Oncologisch Handboek
Digestieve oncologie.

1 Pathologiewerkgroep 7
1.1 Doel 7
1.2 Samenstelling 7
1.3 MOC 7
1.3.1 Doel 7
1.3.2 Samenstelling MOC 7
1.3.3 Frequentie 8
1.4 Kankerregistratie 8
1.4.1 Incidentiemeting: via MOC 8
1.4.2 Opvolging: behandelplan 8
1.4.2.1 Indicatoren 8
1.4.2.2 Verwijzingen 8
1.4.2.2.1 Externe verwijzingen 8
1.4.2.2.2 Interne verwijzingen 8
1.5 Medische en niet medische omkadering digestieve oncologie 9
1.5.1 Structuur 10
1.5.1.1 Hospitalisatieafdelingen 10
1.5.1.2 Daghospitalisatieafdeling 10
2 Multidisciplinair handboek : Diagnose- en behandelingsprotocols 11
2.1 Slokdarm 11
2.1.1 De TNM-classificatie 11
2.1.2 De staging van slokdarmtumoren 12
2.1.3 Pathologisch-anatomisch onderzoek van resectiestukken van patiënten met een invasief carcinoom van de slokdarm 12
2.1.3.1 Inleiding 12
2.1.3.2 Essentiële elementen van het pathologisch-anatomisch verslag van locale resectie, oesofagectomie en de oesofagogastrectomie. 14
2.1.3.3 HER2-bepaling 18
2.1.4 Het therapeutisch beleid bij slokdarmtumoren 18
2.1.4.1 Operabele slokdarmtumoren 18
2.1.4.1.1 Cervicale Tumoren: 18
2.1.4.1.2 Intrathoracale tumoren: 18
2.1.4.2 Inoperabele slokdarmtumoren 18
2.1.4.2.1 Locoregionaal + op basis van co-morbiditeit 18
2.1.4.2.2 Metastatisch 19
2.1.4.2.2.1 Asymptomatisch: 19
2.1.4.2.2.2 Symptomatische behandeling: 19
2.1.4.2.2.3 Specifieke situaties 19
2.1.4.2.2.4 Follow-up 19
2.2 Maag 20
2.2.1 Pathologisch-anatomisch onderzoek van resectiestukken van patiënten met een invasief carcinoom van de maag (met uitzondering van de goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren (carcinoiden)). 20
2.2.1.1 Inleiding 20
2.2.1.2 Essentiële elementen van het pathologisch-anatomisch verslag van locale resectie en gastrectomie 20
2.2.1.3 HER2-bepaling bij het maagadenocarcinoom 24
2.2.2 De staging van maagtumoren 25
2.2.3 Het therapeutisch beleid bij maagtumoren 25
2.2.3.1 Mucosale tumoren 25
2.2.3.2 Submucosale/diepere tumoren 26

2.2.3.3 Operabele tumoren 26
2.2.3.3.1 CORPUS 26
2.2.3.3.2 ANTRUM + distaal corpus 26
2.2.3.3.2.1 type chirurgie: 26
2.2.3.3.2.2 therapie verloop: 27
2.2.3.4 Inoperabele tumoren 27
2.2.3.4.1 Locoregionaal + op basis van co-morbiditeit 27
2.2.3.4.1.1 symptomatische controle: 27
2.2.3.4.2 Metastasen 27
2.2.3.4.2.1 indicatie : 27
2.2.3.4.2.2 therapie : 27
2.2.3.4.2.3 Her 2 neu overexpressie 27
2.2.3.4.2.4 Her 2 negatieve tumoren 28
2.2.4 Specifieke situaties 29

2.3 Pancreas 30
2.3.1 De TNM-classificatie 30
2.3.2 Anatomopathologie van de pancreas 30
2.3.2.1 De staging van exocriene pancreas tumoren 30
2.3.3 Het therapeutisch beleid bij pancreastumoren 31
2.3.3.1 Primair Operabele tumoren 31
2.3.3.1.1 indicatie: 31
Alle tumoren, met uitzondering van deze waar er metastasen op afstand zijn, geen evidentie voor veneuze of arteriële invasietype chirurgie: 31
2.3.3.1.2 Adjuvante therapie: 31
2.3.3.2 Borderline Resecable 31
2.3.3.3 Locoregionaal inoperabele tumoren 32
2.3.3.3.1 definitie: 32
2.3.3.3.2 therapie: 32
2.3.3.4 Tumoren met metastasen op afstand 32
2.3.3.4.1 chemotherapie: 32

2.4 Hepar 33
2.4.1 De TNM classificatie 33
2.4.2 Stagering van hepatocellulair carcinoma 33
2.4.2.1 Het therapeutisch beleid bij hepatocellulair carcinoom 33
2.4.2.1.1 Curatieve behandeling 34
2.4.2.1.1.1 Resectie 34
2.4.2.1.1.2 Transplantatie 34
2.4.2.1.1.3 Lokale behandelingen 34
2.4.2.1.1.4 Radio-actief Yttrium labeled particles 35
2.4.2.1.2 Palliatieve behandeling. 35
2.4.2.1.2.1 Chemo-embolisatie 35
2.4.2.1.2.2 Radio-actief Yttrium labeled particles 35
2.4.2.1.2.3 Nexavar 35
2.4.2.1.2.4 Radiotherapie 35

2.5 Galblaas 35
2.5.1 De TNM-classificatie 35
2.5.2 De staging van tumoren van de galblaas 35
2.5.3 Anatomopathologie 35
2.5.4 Het therapeutisch beleid voor tumoren van de galblaas 35
2.5.4.1 Operabele tumoren 35
2.5.4.1.1 indicatie: 35
2.5.4.1.2 follow up en herevaluaties: 35
2.5.4.2 Tumoren met metastasen op afstand 36
2.5.4.2.1 chemotherapie: 36
2.5.4.2.2 schema: 36

2.6 Extra-hepatische galwegen 36
2.6.1 De TNM-classificatie 36
2.6.2 De staging van tumoren van de extra-hepatische galwegen 36
2.6.3 Het therapeutisch beleid bij tumoren van de extra-hepatische galwegen 36
2.6.3.1 Operabele tumoren 36
2.6.3.1.1 indicatie: 36
2.6.3.1.2 type chirurgie: 36
2.6.3.1.3 follow up en herevaluaties: 36
2.6.3.2 Locoregionaal inoperabele tumoren 37
2.6.3.2.1 definitie: 37
2.6.3.2.2 therapie: 37
2.6.3.3 Tumoren met metastasen op afstand 37
2.6.3.3.1 chemotherapie: 37

2.7 Colon-Rectum 37
2.7.1 De TNM-classificatie 37
2.7.2 De staging van colorectale tumoren 38
2.7.3 Anatomopathologie 39
2.7.4 Het therapeutisch beleid bij colorectale tumoren 39
2.7.4.1 Poliepen 39
2.7.4.2 Operabele tumoren zonder metastasen op afstand 39
2.7.4.2.1 Colon 39
2.7.4.2.1.1 indicatie voor primaire heelkunde: 39
2.7.4.2.1.2 Endoscopische behandeling: 39
2.7.4.2.1.3 chirurgie: 39
2.7.4.2.1.4 postoperatief chemotherapie: 40
2.7.4.2.1.5 Follow-up 40
2.7.4.2.2 Rectum 40
2.7.4.2.2.1 primaire chirurgie: 40
2.7.4.2.2.2 Radiotherapie alleen 41
2.7.4.2.3 Radiochemotherapie 41
2.7.4.3 Metastasen op afstand 41
2.7.4.3.1 indicatie: 41
2.7.4.3.2 therapie: 41
2.7.4.3.3 De metastasen worden operabel geacht 41
2.7.4.3.4 De metastasen worden inoperabel geacht 42
2.7.4.3.4.1 Behandeling van de primaire tumor 42
2.7.4.3.4.2 Behandeling van de metastasen 42
2.7.4.4 Lokaal recidief 43
2.7.4.4.1 diagnostiek: 43
2.7.4.4.2 therapeutische opties: 43
1.1.1.1 Familiaal colorectaal carcinoom 43
2.7.4.4.3 Hereditair colorectaal carcinoom 43
2.7.4.4.4 Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom (HNPCC) 43
2.7.4.4.5 Familiale adenomateuze polyposis (FAP) en attenuated FAP (AFAP) 43
2.7.4.4.6 Peutz-Jeghers syndroom 44
2.7.4.4.7 Familiaal/hereditair diffuus maagcarcinoom 44

2.8 Anaal Kanaal 44
2.8.1 De TNM-classificatie 44
2.8.2 De staging van tumoren van het anaal kanaal 45
2.8.3 Anatomopathologie van het anaal kanaal 45
2.8.3.1 Clinical Information 46
2.8.3.1.1 Patient identification 46
2.8.3.1.2 Responsible physician(s) 46
2.8.3.1.3 Date of procedure 46
2.8.3.1.4 Other clinical information 46
2.8.3.2 Macroscopic Examination 46

2.8.3.2.1 Specimen 46
2.8.3.2.2 Tumor 46
2.8.3.2.3 Additional pathologic findings, if present 46
2.8.3.2.4 Regional lymph nodes 46
2.8.3.2.5 Other organ(s) or structure(s) 46
2.8.3.2.6 Tissues submitted for microscopic evaluation 47
2.8.3.2.7 Special studies 47
2.8.3.3 Microscopic Evaluation 47
2.8.3.3.1 Tumor 47
2.8.3.3.2 Margins 47
2.8.3.3.3 Regional lymph nodes 47
2.8.3.3.4 Other organs or structures 47
2.8.3.3.5 Additional pathologic findings, if present 47
2.8.3.3.6 Other tissues submitted (specify) 47
2.8.3.3.7 Results of special studies (specify) 48
2.8.3.3.8 Comments 48
2.8.3.4 Explanatory Notes 48
2.8.3.4.1 Location 48
2.8.3.4.2 Histologic Type 48
2.8.3.4.3 Histologic Grade 49
2.8.3.4.4 Configuration 49
2.8.3.4.5 Regional Lymph Nodes 50
2.8.3.4.6 Special Studies 50
2.8.4 Het therapiebeleid bij anaal kanaal tumoren 50
2.8.4.1 Niet-gemetastaseerd 50
2.8.4.1.1 Radiochemotherapie 50
2.8.4.1.2 Chirurgie 50
2.8.4.2 Gemetastaseerd 50

2.9 Gastrointestinale neuroëndocriene (GEP) tumoren 51
2.9.1 Diagnostiek 51
2.9.1.1 Carcinoid tumoren 51
2.9.1.2 Pancreatische neuroendocriene tumoren 51
2.9.2 Het therapeutisch beleid bij gastrointestinale neuroendocriene tumoren 52
2.9.2.1 Niet-gemetastaseerde tumoren 52
2.9.2.1.1 indicatie: 52
2.9.2.1.2 type chirurgie: 52
2.9.2.1.3 follow up en herevaluaties: 52
2.9.2.2 Gemetastaseerd carcinoid met gekende primaire lokalisatie 52
2.9.2.2.1 indicatie: 52
2.9.2.2.2 type chirurgie: 52
2.9.2.2.3 follow up en herevaluaties: 53
2.9.2.3 Gemetastaseerd carcinoid met ongekende primaire tumor 53
2.9.2.3.1 biotherapie 53
2.9.2.3.2 biotherapie bij gemetastaseerd carcinoïd 53
2.9.2.3.3 (chemo)embolisatie 53
2.9.2.3.4 chemotherapie 53
2.9.2.3.5 PRRT (met lutetium of ytrium) 53
2.9.2.4 Gemetastaseerd pancreatisch neuroendocriene tumor 53
2.9.2.4.1 indicatie: 53
2.9.2.4.2 schema: 53
2.9.2.4.3 Somatostatine analogen 54
2.9.2.4.4 Evorolimus en sunitinib 54
2.9.2.4.5 Chemo-embolisatie 54
2.9.2.4.6 PPRT 54
2.9.2.5 Slecht gedifferentieerd of kleincellig net 54
2.9.2.5.1 indicatie: 54

2.9.2.5.2 schema: 54

2.10 Gastrointestinale lymfomen 54

2.11 Endocriene tumoren 54

1 PATHOLOGIEWERKGROEP

1.1 Doel

Samen met geneesheren van de betrokken pathologie groep het zorgprogramma oncologie structureren, samenwerkingsafspraken maken en deze evalueren en bijsturen..

1.2 Samenstelling

Heelkunde	Dr. Ph. Boons
	Dr. P. Cools
	Dr. F. Sirbu
	Dr. D. Reynders
Gastro-enterologie	Dr. T. Botelberge
	Dr. I. Dero
	Dr. J. Wauters
	Dr. I. Maurissen
Oncologen	Dr. J. Vandebroek
Radiotherapeut	Dr. R. Weytjens
	Dr. S. Vanderkam
Radiologie	Dr. F. Deckers
	Dr. B. De Foer
	Dr. L. Van Breusegem
	Dr. O. Van Rillaer
Anatomopathologie	Dr. P. Vermeulen
	Dr. R. Salgado
Nucleaire geneeskunde	Dr. F. Homans
Verpleegkundige	Steven Debaere
	Nicky Becuwé
	Sven Reymenants
	Lou Thys
	Anita Van Osta
Coördinator pathologiewerkgroep:	Dr. T. Botelberge

1.3 MOC

1.3.1 DOEL

Het multidisciplinair bespreken van het meest optimale behandel- en verzorgingsplan conform de vooropgestelde richtlijnen opgenomen in het multidisciplinair oncologisch handboek.

1.3.2 SAMENSTELLING MOC

Dr. J. Vandebroek
Dr. R. Weytjens
Dr. T. Botelberge
Dr. I. Dero
Dr. D. Sprengers
Dr. B. De Schepper
Dr. I. Maurissen
Dr. F. Van de Mierop

Dr. M. Huyghe
Dr. F. Vanden borre
Dr. P. Leyman
Dr. P. Boons
Dr. G. Goovaerts
Dr. R. Salgado
Dr. F. Homans
Dr. B. De Foer
Dr. F. Deckers

1.3.3 FREQUENTIE

MOC heeft plaats
voor SA:
op dinsdag van 13.00 tot 14.00u in de aula Sint-Camillus, Oosterveld
Voor SV:
Op maandag
Voor SJ:
Om de andere woensdag om 11 u in de grote vergaderzaal, benedenverdieping SJ

1.4 Kankerregistratie

1.4.1 INCIDENTIEMETING: VIA MOC

1.4.2 OPVOLGING: BEHANDELPLAN

1.4.2.1 Indicatoren

- Verwijzing gebruikte richtlijn
- Verantwoording afwijking
- Follow-upplan
- Bijwerkingen
- Ziekte vrije overleving
- Overleving

1.4.2.2 Verwijzingen

1.4.2.2.1 Externe verwijzingen

Inwendige ziekten, chemo- radiotherapie, heelkunde:
Er bestaat een georganiseerd samenwerkingsverband via consulentschappen, met UZ Leuven en/of UZA. Daarnaast kunnen patiënten verwezen worden naar andere centra indien daar bepaalde lopende studies zijn, bepaalde technieken voorhanden zijn,...

1.4.2.2.2 Interne verwijzingen

Gastro-enterologie:
Dr. P. Borgers, Dr. T. Botelberge, Dr. I. Buytaert, Dr. L. Colemont, Dr. B. De Schepper, Dr. I. Dero, Dr. H. Fierens, Dr. I. Maurissen, Dr. D. Sprengers, Dr. D. Staessen, Dr. P. Steger, Dr. F. Van de Mierop, Dr. S. Van Outryve, Dr. J. Wauters

Heelkunde:
Dr. M. Huyghe, Dr. P. Leyman, Dr. F. Vanden Borre, Dr. P. Boons, Dr. F. Sirbu, Dr. E. Meir, Dr. D. Reynders, Dr. P. Cools, Dr. E. Van Dessel, Dr. S. Vanderputte

Oncologisch Centrum:
Dr. J. Vandebroek, Dr. R. Weytjens, Dr. S. Vanderkam,

1.5 Medische en niet medische omkadering digestieve oncologie

- Geneesheer-specialist oncoloog vertegenwoordiger van de dienst medische oncologie
  Dr. J. Vandebroek

- Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst radiotherapie
  Dr R. Weytjens

- Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst gastro-enterologie
  Dr. T. Botelberge
  Dr. D. Sprengers
  Dr. B. De Schepper
  Dr. F. Van de Mierop
  Dr. I. Dero
  Dr. I. Maurissen
  Dr. P. Borgers
  Dr. I. Buytaert
  Dr. H. Fierens
  Dr. D. Staessen
  Dr. P. Steger
  Dr. S. Van Outryve
  Dr. J. Wauters

- Geneesheer-specialist vertegenwoordigers van de dienst algemene & abdominale heelkunde
  Dr. M. Huyghe
  Dr. F. Vandenborre
  Dr. P. Leyman
  Dr. P. Boons
  Dr. F. Sirbu
  Dr. D. Reynders
  Dr. P. Cools
  Dr. E. Van Dessel
  Dr. S. Vanderputte

- Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst anatomo-pathologie
  Dr. G. Goovaerts
  Dr. R. Salgado

- Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst medische beeldvorming
  Dr. F. Deckers
  Dr. B. De Foer

- Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst nucleaire geneeskunde
  Dr. F. Homans

- Psychosociaal supportteam
  - klinisch psycholoog
  - sociaal werker

- psychiater
- pijntherapie

1.5.1 STRUCTUUR

1.5.1.1 Hospitalisatieafdelingen

• **Verpleegafdeling digestieve oncologie**	**Activiteit**
- VE 404	gastro-enterologie
- VE 406	pneumo/DIO
- VE 407	algemene en abdominale heelkunde
- D16 SV	DIO, pneumo-oncologie
- DC3	DIO, pneumo-oncologie, gastro-enterologie

• **Afdeling voor medische oncologie**	**Activiteit**
- VE 411	hematologie, medische oncologie en brachytherapie
- VE 401	medische oncologie

1.5.1.2 Daghospitalisatieafdeling

- **Dagziekenhuis**
    - Oncologisch dagziekenhuis SA/SV
    - Dagziekenhuis SJ

2 MULTIDISCIPLINAIR HANDBOEK : DIAGNOSE- EN BEHANDELINGSPROTOCOLS

Standaard beleidslijnen gastro-intestinale oncologie

2.1 Slokdarm

2.1.1 DE TNM-CLASSIFICATIE

Deze classificatie geldt enkel voor carcinoma's (spinocellulair en adenocarcinoom). De exacte lokalisatie van de primaire tumor is belangrijk voor de bepaling van het M-stadium. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de cervicale en de intrathoracale slokdarm.
De cervicale slokdarm reikt van onderrand van cricoid kraakbeen tot suprasternal notch, d.i. tot ongeveer 18 cm van de bovenste tandenrij.
Bovenste thoracale slokdarm : tot +/- 24 cm van de bovenste tandenrij
Middenste thoracale slokdarm tot +/-32 cm
Onderste thoracale slokdarm : tot +/- 40 cm

Tx = oordeel over primaire tumor niet mogelijk
T0 = geen primaire tumor
Tis = carcinoma in situ/hooggradige dysplasie
T1 = lamina propria, muscularis mucosae of submucosa
T1a= lamina propria of muscularis mucosae
T1b= submucosa
T2 = muscularis propria
T3 = adventitia
T4 = omliggende structuren
T4a= pleura, pericard of diafragma
T4b= omliggende structuren zoals aorta, wervellichaam of trachea

Nx = oordeel over regionale lymfeklieren niet mogelijk
N0 = geen lymfekliermetastasen
N1 = metastasen in 1-2 regionale lymfeklieren
N2 = metastasen in 3-6 regionale lymfeklieren
N3 = metastasen in 7 of meer regionale lymfeklieren

M0 = geen metastasen op afstand
M1 = metastase(n) op afstand

* De regionale lymfeklieren zijn, ongeacht de lokalisatie van de primaire tumor, deze in het drainagegebied van de slokdarm inclusief thv. de plexus coeliacus en de paraoesofageale klieren in de nek, maar niet de supraclaviculaire klieren.

** pN0: standaard dienen in resectie specimen minimum 6 klieren onderzocht te worden. Indien er minder werden onderzocht, doch ze zijn allemaal negatief, wordt toch pN0 gebruikt.

*****TNM STADIA**

Stadium indeling:

Stadium 0:	T_{is}	N_0	M_0
Stadium IA:	T_1	N_0	M_0
Stadium IB:	T_2	N_0	M_0

Stadium IIA:	T_3	N_0	M_0
Stadium IIB:	T_{1-2}	N_1	M_0
Stadium IIIA:	T_{4a}	N_0	M_0
	T_3	N_1	M_0
	T_{1-2}	N_2	M_0
Stadium IIIB:	T_3	N_2	M_0
Stadium IIIC:	T_{4a}	N_{1-2}	M_0
	T_{4b}	elke N	M_0
	elke T	N3	M_0
Stadium IV:	elke T	elke N	M_1

2.1.2 De staging van slokdarmtumoren

1. Anamnese, inclusief risicofactoren (alcohol, tabak, Barrett)
2. Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**
3. **T:**
    - Oesofagogastroduodenoscopie + biopsies
    - RX slokdarm/maag (optioneel)
4. **TN:**
    - Echo endoscopie: uT N
    - Bij stenoserende tumoren wordt er geen dilatatie verricht om de echo endoscopie mogelijk te maken. In deze gevallen heeft echo endoscopie geen toegevoegde waarde en wordt er op basis van de CT scan beslist omtrent N-status.
    - CT thorax (spiraal)
5. **TNM:**
    - CT abdomen
    - PET scan (optioneel, bij patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met curatieve intentie).
    - Bronchoscopie (bij carcinomen van de cervicale slokdarm, tot 24 cm van de tandenrij)
    - Echo hals (bij carcinomen van de cervicale slokdarm, tot 24 cm van de tandenrij) + punctie bij verdachte klieren
    - EUS /CT ivm infradiafragmatische klieren : eventuele FNA : bij verdachte coeliacusklier
    - Laparoscopie (enkel bij twijfel omtrent abdominale laesies bij distale slokdarm) na bespreking MOC
6. Labo, inclusief CEA (enkel bij adenocarcinoma)
7. Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie, ABG en EKG) gepland te worden. Het is daarenboven belangrijk aandacht te hebben voor oppuntstelling van co-morbiditeit (tandsanering, voedingstoestand, pulmonaire capaciteit,…).
8. Het beleid wordt, op basis van de staging, multidisciplinair beslist. Een MOC-verslag wordt opgesteld en een kankerregistratie ingevuld.

2.1.3 Pathologisch-anatomisch onderzoek van resectiestukken van patiënten met een invasief carcinoom van de slokdarm

(met uitzondering van de goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren (carcinoiden).

2.1.3.1 Inleiding

Dit hoofdstuk is gebaseerd op de meest recente (juni 2012) versie (3.1.1.1) van het CAP (College of American Pathologists) protocol, op de 7de uitgave van AJCC/UICC TNM en op de geldende procedures in het Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie GZA. De 'Gids voor aanvragers' van het laboratorium bevat aanvullende belangrijke informatie en is consulteerbaar op de webstek van GZA Ziekenhuizen.

Dit hoofdstuk omvat de endoscopische resectie, de oesofagectomie en de oesofagogastrectomie. Dit hoofdstuk omvat ook de carcinomen van de gastro-oesofagale junctie (GEJ), met inbegrip van de carcinomen die de GEJ overschrijden maar vooral gelokaliseerd zijn in de proximale maag.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek bestaat uit de macroscopische beschrijving, de microscopische analyse (na markering van de relevante snijvlakken met inkt en na versnijden van het weefsel en verwerking tot hematoxyline-en-eosine-gekleurde weefselsneden), de pathologisch-anatomische rapportering en bijkomende analyses (farmacodiagnostische, moleculaire, …). Er kan op vraag van de chirurg een intra-operatief onderzoek worden uitgevoerd middels vriessnede om geselecteerde snijranden te beoordelen.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek kan niet in een klinisch vacuüm gebeuren en vereist voldoende inlichtingen vermeld op het aanvraagformulier en start bij voorkeur met een oriëntatie en beschrijving van het operatiestuk door de chirurg in het laboratorium.

De hierna vermelde essentiële elementen van het pathologisch-anatomisch verslag beschrijven het onderzoek dat de patholoog-anatoom uitvoert.

2.1.3.2 Essentiële elementen van het pathologisch-anatomisch verslag van locale resectie, oesofagectomie en de oesofagogastrectomie.

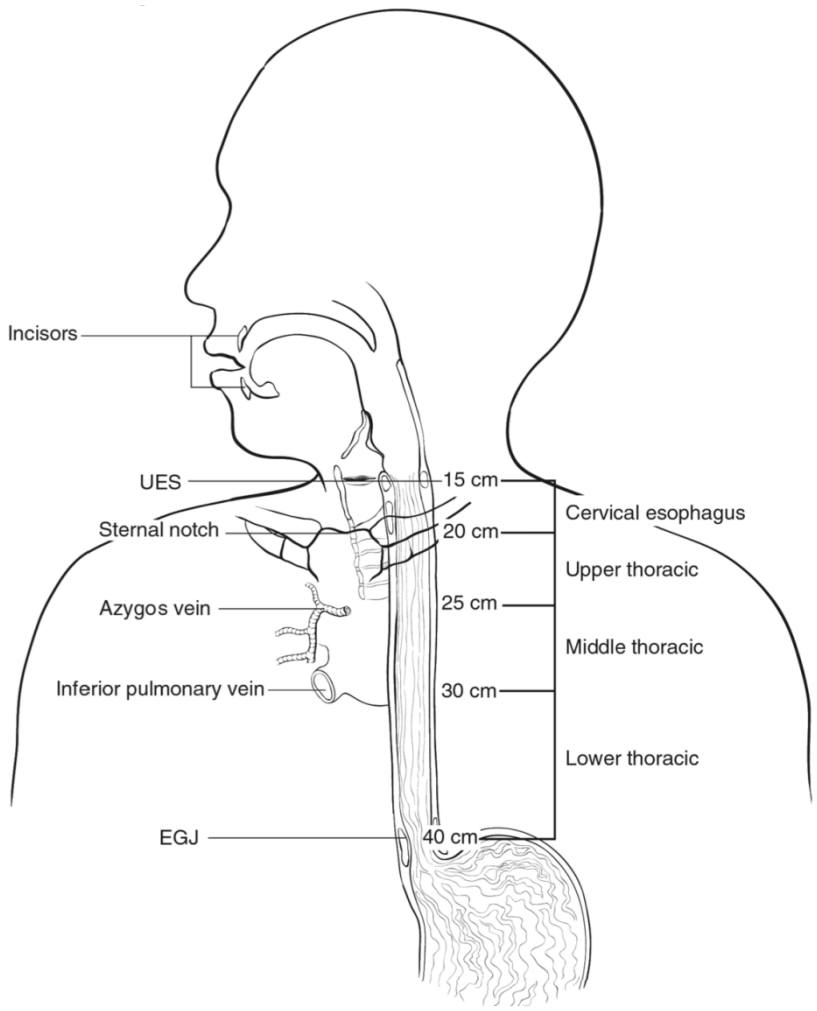
- **beschrijving van het resectiestuk**
Slokdarm, proximale maag, andere *of* onduidelijk

- **heelkundige procedure**
Endoscopische resectie, oesofagectomie, oesofagogastrectomie, andere *of* onduidelijk

- **plaats van de tumor in slokdarm/proximale maag** *(de grenzen van deze anatomische gebieden zijn bepaald door de relatie met andere structuren in het lichaam en daarom vaak niet te achterhalen door de patholoog-anatoom: klinische inlichtingen duidelijk of overleg met chirurg in het labo)*

Proximale slokdarm, mid-oesofagus (niet verplicht: hoog-thoracaal, mid-thoracaal), distale slokdarm (laag-thoracaal), GEJ, proximale maag met GEJ, andere *of* onduidelijk

Voor tumoren van de GEJ: de patholoog-anatoom doet een poging om de exacte oorsprongsplaats van de tumor te bepalen. De GEJ is de overgang van de tubulaire slokdarm naar de maag, onafhankelijk van het type epitheel.



- **relatie van de tumor tot de GEJ**
maximale longitudinale afmeting, afstand van het midden van de tumor tot de GEJ

fracties van de tumor in slokdarm en in maag:
tumor volledig gelokaliseerd in de tubulaire slokdarm (geen groei in GEJ)
het midden van de tumor ligt in de distale slokdarm en de tumor groeit in de GEJ
het midden van de tumor ligt op de GEJ
het midden van de tumor ligt in de proximale maag (cardia) en de tumor groeit in de GEJ
andere *of* onduidelijk

- **grootte van de tumor**
grootste afmeting in cm, bijkomende afmetingen
niet te bepalen

- **histologisch type (volgens WHO)**
plaveiselcelcarcinoom (verruceus, spoelcellig)
adenocarcinoom
adenosquameus carcinoom
mucoepidermoied carcinoom *
adenoied cystisch carcinoom *
hooggradig neuro-endocrien carcinoom (grootcellig, kleincellig*)
ongedifferentieerd carcinoom*
andere *of* kan niet worden bepaald
(*: niet te graderen)

- **histologische graad**
niet van toepassing
niet te bepalen (Graad X)
Graad 1: goed gedifferentieerd (indien adenocarcinoom: >95% klierbuizen)
Graad 2: matig gedifferentieerd (indien adenocarcinoom: 50%-95% klierbuizen)
Graad 3: weinig gedifferentieerd (indien adenocarcinoom: <50% klierbuizen)
Graad 4: ongedifferentieerd

- **microscopische uitbreiding van de tumor**
Kan niet worden bepaald
Geen residuele primaire tumor
Hooggradige dysplasie/carcinoma in situ
Tumor groeit in de lamina propria *(moeilijk te bepalen voor adenocarcinoom)*
Tumor groeit in maar niet door de muscularis mucosae
Tumor groeit in de submucosa
Tumor groeit in de muscularis propria *(kan verbreed zijn bij Barrett oesofagus)*
Tumor groeit in het subserosale bindweefsel (adventitia)
Tumor groeit in aanpalende structuren (met vermelding van de structuren)

- **snijranden**
Als alle snijranden vrij van carcinoom zijn: afstand in mm of cm tot dichtstbijzijnde snijvlak (benoem snijvlak)
Proximale en distale snijvlak: geen invasief carcinoom, aanwezigheid van invasief carcinoom, geen dysplasie, aanwezigheid van dysplasie (laaggradige of hooggradige dysplasie in plaveiselcelepitheel; intestinale metaplasie (Barrett) met laaggradige of hooggradige dysplasie), aanwezigheid van Barrett-slijmvlies zonder dysplasie
Circumferentiële (adventitia) snijvlak (voor oesofagectomie of oesofagogastrectomie) *of* diepe snijvlak (voor endoscopische resectie): geen invasief carcinoom, bevat invasief carcinoom
Andere snijvlakken (benoem snijvlak): geen invasief carcinoom, bevat invasief carcinoom

- **effect van behandeling**

zie tabel:

Description	Tumor Regression Grade
No viable cancer cells	0 (Complete response)
Single cells or small groups of cancer cells	1 (Moderate response)
Residual cancer outgrown by fibrosis	2 (Minimal response)
Minimal or no tumor kill; extensive residual cancer	3 (Poor response)

Acellulaire mucineplassen kunnen aanwezig zijn na chemo-radiotherapie maar worden niet aanschouwd als residuele tumor.

- **lymfovasculaire invasie** (beïnvloedt pT niet)
Niet geïdentificeerd
Aanwezig
Onduidelijk

- **perineurale invasie**
Niet geïdentificeerd
Aanwezig
Onduidelijk

- **pTNM** (pT slechts te bepalen als er een resectie of biopsie is die toelaat om de hoogste pT categorie te evalueren; pN impliceert de resectie van lymfeknopen om lymfeknoopmetastasen te bepalen, pM impliceert de microscopische evaluatie van laesies op afstand)
Bijkomende beschrijving van de TNM:
m-suffix (pT(m)NM) = verschillende primaire tumoren
y-prefix (ypTNM) = classificatie tijdens of na neoadjuverende (chemotherapie en/of radiotherapie) behandeling
r-prefix (rpTNM) = recidiverende tumor na gedocumenteerd ziektevrij interval
Pathologische stadiëring:
Primaire tumor
pNX: geen stadiëring mogelijk (met vermelding van de reden: bijvoorbeeld “geen lymfeknopen ingestuurd of geen lymfeknopen gevonden)
pT0: geen primaire tumor
pTis: hooggradige dysplasie
pT1: tumor groeit in lamina propria (pT1a), muscularis mucosae (pT1a) of submucosa (pT1b)
pT2: tumor groeit in muscularis propria
pT3: tumor groeit in adventitia
pT4: tumor groeit in aanpalende structuren (benoem deze)
pT4a: verwijderbare tumor met ingroei in pleura, pericard of diafragma
pT4b: niet verwijderbare tumor met uitbreiding in andere structuren, zoals aorta, wervel, trachea, enz.
Regionale lymfeknopen (gaande van peri-oesofagaal cervicaal tot coeliacaal)
Enkel supraclaviculaire N en N lumbo-aortisch worden beschouwd als metastatische N.
Niet te bepalen
pN0: geen regionale lymfeknoopmetastasen
pN1: regionale lymfeknoopmetastasen in 1 tot 2 lymfeknopen
pN2: in 3 tot 6 lymfeknopen
pN3: in 7 of meer lymfeknopen

Het verslag bevat ook het aantal onderzochte lymfeknopen en het aantal aangetaste lymfeknopen. De aanwezigheid van kapseldoorbraak en groei in het peri-nodale weefsel wordt ook vermeld.
Metastasen op afstand (ook lymfeknoopmetastasen in andere regio's dan hoger vermeld)
Niet van toepassing (geen microscopisch bewijs)
pM1: er zijn metastasen op afstand (met beschrijving van de plaats)

- **stadiëringsgroepen** (te bepalen tijdens MOC, geen element van het PA-rapport)
zie tabel:

Stage Groupings: Squamous Cell Carcinoma

Stage	T	N	M	G	Location
Stage 0	Tis	N0	M0#	1	Any
Stage IA	T1	N0	M0	1	Any
Stage IB	T1	N0	M0	2 or 3	Any
	T2 or T3	N0	M0	1	Lower
Stage IIA	T2 or T3	N0	M0	1	Upper, middle
	T2 or T3	N0	M0	2 or 3	Lower
Stage IIB	T2 or T3	N0	M0	2 or 3	Upper, middle
	T1 or T2	N1	M0	Any	Any
Stage IIIA	T1 or T2	N2	M0	Any	Any
	T3	N1	M0	Any	Any
	T4a	N0	M0	Any	Any
Stage IIIB	T3	N2	M0	Any	Any
Stage IIIC	T4a	N1 or N2	M0	Any	Any
	T4b	Any	M0	Any	Any
	Any	N3	M0	Any	Any
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any	Any

Stage Grouping: Adenocarcinoma

Stage	T	N	M	G
Stage 0	Tis (HGD#)	N0	M0	1
Stage IA	T1	N0	M0	1 or 2
Stage IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1 to 2
Stage IIA	T2	N0	M0	3
Stage IIB	T3	N0	M0	Any
	T1 or T2	N1	M0	Any
Stage IIIA	T1 or T2	N2	M0	Any
	T3	N1	M0	Any
	T4a	N0	M0	Any
Stage IIIB	T3	N2	M0	Any
Stage IIIC	T4a	N1 or N2	M0	Any
	T4b	Any	M0	Any
	Any	N3	M0	Any
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any

- **andere resultaten van het pathologisch-anatomisch onderzoek**
Geen
Intestinale metaplasie
Dysplasie (laaggradig / hooggradig)
Oesofagitis (type)
Gastritis (Hp-type, ander type)
Andere bevindingen

- **bijkomende analyses** (zie verder)

- **klinische voorgeschiedenis**
Barrett slijmvlies (enkel indien slijmbekercellen aanwezig zijn)
Andere

2.1.3.3 HER2-bepaling

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd voor gemetastaseerde adenocarcinomen van de EGJ en gelokaliseerd in de maagcardia. Voor meer details, zie deel 'maagcarcinoom' in dit oncologisch handboek.

2.1.4 HET THERAPEUTISCH BELEID BIJ SLOKDARMTUMOREN

2.1.4.1 Operabele slokdarmtumoren

2.1.4.1.1 Cervicale Tumoren:

Voorkeur voor radiochemotherapie met curatieve intentie tenzij curatieve chirurgie zonder laryngectomie mogelijk is.

2.1.4.1.2 Intrathoracale tumoren:

- cTis, T1m1, T1m2: spinocellulair carcinoom
  endoscopische (sub)mucosale resectie kan verricht worden voor letsels kleiner dan 2 cm en bij afwezigheid van ulceratie (Ell, Gastroenterology 2000; 118: 670-7) en indien submucosale invasie wordt vastgesteld dient aanvullende chirurgie gepland te worden
- cTis, T1m1, T1m2, T1M3, T1sm1 (<= 500 micrometer): adenocarcinoom
  endoscopische mucosale resectie kan verricht worden voor letsels kleiner dan 2 cm (Westerterp)

- cT1-2N0M0:
  - Chirurgische resectie waarbij de transthoracale aanpak de voorkeur geniet (bij afwezigheid van pulmonaire contra-indicatie)
  - 2 maanden preoperatieve chemotherapie op basis van 5-FU + cisplatinum kan overwogen worden als alternatief (Lancet 2002; 359: 1727-33)
- cT1-3N1, T3N0M0:
  - voorkeur voor neo-adjuvante radiochemotherapie Carboplatinum AUC=2 en Paclitaxel 50 mg/m2 wekelijks en radiotherapie 23 x 1.8 Gy 41.4 Gy. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer P. van Hagen, et al, N Engl J Med 2012;366:2074-84.

2.1.4.2 Inoperabele slokdarmtumoren

Patiënten die na multidisciplinair overleg beschouwd worden als locoregionaal te uitgebreid voor resectie of die op basis van co-morbiditeit niet in aanmerking komen voor heelkunde.

2.1.4.2.1 Locoregionaal + op basis van co-morbiditeit

radiochemotherapie (59.4 Gy) met associatie carboplatinum/paclitaxel (van Hagen, 2012)

Zo niet fit genoeg: eventueel enkel chemo of enkel radiotherapie.

2.1.4.2.2 Metastatisch

2.1.4.2.2.1 Asymptomatisch:

De voorgestelde palliatieve behandeling wordt op individuele basis multidisciplinair bepaald.
– palliatieve chemotherapie /Herceptine
Een patiënt met een WHO≤2, zonder dysfagie, die volledig is ingelicht betreffende het doel en de mogelijke nevenwerkingen van de behandeling. De gerapporteerde 'response rate' varieert tussen 30-40%. De meeste schema's bevatten cisplatinum. De tolerantie hiervan kan verbeterd worden door 50 mg/m2 cisplatinum toe te dienen per 2 weken in combinatie met een LV/ 5FU2 degramont schema.
Bij HER 2 positieve patiënten wordt Herceptine geassocieerd.

Een herevaluatie van de te meten of te evalueren letsels (CTthorax/abdomen) wordt uitgevoerd na twee maanden behandeling. Indien de ziekte stabiel is of er respons is, wordt de behandeling na overleg met de patiënt, verdergezet. Daarenboven wordt de verderzetting van de therapie besproken met de patiënt, in functie van de tolerantie.
De chemotherapie wordt meestal gestopt na 4 tot 6 maanden behandeling. Eventueel wordt Herceptine gecontinueerd in monotherapie.
In geval van progressieve ziekte (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling vroegtijdig stopgezet.

2.1.4.2.2.2 Symptomatische behandeling:

Volgende mogelijkheden kunnen in overweging worden genomen:
• Externe palliatieve radiotherapie (bijvoorbeeld 15 x 2.5 Gy)
• Brachytherapie
• Laser
• Stenting
• Chirurgie
• BSC

2.1.4.2.2.3 Specifieke situaties

Na een **R1ofR**2**-resectie,** wordt de verdere therapeutische strategie individueel bekeken.

c.2: Patiënt is chemoradiotherapeutisch naïef:
Indien de tumor locoregionaal irresecabel was, wordt **radiochemotherapie (cf. 2a)** de voorkeursbehandeling. Het is van belang, indien technisch mogelijk, dat de zone van tumorrest zo goed mogelijk door de chirurg wordt gemarkeerd.
Bij diffuse ziekte en zonder manifeste dysfagie is **chemotherapie (cfr hoger, cisplatinum en 5 FU)** de voorkeursbehandeling.

2.1.4.2.2.4 Follow-up

Raadpleging om de 3 maanden. Anamnese, klinisch onderzoek en labo.
Follow-up technisch onderzoek: CT thorax en echo abdomen om de 6 maanden.

2.2 Maag

2.2.1 PATHOLOGISCH-ANATOMISCH ONDERZOEK VAN RESECTIESTUKKEN VAN PATIËNTEN MET EEN INVASIEF CARCINOOM VAN DE MAAG (MET UITZONDERING VAN DE GOED GEDIFFERENTIEERDE NEURO-ENDOCRIENE TUMOREN (CARCINOIDEN)).

2.2.1.1 Inleiding

Dit hoofdstuk is gebaseerd op de meest recente (juni 2012) versie (3.2.0.0) van het CAP (College of American Pathologists) protocol, op de 7de uitgave van AJCC/UICC TNM en op de geldende procedures in het Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie GZA. De 'Gids voor aanvragers' van het laboratorium bevat aanvullende belangrijke informatie en is consulteerbaar op de webstek van GZA Ziekenhuizen.

Dit hoofdstuk omvat de endoscopische mucosale resectie en de gastrectomie (partieel en compleet).

Het pathologisch-anatomisch onderzoek bestaat uit de macroscopische beschrijving, de microscopische analyse (na markering van de relevante snijvlakken met inkt en na versnijden van het weefsel en verwerking tot hematoxyline-en-eosine-gekleurde weefselsneden), de pathologisch-anatomische rapportering en bijkomende analyses (farmacodiagnostische, moleculaire, …). Er kan op vraag van de chirurg een intra-operatief onderzoek worden uitgevoerd middels vriessnede om geselecteerde snijranden te beoordelen.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek kan niet in een klinisch vacuüm gebeuren en vereist voldoende inlichtingen vermeld op het aanvraagformulier en start bij voorkeur met een oriëntatie en beschrijving van het operatiestuk door de chirurg in het laboratorium.

De hierna vermelde essentiële elementen van het pathologisch-anatomisch verslag beschrijven het onderzoek dat de patholoog-anatoom uitvoert.

2.2.1.2 Essentiële elementen van het pathologisch-anatomisch verslag van locale resectie en gastrectomie

(niet GE-junctie: zie hoofdstuk slokdarmcarcinoom)

- **beschrijving van het resectiestuk**
maag, deel van de maag, distale slokdarm, proximaal duodenum *of* onduidelijk

- **heelkundige procedure**
endoscopische mucosale resectie, partiële gastrectomie (proximaal, distaal, andere), totale gastrectomie, andere *of* onduidelijk

- **plaats van de tumor in de maag**
fundus (voor-, achterwand), corpus (voor-, achterwand, kleine of grote curvatuur), antrum (voor-, achterwand, kleine of grote curvatuur), andere plaats *of* onduidelijk

- **grootte van de tumor**
grootste afmeting en eventueel andere dimensies *of* "moeilijk te bepalen" (met verklaring)

- **histologisch type** *(na multivariaatanalyse is er geen effect van histologische type op prognose)*
WHO-classificatie: zie tabel
Opmerking: 'weinig cohesief' bevat de gemengde types met >50% zegelringcellen; 'diffuus' is >80% diffuse niet-cohesieve groei of zegelringcellen.

Tumor Type	Histologic Features
Adenocarcinoma	
Papillary adenocarcinoma	Exophytic with elongated frond-like tumor extensions with fibrovascular cores; usually low grade.
Tubular adenocarcinoma	Dilated or slit-like branching tubules; usually low grade, although poorly differentiated variants are described.
Mucinous adenocarcinoma	Contains more than 50% extracellular mucin pools. May contain scattered signet-ring cells.
Poorly cohesive carcinomas, including diffuse and signet-ring cell carcinoma and other variants	Tumor cells infiltrate as isolated single cells or small aggregates. Signet ring cell carcinoma is predominantly composed of signet-ring cells containing a clear droplet of cytoplasmic mucin displacing the nucleus. Other variants of poorly cohesive carcinoma may resemble mononuclear inflammatory cells.
Mixed carcinoma	Mixture of morphologically identifiable components such as tubular, papillary, and poorly cohesive patterns.
Adenosquamous carcinoma	Mixture of glandular and squamous neoplastic components; the squamous component should comprise at least 25% of tumor volume
Carcinoma with lymphoid stroma (medullary carcinoma)	Poorly developed glandular structures associated with a prominent lymphoid infiltrate in the stroma. Associated with Epstein-Barr virus infection and may have a more favorable prognosis.
Hepatoid adenocarcinoma	Large polygonal eosinophilic tumor cells resembling hepatocytes; may express alpha-fetoprotein.
Squamous cell carcinoma	Keratinizing and nonkeratinizing forms are encountered.
Undifferentiated carcinoma	High-grade carcinoma that cannot be further classified as adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, or other recognized variants

Tumor Type	Histologic Features
Neuroendocrine carcinoma	Poorly differentiated high-grade carcinoma with diffuse synaptophysin expression and faint or focal positivity for chromogranin A. These tumors exhibit a high mitotic rate (>20 per high power field), marked nuclear atypia, and may have focal necrosis
Large cell neuroendocrine carcinoma	Tumor cells are large, with moderate amount of cytoplasm, and may contain prominent nucleoli.
Small cell neuroendocrine carcinoma	Tumor cells are small, with finely granular chromatin and indistinct nucleoli.
Mixed adenoneuroendocrine carcinoma	Composed of both gland-forming and neuroendocrine malignant elements, with at least 30% of each component. Identification of scattered neuroendocrine cells in adenocarcinomas by immunohistochemistry does not qualify as mixed carcinoma.

- **histologische graad van het adenocarcinoom** *(geen effect op prognose of overleving bij volledige tumorresectie, wel effect op de kans op een resectie met tumorvrije randen)*
Graad 1: goed gedifferentieerd (>95% klierbuisvorming)
Graad 2: matig gedifferentieerd (50 tot 95% klierbuisvorming)
Graad 3: weinig gedifferentieerd (<50% klierbuisvorming)
Graad 4: ongedifferentieerd
(opmerking: zegelringcelcarcinomen zijn graad 3; kleincellige neuro-endocriene carcinomen zijn graad 4)

- **microscopische uitbreiding van de tumor**
Kan niet worden bepaald
Geen residuele primaire tumor
Hooggradige dysplasie/carcinoma in situ
Tumor groeit in de lamina propria
Tumor groeit in maar niet door de muscularis mucosae
Tumor groeit in de submucosa
Tumor groeit in de muscularis propria

Tumor groeit in het subserosale bindweefsel zonder aantasting van het viscerale peritoneum
Tumor groeit door de serosa
Tumor groeit direct in aanpalende structuren (met vermelding van de structuren)

- **snijranden**
Als alle snijranden vrij van tumor zijn: afstand tot dichtstbijzijnde snijvlak (mm of cm) met vermelding van dit snijvlak.
Bij heelkundige resectie: bespreking van proximale, distale en omentale (minus, majus) snijranden aangaande aanwezigheid van invasief carcinoom, carcinoma in situ (of hooggradige dysplasie) en laaggradige dysplasie.
Bij endoscopische mucosale resectie: diepe snijrand (invasief carcinoom aanwezig of niet), mucosale snijranden (aanwezigheid van invasief carcinoom, carcinoma in situ of laaggradige dysplasie)
Eventueel bespreking van *andere* snijvlakken

- **effect van behandeling**
Zie tabel

Description	Tumor Regression Grade
No viable cancer cells	0 (Complete response)
Single cells or small groups of cancer cells	1 (Moderate response)
Residual cancer outgrown by fibrosis	2 (Minimal response)
Minimal or no tumor kill; extensive residual cancer	3 (Poor response)

- **lymfovasculaire invasie** (beïnvloedt pT niet)
Niet geïdentificeerd
Aanwezig
Onduidelijk

- **perineurale invasie**
Niet geïdentificeerd
Aanwezig
Onduidelijk

- **pTNM** (pT slechts te bepalen als er een resectie of biopsie is die toelaat om de hoogste pT categorie te evalueren; pN impliceert de resectie van lymfeknopen om lymfeknoopmetastasen te bepalen, pM impliceert de microscopische evaluatie van laesies op afstand)
Bijkomende beschrijving van de TNM:
m-suffix (pT(m)NM) = verschillende primaire tumoren
y-prefix (ypTNM) = classificatie tijdens of na neoadjuverende (chemotherapie en/of radiotherapie) behandeling
r-prefix (rpTNM) = recidiverende tumor na gedocumenteerd ziektevrij interval
Pathologische stadiëring:
Primaire tumor
pTX: geen stadiëring mogelijk
pT0: geen primaire tumor
pTis: carcinoma in situ of hooggradige dysplasie
pT1a: tumor groeit in lamina propria of muscularis mucosae
pT1b: tumor groeit in submucosa
pT2: tumor groeit in muscularis propria

pT3: tumor groeit in subserosal bindweefsel zonder ingroei in viscerale peritoneum of aanpalende structuren (opmerking: directe (intramurale) uitbreiding in duodenum/slokdarm verandert T-stadium niet)
pT4a: tumor groeit in viscerale peritoneum
pT4b: tumor groeit in aanpalende structuren (deze zijn: milt, colon transversum, lever, diafragma, pancreas, buikwand, bijnier, nier, dunne darm, retroperitoneum)
Regionale lymfeknopen (grote curvatuur, omentum majus, gastroduodenaal, gastroepiploisch, pyloor, pacreaticoduodenaal, pancreaticolienaal, peripancreatisch, milt, kleine curvatuur, omentum minus, gastrica sinistra, cardio-oesophagaal, hepatica communis, coeliaca, hepatoduodenaal)
pNX: geen stadiëring mogelijk (met vermelding van de reden: bijvoorbeeld "geen lymfeknopen ingestuurd of geen lymfeknopen gevonden)
pN0: geen lymfeknoopmetastasen (of < 0.2 mm ("geïsoleerde tumorcellen"))
pN1: metastasen in 1-2 perigastrische lymfeknopen
pN2: 3-6
pN3a: 7-15
pN3b: 16 of meer
Het verslag bevat ook het aantal onderzochte lymfeknopen en het aantal aangetaste lymfeknopen.
Opmerking: tumornesten op afstand van de primaire tumor en *in het subserosale weefsel* zonder herkenbare lymfeknoopstructuur worden beschouwd als regionale lymfeknoopmetastasen. Nodules *op het peritoneale oppervlak* worden beschouwd als metastasen op afstand (M1).
Metastasen op afstand (ook lymfeknoopmetastasen in andere regio's dan hoger vermeld)
Niet van toepassing (geen microscopisch bewijs)
pM1: er zijn metastasen op afstand (met beschrijving van de plaats)

- **stadiëringsgroepen** (te bepalen tijdens MOC, geen element van het PA-rapport)

stadium 0	Tis	N0	M0
stadium IA	T1	N0	M0
stadium IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
stadium IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
stadium IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
stadium IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
stadium IIIB	T4b	N0/N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
stadium IIIC	T4b	N2/N3	M0
	T4a	N3	M0
stadium IV	elke T	elke N	M1

- **andere resultaten van het pathologisch-anatomisch onderzoek**
Geen
Intestinale metaplasie
Dysplasie (laaggradig / hooggradig)
Gastritis (Hp-type, ander type)
Poliepen (met vermelding van type)
Andere bevindingen

- **bijkomende analyses** (zie verder: HER2-bepaling)

- Klinische voorgeschiedenis
Voorafgaandelijke heelkunde (bijvoorbeeld Bilroth I of II) kan aanleiding geven tot ontwikkeling van een carcinoom in de resterende maag. Zulke carcinomen manifesteren zich ongeveer 25 jaar na heelkunde voor een benigne aandoening.

2.2.1.3 HER2-bepaling bij het maagadenocarcinoom

Deze analyses (immuunhistochemisch en door in situ hybridisatie) worden steeds uitgevoerd indien een maagadenocarcinoom wordt gediagnosticeerd na verwerking van kleine biopten. De bepalingen worden uitgevoerd op weefsel na heelkundige resectie enkel indien de analyses niet werden uitgevoerd op de kleine biopten of wanneer deze analyses niet betrouwbaar waren (bijvoorbeeld indien minder dan 6 biopten beschikbaar (zie 'disclaimer' op het pathologisch-anatomisch standaardrapport).

- **Inleiding:** Voor deze bepalingen (immuunhistochemisch en door in-situ-hybridisatie (SISH)) wordt een standaardrapport opgesteld als aanvulling van het pathologisch-anatomisch verslag. Deze analyses verlopen onder BELAC-accreditatie (norm ISO15189) en volgens de nationale richtlijnen in: A. Jouret-Mourin, A. Hoorens M. Kockx, P. Demetter, E. Van Cutsem. Belgian guidelines for HER2 testing in gastric cancer Belg J Med Oncol 2011;5:14-22.

HER2 is een transmembranair glycoproteïne met lage expressie in tal van normale epithelia. Als lid van de epidermale groeifactorreceptorfamilie speelt het een grote rol in signaaltransductie. 15 tot 25% van de patiënten met gevorderd carcinoom van maag of van slokdarm-maagovergang hebben HER2 overexpressie/amplificatie. De HER2 overexpressie/amplificatie is gecorreleerd met tumortype en met lokalisatie in de maag: HER2 overexpressie/amplificatie wordt gezien bij 33% van de carcinomen van slokdarm-maagovergang en bij 21% van de maagcarcinomen, bij 32.2% van de carcinomen van het intestinale type, 20.4% van de carcinomen van het gemengde type en in slechts 6.1% van de diffuse carcinomen.
De immuunhistochemische test (Leica Oracle ™ HER2 Bond ™) wordt vooral uitgevoerd om zones met sterkste expressie op te sporen in het carcinoom. HER2 expressie in maagcarcinoom is veel heterogener dan in borstcarcinoom. In weliswaar kleine studies (zie Belgische richtlijnen) was er een grote concordantie tussen IHC score 3+ en de aanwezigheid van genamplificatie alleen in die tumorzones die een IHC-score 3+ hebben. Tot 1/3 van de maagcarcinomen met IHC score 2+ en tot 5% van de maagcarcinomen met IHC score 1+ hadden eveneens genamplificatie na FISH-analyse.
De resultaten van een twee kleuren SISH test (Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA probe Cocktail Assay[R]) worden geanalyseerd: de (zwarte/zilver) hybridisatiesignalen met de probe gericht tegen HER2/neu zijn een maat voor het aantal kopieën van het HER2/neu oncogen, terwijl de (rode/chromogeen 'ultraview Red') hybridisatiesignalen met de probe gericht tegen CEN17 een maat zijn voor het aantal kopieën van centromeer 17. Genamplificatie wordt vastgesteld door op het preparaat, in een representatief aantal tumorcelkernen, de gemiddelde verhouding te berekenen van het aantal HER2/neu signalen per kern op het aantal CEN17 signalen per kern.

- Immuunhistochemisch HER2 score-algoritme ('tumour cell clone' omvat ten minste 20 tumorcellen)

Table 1. Algorithm for reproducible intensity scoring in HER2 IHC in gastric cancer (magnification rule).

Score 3+: Tumour cell clones with a strong basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumour stained	Positivity directly visible by eye or at low magnification (5X)
Score 2+: Tumour cell clones with a weak to moderate basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Requires a more detailed magnification with a 10X or 20X objective for demonstration of membranous staining
Score 1+: Tumour cell clones with a faint/barely perceptible membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	If high magnification, a 40X objective, is required for demonstration of membranous staining

- SISH algoritme
Omwille van de heterogeniteit van HER2 expressie/amplificatie in maagadenocarcinoom, moet de PA de volledige tumor screenen op zoek naar cellen/zones met amplificatie. Hierbij kan hij/zij zich laten leiden door de immuunhistochemische kleuring voor HER2/neu op dezelfde tumorblok.
De hybridisatiesignalen worden geteld in 20 naast elkaar liggende beoordeelbare kernen: niet-overlappende kernen met duidelijke kernmembraan en minstens 1 zwart en 1 rood goed beoordeelbaar hybridisatiesignaal. Alleen kernen die niet beantwoorden aan de kwaliteitscriteria (ASCO/CAP criteria 2007) worden weggelaten bij de telling.
De gemiddelde verhouding HER2/neu over CEN17 wordt berekend:
Bij een verhouding ≥2.0, wordt het monster beschouwd als positief voor HER2/neu amplificatie.
Bij een verhouding HER2/neu over CEN17 tussen 1.8 en 2.2, worden 40 bijkomende tumorcelkernen geteld in een andere zone van het carcinoom. De finale cut-off voor amplificatie op de 60 getelde kernen is dan verhouding HER2/neu over CEN17 ≥2.0.
Bij maagcarcinoom worden tumoren met een absoluut aantal HER2 signalen >6, doch verhouding HER2/neu over CEN17 <2 (omwille van verhoogd aantal CEN17 signalen) als niet-geamplificeerd beschouwd.
(In tegenstelling tot het borstcarcinoom zijn er weinig gegevens over de borderline categorie 1.8<ratio<2.2 en polysomie van chromosoom 17)

2.2.2 De staging van maagtumoren

1. Anamnese, klinisch onderzoek, inclusief Helicobacter pylori status en familiaal. Indien de familiale anamnese suggestief is, dient een afspraak gemaakt te worden op de dienst Medische Genetica.
2. **T**:
   - Oesofagogastroduodenoscopie + biopsies (6) en bepalen van de Z lijn
   - (RX slokdarm/maag/duodenum) : optioneel ;
3. **TN**:
   - Echo endoscopie : uT N. Echo endoscopie is zeker belangrijk bij vermoeden van linitis plastica;

Criteria voor N+:
- hypoechogeen;
- > 1 cm;
- rond met scherpe randen.

4. **TNM:**
   - CT thorax-abdomen;
   - Laparoscopie (optioneel).
   - Echo endoscopie, FNAC van N of M
   - PET scan (optioneel)
   - MRI (optioneel)
5. Labo, inclusief CEA, CA19.9.
6. Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken gepland te worden). Het is daarenboven belangrijk oog te hebben voor oppuntstelling van co-morbiditeit (tandsanering, voedingstoestand, pulmonaire capaciteit,…).. KI. Ev oncogeriatrisch consult.
7. Het beleid wordt op basis van de staging multidisciplinair besproken en beslist.

2.2.3 Het therapeutisch beleid bij maagtumoren

2.2.3.1 Mucosale tumoren

Endoscopische resectie is een alternatieve behandeling voor de oppervlakkige tumoren (pTis, pT1a).

2.2.3.2 Submucosale/diepere tumoren

2.2.3.3 Operabele tumoren

Alle stadia, met uitzondering van de gemetastaseerde patiënt en/of belangrijke co-morbiditeit welke operatie onmogelijk maakt.

Theoretisch zijn er 2 mogelijke opties:

a) Voorkeur voor preoperatieve chemotherapie op basis van epi-adriamycine/platinum/ 5-FU (3 cycli) - chirurgie - postoperatieve chemotherapie (3 cycli) (Cunningham N Engl J Med 2006; 335:11-20) NB: in deze studie zijn ook een significant aandeel T1, T2 en N0 tumoren behandeld

b) Alternatief: primaire chirurgie voor tumoren die preoperatief als gunstig worden ingeschat (T1, niet-linitis plastica type en/of minder fitte patiënten) gevolgd door postoperatieve radiochemotherapie indien stadium TIb of hoger (Mac Donald N Engl J Med 2001;345:725-730) in functie van de tolerantie van de chirurgie, de algemene conditie en de therapiewens
Advies: Oral Impact 1 week pre op

2.2.3.3.1 CORPUS

(cardia tumoren zijn tumoren waarvan de bulk van de tumor zich onder de Z-lijn bevindt, Siewert type 2 en 3).

Type chirurgie :

In de afwezigheid van gedocumenteerde metastatische ziekte, is agressieve resectie van maagtumoren gerechtvaardigd.

Tumoren van fundus en corpus en geselecteerde cardiatumoren(35-50%)

- meer vergevorderd stadium bij diagnose
- slechtere long-term prognose dan distale carcinoma.

Roux-en-Y reconstructie (tenminste 45 cm lengte) en regionale lymfadenectomie na totale gastrectomie (minder morbiditeit en mortaliteit dan na proximale subtotale gastrectomie). Reconstructie met pouches en loops (met als doel reservoirs te maken) hebben geen voordeel boven Roux-en-Y reconstructie.

Mid-corpus tumoren (15-30%)
idem

2.2.3.3.2 ANTRUM + distaal corpus

2.2.3.3.2.1 type chirurgie:

Distale tumoren (35%)
Distale subtotale gastrectomie met regionale lymfadenectomie (klassiek D1) (d.w.z. ¾ resectie met grootste deel van kleine curvatuur (5-6 cm laminale resectierand).

Lymfadenectomie

klassiek stelt men regionale lymfadenectomie voor (D1-dissectie). In bepaalde gevallen kan D2 resectie aangewezen zijn (praktisch wordt een “D1.5” uitgevoerd; een D2 lymfeknoopdissectie zonde spleno pancreatectomie). Het potentiële voordeel van D2 en D3 wordt nog steeds geëvalueerd.

Peri operatieve chemotherapie:

ECX/ECF, zoals pre op.

Modaliteit van de postoperatieve radiochemotherapie: bij hoog risico maagca patiënten die niet pre op behandeld werden.

► Chemotherapie: de gramont (2 cycli).
► Chemoradiotherapie (CRT): vanaf d28: 45 Gy, 1.8 Gy/d, 5 dd/w, concomitant 5- CI 5-FU 200 mg/m2
► gedurende 2 maanden na einde CRT: 5-FUvolgens de gramont (4 cycli).

2.2.3.3.2.2 therapie verloop:

De behandeling dient 4 tot 6 weken postoperatief gestart te worden.
Voor de radiotherapie is het belangrijk dat tijdens de chirurgie voldoende clips worden geplaatst. Daarenboven is een goede preoperatieve CT-scan van de tumorale regio voor de planning van groot belang.

2.2.3.4 Inoperabele tumoren

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

2.2.3.4.1 Locoregionaal + op basis van co-morbiditeit

2.2.3.4.1.1 symptomatische controle:

Volgende mogelijkheden kunnen in overweging worden genomen:

- Radiotherapie
- Chemotherapie
- Chirurgie
- Stenting

2.2.3.4.2 Metastasen

2.2.3.4.2.1 indicatie :

Een patiënt met een WHO<2, welke volledig is ingelicht omtrent het doel en de mogelijke nevenwerkingen van de behandeling.

2.2.3.4.2.2 therapie :

De meest effectieve therapie in het gemetastaseerd maagcarcinoma is een chemotherapeutisch schema gebaseerd op cisplatinum. De gerapporteerde response rate varieert tussen 20-50%.

Elke twee maanden wordt een herevaluatie uitgevoerd. Indien de ziekte stabiel is of een respons vertoont wordt de behandeling na overleg met de patiënt verdergezet.

Zo progressie (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling gestopt.
Een maximum van 4 tot 6 maanden behandeling wordt toegediend.

2.2.3.4.2.3 Her 2 neu overexpressie

- 5FU – cisplatinum-trastuzumab

- Controle ejectiefractie/3 maanden

2.2.3.4.2.4 Her 2 negatieve tumoren

Referenties

1. TCF:

- fitte jonge patiënten.
- ref. : Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991–7.
- GCSF primaire profylaxie terugbetaald, toe te dienen D2
-

2. ECF:

- minder toxisch
- niet voor patiënten die peri-operatief al met epirubicine werden behandeld.
- ref. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997;15:261- 267.
-
- geen profylaxie primair of secundair met GCSF terugbetaald.

3. CF:

- minder toxisch
- ook voor patiënten die reeds Epirubicine kregen.
-
- ref. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-- FFCD 9803. J Clin Oncol 2004;22:4319-4328.

4. Xeloda schema's:

- voordeel : geen infusor 5FU nodig.
- portacath niet noodzakelijk.Capecitabine + Cisplatinum: terugbetaald 1e lijn.

a. Xeloda + Cisplatinum :
- terugbetaald.
- 1ste lijn gemetastaseerd.
-

b. Xeloda + Cisplatinum + Docetaxel: TCX :
- terugbetaald.
- 1ste lijn gemetastaseerd.
-

c. Xeloda + Cisplatinum + Epirubicin: ECX (Cunningham, The real 2 trial J Clin Oncol 2006; 24, No 18 S):
- terugbetaald.
- 1ste lijn of N+ neoadjuvant.
-

d. Xeloda + Oxaliplatin + Epirubicin: EOX (Cunningham, The real 2 trial J Clin Oncol 2006; 24, No 18 S):
- niet terugbetaald qua oxali (stalen te vragen).
- Xeloda terugbetaald 1ste lijn.

Tweedelijnstherapie

Geen referentiebehandeling.
Optioneel: FOLFIRI (stalen)

2.2.4 Specifieke situaties

Patiënten na een R2-resectie (macroscopisch residuele tumor) kunnen na multidisciplinaire bespreking in aanmerking komen voor postoperatieve therapie:

- **Patiënt is chemoradiotherapeutisch naïef:**

Indien de tumor **locoregionaal** inoperabel is, kan overwogen worden tot **radiochemotherapie.**

Voor de radiotherapie is het belangrijk dat tijdens de chirurgie voldoende clips worden geplaatst. Daarenboven is een goede preoperatieve CT-scan van de tumorale regio voor de planning van groot belang.

Bij diffuse ziekte en zonder manifeste dysfagie is chemotherapie de voorkeurbehandeling.

Een herevaluatie van de te meten of te evalueren letsels (CTthorax/abdomen) wordt uitgevoerd na twee maanden behandeling. Indien de ziekte stabiel is of een respons vertoont wordt de behandeling na overleg met de patiënt verdergezet.

De therapie wordt meestal gestopt na 4 tot 6 maanden behandeling. Zo progressie (nieuwe letsels of significante toename van bestaande letsels) wordt de behandeling vroegtijdig gestopt.

2.3 Pancreas

2.3.1 DE TNM-CLASSIFICATIE

***** TNM-classificatie voor de exocriene pancreastumoren**

PRIMAIRE TUMOR	REGIONALE ADENOPATHIEEN	METASTASEN
T_x: niet evalueerbaar	N_2 :niet evalueerbaar	M_x niet evalueerbaar
T_0: geen	N_0: geen	M_0: geen
T_{is} : carcinoma in situ		
T_1: ≤ 2 cm	N_1: aanwezig	M_1: aanwezig
T_2: > 2 cm		
T_3: uitbreiding buiten de pancreas doch geen invasie in truncus coeliacus of a. mesenterica superior		
T_4: uitbreiding tot in truncus coeliacus of a. mesenterica superior		

Verklaring *

**** Regionale lymfeklieren:***
Superior: Superior to head and body, Inferior: Inferior to head and body, Anterior : Anterior pancreaticoduodenal, pyloric (for tumors of head only) and proximal
Mesenteric, Posterior: Posterior pancreaticoduodenal, common bile duct, and proximal mesenteric, Splenic Hilum of spleen and tail of pancreas (for tumors of body and tail only), Coeliac (for tumors of head only)
*****ADEQUATE pN***: minimaal 10 regionale lymfeklieren dienen onderzocht te worden om een adequate staging te hebben. Indien er minder werden onderzocht, doch ze zijn allen negatief, wordt toch pN0 gebruikt.
– *ADEQUATE pT*: het is van belang dat de patholoog de exacte grootte van de tumor bepaalt.

2.3.2 ANATOMOPATHOLOGIE VAN DE PANCREAS

2.3.2.1 De staging van exocriene pancreas tumoren

1. Anamnese, alcohol en tabak, inclusief familiaal
2. Klinisch onderzoek, inclusief lengte en gewicht
3. Diagnostiek:
   - CT abdomen met specifieke aandacht voor de relatie van het tumoraal proces en de vaatstructuren (v. porta, a. en v. mesenterica superior);
   - Echo endoscopie: ter evaluatie van de relatie met de grote vaten en de aanwezigheid van pathologische lynfnodi. Een punctie wordt enkel uitgevoerd indien er een diagnostisch probleem is, of indien maligne adenopathieën, bv in het mediastinum in opzet curatieve heelkunde onmogelijk maakt .

4. Operabiliteit:
- RX of CT thorax: voor het opsporen van longmetastasen;
- Optioneel: MRI en PET-scan.
- Een diagnostische laparoscopie kan overwogen worden, om peritoneale metastasen uit te sluiten.

5. Labo, inclusief CEA en CA19.9 (zo twijfel of vermoeden van neuroendocriene tumor, eveneens Chromogranine A laten bepalen).
6. Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken gepland te worden.
7. Het beleid wordt op basis van de staging multidisciplinair beslist.

2.3.3 HET THERAPEUTISCH BELEID BIJ PANCREASTUMOREN

2.3.3.1 Primair Operabele tumoren

2.3.3.1.1 indicatie:

Alle tumoren, met uitzondering van deze waar er metastasen op afstand zijn, geen evidentie voor veneuze of arteriële invasietype chirurgie:

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitbreiding van de tumor. De frequentste lokalisatie is de kop van de pancreas. Hiervoor wordt een (pyloorsparende) Whipple operatie uitgevoerd.
Daarenboven wordt een uitruiming van de klierstations thv. a. mesenterica sup. rechts, leverhilus en verricht.

2.3.3.1.2 Adjuvante therapie:

Op basis van Gemcitabine monotherapie gedurende 6 maand.
Follow up en herevaluaties:
a) R0-resectie:
De follow up gebeurt het eerste jaar om de 4 maand. Het tweede jaar om de 6 maand. Zij bestaat uit klinisch onderzoek en tumormerker controle. Bij vermoeden van recidief of metastasen kan verdere investigatie (CT thorax/abdomen) gepland worden.

b) R1, R2-resectie:
Indien het gaat om een locoregionaal probleem kan na overleg en in zeer geselecteerde patiënten, besloten worden om postoperatieve radiochemotherapie te geven. Het is van belang om peroperatief de ‘zone at risk’ zoveel mogelijk af te lijnen met clips.
Indien peroperatief metastasen op afstand worden vastgesteld, heeft men argumenten om palliatieve chemotherapie te starten, zeker indien de patiënt symptomatisch is.

2.3.3.2 Borderline Resecable

Definitie: geen metastasen op afstand. Vena mesent sup of vena porta invasie met mogelijkheid tot reconstructie. Encasement van de a gastro duodenalis tot aan de a hepatica zonder betrekking van de tr coeliacus. Tumor encasement < 180 ° van de a mesenterica superior.
Er stelt zich de vraag of we deze patiënten kunnen downstagen met chemotherapie en/of radiochemotherapie. In geselecteerde patiënten en na het uitvoeren van een laparoscopie, om peritoneale metastasen uit te sluiten, kan hiertoe beslist worden.

2.3.3.3 Locoregionaal inoperabele tumoren

2.3.3.3.1 definitie:

Tumoren met invasie van de tr coeliacus of > 180° van de a mesenterica superior of veneuze invasie met onmogelijkheid tot reconstructie.

2.3.3.3.2 therapie:

Er stelt zich de vraag of we deze patiënten eventueel locoregionaal onder controle kunnen houden met radiochemotherapie indien geen progressie onder chemotherapie (3 maanden). In geselecteerde patiënten en na het uitvoeren van een laparoscopie, om peritoneale metastasen uit te sluiten, kan hiertoe beslist worden.
Bij symptomatische (obstructieve icterus, intestinale obstructie, …) patiënten wordt zo mogelijk een endoscopische therapie ingesteld.

Wanneer inoperabiliteit peroperatoir wordt vastgesteld, worden biopten genomen en kan een biliodigestieve derivatie worden aangelegd. Bij gastro intestinale obstructie wordt tevens een gastro enterostomie aangelegd.

*** Radiochemotherapie voor locoregionaal uitgebreid pancreas-carcinoom

	DOSIS	TIJDSTIP
CHEMOTHERAPIE		
5-FLUOROURACIL	225 mg/m²	d1-7;wk 1-5;
RADIOTHERAPIE	25 x 1.8 Gy = 45 Gy (max 54 Gy) 3D-conformele techniek	5 weken

2.3.3.4 Tumoren met metastasen op afstand

2.3.3.4.1 chemotherapie:

Voorkeur:
eerste lijn: Gemcitabine-Nab paclitaxel / Folfirinox bij patiënten in goede algemene conditie.
Anders wordt Gemcitabine (Gemzar®) in monotherapie toegediend.

In uitzonderlijke omstandigheden wordt 2e lijns chemotherapie toegediend (5FU, ECF, …)

Herevaluatie gebeurt met CT thorax/abdomen en tumormerker bepaling (meestal CA19.9).
Belangrijk is ook de nood aan analgetica te evalueren.
Indien subjectieve verbetering of stabilisatie en geen duidelijke progressie op CT scan wordt de behandeling verdergezet.

2.4 Hepar

2.4.1 De TNM classificatie

2.4.2 Stagering van hepatocellulair carcinoma

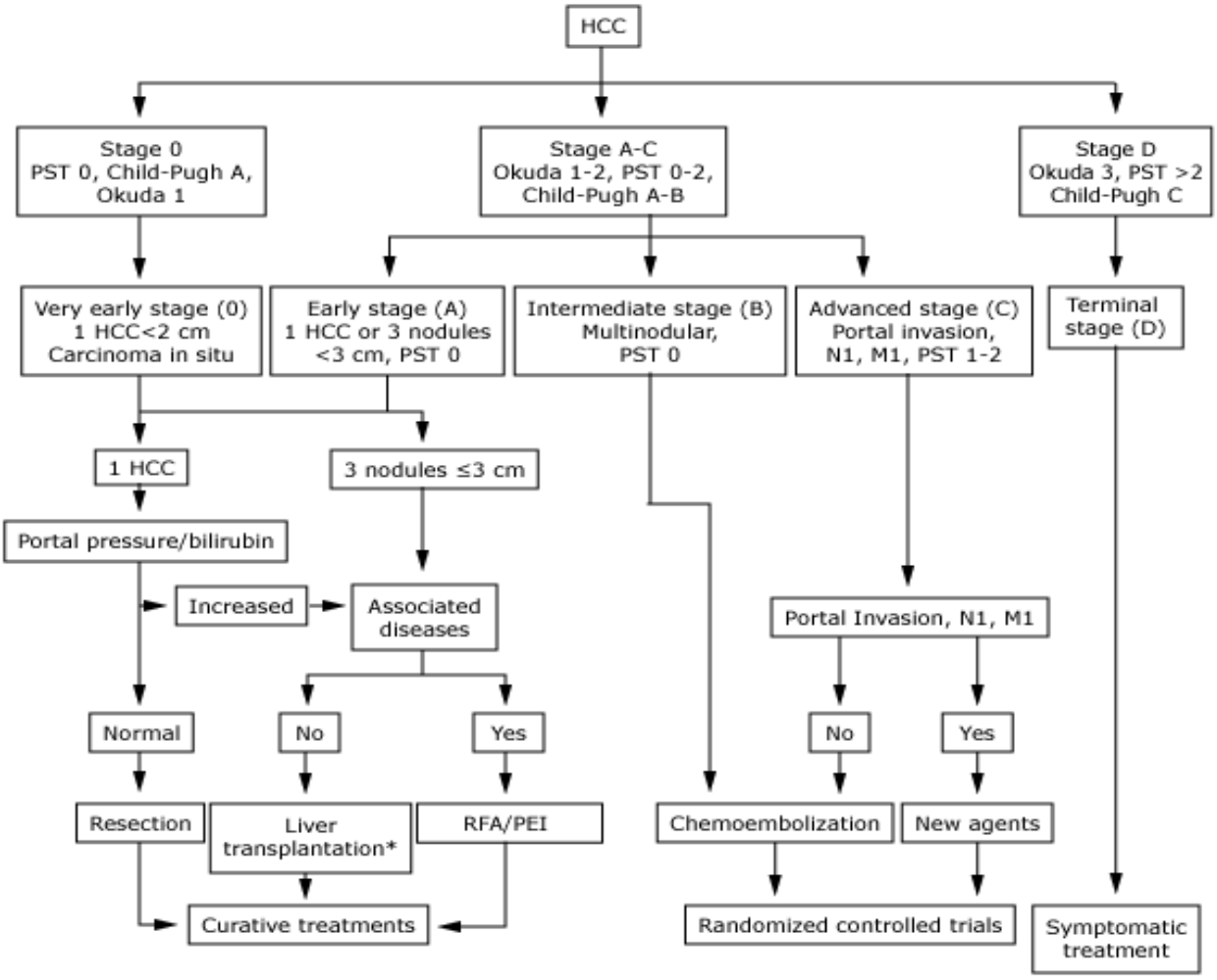
1. Anamnese, alcohol en tabak
2. Klinisch onderzoek, inclusief lengte en gewicht, aandacht voor tekenen van leverdecompensatie, ascites, encephalopathie, malnutritie..
3. MRI van de lever (T, N)
4. Duplex van de poortader en de sushepatische venen.
5. CT Thorax
6. Botscan
7. Aminopyrine ademtest (beoordeling leverfunctie)
8. Bepaling van Child classificatie
9. Labo inclusief virale serologie (Hepatitis B, C, HIV, CMV, EBV) en alfa foetoproteine.
10. Indien operabel: preoperatieve onderzoeken (longfunctie, EKG, echo hart, cycloergometrie of dobutrexstresstest). Aandacht voor co-morbiditeit.
11. Het beleid wordt op basis van de staging multidisciplinair beslist.

2.4.2.1 Het therapeutisch beleid bij hepatocellulair carcinoom

Bruix and Sherman. Hepatology 2005; 42: 1208-1236.

Stage	Performance status	Tumor stage	Liver function
Stage A: early HCC			
A1	0	Single, <5 cm	No portal HTN and normal bilirubin
A2	0	Single, <5 cm	Portal HTN and normal bilirubin
A3	0	Single, <5 cm	Portal HTN and elevated bilirubin
A4	0	3 tumors < 3 cm	Child–Pugh class A–B
Stage B: intermediate HCC	0	Large multinodular	Child–Pugh class A–B
Stage C: advanced HCC	1–2[a]	Vascular invasion or extrahepatic spread[a]	Child–Pugh class A–B
Stage D: end-stage HCC	3–4[b]	Any	Child C[b]

NOTE. Stage A and B: all criteria should be fulfilled.
HTN, hypertension.
[a]Stage C: At least 1 criteria should be fulfilled.
[b]Stage D: At least 1 criteria should be fulfilled.



2.4.2.1.1 Curatieve behandeling

a) Strikte definitie: 1 tumor kleiner dan 5 cm of hoogstens 3 tumoren van minder dan 3 cm zonder thrombose van de truncus of hoogstens 1 portale tak (Milaan criteria)
b) Ruimere interpretatie mogelijk in functie van de leeftijd, algemene conditie en onderliggend leverlijden

2.4.2.1.1.1 Resectie

vooral indien “kleine” (< 5 cm) en niet multifocale hepatocellulaire carcinoma, in functie van leeftijd en leverreserve (Child A, beginnende Child B zonder portale hypertensie, bilirubine < 2 mg/dl, hepatische wedgedruk < 10 mm Hg)

- max 4 segmenten
- geen portathrombose

2.4.2.1.1.2 Transplantatie

voorkeursbehandeling gezien zowel het onderliggend leverlijden als de tumor worden behandeld. Wellicht beter dan resectie voor patiënten met:

- gedecompenseerde cirrose
- multifocale ziekte (max 3 nodules, elk < 3 cm)

2.4.2.1.1.3 Lokale behandelingen

(radiofrequentie ablatie, alcoholisatie, radiotherapie)

- indien letsels < 5 cm

- soms in vooruitzicht van transplantatie

2.4.2.1.1.4 Radio-actief Yttrium labeled particles

(Forner et al. 2008. Locoregional treatment for hepatocellulair carcinoma. Hepatology; 47: 5-7)

2.4.2.1.2 Palliatieve behandeling.

Indien geen curatieve behandeling mogelijk is

2.4.2.1.2.1 Chemo-embolisatie

2.4.2.1.2.2 Radio-actief Yttrium labeled particles

(Forner et al. 2008. Locoregional treatment for hepatocellulair carcinoma: from clinical exploration to robust clinical data, changing standards of care. Hepatology; 47: 5-7)

2.4.2.1.2.3 Nexavar

(400 mg 2 /d) (Llovet et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008; 359; 378-90)

2.4.2.1.2.4 Radiotherapie

Op individuele basis kan radiotherapie multidisciplinair overwogen worden (Wulf et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. Acta oncol 2006; 45: 838-47)

2.5 Galblaas

2.5.1 De TNM-classificatie

2.5.2 De staging van tumoren van de galblaas

Moeilijke diagnose. MRI, CT en eus kunnen helpen in de diagnose van galblaascarcinoom. Meestal post- of per-operatieve diagnose.

2.5.3 Anatomopathologie

2.5.4 Het therapeutisch beleid voor tumoren van de galblaas

2.5.4.1 Operabele tumoren

2.5.4.1.1 indicatie:

Alle tumoren, met uitzondering van deze waar er metastasen op afstand zijn. Op te merken valt dat in sommige gevallen de diagnose van een galblaascarcinoom eerder bij toeval zal gesteld worden bvb ter gelegenheid van een (electieve) cholecystectomie.
Incidentiele vondst: bij T1a en negatieve snijranden: geen bijkomende chirurgie.
Vanaf T1b: leverresectie segment 4b en 5 en lymfeklierdissectie.
Als snijrand positief aan cysticusstomp is een bijkomende galwegresectie aangewezen.

2.5.4.1.2 follow up en herevaluaties:

** R0-resectie:
Standaard is er geen indicatie voor adjuverende (radio)chemotherapie. De follow up gebeurt het eerste jaar om de 3 maand. Het tweede jaar om de 6 maand. Zij bestaat uit klinisch onderzoek en tumormerker controle en eventueel echografie.
Indien vermoeden van recidief of metastasen kan verdere investigatie (CT thorax/abdomen) gepland worden.

** R1, R2-resectie:
Er is geen standaard behandeling voor deze patiënten. In zeer geselecteerde gevallen kan radiotherapie (45 Gy in 25 fracties van 1.8 Gy na voorafgaande 3D-conformele planning) al dan niet in combinatie met chemotherapie toegepast worden. Het is van belang om peroperatief de zone at risk zoveel mogelijk af te lijnen mbv een gedetailleerd operatieverslag en eventueel enkele clips.
Indien peroperatief metastasen op afstand worden vastgesteld heeft men argumenten om palliatieve chemotherapie te starten, zeker indien de patiënt symptomatisch is.

2.5.4.2 Tumoren met metastasen op afstand

2.5.4.2.1 chemotherapie:

In de gemetastaseerde setting en zeker indien de patiënt symptomatisch is, kan gestart worden met chemotherapie op basis van cisplatinum, 5-FU, Gemcitabine. Zo nodig wordt een stenting of derivatie uitgevoerd.

2.5.4.2.2 schema:

Herevaluatie gebeurt om 8-12 weken met CT thorax/abdomen, echo, tumormerker bepaling (meestal CA19.9). Indien subjectieve verbetering of stabilisatie en geen duidelijke progressie op CT scan wordt de behandeling verder gezet.

2.6 Extra-hepatische galwegen

2.6.1 De TNM-classificatie

2.6.2 De staging van tumoren van de extra-hepatische galwegen

1. Anamnese, inclusief familiaal
2. Klinisch onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**
3. **Diagnostiek:**
Basisonderzoeken zijn MRI en echo-endoscopie.
De andere onderzoeken (CT, ERCP) zijn optioneel.
4. **Operabiliteit:**
• CT thorax: voor het opsporen van longmetastasen
• Een diagnostische laparoscopie wordt niet standaard uitgevoerd.
5. Labo, inclusief CEA en CA19.9
6. Het beleid wordt op basis van de staging multidisciplinair besproken en beslist.

2.6.3 Het therapeutisch beleid bij tumoren van de extra-hepatische galwegen

2.6.3.1 Operabele tumoren

2.6.3.1.1 indicatie:

Alle tumoren, met uitzondering van deze waar er metastasen op afstand zijn , invasie van a.hepatica dan wel a mesenterica superior en invasie van vena mesenterica superior/ vena porta (< 1/2 omtrek, > 2 cm lengte).

2.6.3.1.2 type chirurgie:

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitgebreidheid van de tumor. (distaal: Whipple. Hilair en midgalweg: galwegresectie al dan niet met resectie van de aanpalende leversegmenten)

2.6.3.1.3 follow up en herevaluaties:

** R0-resectie**:**

Standaard is er geen indicatie voor adjuverende (radio)chemotherapie. De follow up gebeurt het eerste jaar om de 3 maand. Het tweede jaar om de 6 maand. Zij bestaat uit klinisch onderzoek, echo abdomen en tumormerker controle. Indien vermoeden van recidief of metastasen kan verdere investigatie (CT thorax/abdomen) gepland worden.

** R1, R2-resectie:
Er is geen standaard behandeling voor deze patiënten. In zeer geselecteerde gevallen kan radiotherapie (45 Gy in 25 fracties van 1.8 Gy na voorafgaande 3D-conformele techniek) al dan niet in combinatie met chemotherapie (5-FU) toegepast worden. Het is van belang om peroperatief de zone at risk zoveel mogelijk af te lijnen met clips en te beschikken over een gedetailleerd operatieverslag.
Indien peroperatief metastasen op afstand worden vastgesteld heeft men argumenten om palliatieve chemotherapie (5FU, Cisplatinum, Gemcitabine) te starten, zeker indien de patiënt symptomatisch is.

2.6.3.2 Locoregionaal inoperabele tumoren

2.6.3.2.1 definitie:

(invasie van a.hepatica dan wel a mesenterica superior en invasie van vena mesenterica superior/ vena porta (> 1/2 omtrek, > 2 cm lengte).

2.6.3.2.2 therapie:

Frequent zal een ingreep nodig zijn ter opheffing van de cholestase: chirurgische derivatie of stenting.
Gezien het natuurlijk verloop van deze aandoening frequent gepaard gaat met snel evolutieve en gemetastaseerde ziekte, gaat de voorkeur uit naar een systemische behandeling op basis van gemcitabine.
Bij afwezigheid van ziekteprogressie na 4 tot 6 maanden behandeling kan voor geselecteerde patiënten en eventueel na het uitvoeren van een laparascopie om peritoneale metastasen uit te sluiten beslist worden tot radio-chemotherapie.

2.6.3.3 Tumoren met metastasen op afstand

2.6.3.3.1 chemotherapie:

Frequent zal in eerste instantie de cholestase moeten behandeld worden door chirurgische derivatie of stenting.
Chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte: Gemcitabine in combinatie met Cisplatinum heeft de voorkeur, in eerste lijn.

2.7 Colon-Rectum

2.7.1 De TNM-classificatie

TNM-classificatie voor de tumoren van colon-rectum

PRIMAIRE TUMOR	REGIONALE ADENOPATHIEEN	METASTASEN
T_x: niet evalueerbaar	N_x: niet evalueerbaar	M_x: niet evalueerbaar
T_0: geen	N_0: geen**	M_0: geen
T_{is}: carcinoma in situ: intra-epitheliaal of lamina propria		

T_1: submucosa N_1: aanwezig 1 tot 3 M_1: aanwezig

T_2: muscularis propria N_2: aanwezig > 4

T_3: doorheen musc. propria,
in subserosa of pericolisch,
-rectaal (zonder peritoneum)

T_4: omliggende organen, structuren
en/of perforatie van visceraal peritoneum

Verklaring:

* Regionale lymfeklieren:

Appendix	ileocolic
Caecum	ileocolic, right colic
Ascending	colon ileocolic, right colic, middle colic
Hepatic flexure	middle colic, right colic
Transverse colon	right colic, middle colic, left colic, inferior mesenteric
Splenic flexure	middle colic, left colic, inferior mesenteric
Descending colon	left colic, inferior mesenteric
Sigmoid colon	sigmoid, left colic, superior rectal (haemorrhoidal), inferior mesenteric and rectosigmoid
Rectum	superior, middle, and inferior rectal (haemorrhoidal), inferior mesenteric, internal iliac, mesorectal (paraproctal), lateral sacral, presacral, sacral promonotory (Gerota)

** ADEQUATE pN: standaard dienen in het resectie specimen minimum 12 klieren onderzocht te worden. Indien er minder werden onderzocht, doch ze zijn allen negatief, wordt toch pN0 gebruikt. Het aantal wodt dan genoteerd 0/…

T	N	M	STADIUM	DUKES	OVERLEVING
T_{is}	N_0	M_0	0	/	
T_1	N_0	M_0	I	A	93,2%
T_2	N_0	M_0	I	A	93,2%
T_3	N_0	M_0	IIA	B1	84,7%
T_4	N_0	M_0	IIB	B2	72,2%
$T_{1,2}$	N_1	M_0	IIIA	C1	83,4-9,8%
$T_{3,4}$	N_1	M_0	IIIB		64,1-42%
ELKE T	N_2	M_0	IIIC	C2	44,327,3%
ELKE T	ELKE N	M_1	IV /		8,1%

Cf pathologen

2.7.2 De staging van colorectale tumoren

Anamnese, inclusief familiale anamnese ev verwijzen naar genetica.
Klinisch onderzoek, inclusief lengte en gewicht
• Coloscopie + biopsies (indien niet mogelijk wegens obstruerende tumor, dient een totale coloscopie per- of postoperatief gepland);

• RX colon (optioneel);
• Optioneel rigiede rectoscopie voor bepalen distale poolmeting tov margo ani is belangrijk
• Echo endoscopie vnl van belang voor T1/T2 rectale tumoren
• NMR (voor evaluatie van de circulair marge voor T3 T4 rectumcarcinoom).

• CT abdomen.
• RX thorax (of CT thorax bij uitgebreide stadia of laag gelegen rectumca).
• Labo, inclusief CEA (zo twijfel of vermoeden van neuroendocriene tumor, eveneens chromogranine A laten bepalen).
• PET-scan gebeurt enkel op - indicatie.
• Indien patiënt potentieel operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken gepland te worden.

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

2.7.3 ANATOMOPATHOLOGIE

2.7.4 HET THERAPEUTISCH BELEID BIJ COLORECTALE TUMOREN

2.7.4.1 Poliepen

2.7.4.2 Operabele tumoren zonder metastasen op afstand

2.7.4.2.1 Colon

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

2.7.4.2.1.1 indicatie voor primaire heelkunde:

aanvullen door pathologen

stadium 0 :	cTis;
stadium I :	cT1-2N0M0;
stadium II :	cT3-4N0M0;
stadium III :	c anyT N+M0;

2.7.4.2.1.2 Endoscopische behandeling:

De endoscopische resectie van een intramucosaal carcinoma kan voldoende zijn.
Voor poliepen met submucosale invasie wordt een endoscopische resectie als volledig beschouwd, uitsluitend indien oppervlakkige submucosale invasie aanwezig is. Dit is: < 1000 µm (SM2) voor sessiele poliepen en invasie van het bovenste 1/3e van de steel voor gesteelde poliepen, en indien de poliepectomie voldoet aan de volgende criteria:
Tumorvrije marges > 1 mm
Afwezigheid van haarden van slecht gedifferentieerde tumor
Afwezigheid van vasculair en lymfatische embolen.

2.7.4.2.1.3 chirurgie:

Voor alle bovenstaande stadia wordt primaire chirurgie uitgevoerd.
Type chirurgie: colectomie met en bloc lymfeklierresectie en bij T4 tumoren ook resectie van (deel van) ingegroeid orgaan. Bij obstructie is type colectomie afhankelijk van de lokalisatie. Stent bij wijze van “bridge to surgery” is soms een optie.
Proximale en distale marges: minstens 5 cm te beogen.
Bij rechtszijdige colectomieën en voordien geweten dat N+ ziekte: complete mesocolische excisie.
Heelkunde kan eventueel laparoscopisch gebeuren.

2.7.4.2.1.4 postoperatief chemotherapie:

• indicatie:
Bij R0-resectie wordt beslist tot adjuvante chemotherapie op basis van de definitieve pathologische staging. Dit houdt in dat minstens 12 klieren zijn onderzocht.
Het pathologisch stadium III, pTanyN+M0, is een absolute indicatie voor adjuvante chemotherapie, tenzij er majeure co-morbiditeit is.
Indien de pathologische staging adequaat is gebeurd, is het stadium II (cT3-4N0M0) geen absolute indicatie voor adjuvante chemotherapie. Doch bij jonge leeftijd (<60 jaar), < 12 klieren geëvalueerd, slechte differentiatiegraad, perineurale, vasculaire en/of lymfatische invasie, T4 tumor, perforatie kan men chemotherapie overwegen.
Indien MSI status geen voordeel voor adjuvante chemotherapie bij stadium II met ongunstige factoren.

• verloop:
De adjuvante chemotherapie wordt gestart 4 tot 8 weken postoperatief. De behandeling bestaat uit 6 cycli (= 6 maanden) chemotherapie.

• therapie:
≤ 70 jaar en N^0N^+ -> FOLFOX/De Gramont
>70 jaar en/of N^0 -> De Gramont
5FU kan vervangen worden door Capecitabine.

Indien er geen totale coloscopie werd uitgevoerd preoperatief, dient deze te gebeuren binnen de 3-6 maand postoperatief.

2.7.4.2.1.5 Follow-up

De eerste drie jaar na de chirurgie worden de patiënten om de drie maand op consultatie teruggezien, wordt een CEA bepaald en kan een echo lever worden uitgevoerd. Jaar 4 en 5 gebeurt dit 6-maandelijks.
De eerste 3 jaar gebeurt jaarlijks een CT abdomen en RX thorax. Een controle coloscopie is gepland 1 jaar postop en nadien op geleide van voorgaande colonoscopische bevindingen. Zo negatief om de 3 jaar.

2.7.4.2.2 Rectum

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

2.7.4.2.2.1 primaire chirurgie:

– indicatie:
• cTis-1-2N0M0
• hoog rectum (zonder klieren buiten mesorectum)

– type chirurgie:
• lokale excisie kan als curatief beschouwd worden voor pT1SM1SM2 indien matig of goed gedifferentieerd. Afwezigheid van lymfovasculaire permeatie. < 3-4 cm, niet geülcereerd, geen zegelringdifferentiatie.
• TME / Lage anteriorresectie of AbdominoPerinealeResectie.
  – Type chirurgie :
  – Type resectie :
    • distale en midrectum : TME (totale mesorectum, CRM = mesorectale fascia, zenuwsparend)
    • hoge rectum = PME (partiële mesorectum : mesorectum wordt geëxiciseerd met respect voor de CRM tot 5 cm voorbij de onderpool van de tumor)
  – Type herstel :
    • anteriorresectie : sfinctersparing met anastomose, al dan niet met J-pouch reconstructie, en met protectieve ileostomie.
    • abdomino-perineale rectumamputatie met definitieve colostomie.

Rectum-tumor in obstructie :
Curatief opzet : decompressieve colostomie, gevolgd door neoadjuvante therapie.

Figuur te verwijderen!

2.7.4.2.2.2 Radiotherapie alleen

2.7.4.2.2.2.1 indicatie:

cT3 laagrectum/midrectum met invasie mesorectale fascia < 5 mm en niet bedreigde CRM

Ook voor oudere, minder fitte en/of gemetastaseerde patiënten kan een neo-adjuvante behandeling op basis van radiotherapie zonder concomitante chemotherapie een alternatief zijn.

2.7.4.2.2.2.2 verloop:

Bij de start van de radiotherapie worden de chirurgen verwittigd. Schema: 5 x 5 Gy. Heelkunde kan binnen de 10 dagen na het stoppen van de radiotherapie uitgevoerd worden.

2.7.4.2.3 Radiochemotherapie

2.7.4.2.3.1.1 indicatie:

cT3 laag gelegen, cT4N0M0;
cTelkeN+M0

2.7.4.2.3.1.2 verloop:

Bij de start van de neoadjuvante radiochemotherapie worden de chirurgen verwittigd. Een operatiedatum wordt gepland binnen een interval van 6 tot 12 weken na het stoppen van de neoadjuvante therapie. Voor de start wordt patiënt gezien door de chirurg. Schema: 25 x 1.8 Gy, Continu Infuus 5FU via poortcatheter. 225 mg/m2/d gedurende de gehele duur van de bestraling.
Wekelijks afspraak op het dagziekenhuis. (zie bijgevoegd schema)

Nieuw bilan wordt gemaakt.
Er is geen wetenschappelijke evidentie voor postoperatieve adjuvante chemotherapie. Desalniettemin kan voor stadium II en III, een chemotherapie op basis van 5-FU/ FOLFOX worden voorgesteld.

ypT0N0: geen adjuvante chemotherapie
ypT1-3N0 indien cN+: adjuvant 5FU degramont 4-6 maanden
ypT4Nx of ypTxN+: adjuvant folfox 6 maanden

2.7.4.3 Metastasen op afstand

2.7.4.3.1 indicatie:

stadium IV : $cT_xN_xM_1$; $cT_{any}N_{any}M_1$

2.7.4.3.2 therapie:

Op basis van de staging en na het advies van de multidisciplinaire vergadering wordt een beslissing genomen omtrent het beleid. Deze beslissing wordt genomen in functie van het aantal en de lokalisatie van de gedetecteerde metastasen.

2.7.4.3.3 De metastasen worden operabel geacht

Indien de lever- en/of longmetastasen operabel worden geacht, is de opzet van de behandeling 'curatief '.

Peri-operatieve chemotherapie op basis van folfox (4 tot 6 cycli preoperatief en postoperatief) dient overwogen te worden bij fitte patiënten (Norlinger)
Indien de levermetastasen niet aan de criteria voldoen om een resectie in 1 tijd uit te voeren, wordt na de primaire chirurgie (rectum- of colonchirurgie) gedurende 3 maanden chemotherapie gegeven. Vervolgens wordt de metastasectomie gepland.
In bepaalde omstandigheden kan primaire heelkunde toch overwogen worden.

2.7.4.3.4 De metastasen worden inoperabel geacht

2.7.4.3.4.1 Behandeling van de primaire tumor

Indien de primaire tumor symptomatisch ((sub)obstructie en/of anemie) is, wordt een palliatieve resectie of stenting uitgevoerd.
Zo patiënt geen symptomen heeft van de primaire tumor is een resectie of stenting niet noodzakelijk.

2.7.4.3.4.2 Behandeling van de metastasen

De behandeling van inoperabele metastasen van een colorectaal carcinoom is in eerste instantie systemisch. Op basis van de algemene toestand (KI of WHO) van de patiënt en na overleg met hem/haar, wordt beslist tot het starten van palliatieve chemotherapie. In functie van de terugbetalingscriteria, de beschikbaarheid van chemotherapeutica en de algemene toestand van de patiënt wordt beslist welk schema gevolgd zal worden. Actueel kan een eerste lijnsbehandeling op basis van folfiri/folfox +/- avastin of folfox/folfiri +/- EGFR-antagonist (indien wild type ras) voorgesteld worden.
Indien initieel inoperabele levermetastasen resecabel worden na behandeling op basis van folfiri-avastin dient een behandeling met avastin 6 weken voor de geplande operatiedatum gestopt te worden.
Wanneer een behandeling op basis van irinotecan wordt gestart dient een ras status bepaald te worden. Bij progressie kan, indien geen ras mutatie werd vastgesteld, een EGFR-antagonist (cetuximab, panitumumab) voorgesteld worden.

Verloop
• Vóór het starten van de therapie wordt een bilan gemaakt van de ziekte. In functie van de lokalisaties kan dit bestaan uit een CT abdomen en/of thorax, CEA (zo verhoogd).
• Bij elke patiënt die palliatieve chemotherapie krijgt wordt een PAC geplaatst vóór het starten van de therapie.
• Een herevaluatie (inclusief CT-scan) wordt gepland om de twee tot drie maand. Op basis van de geldende criteria van respons, de toxiciteit, en in overleg met de patiënt, wordt het verder beleid bepaald. Andere therapeutische opties, bijvoorbeeld resectie lever en/of long, moeten bij elke herevaluatie in overweging worden genomen.

Patiënten die in aanmerking komen voor andere therapeutische modaliteiten:
De voorgestelde palliatie wordt op individuele basis multidisciplinair beslist. Mogelijke indicaties zijn:
• lokaal klierpakket;
• botmetastase;
• hydroureteronefrose;
• ….;
Volgende mogelijkheden kunnen in overweging worden genomen:
• Externe radiotherapie
• Stenting
• Chirurgie
Zo nodig kan een combinatie van bovenstaande therapievormen worden uitgevoerd.

2.7.4.4 Lokaal recidief

Er is een vermoeden van een lokaal recidief (klinisch en/of oplopen CEA).

2.7.4.4.1 diagnostiek:

Uit therapeutisch oogpunt is het belangrijk een volledig bilan te maken:
a. volgens de terugbetalingscriteria: PET-scan vragen;
b. Coloscopie + biopsies (zo nodig);
c. CT (of MRI) abdomen; CT thorax of RX thorax
d. Labo + CEA;

2.7.4.4.2 therapeutische opties:

De te volgen strategie wordt beslist in functie van de nieuwe staging. Zo mogelijk wordt opnieuw overgegaan tot een 'curatieve' resectie.
In de andere gevallen wordt chemotherapie en-of radiotherapie overwogen. Eventueel voor rectumcarcinoom inductietherapie (lang schema) gevolgd door heringreep.

1.1.1.1 Familiaal colorectaal carcinoom

Definitie: colorectaal carcinoom bij meerdere eerste- en/of tweedegraadsverwanten op relatief jonge leeftijd
Mogelijkheden van moleculair genetisch onderzoek: beperkt, voornamelijk gericht op het uitsluiten van hereditaire colorectale syndromen.
Genetisch advies: empirische risicoschattingen op het ontwikkelen van kanker bij niet-aangetaste verwanten, inclusief het uitstippelen van een opvolgingsbeleid
Info ivm HNPPC en FAP kan men vinden op volgende website: www.belgianfapa.be

2.7.4.4.3 Hereditair colorectaal carcinoom

Definitie: colorectaal carcinoom ten gevolge van het overerven van een genetisch defect of mutatie
Mogelijkheden van het genetisch onderzoek: uitgebreid, gericht op het aantonen van het causale gendefect bij aangetaste personen
• bevestiging klinische diagnose
• mogelijkheid tot *presymptomatisch onderzoek* bij gezonde verwanten
Presymptomatisch onderzoek: het nagaan of een gezonde 'at risk' verwant(e) van een individu bij wie een genetische afwijking werd vastgesteld, deze zelfde mutatie wel of niet heeft overgeërfd.

2.7.4.4.4 Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom (HNPCC)

Klinisch-diagnostisch: **Amsterdam I of II criteria**:
Histologisch bewezen colorectaal-, endometrium-, dundarmcarcinoom en/of tumoren van het nierbekken of ureter:
• bij tenminste drie verwanten, waarvan één een eerstegraadsverwant is van de andere twee;
• in ten minste twee opeénvolgende generaties;
• diagnose ten minste éénmaal op leeftijd jonger dan 50 jaar;
• FAP werd uitgesloten.

Moleculair genetisch onderzoek:
• immuunhistochemie: bevestiging klinische diagnose, aanduiding van het causale gen
• micro-satelliet instabiliteit (MSI) fenotype: bevestiging klinische diagnose
• mutatie-analyse *MLH1*, *MSH2* en *MSH6*: aantonen van causale genetische afwijking, tot in 70% van de families

2.7.4.4.5 Familiale adenomateuze polyposis (FAP) en attenuated FAP (AFAP)

Klinisch-diagnostische criteria:

FAP:
• >100 poliepen bij een individu
• <100 poliepen bij een individu met een verwant met FAP
AFAP:
• variabel aantal adenomateuze poliepen veelal gelokaliseerd in het rechter deel van het colon, op hogere leeftijd diagnose van polyposis en van colorectaal carcinoom

Moleculair genetisch onderzoek:
• mutatie-analyse van het *APC* gen: aantonen van de causale mutatie, tot in 80% van de families
• linkage voor *APC* locus (enkel in uitgebreide families): bevestiging klinische diagnose, identificeren van *APC* als causaal gen

2.7.4.4.6 Peutz-Jeghers syndroom

Klinisch-diagnostische criteria:
mucocutane pigmentaties en gastrointestinale polyposis, overgeërfd op autosomaal dominante wijze:
• voor patiënten zonder familiale voorgeschiedenis voor Peutz-Jeghers: aanwezigheid van twee of meer histologisch geverifieerde Peutz-Jeghers type hamartomateuze poliepen
• Voor patiënten met een eerstegraadsverwant met Peutz-Jeghers syndroom: aanwezigheid van mucocutane hyperpigmentatie voldoende voor diagnose

Moleculair genetisch onderzoek:
• mutatie-analyse van het *STK11* gen: mutatie detectie tot in 60% van de families

2.7.4.4.7 Familiaal/hereditair diffuus maagcarcinoom

Klinisch-diagnostische criteria:
• histologisch bewezen diffuus maagcarcinoom bij ten minste 2 eerste- of tweedegraads verwanten, waarvan ten minste één vastgesteld op leeftijd <50 jaar, of
• histologisch bewezen diffuus maagcarcinoom bij 3 eerste- of tweedegraads familieleden, onafhankelijk van de leeftijd van diagnose.

Moleculair genetisch onderzoek:
• detectie *E-cadherine* (*CDH1*) mutatie in circa 25% van de families met hereditair diffuus maagcarcinoom

Bijlage 3: Protocol diagnostische test HNPCC

1. Voor de oncogenetische raadpleging ontvangt de patiënt een beknopte **informatie-brochure** waarin uitleg verstrekt wordt over de familiale vormen van darmkanker. Verder wordt de patiënt gevraagd informatie in te winnen binnen de familie over familieleden die reeds kanker ontwikkeld hebben.
2. Raadpleging Genetica: Dr Maryse Desmedt
3. Behandeling bij deze patiënten: individueel te bespreken

2.8 Anaal Kanaal

2.8.1 De TNM-classificatie

TNM-classificatie voor de tumoren van het anaal kanaal

PRIMAIRE TUMOR	REGIONALE ADENOPATHIEEN*	METASTASEN
Tx: niet evalueerbaar	Nx: niet evalueerbaar	Mx: niet evalueerbaar
T0: geen	N0: geen **	M0: geen
Tis: carcinoma in situ		
T1: ≤ 2 cm	N1: perirectaal	M1: aanwezig
T2: > 2 en ≤ 5 cm	N2: unilateraal iliaca interna / inguinaal	
T3: > 5 cm	N3: perirectaal en inguinaal, bilateraal iliaca interna / inguinaal	
T4: omliggende organen (vagina, urethra, blaas)		

Verklaring *

REGIONALE LYMFEKLIEREN: perirectaal, iliaca interna en inguinaal

***** ADEQUATE pN:***
• histologisch onderzoek van een regionaal perirectaal, pelvisch lymfadenectomie specimen zou *minstens 12 lymfeklieren* moeten omvatten;
• histologisch onderzoek van een inguinaal lymfadenectomie specimen *zou minstens 6 lymfeklieren* moeten omvatten;
Indien er minder werden onderzocht, doch ze zijn allen negatief, wordt toch pN0 gebruikt.

Echo-endoscopische classificatie

US - T1 : tumor invadeert mucosa en submucosa
US - T2 : tumor invadeert interne sphincter
US - T3 : tumor invadeert externe sphincter
US - T4 : tumor invadeert omliggende organen
US - N0 : afwezigheid van adenopathieën
US - N1 : peritumorale en perirectale adenopathieën
US - N2 : adenopathieën op afstand van de tumor

2.8.2 DE STAGING VAN TUMOREN VAN HET ANAAL KANAAL

1. Anamnese, inclusief seksueel gedrag
2. Klinisch Onderzoek (liesadenopath.), inclusief lengte en gewicht
3. T: Recto (ano)scopie + biopsies, eventueel echo-endo, MRI
4. TN: Echo endoscopie
5. TNM: RX, echo, CT thorax-abdomen, NMR
6. Labo, inclusief CEA, facultatief HIV-status

2.8.3 ANATOMOPATHOLOGIE VAN HET ANAAL KANAAL

Protocol applies to all invasive carcinomas of the anal canal.

Protocol revision date: January 2005
Based on AJCC/UICC TNM, 6th edition

Background Documentation

Protocol revision date: January 2005

2.8.3.1 Clinical Information

2.8.3.1.1 Patient identification

a. Name
b. Identification number
c. Age (birth date)
d. Sex

2.8.3.1.2 Responsible physician(s)

2.8.3.1.3 Date of procedure

2.8.3.1.4 Other clinical information

a. Relevant history
    (1) sexually transmitted diseases (human immunodeficiency virus [HIV], herpes simplex virus [HSV], human papilloma virus [HPV])
    (2) genital neoplasms
    (3) immunosuppression
    (4) inflammatory bowel disease
b. Relevant findings (eg, endoscopic and/or imaging studies)
c. Clinical diagnosis
d. Procedure (eg, abdominoperineal resection)
e. Anatomic site(s) of specimen(s) (Note A)

2.8.3.2 Macroscopic Examination

2.8.3.2.1 Specimen

a. Organ(s)/tissue(s) received (specify)
b. Unfixed/fixed (specify fixative)
c. Number of pieces
d. Dimensions
e. Descriptive characteristics
f. Orientation of specimen
g. Results of intraoperative consultation

2.8.3.2.2 Tumor

a. Location
b. Configuration
c. Size
d. Descriptive characteristics (eg, color, consistency)
e. Sinus or anorectal fistula, if present
f. Distance from margins
    (1) proximal
    (2) distal
    (3) circumferential (lateral/radial soft tissue margin closest to deepest tumor penetration)
g. Estimated depth of invasion

2.8.3.2.3 Additional pathologic findings, if present

2.8.3.2.4 Regional lymph nodes

2.8.3.2.5 Other organ(s) or structure(s)

2.8.3.2.6 Tissues submitted for microscopic evaluation

a. Tumor, including
   (1) point of deepest penetration
   (2) interface with adjacent proximal glandular or transitional mucosa, if feasible
   (3) interface with distal anal squamous mucosa
b. Margins
   (1) proximal
   (2) distal
   (3) circumferential (radial/lateral/deep soft tissue margin closest to deepest tumor penetration)
c. All lymph nodes
d. Other lesions (eg, ulcers, polyps)
e. Rectal and anal tissue uninvolved by tumor
f. Other tissue(s)/organ(s)
g. Frozen section tissue fragment(s) (unless saved for special studies)

2.8.3.2.7 Special studies

(specify) (eg, histochemistry, immunohistochemistry, DNA analysis [specify type], morphometry, cytogenetic analysis)

2.8.3.3 Microscopic Evaluation

2.8.3.3.1 Tumor

a. Histologic type
b. Histologic grade
c. Extent of invasion
d. Relation of tumor to anal transitional or glandular mucosa or perianal skin, if possible
e. Venous/lymphatic vessel invasion

2.8.3.3.2 Margins

a. Proximal
b. Distal
c. Circumferential (radial/lateral/deep soft tissue margin closest to deepest tumor penetration)

2.8.3.3.3 Regional lymph nodes

a. Number
b. Number with metastases

2.8.3.3.4 Other organs or structures

a. Involvement by tumor, direct extension
b. Metastatic involvement by tumor

2.8.3.3.5 Additional pathologic findings, if present

a. Condyloma
b. Anal canal intraepithelial neoplasia
c. Polyps
d. Fistula/sinus
e. Inflammatory bowel disease
f. Other(s)

2.8.3.3.6 Other tissues submitted (specify)

2.8.3.3.7 Results of special studies (specify)

2.8.3.3.8 Comments

a. Correlation with intraoperative consultation, as appropriate
b. Correlation with other specimens, as appropriate
c. Correlation with clinical information, as appropriate

2.8.3.4 Explanatory Notes

2.8.3.4.1 Location

Documentation of tumor location within the anal canal is important for purposes of stage assignment. Because the staging systems and the regional lymph nodes at risk of metastasis differ significantly for cancers of the anal canal, the rectum, and the perianal skin, it is essential to assure that the anatomic site of the tumor is the anal canal. For the pathologist, however, the documentation of location may be problematic. Currently, most anal canal carcinomas are managed successfully without surgery using combination chemotherapy and radiation therapy,[1] and resection specimens of anal tumors are seen only infrequently (primarily for small anal margin lesions or following failure of other treatment modalities). Although histological diagnosis is almost always performed on small biopsies, determination of the primary tumor location from biopsy specimens may be difficult or impossible. Therefore, documentation of anatomic site often requires clinical correlation.

A major problem complicating determination of anatomic site clinically or pathologically is the controversy over the anatomic definition of the anal canal itself. The surgical definition of the anal canal is the one most widely accepted for practical reasons and is the preferred definition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC).[2] However, it is based on clinically identifiable landmarks that are difficult or impossible for the pathologist to locate. By this definition, the start of the anal canal is defined as the point where the rectum enters the puborectalis sling at the apex of the anal sphincter complex, a landmark that is palpable in vivo on digital exam as the anorectal ring. The termination of the anal canal is defined as the squamous mucocutaneous junction (ie, the junction of the distal squamous mucosa of the anal canal with the perianal hair-bearing skin).[2] Thus defined, the lining mucosa of the proximal anal canal includes a narrow zone (approximately 1 to 2 cm) of rectal-type glandular mucosa and transitional mucosa (if present) at the dentate line. In other words, this definition of the anal canal includes the anal transition zone (ATZ) and the dentate line, from which many of the most important and characteristic anal carcinomas develop. In the region of the dentate line, anal glands may be found subjacent to the mucosa extending across the internal sphincter.

2.8.3.4.2 Histologic Type

For consistency in reporting, the histologic classification proposed by the World Health Organization (WHO) is recommended.3 However, this protocol does not preclude the use of other systems of classification or histologic types.

The great majority of carcinomas of the anus are squamous cell carcinomas. The previous edition of the WHO classification included 3 subtypes of squamous cell carcinoma (SCC): large cell keratinizing, large cell non-keratinizing, and basaloid. However, because most SCCs of the anal canal show more than 1 subtype, the diagnostic reproducibility of these subtypes has been low. Furthermore, no significant prognostic differences between subtypes have been established. Therefore, the WHO now recommends that the generic diagnostic term “squamous cell carcinoma” be used for all squamous tumors of the anal canal. However, additional descriptive comment regarding specific histologic features, such as predominant cell size, basaloid features, degree of keratinization, or adjacent intraepithelial neoplasia, is encouraged. Prominent basaloid features and small tumor cell size are related to infection with “high-risk” human papilloma virus.[3] SCC with a predominantly basaloid differentiation pattern was formerly known as cloacogenic carcinoma, but this term is now considered obsolete.

Two variants of SCC of the anal canal deserve note because they differ in prognosis from typical squamous tumors. One is verrucous carcinoma (also known as giant condyloma or Buschke-Lowenstein tumor), which resembles a condyloma macroscopically but is larger and fails to respond to conservative therapy. These lesions are regarded as biologic intermediates between condylomas and SCCs, with a better prognosis than SCC. However, nearly half of these lesions undergo malignant transformation. Another important variant is SCC with mucinous microcysts (well-formed cystic spaces containing Alcian blue- or PAS-stainable mucin). This entity has an unfavorable prognosis compared to SCC.

Finally, 2 rare types of anal canal carcinoma, anaplastic carcinoma and small cell carcinoma (high-grade neuroendocrine carcinoma), are tumors with aggressive biologic behavior and an unfavorable prognosis compared to typical SCC. Tumors of the more distal anal canal and especially anal margin (mucocutaneous junction) are generally purely squamous in type and show fewer basaloid or glandular features.

WHO Classification of Carcinoma of the Anal Canal3

Intraepithelial neoplasia
- Squamous or transitional epithelium
- Glandular
- Paget disease

Carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Adenocarcinoma
- Mucinous adenocarcinoma
- Small cell carcinoma#
- Undifferentiated carcinoma#
- Others

By convention, these histologic types are assigned grade 4.
The term carcinoma, NOS (not otherwise specified) is not part of the WHO classification.

2.8.3.4.3 Histologic Grade

Histologic grades for anal canal squamous carcinoma are as follows.2

Grade X Grade cannot be assessed
Grade 1 Well differentiated
Grade 2 Moderately differentiated
Grade 3 Poorly differentiated

If there are variations in the differentiation within the tumor, the highest (least favorable) grade is recorded as the overall grade.
Histologic grades for adenocarcinoma of the anal canal based on the proportion of gland formation by the tumor are suggested as follows.
Grade X Grade cannot be assessed
Grade 1 Well differentiated (greater than 95% of tumor composed of glands)
Grade 2 Moderately differentiated (50% to 95% of tumor composed of glands)
Grade 3 Poorly differentiated (49% or less of tumor composed of glands)

Small cell carcinomas and tumors with no differentiation or minimal differentiation that is discernible only in rare, tiny foci (undifferentiated carcinomas by WHO classification) are categorized as grade 4.

2.8.3.4.4 Configuration

Configurations include exophytic (fungating/polypoid), endophytic (ulcerative), and diffusely infiltrative, but overlap among these types is common. Complex configurations may be reported using more than 1 descriptor.

2.8.3.4.5 Regional Lymph Nodes

Regional lymph nodes (N) comprise the perirectal (anorectal, perirectal and lateral sacral), the internal iliac (hypogastric), and the inguinal (superficial and deep).2 All other nodal groups represent sites of distant metastasis (M). The sites of regional node involvement correspond to the local lymphatic drainage, above to the rectal ampulla and below to the perineum. Tumors that arise in the anal canal usually spread initially to the anorectal and perirectal nodes, and those that arise at the anal margin spread to the superficial inguinal nodes.

2.8.3.4.6 Special Studies

Immunohistochemistry may be an especially helpful adjunct to the pathologic analysis of anal Paget disease. Immunohistochemical staining for cytokeratin (CK) 7 is a sensitive method for detection of Paget cells within involved anal and perianal epithelium. In addition, however, the specific immunophenotype of Paget cells has been shown to correlate with pathogenesis and may be important in patient management. Staining for CK20 has been shown to identify Paget disease that is likely to be associated with underlying rectal adenocarcinoma (presenting either synchronously or metachronously). In contrast, Paget cells that do not express CK20 but instead are positive for gross cystic disease fluid protein (GCDFP) are likely to represent primary cutaneous intraepithelial malignancy (with sweat gland differentiation).3,4

2.8.4 HET THERAPIEBELEID BIJ ANAAL KANAAL TUMOREN

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

2.8.4.1 Niet-gemetastaseerd

2.8.4.1.1 Radiochemotherapie

Gezien de goede resultaten in de literatuur en het feit dat de sfincter gespaard kan blijven, geniet deze therapie de voorkeur.

- Het GTV dient behandeld te worden tot 54 Gy in 30 fracties (1.8 Gy/fractie). Voor T1 en non bulky T2 is een dosis van 50.4 Gy in 28 fracties voldoende. De aangetaste LN regio's dienen een dosis van 50.4 Gy in 30 fracties (1.68 Gy/fractie) indien de LN kleiner is dan 3 cm en 54 Gy (1.8 Gy/fractie) indien de klierdoormeter groter is dan 3 cm. Voor een totale dosis van 54 Gy is de electieve dosis 45 Gy (1.5 Gy/fractie/30fracties). Bij een dosis van 50.4 Gy in 28 fracties is de aangewezen electieve dosis 42 Gy.
- Concomitant wordt 5 FU-Mitomycine C toegediend gedurende de eerste week en 5 FU gedurende de vijfde week van de bestraling.

Geen treatment-gap meer.

2.8.4.1.2 Chirurgie

Bij recidief of onvoldoende respons op de radiochemotherapie wordt een abdominoperineale resectie met inguinale klieruitruiming (zo evidentie op CT scan) uitgevoerd.
Voor beperkte T1 letsels (geen bedreiging sfincter apparaat, is lokale excisie te overwegen, indien het letsel extern gelegen is).

2.8.4.2 Gemetastaseerd

De gegevens omtrent de behandeling van een gemetastaseerd anaal kanaal carcinoom zijn schaars.

Gezien de activiteit van cisplatinum in spinocellulair carcinoom, wordt vaak een combinatie met 5-Fluorouracil voorgesteld.

Palliatieve chemotherapie bij het gemetastaseerd anaal kanaal carcinoom: cisplatinum 5FU
zie bijgevoegd schema
Deze toediening wordt maandelijks herhaald. Na twee toedieningen volgt een herevaluatie. Meestal worden maximum 6 cycli gegeven.

2.9 Gastrointestinale neuroëndocriene (GEP) tumoren

2.9.1 Diagnostiek

Deze tumoren zijn relatief zeldzaam en vragen een meer agressieve aanpak dan de adenocarcinomen, dewelke reeds besproken werden. De symptomatologie is zeer variabel, – gaande van een toevallige vondst tot een fulminant carcinoïd syndroom. Een onderscheid maken tussen de *carcinoïden* en de ***pancreatische neuroendocriene tumoren*** (oa. insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, vipoma, niet-functioneel,…) is belangrijk, gezien het verschil in therapeutische aanpak. Het is van belang dat het bioptisch materiaal wordt geëvalueerd door een patholoog met voldoende ervaring in dit type van tumoren. Bij twijfel is een tweede opinie wenselijk.

2.9.1.1 Carcinoid tumoren

1. Anamnese: de aanwezigheid van flushes, fulminante diarree, dyspnoe, huidletsels kunnen het vermoeden versterken
2. Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**
3. Biochemie:
• Het bepalen van chromogranine A is het meest sensitief (Seregni et al. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. Ann Oncol 2001; 12 Suppl 2: S69-72). Dit eventueel aangevuld met 5-HIAA bepaling in de urine (kan op een staal gebeuren).
4. Lokalisatie en staging:
Het is belangrijk te weten waar de primaire tumor zich bevindt, en of er al dan niet metastasen zijn.
De frequentste lokalisaties zijn: dunne darm, appendix en rectum.
• CT thorax/abdomen: uitbreiding van de ziekte en mogelijk opsporen primaire tumor
• RX dunne darm transit: opsporen van de primaire tumor
• Sigmoïdoscopie + biopsie: opsporen van de primaire tumor
• Echo cardiografie: mogelijke klepaantasting, voornamelijk tricuspied
• Octreotide-scan: indien bovenstaande onderzoeken negatief zijn of indien men de primaire tumor niet kan detecteren bij een gemetastaseerd proces
• Biopsie van metastase: bekomen van een absoluut pathologisch bewijs, alvorens een behandeling in te stellen
5. Indien patiënt mogelijks operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.
6. De bepaling van het beleid bij dit type van tumoren is een prototype van multidisciplinaire aanpak.
Het is ook belangrijk dat deze patiënten, minstens éénmalig, besproken worden in een gespecialiseerd centrum.

2.9.1.2 Pancreatische neuroendocriene tumoren

1. Anamnese:
onverklaarbare hypoglycemie, onbehandelbare maagulcera, uitgesproken waterige diarree,… kunnen het vermoeden versterken. Een familiale anamnese is belangrijk om 'Multiple Endocrine Neoplasia' (MEN)-1 syndroom op te sporen. Bij patiënten met MEN-1 of Wermer's syndroom bestaat klinisch veelal hyperparathyroidism, zich presenterend in de derde levensdecade en vervolgens functionele pancreatische

endocriene tumoren bij een leeftijd van 35 tot 50 jaar. Herkenning van MEN-1 is belangrijk daar patiënten, met en zonder MEN-1, verschillen in klinische presentatie, mogelijkheid tot curatieve resectie, klinische en diagnostische benaderingen. MEN-1 heeft een autosomaal dominante overerving. Het defecte gen is gelokaliseerd op de lange arm van chromosoom 11 en is sterk gelinkt aan het 'skeletaal spier glycogeen phosphorylase locus'. MEN-1 is aanwezig in 20% van de patiënten met gastrinomas, 4% van de patiënten met insulinomas en 33% van de patiënten met GRFomas (Growth Hormone-Releasing Factor).
2. Klinisch Onderzoek, inclusief **lengte** en **gewicht**
3. Biochemie:
Een algemene merker aanduiden is moeilijk. In functie van het vermoeden dienen bepaalde hormonale bepalingen (VIP, somatostatine, gastrine,…) te gebeuren.
4. Lokalisatie en staging:
• De investigatie dient zich vooral te concentreren op de pancreas.
Echo endoscopie: een punctie is niet strikt noodzakelijk, indien men bijkomende argumenten heeft om te denken aan een neuroendocriene tumor
• CT abdomen: opsporen van een nodule thv. de pancreas en evaluatie van de uitgebreidheid
• CT thorax: opsporen van metastasen (alhoewel relatief zeldzaam)
5. Indien patiënt mogelijks operabel is, dienen preoperatieve onderzoeken (longfunctie en EKG) gepland te worden.
6. De bepaling van het beleid bij dit type van tumoren is een prototype van multidisciplinaire aanpak.
Het is ook belangrijk dat deze patiënten minstens éénmalig besproken worden in een gespecialiseerd centrum.

2.9.2 HET THERAPEUTISCH BELEID BIJ GASTROINTESTINALE NEUROENDOCRIENE TUMOREN

2.9.2.1 Niet-gemetastaseerde tumoren

2.9.2.1.1 indicatie:

Voor beide groepen carcinoïden en pancreatische neuro-endocriene tumoren, is chirurgie de primaire behandeling bij niet-gemetastaseerde tumoren. Minstens dient er een exploratie te gebeuren.

2.9.2.1.2 type chirurgie:

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

2.9.2.1.3 follow up en herevaluaties:

Er is geen enkele evidentie in de literatuur dat adjuverende behandeling bij deze patiënten de prognose gaat verbeteren.
Er bestaan geen standaard-richtlijnen in de literatuur voor follow up. Voor carcinoïden kan men regelmatig (bvb. om de 4 maand de eerste twee jaar) chromogranine A bepalen. Bij de pancreatische tumoren kan men het preoperatief verhoogd hormoon op dezelfde manier volgen. Beeldvorming kan jaarlijks gepland worden. Opnieuw in functie van de primaire lokalisatie.

2.9.2.2 Gemetastaseerd carcinoid met gekende primaire lokalisatie

2.9.2.2.1 indicatie:

In de literatuur zijn er argumenten te vinden om bij patiënten met een (symptomatisch) gemetastaseerd carcinoïd, de primaire tumor en zoveel mogelijk metastasen (debulking) te verwijderen. Deze aanpak geeft een positief effect op de symptomatologie en vermoedelijk ook op de prognose.

2.9.2.2.2 type chirurgie:

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

2.9.2.2.3 follow up en herevaluaties:

R1, R2-resectie:
Bij residuele en/of symptomatische ziekte heeft men argumenten om te starten met biotherapie (cf. 3).
Er zijn gegevens in de literatuur dat deze behandeling naast symptomatisch, ook antitumoraal werkt.

2.9.2.3 Gemetastaseerd carcinoid met ongekende primaire tumor

2.9.2.3.1 biotherapie

Bij (symptomatische) patiënten is biotherapie de eerste stap. Twee producten komen hiervoor in aanmerking Octreotide en Interferon. Meestal wordt met Octreotide gestart en bij onvoldoende effect, onder maximale dosis, kan Interferon geassocieerd worden.
Onderstaand schema geeft een mogelijke aanpak:

2.9.2.3.2 biotherapie bij gemetastaseerd carcinoïd

	DOSIS	TIJDSTIP	OPMERKING
BIOTHERAPIE			
SANDOSTATINE® SC	3 x 100 (500) µg		
	De subcutane toediening kan 3-5 dagen samengegeven worden met de langwerkende.		
SANDOSTATINE LAR® IM	20 (30) mg	/ 28 DAGEN	
SOMATULINE® IM	40 mg	/ 10-14 DAGEN	
INTRON A® SC	3 – 9 MIE	3 – 7 / WEEK	ATTEST

De evaluatie gebeurt op basis van de klinische respons, het Chromogranine A en CT grafische evaluatie van de letsels (om de 6 tot 12 maand).
De dosis kan worden opgedreven in functie van de klinische symptomatologie. Bij fulminant carcinoïd syndroom kan 50 tot 100 mg Octreotide traag IV in bolus gegeven worden. De dosis van Interferon wordt opgedreven tot de leucocytose ongeveer 3000 bedraagt. De tolerantie moet wel acceptabel blijven.

2.9.2.3.3 (chemo)embolisatie

2.9.2.3.4 chemotherapie

De resultaten van chemotherapie bij 'mid-gut' neuroendocriene tumoren zijn bedroevend. Enkel bij snel proliferatieve 'mid-gut'neuroendocriene tumoren is enige activiteit van 5-Fluorouracil en Streptozotocine aangetoond.

2.9.2.3.5 PRRT (met lutetium of ytrium)

2.9.2.4 Gemetastaseerd pancreatisch neuroendocriene tumor

2.9.2.4.1 indicatie:

In tegenstelling tot de mid-gut neuroendocriene tumoren is de activiteit van chemotherapie (5-FU, Streptozotocine, Doxorubicine) bij de pancreatische neuroendocriene tumoren hoger.

2.9.2.4.2 schema:

***** Palliatieve chemotherapie bij pancreatische NET**

	DOSIS	TIJDSTIP
CHEMOTHERAPIE		
STREPTOZOTOCINE	500 mg/m²	d1-5
DOXORUBICINE	50 mg/m²	d1 en d22
Het schema wordt om de 6 weken herhaald.		

Een alternatief schema met nagenoeg dezelfde efficiëntie:

***** Palliatieve chemotherapie bij pancreatische NET**

	DOSIS	TIJDSTIP
CHEMOTHERAPIE		
STREPTOZOTOCINE	500 mg/m^2	d1-5
5-FLUOROURACIL	400 mg/m^2	d1-5
Het schema wordt om de 6 weken herhaald.		

2.9.2.4.3 Somatostatine analogen

Cfr. Supra.

2.9.2.4.4 Evorolimus en sunitinib

Eventueel bij progressie onder somatostatine analogen

2.9.2.4.5 Chemo-embolisatie

2.9.2.4.6 PPRT

2.9.2.5 Slecht gedifferentieerd of kleincellig net

2.9.2.5.1 indicatie:

Met de combinatie Cisplatinum en Etoposide werd een 'response rate' van 60% beschreven (Moertel et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Cancer 1991; 68: 227-232).

2.9.2.5.2 schema:

***** Palliatieve chemotherapie bij slecht gedifferentieerd of kleincellig NET**

	DOSIS	TIJDSTIP
Chemotherapie		
ETOPOSIDE	80 mg/m^2	d1-3
CISPLATINUM	80 mg/m^2	d1
Het schema wordt om de 3 weken herhaald.		

2.10 Gastrointestinale lymfomen

Voor deze lymfomen verwijzen we naar het oncologisch handboek hematologie

2.11 Endocriene tumoren

Voor deze tumoren verwijzen we naar het handboek endocriene tumoren.