

RECTUMCARCINOOM

- 1. ZOEKTERMEN**
Rectumcarcinoom, endeldarmkanker
- 2. DOEL**
Stadiërings – en behandelingsbeleid rectumcarcinoom
- 3. TOEPASSINGSGBIED**
Rectumcarcinoom
- 4. WERKWIJZE**

4.1 .Definitie

<15cm van de margo ani tot de onderrand van de tumor gemeten met de rigide rectoscoop in knie-ellebooghouding (lage tumor: 0-5cm/ midrectum 5-10 cm/ hoogrectum10-15 cm)

4.2.Stagering

- Coloscopie (laag-mid-hoog) met bipten
- Labo + CEA
- CT thorax-abdomen-klein bekken
Zo allergie aan contrast of slechte nierfunctie: CT thorax (zonder contrast) en NMR lever
- NMR kleine bekken/rectum
- EUS rectum enkel bij kleine letsels (onderscheid T1-T2)
- PET CT bij onverklaard hoog CEA, uitgesproken EMVI, wanneer metastasectomie wordt overwogen of ter evaluatie van lokaal recidief

Opm Onderzoek en rectoscopie door de chirurg bij diagnose, zeker bij lage tumoren

4.2.1.Aanvulling

Voorstel tot standaard endoscopische rapportering rectumneo

- ligging : afstand tot de margo + ventraal/lateraal li of re/dorsaal
- lengte van de tumor
- graad van stenoserend karakter
- chirurgen vragen een tattoo bij hoog rectale letsels (met oog op PME)!
- bij maligne ogende poliep :
 - algemeen uitzicht
 - Parijs classificatie
 - Granulair, niet granulair, gemengd
 - focaal nazicht
 - Abnormale zones, depressies
 - Transitiepunten
 - Pit pattern (Kudo's classificatie)

Tekening 1 tussen zetten

4.2.2. Richtlijnen endoscopische wegname rectale poliep

EMR

- Granulair, verheven
- Niet granulair, niet verheven <2cm
- Lifting sign

Opm Zo geen wegname mogelijk in 1 fragment met EMR is ESD of TEM oncologisch beter

ESD of TEM (transanale microchirurgische resectie)

- Niet granulair, niet verheven, >2cm

4.2.3. Voorstel voor standaardrapport MR rectum

-MR scan van het rectum

-Klinische inlichtingen : rectale tumor.

-Vraagstelling : locoregionale evaluatie

-Procedure : sagittale, para-axiale en paracoronale T2 TSE en DWI.

-Rectale tumor met volgende kenmerken :

- ligging : hoog- / mid- / laagrectaal
- morfologie : annulair / polypoid / ulceratief / villeus / mucineus
- lengte van de tumor : ... cm
- locatie van de tumor : ... tot ... uur in rugligging
- afstand onderzijde tumor tot anorectale junctie : ... cm
- sfincterinvastie/afstand tot : interne sfincter / intersfincterisch / externe sfincter / levator ani
- T status en extramurale uitbreiding :
- N status :

- extramesorectale klierstatus : geen / wel vergrote klieren
- extramuraal veneuze invasie : ja / nee
- circumferentiële resectiemarge (van de tumor zelf, niet van een Lnn): ... mm, op ... uur in rugligging
- overige bevindingen :

Voorstel tot staging : ... met crm ...

Waarbij :

T-status :

- *Tx : geen tumor te zien*
- *T1 : tumor invadeert submucosa*
- *T2 : tumor invadeert muscularis propria*
- *T3a : tumor < 1mm door muscularis*
- *T3b : tumor 1-5 mm door muscularis*
- *T3c : tumor 5-15 mm door muscularis*
- *T3d : tumor >15 mm door muscularis*
- *T4a : tumor door visceraal peritoneum*
- *T4b : directe invasie andere organen / structuren*

N-status :

- *N0 : 0 klieren*
- *N1a : 1 klier*
- *N1b : 2-3 klieren*
- *N2a : 4-6 klieren*
- *N2b : > 6 klieren*

Positieve lymfeklieren :

- *short axis > 9 mm*
- *short axis 5-9 mm + onregelmatige aflijning en/of heterogeen aspect en/of rond*
- *short < 5 mm + onregelmatig aflijning en heterogeen aspect en rond*

4.2.4.Voorstel tot standaardrapport APO resectiespecimen TME/APRA

Bronnen:

Checklist PROCARE

Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer, Royal college of pathologists

4.2.4.1.Klinische inlichtingen

- Type procedure
- Pre-operatief TNM stadium van tumor
- Neo-adjuvante therapie? Zo ja, welke (kort, lang, RT of RT-CT, ...)?
- Indien mogelijk ook vermelden lokalisatie tumor in geval van neo-adjuvante therapie

4.2.4.2.Macroscopie

- Indien mogelijk foto's van intact resectiestuk voor beoordeling van het vlak van chirurgische dissectie
- Vers of gefixeerd ontvangen
- Beoordeling uitwendig oppervlak van mesorectale excisie/APRA:
 - o Glad, regelmatig
 - o Licht onregelmatig
 - o Sterk onregelmatig
 - o Bij APRA ook nog vorm: cilindrisch of standaard (surgical waist)
- Enkel bij APRA: afstand van tumor tot linea dentata
- Lokalisatie tumor (ventraal, dorsaal, lateraal)
- Relatie tot peritoneale omslagplooï (boven, onder, erop)
- Maximale diameter tumor
- Afstand tot dichtste longitudinale snedevlak
- Aan/Afwezigheid van tumorperforatie

4.2.4.3.Microscopie/besluit:

- Histologisch tumor type
- Differentiatiegraad (goed, matig, weinig, ongedifferentieerd)
- Diepte van invasie (pT), met bij T3 vermelden van diepte van mesorectale invasie in mm
- Afstand tot longitudinale snedevlakken
- Afstand tot CRM
- Lymfeklieren: totaal aantal, aantal ingenomen lymfeklieren, tumor deposits, regressieve veranderingen
- Veneuze invasie: specificeer intramuraal of extramuraal
- Lymfevatinvvasie
- Perineurale invasie
- Metastasen (indien van toepassing)
- Andere afwijkingen
- Graad van tumor regressie volgens Dworak:
 - o Graad 0: geen regressie
 - o Graad 1: $\leq 25\%$ fibrose
 - o Graad 2: 26-50% fibrose
 - o Graad 3: $> 50\%$ fibrose
 - o Graad 4: volledige regressie
- (y)pTNM

4.2.4.4.Aanvullende testen:

Standaard bepalen van MMR status (met IHC of middels PCR) is aanbevolen

tekening 2

4.2.5.Voorstel tot standaardrapport APO resectiespecimen TME/APRA

Bronnen:

Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer, Royal college of pathologists

4.2.5.1.Klinische inlichtingen:

- Type resectie: polypectomie, EMR, ESD, ...
- Lokalisatie

4.2.5.2.Macroscopie:

- Grootte specimen/poliep
- Aantal fragmenten

4.2.5.3.Microscopie/besluit:

- Precursorletsel (tubulair, villos, tubulovillos adenoom)
 - Histologisch tumor type
 - Differentiatiegraad (goed, matig, weinig, ongedifferentieerd)
 - Diameter van de invasieve focus
 - Diepte van invasie/verticale groei van tumorale focus
- diepte van submucosale invasie op 1 van volgende manieren
- o Maximale invasiediepte in mm gemeten vanaf muscularis mucosae
 - o Voor gesteelde poliepen: Haggitt level (1 tot 4)
 - Haggitt 0 carcinoom beperkt tot de mucosa, geen invasie van submucosa
 - Haggitt 1 carcinoom tot in de submucosa : beperkt tot de kop van de poliep
 - Haggitt 2 carcinoom tot in de submucosa : beperkt tot halszone van de poliep
 - Haggitt 3 carcinoom tot in de submucosa : beperkt tot steel van de poliep
 - Haggitt 4 carcinoom tot in de submucosa : tot in de basis van de steel, colonwand

- Voor sessiele poliepen: Kikuchi level (sm1-2-3)
 - Kikuchi = relatieve diepte submucosale invasie
 - T1sm1 opp 1/3 van de sm
 - T1sm2 midd 1/3 van de sm
 - T1sm3 diepste 1/3 van de sm
 - ⇒ Niet bruikbaar bij endoscopisch gereceerde poliepen, niet volledige sm aanwezig
 - Kimura/Kitajima = absolute diepte van submucosale invasie
 - Sm1 < 1mm / 1000μ
 - Sm2 > 1mm/1000μ
- Afstand van invasieve focus tot diep snedevlak/diathermie zone
- Laterale snedevlakken
- Lymfevat-invasie
- Veneuze invasie
- Tumor budding
- pTNM

4.2.5.4. Aanvullende testen:

Standaard bepalen van MMR status (met IHC of PCR) is aanbevolen

4.3 Classificatie (AJCC 8^e editie 2017)

Tis: ca in situ

intramucosaal: invasie in lamina propria

intra-epitheliaal : tot en met invasie in basale membraan

T1: tumor tot in de submucosa

T2: tumor tot in de muscularis propria

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

T4a: tumor doorheen visceraal peritoneum

T4b: tumor invadeert ander orgaan/structuur

N0: geen pathologische klieren

N1a: meta in 1 regionale klier

N1b: meta in 2-3 regionale klieren

N1c: tumor deposits in subserosa, mesenterium of niet geperitonealiseerde perirectale weefsels zonder regionale kliermeta's

N2a: meta in 4-6 regionale klieren

N2b: meta in 7 of meer regionale klieren

M0: geen meta's op afstand

M1a: meta in 1 orgaan buiten peritoneum

M1b: meta in >1 orgaan buiten peritoneum

M1c : metastase in peritoneum +- andere orgaanaantasting

Stadium 0: TisN0M0

Stadium I: T1-2N0M0

Stadium IIa: T3N0M0

Stadium IIb: T4aN0M0

Stadium IIc: T4bN0M0

Stadium IIIa : T1-2N1M0

T1N2a

Stadium IIIb : T3-4aN1M0 / T2-3N2aM0 / T1-2N2bM0
Stadium IIIc : T4aN2aM0 / T3-4aN2bM0 / T4bN1-2M0
Stadium IVa : anyTanyNM1a
Stadium IVb : anyTanyNM1b
Stadium IVc : anyTanyNM1c

Geobserveerde 5 jaaroverleving rectumcarcinoom – geen neo-adjuvante therapie

Tekening 3

4.4 Behandeling van lokale/locregionale ziekte

4.4.1. Keuze op basis van risico op herval/metastasering

Cf schema ESMO guidelines waarbij enkele nota's
Indeling in 5 risicogroepen

4.4.2. Very early

Lokale resectie pT1 ontaarde poliep volstaat niet als kans op lokaal recidief of N+ > 5% dus aanvullende heelkunde
TME als :

Gesteelde : Haggitt 4, absolute sm invasie > 3000µ

Sessiele: >=sm2 (invasiediepte >=1000µ)

Lymfovasculaire invasie

Mucineus of weinig of ongedifferentieerd

Ontoereikende resectiemarge van 1mm of minder (idealiter marge van 2mm!), onzekere marge, piecemeal

Tumorbudding (in verhouding tot de andere weegt deze factor minder door)

Uitz : slechte algemene toestand, hoog operatief risico

Opm soms marge < 1mm doch voor de rest geen ongunstige factoren => geen TME, bijkomende diepere resectie
TEM/TAMIS

Indicaties TEM/TAMIS

<3cm en minder dan 30% van de circulaire omtrek/best chirurg zelf laten kijken

Mobiel letsel

T1 bij EUS

Poliepoide letsels, niet geulcereerd

Geen evidentie voor klieren bij beeldvorming (NMR, EUS)

Door chirurg te bekijken of binnen bereik valt !

Opm : zo voorafgaande RT prostaat geen TEM van ventrale letsels !, de posterieure komen doorgaans wel (nog)
in aanmerking

Opm : bij ongunstige kenmerken post TEM salvage TME (cf supra) doch bij hoog operatief risico bijkomende
(C)RT te overwegen

Opgvolging na lokale resectie : rectoscopie na 3 en 6 maanden, volledig darmonderzoek na 1 jaar.

4.4.3. Early rectal cancer

cT1 buiten indicatie voor TEM

cT2

cT3a,b mid en hoog

cN0

cN1 enkel zo hoog rectaal

mesorectale fascia vrij

EMVI -

indicatie voor TME

uitz T2 laaggelegen en ventraal en afstand tot mesorectale fascia <2mm toch voorbehandeling te overwegen ; bij hoog operatief risico : CRT + lokale excisie dan wel watch en wait bij complete respons (cCR maximaal in w12, plafonneert na 16w)

4.4.4. Intermediaire ziekte = moeilijkste groep, risico lokaal recidief < 5% versus risico op LARS – chirurg kans op goede TME? – postop radiotherapie te vermijden

cT3a/b laaggelegen, levatoren vrij, mesorectale fascia vrij

cT3a/b mid of hoog, cN1-N2 (zonder kapseldoorbraak)

cN1N2

EMVI -

TME al dan niet met SCPRT of CRT vooraf

Geen routinematige RT meer bij iconografische N+ : gebrek aan prognostische relevantie tss preop MRI inschatting van ingenomen Lnn en risico op locoregionaal herval – laag risico op herval bij kwalitatieve TME in deze patiëntenpopulatie (uitz N1c en bep N2, cf infra); anderzijds bij iN+ en downstaging van de klieren door CRT : betere overleving

Zo SCPRT : heekunde binnen de 10 dagen na eerste bestraling

Zo CRT : herevaluatie na 8 weken met rectaal toucher/rectoscopie/CEA/NMR/CT thorax-abdomen (volgens ESMO CT in deze groep enkel bij klinische progressie/symptomen/CEA stijging)

heekunde week 10 (tot 12)

Opm :

na CRT cCR optie watch-and-wait – bij patiënten met hoog operatief risico

lage T2N1-T3N0-1 laaggelegen waarbij ultralage naad dan wel APRA te verwachten valt – CRT + bij cCR watch en wait - deze best binnen studieprotocol ! salvage TME bij regrowth; opvolging strikt : NMR/endo alle 3m

opm : optimalisatie protocollen om meer cCR te verkrijgen (associatie chemotherapie)

We spreken af :

Bij T3 laag of N2 toch voorbehandeling te geven, voorkeur CRT tenzij oudere patiënt waarbij liefst geen concomitante chemotherapie: dan SCPRT

Bij alle casussen waarbij chirurg geen goede TME kan doen zonder voorbehandeling : CRT

Hoge tumoren boven de peritoneale omslagplooï worden meteen geopereerd (cf colontumoren)

4.4.5. Lokaal gevorderde ziekte

cT3c/d, zeer laag, levatoren niet bedreigd, vrije mesorectale fascia

cT3c/d mid rectaal

cN1-N2 met kapseldoorbraak

EMVI +

Technisch resecabel, CRT of SCPRT om lokaal herval te verminderen

We spreken af :

CRT als regressie voor goede R0 resectie wenselijk is, bij de lage, bij EMVI+

SCPRT bij de oudere patiënt bij wie liefst geen concomitante chemotherapie, bij hoger gelegen tumoren

Opm : na CRT cCR optie watch-and-wait – bij patiënten met hoog operatief risico

4.4.6. Tumoren met bedreigde resectiemarges

cT3 met ingenomen mesorectale fascia (crm <1mm)

cT4

bedreigde/ingenomen levatoren

extramesorectale Lnn

CRT om R0 resectie mogelijk te maken; Opm simultaan geïntegreerde boost (sib) of sequentiële boost bij bedreigde /ingenomen crm

Alternatief SCPRT + folfox (folfox 4- 3 toedieningen)- met laattijdige heekunde op w12 (cf polish trial/ dr. Bujko)

Afwachten trials : CT (+- biological) + RT + heekunde

Zo op herevaluatie persisterende CRM inname => verwijzing voor debulkingsingreep

Opm: hoog rectale tumoren boven de peritoneale omslagplooï worden behandeld als coloncarcinoom

Uitz bij cT4 tumoren die tot in kleine bekken reiken worden best voorbehandeld hetzij met CRT hetzij met chemotherapie.

4.5 Postoperatieve radiochemotherapie zo geen preop RT of RCT als

CRM <= 1mm

pT4b, pT4a laag en mid

perforatie van de tumor

pN2 bij laag rectale/bij slechte TME kwaliteit/kapseldoorbraak dicht tegen de CRM (minder wegend in mid en hoog rectale zo kwalitatief goede TME)

pN1c

Onvolledige mesorectale excisie

EMVI

Uitgebreide perineurale invasie dicht tegen CRM

Klier met kapseldoorbraak dicht tegen CRM

waarna 4m chemotherapie (cf infra)

4.6 Adjuvante chemotherapie

Berust vooral op indirecte evidentie, veel retrospectieve data waarbij nog geen CRT noch TME, beperkte of onvolledige prospectieve data; veel wordt voorgesteld obv extrapolatie van de gegevens over adjuvante therapie in colontumoren.

Adjuvante therapie vooral repercussie op DFS (en niet op OS).

Downgrading in T of N stadium door CRT prognostische factor van gunstige outcome eerder dan voorspellende biomarker voor adjuvante therapie!

In de niet voorbehandelde evidentie voor 5FU zowel in stadium II als stadium III rectumCA.
Chemotherapie te starten 4 tot 8w postop, niet meer zinvol na 12w.

Na inductie radiochemotherapie

ypT0,T1,T2,N0 follow-up, uitz EMVI + bij diagnose; uitgebreide laterale Lnn bij diagnose

yp stadium II hoog risico : 5FU 4m

yp stadium III : folfox 4m

R1 : folfox 4m

Na inductie RT 5x5Gy

yp stadium II hoog risico : 5FU 4m

yp stadium III : folfox 4m

R1 : folfox 4m

Geen voorbehandeling

p stadium I, stadium II laag risico : opvolging

p stadium II hoog risico : bij de T4 evt. postop RCT (cf supra), dan 4m 5FU; andere 6m 5FU

p stadium III : bij de N1c of N2(details cf supra) postopRCT, dan 4m folfox ; andere 3m-6m folfox

R1 : CRT + 4m folfox hetzij 6m chemotherapie

EMVI + : 6m chemotherapie

Hoog rectale worden adjuvant behandeld als colontumoren en hebben daar bewezen nut van.

Opm keuze FOLFOX vs 5FU rekening houden met performantiestatus en comorbiditeit en leeftijd

Uitkijken naar RAPIDOTrial

Locally advanced rectal cancer 5x5Gy + 6 x CAPOX / FOLFOX4

vs CRT - heelkunde- +-CAPOX/FOLFOX4

Toekomst : zullen liquid biopsie en/of moleculair profiel van de tumor een antwoord geven op wie best adjuvante therapie kan krijgen?

4.7 Behandeling in gemetastaseerde setting

4.7.1.Upfront resecabele metastasen

- primaire zonder nood aan neo-adjuvante therapie
simultane heelkunde rectum/levermetas – 6m adjuvant FOLFOX
- primaire dient voorbehandeld te worden
SCRCT 5x5Gy gevolgd door simultane heelkunde, 6m adjuvant FOLFOX
CRT als downsizing wenselijk is, evt te intensifiëren met oxaliplatin, leverchirurgie in wachttijd na CRT
waarna rectumchirurgie; 4m adjuvant FOLFOX

4.7.2.Borderline resecable metastasen

- primaire zonder nood aan neo-adjuvante therapie
start chemotherapie + biological – herevaluatie na 6 en 12 w, dan heelkunde simultaan dan wel
sequentieel, adjuvant FOLFOX afwerken (totaal 12x)

- primaire dient voorbehandeld te worden
5x5Gy gevolgd door chemotherapie + biological, herevaluatie, heekunde simultaan dan wel sequentieel, adjuvant FOLFOX afwerken

Zo progressief onder chemotherapie switch therapie – behandeling rectum on hold

4.7.3. Uitgebreide ziekte / nooit resecabel:

- zo asymptomatische primaire : chemotherapie
- zo symptomatische primaire : 5x5 Gy waarna chemotherapie – symptomatische primaire kan ook reageren op starten van chemotherapie, RT kan later nog

4.7 Follow-up

Kliniek, labo met CEA om de 3 tot 6m (met echo?) eerste 2 jaar; erna om de 6m tot 5j postop
CT thorax/abdomen om de 6m zeker eerste 3j, erna zeker 1x/jaar tot 5j postop (langere opvolging te overwegen)
Coloscopie 1j na diagnose, erna na 3 jaar, verder hetzij 3j hetzij 5j

Patiënten met positieve CRM : proactief nazicht voor lokaal recidief !

5. VERANTWOORDELIJKHEDEN

Auteur: Dr Baertsoen Chantal

Werkgroep:

Dr Bussels B.

Dr Dedrye L.

Dr Feys C.

Dr Ghillebert G.

Dr Pattyn P.

Dr Stellamans K.

Dr Van Gheluwe B.

Dr Vansteenkiste F.

Dr Vanyynsberghe H.

Dr Vergauwe P.

Dr Verschuere S.

6. DEFINITIES

7. REFERENTIES / BIJLAGES

Glynn-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25:iii10-20.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Anal Carcinoma Version 2.2018

Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Digestive and Liver disease* 2017;49:831–40.