds kent men uitgebreide neoplasmata, met mucus dissecerend doorheen de wand, die blijkbaar gecureerd worden door lokale excisie. Daarom is deze entiteit, mucineuze tumoren van onzekere maligne potentie uitgevonden, om deze letsels te beschrijven welke moeilijk te klasseren zijn in een benigne of maligne groep.

Adenocarcinomata.

Het merendeel van de adenocarcinomata van de appendix zijn van het mucineuze type waar meer dan 50% van het letsel is samengesteld uit mucus.

De diagnose van adenocarcinoma kan gesteld wanneer er evidente en onafhankelijke groei is van neoplastische cellen buiten de appendixwand. Toch is het niet steeds eenvoudig dit te onderscheiden van epitheliale cellen aanwezig buiten de appendix onder de vorm van mucusplassen ontstaan door een geruptureerde goedaardige appendix.

Perforatie is op zichzelf blijkbaar geen prognostische factor. Wel raden sommige auteurs aan naast de rechter hemicolectomie ook adjuverende therapie toe te dienen voor mucineuze en niet mucineuze carcinomata van de appendix.

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

Pseudomyxoma peritonei en mucineuze peritoneale carcinomatose.

Pseudomyxoma peritonei is een macroscopische term die gebruikt wordt voor een jellylike myxoma-achtig mucineuse substantie op het peritoneaal oppervlak.

Het kan gaan om een beperkte uitstoot van een mucus cyste, met de mucus beperkt tot de omgeving van het geruptureerde orgaan. De verwijdering van dit orgaan is dan ook curatief. Dit is meestal het geval bij geringe en vaak slechts microscopische hoeveelheid mucus, gelegen in de omgeving van de appendix. Het is meestal geassocieerd met appendicitis, bevat microscopisch geen epitheel cellen en vertoont microscopisch geen tekenen van een neoplasma. Wanneer er enig vermoeden is van een neoplasma dan kan zelfs de aanwezigheid van minimale atypie fataal zijn en kan dit het subtiele onderscheid betekenen tussen al of niet volledige curatie en mucineuse peritoneale carcinomatose.

Wanneer de mucus afkomstig is van een mucineuse neoplasma dat groeit in de buikholte dan is het gedrag van dit letsel afhankelijk van de onderliggende proliferatie.

Wanneer mucus overvloedig aanwezig is in de buikholte en op afstand van de appendix dan is dit letsel meestal ook reeds laag maligne, zelfs als er geen epitheelcellen aanwezig zijn. Zijn er epitheel cellen aanwezig dan is er sprake van een mucineuse peritoneale carcinomatose.

Beide letsels kunnen niet specifieke microscopische letsels vertonen zoals granulatie weefsel, fibrose, mesotheel hyperplasie, proliferatie van fibroblastachtige cellen, bloedvaten, calcificatie en ossificatie.

Mucineuze peritoneale carcinomatose vertoont steeds minstens een kleine hoeveelheid neoplastische epitheel cellen.

Soms zijn de cellen moeilijk te vinden en kan immunohistochemie een hulp zijn.

Cytokeratine kan echter ook mesotheel cellen aankleuren. CEA en CD 15 zijn meer een aanwijzing dat het om epitheel gaat. Wanneer er vrije mucus is in de buikholte of in een hernia van de buikholte dan dient er steeds een appendectomie uitgevoerd en dient een adenocarcinoma uitgesloten. Het klinisch verloop van dergelijke goed gedifferentieerde carcinomen kan traag zijn en metastasen op afstand kunnen lang op zich laten wachten.

Naast de appendix kunnen nog andere organen aan de oorsprong liggen van peritoneale carcinomatose, zoals colorectum, galblaas, pancreas, urachus, urineblaas, borst en zelfs long. Ovarium is zeer twijfelachtig daar hier meestal een mucineuse tumor van de appendix aan de oorsprong ligt. Ook hier, wanneer er pseudomyxoma peritonei en mucineuse tumor van het ovarium wordt vastgesteld, dient de appendix steeds mede verwijderd.

Klassieke carcinoid tumor.

Carcinoid tumoren van de appendix zijn geen zeldzaamheid en worden vaak toevallig gevonden tijdens een "routine" appendectomie. Ze komen meestal voor in de apex.

Metastasen komen zelden voor. Ze zijn meestal kleiner dan 1 cm en slechts in 6% zijn ze groter dan 2 cm. Zelfs perineurale invasie, vaatinvase, spreiding in het mesoappendix en serosale invasie is geen alarmteken zeker wanneer de snedevlakken vrij zijn en het letsel kleiner is dan 1 cm. Een rechter hemicolectomie dient uitgevoerd wanneer het letsel groter is dan 2 cm, er lymfeklieren aangetast zijn en er tekenen zijn van goblet cell carcinoid.

Wel is de behandeling van carcinoiden tussen 1 en 2 cm wat controversieel. Bij kinderen en jonge volwassenen lijken de carcinoiden wat aggressiever te zijn.

Goblet cell carcinoid.

Bij dergelijke tumoren is vaak het bovenliggend epitheel niet aangetast. Mucusplassen kunnen aanwezig zijn. De cellen zijn meestal kleine slijmbekercellen of zegelringcellen. Deze tumoren gedragen zich als lage graad carcinomen en een rechter hemicolectomie is geïndiceerd en zelfs kan bilaterale oophorectomie overwogen worden daar er vaak metastasen zijn naar de ovaria. Uitgebreide "single-file" en zegelring cellen zijn een teken van verhoogde kans op metastasen.

Tubulair carcinoid.

Dit dient onderscheiden te worden van het goblet cell carcinoid daar het tubulaire carcinoid zich eerder gedraagt als een klassiek carcinoid. Er kan mucus intercellulair aanwezig zijn doch niet intracytoplasmatisch. Ze kunnen soms lijken op metastasen bv borst. Ze bevatten glucagon bij immunexpressie.

4. PANCREASCARCINOMA (VVGE2003)

4.1 Staging preoperatief

- *Echo*
- CT abdomen scoort slecht voor oppervlakkige meta's en peritoneale meta's, maar goed voor vasculaire invasie
- *RX thorax*
- Echoendoscopie: detectie kleine letsels, TNM-klassificatie en beoordeling vasculaire invasie, met punctiecytologie:
 - indien operabel maar moeilijke DD vb: chronische pancreatitis-tumor;
 - Om APO te hebben, wanneer niet wordt geopereerd
- *PET*: geen waarde bij staging, wel in differentiaal diagnose benigne-maligne
- *CT-Criteria voor niet- resectabiliteit*

Criteria voor lokale niet-resecabiliteit

• Vasculaire invasie

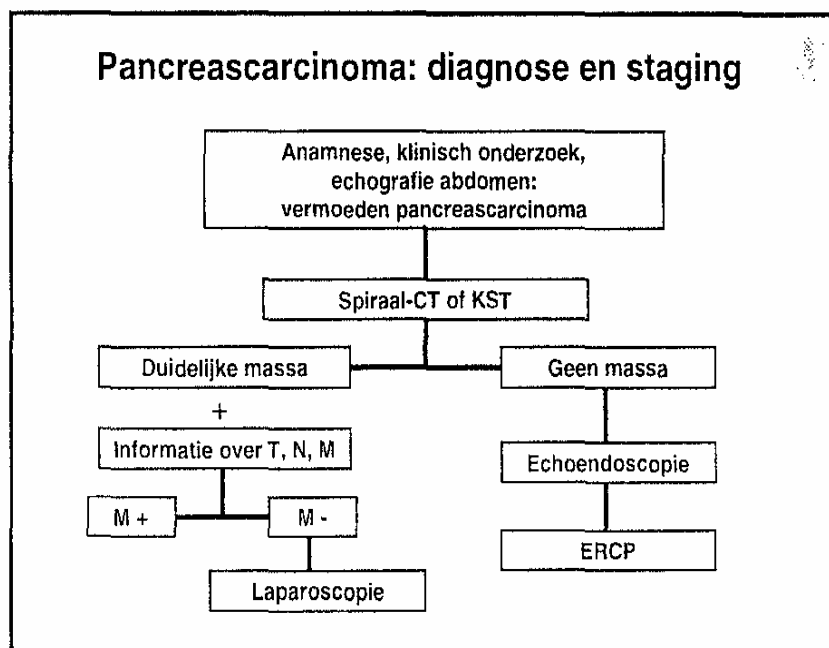
- arterieel SMA, CA
 - Tumor contact > ½ omtrek van het bloedvat *
 - Lengte van contact > 2 cm
 - Focale bloedvatvernauwing
- veneus: confluens VMS – PV
 - Gedilateerde peripancreatische venen **

* Lu et al. AJR 1997; 168:1439

** Rösch et al. Am J Gastroenterology 2000; 95: 2270

** Vendatham et al. AJR 1998; 170: 377

Een mogelijke flowsheet



4.2. surveillance bij patiënten met 2 familieleden of bij pten met familielid <50j met pancreasca

Met EUS hyperechogene of hypoplastische foci opsporen
 Indien verdacht: ERCP + PET+resectie

4.3 TNM-klassificatie (AJCC)

Tis: in situ carcinoma

T1 : tumor beperkt tot de pancreas, grootste diameter <2cm

T2 : tumor beperkt tot de pancreas, grootste diameter >2cm

T3: tumor meer dan pancreas maar zonder bloedvatinvasie

T4 : tumor doorgroeïend in bloedvaten(TC en a.mes.sup.), dus irresecabel

N0 : geen kliermeta's

N1 : positieve klieren in de onmiddellijke omgeving

M0 : geen meta's op afstand

M1 : meta's op afstand

Stadium I0 TisN0M0

Stadium Ia : T1N0M0

Stadium Ib : T2N0M0

Stadium IIa : T3N0M0

Stadium IIb : T1-3N1M0

Stadium III T4alleNM0

Stadium IV : alleTalleNM1

4.4 Anatomopathologie

Normale histologie.

In de pancreas zijn er vijf types cellen : het exocriene acinaire epitheel, het centro-acinaire ductulaire epitheel, de epitheelcellen van de interlobulaire ducti of hoofdducti en endocriene cellen van eilandjes van Langerhans . Deze laatste vormen ongeveer 1 miljoen eilandjes van Langerhans doch beslaan slechts 1 à 2% van de pancreasmassa.

Ductaal adenocarcinoma.

Dit vormt $\frac{3}{4}$ van alle primaire niet endocriene carcinomata van de pancreas. Deze adenocarcinomata komen in 65% der gevallen voor in de kop van de pancreas. Ze kunnen de galwegen of ducti van de pancreas obstrueren en kunnen distaal van deze obstructie de galweg of de pancreasducti dilateren.

Deze ductale adenocarcinomata zijn microscopisch meestal gekenmerkt door een uitgebreider infiltratie dan wat macroscopisch vermoed wordt.

Deze ductale adenocarcinomata zijn gekenmerkt door grillige angulair vertakkende klieren of ducti van wisselende diameter en vorm en meestal omgeven door een opvallende reactieve fibreuze bindweefselige reactie.

Het merendeel van deze adenocarcinomata invadeert perineuraal alsook in lymfespleten en vaatspleten en dit wordt meestal teruggevonden thv. de meest progressieve infiltrerende randen. Vaak zijn ook de lymfeklieren aangetast wat een duidelijke invloed heeft op de prognose.

Net zoals bij het coloncarcinoma men progressie uitgaande van een adenoma vermoedt, veronderstelt men ook dat het adenocarcinoma ontstaat uit een hyperplastisch vlak ductaal letsel zonder atypie overgaand in een papillair ductaal letsel zonder atypie op zijn beurt overgaand in een papillair ductaal letsel met atypie om dan uiteindelijk via carcinoma in situ het infiltrerende ductale adenocarcinoma te genereren.

Immuunhistochemie.

Het ductulair pancreasadenocarcinoma is CEA positief zo ook CA19.9 doch dit is op zichzelf onvoldoende diagnostisch daar ook niet neoplastische letsels kunnen aankleuren voor deze immuunhistochemie; zelfs treft men in het ductaal adenocarcinoma ook focaal positiviteit aan voor endocriene merkers zoals chromogranine.

Differentiële diagnose.

Chronische pancreatitis is één van de belangrijkste pitfalls. Zeker op vriescoupe kan dit zeer moeilijk zijn. Drie belangrijke criteria welke in aanmerking dienen genomen voor de differentieële diagnose zijn :

1. Nucleaire variatie in vorm en grootte van 4 op 1.
2. Complete en incomplete ductale lumina door elkaar.
3. Totale desorganisatie van ductulaire structuur. Ook onregelmatige nucleolen, necrose en debris in de glandulaire structuren, perineurale invasie en klierbuizen groeiend tussen bundels glad spierweefsel kunnen mee in rekening gebracht voor de differentieële diagnose tussen chronische pancreatitis en ductaal adenocarcinoom.

Prognostische factoren.

Uiteraard is de TNM-classificatie de belangrijkste prognostische factor zo ook de resectabiliteit. Jammer genoeg is het merendeel van de geresecteerde adenocarcinomata reeds in een gevorderde TNM-staging.

Varianten van ductaal adenocarcinoom.

- *Adenosquameus carcinoma.*

Deze heeft een ietwat slechtere prognose in vergelijking met het klassieke ductale adenocarcinoom.

- *Medullair carcinoma.*

Vrij zeldzaam. Vaak ook gekenmerkt door microsatellite instability. Deze tumor heeft een wat betere prognose.

- *Anaplastisch of ongedifferentieerd carcinoma.*

Omvat ongeveer 5% van de primaire niet endocriene pancreasadenocarcinomata. Deze hebben een zeer slechte prognose met een gemiddelde overleving van twee maand.

- *Acinar cell carcinoma.*

Kunnen gepaard gaan met subcutane vetnecrose en erythema nodosumachtige rash met perifere eosinofilie en poly-artralgieën. Deze tumoren zijn onregelmatig gelobuleerd, hemorragisch en necrotisch en niet squirreus zoals het klassieke ductale adenocarcinoma. Deze tonen ook PAS-positieve granulen in het apicaal cytoplasma en dienen onderscheiden te worden van eilandjestumoren en pancreatoblastoma. De prognose is ietwat beter dan het klassieke ductale adenocarcinoma van de pancreas.

- *Osteoclast-like giant cell tumor.*

Deze prognose is duidelijk beter dan het anaplastisch giant cell carcinoma.

Pancreatoblastoma komt vooral voor bij kinderen en zijn samengesteld uit epitheliale en stromale componenten.

- *Cystische primaire niet endocriene tumoren.*

5 tot 15% van de cystische tumoren zijn neoplastisch. Ze dienen onderscheiden te worden van de non-neoplastische cysten en pseudocysten.

- *Sereuze cystadenomata en sereus cystadenocarcinoom.*

Patiënten met von Hippel-Lindausyndroom kunnen voorbeschikt zijn voor deze tumor. Er kan een lichte pleomorfie voorkomen doch necrose en mitosen zijn zeldzaam. Ze dienen onderscheiden te worden van de mucineuze cystische neoplasmata gezien hun verschil in prognose. Het merendeel van deze sereuze cystische neoplasmata zijn goedaardig zelfs al kunnen ze soms niet volledig weggesneden worden.

- *Mucineuze cystische neoplasmata.*

Deze letsels zijn meestal vrij heterogeen met zeer goed gedifferentieerde en minder gedifferentieerde gebieden. Virtueel zijn alle mucineuze cystische neoplasmata premaligne daar ze kunnen overgaan in infiltrerende carcinomata. Deze cystische letsels staan niet in verbinding met de ducti van de pancreas. Soms kan men een ovariumachtig stroma aantreffen tussen de epitheelcellen. Ze kunnen onderverdeeld worden in mucineuze cystadenomata, borderline mucineuze cystische neoplasmata met matige dysplasie en mucineuze cystadenocarcinomen.

Mucineuze cystische neoplasmata dienen derhalve volledig weggesneden met een uitgebreide biotpering van het ganse weefsel en ook nakijken van de snedevlakken.

Deze letsels dienen onderscheiden van intraductale papillaire neoplasmata. Dit laatste letsel groeit langsheen de ducti en ductuli van de pancreas.

Laparoscopie rol bij tumoren van lichaam, staart of processus uncinatus wanneer geen obstructie, ter uitsluiting van peritoneale meta's
geen rol bij obstructieve pancreaskoptumoren tenzij laparoscopische palliatie

Preoperatieve biliaire drainage(GE2003, Gouma): geen routine
zo bil.>15mg/dl
logistieke timing operatie
bij preop. CRT

Techniek: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure.(ann surg 2004;240:738-745).

De meeste vergelijkende studie tonen geen statistische verschillen in perioperatoire mortaliteit of morbiditeit.
Ook niet in de hospitalisatieduur (herstel transit,maagontleding) of de oncologische outcome (aantal klieren,resectiemarges of overleving).
De techniek hangt dus af van de ervaring van de individuele chirurg,en kan aan zijn keuze overgelaten worden.

totale pancreatec enkel bij problemen pancreasanastomose of bij positief sectievlak

geen voordeel uitgebreide radicale resecties i.vgl.m. standaard resectie in prospectieve studies

veneuze invasie op preoperatieve beeldvorming is klassieke contraindicatie voor resectie. Evenwel in de radicale resecties frekwent uitgevoerd: slechts in de helft effectief veneuze invasie. Prognose afhankelijk van invasiediepte: zelden curatief zo>2 cm of> ½ omtrek. Morbiditeit en mortaliteit vergelijkbaar met klassieke resectie (Leach, BrJ Surg 1998; 85: 611). Geïndiceerd zo hiermee R0 resectie

4.5.1.2_Adjuverende behandeling ?

Deelname aan klinische studies dient aangemoedigd te worden

Buiten protocol: opties:

-geen therapie (Europese houding)

-adjuvante chemo-radiotherapie met 5FU (houding in V.S.)

-Adjuvante chemo (Mayo-schema 6 maanden) te overwegen (ESPAC 1studie: NEJM.2004;350:1200-10 en 1249-50)

4.5.2 Lokaal uitgebreide tumor: RT of CT

Onze houding: gemzar monotherapie. Geen duidelijk voordeel van meer agressieve therapie

4.5.3 gemetastaseerd pancreascarcinoma

4.5.3.1. Chemotherapie

Gemzar monotherapie is momenteel een verantwoorde optie en geniet onze voorkeur.

Combinatietherapie nog niet bewezen beter qua overleving.

Finale resultaten van studies (o.a. gemcitabine vs gemcitabine+oxaliplatin): geen voordeel op overleving.

New agents: veelbelovende fase II resultaten met gemzar + bevacuzimab (Avastin^o). en met gemzar + cetuximab. Op te volgen.

4.5.3.2. Palliatie

Obstructieve icterus:

heelkunde vs endoscopische stenting: uit studies kunnen geen definitieve besluiten worden getrokken: geen aandacht voor QOL, noch voor kosten, ook methodologische tekortkomingen. Wij opteren voor endoscopische stenting.

expandeerbare metalen stent vs plastic stent: in functie van levensverwachting: levermeta's, tumor > 3 cm, slechte algemene toestand eerder plastic stent

Duodenumobstructie:

- heelkunde: indien nog lange overleving (>6 maand) wordt verwacht anders
- expandeerbare metalen stent na plaatsing expandeerbare biliaire stent

Pijn

- majeure analgetica
- plexus coeliacus blokkade
- nieuw en minder complicaties: percutane denervatie van de nervi splanchnici (TH11-12)
- radiotherapie

5. HEPATOCELLULAR CARCINOMA (uptodate 2003, VVGE 2003)

5.1. Staging

TNM Staging for Hepatocellular Cancer and Intrahepatic Bile Duct Cancer[†]

Primary tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Solitary tumor without vascular invasion
T2	Solitary tumor with vascular invasion, or multiple tumors none more than 5 cm
T3	Multiple tumors more than 5 cm or tumor involving a major branch of the portal or hepatic vein(s)
T4	Tumors with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of the visceral peritoneum

Regional lymph nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

Distant metastasis (M)

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage grouping

Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2 N0 M0
Stage IIIA	T3 N0 M0
Stage IIIB	T4 N0 M0
Stage IIIC	Any T N1 M0
Stage IV	Any T Any N M1

[†]Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York, Inc.

Points assigned

Parameter	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin, mg/dL	≤ 2	2-3	>3
Albumin, g/dL	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds over control	1-3	4-6	>6
INR	<1.7	1.8-2.3	>2.3
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4

Child-Pugh classification of severity of liver disease Modified Child-Pugh classification of the severity of liver disease according to the degree of ascites, the plasma concentrations of bilirubin and albumin, the prothrombin time, and the degree of encephalopathy. A total score of 5-6 is considered grade A (well-compensated disease); 7-9 is grade B (significant functional compromise); and 10-15 is grade C (decompensated disease). These grades correlate with one- and two-year patient survival: grade A – 100 and 85 percent; grade B – 80 and 60 percent; and grade C – 45 and 35 percent.

Criteria	Positive	Negative
Tumor size [†]	>50 percent	<50 percent
Ascites	Clinically detectable	Clinically absent
Albumin	<3 mg/dL	>3 mg/dL
Bilirubin	>3 mg/dL	<3 mg/dL
Stage		
I	No positive	
II	One or two positives	
III	Three or four positives	
[†] Largest cross-sectional area of tumor to largest cross-sectional area of the liver		

Okuda staging system for hepatocellular carcinoma The Okuda system is commonly used for staging hepatocellular carcinoma. Survival correlates with the Okuda stage in untreated patients (8.3, 2.0, and 0.7 months for stages I, II, and III, respectively). (Adapted from Okuda, K, Ohtuiki, T, Obata, H, et al, Cancer 1985; 56:918.)

The Barcelona staging classification — The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification comprises four stages that are based upon the extent of the primary lesion, performance status, the presence of constitutional symptoms, vascular invasion and extrahepatic spread, and Okuda stage. Early stage (A) patients are asymptomatic and have tumors that are suitable for radical therapies; intermediate stage (B) patients are asymptomatic and have multinodular HCC; advanced stage (C) patients have symptomatic tumors, vascular invasion and/or extrahepatic spread. Patients with stage D disease have either Okuda stage III tumors or ECOG performance status 3 or 4). Stage B and C patients are not good candidates for resection, but may be candidates for palliative treatments or new agents in the setting of phase II investigations or randomized controlled trials. Patients with stage D tumors have an extremely poor prognosis, and treatment should be geared toward symptom control.

BASL recommendations

Staging of HCC should taken into account

Liver function

extent of tumour

General condition of the patient

Cirrhosis or not?

US, spiral CT or MRI (especially in cirrhosis) to evaluate:

Tumour size, daughter nodules, portal thrombosis

Extrahepatic localisation: Chest CT, bone scintigraphy

General condition: Karnofsky or Performance status

In the case of Tx: cardiac and pulmonary assessment

5.2 Anatomopathologie

Leverbiopt :

De definitieve diagnose van HCC, vooral bij de AFP-negatieve patiënten dient gesteld te worden bij middel van een leverpunctiebiopt. Dit kan gebeuren met een minimum aan risico van tumorspreiding of bloeding. Nochtans bij patiënten met beduidend verhoogde AFP die in

aanmerking komen voor resectie of levertransplantatie kan overwogen worden het leverbiopt achterwege te laten om tumorcel spreiding te voorkomen.

Makroskopie:

HCC komt meestal voor bij levercirrose en groeit als een expansieve tumor met een fibreus kapsel terwijl bij niet cirrotische gevallen het HCC meer massief is en niet duidelijk omkapseld.

Wanneer er meerdere kleine tumorale nodulen zijn dient de differentiële diagnose gesteld met regeneratieve noduli in een levercirrose. Bij deze regeneratieve noduli is de cel polymorfie vrij gering en is het reticuline steunwerk nog bewaard. Ook vindt men er gemakkelijk nog bewaarde portavelden terug met wat ductulaire proliferatie.

Tal van histologische subtypes worden onderscheiden. Het trabeculair HCC, het pseudoglandulaire en het klaarcellig carcinoom. Ook ziet men vaak HCC's met steatotische vacuolen. Er is ook het spindle celt type HCC, het squirreuze type HCC, het pleomorfe, het weinig gedifferentieerde ...

Het squirreuze type toont een uitgesproken fibrose met eerder atrofische tumorale trabekels. Het dient onderscheiden van het fibrolamellaire HCC en het cholangiocarcinoom.

Immuunhistochemie kan helpen voor de diagnose van HCC. Het polyclonale CEA kan een positief canaliculair patroon genereren. Het Alpha-Foeto -Protein is vaak negatief. De cytokeratine 8 is meestal positief en de cytokeratine 7 en de cytokeratine 20 zijn meestal negatief.

In tegenstelling met het sinusoidale endotheel in een normale lever is het endotheel van een HCC aankleurend voor CD34 en factor 8. Derhalve lijken de sinusoidale ruimtes eerder op capilaire vaatjes en deze verandering van de sinusoiden wordt dan ook capilarisatie genoemd. Soms kunnen de sinusoidale ruimtes gedilateerd zijn met een peliosis hepatis-achtig beeld. Naast steatotische vacuolen, galproductie en vorming van hyalijne Mallory bodies kunnen we ook sterk acidofiele intracytoplasmatische PAS-positieve globulaire lichaampjes aantreffen vaak immuunhistochemisch positief voor Alpha-1-Antitrypsin.

Andere blekere intracytoplasmatische insluitsels, positief aankleurend met anti-fibrinogeen kunnen eveneens aangetroffen worden vooral bij het subtype fibrolamellaire HCC.

Het fibrolamellaire HCC is een duidelijke afzonderlijke entiteit, vaak aangetroffen bij jongere patiënten in een niet cirrotische lever. De tumorcellen groeien in velden of fijnere trabekels en zijn gescheiden door een opvallende hoeveelheid hyalijne collageenbundels met een lamellair patroon. De maligne hepatocellulaire cellen zijn vaak vrij groot en polygonaal met een diep eosinofiel en grof granulaire cytoplasma met opvallende nucleolen. Vaak zijn er bleke intracytoplasmatische insluitsels aankleurend met anti-fibrinogeen.

Het HCC kan onderverdeeld worden in goed, matig en weinig gedifferentieerd HCC.

Uiteraard dient bij leverpunctiebiopsie, zeker in cirrotische levers, de differentiële diagnose gesteld met adenomateuze hyperplasie. Vaak is dit ook moeilijk te onderscheiden enerzijds van HCC en anderzijds van grotere regeneratieve nodulen. Meestal zijn het uitgesproken grote individuele cirrotische nodulen met dikke leverplaten.

Ook kan men bij levercirroses focale leverceldysplasie van het grootcellig type aantreffen. Deze patiënten zouden een hoger risico hebben voor ontwikkelen van HCC. Anderzijds is de kleincellige dysplasie in meerdere studies nog meer verdacht voor precancereuze letsels dan de grootcellige dysplasie.

Het hepatocellulaire adenoma is histologisch samengesteld uit levercelplaten van één tot twee cellen dik met cytologisch rustig aspect. Portavelden zijn afwezig en mitosen mogen niet voorkomen. Ook mag de capilarisatie met CD34 niet aanwezig zijn tenzij hoogstens zeer fokaal. Ook dient het adenoom steeds in zijn voorgeschiedenis contraceptiva of anabole

steroiden te vermelden en hepatocellulaire adenomen gediagnosticeerd in een cirrotische lever zijn twijfelachtig.

Focale nodulaire hyperplasie. Dit is een solitair vaste en gelobuleerde nodulus meestal tegenaan het kapsel gelegen en soms uitpuilend aan het kapsel. Het heeft een centraal stellair litteken waarin prolifererende ductuli aanwezig zijn. De differentiële diagnose dient gesteld met een cirrose alwaar de septae portavelden bevatten en ook dient de differentiële diagnose gesteld met een adenoma. Wanneer er geen duidelijke ductulaire componenten aangeprikt zijn, is de differentiële diagnose met een hepatocellulair adenoma bijzonder moeilijk.

5.3 Preventie: BASL recommendations

Avoid risk factors and HBV vaccination

CHB and CHC in a precirrhotic stage:

Interferon treatment is protective in responders

Probably by prevention of cirrhosis

CHB in a cirrhotic stage:

Interferon only protective in Asian trials (not in European trials)

CHC in a cirrhotic stage

- Interferon seems to protect in Asian trials (versus the untreated HCV cirrhotic population)

- Prospective trials are necessary, especially evaluating more powerful therapies: peginterferon and ribavirin.

5.4 Screening:(BASL recommendations)

Screening only for

- patients with cirrhosis
- F3 HCV patients
- Hbs ag carriers
- Life expectancy and willing to participate

Screening by

US every 6 months (every 3 months for aFP > 20 ng/ml) in compensated cirrhosis

F3 HCV and chronic hepatitis B: US every 6 months

Hbs ag carriers: every 12 months (every 6 months in case of positive family history of HCC)

5.5 Diagnose(vvge2003: BASL recommendations)

Diagnosis of HCC on a cirrhotic liver

Characteristic tumour, > 2 cm, US, CT or MRI and aFP > 400 ng/ml = HCC

Characteristic tumour, > 2 cm, aFP <400 ng/ml: 2 imaging techniques+ = HCC

Characteristic tumour between 1 and 2 cm:probable HCC, to be confirmed by aFP or additional imaging technique

Other cases:

- Biopsy
- Repeat imaging technique after 3 months
To be discussed in a multidisciplinary way

Diagnosis of HCC on a non cirrhotic liver

Characteristic tumour and aFP > 400 ng/ml = HCC

Other situation: biopsy (perhaps to be avoided in situations where a curable option is possible)

Needle tract seeding after liverbiopsy for HCC

Diagnostic or therapeutic (PEI, RFA)

Incidence: 1.6 %- 5.2 %, higher in cases after RFA

Needle tract metastasis is usually easy treatable by resection

BASL recommendations

In the case of a curative situation: biopsy should be avoided.

When a biopsy is needed:

Small risk of seeding

Fine needle biopsy (not: aspiration)

Consider the rate of false negatives

5.6 Behandelings (vvege 2003: BASL recommendation)

Surgical resection remains the treatment of choice in the non-cirrhotic patient with a single HCC.

Surgical resection is possible in Child A patients with a single lesion, good hepatic function and no portal hypertension. Remnant liver keeps its oncogenic potential. Postoperative decompensation is a risk factor limiting these kind of surgery to experienced centres.

Cirrhotic patients without extrahepatic spread with a single lesion smaller than 5 cm or less than 3 lesions each smaller than 3 cm should be evaluated for *liver transplantation*.

If surgery or transplantation are not possible,

percutaneous treatment is an alternative choice

Percutaneous ethanol injection (PEI) is best suited for lesions less than 3 cm.

Radio frequency ablation (RFA) may be an alternative, but data are limited.

In PEI and RFA, the remnant liver keeps its oncogenic potential.

Chemoembolization prolongs life in a subset of patients (those with a preserved liver function).

Hormonal therapy (tamoxifen) has not shown a survival benefit

Systemic chemotherapy and octreotide should only be offered in clinical trials.

Radio Iodium 131 treatment can be an alternative for chemoembolization.

No randomized trials are available in the setting of the HCC patient on the waiting list.

Each transplant centre follows its own way of follow up and treatment.

No guidelines can be given in this context.

Protocol Chemo-embolisatie

Indicatie

niet reseceerbaar HCC

beste kandidaten: Child A, bil < 1mg%, monofocaal letsel < 5cm, AFP < 100mg/ml, PS < 2.

Exclusie

>75j, bil > 2mg%, (portatrombose), extra-hepatische meta's, oncontroleerbare ascites, klinische evidentie van nier- en hartlijden.

Algemene maatregelen

vóór chemo : Zyloric 300mg/d

0,5l fysio/2uur starten 2uur v\l

Zofran 8mg 30min. v\l

na chemo: 1,5l fysio/2uur daarna 1l fysio/12uur

Lasix 3 amp iv in 250ml gluc 5% in 30min na 1uur

Zofran 8mg na 4,12 en 20uur na

Toediening

Oplossing A: Cis-Platinol 2mg/kg oplossen in fys. zodat conc. cis-platinol 0,5mg/ml

Oplossing B: 10ml Lipiodol + 10ml oplossing A

Toedieningsschema: t0 : 10ml oplossing B in bolus

t1 : oplossing A/30min.

t2 : 10ml oplossing B in bolus

t3 : 1-2mm³; gelfoam

Follow up

1. Dag nadien RX abdomen enkel

CT tumor zonder contrast

2. controle na 4 weken: part. remissie, indien >50% reductie

no change, indien <50% reductie

progressie, indien >25% toename

3. Alfa-foetoproteïne volgen

4. Indien voldoende verkleining, moet resectie worden overwogen

5. procedure om de 4-6 weken herhalen.

6. GALBLAASTUMOR

6.1 etiologische factoren

- 90%stenen
- vrouwen
- obesitas
- porseleinen galblaas
- galblaaspoliepen

6.2. staging

TNM Staging Gallbladder Cancer[†]

Definition of TNM

Primary tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invades lamina propria or muscle layer
T1a	Tumor invades lamina propria
T1b	Tumor invades muscle layer
T2	Tumor invades perimuscular connective tissue; no extension beyond serosa or into liver
T3	Tumor perforates the serosa (visceral peritoneum) and/or directly invades the liver and/or one other adjacent organ or structure, such as the stomach, duodenum, colon, or pancreas, omentum or extrahepatic bile ducts.
T4	Tumor invades main portal vein or hepatic artery, or invades multiple extrahepatic organs or structures.

Regional lymph nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

Distant metastasis (M)

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage III	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

[†] Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York, Inc.

Galblaascarcinoom TNM classificatie

Stage	TNM	Beschrijving	3 jaar	5 jaar
I	T1N0M0	Beperkt tot spierlaag	78-100 %	} 70-95 %
II	T2N0M0	Door spierlaag tot in bindweefsel	90-100%	
III	T3N0M0 T2N1M0	Leverinvasie < 2 cm Lymfenodule van pericholedochusregio	38-80%	} 5-10 %
IVA	T4N0-1M0	Leverinvasie < 2 cm met of zonder klieren +	7-25%	
IVB	T1-4N2M0 T1-4N0-2M1	N2 of M	< 5 % uitzonderlijk	

6.3. Anatomopathologie

De belangrijkste galblaasmaligniteit is het adenocarcinoma. Het is prognostisch vooral bepaald door de TNM-stagering. Het carcinoma in situ kan volledig behandeld zijn door de cholecystectomie zelf. Wel is het niet steeds eenvoudig om beginnende invasie in de musculosa of in de adventitia uit te sluiten zeker wanneer er ulceraties zijn of pseudodivertikels en forse ontsteking.

Polypoïde groeiwijze met enkel oppervlakkige invasie in submucosa of musculosa heeft meestal een betere prognose dan de duidelijke infiltratieve tumoren.

Daar deze in situ carcinomata, dysplasieën of invasieve adenocarcinomata vaak toevallig aangetroffen worden bij cholecystectomie, dienen er routinegewijs door de patholoog minstens drie sneden genomen te worden uit de galblaas, één uit het corpus, één uit de fundus en één uit de ductus cysticus. Ook alle lymfeklieren dienen onderzocht. Bij het vinden van een carcinoma in situ of een adenocarcinoma dienen er vele sneden genomen te worden om eventuele invasie of diepte van invasie precies te kunnen stellen.

Er zijn enkele varianten zoals het colloïde carcinoma, het adenosquameuze carcinoma, het squameuze carcinoma, het papillaire adenocarcinoom, het clear-cell-type van adenocarcinoom, het intestinale adenocarcinoom met zegelringcelcarcinomen, het cribriforme carcinoma, het pleomorfe giant cell-type van adenocarcinoom en het osteoclast-like multinucleated giant-cell carcinoma. Er zijn ook ongedifferentieerde carcinomata van het spindle-celltype of het kleincellig ongedifferentieerde type.

6.4. Behandeling (uptodate 2003, vvg2003)

6.4.1. heilkunde

Toevallige vondst

1) T1 mucosaal letsel : de cholecystectomie volstaat (check de cysticus rand).5YS 85-100%.

Cave : om implantatie te voorkomen door galblaasruptuur bij extractie van het specimen na laparoscopie raden de meeste auteurs het gebruik van een endocatch aan.

2) T2 letsels moeten een bredere resectie van het leverbed aangeboden worden en een klieruitruiming. Men raadt aan een exploratieve laparoscopie uit te voeren om peritoneale metastasering uit te sluiten. Bij de open procedure daarna wordt ook aangeraden om de trocaropeningen te exciseren. (Memorial sloan kettering survival :re-resection 61%.No- re-resection 19%).

3) Herkenning van de tumor tijdens laparoscopie wijst op een minimum T2 letsel en vraagt onmiddellijke conversie naar open chirurgie. Extensieve resectie geeft een betere overleving dan cholecystectomie alleen.

Extensieve resectie indien er perop geen evidentie is voor metastasering of inoperabiliteit:

resectie van de galblaas en het galblaasbed (zodanig partiële hepatectomie).

Klieruitruiming van de porta hepatis en het gastroduodenaalligament

Klieruitruiming van retro-duodenale klieren.

Excissie van de ductus hepaticus (hepaticojejunostomie) zo nodig.

Galblaascarcinoma ontdekt door radiologie of klinische Icterus.

Meest frequente presentatie.

Meestal gaat het hier om een T3 of een T4 massa. Dit is het gebied met de meeste controversie.

Resectie(cfr supra) blijft mogelijk zoals hoger vermelde techniek, doch er moet een uitgebreide zoektocht uitgevoerd worden om metastasen op afstand uit te sluiten. (PET scan, Exploratieve Laparoscopie voor peritoneale metastasering).25%-44% 5 YS na radicale resectie.

6.4.2. Adjuvante chemoradiotherapie

indicatie: na complete resectie met negatieve marges.

Niet onderzocht in gerandomiseerde studies, enkele retrospectieve studies suggereren een voordeel maar moeilijk om te concluderen dat er een overlevingsvoordeel is. Desondanks wordt deze therapie in de V.S. frekwent toegepast. Chemotherapie met een lage dosis 5FU in continu infuus tijdens de bestraling. Wij opteren hier niet voor.

6.4.3. lokaal gevorderde niet-resecabele ziekte

In een niet-gerandomiseerd onderzoek opvallend betere overleving met gecombineerde chemo-radiotherapie (28 vs 9 maand). Wij opteren voor gemzar monotherapie.

6.4.4. gemetastaseerde ziekte

Er is geen standaardschema. De voordelen van chemotherapie tov palliatieve zorgen zijn onvoldoende onderzocht. Meerdere cytostatica hebben een matige activiteit.

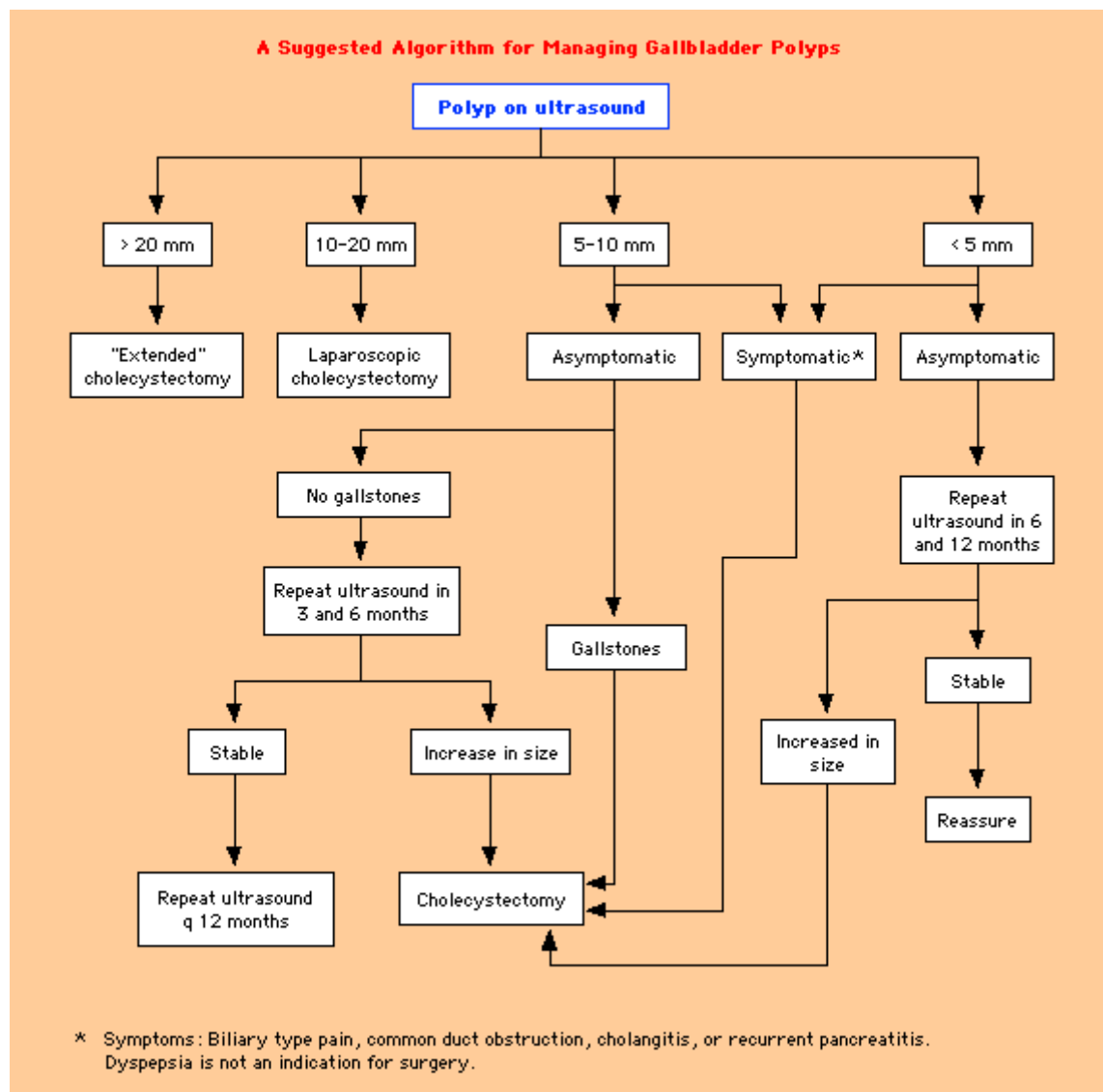
5-FU gebaseerde schema's: 5FU-LV, 5FU-cisplatin, 5FU continu infuus

Gemcitabine: monotherapie, +5-FU, + cisplatin, + oxaliplatin

Taxotère.

Onze voorkeur : gemcitabine monotherapie

6.5. Behandeling galblaaspoliepen

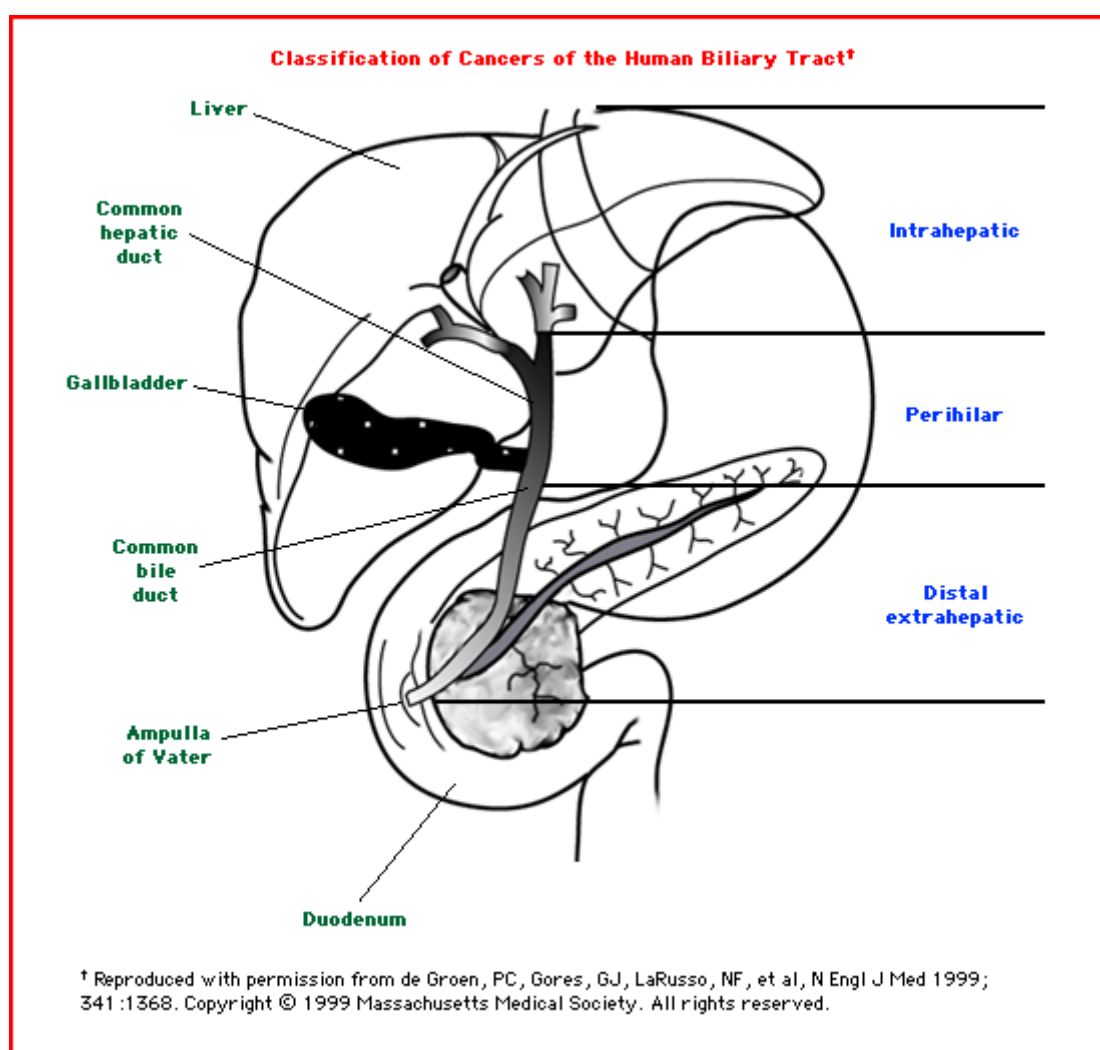


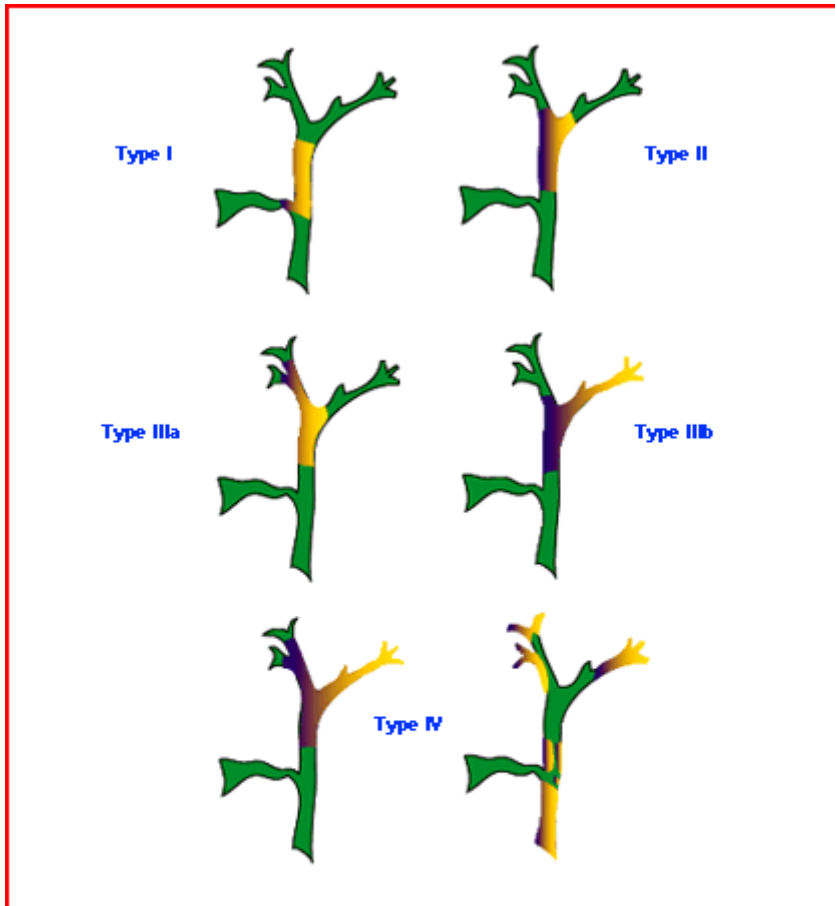
7. CHOLANGIOCARCINOMA (uptodate 2003, vvgc 2003)

7.1. Etiologische factoren

- 25-75% stenen
- choledochuscyste
- PSC(10%)-colitis ulcerosa
- chronische infectie met clonorchis Sinensis
- biliaire papillomatose
- ulceratieve colitis
- hemochromatose
- typhoid drager

7.2 Klassificatie





Classification of cancers of the human biliary tract The Bismuth classification of perihilar cholangiocarcinomas. Yellow-purple areas represent tumor, and green areas normal bile duct. (Reproduced with permission from de Groen, PC, Gores, GJ, LaRusso, NF, et al, N Engl J Med 1999; 341:1368. Copyright © 1999 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

TNM Classification for Extrahepatic Bile Duct Tumors[†]

Primary tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confined to the bile duct histologically
T2	Tumor invades beyond the wall of the bile duct
T3	Tumor invades the liver, gallbladder, pancreas, and/or unilateral branches of the portal vein (right or left) or hepatic artery (right or left)
T4	Tumor invades any of the following: main portal vein or its branches bilaterally, common hepatic artery, or other adjacent structures such as the colon, stomach, duodenum, or abdominal wall.

Regional lymph nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis*

Distant metastasis (M)

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage Grouping

Stage 0	Tis N0 M0
Stage IA	T1 N0 M0
Stage IB	T2 N0 M0
Stage IIA	T3 N0 M0
Stage IIB	T1-3 N1 M0
Stage III	T4 Any N M0
Stage IV	Any T Any N M1

[†] Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York, Inc.

* Hilar, celiac, periduodenal, peripancreatic, and superior mesenteric nodes

7.3. Anatomopathologie

De *extrahepatische galwegen* kunnen een wisselende microscopische differentiatie vertonen enigszins analoog met wat we aantreffen in de galblaas. Meestal zijn ze echter beter gedifferentieerd.

Als belangrijke differentiële diagnose vermelden we dat deze goed gedifferentieerde tumoren tumorale klieren kunnen vormen die moeten onderscheiden worden van de banale peribiliaire klieren welke vaak worden aangetroffen rondom de galwegen. Cytologische reactionele inflammatoire veranderingen en repair kunnen de zaak fel bemoeilijken.

Intrahepatisch cholangiocarcinoom.

In de epidemiologie is deze tumor één van de merkwaardigste zeer streekgebonden entiteiten. Het heeft alles te maken met leverparasieten in het verre oosten vooral Singapore, Hiroshima, Hongkong en bepaalde streken in Japan en in Thailand.

Intrahepatische cholangiocarcinomata welke de leverhilus invaderen zijn uiteraard moeilijk te onderscheiden van het hilaire cholangiocarcinomata. Intrahepatische cholangiocarcinomata (ICC) worden ook meestal aangetroffen bij cirrotische patiënten.

Er treden vaker regionale lymfekliermetastasen op en dit in elk geval duidelijk frequenter dan bij het HCC.

Het ICC toont vooral een tubulaire en een tubulopapillaire proliferatie in een wisselende hoeveelheid stroma. Meestal zijn de cellen klein, soms onregelmatig groot, soms cuboïdaal of columnair. Overvloedige hoeveelheid stroma is een belangrijk kenmerk en is voor een gedeelte afkomstig van de geactiveerde perisinusoidale myofibroblasten ingesloten in de tumor. Meestal is het centrum van de tumor meer sclerotisch dan de periferie en in deze laatste is er een meer actieve prolifererende celcomponente aanwezig.

Het ICC is positief voor cytokeratine 7, CEA, EMA. De tumor kan zich uitbreiden langsheen de sinusoiden en er is geen fibreuze omkapseling. Ook is er uitbreiding mogelijk langsheen de portale tractus met invasie van portale lymfevaten en venulen. Ook is er perineurale invasie.

Het goed gedifferentieerde tubulaire subtype is soms moeilijk te onderscheiden op kleinere bipten van het niet neoplastische voorafbestaande kleine galgangnetwerk.

Allerhande subtypes zijn beschreven zoals het adenosquameuze, het squameuze, het cholangiolocellulaire, het mucineuze, het sarcomateuze, het zegelringceltype, het lymfo-epitheliale type en het klaarcellige subtype.

De differentiële diagnose dient gesteld met het HCC. Het ICC is echter diffuus positief voor cytokeratine 7 terwijl dit slechts zeldzaam positief is bij HCC.

In de differentiële diagnose dient ook de scleroserende cholangitis overwogen, zeker wanneer er slechts een geringe hoeveelheid leverbipt aanwezig is.

Ook het metastatisch carcinoom van biliare tractus of pancreasorigine is vrijwel onmogelijk te onderscheiden van het intrahepatische cholangiocarcinoom.

De positieve cytokeratine 20 pleit voor levermetastasen vooral colonadenocarcinoom terwijl positieve cytokeratine 7 zelden positief is bij metastatische carcinomata doch wel bij ICC.

De differentiële diagnose dient verder onderscheiden van von Meyenburgcomplex. Dit is meestal slechts enkele mms in diameter, vaak multipeel, gelegen tegenaan een portaveld met lichte dilatatie van de ductale structuren met meestal afgevlakt of cuboïdaal epitheel met wat proteïneuze secretie of gal in het lumen.

Het galgangadenoma is ook meestal kleiner dan 1 cm en de dysplasie ontbreekt. Toch kan dit vaak bijzonder lastig onderscheiden worden van het galgangcarcinoom.

Gecombineerde hepatocellulair en cholangiocarcinoom.

Dit is meestal een zeldzame tumor. Hier kunnen ook de cytokeratines helpen daar de hepatocyten in de tumor positief zijn voor keratine 8 en de cytokeratine 7 positieve cellen stemmen dan overeen met het meer cholangiocarcinoomgedeelte. Ook PAS-positief cytoplasma diastaseresistent stemt dan overeen met het cholangiocarcinoomgedeelte en het diastase niet resistente PAS-positief materiaal verwijst dan naar het HCC gedeelte.

7.4.Diagnose

- Biochemie: cholestase, CEA;CA19.9
- Echo: dilatatie galwegen proximaal van de tumor, die evenwel moeilijk zichtbaar is(iso-echoegen)
- CT: 60% accuraatheid
- NMR, angio-NMR
- PET scan ter DD benigne-maligne strictuur in PSC.
- ERCP met brushing (sens:40-70%)
- EUS

7.5.therapie

7.5.1.Heelkunde voor curatie

resecabiliteit:

afwezigheid van lymfeklieren, levermeta's, vasculaire invasie, extrahepatische lokalisatie

Child B en C-cirrose zijn inoperabel

hilaire tumoren zijn niet resecabel indien:

invasie van de 2 ducti hep. met secundaire takken.

invasie vena porta proximaal van de bifurcatie (portastam)

atrofie van 1 leverlob met invasie contralaterale tak vena porta

atrofie 1 leverlob met invasie secundaire biliare takken contralateraal

Stenting preop?

Neen, tenzij bil >10mg/dl

Techniek

Distaal cholangioca: Whipple

Intrahepatisch cholangioca: leverresectie

Perihilaire cholangioca: agressieve chirurgie:

Bismuth I: En bloc Wegname galwegen en galblaas met 5-10 mm vrij sectievlak, regionale lymfadenectomie en Roux en Y hepaticojejunostomie.

Bismuth II en III: + lobectomie + wegname lobus caudatus

Bismuth IV: na intra-operatief onderzoek hemihepatectomie en vena portaresectie

7.5.2.Adjuvante chemotherapie

Geen voordeel qua 5-jaarsoverleving.

7.5.3.Gecombineerde chemo-radiotherapie

Adjuvant: na complete resectie: geen bewezen voordeel.

Adjuvant: als residuele ziekte (microscopisch of macroscopisch) na resectie en palliatief: als niet-resecabel of recidief:

in een aantal gevallen is langdurige overleving hiermee vastgesteld.

Schema: 5FU 225-250 mg/m²/d via continu infuus gedurende de radiotherapie.

Wij opteren hier niet voor.

7.5.4.Palliatieve chemotherapie voor gevorderde ziekte

Klassieke schema's weinig effectief: 5FU-LV, cisplatin-5FU, 5FU continu infuus

Nieuwere cytostatica veelbelovend: gemcitabine, cisplatin-gemcitabine, docetaxel, combinaties met oxaliplatin.

Onze voorkeur: gemcitabine monotherapie.

7.5.5. Palliatieve endoscopische behandeling: stenting

distaal cholangiocarcinoma (cfr. pancreasca)

hilair cholangiocarcinoma:

Hilaire galwegstenose

Een of twee stents?

- “Unilateral metallic stent placement by using MRCP and/or CT to selectively target drainage provides safe and effective palliation in most patients with malignant hilar obstruction”

Freeman et al; GI Endoscopy, 2003, 58: 41.

De Palma et al; GI Endoscopy, 2003, 58: 50.

- “The use of MRCP to guide biliary stent placement in a patient with inoperable hilar obstruction reduces the overall cost of treatment”

Harewood et al; Am J Gastroenterol, 2002, 97: 1152.

8. ANAAL CARCINOMA

8.1.Histologische types

Normale histologie.

Onder de linea dentata ligt de pecten bekleed met niet keratiniserend squameus epitheel welke progressief overgaat in de keratiniserende en behaarde peri-anale huid.

Deze anale/peri-anale junctie is macroscopisch onduidelijk afgegrensd.

Boven de linea dentata is de transitionele zone ook bekleed met niet keratiniserend squameus epitheel of soms transitioneel epitheel gelijkend op urotheel. Deze zone is 0,5 tot 1 cm lang.

In deze transitionele zone liggen de columnae van Morgagni. Dit zijn een zes- tot tiental longitudinale mucosale plooien welke distaal elkaar vervoegen tot semilunare kleppen die onmiddellijk proximaal van de linea dentata gelegen zijn.

Squameuze dysplasie en carcinoma in situ.

Lage graad dysplasie in het squameus epitheel van de aars is vrijwel steeds afkomstig van het humaan papillomavirus.

De hoge graad dysplasie kan een progressie vertonen naar invasief carcinoma doch de frequentie hiervan is onduidelijk. Wellicht is deze progressie eerder laag en dergelijke zware dysplasie wordt best conservatief behandeld met ablatie of eenvoudig uitsnijden.

Maligne epitheliale tumoren.

Traditioneel werden deze tumoren onderverdeeld, naar gelang de lokalisatie, in tumoren boven en onder de linea dentata. Hoewel dit nog waardevol is, is deze indeling minder belangrijk daar de behandeling toch ongeveer identiek is.

Squameus carcinoma.

Het merendeel van de squameuze carcinomata in de anale streek zijn wellicht te wijten aan het humaan papillomavirus vooral type 16 en 18.

Carcinomata onder de linea dentata zijn meer frequent bij de man, zijn meestal vrij goed gedifferentieerd en hebben een goede prognose.

Tumoren boven de linea dentata zijn ietwat frequenter bij de vrouw, zijn meestal minder goed gedifferentieerd en hebben een slechtere prognose.

Tumoren boven de linea dentata kunnen onderverdeeld worden in een typisch squameus carcinoma en een cloacogeen of basaloid carcinoma.

Basaloide carcinomen

zijn opgebouwd uit blokken tumorale cellen of in eilandjes gerangschikt met tussenliggend stroma. Soms is er wat palissadering aan de randen van de celblokken en is er necrose centraal in de epitheel-eilanden. Soms is er betere differentiatie met minder mitosen. Soms is er ook een bijmenging van basaloide carcinomen met meer squameuze componenten.

Soms is er ook een microcystisch patroon met eilandjes van mucussecreterende cellen (muco-epitheloid carcinoom).

Anale carcinomen breiden zich direct uit in de omliggende onderliggende weefsels en de lymfeklieren kunnen zowel perirectaal, iliacaal als inguinaal aangetast zijn.

Studies van de HPV-types zijn niet gecorreleerd aan prognostische factoren.

De behandeling van al deze tumoren is overwegend radiotherapie.

De gradering van squameuze carcinomata heeft meestal geen eigen prognostische waarde, uiteraard de TNM-classificatie wel.

Verruceus carcinoma.

Oppervlakkige biopten uit dit type carcinoma genomen, zijn soms moeilijk te onderscheiden van condylomata. Wanneer het zogenaamde condyloma groter is dan 2 cm, er enige neerwaartse en laterale uitbreiding is, is de diagnose van Verruceus carcinoma te overwegen. De randen in de diepte zijn niet sprieterig groeiend doch eerder expansief groeiend met een uitbreiding onder het omliggende niveau van het omliggend epitheel. Er zijn weinig atypieën en uitgebreide infiltratie van kleinere celgroepen met matige tot ernstige atypie, suggereert een overgang naar een squameus carcinoma.

Adenocarcinoma.

Men kan onderscheiden :

1. Uitbreiding van een laag rectaal adenocarcinoom.
2. Het muco-epidermoid carcinoom afkomstig van het transitioneel epitheel dat de ducti van de anale klieren bekleedt of soms rechtstreeks afkomstig is van het transitioneel epitheel.
3. Een adenocarcinoma met typisch colonachtig epitheel doch met bovenliggend normaal epitheel. Ook deze zijn afkomstig van het ductulair epitheel van anale klieren en heeft meestal een goede prognose.
4. Colloidcarcinoma, vaak geassocieerd met chronische fistels of abcedatie.

Maligne melanoma.

Meestal gekenmerkt door een zeer slechte prognose.

Paget.

Meestal tast dit carcinoma in situ de peri-anale huid aan zo ook de nabijgelegen vulva. Geïsoleerde ziekte van Paget kan voorkomen thv. het anaal kanaal. Er kunnen ook aantastingen zijn van de nabijgelegen apocriene zweetklierstructuren. Meestal gaat het hier om postmenopausale vrouwen. Soms kan er ook melaninepigment aangetroffen worden in de Pagetcellen. Dit mag geen aanleiding geven tot overinterpretatie van deze letsels en verkeerdelijk aanleiding geven tot overdiagnosticeren van melanoma in situ. De uitbreiding van het Pagetletsel is microscopisch meestal uitgebreider dan wat macroscopisch wordt waargenomen, wat een probleem is i.v.m. de snedevlakken.

WHO Classification of Anal Cancer

Anal canal

- Squamous cell (cloacogenic) carcinoma
 - Large cell keratinizing
 - Large cell nonkeratinizing (transitional)
 - Basaloid
- Adenocarcinoma
 - Rectal type
 - Of anal glands
 - Within anorectal fistula
- Small cell carcinoma
- Undifferentiated

Anal margin

- Squamous cell carcinoma
- Giant condyloma
- Basal cell carcinoma
- Others
 - Bowen's disease
 - Paget's disease

8.2. Staging

AJCC Anal Cancer TNM Staging System[†]

Primary tumor (T)

- TX Primary tumor cannot be assessed
- Tis Carcinoma in situ
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Tumor 2 cm or less in greatest dimension
- T2 Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
- T3 Tumor more than 5 cm in greatest dimension
- T4 Tumor of any size invades adjacent organ(s), eg, vagina, urethra, bladder (involvement of sphincter muscle(s) alone is not classified as T4)

Lymph node (N)

- Nx Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in perirectal lymph node(s)
- N2 Metastasis in unilateral internal iliac and/or inguinal lymph node(s)
- N3 Metastasis in perirectal and inguinal lymph nodes and/or bilateral internal iliac and/or inguinal lymph nodes

Distant metastasis (M)

- Mx Presence of distant metastasis cannot be assessed
- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

[†] Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York, Inc.

AJCC Anal Cancer Stage Grouping*			
Stage			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stage IIIB	T4	N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

* Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York, Inc.

8.3. Behandeling

8.3.1. Gelokaliseerd spinocellulair epithelioma van de anus

8.3.1.1. Tumor van de margo ani

Te behandelen als spino van de huid. Zo mogelijk lokale excisie met gezonde marge van 1 cm.

8.3.1.2. Tumor van het anaal kanaal

Gecombineerde chemoradiotherapie is de standaardbehandeling. Aldus kan een APRA met aanleggen van een definitief colostoma worden vermeden.

- 5FU en mitomycine is het klassieke cytostatica schema hierbij.
- 5FU en cisplatin is een alternatief schema met goede faze II resultaten. Een faze III onderzoek is bezig waarbij beide schema's met elkaar worden vergeleken. Gezien cisplatin meer effectief is dan mitomycine bij spinocellulaire epitheliomen is het gebruik van cisplatin en 5FU nu reeds een rationele optie. Dit heeft onze voorkeur.

Ons voorkeursschema:

cisplatin: 25 mg/m² d1 tem 4, 5FU 750 mg/m² in continu infuus d1 tem 4; week 1 en week 4. Er bestaan enkele verwante gelijkaardige schema's.

45GY in 25 fracties samen met chemo, waarna 3 weken rust

Nadien: T1-2: boost met 10 x 2GY

T3-4: boost indien goede regressie, heilkunde indien geen regressie

8.3.2. Gelokaliseerd adenocarcinoom van het anaal kanaal

Is zeldzaam gezien de meeste rectumtumoren zijn met uitbreiding in het anaal kanaal

Te behandelen zoals een rectumcarcinoom

Heelkunde heeft een belangrijke plaats in de behandeling gezien een hoog % recidieven als enkel radiotherapie of gecombineerde chemoradiotherapie.

8.3.3. Gemetastaseerde ziekte

Metastasen op afstand zijn weinig frequent.

Cisplatin-5FU. Monotherapie met carboplatin of adriamycine.

8.3.4. Salvage therapie

Bij lokaal recidief of persisterende ziekte met heelkunde (APRA) dikwijls succesvolle salvage therapie.

8.3.5. Anorectaal melanoma

30% zonder melanine en immunohistochemie (vimentine, S-100, HMB-45) is essentieel voor de differentiaal diagnose. Voorkeur voor lokale resectie, APRA enkel bij grotere letsels.

Sombere prognose.

8.3.6. M. Paget

Bij afwezigheid van een geassocieerde kanker is brede, lokale excisie, deels gebaseerd op de resultaten van het preoperatief in kaart brengen door dermatologische punchbiopsies (4mm), de voorkeurstherapie.

Voor patiënten met een invasieve vorm van Paget of letsels geassocieerd met een ander carcinoma, moet meer agressieve chirurgie overwogen worden: APRA.

Adjuverende radiotherapie overwegen bij onvolledige wegname.

Primaire radiotherapie te voorzien voor patiënten die medisch gezien niet geschikt zijn voor heelkunde, of als een behandeling bij recidief na heelkunde.

Ook zijn er enkele gevallen beschreven, behandeld met chemoradiotherapie.

9. DUNDARMTUMOR

9.1.histologische types

Adenocarcinomata komen vooral voor in het bovenste gedeelte van de dunne darm met 42% in het duodenum en 43% in het jejunum en dit laatste dan nog vooral proximaal in het jejunum. De incidentie van adenocarcinomata lijkt toe te nemen vooral in deze landen waar het colonadenocarcinoma frequent is.

In het duodenum worden de adenocarcinomata in twee groepen onderverdeeld, de peri-ampullaire met de beste prognose en in 1/3 der gevallen met lymfekliermetastasen en de niet ampullaire tumoren welke vaak lymfekliermetastasen en levermetastasen vertonen met uiteraard een slechtere prognose.

Endocriene neoplasmata.

Ongeveer 1/3 van alle endocriene tumoren komen voor in de dunne darm en omvatten 1/3 van alle dunne darmtumoren. Het merendeel is gelokaliseerd in het ileum.

Ongeveer 15 tot 30% van de patiënten met een carcinoid hebben een tweede primaire tumor gastro-intestinaal. Vaak is er reeds een levermetastase vast te stellen. In 40% der gevallen zijn deze endocriene tumoren multipeel. Ze kunnen een belangrijke fibroplasie veroorzaken met peritoneale adhesie en intestinale obstructie. Deze tumoren zijn meestal kleiner dan 2 cm en liggen vooral in de submucosa. De carcinoiden tonen meestal het klassieke beeld van een carcinoidtumor. Ze exprimeren dan ook het merendeel van de neuro-endocriene merkers. Men kan een onderscheid maken in goed gedifferentieerde endocriene tumoren, de atypische endocriene tumoren en de weinig gedifferentieerde (waarin dan het kleincellig carcinoma en de grootcellige variëte).

Mesenchymale neoplasmata en GIST-tumoren.

Hiervoor kan verwezen worden naar de GIST-tumoren van de maag. De hoge risicotumoren bij de GIST-tumoren die maligniteit suggereren zijn de diameter (meer dan 5,5 cm), mitosen (meer dan 5 per 50 HPF, tumorcelnecrose, dense cellulariteit, nucleaire pleomorfie, mucosale invasie en vasculaire invasie).

Men kan ook een graderingssysteem gebruiken enigszins afgeleid van de weke delentumoren. Nucleaire atypie en uitgebreidheid van de necrose :

Graad I is geen atypie of necrose, graad II is atypie en necrose in minder dan 50% van het weefsel en graad III is atypie en necrose in meer dan 50% van het weefsel.

Mitotische activiteit :Graad I mitosen minder dan 1, graad II twee tot vijf mitosen, graad III zes tot tien mitosen en graad IV meer dan tien mitosen per 10 HPF. De scores worden dan samengeteld en graad 0 heeft een score tot 3, graad I een score van 4 en 5, graad II een score van 6 tot 7 en graad III een score boven 7.

Maligne lymfomata.

Multipele lymfomateuze polyposis of mantelcellymfoma.

Deze lymfomata zijn samengesteld uit centrocytachtige elementen soms gerangschikt rondom residuele lymfoïde follikels en bijgemengd door folliculair dendritische cellen. Deze letsels dienen onderscheiden van nodulaire lymfoïde hyperplasie en folliculair lymfoma.

Belangrijk zijn hier de merkers met negatieve CD10 en CD23, positieve CD5, CD20 en Cycline D1. Uiteraard ook cytogenetische en moleculaire afwijkingen met translocatie 11;14.

Burkitt lymfoma.

Zie hoofdstuk Non Hodgkinlymfomata.

Primaire T-cell lymfomen gastro-intestinaal.

Deze zijn vaak geassocieerd met coeliakie en vaak bij patiënten welke slecht reageren op dieet of die het dieet niet volgen. Er kunnen complicaties optreden van bloeding, obstructie en perforatie. Ze komen meestal vooral in het jejunum onder de vorm van circumferentiële ulcera.

Deze letsels zijn meestal sterk polymorf met atypische lymfocyten bijgemengd met histiocyten, eosinofiele granulocyten De immunohistochemie met de positieve CD3, CD7 ondersteunen de diagnose.

9.2.stagering

TNM Staging of Small Bowel Malignancies, Excluding Lymphoma, Carcinoid, and Visceral Sarcomas[†]

Primary tumor (T)

- T1 Tumor invades lamina propria or submucosa
 T2 Tumor invades muscularis propria
 T3 Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or into the nonperitonealized perimuscular tissue (mesentery or retroperitoneum) with extension ≤ 2 cm
 T4 Tumor perforates the visceral peritoneum or directly invades other organs or structures (includes other loops of the small intestine, mesentery, or retroperitoneum >2 cm, and the abdominal wall by way of the serosa; for the duodenum only, includes invasion of the pancreas)

Regional lymph nodes (N)

- N0 No regional lymph node metastasis
 N1 Regional lymph node metastasis

Distant metastasis (M)

- M0 No distant metastasis
 M1 Distant metastasis

Stag Grouping

Stage I	T1-T2	N0	M0
Stage II	T3-T4	N0	M0
Stage III	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

[†] Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York, Inc.

AJCC Staging System for Soft Tissue Sarcoma[†]	
G Histologic grade of malignancy G1 Low, well differentiated G2 Intermediate, moderately well differentiated G3 High, poorly differentiated	T Primary Tumor T1 Tumor 5 cm or less T1a Superficial tumor* T1b Deep tumor* T2 Tumor greater than 5 cm in greatest dimension T2a Superficial tumor T2b Deep tumor
N Regional Lymph Nodes N0 No histologically verified metastasis to regional lymph nodes N1 Histologically verified regional lymph node metastasis	M Distant Metastasis M0 No distant metastasis M1 Distant metastasis
Stage grouping	
Stage I T1a,b N0 M0, G1 T2a,b N0 M0, G1	
Stage II T1a,1b N0 M0,G2-3 T2a N0 M0, G2-3	
Stage III T2b N0 M0, G2-3	
Stage IV Any T N1 M0, Any G Any T N0 M1, Any G	
[†] Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York, Inc.	
* Superficial tumor is located exclusively above the superficial fascia without invasion of the fascia; deep tumor is located either exclusively beneath the superficial fascia, superficial to the fascia with invasion of or through the fascia, or both superficial yet beneath the fascia. Retroperitoneal, mediastinal, and pelvic sarcomas are classified as deep tumors.	

9.3. Therapie

9.3.1. Adenocarcinoom

heelkunde

adjuvante chemo: niet prospectief bestudeerd maar adjuvante chemo zoals toegepast bij het colorectaal carcinoom lijkt logisch

9.3.2. Sarcoom

heelkundige resectie als reseccabel en geen metastasen
 palliatieve resectie bij bloeding of obstructie

9.3.3. Lymfoom

cfr hematoloog

9.3.4. Carcinoïd (cfr. GI carcinoïde tumoren)

als gelokaliseerd: heekundige resectie

als gemetastaseerd: cfr carcinoïd tumoren

9.3.5. Metastase

In Dondarm vinden we af en toe meta's van borst-, long-, colon- en niertumoren. Palliatieve spaarzame resectie is de keuze naast specifieke therapie voor de primaire tumor.

In de dundarm vinden we frekwenter melanomen. Agressieve resectie zou overleving en tumorvrije episode verlengen.

10. GASTRO-INTESTINALE STROMALE TUMOREN (GIST)

Gist's, leiomyomen en leiomyosarcomen zijn nonepitheliale mesenchymale tumoren die vooral voorkomen in de GI tractus. Tot voor kort dacht men dat de meeste tumoren benigne waren, maar nu heeft men vastgesteld dat Gist's > 2cm kunnen recidiveren en metastaseren, zelfs bij rustige APO.

10.1. Differentiatie Gist's-andere mesenchymale tumoren

Type	CD117	CD34	SMA*	S100 Protein	P53
GISTs	+	+	+/-	-	+
Leiomyoma	-	-	+	-	+/-
Leiomyosarcoma	-	-	+	-	+
Inflammatory	-	+	+/-	-	-
Schwannoma	-	-	-	+	?

*Alpha smooth muscle actin
 †Modified from Miettinen, M, Sobin, LH, Sarlomo-Rikala, M. Mod Pathol 2000; 10:1134.

Men vermoedt dat Gist's ontstaan uit de interstitiële cellen van Cajal, zijn de pacemakercellen die de darmmotiliteit controleren.

Differentiatie is belangrijk gezien belangrijke verschillen in gedrag en gezien momenteel nieuwe therapie voor Gist's: imatinib mesylaat (STI 571, Gleevec)

10.2. Differentiatie benigne- maligne

APO: niet specifiek bij mesenchymale tumoren: bij GIST's veelal rustige afwijkingen.
 suggestief voor maligniteit: > 25 mitosen/50 high powerfields (HPF)

Immunohistochemie: suggestief voor maligniteit: muscle specific actine
 c-kitmutaties
 PDGFR alpha mutaties
 chromosomale afwijkingen
 DNA ploïdie
 K-ras mutaties

Klinische bevindingen: tumorgrootte (>3 cm)
 tumorgroei (verdubbeling <16mnden)
 metastasen (Gist nooit naar longen i.t.t. LMS)

60-69 jaar met kliniek van vermageren (leiomyoom: eerder dysfagie)

CT: >5cm; gelobuleerd; heterogeen, mesenteriale vetinfiltratie, ulceratie, regionale adenopathiën, exophytische groei.

Endosonografie: (FNA met PCR voor c-kitmutaties)

suggestief voor maligniteit: onregelmatige extraluminele aflijning
“cystic spaces”
adenopathieën

10.3. Behandeling

Slokdarm : veelal leiomyoom

<2 cm, zonder plassen, regelmatige randen, zonder adenopathieën: controle endo en echoendo na 6 en na 12 maanden. Indien geen verandering, langere intervallen. Indien groei met 1 cm, of indien structurele veranderingen, of indien symptomatisch, resectie, veelal heelkunde, EMR indien uitgaande van de muscularis mucosae en goeie elevatie.

>2cm of indien dysfagie: best resectie.(enucleatie)

Maag : meest frekwente lokalisatie van gladde spierceltumoren

<1cm, zonder plassen en regelmatige randen zonder adenopathieën: controle(cfr.slokdarm). Sommige stellen endoscopische resectie voor.

>1cm, resectie omdat moeilijk preoperatief maligniteit met zekerheid kan worden uitgesloten: lap. wedgeresectie volstaat vermits zelden pathologische adenopathieën voorkomen.

Dundarm: 2de meest frekwente lokalisatie van gladde spierceltumoren

Meestal grote verwikkelde tumoren(bloeding, ulceratie), complete heelkundige resectie is wenselijk, lymfeklierresectie veelal niet nodig.

Colon en rectum:zeldzaam

In rectum veelal harde nodules, < 1cm; in colon veelal Gist's, frekwent maligne. Alle letsels waarbij maligniteit niet kan worden uitgesloten, moeten heelkundig worden verwijderd. 20% reeds gemetastaseerd op moment van diagnose.

Meta's, or advanced

leiomyosarcoma: cfr;. sarcoma's

Gist's: Gleevec: 400mg/dg, evtl 800 indien therapieresistent

Pet: duidelijk daling opname na 24 uur behandeling indien respons

graad 1-2 diarree en nausea in 50%

vochtretentie in 75%

spierkrampen en moeheid in 40%

bloeding (gastrointestinaal en intra-abdominaal) in 5%

11.GASTRO-INTESTINALE CARCINOIDE TUMOREN

11.1. Classificatie en lokalisatie

Klassieke classificatie carcinoiden i.f.v. embryologische origine:

hoewel zekere onderlinge correlatie, toch nog veel variatie qua biologische en klinische karakteristieken

Daarom zijn er andere classificatie systemen ontwikkeld (o.a. Capella, 1995) die eveneens proberen rekening te houden met morfologisch-histologische, functionele en biologische kenmerken van de tumoren.

Classification of Carcinoid Tumors [†]			
Site and subset	Presumed cell of origin	Histologic features	Clinical characteristics
Lungs and bronchi			
Well-differentiated neuroendocrine tumor (typical carcinoid)	Epithelial endocrine cell	Minor cellular atypia, rare mitoses	Usually indolent; may secrete corticotropin; rarely secretes serotonin
Well-differentiated carcinoma (atypical carcinoid)	Epithelial endocrine cell	Cellular atypia, increased mitoses, areas of necrosis	Usually aggressive, with high incidence of metastasis
Stomach*			
CAG-A-associated carcinoid tumor	Enterochromaffin-like cell	Well differentiated, non-invasive	Indolent; often multiple; not associated with carcinoid syndrome
Carcinoid tumor associated with Zollinger-Ellison syndrome	Enterochromaffin-like cell	Well differentiated, non-invasive	Indolent; may be multiple; not associated with carcinoid syndrome
Sporadic carcinoid tumor	Enterochromaffin-like cell	Well differentiated, but invasive	May be aggressive, with high incidence of metastases; associated with atypical carcinoid syndrome
Small bowel	Epithelial endocrine cell	Usually well differentiated; contains serotonin and substance P	Often multiple, usually in ileum; associated with carcinoid syndrome
Appendix	Subepithelial endocrine cell	Usually well differentiated; contains serotonin and substance P	Usually indolent
Colon	Epithelial endocrine cell	Usually well differentiated; contains serotonin and substance P	Usually right-sided; often presents at late stage
Rectum	Epithelial endocrine cell	Usually well differentiated; contains glicentin and glucagon	Carcinoid syndrome rare

Maag

- Type 1: associatie chronisch atrofische gastritis type A (75%)
- Type 2: associatie met Zollinger-Ellison (ZES)(5-10%)
- Type 3: sporadische carcinoid tumor (15-25%)

Histologisch (neuroendocriene tumoren)

- Typisch carcinoid = goed gedifferentieerd (goede prognose)
- Atypische carcinoid = intermediair ... (slechtere prognose)
- Kleincellig neuroendocrien CA = slecht ... (hoog maligne)

Het onderscheid tussen 'benigne' en 'maligne' carcinoid is gebaseerd op aan- of afwezigheid van metastasen en niet zozeer op de histologie alleen (zelfs 'maligne' tumoren kunnen weinig of geen cellulair pleomorfisme, hyperchromasie, gestegen mitose activiteit ... tonen)

11.2. Diagnostiek

Biochemische testen

- Specifieke merker: 24 uren urine 5-HIAA (carcinoid syndroom: sensitiviteit 75 %, specificiteit tot 100% als collectie in ideale omstandigheden); eventueel bloed serotonine bepaling bij dubieuze 5-HIAA.
- A-specifieke merker: chromogranine A (sensitieve marker maar specificiteit onvoldoende bekend; prognostische betekenis bij midgut tumoren)
- Provocatie test (epinefrine, pentagastrine, zie Uptodate): bij carcinoid syndroom suggestieve klachten maar normale biochemische markers

Tumor lokalisatie

- CT abdomen (87 % sensitiviteit om minstens 1 van de 4 volgende kenmerken van carcinoid tumor te detecteren: levermetastasen, fibrotische mesenteritis, vergrote mesenteriele klieren, primaire tumor) of MRI lever/abdomen
- Indium-111 octreotide scan (detectie extrahepatische en hepatische metastasen sensitiviteit 90 %, primaire tumor 60 %); o.a. zeker aangewezen vóór potentieel curatieve chirurgie (bevestiging limited disease).
- Andere: endoscopie, contrast onderzoek ... (te bespreken gastroenteroloog): o.a. indien primaire lokalisatie niet bekend is na hogere investigaties: bvb. gastroscopie, (CT-enteroclyse, transit, capsule endoscopie, coloscopie, clysmat, echo endoscopie pancreas, rectum, duodenum, maag). Deze laatste techniek kan ook zinvol zijn vóór locale endoscopische resectie (zie verder).

Opmerkingen

- Carcinoid patiënten: hogere frequentie synchrone en metachrone non-carcinoid tumoren (tot 22 %): vooral in gastro intestinale tractus (adenoCA), verder ook long, cervix, ovaria, prostaat. Geen gegevens over zin van screening en surveillance naar deze andere tumoren. Van belang bij patiënt met carcinoid tumor en meta's: histologisch bewijs aard van de metastasen noodzakelijk (afkomstig van carcinoid of toch syn/metachrone tumor?).
- Maag carcinoid: ZES en vervolgens MEN 1 uitsluiten (primaire hyperpara, hypofysaire tumoren, islet cell tumors), cfr. type 2 maag carcinoid
- Carcinoid metastasen/syndroom: uitsluiten carcinoid hart: echo doppler cor

11.3. Staging

Er is geen aanvaard stadieringssysteem voor carcinoid tumoren

11.4. Prognose

Meestal traaggroeiend (overleving eerder jaren dan maanden, ook bij meta's)

Prognose (kans op meta's) vooral i.f.v. primaire tumor grootte (< 1 cm zelden meta's, > 2 cm vaak meta's, enkel bij dundarm lokalisatie is metastasering onafhankelijk van grootte), invasiediepte, lokalisatie en histologie, doch in grote studies is geen enkele factor sluitend betrouwbaar (NEJM 1999).

Chromogranine A >5000 microg/l bij midgut tumor = prognostisch ongunstig

Positieve CEA kleuring tumor = prognostisch ongunstig

USA (1973-75): 5 jaars overleving (mogelijks onderschatting)

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| - Ganse groep carcinoiden | 82 % (Cancer, 2003: 67 %) |
| - Gelokaliseerde tumor | 94 % |
| - Regionale lymfemetastasen | 64 % |
| - Metastasen op afstand | 0 - 27 %; mediaan < 2 j |
| - Carcinoid syndroom | mediane overleving: range 0 - 3 j |

11.5. Therapie gelokaliseerde tumor

Chirurgische resectie is de hoeksteen van de behandeling. Bij regionale lymfekliermetastasen of lokale uitbreiding dient agressieve chirurgische resectie te worden verricht. Er is op heden geen efficiënte adjuvante therapie.

11.5.1. Appendix

- < 2 cm: 'eenvoudige' appendectomie
- > 2 cm: rechter hemicolectomie (+ lymfadenectomie)
- bij invasie caecum: sowieso rechter hemicolectomie
- invasie van de mesoappendix: door sommigen als negatieve prognostische factor gezien en bijgevolg als indicatie voor rechter hemicolectomie, zelfs bij tumoren < 2 cm; nochtans is na 'eenvoudige' appendectomie bij kleine tumoren met mesoappendix invasie het optreden van een recidief onwaarschijnlijk, hogere recidief percentages t.o.v. rechter hemicolectomie werden nooit aangetoond.
- bij positieve lymfeklieren locoregionaal tevens rechter hemicolectomie.
- bij goblet cell carcinoma (adenocarcinoid): rechter hemicolectomie (veelal serosal en meso-appendical involvement)
- bij 33% synchrone of metachrone colorectale ca: dus colonoscopie

11.5.2. Dundarm

- < 1 cm (zelden): conservatieve locale resectie
- > 1 cm: segmentaire dundarmresectie + resectie geassocieerde mesenterium (brede mesenterische lymfonodi excisie)
- bij 30 %: multipele synchrone dundarmletsels: peroperatief na te gaan.
- resectie van het primaire dundarmcarcinoid dient ook bij metastatische ziekte te gebeuren (fibrotische mesenteritis -- risico obstructie, ischemie)

11.5.3. Rectum

- < 1 cm: locale excisie (chirurgisch, endoscopisch)

- > 2 cm: radicale resectie (lage anteriorresectie, APRA ...), hoewel deze agressieve aanpak ter discussie staat (studies tonen geen consistente verbeterde overleving t.o.v. locale excisie)
- 1 - 2 cm: geen duidelijk advies tot locale excisie of radicale resectie; muscularis propria invasie, symptomen bij diagnose en ulceratie zijn slechte prognostische factoren (NEJM, Uptodate) en vergen eerder radicalere aanpak. Beleid eveneens af te wegen t.o.v. grootte, APRA noodzaak of sfinctersparende ingreep, operatief risico .. (NCI)

11.5.4. Maag

- Type 1 en 2:
 - < 2 cm: endoscopische resectie (EMR); long term endoscopische follow-up om de 3-6-12 maanden
 - > 2 cm - recurrenente - multipele tumoren: uitgebreidere chirurgische resectie
 - type 1: antrectomie ? (tumor regressies mee beschreven, doch op heden onvoldoende lange follow-up gegevens en dus geen standaard therapie)
 - type 2: behandeling MEN 1 (~ endocrinoloog)
- Type 3 (vaak agressievere tumoren): radicalere chirurgie met partiele of totale gastrectomie met locale lymfenodi resectie; in elk geval geen antwoord op antrectomie

11.5.5. Colon

• locale resectie bij early stage (zeldzaam), anders bredere resectie

11.6. Therapie gemetastaseerde tumor (predominante lokalisatie: lever)

Op heden bestaan geen vaststaande therapeutische richtlijnen hieromtrent. Inclusie in een eventuele studie dient te worden overwogen.

Bij elke patiënt moet worden nagegaan of **chirurgie** zinvol kan zijn (al dan niet met ablatietechnieken): in eerste instantie om toch nog definitieve curatie te bekomen (verwijderen primaire carcinoid, locale lymfonodi en alle levermetastasen: radicale chirurgie), hoewel de meeste patiënten vroeg of laat recidiveren. In tweede instantie om tot betere 'palliatie' te komen, met betere overleving en minimale symptomen en minimale nood aan somatostatine analogen (debulking principe, cyto reductie).

Welke selectie van patiënten voor één van beide situaties in aanmerking komt, is op heden onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd. Komen conform review artikels en guidelines van experts in aanmerking:

- patiënten met beperkt aantal metastasen (radicale aanpak);
- patiënten met grote, dominante letsels (> 10 cm)
- patiënten met redelijke performance status én
- laire carcinoid tumor onder controle én
- beperkte metastasen extrahepatisch én
- inschatting dat minstens 90 % levertumor reductie mogelijk is én

geen carcinoid hart

Meeresecceren van de primaire tumor is aangewezen (vermijden acute complicaties) en trouwens 'obligaat' bij primaire dundarmtumoren in een potentieel curatieve setting.

Therapeutische mogelijkheden (overleg met de chirurg)

- Bij voorkeur chirurgische resectie (s) +/- additionele ablatieve therapie
- Louter ablatieve therapie (RFA, cryoablatie, alcoholisatie)
- Trans-arteriele chemo-embolizatie (embolizatie gelfoam, lipiodol... +/- chemotherapeuticum 5FU, cisplatin, doxorubicine, mitomycine, streptozocine in A. Hepatica): als geen kandidaat voor resectie/ablatie; substantiële morbiditeit-mortaliteit (tot 2%); bij <60% dalen tumorbulk met 50 %; tot 75 % reductie symptomen carcinoid syndroom; korte respons; 1- 24 m mediane overleving (ongecontroleerde studies)
- Levertransplantatie ?? (rol ervan is onduidelijk, te beperkte gegevens)

Ook over de behandeling van de 'niet geselecteerden' (= meerderheid, waarvan een niet onaanzienlijk deel vaak a- of paucisymptomatisch is) bestaan geen uniforme adviezen. Individueel moet worden bekeken of iemand al dan niet direct moet worden behandeld en zo ja, hoe en wanneer. In deze discussie moet rekening worden gehouden met de al dan niet aanwezigheid van symptomen en met groei / gedrag van de tumor (grootte, plaats, type, secretorisch vermogen).

Bij beslissing tot behandeling zijn mogelijke opties:

- Chirurgie (resecties +/- ablatieve technieken)
- Ablatieve technieken (RFA, cryoablatie, alcoholisatie)
- Trans-arteriele chemo-embolizatie
- Farmacologisch
 - Interferon alfa (20-40% biochemische respons/tumor stabilisatie; 3-9 miljoen E 3-7/w variatie, poging low dose gezien bijwerking)
 - Chemotherapie: gerandomiseerde klinische trials toonden meestal slechts mineure activiteit (20-40% respons, zelden complete respons, vaak kortdurend, geen bewijs betere overleving); meest succes bij agressievere varianten ('atypisch' carcinoid); afwegen t.o.v. bijwerkingen; combinatietherapie (etoposide + cisplatinum, 5FU+etoposide, 5FU +streptozocin) verkiezen boven monotherapie (5FU, dacarbazine, streptozocine, cyclofosfamide, doxorubicine); indicatie: sterk symptomatische patiënt met falen alle andere opties
 - Combinaties (beperkte ervaring): octreotide + interferon (zinnvol gebleken bij octreotide falen, in 1 studie tot 77 % biochemische respons), octreotide + cyto-reductie, continu 5FU + interferon ...
 - Somatostatine analogen (bij voorkeur langwerkende): eerder symptomatische rol bij carcinoid syndroom (blokkeren hormonale release), zeldzaam anti-proliferatief (tumor reductie)(zie verder).
- ¹³¹I-MIBG (pre liminaire studies)
- Radiatietherapie symptomatische palliatie i.g.v. bot- of hersenmeta's

11.7. Carcinoid syndroom

Organ	Symptom	Frequency, percent	Putative mediator
Skin	Flushing	85	Bradykinin
	Telangiectasia	25	
	Cyanosis	18	Excess tryptophan metabolism
	Pellagra	7	
GI tract	Diarrhea and cramping	75-85	Serotonin
Heart	Valvular lesions		Unknown
	Right heart	40	
	Left heart	13	
Respiratory tract	Bronchoconstriction	19	Unknown

Is relatief zeldzaam. In 75-80% is de primaire tumor een midgutcarcinoid. Treedt in principe enkel op in aanwezigheid van levermetastasen (uitzondering: extra-intestinale primair carcinoid of bekken- of retroperitoneale inname). Twee op drie patiënten met carcinoid syndroom hebben een carcinoid hart.

Algemene therapie

- Uitlokkende factoren vermijden (details, zie Uptodate)
- Vermijden MAOI en adrenerge agonisten
- Symptomatische aanpak diarree, asthma, ...

Specifieke therapie

- Eerste keus: symptoombestrijding:
 - Somatostatine analoog, bij voorkeur langwerkend: octreotide (Sandostatine LAR) of lanreotide (Somatuline PR; Somatuline Autogel): blokkage hormonale release; anti-proliferatief
 - 80-90 % symptoom reductie; tot 70 % biochemische respons; radiologische tumor stabilisatie tot 50 %, regressie in < 10%; acceptabele bijwerkingen (o.a. 25 %: cholesterolstenen of sludge -- echo galblaas/6 maand, ev. profylactisch ursodeoxycholzuur)
 - Als geen respons of intolerantie octreotide/lanreotide: zie tabel (cfr. infra) + eventueel combinatietherapie (cfr. supra)
- Overwogen behandeling levermetastasen ter reductie of eliminatie nood aan somatostatine analoog: cfr. supra voor opties. Chirurgie speelt hier wel een beperktere rol (meestal te uitgebreide metastasen bij carcinoid syndroom; risico inductie carcinoid crisis peroperatief)

Medical Therapy of Carcinoid Symptoms[†]	
Drug	Flush reduced
Octreotide	Yes
Prednisone	Yes (foregut)
Diphenhydramine hydrochloride plus H2 blocker	Yes (gastric)
Phenoxybenzamine	Yes
Chlorpromazine	Yes (foregut)
Methyldopa	Occasionally
Cyproheptadine	No

[†]Adapted from Maton, PN, JAMA 1988; 260:1602.

11.8. Carcinoid hart (fibreuze endocardiale verdikking; klassiek: rechter hart)

Cardio-chirurgie wordt meer en meer overwogen: enerzijds gezien progressief betere therapie en controle van carcinoid tumoren/carcinoid syndroom, anderzijds gezien gevorderd carcinoid hart een slechte prognose kent (NYHA klasse 3-4: mediane overleving 11 maand). Komen in aanmerking: patiënten met symptomatisch carcinoid hart (progressieve vermoeidheid, verminderd inspanningsvermogen, progressief dalende ventrikel functie) waarbij het gemetastaseerd carcinoid én carcinoid syndroom onder controle zijn.

Therapie: valvulaire reconstructie(s). Hoge periop morbiditeit en mortaliteit (35% -- met betere indicatie omschrijving en vroegtijdiger chirurgie nu 10%), overlevenden wel betere survival t.o.v. louter medicamenteus behandelde groep.