

Colorectaalcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 3.0

Datum Goedkeuring: 16-04-2014

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke werkgroep
Gastro Intestinale Tumoren

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Screening	4
Diagnostiek	6
<u>Diagnostiek primaire tumor</u>	6
<u>Aanvullende beeldvorming rectumcarcinoom</u>	9
<u>Beeldvorming metastasen</u>	14
<u>Laparoscopie bij levermetastasen</u>	19
<u>Puncties levermetastasen</u>	19
Pathologie	21
<u>Vereiste klinische gegevens</u>	21
<u>Minimale rapportage</u>	22
<u>Minimum aantal lymfklieren</u>	23
<u>TNM</u>	24
<u>CRM en kwaliteit chirurgie</u>	25
<u>Beoordeling na neoadjuvante therapie</u>	27
<u>Moleculaire analyses</u>	28
<u>Mutatieanalyse</u>	28
<u>MSI-onderzoek</u>	29
<u>Pathologie van leverresecties</u>	31
Primaire behandeling coloncarcinoom	33
<u>T1 invasief carcinoom in poliep</u>	33
<u>Laparoscopische chirurgie</u>	36
<u>Peri-operatieve zorg</u>	39
<u>Obstructief coloncarcinoom</u>	42
<u>Multimodale behandeling bij T4</u>	45
Primaire behandeling rectumcarcinoom	49
<u>Neoadjuvante radiotherapie</u>	49
<u>TME</u>	55
<u>Rectumsparende behandeling</u>	57
<u>cT1-2</u>	61
<u>cT2N0 met neoadjuvante therapie</u>	62
<u>cT3N0-1 met neoadjuvante therapie</u>	63
<u>ypT0-1 na (chemo)radiatie en excisie</u>	65
<u>ypT2-3 na (chemo)radiatie en excisie</u>	65
<u>Respons na chemoradiotherapie</u>	66
<u>Follow-up</u>	66
<u>Centralisatie van T4 en lokaal recidief</u>	67
Adjuvante systemische therapie	70
<u>Stadium</u>	70
<u>Adjuvante chemotherapie coloncarcinoom</u>	70
<u>Adjuvante chemotherapie rectumcarcinoom</u>	74
Metastatische ziekte	76
<u>Chirurgische behandeling</u>	76
<u>Lokale therapie bij niet-resectabele metastasen</u>	83
<u>Peritonitis carcinomatosa</u>	89
<u>Systemische behandeling</u>	90
<u>Primair resectabele metastasen</u>	90
<u>Primair irresectabele metastasen</u>	91
<u>Permanent irresectabele metastasen</u>	93
<u>Duur van behandeling</u>	97
<u>Oudere patienten</u>	97

Inhoudsopgave

<u>De oudere patient</u>	99
<u>Nazorg en nacontrole</u>	100
<u>Follow-up</u>	100
<u>Gevolgen van colorectaal carcinoom</u>	104
<u>Fecale incontinentie</u>	104
<u>Mictieproblemen</u>	107
<u>Seksueel dysfunctioneren</u>	109
<u>Ondersteunende zorg</u>	110
<u>Communicatie en besluitvorming</u>	113
<u>Organisatie van zorg</u>	117
<u>Diagnostische fase</u>	117
<u>Behandelfase</u>	118
<u>Nazorgfase</u>	119
<u>Ondersteunende zorg</u>	120
<u>Referenties</u>	123
<u>Bijlagen</u>	219
<u>Disclaimer</u>	226

Algemeen

Aanbevelingen:

Colorectaal carcinoom (CRC) is een belangrijk gezondheidsprobleem, in Nederland worden per jaar meer dan 13.000 nieuwe patiënten met CRC gediagnostiseerd. De richtlijn beschrijft wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een primair of gemetastaseerd colorectaal carcinoom en doet aanbevelingen voor de screening, diagnostiek, behandeling en nazorg. De richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met deze aandoeningen.

De landelijke richtlijn is multidisciplinair en evidence based opgesteld onder voorzitterschap van mw. prof. dr. C.A.M. Marijnen, radiotherapeut-oncoloog in het LUMC. De autoriserende wetenschappelijke verenigingen zijn eigenaar van de richtlijn. IKNL heeft de procesondersteuning verzorgd, financiële ondersteuning is via het SKMS programma tot stand gekomen en de methodologische ondersteuning is door zowel IKNL, KCE als RIVM verzorgd. Omdat tegelijkertijd ook in België gestart werd met revisie van de richtlijn Colonicarcinoom, hebben beide organisaties (IKNL en KCE) een deel van het werk op zich genomen en resultaten met behulp van internationaal afgesproken formats gedeeld.

Autorisatiedatum en geldigheid

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op vijf jaar.

De geldigheidstermijn voor de module wordt vanuit IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn en de daarin gekoppelde modules. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn en de daarin gekoppelde modules bij de beroepsgroepen te peilen. Uiterlijk in 2016 wordt besloten of een nieuwe multidisciplinaire werkgroep moet worden geïnstalleerd om de complete richtlijn te reviseren (zie [bijlage 3](#)). Juridische aspecten staan beschreven in [bijlage 6](#).

Initiatief, organisatie en financiering

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Mandaterende verenigingen/instaties

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)
Nederlandse Vereniging van Klinische Chemie (NVKC)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)
Stichting Gerionne

Autoriserende verenigingen

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
Stichting Geriatrie Oncologie Nederland (Gerionne)
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Instemmende verenigingen

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Alle [werkgroepleden](#) zijn afgevaardigd namens een wetenschappelijke, beroeps- of patiëntenvereniging en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is getracht rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines. De patiënten zijn eveneens vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van de coördinator van de patiëntenvereniging, alsmede een ervaringsdeskundige, en een uitgevoerde focusgroepbijeenkomst.

Doelstelling

Deze richtlijn en de daarin gekoppelde modules zijn door middel van [uitgangsvragen](#) zo veel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en/of consensus. Het is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering van zorgverleners die betrokken zijn bij patiënten met (een mogelijk) coloncarcinoom, rectumcarcinoom of colorectale lever- of longmetastase(n). De richtlijn en de daarin gekoppelde modules geven aanbevelingen over de diagnostiek, behandeling, nacontrole en nazorg en organisatie van zorg. De richtlijn en de daarin gekoppelde modules beogen hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren, het klinisch handelen meer te baseren op bewijs dan op ervaringen en meningen, de transparantie van keuze voor behandelingen te vergroten en de diversiteit van handelen door professionals te verminderen.

Doelpopulatie

Per jaar wordt het colorectaal carcinoom bij circa 13.000 nieuwe patiënten vastgesteld. Bij ongeveer 1 op de 3 patiënten van deze groep gaat het om een rectumcarcinoom. In Nederland staat het colorectaal carcinoom zowel bij mannen als bij vrouwen op de derde plaats van de oncologische aandoeningen qua incidentie. Bij mannen volgt het colorectaal carcinoom met 14% van het totaal aantal tumoren, na prostaatkarcinoom (22%) en huidkanker (exclusief basaalcelcarcinoom) (14%). Bij vrouwen staat deze aandoening met 13%, na mammacarcinoom (29%) en huidkanker (exclusief basaalcelcarcinoom) (15%) op de incidentielijst. Naar verwachting zal het aantal patiënten bij wie de diagnose colorectaal carcinoom gesteld wordt in 2020 gestegen zijn tot ongeveer 17.000, als gevolg van een licht stijgende incidentie (met name bij mannen), de bevolkingsgroei en de vergrijzing. Het colorectaal carcinoom komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en negentig procent van de patiënten is 55 jaar of ouder. Meer informatie is te vinden op www.cijfersoverkanker.nl Deze richtlijn en de daarin gekoppelde modules zijn van toepassing op alle volwassen patiënten met een (verdenking op) een primair colorectaal carcinoom als voor patiënten met (uitgebreid) gemetastaseerde ziekte. Er wordt extra aandacht besteedt aan de oudere patiënt. Voor volwassen patiënten met een verhoogd risico op erfelijke darmkanker is een aparte richtlijn beschikbaar.

Doelgroep

Deze richtlijn en de daarin gekoppelde modules zijn bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een (gemetastaseerd) colorectaal carcinoom, zoals chirurgen, huisartsen, IKNL-consulenten, internisten, MDL-artsen, MDL-verpleegkundigen, klinisch genetici, paramedici, pathologen, radiologen, radiotherapeuten en verpleegkundig (specialist)en. De complete richtlijn is gebruikt bij het ontwikkelen van een patiëntenvoorlichtingstekst vanuit de Nederlandse patiënten consumenten federatie (NPCF). Naast informatie over diagnostiek en behandeling geven we in deze richtlijn informatie over hoe de patiënt de verschillende ingrepen kan beleven.

Inbreng patiëntenperspectief

Twee ervaringsdeskundigen hebben deel uitgemaakt van de richtlijnwerkgroep. Een namens de Nederlandse Stomavereniging en een namens SPKS/NFK. Aan de hand van een focusgroep bijeenkomst zijn ervaringen van patiënten voor wat betreft zorgverlening geïnventariseerd om zodoende input te kunnen leveren aan de werkgroep. Tevens is de richtlijn gebruikt bij het ontwikkelen van een patiëntenvoorlichtingstekst vanuit de Nederlandse patiënten consumenten federatie (NPCF). Naast informatie over diagnostiek en behandeling geven we in deze richtlijn informatie over hoe de patiënt de verschillende ingrepen kan beleven.

Implementatie

Het bevorderen van het gebruik van aanbevelingen uit de richtlijn begint met een brede verspreiding van de richtlijn. Er wordt een mailing verstuurd onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de werkgroepen van IKNL. Er is een artikel of manuscript ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en Nederlands Tijdschrift voor Oncologie. Ook in andere tijdschriften of bij bijvoorbeeld nascholingsbijeenkomsten wordt de richtlijn onder de aandacht gebracht. Daarnaast beschikt IKNL over een toolbox ter ondersteuning van de IKNL adviseurs netwerken c.q. professionals in het veld voor de implementatie van de richtlijn. De toolbox bevat:

- Een overzicht van de aanbevelingen.
- De kernboodschappen (belangrijkste inhoudelijke boodschappen).
- Een basis PowerPointpresentatie voor IKNL adviseurs netwerken en werkgroepleden van deze richtlijn.
- Een implementatieplan voor deze richtlijn (incl. indicatoren voor evaluatie van de richtlijn). Dit plan bevat voor de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn een overzicht van belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie. Op basis hiervan beschrijft het plan de belangrijkste doelgroepen en (adviezen voor) concrete acties om implementatie te bevorderen.
- Een training aan de IKNL adviseurs netwerken.

Screening

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van screening op colorectaal carcinoom?

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat screening op colorectaal carcinoom dient te gebeuren zoals beschreven in de richtlijn [Coloscopie Surveillance](#).

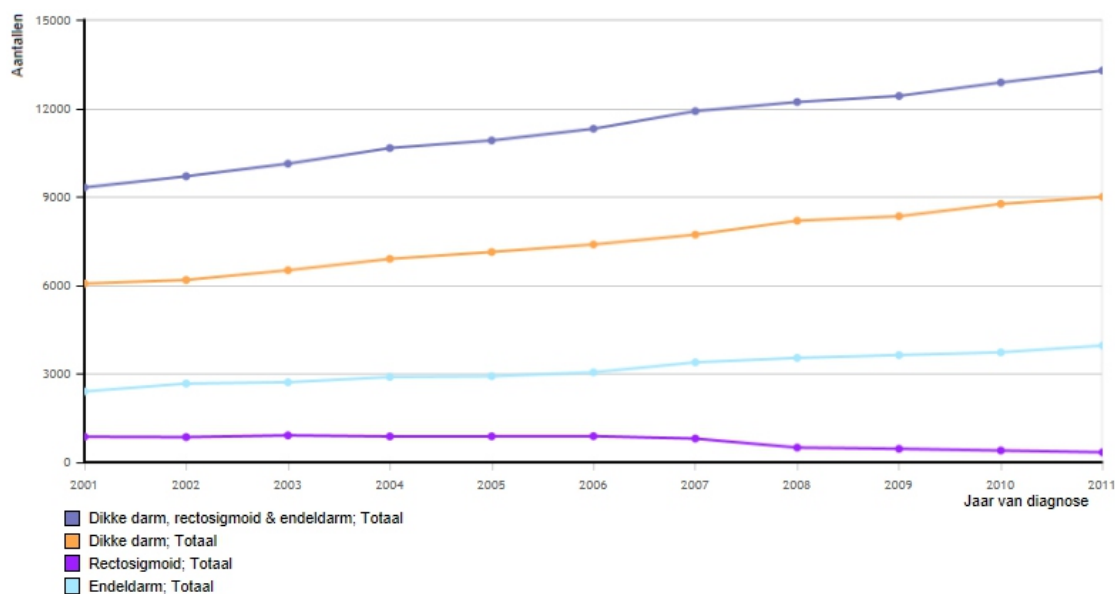
Verwijscriteria voor erfelijkheidsonderzoek naar erfelijk CRC (non-polyposis) door een klinisch geneticus.

Gezond persoon of een persoon met een microsatelliet stabiele (MSS) CRC	
Doorverwijzen indien in de familie-anamnese sprake is van minimaal één van de volgende kenmerken	Eerstegraads familielid met colorectaal carcinoom of endometriumcarcinoom <50 jaar, indien dit aangedane familielid zich zelf niet wil of kan laten verwijzen.
	Drie of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit (zoals van de baarmoeder, de maag, de dunne darm, de galgangen, de eierstokken, de hogere urinewegen en de talgklieren) alle <70 jaar
	Mutatie in één van de mismatch repair genen in de familie.
Patiënt met colorectaal carcinoom	
Doorverwijzen indien patiënt voldoet aan minimaal één van de volgende criteria	<50 jaar
	Eerstegraads familielid met CRC of een Lynch syndroom geassocieerde tumor (zoals maligniteit van de baarmoeder, de maag, de dunne darm, de galgangen, de eierstokken, de hogere urinewegen en een adenoom of carcinoom van de talgklieren), bij één van beiden vastgesteld <50 jaar.
	Een tweede CRC <70 jaar.
	De combinatie van CRC en een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit (gelijktijdig of na elkaar) <70 jaar.
	Twee of meer (eerste- of tweedegraads) familieleden met CRC of een met Lynch syndroom geassocieerde maligniteit, bij allen <70 jaar.
Patiënt met een adenoom in het colon met hooggradige dysplasie <40 jaar	
Altijd doorverwijzen	
Patiënt met een endometriumcarcinoom <50 jaar	
Altijd doorverwijzen	

Literatuurbespreking:

Colorectaal carcinoom (CRC) is een belangrijk gezondheidsprobleem, in Nederland worden per jaar meer dan 13.000 nieuwe patiënten met CRC [gediagnostiseerd](#). De verwachting is dat dit aantal in de komende jaren nog verder zal toenemen.

Richtlijn: Colorectaalcarcinoom (3.0)



Incidentiecijfers CRC: landelijk, man & vrouw, invasief (www.cijfersoverkanker.nl).

Per jaar overlijden meer dan 4.000 mensen aan de gevolgen van CRC. Wanneer CRC in een vroeg stadium wordt ontdekt is de prognose goed, dit in tegenstelling tot CRC wat in een laat stadium wordt gediagnostiseerd. Colonoscopie met poliepectomie reduceert de incidentie van CRC (SIR 0,24 (95%BI: 0,08-0,56)) en de CRC gerelateerde mortaliteit (SIR 0,47 (95%BI: 0,26-0,80)) in een populatie met een gemiddeld risico^{1337 1386}. Daarnaast hebben meerdere studies met lange follow up aangetoond dat screening middels tweejaarlijkse feces occult bloed test de CRC gerelateerde mortaliteit doet dalen met 16-18%. Recente studies hebben aangetoond dat eenmalige sigmoïdoscopie screening zowel de CRC gerelateerde mortaliteit doet dalen, als wel de incidentie van CRC³⁰⁷.

Eind 2013/begin 2014 start in Nederland het [bevolkingsonderzoek darmkanker](#)^{1085 579}. Alle personen tussen de 55 en 75 jaar krijgen vanaf dit moment elke twee jaar een uitnodiging voor een immunochemische feces occult bloed test (iFOBT). Personen met darmklachten of personen met een hoog risico op een colorectaal carcinoom (zoals personen met familiair CRC, erfelijk CRC syndroom, inflammatoire darmziekten, of in het verleden poliepen of CRC) hebben een indicatie voor colonoscopie (surveillance) en behoren niet tot de doelgroep van het bevolkingsonderzoek. Bij een afwijkende iFOBT wordt de deelnemer geadviseerd om een colonoscopie te ondergaan. De verwachting is dat er in 5-7% een afwijkende iFOBT wordt gevonden. In ongeveer 45% van alle deelnemers met een positieve iFOBT zal bij de colonoscopie een hoog risico afwijking worden gevonden, waaronder een hoogrisico adenoom of een CRC. Met de invoering van het bevolkingsonderzoek is veel extra colonoscopie capaciteit nodig. Het is dus belangrijk dat de beperkte colonoscopie capaciteit gebruikt gaat worden voor de patiëntengroepen die daar het meeste baat bij hebben. Zie ook de nieuwe Nederlandse richtlijn [Coloscopie Surveillance](#). Met het bevolkingsonderzoek is ook de verwachting dat er meer (asymptomatische) vroege CRC worden gedetecteerd. Dit biedt de mogelijkheid om minimaal invasieve technieken te gebruiken voor een geselecteerde groep patiënten. Daarnaast is het belangrijk om patiënten met een familiair en erfelijk colorectaal carcinoom syndroom te herkennen en deze groep patiënten en familieleden surveillance aan te bieden. De huidige richtlijn [Erfelijke Darmkanker](#) uit 2008 is op dit moment in revisie.

Diagnostiek

Uitgangsvraag

Op welke manier wordt een primair colorectaal carcinoom gediagnosticeerd?

Aanbevelingen:

Colonoscopie is de referentiestandaard voor de detectie van colorectaal carcinoom door de combinatie van hoge sensitiviteit met hoge specificiteit (histopathologie). CT-colografie, MR-colografie of X-colon kunnen overwogen worden als alternatief voor een volledig darmonderzoek.

Er zijn vier belangrijke momenten waarbij beeldvorming bij levermetastasen en extrahepatische afwijkingen een rol speelt:

1. ten tijde van diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone levermetastasen en beoordeling longvelden)
2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen)
3. bij bepaling van resectabiliteit of indicatiestelling van andere lokale behandeling van levermetastasen (detectie van levermetastasen alsook extrahepatische afwijkingen)
4. bij evaluatie en follow-up na of tijdens behandeling van levermetastasen (systemisch of lokaal)

Om de inhoud van de specifieke diagnostische modules te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de betreffende module.

Diagnostiek primaire tumor

Uitgangsvraag

Op welke manier wordt een primair colorectaal carcinoom gediagnosticeerd?

Aanbevelingen:

Voor het aantonen dan wel uitsluiten van colorectaal carcinomen is colonoscopie (met bij voorkeur ook histologische bevestiging) de techniek van voorkeur.

De werkgroep is van mening dat de tumor tijdens colonoscopie met behulp van tatoeage routinematig gemarkeerd dient te worden; tatoeage is essentieel bij een geplande laparoscopische resectie en bij endoscopische verwijdering van een klinisch maligne ogende poliep.

Als (aanvullende) diagnostiek wordt een CT-colografie (virtuele colonoscopie) geadviseerd indien:

- geen colonoscopie mogelijk is
- incomplete colonoscopie niet tot diagnose leidt
- colonoscopie niet tot exacte tumor lokalisatie geleid heeft

De werkgroep is van mening dat wanneer preoperatief vanwege stenoserende tumor of om andere redenen geen complete visualisatie van het colon is uitgevoerd, binnen 3 maanden postoperatief een totale colonoscopie dient te worden verricht.

Literatuurbespreking:

Colonoscopie is de referentiestandaard voor de detectie van colorectaal carcinoom door de combinatie van hoge sensitiviteit met hoge specificiteit (histopathologie). CT-colografie, MR-colografie of X-colon kunnen overwogen worden als alternatief voor een volledig darmonderzoek.

Diagnostiek primaire tumor

Colonoscopie versus X-colon

In een meta-analyse varieerde de sensitiviteit van colonoscopie voor het aantonen van colon- of rectumcarcinoom tussen de 79% en 100%⁴⁸⁶. De sensitiviteit van X-colon voor het aantonen van colon- of

rectumcarcinoom varieerde tussen de 62% en 100%. De specificiteit is niet weergegeven (mogelijk sprake van verification bias). Volgens de auteurs heeft colonoscopie de voorkeur in verband met de hogere sensitiviteit, de mogelijkheid tot het nemen van een biopsie en therapeutische mogelijkheden. Het is echter onduidelijk welke referentietesten zijn gebruikt in de afzonderlijke studies. Daarnaast hebben de geïncludeerde studies betrekking op zowel symptomatische patiënten als patiënten die diagnostiek ondergaan in verband met screening. Door NICE is de studie als matig beoordeeld. De specificiteit van de combinatie colonoscopie met histopathologie van de biopsies is zeer hoog.

CT-colografie

In 2011 is een nieuwe NICE richtlijn verschenen over de diagnostiek en behandeling van colorectaal carcinoom. Hierin wordt opgemerkt dat er alleen voor CT-colografie veel en goede kwaliteit literatuur beschikbaar is, maar weinig of geen voor de andere modaliteiten (bijvoorbeeld colonoscopie). Uit twee reviews blijkt de per poliep sensitiviteit van CT-colografie vergelijkbaar en beide rapporteren een hogere sensitiviteit voor grotere poliepen^{423 639}. In vergelijking met colonoscopie wordt voor CT-colografie voor poliepen >6 mm een gepoolde sensitiviteit gerapporteerd van 66% (95%BI: 64-68) en op per patiënt basis 69%-70%^{423 947}. De overall specificiteit was 83% (95%BI: 81-84)⁴²³. Voor poliepen van 10 mm en groter is in een meta-analyse de per patiënt sensitiviteit 85%-93%.

CT-colografie versus X-colon

In een Britse gerandomiseerde studie in 21 ziekenhuizen was de detectie van colorectaal carcinoom en grote poliepen ≥ 10 mm bij symptomatische patiënten met CT-colografie (CTC) significant hoger dan met dubbel contrast barium onderzoek (7,3% vs. 5,6%; $p=0,039$)⁶⁴¹. Dit verschil was ook significant voor alleen poliepen ≥ 10 mm maar niet voor alleen colorectaal carcinoom (de studie was gepowered op colorectaal carcinoom en poliepen ≥ 10 mm). Na drie jaar follow-up had CTC een lagere miss rate voor colorectaal carcinoom, maar dit was niet significant verschillend (7% vs. 10%). Met CT-colografie waren er minder inadequate onderzoeken en was er meer klinische zekerheid op basis van de uitslag. Een ander verschil was de evaluatie van extracolische afwijkingen bij CT-colografie. Een groot deel van de symptomatische patiënten hadden geen colanafwijkingen die hun klachten verklaarden en CT-colografie kon mogelijk een extracolische oorzaak aantonen. In deze RCT hadden 36% van de patiënten een extracolische afwijking waarvoor een nader onderzoek nodig was, waarbij de extracolische afwijking een verklaring was voor een of meer van de symptomen.

In een meta-analyse bleek de sensitiviteit en specificiteit van CT-colografie groter dan voor X-colon voor zowel poliepen ≥ 10 mm als poliepen van 6-9 mm¹¹⁹⁰.

CT-colografie versus colonoscopie

De sensitiviteit van CT-colografie voor colorectaal carcinoom was in een meta-analyse 96% (95%BI: 94-98) en daarmee vergelijkbaar met colonoscopie (95%; 95%BI: 90-97). Ook in een Britse gerandomiseerde multicenter studie was de detectie voor colorectaal carcinoom bij symptomatische patiënten vergelijkbaar (10,7% vs. 11,4%)³⁰⁷. Er werden meer patiënten bij CT-colografie voor een vervolgonderzoek doorgestuurd dan bij colonoscopie (30% versus 13%). Ongeveer de helft van de verwijzing bij CT-colografie was voor de verdenking op colorectaal carcinoom of poliepen ≥ 10 mm (16%), de overigen voor kleine poliepen (9%) of inadequaat onderzoek/klinische onzekerheid (5%). Bij colonoscopie was de belangrijkste reden een incompleet onderzoek (11%). Na minimaal 3 jaar follow-up had CT-colografie één van 29 colorectaal carcinomen gemist (3%) en colonoscopie geen van de 55 tumoren. Dit is vergelijkbaar (4%) met een Nederlandse studie waarbij de CT-colografie resultaten uit de dagelijkse praktijk met de kankerregistratie werden vergeleken¹¹⁷⁰. Bij CT-colografie werd bij 10% van de patiënten een vervolgonderzoek uitgevoerd voor een extracolische afwijking, waarbij bij 9 van deze 48 patiënten een niet bekende extracolische maligniteit werd vastgesteld. Andere extracolische afwijkingen waren onder meer abdominaal aneurysma. 35% van de patiënten waarbij voor een extracolische afwijking een vervolgonderzoek werd uitgevoerd, had een extracolische bevinding die tenminste een van de presenterende symptomen kon verklaren.

MR-colografie

In een meta-analyse over de periode 1997-2009 bleken de data vooral adenomen te betreffen. Maar in vijf studies waren in totaal 32 colorectaal carcinomen die allen met MR-colografie werden gedetecteerd (sensitiviteit 100%).

De systematische reviews over CT-colografie en MR-colografie bevatten ook studies bij screening en surveillance populaties¹³⁸⁷. Het ziektespectrum in de reviews was daarom maar deels overeenkomstig met het spectrum van de populatie van deze richtlijn. Daarnaast zijn er nogal wat artikelen waarbij de initiële ervaring werd gerapporteerd met dientengevolge nogal wat leercurve effecten.

Tumor lokalisatie

Voor de chirurgische behandeling van een colorectaal carcinoom is de lokalisatie van de tumor van groot belang, met name bij laparoscopische chirurgie. Bij open chirurgie is lokalisatie belangrijk bij vilieuze adenomen die niet bij palpatie vastgesteld kunnen worden, bij kleine retroperitoneale tumoren of indien reeds endoscopische resectie is verricht van een maligne poliep. Niet correcte lokalisatie bij colonoscopie wordt in de literatuur gerapporteerd tussen de 11% en 21%^{429 1044 1296}.

Er zijn verschillende lokalisatietechnieken¹³⁵¹. De tumor kan tijdens de colonoscopie worden gemarkeerd met clips of tatoeage of een colonoscopie tijdens de operatie met markering op de serosa door middel van een hechting of clip. Nadelen van coloscopische clips zijn kans op dislocatie, moeilijke visualisatie en noodzaak voor doorlichting. Peroperatieve colonoscopie vereist een MDL arts of endoscopische expertise van de chirurg, en kan door luchtinsufflatie de resectie hinderen⁴⁴⁹.

De techniek van voorkeur is daarom coloscopische tatoeage. Routinematige tatoeage lijkt geïndiceerd, maar zou eventueel achterwege gelaten kunnen worden bij rechtzijdige lokalisatie bevestigd bij CT of een grote T3-4 tumor. Oost-Indische inkt is eerste keus, aangezien methyleen blauw, indigokarmijn en indocyanine groen binnen enkele dagen verdwijnen. De inkt wordt bij voorkeur op 3 tot 4 plaatsen distaal (anale zijde) van de tumor aangebracht in een submucosale kwaddel van 1 ml fysiologisch zout rondom in de darmwand^{449 1351}.

In zeven geïdentificeerde studies waren in totaal 321 patiënten geïnccludeerd, variërend tussen 10 en 96 per studie^{303 305 429 533 639 767 1012}. De visualisatie varieerde in deze studies tussen de 86% en 100%, gezamenlijk 306/321 patiënten (95%). Intra-abdominale lekkage werd gerapporteerd tussen de 0% en 14%, meestal zonder nadelige gevolgen. Complicaties traden zelden op en betroffen onder andere peritonitis, abcesvorming en pseudotumor.

Diagnostiek indien geen volledige colonoscopie

Indien een volledige colonoscopie niet mogelijk is (5-20% van de gevallen) dient aanvullend onderzoek te worden verricht indien de oorzaak van de symptomen niet is vastgesteld of om bij een vastgesteld colorectaal carcinoom een proximale synchrone tumor uit te sluiten. Bij incomplete colonoscopie waarbij al de diagnose CRC is gesteld, kan men kiezen voor een colonoscopie postoperatief, dan wel voor preoperatief CT-colografie. Bepaling van de exacte tumorlokalisatie kan een reden zijn voor preoperatief aanvullend diagnostiek, met name bij vilieuze tumoren en bij laparoscopische chirurgie.

CT-colografie (virtuele colonoscopie)

In meerdere studies zijn de diagnostische kenmerken van CT-colografie bij patiënten met een incomplete colonoscopie gerapporteerd^{564 873 1013 1355}. Er waren nogal wat beperkingen zoals veelal kleine aantallen patiënten en in sommige studies methodologische beperkingen (X-colon in referentiestandaard, onduidelijkheid over blindingen van onderzoeksgegevens), maar alle studies lieten goede sensitiviteit en specificiteit zien van CT-colografie voor colorectaal carcinoom. Sensitiviteit van CT-colografie voor colorectaal carcinoom was in deze studies tussen 95% en 100% en de specificiteit tussen 96% en 100%.

MR colografie

In de studie van Ajaj zijn de uitkomsten van MR colografie vergeleken met de voorafgaande incomplete colonoscopie²⁷¹. De MR leidde tot het identificeren van twee extra laesies verdacht voor carcinoom en vijf extra poliepen. Het is echter twijfelachtig of de bevindingen van toepassing zijn op de populatie in de klinische praktijk: patiënten met verdenking op colorectaal carcinoom.

Conclusies:**Diagnostiek van de primaire tumor**

Er zijn aanwijzingen dat voor het identificeren van colorectaal carcinoom colonoscopie een sensitiviteit heeft van 79-100%.

*Niveau 3: B De Zwart 2001*⁴⁸⁶

Er zijn aanwijzingen dat voor het identificeren van colorectaal carcinoom CT-colografie (virtuele colonoscopie) een sensitiviteit heeft van 96% (95%BI: 94-98) en is daarmee vergelijkbaar met colonoscopie (95%; 95%BI: 90-97).

*Niveau 3: B Pickhardt 2011*¹⁰³⁶

Er zijn aanwijzingen dat voor CT-cografie de proportie gedetecteerde colorectaal carcinoom vergelijkbaar is met colonoscopie (10,7% versus 11,4%).

Niveau 3: A2 Atkin 2013³⁰⁷

Er zijn aanwijzingen dat voor CT-cografie de proportie gedetecteerde colorectaal carcinoom en grote poliepen hoger is dan voor dubbel contrast barium onderzoek (7,3% versus 5,6%).

Niveau 3: A2 Halligan 2013⁶⁴¹

Er zijn aanwijzingen dat het markeren van de tumor met behulp van submucosale tatoeage tijdens colonoscopie voorafgaande aan laparoscopische chirurgie leidt tot een adequate visualisatie en lokalisatie van de tumor bij 86-98% van de patiënten.

Niveau 2: B Fu 2001⁵⁵⁸; C Park 2008¹⁰¹⁰; Cho 2007⁴²⁹; Arteaga-Conzalez 2006³⁰³; Feingold 2004⁵³³

Diagnostiek indien geen volledige colonoscopie

Er zijn aanwijzingen dat voor het identificeren van het colorectaal carcinoom bij patiënten met incomplete colonoscopie CT-cografie een sensitiviteit heeft van 95-100% en een specificiteit van bijna 100%.

Niveau 2: B Gallo 2003⁵⁶⁴; Park 2012¹⁰¹³

Overwegingen:

Bij patiënten met substantiële comorbiditeit dient men de onderzoeksmethode te kiezen die het minst belastend is. De belasting van een CT-cografie onderzoek is in de klinische setting minder dan van colonoscopie^{1209 718 850 1308}. Belangrijk is hierbij dat de darmvoorbereiding beperkt kan worden zonder nadelig effect op de accuratesse. Als de primaire vraag het uitsluiten van colorectaal carcinoom is en poliepdetectie is minder relevant, dan bestaat de mogelijkheid om de darmvoorbereiding nog verder te beperken met behoud van goede resultaten voor de detectie van colorectaal carcinoom^{744 1176}. De gegevens over cografie betreffen vrijwel alleen onderzoeken in de 2^e of 3^e lijn; de kennis over CT-cografie in de 1^e lijn is beperkt^{1034 1209}.

In Nederland zal eerder voor de CT-cografie dan de MR-cografie worden gekozen indien er om bepaalde redenen geen of geen volledige colonoscopie wordt uitgevoerd. De techniek is eenduidiger, er is veel evidence beschikbaar, de ervaring is groter en de kosten zijn lager. MR heeft het belangrijke voordeel dat er geen stralenbelasting plaatsvindt en zou dus bij jonge patiënten en met name ook bij zwangere vrouwen als alternatief overwogen kunnen worden. Probleem is dat de ervaring hiermee in Nederland zeer beperkt is.

CT-cografie is accurater dan dubbel contrast barium onderzoek voor detectie van colorectaal carcinoom en poliepen. CT-cografie is daarom de radiologische techniek van keuze.

Indien preoperatief vanwege stenoserende tumor of om andere redenen geen complete visualisatie van het colon is uitgevoerd dient binnen 3 maanden postoperatief een totale colonoscopie te worden verricht. Indien bij deze groep preoperatief (na de colonoscopie met stenoserende tumor) een CT-cografie is verricht, wordt geadviseerd postoperatief na 1 jaar een colonoscopie te verrichten.

Aanvullende beeldvorming rectumcarcinoom

Uitgangsvraag

Op welke manieren moet aanvullende beeldvorming voor het rectumcarcinoom plaatsvinden?

Aanbevelingen:

Alle patiënten met een rectumcarcinoom dienen in een multidisciplinair oncologisch overleg besproken te worden.

(Re)stadiëring MRI dient gestructureerd te worden gerapporteerd. De items die in een rapport behoren te staan zijn aangegeven in [bijlage](#) MRI Proforma.

Lokale stadiëring

- Bij oppervlakkige tumoren is endorectale echografie (EUS) de techniek van voorkeur boven MRI voor differentiatie van T1 versus T2 tumoren.
- Bij niet-oppervlakkige tumoren behoort MRI tot de standaard work-up.
- Er is sprake van een vrije (niet geïnfadeerde) mesorectale fascia als op MRI de afstand tussen tumor en mesorectale fascia >1 mm is

Klierstadiëring

De volgende criteria dienen te worden gehanteerd voor het vaststellen van het N-stadium op basis van MRI:

N0	Afwezigheid van klieren in het mesorectum en extramesorectaal of klieren <5 mm zonder maligne morfologische kenmerken
N+	<p>Aanwezigheid van klieren met diameter <5 mm, gecombineerd met alledrie maligne morfologische kenmerken.</p> <p>Aanwezigheid van klieren met een diameter van 5–9 mm, gecombineerd met minstens 2 van de volgende maligne morfologische kenmerken.</p> <ul style="list-style-type: none"> • een irregulaire begrenzing • heterogene textuur • ronde vorm <p>Aanwezigheid van klieren met een diameter van ≥9 mm</p>
N2	De aanwezigheid van minstens 4 klieren zoals genoemd onder 'N+' is hoog voorspellend voor een N2 status
Nx	Alle overige gevallen (bijvoorbeeld indien geen beeldvorming is verricht)
NB	Bij twijfel tussen twee stadia moet het laagste stadium (N0) toegekend worden.

Restadiëring na radiotherapie (CRT of 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie)

- Restadiëring na CRT dient bij voorkeur met MRI te geschieden indien dit consequenties heeft voor het te voeren beleid.
- Bij aanwezigheid van klieren op een restadiëring MRI kunnen dezelfde normen gehanteerd worden als bij primaire stadiëring MRI.

Literatuurbespreking:

Rectumcarcinomen zijn geassocieerd met een slechte prognose door de hoge kans op een lokaal recidief en metastasen op afstand. Na een in opzet curatieve resectie van een rectumcarcinoom, varieert de kans op een lokaal recidief van 3% tot 32%. Inmiddels is bekend, dat het merendeel van deze lokaal recidieven te wijten is aan de incomplete resectie van de laterale uitbreiding van de tumor. Quirke heeft aangetoond dat een microscopisch positieve resectiemarge leidt tot een percentage lokaal recidieven van 83%¹⁰⁶⁰. Een lokaal recidief heeft niet zo zeer invloed op de overleving, maar wel een aanzienlijke invloed op de kwaliteit van leven door ernstige pijn, immobiliteit, chemotherapie, radiotherapie en lange en multipole hospitalisatie voor chirurgische behandeling. Om deze reden wordt veel aandacht besteed aan het definiëren van de juiste behandeling van de primaire tumor, om een optimale lokale controle te bereiken.

De Nederlandse TME trial heeft aangetoond dat het risico op het krijgen van een lokaal recidief verschillend is voor verschillende groepen patiënten met een rectumcarcinoom⁷³⁹. Aan één zijde van het spectrum staat de laag-risico groep: patiënten met een oppervlakkige tumor, die met chirurgie behandeld kunnen worden (zie rectumsparende behandeling). Anderzijds de hoog-risico groep: patiënten met een nauwe of betrokken resectiemarge bij TME-chirurgie en de lokaal (zeer) uitgebreide tumoren, die een intensievere behandeling nodig hebben - lange (chemo)radiatie gevolgd door uitgebreide chirurgie. Voorwaarde voor de gedifferentieerde behandeling is echter een betrouwbare manier van preoperatieve stadiëring om de hoog- en laagrisico te onderscheiden. Diagnostische beeldvorming wordt meer en meer

gebruikt voor de preoperatieve selectie van de verschillende risicogroepen. Tot op heden echter bestaat er nog geen consensus over de rol van diagnostische beeldvorming in de zorg voor patiënten met een primair rectumcarcinoom.

In de richtlijn Colorectaalcarcinoom wordt de literatuur besproken omtrent de preoperatieve diagnostiek van rectumcarcinomen, waarbij met name gekeken wordt naar het lokale proces: T-stadium, N-status, circumferentiële resectiemarge en de relevantie van ieder voor het bepalen van de lokale uitgebreidheid van het primair rectumcarcinoom.

Bipat publiceerde een meta-analyse naar de waarde van endo-echografie, CT-scan en MRI bij het stadiëren van het rectumcarcinoom (T-stadiëring en N-stadiëring)³⁵². Negentig studies, gepubliceerd tussen 1985 en 2002, zijn geïnccludeerd. Door één beoordelaar zijn de studies geselecteerd waarin meer dan 20 patiënten zijn geïnccludeerd en waarbij pathologie als referentietest is gebruikt. De relevante informatie is door twee beoordelaars uit de artikelen geëxtraheerd. De sensitiviteit en specificiteit zijn geschat, waarbij gecorrigeerd is voor enkele studiekenmerken. De sensitiviteit van endorectale echografie is 94% voor het vaststellen van het T-stadium T1-2, 90% voor T3, en 70% voor stadium T4. De specificiteit is 86%, 75% en 97% respectievelijk. De sensitiviteit voor vaststellen van het T-stadium door middel van MRI ligt is voor stadium T1-2: 94%, T3: 82%, T4: 74%. De specificiteit voor het vaststellen van T1-2, T3, en T4 is 69%, 76% en 96% respectievelijk. Bij subgroep analyses zijn kleine verschillen gevonden voor typen van MRI (wel/niet contrast; type spoel) en echografie (hoger of lager dan 7,5 MHz). De karakteristieken van de onafhankelijke studies zijn niet weergegeven. Tevens is niet weergegeven of de studies op validiteit zijn beoordeeld en wat de uitkomsten daarvan waren (behalve het inclusie criterium met betrekking tot de referentietest).

In de meta-analyse van Lahaye is een overzicht gegeven van de EUS, CT en MR literatuur met betrekking tot het vaststellen van een geïnvadeerde circumferentiële resectiemarge (CRM). In 7 klinische studies varieerde de sensitiviteit voor het voorspellen van de CRM+ tussen 60% en 88%. De specificiteit varieerde tussen 73% en 100%. Tevens is een Receiver Operating Characteristic (ROC) curve opgesteld waaruit blijkt dat een sensitiviteit van 80% samenhangt met 20% foutpositieven. In de meta-analyse zijn tevens artikelen samengevat waarin de accuratesse voor echografie, MRI of CT-scan bij het vaststellen van de N-stadiëring is onderzocht. Op basis van de studies is de diagnostische odds ratio (DOR) berekend die de discriminerende waarde van de test weergeeft (DOR = 1, geen discriminatie). De DOR voor echo, CT-scan en MRI waren 8,83, 5,86 en 6,53 respectievelijk (verschil niet significant).

In de studie van Bali was de diagnostische waarde van endorectale echografie (7MHz) onderzocht bij 29 patiënten met rectumcarcinoom³¹⁶. De wijze van patiëntselectie is niet beschreven. De accuratesse voor het vaststellen van de T-stadiëring was 79%. Voor het vaststellen van lymfkliermetastasen waren de sensitiviteit en specificiteit 50% en 65%. Het is niet duidelijk of de bevindingen van de echografie en de histopathologie onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld.

Liersch onderzocht de waarde van endorectale echografieën en CT-scan bij patiënten met lokaal vergevorderd rectumcarcinoom, stadium T3 of hoger, of lymfkliermetastasen⁸⁵¹. 41 patiënten werden preoperatief behandeld met (neoadjuvante) chemoradiotherapie. In de subgroep zonder preoperatieve behandeling (n=61), was de stadiëring van de ingroei correct in 75% van de patiënten op basis van echografie en in 48% van de patiënten op basis van CT. De sensitiviteit voor het diagnosticeren van lymfkliermetastasen (>0,5 cm) was 81% voor echografie en 36% voor CT. De specificiteit was respectievelijk 71% en 76% voor echografie en CT-scan. Of de diagnostische tests onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld is onduidelijk.

Panzironi heeft de sensitiviteit van MR, transrectale echo en CT-scan onderzocht voor het bepalen van de CRM, T-stadiëring en N-stadiëring¹⁰⁰⁹. De sensitiviteit voor het voorspellen van de CRM was 80% voor transrectaal echo en 100% voor zowel CT-scan als MRI. De sensitiviteit voor de T-stadiëring was 100% (echo), 75% (CT-scan) en 92% (MRI). Voor de N-stadiëring was de sensitiviteit 72%, 88% en 76% voor echo, CT-scan en MRI respectievelijk.

In een studie van Peschoud, werd de waarde van MRI voor het voorspellen van de CRM bij 38 patiënten onderzocht¹⁰²⁹. Tevens werd gekeken naar de accuratesse voor het voorspellen van het T- stadium en het N-stadium middels MRI. De sensitiviteit van MRI voor het voorspellen van de CRM was 100% en de specificiteit 66%. De sensitiviteit en specificiteit voor de T-stadiëring waren afhankelijk van het T-stadium: sensitiviteit tussen 48% en 100%; specificiteit tussen 68% en 91%. Identificatie lymfkliermetastasen: sensitiviteit en specificiteit: 65% en 73% respectievelijk. Over de wijze van selectie van de patiënten is geen informatie gegeven. Dertig van deze patiënten zijn preoperatief behandeld.

Knaebel⁷⁷⁵ onderzocht in een retrospectieve studie de diagnostische waarde (T- en N-stadiëring) van echo in de dagelijkse praktijk en vergeleek de uitkomsten met de resultaten van een klinische studie die eerder

binnen hetzelfde ziekenhuis was uitgevoerd. De sensitiviteit voor het vaststellen van het T-stadium was 93% (vergelijkbaar met de klinische studie); de specificiteit bedroeg 65% (lager dan in de klinische studie, 81%). De sensitiviteit voor het vaststellen van de N-stadiëring was 91% (versus 71%) en de specificiteit 77% (versus 80%). Voor de retrospectieve studie was niet bekend of de beelden zijn beoordeeld onafhankelijk van de referentie test of andere informatie die de beoordeling kan beïnvloeden. In een retrospectieve studie van Poon is de waarde van MR voor het vaststellen van het T-stadium onderzocht bij 42 patiënten¹⁰⁴⁶. De sensitiviteit voor het vaststellen van het T2, T3 en T4 stadium waren 62%, 84% en 50% respectievelijk. De specificiteit was 79%, 59% en 76% respectievelijk. Hierbij was wederom onduidelijk of de MR uitslag en referentietest onafhankelijk van elkaar beoordeeld waren.

De Mercury Study Group rapporteerden de resultaten van een prospectieve studie met 408 opeenvolgende patiënten naar de waarde van MRI bij het vaststellen van de circumferentiële resectiemarge⁹¹⁷. 87% van de patiënten hadden een niet geïnvadeerde resectiemarge (>1 mm tussen tumor en marge). De specificiteit voor het voorspellen van een niet geïnvadeerde marge was 92%. Bij de 311 patiënten die niet werden behandeld met preoperatieve chemoradiatie was de sensitiviteit voor het aantonen van een geïnvadeerde resectiemarge 42%, de specificiteit 98%.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat voor het aantonen van lymfkliermetastasen (N-stadiëring) bij patiënten met rectumcarcinoom door middel van endorectale echografie de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 66% en 77% zijn.

Niveau 3: A2 Bipat 2004³⁵²

Er zijn aanwijzingen dat voor het aantonen van oppervlakkige tumoren (T1 vs. T2) endorectale echografie een sensitiviteit van 94% heeft. Voor het aantonen van tumoren met stadium T3 of hoger is de sensitiviteit van endorectale echografie 90% en de specificiteit 75%.

Niveau 3: A2 Bipat 2004³⁵²

MRI heeft een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 67% voor het onderscheiden van stadium T2 of hoger bij patiënten met rectumtumoren. MRI heeft een sensitiviteit van 82% en een specificiteit van 76% voor het aantonen of uitsluiten van tumoren met stadium T3 of hoger.

Niveau 3: A2 Bipat 2004³⁵²

Zowel echo als MRI hebben een specificiteit van 96% voor het aantonen van tumoren met stadium T4.

Niveau 3: A2 Bipat 2004³⁵²

De diagnostische waarde van MRI voor het aantonen of uitsluiten van de circumferentiële resectiemarge (CRM) varieert sterk met een sensitiviteit van 60%-100% en een van specificiteit: 66%-100%.

Niveau 2: A2 Mercury Study Group 2006⁹¹⁷; B Lahaye 2005⁸¹³

Overwegingen:

Men moet zich realiseren dat de resultaten van de EUS studies enigszins beïnvloed zijn door het feit dat er een selectie bias kan zijn opgetreden waarbij voornamelijk hoge en stenoserende, voor EUS moeilijk toegankelijke tumoren, niet zijn bestudeerd.

Veel geïnccludeerde EUS studies zijn verricht in expertcentra. Uit de studie van Marusch blijkt dat de EUS resultaten afhankelijk zijn van de expertise van het centrum⁸⁹¹, waarbij hogere resultaten worden verkregen in expertcentra ten opzichte van non-expert centra. Zowel nationaal als internationaal bestaat er een groeiende tendens om MRI te gebruiken als lokale stageringsmethode, vooral voor het identificeren van de grote tumoren. Uiteraard is hier een optimale MRI sequentie van belang.

Een ander probleem is de lymfklieren. Tot op heden is er geen betrouwbare methode om de lymfklierstatus preoperatief te bepalen. Bij primaire staging is de grootte van de klieren op beeldvorming minder voorspellend. Er bestaat geen betrouwbare cut off diameter voor maligniteit. Wel is bekend dat wanneer een klier ≥ 9 mm in diameter is, de kans op tumorinvasie 93% bedraagt¹³¹². Voor kleinere klieren is dit lastiger, een lymfklier die op de MRI tussen 2 en 5 mm groot is, heeft in 50% een tumormetastase in de klier.

Andere morfologische criteria zoals irregulaire begrenzing, heterogene textuur en ronde vorm van de klier

zijn meer voorspellend voor maligniteit, ongeacht de kliergrootte⁷⁶⁰.

Het is echter zo dat deze morfologische criteria niet altijd goed te beoordelen zijn op MRI, vooral bij kleinere klieren (≤ 8 mm diameter). De combinatie van grootte en maligne morfologische criteria geeft een hogere voorspellende waarde.

De volgende normen voor kliervoorspelling op de MRI kunnen gehanteerd worden:

- Afwezigheid van klieren in het mesorectum en extramesorectaal wijst op een klinische N0 status. Ook de aanwezigheid van klieren < 5 mm zonder morfologisch maligne kenmerken kan duiden op een klinische N0 status.
- De aanwezigheid van klieren met een diameter van ≥ 9 mm wijst op een positieve N-status (de aanwezigheid van minstens 4 klieren met deze grootte wijst op een N2 status).
- De aanwezigheid van klieren met een diameter van 5-9 mm, gecombineerd met minstens 2 van de maligne morfologische kenmerken (irregulaire begrenzing, heterogene textuur en ronde vorm), is hoog voorspellend voor een klinisch positieve N-status (de aanwezigheid van minstens 4 van deze klieren is hoog voorspellend voor een N2 status).
- De aanwezigheid van klieren met diameter < 5 mm, gecombineerd met alledrie de maligne morfologische kenmerken is hoogvoorspellend voor een klinisch positieve N-status
- In overige gevallen (bijvoorbeeld indien geen beeldvorming is verricht) spreken we van een Nx. Bij twijfel tussen twee stadia moet het laagste stadium (N0) toegekend worden.
- Het onderscheid tussen N1 en N2 is niet accuraat te maken met MRI, gezien de lage accuratesse voor het detecteren van kleine metastatische klieren.

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het de patiëntenzorg ten goede komt als naast de radioloog ook de chirurg en de radiotherapeut de MRI beelden kan interpreteren. Het ideale forum hiervoor zijn de multidisciplinaire besprekingen.

Restadiëring na chemoradiatie

Restadiëring na chemoradiatie vindt plaats met MRI, meestal 6-8 weken na beëindiging van de CRT en vlak voor de resectie. Restadiëring door middel van beeldvorming is alleen belangrijk als het bepalend is voor de keuze van de juiste chirurgische benadering. Indien de resectie wordt uitgevoerd op basis van het initieel opgestelde resectieplan, ongeacht de mate van respons van de tumor, is restadiëring met MRI niet van belang^{917 1301 318}.

In de meta-analyse van Van der Paardt¹²⁷⁴ werd de diagnostische waarde van MRI voor restadiëring van T-, N- en CRM status na preoperatieve chemo- en/of radiotherapie onderzocht in 33 studies (onder meer bovengenoemde studies^{891 1274 318 517 766 816 812}).

De meta-analyse toonde aan dat restadiëring van de mesorectale fascie met MRI middelmatige resultaten opleverde (gemiddelde sensitiviteit 76%, gemiddelde specificiteit 86%)¹²⁷⁴.

In de studie van Vliegen werden 64 patiënten bestudeerd en vier regressiepatronen op MRI beschreven¹³⁰¹:

- fat plane groter dan 2 mm tussen resttumor en MRF
- aanwezigheid van fibrotische strengen die de MRF invaderen
- massieve fibrotisch weefsel die de MRF invadeert
- persisteren van isointens tumoraal weefsel in de MRF

Overstadiëring van invasie van de MRF daalde van 54% naar 34% door gebruik van deze patronen, onderstadiëring was 0%.

- Bij patroon A tot D bleek bij pathologisch onderzoek een toenemende frequentie van MRF-invasie.
- Bij patroon A en B was de MRF altijd vrij.
- Bij patroon D was er altijd tumorinvasie van de MRF.
- Bij patroon C kon niet accuraat beoordeeld worden of de MRF vrijgekomen is.

In het laatste geval wordt aanbevolen invasie eerder te overschatten dan te onderschatten.

Een andere uitdaging na chemoradiatie is het voorspellen van downstaging van de tumor.

Complete respons is met MRI niet accuraat vast te stellen door de hiervoor genoemde moeilijkheden voor wat betreft de interpretatie van fibrose. Ook al kunnen endo-echografie, MRI of CT wel goed *downsizing* (krimpen van de tumor) aantonen, het onderscheiden van resttumor in fibrose is moeilijk met alle

modaliteiten. Er wordt met name resttumor overschat. De meta-analyse toont matige resultaten voor restadiëring van yT status. Wel is bekend uit 3 studies dat een hoge PPV (94%) kan worden bereikt voor het selecteren van de groep van tumoren die beperkt zijn tot de rectum wand (ypT0-2), vooral als dit wordt gecombineerd met volumetrie (accuratesse 88%)^{318 517 806}.

Het aantonen van een pCR is echter inaccuraat met standaard MRI.

Drie MR studies hebben aangetoond dat het toevoegen van diffusie gewogen MRI (diffusion weighted imaging (DWI)) aan standaard MRI protocol de beoordeling accurater maakte voor het aantonen van CR (0,66-0,70 AUC (Area Under the ROC curve) voor MRI vs. 0,8-0,93 AUC voor MRI + DWI)^{766 816 462}.

In de meta-analyse werd dit nogmaals bevestigd¹²⁷⁴. Toevoeging van DWI aan het conventionele MRI protocol toonde significant betere resultaten voor het aantonen van patiënten die niet gereageerd hadden op de behandeling (non-responders) (p=0,04) zonder dat de resultaten voor responders daarbij verslechterde (p=0,99). Verder lieten studies met ervaren observanten (>5 jaar ervaring met rectum of bekken MRI) significant betere resultaten zien ten aanzien van de restadiëring van de T-status (p=0,01). FDG-PET is van weinig waarde voor restadiëring. Studies hebben laten zien dat na chemoradiatie de verandering in standardized uptake value (SUV) van minder voorspellende waarde is dan wanneer deze uitgevoerd wordt twee weken na de start van de CRT⁷¹⁰.

Voor restadiëring van klieren met MRI geldt hetzelfde als bij de primaire stadiëring. De grootte van de klieren op beeldvorming is weinig voorspellend, alhoewel de NPV iets hoger ligt bij restadiëring op MRI⁸¹². Dit komt omdat na chemoradiatie meer dan 80% van de klieren in grootte afnemen en dan vooral de kleinere klieren (<4 mm) verdwijnen. De afwezigheid van mesorectale en extra-mesorectale klieren op een restadiëring MRI is dus hoog voorspellend voor een ypN0 status.

Bij aanwezigheid van klieren op een restadiëring MRI kunnen dezelfde normen gehanteerd worden als bij primaire stadiëring MRI zoals eerder beschreven.

Concluderend kan MRI, indien van belang voor het beleid, gebruikt worden voor restadiëring van de yT-status en mesorectale fascia status na preoperatieve chemo- en/of radiotherapie, waarbij geldt dat de accuratesse voor het aantonen van een pCR verbetert als er DWI wordt toegevoegd aan het standaard MRI protocol en als de beelden geïnterpreteerd worden door observanten met ruime ervaring. Voor restadiëring van klieren met MRI geldt hetzelfde als bij primaire stadiëring. De grootte van de klieren op beeldvorming is weinig voorspellend, alhoewel de NPV iets hoger ligt bij restadiëring op MRI.

Beeldvorming metastasen

Uitgangsvraag

Welke beeldvorming dient plaats te vinden bij diagnostiek van levermetastasen en extrahepatische afwijkingen?

Aanbevelingen:

Beeldvorming voorafgaand aan de behandeling van de primaire tumor

Er wordt geadviseerd om voor het aantonen van longhaarden de beeldvormende diagnostiek te beperken tot een X-thorax, gezien de lage prevalentie van longmetastasen en de fout-positieve bevindingen bij routinematige CT-thorax.

Bij een verdenking van longmetastasen op de X-thorax is een CT thorax geïndiceerd voor het nauwkeurig in kaart brengen van de longhaarden. Om ten tijde van resectie van de primaire tumor een goede uitgangssituatie van de lever te verkrijgen, dient een spiraal CT of MRI van de lever uitgevoerd te worden.

Bij twijfel over aanwezigheid of aard van leverlaesies dient het onderzoek na 3 maanden herhaald te worden.

Beeldvorming tijdens follow-up na de behandeling van de primaire tumor

Als de lever echografisch niet goed te beoordelen is, bij CEA verhoging of bij echografische verdenking op levermetastasen, wordt ter beoordeling van de aanwezigheid en behandelopties van de levermetastasen geadviseerd aanvullend onderzoek (spiraal CT of MRI) te verrichten.

In de follow-up periode na behandeling van de primaire tumor, wordt uit praktische overwegingen

geadviseerd om bij een indicatie voor CT-lever, ook de gehele buik in beeld te brengen.

Bij patiënten waarbij behandeling van colorectale levermetastasen wordt overwogen, heeft MRI de voorkeur boven CT door de betere detectie van laesies <10 mm. Er is op dit moment geen plaats voor FDG PET als primair diagnostische modaliteit bij de detectie van levermetastasen. Echter als er twijfels zijn over de aard van laesies op CT of MRI onderzoeken, kan overwogen worden om additioneel een FDG PET onderzoek te verrichten.

Verdere beeldvorming bij aangetoonde colorectale levermetastasen

Indien colorectale levermetastasen, die op grond van CT thorax, CT lever en CT abdomen als lokaal behandelbaar beschouwd worden, dient een FDG PET(-CT) als aanvullend onderzoek overwogen te worden om eventuele extrahepatische metastasering aan te tonen die tot verandering van de behandeling kan leiden.

Verdere beeldvorming bij verdenking op recidief

Bij verdenking op een recidief op basis van een verhoogd serum CEA gehalte bij negatieve conventionele diagnostiek (inclusief diagnostische CT van de thorax en het abdomen) dient een FDG PET-CT onderzoek worden overwogen.

Literatuurbespreking:

Er zijn vier belangrijke momenten waarbij beeldvorming een rol speelt:

1. ten tijde van diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone levermetastasen en beoordeling longvelden)
2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen)
3. bij bepaling van resectabiliteit of indicatiestelling van andere lokale behandeling van levermetastasen (detectie van levermetastasen alsook extrahepatische afwijkingen)
4. bij evaluatie en follow-up na of tijdens behandeling van levermetastasen (systemisch of lokaal)

CT lever

CT lever is de modaliteit van keuze in Nederland voor het afbeelden van de lever³⁵⁵. Uit de bevindingen van een meta-analyse van de literatuur van 1990-2010 naar de sensitiviteit en specificiteit van CT, MRI en FDG-PET voor colorectale levermetastasen bij patiënten zonder eerdere behandeling, blijkt dat CT een per laesie sensitiviteit van 74% en een per patiënt sensitiviteit van 84% heeft. Specificiteit is 95%⁹⁷⁴. Hierbij worden zowel de per patiënt (belangrijk voor onderscheid is wel of geen leverbetrokkenheid) als de per laesie (belangrijk voor beleid indien leverbetrokkenheid) sensitiviteit gerapporteerd. Er blijkt geen significant verschil te zijn tussen de qua detectorringen verschillende CT systemen. Een scanprotocol met alleen een portale fase CT is voldoende; een bifasisch onderzoek met arteriële en portale fase geeft geen hogere sensitiviteit.

CT abdomen

In de praktijk wordt doorgaans, aansluitend aan CT lever, de rest van de buik in beeld gebracht voor de detectie van extrahepatische afwijkingen. Er zijn echter geen studies waarin de additionele waarde van CT abdomen voor detectie van extrahepatische afwijkingen wordt geëvalueerd. Er is echter geen literatuur waarin de additionele waarde van de rest van de buik, aansluitend aan de CT van de lever voor extrahepatische afwijkingen is onderzocht.

X-thorax vs CT thorax voor long metastasen

Ten tijde van de CT lever wordt vaak een CT thorax gemaakt voor de detectie van longafwijkingen. Het is echter niet duidelijk of CT thorax meerwaarde heeft vergeleken met X-thorax. Er zijn geen studies waarin CT thorax en X-thorax met elkaar worden vergeleken in een populatie met colorectale levermetastasen. Wel zijn er twee studies met 302 patiënten met een negatieve X-thorax die vervolgens een CT thorax kregen^{799 1049}. Eenzeventig patiënten hadden een positieve CT scan; 13 patiënten hadden longmetastasen, 1 patiënt een longcarcinoom en de andere 57 waren fout-positieven. De prevalentie van longafwijkingen bij patiënten die potentieel resectabel lijken, is ook laag.

MRI lever

Uit de meta-analyse van Niekel, blijkt verder dat de sensitiviteit van MRI voor colorectale levermetastasen per laesie 80% en per patiënt 88% is⁹⁷⁴. Specificiteit is 90%. Er blijkt overall geen verschil in de detectie

van verschillende 'state of the art'-protocollen zoals in de literatuur toegepast. Het gebruik van niet-specifieke of lever-specifieke contrastmiddelen blijkt niet tot een hogere sensitiviteit te leiden dan een protocol zonder contrastmiddel (met diffusion weighted imaging).

FDG PET voor leverafwijkingen

De data over de diagnostische accuratesse van FDG PET is relatief beperkt en vooral voor FDG PET-CT zeer beperkt (veelal studies naar behandelconsequenties en niet naar diagnostische accuratesse) Sensitiviteit van FDG PET per laesie is 81% en per patiënt 94%. Specificiteit is 96%. Voor FDG PET-CT is de sensitiviteit per laesie 66%, per patiënt 97% en de specificiteit 97%.

Vergelijk CT, MRI en FDG PET

FDG PET heeft een hogere per patiënt sensitiviteit dan CT ($p=0,025$), er is geen verschil in per laesie sensitiviteit. MRI en FDG PET hebben een vergelijkbare per patiënt of per laesie sensitiviteit. De specificiteit van de drie modaliteiten is vergelijkbaar. Indien een onderscheid wordt gemaakt tussen laesies ≥ 10 mm versus laesies < 10 mm, dan is er tussen CT en MRI geen verschil voor de laesies ≥ 10 mm (87% versus 89%), echter heeft MRI wel een significant hogere sensitiviteit dan CT voor laesies < 10 mm (60% vs. 47%); voor FDG PET zijn er te weinig data om de invloed van grootte op de sensitiviteit te bepalen^{441 1065}.

Vergelijk FDG PET(CT) vs CT voor zowel lever als extrahepatische afwijkingen

Vijf systematische reviews, waaronder twee meta-analyses en één prospectieve studie evalueerden de accuratesse van PET-CT en CT voor de detectie van colorectale levermetastasen^{394 420 530 877 974 1002}. Eén gerandomiseerde studie beoordeelde het klinisch nut van PET-CT voor patiënten met potentieel operabele levermetastasen¹⁰⁶⁶.

Nikkel voerde een meta-analyse uit met alleen prospectieve studies van patiënten met verdenking op, of aangetoonde levermetastasen⁹⁷⁴. Uit drie prospectieve studies werd een op patiëntbasis gepoolde sensitiviteit berekend van 97% (95%BI: 94%-98%) voor de detectie van colorectale levermetastasen door FDG PET-CT en een gepoolde specificiteit van 97% (95%BI: 93%-99%). Voor CT werd uit negen prospectieve studies een gepoolde sensitiviteit van 84% (67%-93%) berekend en een gepoolde specificiteit van 95% (95%BI: 93-96%). Brush berekende voor FDG PET-CT uit 7 prospectieve en retrospectieve studies (281 patiënten met verdenking op, of aangetoonde levermetastasen) een op patiëntbasis gepoolde sensitiviteit van 91% (95%BI: 87%-94%) en een gepoolde specificiteit van 76% (95%BI: 58%-88%) voor de detectie van colorectale levermetastasen³⁹⁴. Voor CT werden er geen gepoolde sensitiviteits- of specificiteitsgegevens berekend. Vier individuele studies in deze systematische review (362 patiënten) vergeleken FDG PET-CT met CT.

Twee studies demonstreerden betere accuratessegegevens, twee studies vergelijkbare accuratessegegevens en één studie een lagere sensitiviteit, maar een hogere specificiteit van FDG PET-CT ten opzichte van CT (FDG PET-CT sensitiviteit: 87%-100%, specificiteit: 75%-100%, CT sensitiviteit: 75%-98%, specificiteit: 25%-100%). Patel suggereerde uit een overzicht van 6 prospectieve en retrospectieve studies (totaal 440 patiënten met aangetoonde levermetastasen) dat FDG PET-CT op patiëntbasis een hogere accuratesse heeft dan CT voor het aantonen van intra- en extra-hepatische metastasen bij patiënten met verdenking op gemetastaseerd colorectaal carcinoom¹⁰¹⁴. Voor de detectie van intra-hepatische metastasen (5 studies, 316 patiënten) zou FDG PET-CT sensitiever (91%-100%) en specifieker (75%-100%) zijn dan CT (sensitiviteit: 78%-94%, specificiteit: 25%-98%). Voor extra-hepatische metastasen (3 prospectieve studies) zou FDG PET-CT sensitiever (61%-97%) zijn dan CT (64%-88%), maar vergelijkbaar specifiek: FDG PET-CT (95%-96%) en CT (87%-97%). Chan vergeleek de accuratesse van FDG PET, FDG PET-CT en CT tussen zeven prospectieve studies⁴²⁰. De auteurs wijzen op de meerwaarde die FGD PET of FDG PET-CT kan hebben voor met name patiënten met verdenking op colorectale levermetastasen die in aanmerking komen voor chirurgie. Bij die patiënten kan FDG PET of FDG PET-CT de besluitvorming ondersteunen door verdere metastasering aan te tonen die door CT alleen gemist zou worden. Deze conclusie werd gebaseerd op lesion based analyses.

Versillende soorten bias, geïntroduceerd door de opzet van de bovengenoemde primaire studies (sampling bias, differentiële- of partiële verificatie bias en interpretatie- bias) kunnen hebben geleid tot onderschatting en overschatting van de accuratessegegevens. Hierdoor is het niveau van bewijs van de conclusies van de systematische reviews beperkt.

In een prospectieve studie met 57 patiënten, waarbij als gouden standaard tweehandige palpatie tijdens laparotomie en intra-operatieve US (IOUS) werd gebruikt, had FDG PET-CT een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 96% voor de detectie van levermetastasen. Contrast-enhanced multidetector CT

(CE-MDCT) had een sensitiviteit van 83% en een specificiteit van 96%. Het verschil tussen FDG PET-CT en CE-MDCT was niet significant⁸⁷⁷.

Er is een kleine groep patiënten met verdenking op colorectale (lever)metastasen op basis van een verhoogd serum CEA gehalte, waarbij conventionele diagnostiek (inclusief een diagnostisch CT onderzoek) negatief is. Hoewel de literatuur beperkt is tonen de gepubliceerde studies een hoge sensitiviteit van FDG PET-CT bij deze patiënten voor het aantonen van metastasen, waarbij het vooral gaat om het aantonen van extra-hepatische ziekte^{926 934 1002}.

De klinische waarde van het verrichten van een FDG-PET onderzoek voor het aantonen van extra-hepatische ziekte is inmiddels door meerdere studies aangetoond. De opbrengst van FDG-PET is afhankelijk van de clinical risk score. Zo is de opbrengst van het onderzoek laag, indien er sprake is van een solitaire metachrone levermetastase op conventioneel beeldvormend onderzoek¹¹⁴². De gerandomiseerde POLEM studie, met 150 patiënten en een follow-up duur van 3 jaar, berekende een significante afname van het percentage niet-zinnige laparotomieën voor patiënten met levermetastasen in de FDG PET-CT groep (28%) ten opzichte van de CT-groep (45%), een relatieve risico reductie van 38% (95%BI: 4%-60%, p=0,042) (23).

De overleving (OS) en ziektevrije overleving (DFS) waren niet verschillend tussen de FDG PET-CT groep en de CT groep (FDG PET-CT groep: OS: 61%, DFS: 36%; CT groep: OS: 66%, DFS: 30%, p= 0,378 en p=0,194 respectievelijk). Daarnaast vatte één systematische review van 5 studies de effecten samen van FDG PET-CT op het behandelbeleid van patiënten met potentieel lokaal te behandelen levermetastasen¹⁰¹⁴. Na herstadiëring met FDG PET-CT werd van operatie afgezien in 13%-21% van de patiënten, onderging 8%-13% van de patiënten een aangepaste operatie en werd voor 9%-21% van de patiënten het behandelbeleid aangepast. Een recente RCT liet een wat lagere opbrengst van FDG-PET(CT) zien met een vermindering van het aantal niet-zinnige laparotomieën van 4%⁹⁴⁵.

Gezien de beperkte data is geen vergelijking van FDG PET-CT met de andere modaliteiten mogelijk.

CTAP

Het is bekend dat CTAP (CT Arterial Portography) een sensitieve techniek is voor de detectie van levermetastasen, echter met veel fout positieven. In studies waarin de rol van deze techniek werd geëvalueerd en vergeleken met up-to-date imaging modaliteiten zoals MRI met SPIO (SuperParamagnetic Iron Oxide) bleek er geen toegevoegde waarde ten aanzien van de sensitiviteit te bestaan, echter het aantal fout positieven (karakterisatie probleem) blijkt significant hoger te zijn.

CTAP in combinatie met CTHA (Computer Tomografie Hepato Arteriogram) kan een bijdrage leveren aan de karakterisatie van leverhaarden waardoor het aantal fout positieven kan dalen. Echter zowel CTAP en CTHA blijken erg afhankelijk te zijn van expertise en door het gebrek aan expertise in Nederland en mede door de invasiviteit van deze technieken, zal de toepassing hiervan dan beperkt blijven tot centra waar men veel ervaring heeft met deze technieken, zie ook [tabel 1](#).

Conclusies:

Levermetastasen

De per patiënt sensitiviteit en specificiteit en per laesie sensitiviteit voor colorectale levermetastasen van CT en MRI is vergelijkbaar

*Niveau 1: A1 Niekel 2010*⁹⁷⁴

De per patiënt sensitiviteit, per laesie sensitiviteit en specificiteit voor colorectale levermetastasen van MRI en FDG PET is vergelijkbaar

*Niveau 1: A1 Niekel 2010*⁹⁷⁴

Voor de detectie van colorectale levermetastasen is de per patiënt sensitiviteit van CT lager dan voor FDG PET en de per laesie sensitiviteit van CT voor laesies <10 mm lager dan MRI.

*Niveau 1: A1 Niekel 2010*⁹⁷⁴

Ten tijde van resectie van de primaire tumor kan door middel van een spiraal CT of MRI van de lever een goede uitgangssituatie verkregen worden.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Extrahepatische afwijkingen

Omdat de additionele waarde van CT van de rest van de buik, aansluitend aan de CT lever, voor

extrahepatische afwijkingen niet is onderzocht, kan geen conclusie getrokken worden.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een negatieve X-thorax de additionele waarde van CT thorax beperkt is.

Niveau 3: C Kronawitter 1999⁷⁹⁹; Povoski 1998¹⁰⁴⁹

FDG PET-CT en CT hebben een vergelijkbare accuratesse voor het aantonen van levermetastasen.

Niveau 2: B Patel 2011¹⁰¹⁴; Mainenti 2010⁸⁷⁷; Brush 2011³⁹⁴

Bij patiënten met lokaal in opzet curatief te behandelen levermetastasen van colorectaal carcinoom leidt aanvullende diagnostiek met FDG PET-CT in 13%-21% van de patiënten tot aanpassing van het behandelbeleid.

Niveau 2: B Patel 2011¹⁰¹⁴; Chan 2012⁴²⁰; Ruers 2009¹¹⁰⁴

Bij patiënten die in aanmerking komen voor chirurgie op basis van op diagnostische CT aangetoonde colorectale levermetastasen, kan FDG PET of FDG PET-CT de besluitvorming ondersteunen door extrahepatische metastasering aan te tonen die door CT alleen gemist zou worden.

Niveau 3: B Chan 2012⁴²⁰

Bij patiënten met een verhoogd serum CEA gehalte in de follow-up van colorectaal carcinoom en negatief conventioneel onderzoek kan een FDG PET-CT onderzoek overwogen worden om metastasen op te sporen.

Niveau 3: C Ozkam 2012¹⁰⁰²; Mittal 2011⁹³⁴; Metser 2010⁹²⁶

Overwegingen:

Ten tijde van resectie van de primaire tumor kan door middel van een spiraal CT of MRI van de lever te verrichten een goede uitgangssituatie worden verkregen. Als aanvullend onderzoek wordt overwegend spiraal CT gedaan en in mindere mate MRI. Bij de keuze tussen spiraal CT of MRI spelen beschikbaarheid, kosten en lokale expertise een belangrijke rol. Gezien de vergelijkbare per patiënt sensitiviteit en specificiteit is het gebruik van CT gerechtvaardigd. De per patiënt sensitiviteit van FDG PET is hoger dan voor CT. In de meeste studies heeft de FDG PET een andere plaats in de diagnostiek in vergelijking tot CT. Hierdoor is de vertaling naar de praktijk niet direct van toepassing op FDG PET als eerstelijns onderzoek. Voor de keuze van de behandeling is vooral belangrijk de hogere per laesie sensitiviteit van MRI in vergelijking met CT voor laesies <10 mm. Bij patiënten waarbij resectie van colorectale levermetastasen wordt overwogen dient een aanvullende MRI overwogen te worden.

In de follow-up periode wordt doorgaans CEA als marker gebruikt, als de CEA ten tijde van de primaire tumor verhoogd was. Echografie wordt veelal als initieel beeldvormend onderzoek gebruikt. Voor de routine follow-up blijken CT en MRI geen meerwaarde te hebben vergeleken met echografie.

FDG PET-CT wordt in de praktijk ook als aanvullend onderzoek gebruikt als na spiraal CT of MRI twijfels over aard van de laesies blijft bestaan, maar vooral voor detectie van extrahepatische ziekte. Hoewel de literatuur beperkt is, lijkt FDG PET-CT wel een gevoelige techniek te zijn om een lokaal recidief na een lokale ablatieve therapie van levermetastasen (RFA, cryoablatie) vroegtijdig te detecteren^{760 812 739 1274}.

Verschillende studies, inclusief de Nederlandse POLEM studie, laten zien dat FDG PET-CT van waarde is om extracolische ziekte aan te tonen bij patiënten die als potentieel resectabel worden beschouwd op grond van CT thorax en abdomen. Het heeft bij deze patiënten klinisch relevante impact op de (keuze van de) behandeling.

Het bewijs over het gebruik van FDG PET-CT bij een verhoogd CEA gehalte bij negatieve conventionele diagnostiek (inclusief CT van de thorax/abdomen) is beperkt, maar de ervaring leert dat FDG PET-CT hierbij van waarde kan zijn, vooral voor het aantonen van extrahepatische ziekte. Het is overigens onduidelijk welke grenswaarde voor het CEA hierbij gehanteerd dient te worden.

Laparoscopie bij levermetastasen

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van diagnostische laparoscopie bij levermetastasen?

Aanbevelingen:

Er is in de routinepraktijk geen plaats voor diagnostische laparoscopie.

Beeldvorming speelt een belangrijke rol in de work-up op drie momenten:

1. ten tijde van de diagnostiek en behandeling van de colorectale tumor (detectie van synchrone levermetastasen en beoordeling longvelden),
2. in de follow-up (detectie van metachrone levermetastasen) en
3. bij de bepaling van resectabiliteit (detectie van levermetastasen alsook extrahepatische afwijkingen).

Literatuurbespreking:

Diagnostische laparoscopie in combinatie met echografie is een techniek die ook toegepast kan worden voor de diagnostiek van extrahepatische afwijkingen en kleine, subcapsulair gelegen, levermetastasen. Vanwege de benodigde extra opname en narcose wordt deze techniek alleen incidenteel als aanvullend onderzoek toegepast. Om deze reden is geen uitgebreid literatuuronderzoek verricht naar de diagnostische waarde van diagnostische laparoscopie.

Uit een aantal studies blijkt dat diagnostische laparoscopie de selectie van patiënten met resectabele colorectale levermetastasen optimaliseert en daardoor onnodige laparotomieën voorkomt. Echter, in de meeste studies heeft de preoperatieve work-up plaatsgevonden door middel van conventionele imaging of betreft het retrospectieve studies of zijn patiënten met ook andere aandoeningen dan colorectale levermetastasen geïnccludeerd.

Uit een recente meta-analyse lijkt de toegevoegde waarde van laparoscopische diagnostiek bij colorectale levermetastasen beperkt te zijn [646](#). De kanttekening wordt gemaakt dat bij patiënten met een hoge risico score (bijvoorbeeld de CRS van Fong 4 en 5 [552](#)), de opbrengst van de diagnostische laparoscopie hoger is en de diagnostische laparoscopie overwogen zou kunnen worden [297](#) [711](#).

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat na uitgebreide beeldvorming bij colorectale levermetastasen de toegevoegde waarde van diagnostische laparoscopie beperkt is.

Niveau 3: C Deepak 2012 [646](#); Jarnagin 2001 [711](#); Angelica 2003 [297](#)

Overwegingen:

De lage prevalentie van kleine, subcapsulair gelegen, levermetastasen en extrahepatische afwijkingen bij patiënten na uitgebreid diagnostiek en het doorgaans ontbreken van beleidsconsequenties van kleine levermetastasen (mee reseceren) tegen de achtergrond van de invasiviteit van de diagnostische laparoscopie beperken de rol van deze techniek in de praktijk.

Puncties levermetastasen

Uitgangsvraag

Wat is de rol van cytologische/histologische punctie bij levermetastasen?

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd geen cytologische/ histologische punctie te verrichten indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt resectabel lijken.

Er wordt geadviseerd om NIET routinematig te punteren voor het bevestigen van de diagnose indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt irresectabel lijken.

Er wordt geadviseerd om alleen te punteren, als histologische bevestiging van de diagnose noodzakelijk is voor het vaststellen van het behandelplan.

Literatuurbespreking:

Indien levermetastasen op grond van het beeldvormend onderzoek en toestand van de patiënt irresectabel lijken, (irresectabele tumoren), wordt over het algemeen getracht om de diagnose door middel van punctie te bevestigen. Bij dergelijke puncties is er echter kans op het ontwikkelen van entmetastasen ⁹²⁵. Er zijn veel case-reports in het verleden hierover gerapporteerd. 10% van de patiënten die een punctie van colorectale levermetastasen ondergingen, ontwikkelden entmetastasen ⁹⁹⁰.

Overwegingen:

Minder goed onderbouwd maar wel opgenomen in de meeste standaarden zijn de tumorgrootte, de afstand van de tumor tot de distale (of dichtstbijzijnde) resectierand en de lengte en macroscopische beschrijving van het preparaat. De vasculaire of lymfatische invasie is goed onderbouwd maar nog niet in alle standaarden opgenomen. Een probleem bij het beoordelen van vasculaire of lymfatische invasie is de reproduceerbaarheid.

Pathologie

Aanbevelingen:

In het kader van dit hoofdstuk zijn de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

1. Wat zijn de minimaal vereiste klinische gegevens die door de chirurg vermeld moeten worden op het aanvraagformulier?
2. Welke informatie dient het standaard pathologieverslag ten minste te bevatten?
3. Wat is het minimum aantal lymfklieren dat moet worden onderzocht voor het vaststellen van het N-stadium?
4. Welke editie van TNM geniet de voorkeur?
5. CRM en kwaliteit van chirurgie
6. Beoordeling na neoadjuvante therapie
7. Moleculaire analyses
8. Leverdiagnostiek

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Literatuurbespreking:

Het pathologieonderzoek van het resectiepreparaat is van cruciale betekenis voor de prognose en voor het bepalen van het adjuvante beleid. Ten behoeve van het pathologieverslag dient de patholoog adequate informatie te ontvangen omtrent de verrichte ingreep en de eventuele neoadjuvante therapie. In dit hoofdstuk wordt besproken aan welke eisen het pathologieverslag dient te voldoen en wat de (aanvullende) waarde is van een aantal pathologische kenmerken. Aan het einde van dit hoofdstuk worden de gebruikte begrippen gedefinieerd.

Vereiste klinische gegevens

Uitgangsvraag

Wat zijn de minimaal vereiste klinische gegevens die door de chirurg vermeld moeten worden op het aanvraagformulier?

Aanbevelingen:

Voor een optimale beoordeling van een resectiepreparaat is het noodzakelijk dat de patholoog beschikt over de volgende klinische informatie:

- neoadjuvante therapie
- lokalisatie van de tumor
- type operatie
- aanvullende klinische gegevens: obstructie, perforatie, familiale belasting, IBD

Literatuurbespreking:

Voor een optimale pathologische beoordeling van een resectiepreparaat is goede klinische informatie onmisbaar. In het algemeen is de tumor in het preparaat eenvoudig zichtbaar of palpabel, echter er zijn een aantal omstandigheden waarin dit moeilijker is, zeker gezien de recente ontwikkelingen op gebied van neoadjuvante therapie. Histologisch complete en partiële remissies zijn beschreven.

Voor een optimale risico-inschatting van met name patiënten zonder lymfkliermetastasen is het van belang te weten of er sprake was van obstructie of perforatie. Daarnaast is het belangrijk om geïnformeerd te zijn over risicofactoren van een patiënt, zoals (vermoeden op) een erfelijk kankersyndroom of chronische darmontsteking. Voorts is het voor de patholoog van belang om te weten wat voor type operatie is uitgevoerd.

Minimale rapportage

Uitgangsvraag

Welke informatie dient het standaard pathologieverslag ten minste te bevatten?

Aanbevelingen:

Het gebruik van een [standaardverslag](#) voor resectiepreparaten is verplicht.

Het pathologieverslag dient informatie over ten minste de volgende kenmerken te bevatten:

Macroscopie

- Locatie van de tumor
- Maximale tumordiameter
- Afstand tot het dichtstbijzijnde resectievlak en melden welk resectievlak dat is
- Perforatie
- Kwaliteit van chirurgie (compleetheit van mesorectale oppervlak)

Microscopie

- Histologische typering van de tumor
- Histologische gradering van de tumor
- Invasiediepte (T-stadium)
- Lymfatische invasie
- Resectieranden
- Aantal onderzochte en aangedane lymfklieren (N-stadium)
- Extramuraal vaatinvase
- Circumferentiële marge (positief, negatief, afstand in mm) voor rectumcarcinoom
- Aanwezigheid van significante tumorregressie (na neoadjuvante therapie)
- Histologisch geverifieerde metastasen op afstand

Optioneel is informatie over

- Perineurale invasie
- Groeipatroon/budding
- Tumor infiltrerende lymfocyten
- Macroscopische beschrijving van de tumor

De werkgroep is van mening dat het maken en bespreken van foto's van macroscopie van de resectiepreparaten tot de standaard zorg behoort.

Voor resectiepreparaten van patiënten die neoadjuvante therapie hebben ondergaan gelden andere kenmerken, zie hier voor de module [beoordeling na neoadjuvante therapie](#).

Voor gebruikte definities pathologie zie de [bijlage](#).

Literatuurbespreking:

Het doel van een pathologie verslag is drieledig:

1. Het verschaffen van voldoende informatie voor een goede besluitvorming betreffende het beleid voor de individuele patiënt.
2. Het verschaffen van voldoende prognostische informatie.
3. Het verschaffen van voldoende informatie voor een eventuele audit van medisch handelen.

Uit diverse studies is gebleken dat het gebruik van standaardformulieren de verslaglegging van de pathologie verbetert [1436](#) [824](#). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een minimale dataset, die nodig is voor

bovengenoemde 3 punten.

De minimale dataset opgesteld door de Royal College of Pathologists in 1998 bestaat uit informatie over het T-stadium, type en gradering van de tumor, invasiediepte, aantal geëxcideerde en aangedane lymfklieren, resectiemarges en macroscopische beschrijving van de tumor. In de NICE richtlijn wordt tevens geadviseerd om de grootte van de tumor op te nemen.

Bij het opstellen van criteria voor verslaglegging kunnen verschillende doelen worden nagestreefd. Onderscheid kan worden gemaakt tussen kenmerken/items die van belang zijn voor de kankerregistratie en kenmerken/items ten behoeve van het bepalen van het beleid voor de individuele patiënt. In het tweede geval is het verslag uitgebreider dan in het eerste geval. De bijlage bevat een overzicht van alle items die werden genoemd in de acht artikelen die melding maakten van een standaard. Compton heeft geen aanbevelingen gegeven voor de verslaglegging maar de bewijskracht bepaald van alle factoren die van belang zijn voor de prognose van patiënten met colorectaal carcinoom. De meeste hiervan hebben betrekking op eigenschappen van de tumor en zijn dus ook relevant voor het pathologieverslag. Het bewezen prognostisch belang is toegevoegd in de bijlage. Uit de bijlage wordt duidelijk dat de 10 items uit de minimale dataset van de Engelse Royal College of Pathologists goed onderbouwd zijn en door vrijwel alle auteurs worden ondersteund (zie [kenmerken standaard pathologieverslag](#)).

Overwegingen:

Minder goed onderbouwd maar wel opgenomen in de meeste standaarden zijn de tumorgrootte, de afstand van de tumor tot de distale (of dichtstbijzijnde) resectierand en de lengte en macroscopische beschrijving van het preparaat.

Minimum aantal lymfklieren

Uitgangsvraag

Wat is het minimum aantal lymfklieren dat moet worden onderzocht voor het vaststellen van het N-stadium?

Aanbevelingen:

Voor het vaststellen van de lymfklierstatus van een patiënt moeten zoveel mogelijk lymfklieren worden onderzocht met conventionele technieken (HE, geen voorbehandeling). Er wordt geadviseerd een minimum van 10 lymfklieren voor het vaststellen van een negatieve lymfklierstatus te onderzoeken, te beginnen met de lymfklieren rondom de tumor.

Literatuurbespreking:

Er zijn een aantal factoren die mede het aantal onderzochte lymfklieren bepalen. Bepaalde eigenschappen van de patiënt (zoals BMI, leeftijd, geslacht), eigenschappen van de tumor (grootte, differentiatiegraad, ontstekingsreactie, lokalisatie), maar ook chirurgische karakteristieken (operatietechniek, uitgebreidheid en kwaliteit van de resectie), neoadjuvante therapie en inspanning van de patholoog spelen hierbij een rol [1434](#).

Uit diverse studies blijkt dat het aantal onderzochte lymfklieren in stadium II en III colorectaal carcinoom is geassocieerd met prognose, zowel in de zin van overleving als recidiefpercentage. Alle artikelen beschrijven de resultaten van observationele studies zonder controlegroep [1435](#).

Een absoluut aantal of afkapwaarde is op grond van literatuuronderzoek niet te bepalen.

In een beperkte hoeveelheid artikelen wordt ingegaan op de situatie na chemoradiotherapie. De trends die in deze studies beschreven worden komen overeen met het bovenstaande: hoe meer lymfklieren er onderzocht worden, hoe beter de prognose van de patiënt. Ook hier kan niet een absoluut afkappunt worden gegeven.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat naarmate het aantal onderzochte lymfklieren hoger is, er een betere schatting kan worden gemaakt van het T-stadium en de prognose.

Niveau 3: A2 Chang 2007 [1435](#)

Het minimum aantal lymfklieren dat moet worden onderzocht, loopt uiteen van 9 tot zoveel mogelijk.
Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Overwegingen:

In de literatuur zijn geen harde criteria te vinden over het minimale aantal te onderzoeken lymfklieren. Er is geen evidence voor de 12 lymfklieren, zoals geadviseerd door TNM. De staging zoals die op dit moment gehanteerd wordt voor colorectale tumoren is gebaseerd op HE onderzoek zonder speciale voorbehandeling. Daarom wordt het gebruik van immunohistochemische kleuringen voor het aantonen van metastasen en het voorbehandelen van het preparaat met azijnzuur en dergelijke niet geadviseerd. Voor de selectie van patiënten met TNM stadium II tumoren met een verhoogd risico wordt in toenemende mate een aantal van minder dan 10 lymfklieren gebruikt, daarom lijkt het zinvol om een minimum van 10 lymfklieren aan te houden.

Gezien de hoeveelheid factoren die mede het aantal lymfklieren bepalen, komt het voor dat minder lymfklieren dan gewenst worden onderzocht. Het is niet realistisch om in alle gevallen meer dan 10 lymfklieren te onderzoeken. Wel moet ernaar gestreefd worden om alle in het preparaat aanwezige lymfklieren te onderzoeken. Wanneer lymfklieraantallen als indicator worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met deze bekende variatie en moet slechts naar medianen en gemiddelden worden gekeken op populatieniveau.

TNM

Uitgangsvraag

Welke editie van TNM geniet de voorkeur?

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening om de [TNM 5](#) (1997) te gebruiken, waarbij opgemerkt wordt dat het verstandig is om het al dan niet aanwezig zijn van tumordeposities en hun karakteristieken apart aan te geven.

Er wordt geadviseerd voor de identificatie van patiënten met een hoog risico TNM stadium II de ASCO richtlijnen te volgen. Hierbij worden de volgende histopathologische kenmerken beschouwd als ongunstig:

- perforatie
- T4
- EMVI (extramuraire vasculaire invasie)
- slecht- tot ongedifferentieerde tumoren
- minder dan 10 lymfklieren

Operatie in een spoedsituatie, zoals bij obstructie, wordt gezien als een hoog risico factor.

Literatuurbespreking:

Het belangrijkste verschil tussen de meest recente (2009) en de vorige edities (2002, 1997) van de TNM bevindt zich in de definitie van een positieve lymfklier. In 1997 werden tumor deposits gerekend tot de positieve lymfklieren indien ze groter waren dan 3 mm. In de editie van 2002 is de 3 mm regel verlaten en is de contour van de depositie beslissend. Tumor deposits met een gladde contour en de vorm van een lymfklier moeten als positieve lymfklier worden beschouwd, terwijl tumor deposits die onregelmatig van vorm zijn moeten worden beschouwd als discontinue tumoruitbreiding en vallen onder het T-stadium (i.e. T3). Deze regel leidt tot een classificatie die minder voorspellende kracht heeft dan TNM 5 [1433](#). In de meest recente versie (TNM 7 2009), wordt geen definitie gegeven voor een positieve lymfklier, de patholoog mag hierover een beslissing nemen.

Prognostische histopathologische factoren in het TNM II stadium

Zaniboni (2004) bespreekt in een niet systematische literatuurreview de mogelijk prognostische factoren bij

coloncarcinoom stadium II [1356](#). Dit is van belang om het adjuvante beleid te bepalen. Mogelijk bestaat er een subgroep van patiënten die weinig baat heeft van radio- of chemotherapie.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat de reproduceerbaarheid van de beoordeling van tumordeposits in TNM 6 slecht is en ook de prognostische waarde beperkt is.

Niveau 3: C Nagtegaal 2011 [1433](#)

Overwegingen:

Er is geen bewijs voor het gebruik van zowel TNM 1997 als TNM 2002 met betrekking tot de definitie van een lymfklier. Gezien het gebrek aan reproduceerbaarheid bij het loslaten van definities zoals bij TNM 7 raadt de richtlijncommissie het gebruik van TNM 7 af. Er zijn geen argumenten om TNM 6 te gebruiken, daarom wordt aangeraden om TNM 5 te gebruiken voor de stadiëring van het colorectaal carcinoom. De 3 mm regel is praktisch toepasbaar en reproduceerbaar, terwijl de contour regel eigenlijk niet reproduceerbaar is. Het gebruik van die regel zou alleen gerechtvaardigd zijn omdat het de laatste versie van de TNM betreft. In een aantal andere Europese landen (Groot-Brittannië, België) wordt de 3 mm regel eveneens gebruikt.

Prognostische histopathologische factoren in het TNM II stadium

Vanuit de medische oncologie is belangstelling voor het definiëren van een subgroep van patiënten met stadium II tumoren, om deze patiënten met aanvullende chemotherapie te behandelen (zie module [adjuvante chemotherapie](#)). Selectie wordt gemaakt op grond van een aantal factoren: slechte differentiatie, perforatie en pT4 tumoren, veneuze invasie, minder dan 10 lymfklieren en obstructie (klinische parameter). In de huidige literatuur is geen bewijs voor deze selectie, maar in de praktijk wordt deze wel gebruikt.

CRM en kwaliteit chirurgie

Uitgangsvraag

Hoe is de beoordeling van de CRM? Hoe wordt de kwaliteit van chirurgie beoordeeld?

Aanbevelingen:

Bij het rectumcarcinoom dient standaard de circumferentiële marge beoordeeld te worden. Een marge van 1 mm of minder wordt beschouwd als positief. De marge kan zowel door de primaire tumor als door een lymfklier bepaald worden en dient in voorkomende gevallen voor beiden separaat te worden gemeten.

De werkgroep is van mening dat het niveau van resectie moet worden aangegeven bij de beoordeling van zowel het rectumresectiepreparaat als het colonresectiepreparaat. Voor bespreking in het multidisciplinaire overleg is fotografische documentatie van groot belang.

De volgende niveaus worden voorgesteld voor het **rectumcarcinoom**

- Niveau van de resectie op de muscularis propria (voorheen incompleet)
- Niveau van de resectie in het mesorectale vet (voorheen vrijwel compleet)
- Niveau van de resectie op de mesorectale fascia (voorheen compleet).

Wanneer een **abdominoperineale resectie** heeft plaatsgevonden (anale regio ook in de resectie) kan dit gebied als volgt worden beoordeeld:

- Niveau van de resectie in de submucosa/perforatie
- Niveau van de resectie in het gebied van de sfincters
- Niveau van de resectie buiten de sfincters

Bij een **colonresectie** worden de volgende niveaus beoordeeld:

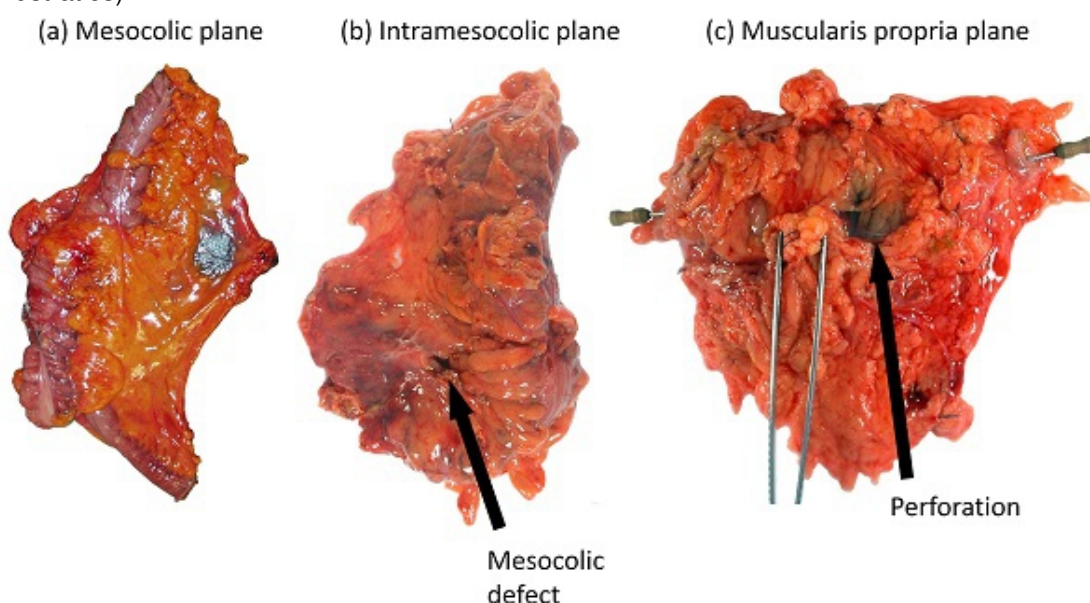
- Niveau van resectie op de muscularis propria
- Niveau van de resectie in het mesocolische vet

- Niveau van de resectie op het mesocolon

Literatuurbespreking:

In een systematische review met meer dan 17.500 patiënten is beschreven dat er een significante relatie is tussen een positieve circumferentiële resectiemarge en lokaal recidief (HR 6,3 na neoadjuvante therapie, HR 2,0 na chirurgie), metastasen op afstand (HR 2,8) en overleving (HR 1,7) [1428](#). Opvallend is dat een positieve CRM na neoadjuvante therapie een significant hoger risico op lokaal recidief geeft in vergelijking met een positieve CRM na chirurgie alleen. In een systematische review met 3.209 patiënten afkomstig uit 12 studies [1429](#) is de relatie tussen de kwaliteit van chirurgie bij het rectumcarcinoom op de prognose van patiënten onderzocht. Er werd aangetoond dat een incomplete TME een hoger lokaal recidiefpercentage tot gevolg heeft (HR 2,7). Deze groep heeft ook een hoger risico op ziekterugkeer in het algemeen (HR 2,0) en een slechtere overleving [960](#).

In analogie met de kwaliteit van chirurgie van het rectum kan ook de kwaliteit van een colonresectie worden bepaald door de patholoog [1430](#) [1431](#) [1432](#). Hoewel er nog geen grote series zijn gepubliceerd of systematische reviews zijn verricht, lijkt dit een duidelijke prognostische waarde te hebben (zie ook illustraties).



Gradering van de kwaliteit van chirurgie van het coloncarcinoom (met dank aan dr N.P. West, Leeds University, UK)

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van tumordeposits in het pericolon of mesorectale weefsel een ongunstige invloed heeft op de prognose.

Niveau 3: C Nagtegaal 2007 [960](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij het rectumcarcinoom een positieve circumferentiële resectiemarge een ongunstige invloed heeft op het ontwikkelen van lokaal recidief, recidief op afstand, en de overleving, zowel na chirurgie alleen als na neoadjuvante therapie.

Niveau 3: C Nagtegaal 2007 [960](#)

Er zijn aanwijzingen dat de compleetheid van TME van invloed is op het lokaal recidiefpercentage bij het rectumcarcinoom.

Niveau 3: C Nagtegaal 2007 [960](#); Quirke 2008 [1428](#) Bosch 2012 [1429](#)

Er zijn aanwijzingen dat de compleetheid van colonresecties prognostische waarde heeft.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van West 2008 [1432](#); West 2010 [1431](#); West 2012 [1430](#)

Overwegingen:

De bepaling van de circumferentiële marge (CRM) is belangrijk voor de prognose van patiënten met een rectumcarcinoom. Een marge van 1 mm of minder wordt gezien als positief. Wanneer de marge groter is dan 1 mm wordt aangeraden de exacte marge te vermelden in het verslag, omdat de kans op recidief afneemt met een toenemende marge.

Er zijn aanwijzingen dat een positieve CRM alleen een negatieve impact op de prognose heeft wanneer deze wordt veroorzaakt door de primaire tumor. Wanneer een positieve lymfklier in de resectiemarge ligt, is de kans op lokaal recidief niet verhoogd. Daarom lijkt het zinvol om alleen consequenties te verbinden aan de positieve marge op basis van de primaire tumor (zie hoofdstuk [radiotherapie](#)). De aanwezigheid van de positieve lymfklier moet wel in het verslag vermeld worden.

In de TNM wordt gesteld dat de circumferentiële of radiale marge te classificeren is in de R classificatie. Dit wordt niet aanbevolen. De R classificatie maakt onderscheid tussen microscopisch en macroscopisch aanwezige tumor, onafhankelijk van de plaats (lokaal, regionaal of op afstand). Bovendien gaat de R classificatie uit van een 0 mm marge, zodat het gebruik hiervan kan leiden tot verwarring en tot een onderschatting van het aantal positieve marges.

Het beoordelen van de kwaliteit van chirurgie van TME preparaten is een relatief nieuwe pathologische parameter, waarbij in een systemische review een duidelijke relatie met prognose is aangetoond. Uit praktisch oogpunt en ook met het oog op het objectiveren van de bevindingen wordt aangeraden om in plaats van over kwaliteit van chirurgie of compleetheid van excisie, het niveau van de resectie te bepalen. Het diepste niveau moet beoordeeld worden. Fotografische documentatie wordt aangeraden.

Beoordeling na neoadjuvante therapie

Uitgangsvraag

Hoe dient de pathologische beoordeling te zijn na neoadjuvante therapie?

Aanbevelingen:

Na neoadjuvante therapie is een uitspraak over de mate van tumorregressie gewenst en dient de circumferentiële marge te worden bepaald. Type en differentiegraad hoeven hierbij niet vermeld te worden.

Literatuurbespreking:

Wanneer patiënten behandeld zijn met neoadjuvante therapie, is de pathologische beoordeling anders dan wanneer er geen voorbehandeling is gegeven. Naast de beoordeling van de tumorrespons (ook wel regressie genoemd), veranderen een aantal traditionele parameters. Dit wordt besproken in de overwegingen.

In 10 studies werd de relatie tussen de tumorrespons en het lokaal recidief bestudeerd [332](#) [381](#) [507](#) [1107](#) [1235](#) [1288](#) [1328](#) [419](#) [Luppi 2005], in 3 studies de relatie met metastasen op afstand [570](#) [1107](#) [1235](#) (metastasevrije overleving) en in 12 studies de relatie met (overall of ziektevrije) overleving [332](#) [381](#) [507](#) [570](#) [1053](#) [1088](#) [1107](#) [1161](#) [1235](#) [1328](#) [1288](#) [419](#),

Een relatie tussen tumorrespons en lokaal recidief werd bevestigd in 9 van de 10 studies, terwijl de relatie met metastasen op afstand werd bevestigd in alle 3 de studies. Een effect van tumorrespons op overleving werd niet gevonden in 2 van de 12 studies [332](#) [1053](#) in 3 van de 12 werd een borderline significant resultaat gevonden [1110](#) [1328](#) [570](#) (trend naar overlevingsvoordeel, $p=0,1$), en in de overige 7 studies werd een duidelijk verband aangetoond [419](#). In 5 studies werd tumorregressie beoordeeld aan de hand van de schaal van Mandard, waarbij tumorregressie van 1 tot en met 5 is geclassificeerd (TRG 1-5) [381](#) [1053](#) [1088](#) [1288](#) [1437](#). Bij 2 studies werd tumorregressie beoordeeld volgens Wheeler (RCRG1-3) (19; 3). Bij 1 studie werd de indeling volgens Dworak (1997) gebruikt (regressiegraad 0-5). Er is geen bewijs voor een voorkeur voor een van de classificaties.

Overwegingen:

Met de invoering van neoadjuvante therapie moeten resectiepreparaten ook op een nieuwe manier beoordeeld worden. Dit betreft vooral rectumcarcinomen die behandeld zijn met langdurige radiotherapie al

dan niet in combinatie met chemotherapie. Vooralnog zijn er geen aanwijzingen dat de kortdurende voorbehandeling met 5x5 Gy (operatie binnen een week) leidt tot een significante verandering in de histologie. Deze preparaten kunnen gewoon op de in de [module minimale rapportage in conclusie](#) beschreven wijze worden beoordeeld.

Er bestaan verschillende tumorregressie systemen, die uit 5 categorieën bestaan. Deze systemen worden door diverse auteurs op verschillende manieren samengevoegd tot een systeem met 2 of 3 categorieën, welke een relatie met de prognose geven. Er is geen uniforme manier voor het bepalen van tumorregressie; bovendien is de reproduceerbaarheid van de systemen op zijn hoogst matig. Vooralnog hebben deze systemen geen onafhankelijke prognostische waarde, in tegenstelling tot positieve circumferentiële marges [869](#) [902](#).

Wel lijkt het aan te bevelen om een uitspraak te doen over het al dan niet aanwezig zijn van enige regressie, vooral ook vanwege eventuele vervolghtherapie. Uit praktische overwegingen wordt een systeem voorgesteld met 3 classificaties: geen regressie, regressie en complete respons.

Voor het bepalen van een complete respons (geen vitale tumor meer aanwezig) is internationaal een afspraak gemaakt omdat het belangrijk is dit te standaardiseren: initieel worden minimaal 5 coupes genomen uit het gebied van de tumor. Wanneer hier geen vitale tumor gevonden is, dan wordt het gehele tumorgebied ingeblokt. Wanneer hier ook geen vitale tumor is dan worden de blokken op 3 niveau's aangesneden. Als er dan geen vitale tumor wordt aangetroffen is er sprake van een complete respons. Wanneer slijmmeren worden aangetroffen zonder vitale tumorcellen wordt dit beschouwd als tumor negatief. Dit geldt ook voor slijmmeren in lymfklieren. Het lijkt wel zinvol om dit apart te beschrijven, omdat de kans op het ontwikkelen van metastasen op afstand van deze patiënten verhoogd is. De lymfklieren moeten wel als negatief worden beschouwd.

Er is geen rol voor het gebruik van immunohistochemie (cytokeratinen) in het beoordelen van preparaten na langdurige neoadjuvante therapie. Het beoordelen van traditionele parameters zoals tumortype en differentiatiegraad lijkt vooralnog niet zinvol. Het bepalen van de circumferentiële marge is wel belangrijk, er zijn aanwijzingen dat een positieve marge na neoadjuvante therapie een grotere predictieve waarde heeft dan zonder die therapie. Tumorfoci in het perirectale vet moeten worden gezien in het kader van tumorregressie als discontinue tumoruitbreiding.

Moleculaire analyses

Uitgangsvraag

Wanneer is het routinematig verrichten van moleculaire diagnostiek bij het colorectaal carcinoom geïndiceerd?

Aanbevelingen:

Momenteel zijn er twee indicaties voor het routinematig verrichten van moleculaire diagnostiek bij het colorectaal carcinoom: ter bepaling van een mogelijke resistentie voor een specifieke therapeutische behandeling en ter identificatie van patiënten met een potentieel erfelijk kankersyndroom. Diagnostiek voor het vaststellen van een metastase bij een primaire tumor of bij mogelijke verwisselingen van materiaal valt buiten de huidige richtlijn.

Deze module is onderverdeeld in submodules.

Mutatieanalyse

Uitgangsvraag

Wanneer en hoe dient de RAS status bepaald te worden?

Aanbevelingen:

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tegen EGFR gerichte antilichamen, dient de RAS mutatie status van de tumor te worden bepaald.

In geval van levermetastasen kan de RAS bepaling ook op het materiaal van de primaire tumor worden verricht. Lymfkliemetastasen dienen niet gebruikt te worden voor RAS test.

De *RAS*-mutatiestatus van de tumor dient te worden bepaald door een laboratorium dat hiertoe is uitgerust en deelneemt aan kwaliteitsrondzendingen voor deze test.

Het verrichten van routinematig aanvullende bepalingen (BRAF, PTEN, PIK3CA, MSI) wordt niet aanbevolen.

Literatuurbespreking:

Indicatiestelling

Wanneer behandeling met anti-EGF-R therapie wordt overwogen, dient de *RAS*-mutatie status van de tumor te worden bepaald (zie module [systemische therapie](#)). Daarnaast kunnen sommige resultaten van het *RAS*-mutatieonderzoek ook ingezet worden ten behoeve van de MAP-diagnostiek [776](#).

Methode

Opsporing van *RAS*-mutaties kan geschieden via *mutatiescreening*, waarbij directe sequentie analyse op het materiaal wordt uitgevoerd, en daarom in principe alle mutaties in het gekozen gebied kunnen worden opgespoord, of bij wijze van *mutatiedetectie* (veelal met behulp van Real-time PCR), waarbij met behulp van gerichte tests bekende, vaak veel voorkomende, en klinisch relevante mutaties kunnen worden aangetoond. Zo zijn er meer dan 5.000 verschillende *RAS*-mutaties bekend in colorectaal carcinoom, maar 95% van alle mutaties zijn te vinden in hotspots van codons 12 en 13.

In deze context zijn beide benaderingen uitgebreid in de literatuur besproken, en hieruit blijkt dat er op grond van een vergelijking van de sensitiviteit en kosten efficiëntie geen zekere voorkeur kan worden uitgesproken, mits men accepteert dat bij mutatiedetectie een klein aantal zeldzame of onbekende mutaties ongedetecteerd zullen blijven, waarvan de mate afhangt van het gekozen systeem [1193](#) [279](#). Wel is het van belang dat het laboratorium zich bij de keuze van het systeem/platform bewust is van de keuze van een test met een optimale voorspellende waarde, waarbij ook kostentechnische aspecten en de relatieve noodzaak tot aanwezigheid van moleculair biologische expertise zullen moeten worden meegenomen.

Materiaal

Verskillende types tumormateriaal kunnen tot acceptabele testprestaties leiden, inclusief (ingevroren) vers materiaal, materiaal in RNA-preserverende oplossingen (bijvoorbeeld RNA*later*), en formaline-gefixeerd, in paraffine ingebed weefsel (FFPE). Bij de keuze van het te onderzoeken tumormateriaal staat voorop dat de patholoog monsters/blokjes tracht te identificeren met een hoog tumorpercentage (minimum voor sequentie analyse bijvoorbeeld 20-30%, voor ARMS (Amplification Refractory Mutation System zoals Therascreen) 1%), liefst zonder necrose of ontsteking, al dan niet in combinatie met aanvullende verrijkingstechnieken zoals microdissectie.

Het hiertoe gebruikte weefsel is bij voorkeur afkomstig van de te behandelen metastase. Aangezien er echter een hoge mate van concordantie (96,4% (95%BI: 93,6-98,2%)) bestaat in mutatiestatus tussen primaire en levermetastasen [776](#), kan zowel weefsel van levermetastasen als van de primaire tumor worden getest. De mutatiestatus van lymfkliermetastasen komt opvallend vaak niet overeen met de mutatiestatus van andere lokalisaties, daarom dient *KRAS*-mutatieanalyse op lymfkliermetastasen vermeden te worden [310](#).

Laboratorium

Het laboratorium waar de bepalingen worden uitgevoerd en geïnterpreteerd dient te beschikken over adequate faciliteiten en voldoende moleculair biologische expertise, zoals vastgelegd in de kwaliteitsrichtlijn van de werkgroep moleculaire diagnostiek in de pathologie. Hiernaast moet de validiteit van de test worden gewaarborgd, en gemonitord middels deelname aan hiertoe geëigende rondzendingen, zoals aanbevolen door de [subcommissie kwaliteitsborging](#) (QC) en rondzending van de WMDP.

Verslaglegging vindt bij voorkeur plaats in een gestandaardiseerd formaat, met inachtneming van geaccepteerde internationale nomenclatuur van de aangetoonde mutaties, zoals onder andere eveneens aangegeven in de desbetreffende [richtlijn](#) van de WMDP. Hiervoor wordt momenteel een protocolmodule ontwikkeld, geïntegreerd in het landelijke PA-archief systeem ([PALGA](#)).

MSI-onderzoek

Uitgangsvraag

Wanneer dient een MSI analyse uitgevoerd te worden?

Aanbevelingen:

Moleculaire MSI analyse, MMR-IHC of een combinatie van MSI analyse met immuunhistochemie van MMR eiwitten, dient te worden uitgevoerd bij patiënten met colorectaal carcinoom zoals vastgelegd in de richtlijn [Erfelijke darmkanker](#).

MSI analyse dient te worden uitgevoerd in een laboratorium dat hiertoe is uitgerust en deelneemt aan kwaliteitsrondzendingen voor de betrokken test(en).

De werkgroep is van mening dat voor het rapporteren van de resultaten van een MSI analyse die op basis van de MIPA procedure door de patholoog is aangevraagd, standaard teksten gebruikt dienen te worden.

Literatuurbespreking:**Indicatiestelling**

Voor indicatiestelling ten behoeve van MSI-onderzoek in het kader van het Lynch syndroom, de zogenaamde MIPA ('indicaties voor MSI-onderzoek bij pathologisch onderzoek')-procedure, wordt verwezen naar de richtlijn [Erfelijke darmkanker](#)). De indicatie voor MSI-analyse, zoals deze door de patholoog gesteld kan worden, bij een nieuwe CRC-patiënt wordt hierin als volgt samengevat: Het is zinvol wanneer MSI-analyse door de patholoog wordt aangevraagd op nieuw gediagnosticeerde tumoren die voldoen aan één van de volgende criteria:

- CRC of endometriumcarcinoom onder de 50 jaar,
- tweede CRC onder de 70 jaar,
- CRC onder de 70 jaar met gelijktijdig of daaraan voorafgaand een andere met Lynch syndroom geassocieerde tumor (zoals maligniteit van de baarmoeder, de maag, de dunne darm, de galgallen, de alveesklier, de eierstokken, de hogere urinewegen, de hersenen en adenoom of carcinoom van de talgklieren). Zie ook de richtlijn [Erfelijke darmkanker](#).

Voor het aanvragen van MSI op basis van de familiegegevens en bij afwijkende (voor LS suspecte) MSI is verwijzing naar een klinisch geneticus geïndiceerd. In deze gevallen zal MSI-analyse over het algemeen worden geïnitieerd op basis van de Bethesda criteria [1283](#).

Methode

MSI-analyse geschiedt over het algemeen op FFPE-materiaal en een tumorpercentage van minimaal 50% wordt hierbij aangeraden. PCR wordt gebruikt om regionen die microsatellieten (waarvan de lengte bij MMR-deficiëntie ten gevolge van deletie of insertie kan variëren ten opzichte van normaal/kiembaan DNA) bevatten te amplificeren, welke vervolgens op grootte worden gescheiden. Het referentie ('Bethesda')-panel omvat vijf mononucleotide repeatmarkers (NR21, NR24, NR27, *BAT-25* en *BAT-26*) en drie dinucleotide loci (*D2S123*, *D5S346* en *D17S250*), maar andere informatieve loci zijn ook beschreven [368 954](#). Tumoren gelden als 'MSI-high' (MSI-H) als 2 of meer microsatelliet markers instabiliteit tonen, en als 'MSI-stable' (MSS) als er geen instabiliteit wordt gevonden. Immuunhistochemie om het verlies van MMR eiwit expressie (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) aan te tonen kan als vervangende of aanvullende techniek worden gebruikt om patiënten te screenen voor HNPCC [1162 1357](#). Het patroon van verlies van aankleuring van deze eiwitten kan worden gebruikt om gerichte kiembaan mutatie analyse in te zetten. Gezien de implicaties hiervan dient genetische counseling overwogen te worden alvorens MMR-immuunhistochemie van de tumor wordt ingezet. Daarnaast moet echter worden opgemerkt dat verlies van *MLH1* en *PMS2*-expressie ook kan betekenen dat er sprake is van sporadische *MLH1* promotor methylering, die kan worden aangetoond door hiervoor relevante assays.

De vraagst of MSI dan wel IHC-analyse de voorkeur geniet in de identificatie van Lynch-syndroompatiënten. Dit hangt onder meer af van beschikbaarheid van de tests, expertise en financiële overwegingen. Lindor vergeleek de waarde van MSI-analyse en IHC voor *MLH1* en *MSH2* in 1.144 patiënten [855](#). IHC had een sensitiviteit van 92,3% en een specificiteit van 100% voor MSI, en als alleenstaande techniek voor de identificatie van mutatiecarriers een sensitiviteit van 81,8% en een specificiteit van 93,9% vs. 90,0% en 93,9% voor alleenstaande MSI-analyse. Pinol vond waarden van 81,8% en 98% versus 81,8% en 98,2% [1042](#). Lagerstedt en Robinson daarentegen vonden MMR mutaties in 5 van 17 MSI-negatieve families die voldeden aan de Amsterdam criteria en in 1 van 30 families die niet voldeden aan de Amsterdam criteria [1087](#). IHC identificeerde echter MMR-eiwitexpressieverlies in 3 van 5 van deze gevallen, maar had enkele MSI-positieve gevallen gemist, vooral in het geval van missense

mutaties. De voorkeur geniet daarom een gecombineerde benadering van MSI-analyse in combinatie met IHC van MMR-eiwitten. Overwogen kan worden om alleen IHC te verrichten in geval van kleine bipten of bij tumoren met een relatief laag tumorcelpercentage, zoals ook aangegeven in de richtlijn [Erfelijke darmkanker](#).

Voor iedere tumor die voldoet aan de selectiecriteria voor MSI-analyse is deze benadering geïndiceerd. Er kan een indicatie bestaan voor analyse van MSI van meerdere tumoren van één patiënt of van tumoren bij verschillende familieleden, ook wanneer een eerdere tumor geen MSI vertoonde. In deze richtlijn is ook de indicatiestelling voor onderzoek van hypermethylering van de MLH1-promoter, eventueel in combinatie met BRAF-mutatatieanalyse, vastgelegd.

Laboratorium

Het laboratorium waar de bepalingen worden uitgevoerd en geïnterpreteerd dient te beschikken over adequate faciliteiten en voldoende moleculair biologische expertise, zoals vastgelegd in de kwaliteitsrichtlijn van de werkgroep moleculaire diagnostiek in de pathologie. Hiernaast moet de validiteit van de test worden gewaarborgd, en gemonitord middels deelname aan hiertoe geëigende rondzendingen, zoals aanbevolen door de subcommissie kwaliteitsborging (QC) en rondzending van de WMDP. Verslaglegging vindt bij voorkeur plaats in standaardformuleringen zoals zijn vastgelegd in de richtlijn [Erfelijke darmkanker](#). Tevens verdient (op termijn) vastlegging van de gegevens in een protocolmodule overweging, zoals geïntegreerd in het landelijke PA-archief systeem ([PALGA](#)).

Pathologie van leverresecties

Uitgangsvraag

Wat zijn de minimale eisen aan het pathologieverslag van leverresecties?

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd gebruik te maken van een standaardverslag (in ontwikkeling).

Het pathologieverslag van leverresecties dient informatie te bevatten over ten minste de volgende kenmerken:

Macroscopie

- Aantal metastasen
- Maximale tumordiameter
- Afstand tot het dichtstbijzijnde resectievlak
- (Tumor)perforatie door het kapsel

Microscopie

- Histologische typering van de tumor
- Resectieranden

Optioneel

- Lymfatische invasie
- Galganginvasie
- Vasculaire invasie
- Mogelijke tumor response

Literatuurbespreking:

In toenemende mate wordt leverchirurgie verricht voor metastasen van het colorectaal carcinoom. Ten behoeve van de evaluatie van de preoperatieve imaging en het inschatten van de prognose van de patiënt is histologisch onderzoek van het resectiepreparaat noodzakelijk.

De prognose van een patiënt na metastasectomie hangt in belangrijke mate af van de bereikte

resectiemarge. Patiënten met een positieve resectiemarge hebben vaker een slechtere uitkomst. In een meta-analyse van 18 studies met 4.821 patiënten blijkt dat een marge van meer dan 1 cm beter is dan een marge van minder dan 1 cm. Het is echter niet mogelijk om een minimale resectiemarge te definiëren op basis van de bestaande literatuur. Een recente moleculaire studie liet zien dat er op 0,4 cm van de tumor in de histologisch normale lever nog tumor-DNA kan worden aangetoond ¹⁴²⁷.

Verschiede methoden van intrahepatische uitbreiding van tumoren, zoals lymfatische invasie, perineurale groei, veneuze invasie, hebben in kleinere studies een prognostische waarde ⁷⁷⁷, echter grote studies en multivariate analyses ontbreken.

Er zijn verschillende methoden beschreven die therapierespons in levermetastasen beschrijven ⁷⁷⁷, echter ook in niet met chemotherapie behandelde tumoren komen necrose en fibrose voor. De reproduceerbaarheid is beperkt.

Overwegingen:

In diverse klinische prognostische modellen, waarvan de Fong-classificatie de bekendste is, worden de grootte en het aantal levermetastasen meegenomen als variabele, daarom dient dit in het verslag te worden aangegeven. Het is van belang om van alle aanwezige tumoren de afstand tot de resectierand aan te geven. Er is op dit moment nog niet voldoende bewijs om verplicht intrahepatische verspreiding en therapierespons te rapporteren.

Primaire behandeling coloncarcinoom

Uitgangsvraag

Welke primaire behandelopties voor het coloncarcinoom zijn beschikbaar?

Aanbevelingen:

Hoe de primaire behandeling van het coloncarcinoom er uit ziet is in de submodules te lezen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

T1 invasief carcinoom in poliep

Uitgangsvraag

Geeft aanvullende segmentele colonresectie een betere uitkomst in termen van recidief vrije en totale overleving bij patiënten die een endoscopische poliepectomie hebben ondergaan waarbij sprake bleek van een Tis/T1 coloncarcinoom?

Aanbevelingen:

Alleen poliepectomie volstaat bij radicale resectie (resectiemarge >1 mm) van een goed of matig gedifferentieerd T1 coloncarcinoom zonder (lymf)angio-invasie. In alle andere gevallen dient aanvullende chirurgische resectie te worden overwogen (resectiemarge ≤1 mm, en/of slecht gedifferentieerd, en/of (lymf)angio-invasie).

Bij een sessiele maligne poliep waarbij de resectiemarge niet te beoordelen is, of de poliep middels piecemeal resectie verwijderd is, dient een chirurgische resectie overwogen te worden.

Bij klinische verdenking op een maligne poliep - ten behoeve van eventuele aanvullende resectie indien geïndiceerd – dient de poliepectomie plaats distaal te worden gemarkeerd met een 2 tot 3-tal markeringen. Markeringen kunnen ook gebruikt worden voor het terugvinden van het litteken voor controle op residu of lokaal recidief.

Bij aanvullende chirurgie dient een formele oncologische colonresectie te worden verricht met adequate mesocolische lymfadenectomie.

Aanvullende chirurgische resectie na endoscopische verwijdering van een maligne poliep moet altijd een gewogen beslissing zijn vanwege het relatieve hoge 'number needed to treat', waarbij de patiënt volledig geïnformeerd dient te zijn over het mogelijk oncologische voordeel enerzijds en de kans op complicaties anderzijds.

Bij endoscopische verwijdering van een maligne poliep dient stadiëring en follow-up plaats te vinden conform de adviezen voor T1 coloncarcinoom. Endoscopische follow-up van het poliepectomie litteken wordt aanbevolen na 3 en vervolgens na 6 maanden ter beoordeling van de lokale radicaliteit. Daarna is de follow-up conform de Nederlandse richtlijn [Coloscopie Surveillance](#).

Literatuurbespreking:

Met de introductie van een landelijk bevolkingsonderzoek colorectaal carcinoom (CRC) zal het coloncarcinoom vaker in een vroeger stadium gedetecteerd worden [622](#) [623](#). Dit zal leiden tot een grotere rol voor maag-darm-leverartsen in de lokale behandeling van vroege tumoren. Echter, de kans op een incomplete lokale resectie en de onmogelijkheid om lokale lymfklieren te verwijderen beperken de applicatie van minimale invasieve technieken zoals poliepectomie, endoscopische mucosale resectie (EMR) en endoscopische submucosale dissectie (ESD) voor T1 coloncarcinomen. In de literatuur varieert het percentage van voorkomen van lokale lymfekliermetastasen bij een T1 coloncarcinoom in verschillende case-series van 8-14% [654](#) [1082](#) [1259](#). Daarmee is de kans groot dat chirurgische (segment) resectie van het colon geen therapeutische bijdrage levert, terwijl dit wel geassocieerd is met morbiditeit en zelfs mortaliteit. Om deze reden is het belangrijk om een weloverwogen keuze voor de behandeling van maligne poliepen te maken.

Risicostratificatie en indicatie voor segmentele resectie

De vraag wat de prognostische factoren zijn voor het bepalen van de meest effectieve curatieve behandeling voor patiënten met een maligne poliep kan met de huidige ter beschikking staande literatuur niet beantwoord worden. Dit komt doordat veel van de literatuur zich richt op het identificeren van de ongunstige prognostische kenmerken in plaats van zich te richten op de lange termijn resultaten met betrekking tot dergelijke prognostische kenmerken of welk type van behandeling het beste is voor patiënten met specifieke ongunstige kenmerken.

Er zijn een aantal observationele studies die suggereren dat poliepectomie gevolgd door follow-up misschien veilig is voor patiënten met een laag-risico T1 CRC, maar niet voor patiënten met een hoog-risico T1 CRC.

De resultaten van één review van observationele studies en vijf observationele studies (allemaal met methodologische beperkingen) worden hieronder vermeld. Alle studies worden beschouwd als zeer laag van kwaliteit. De reden hiervoor is het feit dat er geen heldere criteria voor de verschillende behandelingsgroepen werden toegepast, er werd niet voldoende gecorrigeerd voor confounding en er waren geen gegevens over de volledigheid van de follow-up.

In 2012 hebben Di Gregorio en co-workers een review uitgevoerd op de beschikbare literatuur over de uitkomst van laag- en hoogrisico maligne colorectale poliepen ⁵⁰³. Een uitgangsvraag was echter niet geformuleerd en er werd geen kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde observationele studies uitgevoerd. In de review werden hoogrisico maligne poliepen gedefinieerd door de aanwezigheid van ten minste één van de volgende histologische kenmerken: positieve resectierand, slecht gedifferentieerd adenocarcinoom, lymf-/angio invasie, en tumor budding. Als geen van deze kenmerken aanwezig was, werden maligne poliepen geïnccludeerd als laagrisico. Van de 345 patiënten met een laagrisico maligne poliep, ondergingen er 53 een operatie na de poliepectomie. In één van de 53 chirurgische preparaten werd een residu gerapporteerd. Eén van de 345 laagrisico patiënten overleed als gevolg van de kanker. Er waren in totaal 471 patiënten met een hoogrisico maligne poliep, 335 van hen ondergingen een operatie. In 49 van de 335 (15%) chirurgische preparaten, werd een residu gerapporteerd; 23/471 (5%) patiënten overleden als gevolg van de kanker ⁵⁰³,

Benizri maakte een retrospectieve case series van 64 patiënten met T1 CRC bij wie resectie (door laparotomie of laparoscopie) en regionale lymfadenectomie werd uitgevoerd nadat analyse van het preparaat van de poliepectomie ten minste één van de volgende nadelige criteria uitwees: tumorvrije resectiemarge ≤ 1 mm, slecht gedifferentieerd carcinoom (graad III), lymf-/angioinvasie, submucosale SM II-III betrokkenheid, tumor budding, (de aanwezigheid van afzonderlijke cellen en kleine clusters van tumorcellen aan de rand van het invasieve carcinoom), sessiele morfologie of piecemeal resectie. Het voorkomen van rest adenocarcinoom en/of lymfkliermetastase was 7/64 (11%) in deze groep ³³⁸.

Butte rapporteerde in een retrospectieve case series van 143 opeenvolgende patiënten met T1 CRC die poliepectomie gevolgd door colectomie ondergingen ⁴⁰⁴. Bij colectomie werd invasieve rest carcinoom gevonden bij 13% van de patiënten lokaal rest tumor bij 11% en lymfkliermetastasen bij 7%). Bij positieve of onbekende resectiemarges, was het percentage rest carcinoom in de darmwand 16% vs. 0% bij een negatieve resectiemarge. Na een mediane follow-up periode van 63 maanden werden geen recidieven geïdentificeerd.

Kim volgde retrospectief een case serie van 65 patiënten met submucosale CRC die allen ofwel EMR (Endoscopische Mucosale Resectie) of ESD (Endoscopische Submucosale Resectie) hadden ondergaan ⁷⁶⁴. De overleving werd niet gerapporteerd. De kans op recidief (dat wil zeggen lokaal recidief en/of recidief op afstand) was 7/65 (3/7 ondergingen een colectomie en 4/7 alleen een poliepectomie). Van de zeven patiënten die een recidief hadden, hadden vijf een hoogrisico maligne poliep en twee een laagrisico maligne poliep. Het totale aantal hoogrisico en laagrisico maligne poliepen in het onderzoek is onduidelijk.

Meining beschreef 390 patiënten met T1 CRC: 141 patiënten hadden poliepectomie en chirurgische verwijdering van T1 CRC (groep A) en 249 hadden alleen poliepectomie (groep B) ⁹¹⁰. Keuze voor wel of geen operatie was gebaseerd op risicopatronen, de persoonlijke wensen van de patiënt en de performance status van de patiënt. Zowel patiënten met laagrisico als hoogrisico maligne poliepen werden geïnccludeerd in beide groepen. Een ongunstige uitkomst werd gedefinieerd als locoregionale recidief kanker, metastasen op afstand, lymfkliermetastase of CRC gerelateerd overlijden.

In de groep waarbij enkel poliepectomie werd uitgevoerd, werd een ongunstige uitkomst waargenomen bij 17/249 (7%) patiënten. Een ongunstige uitkomst werd gezien bij 20% van de patiënten met een incomplete

resectie versus 4% in het geval van volledige resectie; patiënten met een slecht gedifferentieerde tumor hadden een ongunstige uitkomst in 43% van de gevallen versus 6% bij patiënten met een goed of matig gedifferentieerd carcinoom en 44% van de tumoren met lymf-/angioinvasie had een ongunstige uitkomst versus 5% in de tumoren zonder lymf-/angioinvasie.

Oka rapporteerde een multicenter retrospectieve case serie van 792 patiënten met submucosale CRC die na endoscopische resectie alleen controle kregen ⁹⁹². Het recidiefpercentage was 2,3% (18/792) (lokaal recidief: 11 gevallen en metastasen in 13 gevallen). De associatie tussen histopathologische kenmerken bij poliepectomie en recidief werd geëvalueerd aan de hand van een multivariate logistische regressie-analyse: lymfatische invasie was significant geassocieerd met recidief na endoscopische resectie (OR: 6,36; 95%BI: 1,46-27,79). Er moet echter wel genoemd worden dat deze analyse slechts gebaseerd was op 387 gevallen omdat de histopathologische gegevens ontbraken bij 49% van de specimen.

Radicaliteit van de poliepectomie

Het initiële uitgangspunt in de besluitvorming vormt de radicaliteit van de endoscopische resectie gezien het risico op lokaal recidief, lymfkliermetastase en CRC gerelateerd overlijden ^{654 502}. Indien de maligne poliep endoscopisch niet radicaal verwijderd kan worden moet aanvullende behandeling plaatsvinden (oncologische chirurgische resectie).

Histologische kenmerken

Van de beperkte studies die gevonden zijn nemen de meeste een set van markers mee om de maligne poliep in te delen in een hoog risico en een laag risico poliep. In weinig studies is gecorrigeerd voor confounders.

Hoog risico maligne poliepen zijn poliepen waarin ten minste 1 risico factor aanwezig is (positieve resectiemarge en/of slechte differentiatie en/of angio-invasie). De kans op een slechte uitkomst is significant hoger in deze groep:

- 9,2% kans op recidief carcinoom,
- 11,2% kans op lymfkliermetastasen,
- 7,1% kans op hematogene metastasen,
- 7,2% kans op CRC gerelateerd overlijden.

Positieve resectiemarge; definitie

In een review van Hassan werd een positieve resectiemarge significant vaker gezien bij sessiele maligne poliepen vergeleken met gesteelde maligne poliepen (25/44 vs. 34/182, $p < 0,001$) (8). De vraag is echter wat een veilige resectiemarge is. Benizri noemt de excisie adequaat wanneer de tumorvrije afstand tot de resectiemarge > 1 mm is ³³⁷. De Australische richtlijn gebruikt een marge van 1 tot 2 mm. Ueno liet zien dat in 36 tumoren met een tumorvrije resectie, waarvan 19 < 1 mm, er geen residu-tumor werd gevonden bij de chirurgische resectie ¹²⁵⁹. Bij de 32 tumoren met een tumorvrije resectie (waarvan 14 < 1 mm) bij poliepectomie die alleen vervolgd werden trad tijdens follow-up van gemiddeld 41 maanden geen intramuraal lokaal recidief op. Hoewel er op basis van de literatuur geen goede wetenschappelijke onderbouwing is voor een bepaalde afkapwaarde, is besloten voor deze richtlijn de gangbare definitie van irradicaliteit als een resectiemarge ≤ 1 mm te hanteren.

Differentiatiegraad en kans op slechte uitkomst

Slechte differentiatie is geassocieerd met lymfkliermetastasen, hematogene metastasen en CRC geassocieerd overlijden ^{623 503}. Wat betreft de lymfkliermetastasen in relatie tot differentiatiegraad is het niet duidelijk in welk percentage het gaat om lymfkliermetastasen ten tijde van de diagnose (beoordeling na de chirurgische resectie) of lymfkliermetastasen tijdens follow-up.

Lymf-/angioinvasie

In de review van Di Gregorio is angio-invasie geassocieerd met restcarcinoom, recidief carcinoom, lymfkliermetastasen, hematogene metastasen en CRC gerelateerd overlijden ⁵⁰³. In de review van Hassan is angio-invasie alleen geassocieerd met lymfkliermetastasen ⁶⁵⁴. Lymf-invasie wordt in beide reviews niet als aparte risicofactor in de gepoolde analyse meegenomen. In de tekst van Di Gregorio wordt angio-invasie en lymf/angio-invasie door elkaar gebruikt. Het bepalen van angio-invasie en lymf-invasie door de patholoog is niet eenvoudig, en in geval van twijfel over lymf/angio-invasieve groei kan het nodig zijn om aanvullend immunohistochemisch onderzoek te verrichten. Immunohistochemische markers kunnen tevens worden gebruikt om het onderscheid te maken tussen lymf- dan wel angio-invasie. Dit

laatste lijkt echter vooralsnog niet routinematig geïndiceerd, gezien het gebrek aan bewijs voor de noodzaak hiertoe in bovengenoemde studies.

Maligne poliep morfologie

De ASGE richtlijn van 2005 maakt duidelijk onderscheid tussen gesteelde en sessiele maligne poliepen ⁴⁷⁰. De kans op lokaal recidief of lymfkliermetastasen van een T1 carcinoom in een gesteelde maligne poliep zonder risico factoren en radicaal verwijderd is heel laag, namelijk 0,3%; voor een sessiele maligne poliep zonder risico factoren en compleet verwijderd bedraagt dit risico echter 5% ⁴⁷⁰. Ook in de review van Hassan hebben patiënten met sessiele maligne poliepen significant vaker restcarcinoom, lokaal recidief, hematogene metastasen en CRC gerelateerd overlijden dan patiënten met gesteelde poliepen (8). Het is onbekend of sessiele maligne poliepen een hogere kans op lymfkliermetastasen hebben ten tijde van de diagnose dan gesteelde maligne poliepen, wat wel gesuggereerd wordt ⁴⁷⁰. De slechtere uitkomst kan ook goed verklaard worden door incomplete endoscopische resecties. Een recente prospectieve studie laat zien dat 10% van alle poliepectomieën van sessiele maligne poliepen (5-20 mm) irradicaal verwijderd waren, terwijl de endoscopist de poliepectomie als radicaal had beoordeeld ¹⁰⁴⁵. Chirurgische resectie moet daarom overwogen worden voor sessiele maligne poliepen waarbij de resectiemarge niet goed beoordeeld kan worden. Ook voor sessiele maligne poliepen die piecemeal verwijderd zijn, en waarbij de marge dus niet betrouwbaar beoordeeld kan worden, is er mogelijk een indicatie voor chirurgische resectie in afwezigheid van andere risico factoren.

Surveillance na poliepectomie van een T1 coloncarcinoom

Na verwijdering van een maligne poliep (T1 coloncarcinoom) wordt in de Engelse richtlijn een surveillance colonoscopie na 3 maanden en vervolgens na 6 maanden geadviseerd ter controle van de radicaliteit van de poliepectomie (3). Dit lijkt een veilige aanbeveling. Na 9 maanden kunnen patiënten vervolgd worden volgens het surveillance interval zoals geadviseerd in de Nederlandse richtlijn [Coloscopie Surveillance](#) (NVMDL 2013).

Omdat het litteken van de poliepectomie niet altijd meer te herkennen is wordt geadviseerd de poliepectomieplaats te markeren met een tatoeage, 2 cm distaal van de poliep of het litteken met een 2 tot 3-tal markeringen.

Conclusies:

Er is geen bewijs om het effect van poliepectomie gevolgd door surveillance en poliepectomie gevolgd door (segment) resectie van het colon in patiënten met een T1 coloncarcinoom te vergelijken met betrekking tot algehele overleving, progressie-vrije overleving of kwaliteit van leven.

Niveau: Zeer laag

Er is bewijs van lage kwaliteit dat een aantal histologische kenmerken geassocieerd zijn met het optreden van een ongunstige uitkomst (lokaal recidief kanker, lymfkliermetastasen, afstand metastasen, CRC gerelateerd overlijden). Deze kenmerken bestaan uit; positieve resectiemarge, slechte differentiatie, lymf-invasieve groei, angio-invasieve groei.

Niveau: Laag

Overwegingen:

Voor hoog risico maligne colonpoliepen moet het oncologische voordeel van een aanvullende colonresectie altijd afgewogen worden tegen de kans op morbiditeit en eventueel zelfs mortaliteit. In deze afweging moeten de leeftijd, de locatie van de tumor, de comorbiditeit van de patiënt en de wens van de patiënt meegenomen worden. Alle patiënten dienen besproken te worden op het MDO.

Laparoscopische chirurgie

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten wordt laparoscopische chirurgie geadviseerd?

Aanbevelingen:

Laparoscopische chirurgie kan veilig worden toegepast voor zowel het colon als rectumcarcinoom bij adequate patiënt selectie, voldoende expertise, en adequate beeldapparatuur en instrumentarium.

Aangezien de leercurve van laparoscopische chirurgie lang is, dient de chirurg adequaat getraind te zijn alvorens zelfstandig dit soort chirurgie uit te oefenen. Elk ziekenhuis dient aan minimumeisen te voldoen, zoals vastgesteld door de beroepsvereniging, om minimaal invasieve colorectale resecties veilig te kunnen uitvoeren.

Het besluit tot eventuele conversie dient bij voorkeur vroeg in de procedure te worden genomen, aangezien reactieve conversie geassocieerd lijkt met een slechtere uitkomst.

Laparoscopische resectie van een colorectaal carcinoom wordt geadviseerd als alternatief voor de open procedure indien beide technieken voor een patiënt geschikt geacht worden. De keuze voor een open of laparoscopische resectie moet een gezamenlijk besluit van patiënt en chirurg zijn na bespreking van de voor- en nadelen van beide technieken en de ervaring van de chirurg.

Literatuurbespreking:

Sinds de eerste beschrijving van de laparoscopische colonresectie [703](#), heeft de minimaal invasieve benadering een hoge vlucht genomen in de colorectale chirurgie. In 2011 werd in Nederland 42% van de patiënten met een coloncarcinoom laparoscopisch geopereerd en 45% van de patiënten met een rectumcarcinoom (www.clinicalaudit.nl). Laparoscopie is onderdeel geworden van de dagelijkse klinische praktijk, hoewel de mate van toepassing nog sterk verschilt tussen de Nederlandse ziekenhuizen. Ondanks toenemende expertise is niet elke patiënt geschikt voor minimaal invasieve chirurgie waarbij voorafgaande abdominale chirurgie en lokaal vergevorderde tumoren (relatieve) contra-indicaties vormen.

Vele individuele studies lieten de klassieke voordelen van de laparoscopische techniek zien [810](#) [1145](#) [1198](#), zoals minder postoperatieve pijn, minder peroperatief bloedverlies, een sneller herstel van darmfunctie en een kortere ziekenhuisopname. Gegevens uit de Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA) bevestigen het snellere postoperatieve herstel zoals in gerandomiseerde studies aangetoond, en suggereren daarnaast een lagere postoperatieve morbiditeit en mortaliteit in het voordeel van de laparoscopische techniek voor zowel het colon als het rectumcarcinoom, ook na case mix correctie [788](#). De klassieke nadelen van de laparoscopische techniek zoals langere operatieduur en hogere kosten moeten in het perspectief van korte- en lange termijns voordelen worden gezien. Recente vergelijkende cohort series rapporteren zelfs minder kosten voor laparoscopie in vergelijking met open resectie door reductie in opnameduur [1263](#) [463](#). Lange tijd werd de laparoscopische techniek voor de behandeling van het colorectaal carcinoom voornamelijk in trialverband toegepast [463](#) [450](#) [1290](#). De oncologische veiligheid van laparoscopische resectie voor het coloncarcinoom is inmiddels algemeen aanvaard, en wordt verder onderbouwd voor het rectumcarcinoom [833](#).

Korte termijn resultaten

In een systematische review van Reza werd een review van goede kwaliteit uit 2000 van Vardaluki geüpdatet met 12 RCT's [1080](#) [1286](#). Laparoscopische chirurgie resulteerde in vergelijking met open chirurgie in verminderd bloedverlies (+/- 70 ml, significant verschil in 5 van de 6 studies), vermindering van de pijn (5% vs. 6%, $p < 0,05$ gebaseerd op 1 studie), eerder herstel van de darmfunctie en vroegere terugkeer naar een normaal dieet. Ziekenhuisverblijf was meer dan twee dagen korter na laparoscopische chirurgie. Er werd geen verschil in incidentie gevonden voor het optreden van complicaties of postoperatieve mortaliteit. De operatieduur was significant langer bij laparoscopische chirurgie (>30-60 min, in alle 7 studies die hier resultaten voor presenteerden).

In een Cochrane review uit 2006 werden 80 studies geïdentificeerd met betrekking tot het rectumcarcinoom, waarvan 48 studies (samen 4.224 patiënten) voldeden aan de inclusiecriteria [390](#). Drie RCT's werden gevonden, 12 cohort studies, 5 patiënt-controle onderzoeken, en 28 klinische series. Laparoscopische totale mesorectale excisie (LTME) resulteert in minder bloedverlies (80 ml, $p < 0,05$; 2 studies), snellere terugkeer naar een normaal dieet, minder pijn, minder gebruik van narcotische middelen en minder immunologische reacties. Het lijkt waarschijnlijk dat LTME is geassocieerd met een langere operatietijd en hogere kosten. Er werden geen significante verschillen gevonden wat betreft mortaliteit, morbiditeit, en naadlekkage. Resultaten voor kwaliteit van leven werden niet gerapporteerd. Twee recente RCT's, de LAFA studie (coloncarcinoom) en COREAN studie (rectumcarcinoom), die na de genoemde reviews zijn gepubliceerd bevestigen de korte- termijnvoordelen van laparoscopie [737](#) [1302](#).

Lange termijn resultaten

Met betrekking tot totale overlevingskans op lokaal recidief en afstandsmetastasen kwam uit een Cochrane review van twaalf studies geen significant verschil tussen laparoscopische en open chirurgie, zowel voor

colon- als rectumcarcinoom [804](#). Er waren echter methodologische beperkingen voor wat betreft heterogeniteit van de follow-up periode en ontbrekende actuariële overleving in 5 van de 9 relevante studie met exclusie van patiënten die 'lost to follow-up' waren. Het is niet duidelijk hoe deze factoren de resultaten van de meta-analyse hebben beïnvloed.

Een vergelijkbare kans op lokaal recidief werd zowel voor coloncarcinoom (4 studies; OR 0,84 (0,47-1,52)) als rectumcarcinoom gevonden (4 studies; OR 0,81 (0,45-1,43)). Ook de kans op afstandsmetastasen was niet statistisch significant verschillend tussen laparoscopische en open resectie voor zowel colon- (OR 1,01 (0,76-1,34)) als rectumcarcinoom (OR 0,82 (0,55-1,22)). Met betrekking tot het percentage totale tumor recidieven, resulteerde kwantitatieve analyse van zeven studies in een gepoolde (niet significante) RR van 0,92 (95%BI: 0,74-1,14) [299](#) [439](#) [460](#) [732](#) [809](#) [832](#) [1198](#).

Voor zowel kankerspecifieke (8 studies; OR 0,84 (0,76-1,06)) als totale overleving (9 studies; OR 0,84 (0,70-1,00)) werd geen verschil gevonden tussen laparoscopische en open chirurgie.

Voor wat betreft littekenbreuken werd geen statistisch significant verschil gevonden (2 studies; 8% vs. 11%; OR 0,72 (0,38-1,37)), evenals voor re-operaties gerelateerd aan intraperitoneale adhesies (1 studie: 1,1% vs. 2,5%; OR 0,42 (0,08-2,18)). De data van de Nederlandse LAFA studie laten een significant lager percentage littekenbreuken en adhesie gerelateerde dunne darmobstructie zien.

Stadiëring

Er werden 2 RCT's geïdentificeerd waarin een subgroep analyse werd gepresenteerd voor het stadium van kanker en totale overleving [450](#) [845](#). Beide studies rapporteerden geen statistisch significant verschil voor overleving voor patiënten die laparoscopische chirurgie ondergingen in vergelijking met open chirurgie voor de stadia I, II of III.

Conversie

Subgroepenanalyses van RCT's suggereerden een negatieve uitkomst voor patiënten die conversie ondergingen naar open chirurgie [460](#) [601](#) [733](#), bestaande uit meer bloedverlies, langere operatieduur, langere opnameduur en een hoger risico op tumorrecidieven zonder effect op overleving. Methodologische beperkingen van deze analyses zijn vergelijking met een geplande laparoscopische operatie in plaats van met een open operatie, en het eventuele leercurve-effect in oudere studies, ondanks een vastgestelde minimaal vereiste ervaring voor deelname.

Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen een preventieve (vroeg) conversie en een reactieve (late) conversie [1346](#). De preventieve conversie kan beschouwd worden als een 'diagnostische' laparoscopie gevolgd door een open resectie en lijkt geen negatief effect op de uitkomst te hebben. Reactieve conversie volgend op een complicatie zoals bloeding of darmletsel, is echter wel geassocieerd met een slechtere uitkomst.

Conversiepercentages in de DSCA 2010 waren 15% en 13% voor respectievelijk colon- en rectumcarcinoom. Vergelijking van 446 geconverteerde laparoscopische resecties met 4.287 open resecties liet een nagenoeg identieke uitkomst zien zonder significante verschillen voor ligduur (OR 1,09; 0,86-1,39), complicaties (OR 1,05; 0,84-1,31), re-interventies (OR 0,78; 0,58-1,05), irradicaliteit (OR 1,30; 0,76-2,23), lymfklier aantal (OR 0,90; 0,70-1,16) en mortaliteit (OR 1,09; 0,66-1,80) (10).

Conclusies:

Laparoscopische colorectale chirurgie is in vergelijking met open chirurgie significant geassocieerd met een:

- langere operatietijd (30 tot 60 min)
- sneller herstel van de darmfunctie
- snellere terugkeer naar normaal dieet
- kortere opnameduur (>2 dagen).

Niveau 1: A1 Vardaluki 2005 [1286](#); Reza 2006 [1080](#); A2 Breukink 2006 [390](#)

Er lijkt minder postoperatieve pijn (5 vs. 6%, $p < 0,05$) te zijn na laparoscopische chirurgie in vergelijking met open chirurgie.

Niveau 3: A2 Leung 2004 [845](#)

Er is geen significant verschil in overleving en ziektevrije overleving tussen laparoscopische chirurgie en open chirurgie voor zowel het coloncarcinoom als het rectumcarcinoom.

Niveau 1: A1 Vardaluki 2005 [1286](#); Reza 2006 [1080](#); Kuhry 2008 [804](#)

De uitkomst van geconverteerde patiënten lijkt vergelijkbaar met die van primair open geopereerde

patiënten op populatieniveau.

Niveau 3: C Kolfshoten 2012 [788](#)

Reactieve (late) conversie is, in tegenstelling tot preventieve (vroeg) conversie, geassocieerd met een slechtere uitkomst.

Niveau 3: C Yang 2010 [1346](#)

Overwegingen:

Kortere opnameduur

Ten aanzien van de kortere opnameduur bij laparoscopische colorectale chirurgie dient te worden opgemerkt dat in de bovenvermelde RCT's in alle gevallen sprake was van standaard perioperatieve zorg. De eveneens kortere opnameduur bij enhanced recovery programma's en het additionele effect van minimaal invasieve chirurgie wordt elders in deze richtlijn besproken (zie module [peri-operatieve zorg](#)). De LAFA studie heeft evenwel aangetoond dat toepassing van de laparoscopische techniek een belangrijker aandeel in een kortere totale hospitalisatie heeft dan Enhanced Recovery programma's [1302](#).

Leercurve en implementatie

De laparoscopische techniek voor colorectale resecties is een moeilijke techniek. Chirurgen die deze techniek willen toepassen hebben een duidelijke leercurve die in de literatuur tussen de 30 tot 100 ingrepen beschreven wordt. Tekkis berekende voor het doorlopen van de leercurve van de individuele chirurg tenminste 50 procedures voor de laparoscopische behandeling van het coloncarcinoom [1228](#). Dit getal zal waarschijnlijk hoger liggen voor de laparoscopische behandeling van het rectumcarcinoom. De resultaten van de DSCA hebben laten zien dat de introductie van de laparoscopische techniek voor het colorectaal carcinoom in Nederland veilig is verlopen. Continue evaluatie van de resultaten met terugkoppelingsinformatie in een landelijke audit lijkt essentieel voor kwaliteitsborging.

De oudere patiënt met comorbiditeit

In de RCT's is in het algemeen een selectie opgetreden van relatief laag risico-patiënten. Op basis van case-matched vergelijkende studies lijkt juist laparoscopische resectie van voordeel voor hoog risico patiënten [904](#) [462](#). Dit zou kunnen verklaren dat er op populatieniveau wel een postoperatieve mortaliteitsreductie wordt gevonden na case-mix correctie, in tegenstelling tot de RCT's [788](#).

Peri-operatieve zorg

Uitgangsvraag

Is toepassing van een enhanced recovery after surgery (ERAS) programma doelmatig bij laparoscopische resectie of open resectie van een colorectaal carcinoom?

Aanbevelingen:

Een ERAS-programma dient te worden toegepast voor optimale perioperatieve zorg bij electieve colorectale resecties.

Literatuurbespreking:

Het is algemeen aanvaard dat optimalisering van de peri-operatieve zorg cruciaal is voor de uitkomst van zorg. Dit concept is vormgegeven binnen de ERAS programma's. Binnen ERAS is de peri-operatieve zorg gestandaardiseerd op 20 items, met als doel een versneld herstel en vermindering van complicaties. Vermindering van de stress respons, vroeg herstel van de darmfunctie en het behoud van de immunologische functie liggen ten grondslag aan het versnelde herstel zoals dit gezien wordt na minimaal invasieve chirurgie in combinatie met ERAS [1267](#) [1289](#). Binnen ERAS worden er duidelijke streefdoelen (ontslagcriteria) gedefinieerd die postoperatief bereikt dienen te worden.

In deze module wordt ingegaan op de direct perioperatieve zorg zoals dit in ERAS programma's is omschreven. Voor een optimale voorbereiding in de poliklinische aanloop tot een electieve colorectale resectie en de poliklinische nazorg wordt verwezen naar de module [ondersteunende zorg](#), waarin onder andere aandacht besteed wordt aan het optimaliseren van de pre-operatieve voedingstoestand.

Er is al veel aandacht geweest voor implementatie van ERAS binnen de electieve colorectale chirurgie in Nederland. Een doorbraak project tussen 2005 en 2009 in 33 ziekenhuizen liet een significante daling van de opnameduur zien van 9 naar 6 dagen [588](#).

Waarschijnlijk zijn niet alle items binnen ERAS even belangrijk voor de uitkomst. ERAS items die in multivariabele analyse onafhankelijk geassocieerd waren met een korter ziekenhuisverblijf in de LAFA studie waren normaal postoperatief dieet (HR 1,87 (1,46-2,38)) en vroege mobilisatie (HR 1,72 (1,34-2,20)) (9). In het Nederlandse doorbraakproject waren de elementen die van invloed waren op ziekenhuisverblijf het mobiliseren op dag 1, laxantia postoperatief en postoperatief stoppen van intraveneuze vochttoediening [588](#).

Engelse studies uit de groep van Rockall hebben laten zien dat type analgesie en geïndividualiseerd vochtbeleid cruciaal zijn [847](#). In een gerandomiseerde studie werden epidurale analgesie, spinale analgesie en PCA (patiënt controlled analgesia) vergeleken bij laparoscopische colorectale chirurgie [847](#). Functioneel herstel was significant sneller in de spinale analgesie en PCA groepen in vergelijking met de epidurale analgesie.

Door het achterwege laten van darmvoorbereiding en het continueren van water of koolhydraat verrijkte drank tot 2 uur voor de ingreep wordt uitdroging voorkómen. Geïndividualiseerd vochtbeleid tijdens de operatie en vermijden van overmatige NaCl infusie postoperatief bevordert het herstel van de darmfunctie [847](#).

In de literatuur is gezocht naar de effectiviteit van ERAS bij zowel open als laparoscopische colorectale chirurgie en de doelmatigheid hiervan.

Effectiviteit

Voor beoordeling van de effectiviteit van ERAS ten aanzien van ligduur, complicaties, heropnames, mortaliteit en kwaliteit van leven ten opzichte van conventionele peri-operatieve zorg zijn na selectie een Cochrane review uit 2011 en 6 nadien verschenen RCT's geïnccludeerd. De RCT van Vlug was een 4 armige studie die voor dit doel is opgesplitst in twee delen op basis van de chirurgische benadering (open / laparoscopisch) [1302](#). In [tabel 1](#) zijn de belangrijkste uitkomsten weergegeven.

Zowel de Cochrane review als de 6 RCT's vonden een significante reductie in postoperatief ziekenhuis verblijf met een reductie variërend tussen de 1 en 6 dagen. In 2 van de 3 RCT's waarin de patiënten laparoscopisch werden geopereerd bedroeg dit verschil 1 dag en in de derde RCT anderhalve dag. Met uitzondering van 2 RCT's werd een significante reductie gevonden in het totaal aantal complicaties. In de Cochrane review bleek dit significante verschil gebaseerd op een reductie van mineure complicaties (zoals wondinfectie), terwijl er geen verschil was in majeure complicaties (zoals naadlekkage). In geen van de studies werden significante verschillen gevonden voor het aantal heropnames of postoperatieve sterfte. Eén studie had als uitkomstmaat kwaliteit van leven, gemeten met de Short-Form 36 en Gastro-Intestinal Quality of Life Index (GIQLI) [1302](#). Op beide schalen was er op geen enkel meetpunt een significant verschil tussen de 4 groepen.

Doelmatigheid

Voor het vaststellen van de doelmatigheid van ERAS werd 1 economische evaluatie geïnccludeerd [1121](#). Dit betrof een prospectieve cohortstudie die vergeleken werd met een individueel gematchte historische controlegroep. Het betrof electieve open colonchirurgie. De kosten die in de evaluatie werden meegenomen waren gerelateerd aan programmaontwikkeling, voorlichtingsmateriaal, medicatie, verzorging, complicaties, heropnames en poliklinische kosten. Er werd geen sensitiviteitsanalyse uitgevoerd en het prijsjaar werd niet genoemd. De kosten werden helder uitgesplitst in eenheden van zorggebruik, kosten per unit zorggebruik en totale kosten van zorggebruik.

De totale kosten en de per patiënt kosten waren lager in de ERAS groep dan in de controlegroep. De per patiënt kosten van het ERAS programma waren NZ\$ 16.052,35 (ongeveer € 10.000,-) en van de controlegroep NZ\$ 22.929,74 (ongeveer € 14.500,-). De grootste verschillen werden gevonden in de kosten voor complicaties en intra-operatief- en postoperatief vloeistofgebruik.

Onder de gevonden RCT's waren er 2 die kosten hadden opgenomen, maar dit waren geen volledige economische evaluaties. In de studie van Ren waren de postoperatieve kosten per patiënt in de ERAS groep \$ 548,40 (±\$ 223,10) en \$ 804,00 (±\$ 288,70) in de controlegroep ($p < 0,001$) [1075](#), zonder verschil in preoperatieve en chirurgische kosten. In de studie van Vlug werd geen verschil in kosten gevonden tussen de 4 groepen (lap/ERAS vs. open/ERAS vs. lap/conventioneel vs. open/conventioneel) [1302](#).

Conclusies:

Toepassing van een ERAS programma voor electieve colorectale chirurgie leidt tot een vermindering van de duur van het postoperatief ziekenhuisverblijf na open chirurgie (0,9 tot 5,7 dagen).

Niveau 1: A1 Cochrane 2011; A2 Ren 2012 [1075](#); Vlug 2011 [1302](#)

Toepassing van een ERAS programma voor electieve colorectale chirurgie leidt tot een vermindering van de duur van het postoperatief ziekenhuisverblijf na laparoscopische chirurgie (1-1,5 dagen).

Niveau 2: A2 Vlug 2011 [1302](#); B Wang G 2012 [1313](#); Wang Q 2012 [1314](#)

Toepassing van een ERAS programma voor electieve colorectale chirurgie leidt tot een reductie van mineure complicaties, maar niet van majeure complicaties.

Niveau 1: A1 Cochrane 2011

Toepassing van een ERAS programma verhoogt het aantal heropnames niet.

Niveau 1: A1 Cochrane 2011, A2 Vlug 2011 [1302](#); B Yang 2012 [1347](#); Wang G 2012 [1313](#); Wang G 2011 [1314](#)

Er is geen verschil in postoperatieve mortaliteit tussen ERAS en conventionele peri-operatieve zorg.

Niveau 1: A1 Cochrane 2011, A2 Vlug 2011 [1302](#); B Yang 2012 [1347](#); Wang G 2012 [1313](#); Wang G 2011 [1426](#)

Er zijn aanwijzingen dat ERAS op middellange termijn kosteneffectief is door verminderd gebruik van middelen in de postoperatieve periode in vergelijking met conventionele peri-operatieve zorg.

Niveau 3: B Sammour 2010 [1122](#)

Overwegingen:

Samenstelling van het ERAS programma

Het is onduidelijk in hoeverre elk afzonderlijk item van het ERAS programma bijdraagt aan de verbeterde uitkomst van zorg. Ook waren in sommige studies enkele ERAS items reeds onderdeel geworden van de conventionele zorg. De samenstelling van het ERAS programma is ook in beweging. Een hoge thoracale epiduraal was initieel onderdeel van ERAS, maar wordt bij laparoscopische chirurgie in toenemende mate vervangen door PCA met opioïden. Daarnaast wordt in toenemende mate het gebruik van NSAID's vermeden vanwege mogelijk verhoogd risico op naadlekkage [403](#). Ook nieuwe items zijn onderwerp van studie zoals het effect van kauwgom en koffie op postoperatief herstel van de darmfunctie.

De toepasbaarheid van ERAS voor specifieke patiënten is niet goed onderzocht. Mogelijk zijn bepaalde elementen binnen ERAS voor een individuele patiënt niet haalbaar of misschien zelfs niet wenselijk. Hierbij valt te denken aan mogelijk ongunstige effecten van direct normale orale intake postoperatief na een omentumplastiek of multiviscerale resectie met hoge kans op gastroparese. Algemene streefdoelen binnen een ERAS programma kunnen voor de oudere fragiele patiënt niet haalbaar zijn en misschien zelfs contraproductief werken.

Naleving van ERAS

Het is belangrijk om aandacht te hebben voor de naleving van ERAS items. In de LAFA studie was deze naleving gemiddeld 75% [1302](#). Gebleken is dat de winst die gezien wordt na implementatie van een ERAS programma in de tijd verloren kan gaan. Daarom is het belangrijk na implementatie bij voortdurende naleving hiervan onder de aandacht te brengen en uitkomst van zorg te blijven monitoren.

Functioneel herstel versus ligduur

Tijd tot functioneel herstel is eigenlijk een beter eindpunt voor evaluatie van ERAS dan de duur van het postoperatief ziekenhuisverblijf. Hierbij wordt nagegaan op welk moment na de operatie de patiënt voldoet aan vooraf vastgestelde ontslagcriteria. In de Nederlandse studie van Vlug was er een verschil van 0,5 tot 1,5 dagen tussen het voldoen aan de ontslagcriteria en het daadwerkelijke ontslag [1302](#). Verwachtingen en andere patiëntgebonden factoren evenals cultureel maatschappelijke factoren kunnen verklaren dat de ligduur langer kan zijn dan de tijd tot functioneel herstel. Ook worden hiermee verschillen in ligduur in de literatuur verklaard.

Individuele aanpassingen in een ERAS programma kunnen worden overwogen voor hoog-risico groepen, zoals uitgebreide chirurgie (multiviscerale resectie/omentumplastiek) of de oudere, fragiele patiënt, hoewel geen data beschikbaar zijn over de toepasbaarheid en generaliseerbaarheid van ERAS voor specifieke subgroepen van patiënten.

Obstructief coloncarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van een stent of deviërend colostoma ten opzichte van acute resectie met of zonder primaire anastomose bij acute obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom?

Aanbevelingen:

Bij patiënten die zich presenteren met obstructieklachten meest waarschijnlijk op basis van een obstruerend coloncarcinoom wordt geadviseerd om een CT abdomen te verrichten om de uitgebreidheid van de primaire tumor en eventuele metastasen vast te stellen.

Bij een linkszijdig obstructief coloncarcinoom bij een patiënt zonder verhoogd operatierisico en curatieve intentie dient een acute resectie met eindstandig colostoma of acute resectie met anastomose en eventueel deviërend ileostoma te worden uitgevoerd.

Bij een linkszijdig obstructief coloncarcinoom kan een deviërend colostoma, bijvoorbeeld via een kleine dwarse incisie in de rechter bovenbuik, worden overwogen als overbrugging naar electieve resectie bij een verhoogd operatierisico.

Het gebruik van een stent als overbrugging naar electieve resectie dient te worden overwogen bij een verhoogd operatierisico indien dit technisch haalbaar lijkt en er de juiste expertise aanwezig is, daarbij het risico op perforatie met mogelijk oncologisch nadeel in acht nemend.

Bij een patiënt met een obstructief linkszijdig coloncarcinoom en uitgebreide metastasering met een beperkte levensverwachting dient plaatsing van een stent ter palliatie te worden overwogen. Indien een dergelijke patiënt nog kandidaat is voor systemische therapie lijkt een deviërend colostoma de voorkeur te hebben.

Literatuurbespreking:

Het obstructief coloncarcinoom, vooral indien linkszijdig gelokaliseerd, kent enkele belangrijke klinische dilemma's. Resectie in het acute stadium kan gepaard gaan met verhoogde morbiditeit en mortaliteit en een hoge kans op een stoma. Voor de introductie van de stent was een deviërend colostoma het alternatief voor acute resectie, maar met veel stomagerelateerde problemen. Na het aanleggen van een colostoma volgde later een electieve resectie met sluiten van het colostoma (2-stage) of resectie met nog in situ laten van het colostoma gevolgd door sluiten colostoma (3-stage).

De stent leek alle problemen van gecompliceerde acute chirurgie en multipole chirurgische procedures op te gaan lossen. De eerste retrospectieve cohort series waren veelbelovend [1320](#) [1239](#). Naar aanleiding hiervan werden in Nederland een 2-tal RCT's geïnitieerd: de Stent-in I (palliatieve setting) [1282](#) en Stent-in II studie (curatieve setting als 'bridge to surgery') [1281](#). In de Stent-in I zorgden stent gerelateerde complicaties, voornamelijk perforaties, voor voortijdig beëindiging van de inclusie. De Stent-in II studie werd gestopt vanwege een vermeend hogere morbiditeit in de stent arm. Voor wat betreft de oncologische uitkomst zijn er aanwijzingen voor een verhoogde kans op locoregional recidief en slechtere overleving na stenting (8). Er wordt gesuggereerd dat stent gerelateerde perforaties hier een belangrijke rol bij spelen.

In Nederland blijkt op basis van de meest recente registratie (2009-2011) in de [DSCA](#) (Dutch Surgical Colorectal Audit) acute resectie de meest toegepaste behandeling (79%) voor het linkszijdig obstructief coloncarcinoom; een stent werd in 13% en een deviërend stoma gevolgd door electieve resectie in 8% toegepast. De terughoudendheid met stent plaatsen is mogelijk gerelateerd aan de resultaten van de eerder genoemde Nederlandse studies.

De meerwaarde van een stent of deviërend colostoma ten opzichte van acute resectie met of zonder primaire anastomose bij acute obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom werd onderzocht in de literatuur. Het rechtszijdig obstructief coloncarcinoom is buiten beschouwing gelaten vanwege de zeer beperkte relevante literatuur die beschikbaar is.

Stent versus acute resectie

Er werden 7 RCT's gevonden die een stent met acute chirurgie vergeleken. Twee van de 7 RCT's includeerden uitsluitend patiënten in de curatieve setting, drie studies met het merendeel in de curatieve setting en 1 studie includeerde alleen palliatieve patiënten. Vier van de 7 RCT's werden vroegtijdig gestopt: meer naadlekkage na 1-stage acute resectie met anastomose en colonlavage [274](#), stentperforaties (n=2) en hoog percentage technisch falen van de stentplaatsing (53%) [1043](#), en hoog complicatie percentage in de stentgroep [1282](#) [1281](#). De studie van Sankararajay was een interimanalyse en werd alleen beschreven in een abstract [1123](#). Plaatsing van de stent was technisch succesvol bij 112 van de 155 patiënten (72%).

De studiekenmerken en peri procedurele uitkomsten (≤ 30 dagen) zijn in [tabel 1](#) weergegeven. De uitkomsten gedurende de langst beschikbare follow-up van de 7 RCT's waren zijn in [tabel 2](#) weergegeven.

Bij meta-analyse van de trials die stent met acute resectie vergeleken was het percentage definitief colostoma lager in de stent groep, maar niet statistisch significant (OR 0,70; 0,37-1,31). Voor wat betreft periprocedurele sterfte (waarbij in de stentgroepen ook de sterfte ten gevolge van electieve chirurgie werd meegeteld) werd geen verschil gezien tussen stent en acute chirurgie (OR 1,09; 0,43-2,72). Er werd geen meta-analyse gemaakt van de sterfte op langere termijn, omdat die verschillend werd gerapporteerd door de zes trials die hierover rapporteerden.

In een meta-analyse van acht van de negen trials werd er minder periprocedurele morbiditeit gezien in de stent groepen (OR) 0,45; 95%BI: 0,23-0,90). De morbiditeit op lange termijn werd in vier trials beschreven (vijf trials beschreven slechts de peri-procedurele morbiditeit). In een meta-analyse van trials die een stent met acute resectie vergeleken, van alle gegevens over morbiditeit, werd na de langst beschikbare follow-up geen verschil meer gezien in morbiditeit tussen patiënten die met een stent werden behandeld of patiënten die met acute chirurgie werden behandeld (OR 0,76; 95%BI: 0,25-2,32). Eén trial die verder keek dan de peri-procedurele periode rapporteerde veel morbiditeit in de stent groep [1282](#): negen van de 11 patiënten die gerandomiseerd werden in de stent groep kende een complicatie, waarvan zes patiënten een perforatie ontwikkelden (vier van de zes na de peri-procedurele periode).

Perforaties van de stent ≤ 30 dagen na plaatsing kwam in drie van de zes trials die dat beschreven voor: bij respectievelijk twee (7%), twee (20%) en zes (13%) van de patiënten [1043](#) [1281](#) [1282](#). Dat is bij tien van de 151 pogingen tot plaatsing of succesvol geplaatste stents (7%). Perforaties van de stent op de langere termijn werd in 1 trial beschreven bij 4 patiënten (40%) [1282](#). Daarmee is het totale percentage aan klinische stent gerelateerde perforaties 9% (14/151). In twee trials werden daarnaast nog occulte perforaties gevonden in het resectiepreparaat: bij 8/14 en 3/31 resecties met stent in situ [1043](#) [1281](#). Het eventueel voorkomen van occulte perforaties werd niet gerapporteerd in de overige 5 trials. Het percentage occulte perforaties berekend over 2 trials die dit rapporteerden is daarmee 24% (11/45).

Deviërend colostoma versus acute resectie

Er werd één gerandomiseerde studie gevonden waarin acute resectie werd vergeleken met een deviërend colostoma. Kronborg randomiseerde tussen 1978 en 1993 121 patiënten: bij 58 patiënten werd een laparotomie gedaan en een colostoma aangelegd [800](#). In tweede instantie werd dan een resectie verricht met anastomose. Bij de andere 63 patiënten werd direct een resectie verricht met een colostoma, waarna in tweede instantie een anastomose werd gemaakt. Bij zeven van de 63 patiënten werd tijdens de resectie een anastomose aangelegd (protocol schending). Bij 17 van de 121 patiënten was de diagnose kanker ontdekt (11 vs. 6 patiënten).

Er werd geen verschil tussen beide groepen gevonden voor wat betreft het aantal patiënten dat één of meer complicaties ondervond (31 vs. 42, $p=0,19$) en de postoperatieve mortaliteit was 11 vs. 8 (na twee laparotomieën voor beide groepen).

Na 4 maanden tot 15 jaar follow-up werd een permanent colostoma minder vaak gezien bij patiënten die een gestadige resectie wegens kanker ondergingen en in leven bleven (3/35 vs. 14/50, $p=0,05$) (5). Voor wat betreft de kankerspecifieke overleving op lange termijn werd geen significant verschil gezien (data niet gerapporteerd).

Stent versus deviërend colostoma

Twee RCT's vergeleken stent versus een electief geplaatst colostoma in de palliatieve setting [543](#) [1343](#). Eén van de twee studies werd vroegtijdig gestopt vanwege gunstige uitkomsten van de stent na 22 van de geplande 30 patiënten [543](#). De studiekenmerken en peri procedurele uitkomsten (≤ 30 dagen) zijn in [tabel 3](#) weergegeven. De uitkomsten gedurende de langst beschikbare follow-up zijn weergegeven in [tabel 4](#).

Conclusies:

Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom geeft een stent minder periprocedurele morbiditeit, maar evenveel morbiditeit in vergelijking met een acute resectie wanneer ook verder dan de periprocedurele periode wordt gekeken.

Niveau 2: B Alcantara 2011 [274](#); Cheung 2009 [427](#); Ho 2012 [675](#); Pirlet 2011 [1043](#); Sankararajay 2005 [1123](#); van Hooft 2011 [1281](#)

Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom is de kans op een definitief colostoma niet significant verschillend tussen stent als overbrugging naar electieve resectie en acute resectie.

Niveau 2: B Cheung 2009 [427](#); Ho 2012 [675](#); Pirlet 2011 [1043](#); van Hooft 2011 [1281](#)

Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom geeft een stent evenveel periprocedurele sterfte als een acute resectie.

Niveau 2: B Alcantara 2011 [274](#); Cheung 2009 [427](#); Ho 2012 [675](#); Pirlet 2011 [1043](#); Sankararajay 2005 [1123](#); van Hooft 2011 [1281](#)

Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom is de kans op een klinisch manifeste perforatie bij (poging) tot stentplaatsing 7%.

Niveau 2: B Alcantara 2011 [274](#); Cheung 2009 [427](#); Ho 2012 [675](#); Pirlet 2011 [1043](#); van Hooft 2008 [1282](#); van Hooft 2011 [1281](#)

Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom is de kans op een occulte perforatie op basis van pathologisch onderzoek van een resectiepreparaat met stent in situ 24%.

Niveau 2: B Pirlet 2011 [1043](#); van Hooft 2011 [1281](#)

Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom lijkt het percentage periprocedurele complicaties bij patiënten die een gestadige of een acute resectie ondergaan niet verschillend.

Niveau 3: B Kronborg 1995 [800](#)

Voor patiënten met een obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom lijkt een gestadige operatie (2- of 3-stage) minder vaak te resulteren in een permanent colostoma in vergelijking met een acute resectie.

Niveau 3: B Kronborg 1995 [800](#)

De periprocedurele sterfte en kankerspecifieke sterfte op lange termijn lijken niet te verschillen tussen laparotomie met initieel alleen devieërend colostoma of een acute resectie.

Niveau 3: B Kronborg 1995 [800](#)

Overwegingen:

Linkszijdig versus rechtszijdig obstructief coloncarcinoom

Deze module is bewust toegespitst op het linkszijdig obstructief coloncarcinoom, over het rechtszijdig obstructief coloncarcinoom is zeer beperkt literatuur beschikbaar. De voorkeursbehandeling bij rechtszijdige lokalisatie is acute resectie met of zonder primaire anastomose. Toepassing van de stent is beperkt in het rechtzijdige colon en vormt veelal een kleine subgroep binnen de cohortseries, waarover geen separate uitspraken kunnen worden gedaan.

Preoperatieve beeldvorming

Voor de besluitvorming bij het obstructieve coloncarcinoom is het belangrijk om geïnformeerd te zijn over de uitgebreidheid van de primaire tumor en al dan niet aanwezige metastasen. Een CT abdomen, zo mogelijk met rectaal contrast, is daarom essentieel in de diagnostiek van patiënten die zich presenteren met een obstruerend coloncarcinoom.

Als metastasen aanwezig zijn is ook de uitgebreidheid van metastasen relevant. Alleen bij een patiënt met een zeer slechte prognose is een stent de behandeling van voorkeur. Indien nog systemische behandeling mogelijk is dient een colostoma te worden overwogen, gezien de kans op perforaties op langere termijn onder chemotherapie, waarbij vooral het perforatierisico is verhoogd bij toevoeging van angiogenese remmers (bevacizumab) [881](#).

Oncologische veiligheid van de stent als brug tot electieve resectie

Van de beschreven RCT's zijn vooralsnog geen data beschikbaar om de oncologische veiligheid van stenting in de curatieve setting te bepalen. Het niet te verwaarlozen percentage perforaties van de stent verhoogt theoretisch de kans op locoregionaal recidief. Op basis van een recent gepubliceerde vergelijkende niet gerandomiseerde studie ¹¹¹¹ lijkt er een nadeel te zijn ten aanzien van locoregionale recidivering en overleving voor de stent als bridge to surgery in vergelijking met acute resectie. Initiële data van lange termijn follow-up van de Nederlandse Stent-in II studie lijken hiermee in overeenstemming te zijn (ongepubliceerd). Hoewel hieraan nog geen definitieve conclusies kunnen worden verbonden dient dit betrokken te worden in de besluitvorming over eventuele stent plaatsing in de curatieve setting.

Minimaal invasief aangelegd deviërend colostoma

In de beschreven gerandomiseerde studie werd het deviërend colostoma via een laparotomie aangelegd. Dit kan echter met veel minder kans op morbiditeit worden uitgevoerd via een kleine dwarse incisie rechts paramediaan in de bovenbuik. Hoewel het dubbelloops transversostoma een moeilijk verzorgbaar stoma is met veel stomagerelateerde problemen zoals prolaps, lijkt dit desondanks een bruikbaar alternatief voor stenting bij hoog risico patiënten waarbij afgezien wordt van acute resectie, maar nog wel een electieve resectie wordt overwogen. Eventueel kan het transversostoma dan ten tijde van de electieve resectie worden opgeheven (2-stage).

Timing tussen stent of deviërend stoma en uitgestelde resectie

Er zijn geen data om een onderbouwd advies te geven over het meest geschikte interval tot resectie na een stent of deviërend colostoma. Dit interval varieert tussen de 2 dagen en de 4 weken in de literatuur, maar is meestal ongeveer 1 week.

De timing van resectie zal ook afhangen van:

- de mate van distensie;
- het succes van desouflatie;
- herstel van de darmfunctie;
- de conditie van de patiënt.

Een niet gerandomiseerde vergelijkende studie tussen resectie binnen 10 dagen of na een langer tijdsinterval vanaf aanleggen colostoma liet gunstiger resultaten voor vroege resectie zien, waarschijnlijk op basis van patiëntselectie ¹³⁴⁷.

Leeftijd gerelateerde uitkomst

In de beschreven RCT's zijn geen separate uitkomsten beschikbaar voor hoge leeftijd en/of ernstige comorbiditeit. Anders dan in RCT's geven populatie studies meer inzicht in ongeselecteerde patiëntgroepen. In de **DSCA** werd een opvallend verschil in postoperatieve sterfte na acute resectie gezien bij een afkappunt van 70 jaar:

- mortaliteit 10/450 (2%) bij leeftijd <70 jaar
- mortaliteit 71/544 (13%) bij een leeftijd ≥70 jaar (ongepubliceerde data).

Multimodale behandeling bij T4

Uitgangsvraag

Hoe dient een T4 coloncarcinoom behandeld te worden?

Aanbevelingen:

Bij een T4 coloncarcinoom dient gestreefd te worden naar een R0 resectie volgens oncologische principes (en-bloc).

Preoperatieve beeldvorming en bespreking in een multidisciplinair team is essentieel voor besluitvorming ten aanzien van eventuele verwijzing naar een expertise centrum, neoadjuvante behandeling, en planning van de resectie. Indien nodig dienen aanpalende specialismen (urologie, gynaecologie, IORT faciliteiten) geconsulteerd te worden.

Neoadjuvante therapie (zowel chemotherapie als chemoradiatie) dient overwogen te worden indien uit de CT-scan van het abdomen blijkt dat er initieel geen radicale resectie verricht kan worden. Binnen het MDO wordt bepaald of chemotherapie dan wel (chemo)radiatie wordt gegeven.

Indien er peroperatief sprake blijkt te zijn van een gefixeerd tumorproces met risico van een niet-radical resectie, dan dient de tumor in situ gelaten te worden.

De werkgroep is van mening dat indien preoperatieve (chemo)radiotherapie gegeven wordt en er twijfel is over de haalbaarheid van een R0 resectie, boostbestraling middels IORT overwogen kan worden.

Aangezien tumorinfiltratie peroperatief moeilijk is te onderscheiden van reactieve benigne adhesies wordt geadviseerd om bij twijfel een multiviscerale resectie uit te voeren.

Literatuurbespreking:

Bij resectie van een T4 coloncarcinoom bestaat het risico dat tumorweefsel (microscopisch of macroscopisch) achter blijft dat weer kan uitgroeien tot een lokaal recidief. Een R0 resectie is een belangrijke voorspeller voor de overleving ⁴⁵².

Om pre-operatief vast te stellen of een tumorresectie met tumorvrije marges verkregen kan worden dient ter stadiëring een CT-scan van het abdomen gemaakt te worden, gevolgd door bespreking van de patiënt in een multidisciplinair team. Deze preoperatieve beoordeling is essentieel voor:

- het stellen van een eventuele indicatie voor neoadjuvante therapie;
- om de kans op een R0 resectie te vergroten;
- de chirurgische planning ten aanzien van noodzakelijke expertise (uroloog, gynaecoloog, HPB chirurg).

De plaats van radiotherapie in de behandeling van het T4 coloncarcinoom heeft analogie met het rectumcarcinoom. Neoadjuvante radiotherapie kan downstaging bewerkstellingen en de rol van postoperatieve radiotherapie bij een irradicale resectie is onduidelijk.

Studies naar adjuvante radiotherapie met of zonder concurrent chemotherapie na een radicale resectie van een T4 coloncarcinoom dateren uit een tijdperk van voor 2000 zonder moderne systemische chemotherapie. De enige gerandomiseerde studie vergeleek adjuvante chemoradiatie (45 Gy radiotherapie eventueel met 5,4 Gy boost; fluorouracil en levamisole) met adjuvante chemotherapie (fluorouracil en levamisole) bij 187 patiënten met T3 of T4 coloncarcinoom (81% van de patiënten had stadium T4) ⁸⁸⁸. Zowel de 5-jaars overleving (58% indien chemoradiatie; 62% indien chemotherapie) als de 5-jaars ziektevrije overleving (51% in beide behandelgroepen) waren vergelijkbaar voor de twee behandelstrategieën. Patiënten die chemoradiatie kregen hadden meer bijwerkingen (graad 3 toxiciteit, 54% bij chemoradiatie en 42% bij chemotherapie alleen). De studie had problemen met de patiëntinclusie waardoor het beoogd aantal patiënten (700) niet werd behaald.

In een vergelijkende studie naar adjuvante radiotherapie (totale dosis 45 Gy) na een R0 resectie (n=173) met een historische controle zonder adjuvante behandeling (n=395) ¹³³⁵ was het percentage patiënten zonder lokaal recidief na 5 jaar evenals de overleving hoger bij de radiotherapiegroep voor het T4 stadium. Daarnaast zijn meerdere kleine cohort studies beschreven, waarbij patiënten met een radicale of irradicale resectie van een T4 coloncarcinoom meestal een combinatie van behandelingen ondergingen, waaronder intra-operatieve radiotherapie, pre- of postoperatieve externe radiotherapie, concurrent chemotherapie en sequentieel intraperitoneaal chemotherapie ^{291 621 962 1006 1336}. Onduidelijke selectiecriteria voor een bepaalde behandeling, heterogene patiëntgroepen en ontbrekende controlegroep maakt interpretatie van deze studies lastig.

In een retrospectieve analyse van 100 patiënten met locally advanced of recidief coloncarcinoom worden de resultaten gepresenteerd van een multimodale behandeling bestaande uit intra-operatieve radiotherapie met externe radiotherapie (merendeel pre-operatief), en chemotherapie (bij het merendeel van de patiënten preoperatief; bij 73 patiënten als 'radiosensitizer') ¹²²⁶, 25 patiënten hadden een T4 stadium coloncarcinoom. In deze subgroep was de overleving 49% na 5 jaar (95%BI: 31-76%). Sterfte gerelateerd aan de behandeling op langere termijn (24-93 maanden; sepsis gerelateerd) trad op bij vier patiënten (16%). Het percentage patiënten met ernstige complicaties was 8%. Bij 12% van de patiënten was een operatie nodig in verband met complicaties.

In een andere studie wordt een cohort beschreven van 33 patiënten met een locally advanced

coloncarcinoom [454](#). Zij ondergingen neoadjuvante chemoradiatie. Alle patiënten ondergingen een R0 resectie, terwijl in 66% er nog sprake was van ypT4b ziekte. De 3-jaars overleving bedroeg 86% en de 3-jaars DFS bedroeg 74%. Het percentage postoperatieve complicaties bedroeg 36%; er was geen postoperatieve mortaliteit.

In een gerandomiseerde pilot studie werden 150 patiënten met een radiologisch gestadieerd T3 (≥ 5 mm vetinvasie) of T4 coloncarcinoom gerandomiseerd tussen neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie en adjuvante chemotherapie (n=99) of directe chirurgie met adjuvante chemotherapie (n=51). In de experimentele groep resulteerde preoperatieve therapie in minder positieve resectiemarges (4% vs. 20%), en matige tot goede tumorregressie bij 31% met pathologisch complete remissie bij 2 patiënten. Postoperatieve complicaties waren gelijk (14% vs. 12%). Data over lange termijn zijn nog niet beschikbaar [554](#).

Bij een T4 coloncarcinoom moet bij klinische verdenking op ingroei een en-bloc resectie worden verricht van de tumor met omringende weefsels, bijvoorbeeld buikwand, blaas, milt, dunne darm, adnex etc. Een dergelijke multiviscerale resectie (MVR) heeft de voorkeur boven stompe dissectie van de tumor, omdat peroperatieve beoordeling van tumorinfiltratie onnauwkeurig is [838](#). Daadwerkelijk histologische infiltratie wordt echter bij een minderheid van de MVR's vastgesteld. MVR gaat gepaard met meer postoperatieve complicaties, maar lijkt geen invloed te hebben op de postoperatieve mortaliteit [621](#) [961](#).

Uit een analyse van operatieverslagen bleek adequate preoperatieve voorbereiding belangrijk voor de beslissing tot een MVR [602](#). Uit een populatiestudie van 8.380 patiënten met T4 coloncarcinoom bleek maar een derde een MVR te hebben ondergaan met opvallende geografische spreiding [601](#). Een MVR was geassocieerd met betere overleving (HR 0,89; 95%BI: 0,83-0,96) zonder stijging in postoperatieve mortaliteit. Bij ontbrekende lokale chirurgische expertise wordt daarom verwijzing naar een centrum aanbevolen.

Conclusies:

Neoadjuvante chemoradiatie met als doel de kans op een R0 resectie te vergroten lijkt mogelijk met beperkte postoperatieve complicaties en goede 3-jaars overleving.

Niveau 3: B Cukier 2012 [454](#)

Neoadjuvante chemotherapie voor het lokaal uitgebreide operabele coloncarcinoom induceert downstaging en resulteert in minder positieve resectiemarges zonder verhoging van de postoperatieve morbiditeit.

Niveau 3: A2 Foxtrot group 2012 [553](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij een T4 coloncarcinoom een overlevingsvoordeel optreedt wanneer een multiviscerale resectie wordt verricht.

Niveau 3: C Govindarajan 2006 [602](#); *Govindarajan 2008* [603](#)

Overwegingen:

Analyse van de beschikbare literatuur ter beantwoording van de vraag of er plaats is voor neoadjuvante therapie in de behandeling van het T4 coloncarcinoom, laat zien dat er nauwelijks prospectief gerandomiseerde onderzoeken zijn en dat voorhanden zijnde evidence zwak is. Verder is er nauwelijks recente literatuur beschikbaar en zijn de aantallen patiënten relatief klein. Het lijkt gerechtvaardigd aanbevelingen te doen naar analogie van het locally advanced rectumcarcinoom. Uitgangspunt van de behandeling dient te zijn dat een irradicale resectie van het tumorproces voorkomen wordt. Bij voorkeur zal dit gebeuren door locally advanced tumoren preoperatief te behandelen.

Preliminare resultaten van de FOXTROT studie laten veelbelovende resultaten zien met neoadjuvante chemotherapie, met minder positieve resectiemarges. Er kan op basis van de literatuur geen uitspraak worden gedaan over de voorkeur voor neoadjuvante chemotherapie of chemoradiatie.

Preoperatieve inschatting van de kans op een R0 resectie met optimale chirurgie (MVR) is essentieel, waarbij een eventuele indicatie voor neoadjuvante behandeling in het MDT moet worden besproken.

Wanneer peroperatief een R0 resectie toch niet haalbaar lijkt in tegenstelling tot preoperatieve inschattingen, heeft het de voorkeur de operatie te staken en eerst middels chemoradiatie downstaging te bereiken.

Mocht er onverhoopt toch sprake zijn van een irradicale resectie, neem dan maatregelen om postoperatieve (chemo)radiatie mogelijk te maken. Hierbij kan gedacht worden aan het plaatsen van clips

in het hoogrisico gebied, zodat de radiotherapie gericht gegeven kan worden. Verder kan overwogen worden een spacer te plaatsen, zodat de dunne darm uit het bestralingsveld gehouden wordt en tijdens de radiotherapie zoveel mogelijk gespaard wordt. Bij lokale beschikbaarheid kan ook intra-operatieve radiotherapie (IORT) worden overwogen.

Primaire behandeling rectumcarcinoom

Aanbevelingen:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u op de betreffende module.

Neoadjuvante radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is het effect van neoadjuvante radiotherapie of neoadjuvante chemoradiotherapie ten opzichte van TME chirurgie zonder neoadjuvante therapie bij patiënten met een resectabel cT1-3N0-1 rectumcarcinoom op het gebied van lokale controle, OS en QoL?

Aanbevelingen:

Alle patiënten met een rectumcarcinoom dienen preoperatief in een multidisciplinair oncologisch overleg besproken te worden.

Voor het laag risico resectabel rectumcarcinoom (cT1-3N0, extramurale invasie tot ≤ 5 mm, afstand tot de MRF > 1 mm), dient chirurgie volgens TME principe zonder neoadjuvante radiotherapie te worden beschouwd als de standaard.

Voor het hoog risico en lokaal vergevorderd rectumcarcinoom (cT3 met afstand tot de MRF ≤ 1 mm of cT4, en/of hoge mate van waarschijnlijkheid op 4 of meer positieve lymfklieren binnen het mesorectum of positieve lymfklieren buiten het mesorectum op basis van MRI) dient neoadjuvante chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie te worden beschouwd als de standaard.

Als chemoradiotherapie dient een radiotherapieschema met een dosis van 45-50 Gy (in fracties van 1,8-2 Gy) met orale chemotherapie (capecitabine 825-1.000 mg/m² bid gedurende 5-7 dagen per week gedurende de gehele radiotherapie) te worden overwogen.

Voor het intermediair risico resectabel rectumcarcinoom (cT1-3N1 of cT3N0 met extramurale invasie > 5 mm, afstand tot de MRF > 1 mm) dient kortdurende preoperatieve bestraling (25 Gy in fracties van 5 Gy) voorafgaand aan TME chirurgie te worden overwogen.

Gezien de onzekerheid van het klinische N-stadium verdient het aanbeveling de voor en nadelen van de neoadjuvante radiotherapie nadrukkelijk met de patiënt te bespreken.

Eventuele postoperatieve (chemo)radiotherapie na TME chirurgie zonder voorbehandeling dient niet te worden overwogen.

Als alternatief voor chemoradiotherapie bij bijvoorbeeld hoge leeftijd of comorbiditeit kan een kort schema (25 Gy in fracties van 5 Gy) worden overwogen, met uitgestelde chirurgie (interval minimaal 8 weken).

Op basis van beschikbare data kan er geen eenduidige aanbeveling gedaan worden ten aanzien van het tijdsinterval tussen einde chemoradiotherapie en chirurgie. Gebruikelijk is een interval van 8-12 weken.

De afstand tot de MRF van het primaire rectumcarcinoom is leidend in de indicatiestelling voor neoadjuvante therapie en niet de afstand van een eventuele pathologische klier tot de MRF.

Schematische weergave indicatie neoadjuvante behandeling

Tumorstadium (op MRI gestadieerd)	Neoadjuvante behandeling
cT1-2N0 of cT3N0 ≤ 5 mm extramurale invasie; afstand tot de MRF > 1 mm	Geen

cT1-3N1 of cT3N0 >5 mm extramurale invasie; afstand tot de MRF >1 mm	5x5 Gy pre-operatieve radiotherapie
cT4 of cT3 met afstand tot de MRF ≤1 mm <i>en/of</i> cN2 / extramesorectale pathologische klieren (elke N)	Chemoradiotherapie

Literatuurbespreking:

Hoge lokale recidiefpercentages van suboptimale rectumchirurgie uit het verleden hebben geleid tot de introductie van neoadjuvante radiotherapie. De conclusie van veertien gerandomiseerde studies, gepubliceerd tussen 1975 en 1997, was dat preoperatieve radiotherapie met een biologisch effectieve dosis van 30 Gy of meer de kans op lokaal recidief halveert en de sterfte aan rectumcarcinoom met 5% vermindert, maar ten koste van 4% toename in sterfte aan andere doodsoorzaken [444](#). In de jaren 90 is in Nederland de TME-chirurgie gestandaardiseerd ingevoerd in de TME-trial, samen met het korte schema neoadjuvante radiotherapie met kort interval tot chirurgie, zoals dit al langer in Scandinavië werd toegepast.

Voor de indicatiestelling en keuze van het type neoadjuvante therapie is het belangrijk om onderscheid te maken in het primair resectabel en primair niet-resectabel rectumcarcinoom. De MRI die nu standaard wordt toegepast voor de klinische stadiëring kent een hoge accuratesse voor het vaststellen van de afstand tot de mesorectale fascia (MRF) en groei door de mesorectale fascia (T4) [287](#) [333](#). Daarmee kan de kans op een resectie met negatieve CRM goed worden voorspeld en is het klinisch onderscheid tussen primair wel en niet-resectabel met hoge nauwkeurigheid te maken.

Primair resectabel rectumcarcinoom

Binnen het primair resectabel rectumcarcinoom kan afhankelijk van verschillende factoren een individuele 'a priori kans' op lokaal recidief worden geschat op basis van preoperatieve MRI. Deze kans bepaalt de eventuele bijdrage die neoadjuvante radiotherapie kan hebben bij de individuele patiënt. De afstand tot de MRF is hierin mogelijk de belangrijkste. Lokalisatie distaal of ventraal in het rectum resulteert vanwege het relatief dunne of afwezige mesorectum ter plaatse al snel in een bedreigde MRF (afstand ≤1 mm op MRI) en een hogere kans op lokaal recidief. Daarnaast is het T-stadium relevant, waarbij vanaf het T2 stadium de mate van extramurale invasie van het mesorectum bij een T3 stadium de kans op lokaal recidief bepaalt, op MRI is dat nauwkeurig vast te stellen. Ook binnen het N-stadium is er een geleidelijke toename van de kans op lokaal recidief van niet zichtbare klieren op MRI tot multipole zichtbare klieren met een hoge verdenking op metastasen. Tevens heeft de MERCURY-groep het geassocieerde risico laten zien van extramurale vasculaire invasie (EMVI) op MRI.

Het vooraf ingeschatte risico op lokaal recidief bepaalt de eventuele toegevoegde waarde van neoadjuvante radiotherapie. De winst (door reductie van de kans op lokaal recidief en kanker-specifieke overlevingswinst door neoadjuvante radiotherapie) dient afgewogen te worden tegen de radiotherapie geassocieerde morbiditeit en niet kanker gerelateerde mortaliteit. Radiotherapie verhoogde in de TME-trial de kans op fecale incontinentie van 38% naar 62% [1019](#). Voor seksuele problemen zijn deze getallen 56% versus 68% bij mannen en 15% versus 22% bij vrouwen. Naast de darmdisfunctie bij patiënten met een anastomose, geeft radiotherapie een stijging in wondgenezingsstoornissen, zoals verdubbeling van wondcomplicaties na abdominoperineale resectie [401](#). Hoewel de kans op een naadlekkage niet toeneemt door radiotherapie, lijken de gevolgen van een naadlekkage na radiotherapie wel groter: kleinere kans dat een deviërend ileostoma wordt opgeheven bij een naadlekkage na radiotherapie [492](#) en kans op persisterende pre-sacrale sinus met fisteling [1177](#).

De afweging tussen de voor- en nadelen van neoadjuvante therapie bij een individuele patiënt met een resectabel rectumcarcinoom kan lastig zijn, vooral bij een intermediair risico en als er geen goede uitspraak te doen is over het N-stadium op basis van pre-operatieve MRI. De afweging dient te worden besproken in het multidisciplinair overleg (MDO). Het betrekken van de patiënt zelf in de uiteindelijke besluitvorming is dan belangrijk, nadat die volledig is geïnformeerd [751](#). In een aparte [bijlage](#) wordt verder ingegaan op volledige informatieverstrekking aan de patiënt.

In de literatuur werd gezocht naar het effect van neoadjuvante (chemo)radiotherapie ten opzichte van alleen TME chirurgie bij patiënten met een resectabel rectumcarcinoom op het gebied van morbiditeit, lokale controle, overleving en kwaliteit van leven.

Kort schema neoadjuvante radiotherapie (5 fracties van 5 Gy)

Twee gerandomiseerde, gecontroleerde trials beschreven het effect van neoadjuvante radiotherapie met 5 x 5 Gy ten opzichte van alleen totale mesenteriale excisie (TME) chirurgie bij patiënten met een resectabel rectumcarcinoom: de Nederlandse TME studie en de Medical Research Council (MRC) 07 trial. De Nederlandse TME studie (n=1.805) werd beschreven in zeven relevante artikelen [883](#) [884](#) [819](#) [1020](#) [1420](#) [1421](#). De MRC07 trial (n=1.350) werd beschreven in twee relevante artikelen [1150](#) [1422](#). In deze trial onderging 92% van de patiënten een TME en kregen patiënten die geen tumorvrije resectiemarge hadden postoperatieve chemoradiotherapie indien niet al eerder bestraald. In geen van beide trials vond stadiëring met behulp van MRI plaats.

Na vijf jaar kwamen er ongeveer 5% minder lokale recidieven voor in de neoadjuvante groepen van beide trials: 6 vs. 11% (HR 0,47; 95%BI: 0,33-0,68; p<0,01) [1420](#); respectievelijk 5 vs. 12%; (HR 0,39; 95%BI: 0,27-0,58) [1150](#). Subgroep analyses in beide trials, waarbij het effect per pTNM-stadium werd geëvalueerd, lieten het kleinste absolute verschil zien voor patiënten met pathologisch stadium I en het grootste absolute verschil voor patiënten met pathologisch stadium III. Deze verschillen waren niet altijd statistisch significant.

	Risico op lokaal recidief na 3 jaar (HR en 95%BI) [Sebag-Montefiore 2009] 1150	Risico op lokaal recidief na 5 jaar (HR en 95%BI) [Peeters 2007] 1420	Risico op lokaal recidief na 10 jaar (HR en 95%BI) [van Gijn 2011] 1421
pTNM I	1,9 vs. 2,8% (0,68 (0,16–2,81))	0,4 vs. 1,7% (p=0,09) (nb)	<1% vs. 3% (p=0,03) (nb)
pTNM II	1,9 vs. 6,4% (0,29 (0,12–0,67))	5,3 vs. 7,2% (p=0,33) (nb)	5% vs. 8% (p=0,21) (nb)
pTNM III	7,4 vs. 15,4% (0,46 (0,28–0,76))	10,6 vs. 20,6% (p<0,001) (nb)	9% vs. 19% (p<0,0001) (nb)

Subgroep analyses uit de Nederlandse TME studie en de Medical Research Council 07 trial naar het verschil in lokale recidieven per TNM stadium

Er was geen verschil in overleving tussen de behandelgroepen in beide trials. De hazard ratio's (HR) voor overleving waren 1,02 (95%BI: 0,83-1,25) na twee jaar [739](#) en 0,91 na vijf jaar (95%BI: 0,73-1,13) [1150](#). De ziektevrije overleving was 7% hoger in patiënten die neoadjuvante radiotherapie hadden gekregen (74% vs. 67%; HR: 0,76; 95%BI: 0,62-0,94) [1150](#). In subgroep analyses werd geen significant verschil gezien in de 10-jaars overleving voor patiënten met stadium I (65 vs. 72%, p=0,32), stadium II (50 vs. 55%, p=0,24) of stadium III (39 vs. 37%, p=0,53) [1421](#). Wel hadden patiënten met een stadium III rectumcarcinoom en een negatieve resectiemarge na neoadjuvante radiotherapie een betere 10-jaars overleving (HR: 0,76; 95%BI: 0,59-0,98). Bij patiënten met een stadium I of II rectumcarcinoom en een negatieve resectiemarge werd geen significant verschil in 10-jaars overleving gezien (HR: 1,17; 95%BI: 0,86-1,59 respectievelijk 1,19; 95%BI: 0,91-1,56).

In beide trials was er geen verschil in de algehele kwaliteit van leven of in de subschalen (activiteit, fysieke symptomen, defecatie, psychisch leed, urine lozing) van de kwaliteit van leven vragenlijsten tot twee jaar na randomisatie. Behalve op de activiteit-subschaal waar patiënten die neoadjuvante therapie kregen, drie maanden na randomisatie slechter scoorden. Hoewel er dus geen verschil tussen behandelgroepen was op de defecatie-subschaal, scoorden patiënten die neoadjuvante therapie kregen uit beide trials slechter op het item 'incontinent voor feces', ook uit deze subschaal. In beide trials scoorden mannen uit de neoadjuvante groep slechter op vragenlijsten voor seksueel functioneren [884](#) [1422](#). Mannen uit de neoadjuvante groepen scoorden slechter op zowel de vragen over ejaculatie als op de vragen over een erectie. In de TME-trial scoorden vrouwen ook slechter op een vragenlijst voor seksueel functioneren. Omdat in de MRC07 trial slechts één vijfde van de vrouwen de vragenlijsten voor seksueel functioneren invulde werd deze uitkomst niet gerapporteerd.

Neoadjuvante chemoradiotherapie

Drie gerandomiseerde, gecontroleerde studies evalueerden neoadjuvante chemoradiotherapie vs. adjuvante chemoradiotherapie, bij patiënten met resectabel rectumcarcinoom. De eerste trial uit Duitsland includeerde 823 patiënten en randomiseerde hen tussen neoadjuvante behandeling (50,4 Gy, in fracties

van 1,8 Gy/dag + fluorouracil gedurende de 1ste en 5de week + vier vijfdaagse cycli fluorouracil postoperatief (TME) of hetzelfde regime postoperatief, inclusief een 5,4 Gy boost [1130](#) [1423](#). De tweede trial, uit Korea, includeerde 220 patiënten en randomiseerde tussen neoadjuvante of adjuvante chemoradiotherapie + TME, bestaande uit 50 Gy in 25 fracties + gelijktijdig capecitabine [1425](#). De derde, Turkse trial, includeerde 51 patiënten en randomiseerde tussen neoadjuvante chemoradiatie (4.500-5.040 cGy in 25-28 fracties + 5-fluorouracil + leucovorin) of adjuvante chemoradiatie (5.040 cGy in 30 fracties + 540 cGy boost + 5-fluorouracil + leucovorin) + TME [1424](#). Geen van de trials stadiëerde patiënten met behulp van MRI.

Er was geen verschil tussen behandelgroepen in overleving na vier tot vijf jaar (HR: 1,04; 95%BI: 0,76-1,43). Er kwamen 5% minder lokale recidieven voor bij de patiënten die een neoadjuvante behandeling kregen (meta-analyse drie trials: -5% (95%BI: -8% tot -2%; I²: 10,5)). Geen van de trials rapporteerde over kwaliteit van leven. Er was geen verschil voor wat betreft de postoperatieve sterfte (0,7% vs. 1,3%, p=0,41) of het aantal postoperatieve complicaties (36% vs. 34%) in de Duitse trial [1130](#). In de Koreaanse trial werd geen behandelingsgerelateerde sterfte gezien (20). In de Duitse trial werden er in de neoadjuvante behandelgroep minder graad 3 en 4 acute toxische effecten gezien (27% vs. 40%; p=0,001) en minder toxische bijwerkingen op de lange termijn (14% vs. 24%; p=0,01) [1130](#). In de Koreaanse trial was er geen verschil tussen behandelgroepen wat betreft de toxische bijwerkingen [1425](#).

Het kwaliteit van bewijs voor overleving was matig. Er werd afgewaardeerd omdat patiënten in de neoadjuvante groepen vaker de volledige radiotherapie (92% vs. 54%) en chemotherapie (89% vs. 50%) kregen, en daarnaast minder vaak geen chemoradiatie kregen (<1% vs. 10%) [1130](#) of hun chemoradiatie vaker afmaakten volgens protocol (93% vs. 74%) [1425](#). Voor lokaal recidief werd daarnaast nog afgewaardeerd omdat deze uitkomst niet geblindeerd werd vastgesteld, waarmee de kwaliteit van bewijs op matig uitkwam.

Primair niet resectabel rectumcarcinoom

Bij een bedreigde MRF (≤ 1 mm op MRI) of T4 stadium, maar ook bij 4 of meer lymfklieren met verdenking op lymfkliermetastase binnen het mesorectum of positieve lymfklieren buiten het mesorectum is er sprake van een lokaal gevorderd rectumcarcinoom. Er is dan een indicatie voor neoadjuvante behandeling met als effect verkleining en eventueel stadiumverlaging om een radicale resectie mogelijk te maken. Hoewel er nog geen goede gerandomiseerde data zijn, lijkt een conventioneel radiotherapieschema (gecombineerd met chemotherapie) waarbij downstaging optreedt, voor deze patiënten geïndiceerd. In die gevallen waarbij geen conventioneel chemoradiatie schema gegeven kan worden kan een kort schema (5x5 Gy) met lang wachten toegepast worden. Er zijn inmiddels aanwijzingen in de literatuur dat ook met dit schema downstaging bewerkstelligd kan worden [654](#) [1033](#) [1061](#) [Pavalkis 2012].

Met betrekking tot het toevoegen van chemotherapie aan conventioneel gefractioneerde radiotherapie hebben twee gerandomiseerde studies laten zien dat toevoeging van chemotherapie aan een conventioneel radiotherapieschema tot een significante vermindering van de lokale recidiefkans leidt (8% vs. 16% en 9% vs. 17%) [378](#) [575](#). Er werd geen verbeterde overleving gezien. Chemoradiotherapie ging in deze trials wel gepaard met significant meer bijwerkingen (graad 3 en 4 toxiciteit: 14% vs. 7% en 15% vs. 3%).

Voor een verhoging van de respons na chemoradiotherapie zijn twee gerandomiseerde studies gedaan naar het intensiveren van de chemotherapie ten tijde van de bestraling. In de ACCORD trial werd 45 Gy met capecitabine vergeleken met 50 Gy met capecitabine en oxaliplatin waarbij de pathologische respons in beide groepen vergelijkbaar was met toegenomen toxiciteit voor de groep met oxaliplatin. Daarnaast werd er na een follow-up van drie jaar geen verschil gezien in lokale controle, progressievrije overleving en algehele overleving [574](#) [575](#). In de STAR trial werd neoadjuvante chemoradiatie in een totale dosis van 50,4 Gy met 5-FU vergeleken met dezelfde dosis (50,4 Gy), maar dan met de combinatie van 5-FU en oxaliplatin. Ook in deze RCT werd geen verschil in respons gezien met een toename van de acute toxiciteit [304](#).

Conclusies:

Voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom, is er bewijs van hoge kwaliteit dat neoadjuvante radiotherapie (5 x 5 Gy) + TME eenzelfde overleving geeft als TME alleen, tot 10 jaar na behandeling.
Niveau: hoog

Voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom is er bewijs van matige kwaliteit dat neoadjuvante

radiotherapie (5 x 5 Gy) + TME 5% minder lokale recidieven geeft dan alleen TME, tot vijf jaar na behandeling.

Niveau: matig

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom, neoadjuvante radiotherapie (5 x 5 Gy) + TME bij

- patiënten met een pathologisch stadium I rectumcarcinoom 0,9% tot 1,3% minder recidieven geeft,
- bij patiënten met een pathologisch stadium II rectumcarcinoom 1,9% tot 4,5% minder recidieven geeft,
- en bij patiënten met een pathologisch stadium III rectumcarcinoom 8% tot 10% minder recidieven geeft, drie tot vijf jaar na behandeling, dan alleen TME met eventueel adjuvante chemoradiotherapie

Niveau: zeer laag

Er is bewijs van matige kwaliteit dat voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom er geen verschil in kwaliteit van leven is tussen neoadjuvante radiotherapie (5 x 5 Gy) + TME of alleen TME.

Niveau: matig

Neoadjuvante patiënten zijn wel vaker incontinent voor feces maar dat beïnvloedt niet de algehele kwaliteit van leven.

Niveau: matig

Er is bewijs van matige kwaliteit dat voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom het seksueel functioneren voor neoadjuvante patiënten (5 x 5 Gy + TME) slechter is dan voor patiënten die alleen TME ondergingen.

Niveau: matig

Voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom, is er bewijs van matige kwaliteit dat de overleving na neoadjuvante chemoradiatie gelijk is aan de overleving na adjuvante chemoradiatie.

Niveau: matig

Voor patiënten met een resectabel rectumcarcinoom, is er bewijs van lage kwaliteit dat er 5% minder lokale recidieven voorkomen na neoadjuvante chemoradiatie in vergelijking met adjuvante chemoradiatie.

Niveau: laag

Overwegingen:

Effect van neoadjuvante therapie afhankelijk van het stadium

De stadium onafhankelijke relatieve risicoreductie van ongeveer 50% in lokaal recidief resulteert in een oplopende absolute winst van 1-2% in stadium I tot 8-10% in stadium III voor korte preoperatieve bestraling. Het *number needed to treat* neemt dus af van 50-100 voor stadium I tot 10-13 voor stadium III. Voor de gehele groep van patiënten met een resectabel rectumcarcinoom is er geen overlevingsvoordeel gezien van neoadjuvante radiotherapie. Er is echter een stadium onafhankelijke significante stijging van de niet kanker gerelateerde sterfte na neoadjuvante radiotherapie van 5 tot 10% [444](#) [1421](#). Daarnaast is er in subgroep analyses een stadium afhankelijke daling van kankergerelateerde sterfte. Het uiteindelijke effect op overleving is een niet significante trend naar een overlevingsnadeel voor stadium I die bij toenemend risico omslaat in een significant overlevingsvoordeel voor stadium III.

Concluderend is neoadjuvante radiotherapie pas van toegevoegde waarde vanaf een bepaalde absolute winst in lokaal recidief. Deze drempelwaarde lijkt ongeveer 5% te zijn, dus een a priori risico van 10% lokaal recidief bij TME chirurgie alleen.

Klinisch versus pathologisch stadium

De inclusie van alle tot nu toe gerandomiseerde trials naar het effect van neoadjuvante radiotherapie waren niet gebaseerd op klinische MRI stadiëring. De MRI is echter nu standaard geworden voor klinische stadiëring van het rectumcarcinoom. Deze discrepantie maakt het eigenlijk onmogelijk om een op bewijs gebaseerd advies te geven voor een selectieve indicatie van neoadjuvante radiotherapie bij het resectabel rectumcarcinoom.

De stadiumafhankelijke effecten van neoadjuvante therapie gebaseerd op subgroep analyse van de

gerandomiseerde studies zijn gebaseerd op pathologisch TNM stadium en pathologische CRM status. MRI is zeer accuraat in het voorspellen van de CRM status, maar weinig accuraat in het voorspellen van de N-status. Daarom kunnen de subgroep analyses niet vertaald worden naar aanbevelingen voor indicatiestelling op basis van klinische stadiëring.

De enige prospectieve cohortserie, met lange termijn uitkomsten van selectieve indicatiestelling voor neoadjuvante radiotherapie op basis van klinische MRI stadiëring, is de MERCURY studie (33). Hierin werd een groep patiënten geselecteerd voor TME chirurgie zonder neoadjuvante radiotherapie op basis van een goed prognostisch profiel op basis van MRI. Dit profiel was gedefinieerd als een afstand tot de mesorectale fascia van >1 mm, een tumorvrij intersfincterisch resectievlak, T1-2 of T3 met een maximale extramurale invasie van 5 mm, en afwezigheid van extramurale vasculaire invasie (EMVI). Het N-stadium werd niet meegenomen als criterium. In de groep die alleen TME chirurgie kreeg (122 van totaal 374 patiënten) bedroeg het lokaal recidief 3% na 5 jaar.

EMVI blijkt een relatief lastig te definiëren kenmerk bij MRI beoordeling door radiologen en wordt in Nederland niet tot weinig gebruikt in de dagelijkse praktijk. Evidente EMVI gaat vaak samen met andere slechte prognostische kenmerken zoals de aanwezigheid van duidelijk pathologische lymfklieren. Om deze redenen is EMVI niet in de criteria voor neoadjuvante therapie opgenomen.

Tot slot zijn er niet gepubliceerde aanwijzingen dat een eventuele pathologische lymfklier die dicht bij de MRF is gelegen niet bepalend is voor de uitkomst. Daarom wordt de afstand tot de MRF bepaald door het primaire rectumcarcinoom en dient dit leidend te zijn voor de indicatiestelling voor neoadjuvante therapie.

Keuze voor de verschillende radiotherapie schema's

Voor het primair resectabel rectumcarcinoom is vanuit de TME studie 5x5 Gy radiotherapie, met kort interval tot chirurgie, de standaard geworden. De onderbouwing van het korte interval tot chirurgie is beperkt, maar hierover zijn wel de meeste gerandomiseerde data beschikbaar. De Stockholm III trial vergelijkt in een 3-armige studie 5x5 Gy met kort interval, 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie en lang schema zonder chemotherapie met uitgestelde chirurgie (25). Vanwege de voordelen van downstaging en gemakkelijke logistiek na 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie wordt dit ook buiten trial verband in toenemende mate toegepast. Het is echter belangrijk om te realiseren dat dit nog niet met oncologische lange termijn uitkomsten kan worden onderbouwd.

Voor wat betreft het verschil tussen 5x5 Gy en chemoradiatie zijn er twee gerandomiseerde trials beschikbaar. In een studie met 312 patiënten met een T3-4 rectumcarcinoom was de acute radiotherapie geassocieerde morbiditeit hoger voor chemoradiatie dan voor 5x5 Gy (18% vs. 3%; $p < 0,001$), met een vergelijkbare ernstige late toxiciteit (10% vs. 7%; $p = 0,36$), zonder significante verschillen in lokale controle of overleving [Bujko 2001]. In de TROG studie [Ngan, 2012], waarin 326 patiënten met een T3N0-2 rectumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen 5x5 Gy en chemoradiotherapie, werd geen verschil in driejaars lokaal recidief (7,5% vs. 4,4%; $p = 0,24$), 5-jaars algehele overleving (74% vs. 70%; $p = 0,62$), of late toxiciteit (Graad 3-4: 5,8% vs. 8,2%; $p = 0,53$) gevonden. Voor de aanbeveling om bij een klinisch N2 stadium chemoradiatie toe te passen als neoadjuvante therapie is geen bewijs beschikbaar, maar is gebaseerd op cN2 stadium als algemeen aanvaard criterium voor lokaal vergevorderd rectumcarcinoom.

Er zijn enkele observationele cohort studies die laten zien dat 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie ook een alternatief kan zijn voor chemoradiatie, bijvoorbeeld bij oudere patiënten of bij ernstige comorbiditeit [655](#) [1032](#) [1061](#). Ook hiervoor geldt dat de mate van bewijs voor effectiviteit en effect op morbiditeit beperkt is.

De optimale wachttijd na chemoradiotherapie is onderdeel van lopende gerandomiseerde studies. De grootste observationele studie met Nederlandse data van de Dutch Surgical Colorectal Audit ([DSCA](#)) laat zien dat het hoogste percentage pathologisch complete respons wordt gezien in week 10 tot 11 na de laatste bestraling [1177](#). Hierbij dient te worden opgemerkt dat dit een afspiegeling is van de dagelijkse praktijk waarbij een selectie optreedt op basis van klinische respons, eventueel vastgesteld bij re-stadiëring MRI, waarbij een korter interval wordt gekozen bij non-responders of tekenen van progressie. Het is niet bekend wat het effect van het tijdsinterval tussen radiotherapie en chirurgie is op de oncologische uitkomst, zoals lokaal recidief of overleving.

Rol van intra-operatieve radiotherapie

Bij het niet primair resectabele rectumcarcinoom, waarbij na chemoradiatie een radicale resectie niet mogelijk lijkt, wordt in de literatuur de mogelijkheid van intra-operatieve radiotherapie (IORT) beschreven. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar de waarde van IORT uitgevoerd, hoewel een aantal cohort studies een goede lokale controle laten zien na IORT. Indien na eerdere behandeling met chemoradiatie, peroperatief een radicale resectie niet mogelijk lijkt, kan intra-operatieve radiotherapie een toegevoegde

waarde hebben voor de lokale controle. IORT zou tijdens een MDO overwogen kunnen worden als na optimale neoadjuvante behandeling geen radicale resectie mogelijk lijkt, waarbij de peroperatieve indicatiestelling kan worden ondersteund door vriescoupe onderzoek van het resectievlak.

TME

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van TME bij het resectabel rectumcarcinoom?

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd radicale chirurgie voor het resectabele rectumcarcinoom uit te voeren volgens de TME principes.

De kwaliteit van het TME preparaat dient bij voorkeur geïnclassificeerd te worden en met kleurenfoto in ten minste twee richtingen vastgelegd:

- goede kwaliteit: intacte viscerale bekleding van het mesorectum
- matige kwaliteit: scheuren in het chirurgische sneevlak
- slechte kwaliteit: muscularis propria van het rectum zichtbaar

Eventuele perforatie van de darmwand dient door zowel de chirurg als patholoog te worden geregistreerd.

Bij distaal gelegen rectumcarcinomen kan een laag anterieure resectie, eventueel zelfs intersfincterisch resectie, overwogen worden als een tumorvrije distale marge met een CRM van >1 mm verkregen kan worden.

Bij proximale gelegen rectumcarcinomen kan resectie van het distale mesorectum achterwege gelaten worden als een distale marge van 5 cm aangehouden wordt (partiële mesorectale excisie of PME).

Een Abdomino Perineale Resectie (APR), Laag Anterieure Resectie (LAR) of intersfincterische resectie bij behandeling van het rectumcarcinoom is te baseren op:

- een preoperatieve analyse van de carcinoomhoogte
- het stadium (bij distale rectumcarcinomen)
- de relatie met de omliggende structuren zoals het sfinctercomplex en de *m. levator ani*
- de comorbiditeit
- de leeftijd van de patiënt
- de preoperatieve sfincterfunctie
- de distale begrenzing van het bestralingsveld (sfincter al dan niet gespaard)
- de voorkeur van de patiënt

Bij een APR voor een distaal rectumcarcinoom dient de TME dissectie niet tot op de bekkenbodem voort te worden gezet, maar een extralevatoire techniek toegepast te worden waarbij de bekkenbodemspieren worden meegenomen bij de resectie zodat een extra marge om het taps toelopende mesorectum wordt verkregen.

Literatuurbespreking:

Radical chirurgische resectie is de basis van de curatieve behandeling van het rectumcarcinoom. Er bestaan in principe twee radicale chirurgische strategieën: de abdominoperineale resectie (APR) en de (lage) anterior resectie (LAR).

Varianten op de LAR zijn:

- de Hartmann procedure; de resectie volgt anatomisch de grenzen van een LAR, maar er wordt geen naad gemaakt.
- de intersfincterische resectie; de dissectie wordt voortgezet in het intersfincterische vlak, waarna een handgelegde anastomose op de interne kringspier wordt gemaakt.

Buiten bestek van dit hoofdstuk blijft de transanale excisie en de meer uitgebreide resecties die geïndiceerd kunnen zijn bij locally advanced of recidief rectumcarcinomen zoals de totaal exenteratie, de achterste exenteratie of de partiële sacrumresectie.

De effectiviteit van TME in vergelijking met conventionele excisie

Een belangrijke vooruitgang in de chirurgie voor het rectumcarcinoom is de totale mesorectale excisie (TME). TME is een chirurgisch concept, waarbij een radicale rectumresectie wordt verricht door het volgen van anatomische vlakken langs de bekkenwand en langs de organen in het bekken. Door deze anatomische vlakken nauwgezet, door middel van scherpe dissectietechnieken en onder direct zicht te volgen kan een resectiepreparaat verkregen worden met een glad oppervlak, zonder letsels tot de darmwand of tot in het rectumcarcinoom. Het oppervlak van dit resectiepreparaat bestaat uit een intacte mesorectale vetlaag. Omdat in het merendeel van de gevallen het rectumcarcinoom met zijn eventuele lymfkliermetastasen beperkt zijn tot dit mesorectum kan zo een radicale operatie gedaan worden. Voor een uitvoerigere bespreking van de literatuur wordt verwezen naar de evidence review in de richtlijn van NICE (2004).

De betekenis van de distale marge met betrekking tot het lokaal recidiefpercentage en de overleving

In 4 van de 11 artikelen werd de prevalentie van distale intramurale tumorinvasie onderzocht; deze werd aangetoond bij 4-15% van de patiënten, met maxima uiteenlopend van <1 cm tot 2,4 cm (bij de studie met het hoogste maximum had 0,5% van de patiënten meer dan 1 cm distale intramurale tumorinvasie). De klinische relevantie van de 1 cm regel die op basis van deze bevindingen is vastgesteld lijkt echter beperkt [399](#). In de studies van Kwok, Moore, Stocchi en Bozetti werd geen verband gevonden tussen de distale resectiemarge en het lokaal recidief en/of overleving [385](#) [808](#) [940](#) [1208](#). In een systematische review uit 2013 toonde een gepoolde analyse van 6 studies een verschil van 1,2% lokaal recidief tussen een marge van >1 cm en ≤1 cm na perioperatieve radiotherapie (95%BI: -4,5% tot +7,0%, p=ns). Het verschil bij een afkapwaarde van 5 mm was 0,5% (95%BI: -7,6% tot +8,7%, p=ns) [1004](#).

Techniek van abdominoperineale resectie in relatie tot oncologische uitkomst

Een gepoolde analyse van 5 RCT's liet zien dat conventionele abdominoperineale resectie (APR) onafhankelijke geassocieerd was met positieve CRM (OR 2,52), lokaal recidief (HR 1,53) en slechtere overleving (HR 1,31) [1419](#). Het is waarschijnlijk dat de slechtere resultaten van conventionele APR bepaald werden door het feit dat onvoldoende rekening gehouden is met de juiste anatomische verhoudingen. Het omgevende mesorectale vet wordt naar distaal dunner. Ter hoogte van de anorectale overgang benadert de *muscularis propria* de bekkenbodemspieren. In dit gebied zal een T3 rectumcarcinoom, en waarschijnlijk zelfs sommige T2 rectumcarcinomen, alleen radicaal met een adequate marge verwijderd kunnen worden door de operatietechniek aan te passen. Bij de zogenaamde extralevatoire APR worden de levatoren en bloc met het preparaat uitgenomen. De perineale resectie wordt dan ruimer uitgevoerd waarbij de *musculus levator ani* vlak bij zijn insertie aan de *musculus obturatorius* wordt doorgenomen. Zo ontstaat een preparaat met ruimere marges rond de tumor. Op deze manier wordt taillering van het preparaat voorkomen en ontstaat een cilindrisch preparaat met adequate marge op de plaats waar het mesorectum distaal verdwijnt [1201](#).

Een systematische review van niet gerandomiseerde studies laat significant betere resultaten van deze zogenaamde extralevatoire techniek of cilindrische resectie (n=1.097) zien ten opzichte van de conventionele APR techniek (n=4.147) [1201](#). De kans op perforatie was 4,1% vs. 10,4%, de kans op positieve CRM 9,6% vs. 15,4%, en de kans op lokaal recidief 6,6% vs. 11,9%. De eerste kleine RCT uit 2012 die de conventionele techniek met de extralevatoire techniek vergelijkt (n=35 vs. n=32) bevestigt deze resultaten [643](#).

Het verschil tussen LAR en APR in kwaliteit van leven

Er is een aantal overwegingen dat meespeelt in de keus om een APR of LAR uit te voeren. Indien het technisch mogelijk is een lage anastomose te maken zal dat vaak de voorkeur verdienen om zo een permanent colostoma te vermijden. Indien echter het rectumcarcinoom tot vlak bij of in de anale sfincter groeit, zal het niet mogelijk zijn een radicale resectie te doen met behoud van de anus. In een dergelijk geval is het onmogelijk een (lage) anterior resectie (LAR) uit te voeren.

Een LAR kent helaas ook problemen. De incidentie van naadlekkage ligt rond de 10 procent, en gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en zelfs mortaliteit. De kans op naadlekkage wordt groter indien de patiënt oud is of ernstige comorbiditeit heeft. In een dergelijk geval kan het daarom verstandig zijn geen anastomose aan te leggen.

Op langere termijn spelen functionele problemen een rol: patiënten klagen regelmatig over frequente

ontlasting en over problemen met de continentie. Zeker in de situatie dat de patiënt voor de operatie geen optimale sfincterfunctie heeft kan het ook om deze reden verstandig zijn geen anastomose aan te leggen. Hierbij spelen culturele en persoonlijke gedachten over het hebben of krijgen van een colostoma een belangrijke rol. Omdat de keus voor een APR of LAR een resultaat is van de hierboven geschetste afwegingen is er nooit een gerandomiseerde trial uitgevoerd waarin de beide technieken zijn vergeleken. Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar deze interventies. Er zijn retrospectieve studies, waarin een vergelijking achteraf wordt gemaakt tussen APR en LAR. De studies laten geen klinisch relevant of significant verschil zien tussen beide interventies met betrekking tot kwaliteit van leven.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat voor carcinomen in het onderste twee derde deel van het rectum TME geassocieerd is met vermindering van lokale recidieven en verbetering van de overleving, wanneer vergeleken met conventionele resectie

Niveau 3: C NICE richtlijn 2004

Er zijn aanwijzingen dat de distale resectiemarge niet significant van invloed is op het lokaal recidiefpercentage en/of de overleving.

Niveau 3: C Pahlman 2013 [1004](#)

Er zijn aanwijzingen dat een distale resectiemarge van 1 cm in het algemeen als adequaat wordt beschouwd, maar bij perioperatieve radiotherapie lijkt ook een kleinere marge acceptabel zolang een R0 resectie is verkregen.

Niveau 3: C Bujko 2012 [399](#); Pahlman 2013 [1004](#)

Er zijn aanwijzingen dat ten opzichte van conventionele APR techniek een extralevatoire techniek voor de APR geassocieerd lijkt met minder kans op iatrogene perforatie, positieve circumferentiële marge en lokaal recidief.

Niveau 3: B Han 2012 [642](#), C Stelzner 2011 [1200](#)

Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil is tussen LAR en APR met betrekking tot kwaliteit van leven bij patiënten met een rectumcarcinoom.

Niveau 3: C Pachler 2005 [1003](#); Guren 2005 [623](#); Frigell 1990 [555](#)

Overwegingen:

De betekenis van de distale marge met betrekking tot het lokaal recidiefpercentage en de overleving

Het genoegen nemen met een distale marge van 1 cm geldt voor een totale mesorectale excisie, waarbij het gehele mesorectum tot vlak boven de sfincter wordt geresecteerd. In het geval van een rectumcarcinoom gelegen in het proximale rectum, dus boven de omslagplooi, is het niet nodig het mesorectum geheel te resecteren. Er kan in een dergelijk geval genoegen genomen worden met een distale marge van 5 cm.

Dit neemt niet weg dat resectie volgens de principes van TME uitgevoerd dient te worden zoals beschreven in de literatuurbespreking. Een radicale resectie, met een circumferentiële marge van >1 mm blijft de essentie van chirurgie voor het rectumcarcinoom.

Techniek van APR bij patiënten met een rectumcarcinoom

De perineale fase van de APR kan in rugligging (*supine*) of in knie elleboog ligging (*prone*) uitgevoerd worden. Het voordeel van de laatste positie is, dat de chirurg en assistent beter zicht hebben gedurende de perineale fase. Nadeel van de prone positie is dat er geen simultane toegang tot buik en perineum mogelijk is. De oncologische resultaten zijn voor beide benaderingen vergelijkbaar.

Rectumsparende behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van lokale behandeling al dan niet gecombineerd met neoadjuvante (chemo)radiotherapie ten opzichte van conventionele chirurgie bij patiënten met een stadium 0 of I rectumcarcinoom op het gebied van lokale controle, QoL en OS?

Aanbevelingen:

Eventuele rectumsparende behandeling van een rectumcarcinoom dient alleen na volledige stadiëring in een multidisciplinair oncologisch overleg in overweging genomen te worden, met als uitgangspunt dat dit een alternatieve behandeling is voor radicale TME chirurgie met minder bewijs voor lange termijn oncologische veiligheid. Daarbij is aanwezige expertise een voorwaarde.

Lokale excisie van een rectumtumor dient door middel van een endoscopische techniek (transanale endoscopische microchirurgie (TEM) of single port transanale endoscopische chirurgie (SPTS)) te worden uitgevoerd. Deze technieken hebben de voorkeur boven een conventionele transanale excisie (TAE).

Ter bepaling van tumorvrije marges na lokale excisie van een rectumtumor dient nauwkeurig gestandaardiseerd pathologisch onderzoek plaats te vinden.

Bij een klinisch beoordeeld laag risico T1 rectumcarcinoom (diameter kleiner dan 3-4 cm, goed tot matig gedifferentieerd, geen lymfangioinvasie) kan lokale excisie zonder neoadjuvante therapie worden overwogen.

Indien na lokale excisie van een rectumafwijking een invasief carcinoom wordt gevonden dient aanvullende radicale chirurgie te worden uitgevoerd bij een hoog risico T1 (slecht gedifferentieerd en/of lymfangioinvasie en/of tumorvrije marge <1 mm / inconclusieve resectiemarges) of T2 stadium. Bij twijfel over de uiteindelijke radicaliteit kan radiotherapie voorafgaand aan de completerende TME chirurgie worden overwogen.

Neoadjuvante (chemo)radiotherapie gevolgd door lokale excisie bij een klinisch hoog risico T1N0 (slecht gedifferentieerd, lymfangioinvasie) of T2-3N0 rectumcarcinoom dient alleen overwogen te worden indien standaard behandeling door patiënt niet wordt verdragen (leeftijd, comorbiditeit) of wordt geweigerd, of in studieverband.

Bij een complete klinische respons na (chemo)radiotherapie dient een lokale excisie van het litteken te worden overwogen om de pathologische respons vast te stellen. Indien een ypT0-1 stadium wordt gevonden kan besloten worden tot follow-up. Bij een ypT2-3 stadium wordt aanvullende radicale chirurgie met een interval van 6-8 weken geadviseerd.

Na (chemo)radiotherapie bij complete *klinische* respons (dus zonder lokale excisie) dient buiten studieverband geen 'wait and see' beleid te worden toegepast.

Gedurende de follow-up na lokale excisie van een rectumcarcinoom dient de eerste 2 tot 3 jaar endoscopische inspectie van het litteken en MRI bekken met intervallen van 3 tot 6 maanden te worden verricht, naast de standaard follow-up gericht op afstandsmetastasen en de surveillance colonoscopie.

Een aanbeveling over eventuele endorectale echografie na lokale excisie kan op basis van de beschikbare literatuur niet worden gedaan.

Literatuurbespreking:

Door de morbiditeit van conventionele rectumcarcinoombehandeling met radicale rectumchirurgie en (chemo)radiotherapie is er in recente jaren steeds meer aandacht gekomen voor rectumsparende behandeling. Dit heeft een belangrijke impuls gekregen door publicaties over een afwachtend beleid bij een complete klinische respons na chemoradiotherapie [625](#). Omdat klinische respons slechts matig correleert met pathologische respons [616](#) kan het litteken c.q. residu lokaal worden geëxcideerd met een volle dikte rectumwand door middel van een (endoscopische) transanale techniek. Op basis van het ypT-stadium kan dan een betere afweging worden gemaakt tussen intensieve follow-up of alsnog TME chirurgie.

De meest beschreven chirurgische technieken voor transanale lokale excisie van een rectumlaesie zijn de open techniek met een spreider volgens Parks (TAE: transanale excisie) en transanale endoscopische microchirurgie (TEM). Beide technieken zijn veilig, vrijwel zonder mortaliteit en met overwegend milde morbiditeit, waarbij slechts incidenteel re-operatie noodzakelijk is al dan niet met het aanleggen van een tijdelijk stoma (5). Een nieuwere techniek is single port transanale endoscopische chirurgie (SPTS) [319](#). Een

endoscopische techniek lijkt beter dan een conventionele transanale excisie ten aanzien van radicaliteit en oncologische uitkomst [431](#) [941](#). Alternatieve technieken zoals de transsacrale benadering volgens Kraske en de transsfincterische benadering volgens York-Mason zijn zeer beperkt beschreven, waarbij geen duidelijke toegevoegde waarde is gebleken. Daarom zijn zij buiten beschouwing gebleven.

Er zijn globaal 3 scenario's waarbij rectumsparende behandeling in de literatuur wordt beschreven:

1. Een pathologisch aangetoond invasief carcinoom na een endoscopische poliepectomie of transanale excisie van een klinisch beoordeeld groot adenoom of T1 carcinoom.
2. Een vroegcarcinoom op MRI in combinatie met endo-echo gestadieerd als cT2-3N0 bij patiënten die conventionele behandeling weigeren (bijvoorbeeld APR) of hiervoor niet fit genoeg zijn (hoge leeftijd, comorbiditeit).
3. Een complete klinische respons na neoadjuvante chemoradiotherapie, waarbij initieel de intentie was om standaard TME chirurgie uit te voeren.

Er is in de literatuur gezocht naar beschikbaar bewijs voor effectiviteit, oncologische veiligheid, functionele uitkomsten kwaliteit van leven voor rectumsparende behandeling. Elk van deze 3 scenario's uit de inleiding zijn uitgesplitst naar klinisch of pathologisch stadium en al dan niet (neo-)adjuvante therapie.

Conclusies:

Er is bewijs van matige kwaliteit dat TEM, in vergelijking met TAE, beter in staat is T1 rectumcarcinomen met tumorvrije marges te excideren, ongeacht de diameter van de tumor en de afstand van de tumor vanaf de anus.

Niveau: matig

Voor patiënten met een klinisch laag risico T1 rectumcarcinoom is er bewijs van matige kwaliteit dat er na lokale excisie met TEM geen significant verschil in lokaal recidief of overleving is in vergelijking met radicale chirurgie

Niveau: matig

Uit series van radicale chirurgie voor een pT1 rectumcarcinoom blijkt de kans op lymfkliermetastasen 11-20% te bedragen.

Niveau: zeer laag

Bij patiënten met een pT1 rectumcarcinoom is er bewijs van matige kwaliteit dat de kans op lokaal recidief na zowel TAE (6-18%) als TEM (4-24%) hoger is in vergelijking met radicale chirurgie (0-6%), zonder een duidelijk effect op overleving. De kans op lokaal recidief na lokale excisie hangt samen met tumordiameter, (lymf)angioinvasie, differentiatiegraad en resectiemarge.

Niveau: matig

Er is bewijs van matige kwaliteit dat lokale excisie zonder aanvullende behandeling in een onacceptabel hoog lokaal recidief percentage van ongeveer 30% resulteert bij een klinisch of pathologisch T2 rectumcarcinoom.

Matig

Er is bewijs van matige kwaliteit dat na een lokale excisie van een hoog risico pT1 of pT2 rectumcarcinoom adjuvante (chemo)radiotherapie een gunstig effect heeft op lokale controle, maar gaat in series van meer dan 15 patiënten nog altijd gepaard met een kans op lokaal recidief tussen de 9 en 21%.

Niveau: matig

Voor patiënten met een cT2N0M0 rectumcarcinoom, behandeld met neoadjuvante chemoradiotherapie en TEM of neoadjuvante chemoradiotherapie en laparoscopische TME chirurgie

- Is er bewijs van lage kwaliteit dat er 10 jaar na behandeling even veel lokale recidieven en metastasen voorkomen
- Is er bewijs van matige kwaliteit dat de 10-jaars ziektespecifieke en algehele overleving gelijk zijn
- Is er bewijs van matige kwaliteit dat minder patiënten een permanent stoma zullen hebben na lokale excisie

Niveau: matig

Voor patiënten met een cT3 rectumcarcinoom, behandeld met neoadjuvante (chemo)radiatie, en ongeschikt voor radicale resectie vanwege comorbiditeit of met een complete klinische respons op neoadjuvante therapie

- is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat lokale recidieven na 10 jaar even vaak voorkomen na lokale excisie, vergeleken met radicale resectie
- is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat de ziektespecifieke overleving en algemene overleving na lokale excisie even lang zijn als na radicale resectie
- is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat er na zes tot 178 maanden 0%-27% lokale recidieven optreden na een lokale resectie
- is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat er na ongeveer 5 jaar 74%-100% na lokale resectie nog in leven is, en dat 71%-91% nog in leven is zonder (locoregionaal) recidief.

Niveau: zeer laag

Indien bij lokale excisie na neoadjuvante chemoradiotherapie een ypT0-1 stadium wordt gevonden is er bewijs van matige kwaliteit dat er een lage kans op lokaal recidief (0%-9%) met een goede lange-termijn overleving (92%-100%) is.

Niveau: matig

Er is bewijs van matige kwaliteit dat er een relatief hoge kans op lokaal recidief (7%-46%) is, indien bij lokale excisie na neoadjuvante chemoradiotherapie een ypT2-3 stadium wordt gevonden.

Niveau: matig

Er is bewijs van matige kwaliteit dat er bij een klinisch complete respons na chemoradiotherapie (lokaal recidief variërend tussen de 3% en 83%) grote verschillen in uitkomsten van een 'wait and see' beleid (niet operatieve behandeling) worden gerapporteerd.

*Niveau: matig***Overwegingen:****Maligne rectumpoliep**

Indien na endoscopische verwijdering van een poliep uit het rectum sprake blijkt van een invasief carcinoom geldt globaal dezelfde besluitvorming als bij een maligne colonpoliep. Voor het rectum gelden dezelfde histologische kenmerken om onderscheid te maken tussen een laag en hoog risico T1 carcinoom in een rectumpoliep (laag risico gedefinieerd als radicaal (≥ 1 mm marge), goed to matig gedifferentieerd, geen (lymf)angio-invasie). Het enige verschil met het maligne colonpoliep is de mogelijkheid tot het doen van een aanvullende transanale lokale excisie van het poliepectomie litteken in het rectum bij een laag risico T1 carcinoom, waarbij de poliepectomie niet radicaal of dubieus radicaal was.

Klinische versus pathologische stadiëring

Weinig van de beschreven prospectieve cohortseries laten uitkomsten zien van een gestandaardiseerd beleid bij een opeenvolgende serie patiënten met een uniform vastgesteld klinisch stadium. In de meeste series heeft vaak achteraf selectie plaatsgevonden op basis van pathologisch stadium, met wisselende in- en exclusie van risicofactoren (grootte van de tumor, (lymf)angioinvasie, differentiatiegraad, radicaliteit van de lokale excisie) en aanvullende behandeling in de vorm van salvage chirurgie of radiotherapie. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de uitkomsten en het formuleren van aanbevelingen.

Kwaliteit van de lokale excisie

Net als bij de TME chirurgie is ook kwaliteit van de lokale excisie van groot belang en is dus gestandaardiseerd pathologisch onderzoek van de resectiemarges belangrijk. Na TAE bleek het percentage irradicaliteit van 10% naar 29% te stijgen, nadat om andere redenen additioneel een TME was verricht en in het preparaat rest tumor weefsel werd aangetroffen, terwijl in eerste instantie na TAE de resectie als radicaal was afgegeven door de patholoog ⁶³². In de prospectieve, multicentrische studie van Steele werd na TAE alleen tot follow-up besloten als beoordeling van de circumferentiële marge door een panel en volgens een vast protocol mogelijk was en de circumferentiële marge tumorvrij was ¹²⁰⁰. Borschitz beschreef de resultaten na TEM bij 105 patiënten met een T1 rectumcarcinoom, waarbij de resecties ingedeeld werden aan de hand van microscopische radicaliteit van de resectieranden in R0 (negatieve

snijvlakken), R1 (microscopisch positieve snijvlakken), $R \leq 1$ mm en Rx (snijvlakken niet te beoordelen). Bij 84,5% bleek er sprake van R0, leidend tot 7% lokale recidieven. Als er sprake was van een R1, $R \leq 1$ mm of Rx resectie, bedroeg het lokale recidief percentage 46,1% ³⁷⁴.

Follow-up na lokale excisie

De impact en wijze van follow-up na lokale resectie van rectumcarcinomen is feitelijk tot op heden niet onderzocht. Het moge echter wel duidelijk zijn, dat voor een juiste bepaling van de waarde van lokale technieken adequate en consistente follow-up schema's van belang zijn. Helaas zijn deze schema's en de gehanteerde radiologische technieken hierbij, in de gepubliceerde TEM en TEA series inhomogeen en wisselend van karakter. Voor een definitieve plaatsbepaling van lokale resectietechnieken van rectumcarcinomen zijn deze studies noodzakelijk.

Neoadjuvante therapie voor een laagrisico rectumcarcinoom

In de discussie over rectumsparende behandeling wordt vaak de aandacht gericht op de groep waarbij ook daadwerkelijk het rectum kan worden gespaard. De groep die door onvolledige respons alsnog een rectumresectie moet ondergaan is echter overbehandeld, aangezien een resectabel T1-3N0 rectumcarcinoom ook met TME chirurgie alleen behandeld had kunnen worden. Daarnaast is er weinig bekend over de functionele lange termijn uitkomst en kwaliteit van leven na (chemo)radiotherapie gevolgd door lokale excisie.

Populatie studies

Populatiestudies geven in tegenstelling tot geselecteerde cohort studies een betere afspiegeling van de dagelijkse praktijk. Wel zijn de data vaak weinig gedetailleerd en daardoor minder bruikbaar voor wetenschappelijke bewijsvoering. In de SEER database werden 4.320 patiënten geanalyseerd met een stadium I rectumcarcinoom, waarvan er 573 een lokale excisie kregen (poliepectomie, chirurgische excisie, excisiebiopsie) en 283 patiënten een lokale excisie met adjuvante radiotherapie ⁶⁵⁷. In multivariate analyse was de kankerspecifieke overleving lager voor beide groepen in vergelijking met radicale resectie zonder radiotherapie (respectievelijk HR 1,79 (1,15-2,76) en HR 2,05 (1,27-3,29)), waarbij in de groep met lokale excisie zonder radiotherapie ook een slechtere algehele overleving werd gevonden (HR 1,54 (0,30-1,84)). Analyse van de National Cancer Database liet een stijging in het gebruik van lokale excisie zien in de afgelopen decennia ¹³⁵⁴. Bij vergelijking van 765 lokale excisies met 1.359 standaard resecties voor stadium I was er een significant hoger lokaal recidief na lokale excisie (12,5% vs. 6,9%; HR 0,38 (0,23-0,62)). De 5-jaars overleving bleek bepaald te worden door leeftijd en comorbiditeit, maar niet door type chirurgie.

Morbiditeit van TEM met en zonder neoadjuvante therapie

De morbiditeit van TEM is beperkt en lijkt geen effect te hebben op lange termijn anorectale functie of kwaliteit van leven ²⁷⁸. Indien echter TEM wordt uitgevoerd na neoadjuvante chemoradiotherapie neemt de kans op complicaties aanzienlijk toe. In een serie van 23 patiënten werden 56% gr II/III complicaties gerapporteerd, met een 30-dagen heropname percentage van 43%. Bij 70% trad een dehiscentie van het litteken op ¹⁰²⁷.

cT1-2

Uitgangsvraag

Wat houdt de sparende behandeling van het cT1-2 rectumcarcinoom in?

Aanbevelingen:

Bij een klinisch beoordeeld laag risico T1 rectumcarcinoom (diameter kleiner dan 3-4 cm, goed tot matig gedifferentieerd, geen lymfangioinvasie) kan lokale excisie zonder neoadjuvante therapie worden overwogen.

Indien na lokale excisie van een rectumafwijking een invasief carcinoom wordt gevonden dient aanvullende radicale chirurgie te worden uitgevoerd bij een hoog risico T1 (slecht gedifferentieerd en/of lymfangioinvasie en/of tumorvrije marge < 1 mm / inconclusieve resectiemarges) of T2 stadium. Bij twijfel over de uiteindelijke radicaliteit kan radiotherapie voorafgaand aan de completerende TME chirurgie worden overwogen.

Literatuurbespreking:

cT1N0 lokale excisie zonder (neo-)adjuvante therapie

Er zijn 2 RCT's en 1 vergelijkende cohort studie gepubliceerd waarin TEM en radicale chirurgie voor een klinisch T1 rectumcarcinoom werden vergeleken. Het grootste aantal patiënten werd beschreven in een observationele cohortstudie ([tabel 1](#)).

In de studies van Chen en Serra-Aracil werden ook enkele cT2 patiënten geïnccludeerd, waarbij respectievelijk 2/6 en 2/9 patiënten een lokaal recidief kregen na TEM. Een observationele studie naar TEM voor een cT2N0 rectumcarcinoom toonde een lokaal recidiefpercentage van 8/32 (26%) na een mediane follow-up van 70 maanden zonder aanvullende behandeling [278](#).

pT1 na lokale excisie

Er werden 10 vergelijkende niet gerandomiseerde studies gevonden waarin de uitkomst van lokale excisie en radicale chirurgie van een pathologisch bewezen T1 stadium werd gerapporteerd ([tabel 2](#)).

Daarnaast zijn er 12 cohort studies gepubliceerd met meer dan 40 patiënten met uitkomsten van lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom. Het lokaal recidief percentage varieerde in deze series tussen de 4% en 22%. De grootste serie van TEM voor een pT1 rectumcarcinoom is een Engelse multicenter studie met 253 patiënten, waarbij het 5-jaars lokaal recidief 19% bedroeg [313](#). Hierin werd gekeken naar voorspellende factoren voor lokaal recidief in multivariate analyse: submucosale invasiediepte (SM) 2-3 ten opzichte van SM1 HR 2,74 (1,13-6,66); tumordiameter (cm) HR 1,18 (1,03-1,35); lymfovasculaire invasie HR 1,86 (1,01-3,41); slecht gedifferentieerd HR 1,93 (0,79-4,76). Dezelfde risicofactoren zijn geïdentificeerd voor de kans op recidief na endoscopische verwijdering van een maligne colonpoliep.

pT2 na lokale excisie

Er werden 2 vergelijkende niet gerandomiseerde studies gevonden waarin de uitkomst van lokale excisie en radicale chirurgie van een pathologisch bewezen T2 stadium werd gerapporteerd zonder aanvullende radiotherapie ([tabel 3](#)).

In 8 additionele observationele cohort studies naar lokale excisie met tenminste 10 patiënten (N=12-138) varieerde het lokaal recidief percentage tussen de 25% en 46% in 7 studies. In de kleinste studie met de kortste follow-up (N=13, 29 maanden FU) was het lokaal recidief percentage 0% [916](#).

pT1-2 na lokale excisie en adjuvante radiotherapie

Acht observationele cohort studies met tenminste 10 geïnccludeerde patiënten beschrijven de uitkomsten van adjuvante radiotherapie na lokale excisie van hoog risico pT1 of pT2 rectumcarcinomen ([tabel 4](#)).

Conclusies:

Klik voor de conclusies op de hoofdmodule rectumsparende behandeling.

cT2N0 met neoadjuvante therapie

Uitgangsvraag

Wat houdt de sparende behandeling van het cT2N0 rectumcarcinoom met neoadjuvante therapie in?

Aanbevelingen:

Neoadjuvante (chemo)radiotherapie gevolgd door lokale excisie bij een klinisch hoog risico T1N0 (slecht gedifferentieerd, lymfangioinvasie) of T2-3N0 rectumcarcinoom dient alleen overwogen te worden indien standaard behandeling door patiënt niet wordt verdragen (leeftijd, comorbiditeit) of wordt geweigerd, of in studieverband.

Bij een complete klinische respons na (chemo)radiotherapie dient een lokale excisie van het litteken te worden overwogen om de pathologische respons vast te stellen. Indien een ypT0-1 stadium wordt gevonden kan besloten worden tot follow-up. Bij een ypT2-3 stadium wordt aanvullende radicale chirurgie met een interval van 6-8 weken geadviseerd.

Na (chemo)radiotherapie bij complete *klinische* respons (dus zonder lokale excisie) dient buiten

studieverband geen 'wait and see' beleid te worden toegepast.

Literatuurbespreking:

Een trial randomiseerde 100 cT2N0 patiënten tussen transanale endoscopische microchirurgie en laparoscopische resectie [848](#). Beide groepen kregen neoadjuvante chemoradiatie voor chirurgie. De keuze van de controle arm is niet in overeenstemming wat internationaal als standaardbehandeling voor een cT2N0 wordt beschouwd, namelijk TME chirurgie zonder voorbehandeling.

Effect op lokale controle

Na 10 jaar follow-up waren in beide groepen evenveel recidieven en metastasen gezien (12%, 95%BI: 6%-25% vs. 10%, 95%BI: 4%-22%, $p=0,69$) [848](#). In een regressie-analyse was het type operatie sterk gerelateerd aan het risico op recidief en metastasen (RR 14,24; 95%BI: 1,36-149,16; $p=0,03$). Dit wordt waarschijnlijk verklaard doordat recidieven en metastasen eerder optraden in de microchirurgie groep (vijf van de zes events in het eerste jaar) vergeleken met de laparoscopie groep (geen van de vijf events in het eerste jaar).

Effect op overleving

Na 10 jaar was de ziektespecifieke overleving even hoog na microchirurgie (89%, 95%BI: 70-96%), in vergelijking met laparoscopische resectie (94%, 95%BI: 82%-98%) ($p=0,69$) [848](#). Hetzelfde gold voor de algehele overleving 72% (95%BI: 51%-86%) vs. 80% (95%BI: 62%-90%) ($p=0,61$).

Kwaliteit van leven

Geen van de patiënten na microchirurgie had een permanent stoma, vergeleken met 12 patiënten na laparoscopische resectie ($p<0,01$) [848](#).

Ongewenste effecten

In geen van beide behandelgroepen trad postoperatieve sterfte op [848](#). Veranderingen van het chirurgische behandelplan en/of conversies naar open chirurgie kwamen vaker voor in de laparoscopische resectiegroep (0 vs. 6, $p<0,001$). Bijwerkingen (6 vs. 7, $p=0,77$) en ernstige bijwerkingen (1 vs. 3, $p=0,25$) traden even vaak op in beide groepen. Naast deze RCT is nog 1 observationele cohort studie geselecteerd met meer dan 50 patiënten ([tabel 1](#)).

Conclusies:

Klik voor de conclusies op de hoofdmodule rectumsparende behandeling

Overwegingen:

Klik voor de overwegingen op de hoofdmodule rectumsparende behandeling.

cT3N0-1 met neoadjuvante therapie

Uitgangsvraag

Wat houdt de sparende behandeling van het cT3N0-1 rectumcarcinoom met neoadjuvante therapie in?

Aanbevelingen:

Neoadjuvante (chemo)radiotherapie gevolgd door locale excisie bij een klinisch hoog risico T1N0 (slecht gedifferentieerd, lymfangioinvasie) of T2-3N0 rectumcarcinoom dient alleen overwogen te worden indien standaard behandeling door patiënt niet wordt verdragen (leeftijd, comorbiditeit) of wordt geweigerd, of in studieverband.

Bij een complete klinische respons na (chemo)radiotherapie dient een lokale excisie van het litteken te worden overwogen om de pathologische respons vast te stellen. Indien een ypT0-1 stadium wordt gevonden kan besloten worden tot follow-up. Bij een ypT2-3 stadium wordt aanvullende radicale chirurgie met een interval van 6-8 weken geadviseerd.

Na (chemo)radiotherapie bij complete *klinische* respons (dus zonder locale excisie) dient buiten studieverband geen 'wait and see' beleid te worden toegepast.

Literatuurbespreking:

Negen studies beschreven het effect van locale excisie bij patiënten met een stadium III rectumcarcinoom [410](#) [615](#) [961](#) [909](#) [937](#) [752](#) [1132](#) [1230](#) [1350](#). Eén studie was een vergelijkende cohort studie [410](#), en vergeleek 47 T3N0-1 patiënten die locale excisie ondergingen met 473 patiënten die TME ondergingen [410](#). Alle patiënten kregen neoadjuvante chemoradiatie. Patiënten ondergingen een locale excisie vanwege comorbiditeit (n=12), weigering van TME (n=15) of een complete klinische respons op neoadjuvante therapie met een sterke voorkeur voor locale excisie (15) of andere/niet gedocumenteerde redenen (n=5). Patiënten die locale excisie ondergingen waren ouder, hadden een kleinere tumor en minder vaak macroscopisch residu na chemoradiatie, in vergelijking met de patiënten die TME ondergingen. De andere acht studies volgden in totaal 172 T3N0-1 patiënten na neoadjuvante (chemo)radiatie en locale excisie [615](#) [961](#) [909](#) [937](#) [752](#) [1132](#) [1230](#) [1350](#). Patiënten ondergingen locale excisie omdat ze wegens comorbiditeit niet in aanmerking kwamen voor radicale resectie of omdat ze radicale resectie weigerden [615](#) [752](#) [937](#) [961](#) [1230](#) [1350](#).

Een klein deel van de patiënten maakte een informed consent keuze voor locale excisie nadat:

1. de tumor na radiatie $\leq T2$ was en <3 cm (n=15) [937](#);
2. de tumor na chemoradiatie T0-1 was en <2 cm (n=11) [1132](#).

De studie van Kennelly sloot patiënten uit die geen of nauwelijks klinische respons op neoadjuvante chemoradiatie hadden [752](#).

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs begon op 'laag' omdat het hier observationele studies betrof. Er werd afgewaardeerd vanwege het kleine aantal patiënten en events in één groep, waardoor de resultaten fragiel zijn. De kwaliteit van bewijs kwam hiermee uit op zeer laag.

Effect op locale controle

In de studie van Callender kwamen 10-jaars locale recidieven even vaak voor in de locale excisie groep, vergeleken met de TME groep (10,6% vs. 7,6%; $p=0,52$) [410](#). In zeven cohort studies die patiënten volgden na locale excisie kwamen locale recidieven voor bij 0-27% van de patiënten na een follow-up van 4 tot 153 maanden. De twee kleine studies die alleen patiënten met een goede respons op chemoradiatie includeerden vonden geen locale recidieven tijdens de follow-up [752](#) [937](#) ([tabel 1](#)).

Effect op overleving

In de studie van Callender verschilde de 10-jaars ziektevrij overleving niet tussen de locale excisie groep en de TME groep (data gerapporteerd in een figuur, $p=0,59$) [410](#). Het zelfde gold voor de 10-jaars ziektespecifieke-overleving (data gerapporteerd in een figuur, $p=0,64$) en de 10-jaars algemene overleving (data gerapporteerd in een figuur, $p=0,81$). In de zes studies die T3 patiënten volgden na locale excisie lag de overleving na ongeveer vijf jaar tussen de 74% en 90%; de ziektevrije overleving lag tussen de 71% en 77%.

Kwaliteit van leven

Aspecten van de kwaliteit van leven werden niet beschreven voor T3 patiënten in de geselecteerde studies.

Ongewenste effecten

Ongewenste effecten werden niet beschreven in een vergelijking met patiënten die radicale resectie ondergingen.

Conclusies:

Klik voor de conclusies op de hoofdmodule rectumsparende behandeling.

Overwegingen:

Klik voor de overwegingen op de hoofdmodule rectumsparende behandeling.

ypT0-1 na (chemo)radiatie en excisie

Uitgangsvraag

Wat houdt de sparende behandeling van het ypT0-1 rectumcarcinoom na (chemo)radiotherapie en lokale excisie in?

Aanbevelingen:

Bij een complete klinische respons na (chemo)radiotherapie dient een lokale excisie van het litteken te worden overwogen om de pathologische respons vast te stellen. Indien een ypT0-1 stadium wordt gevonden kan besloten worden tot follow-up. Bij een ypT2-3 stadium wordt aanvullende radicale chirurgie met een interval van 6-8 weken geadviseerd.

Na (chemo)radiotherapie bij complete klinische respons (dus zonder lokale excisie) dient buiten studieverband geen 'wait and see' beleid te worden toegepast.

Literatuurbespreking:

Er werden 7 observationele cohort studies gevonden met ten minste 10 patiënten waarbij de uitkomst van een pathologisch T0-1 stadium op basis van lokale excisie na neoadjuvante chemoradiatie werd beschreven ([tabel 1](#)).

De studies zijn relatief beperkt van omvang, maar wel consistent voor wat betreft een laag risico op lokaal recidief indien er geen of beperkte resttumor aanwezig is in de lokale excisie na neoadjuvante chemoradiatie: 2 lokale recidieven in totaal 128 beschreven patiënten.

Conclusies:

Klik voor de conclusies op de hoofdmodule [rectumsparende behandeling](#).

Overwegingen:

Klik voor de overwegingen op de hoofdmodule [rectumsparende behandeling](#).

ypT2-3 na (chemo)radiatie en excisie

Uitgangsvraag

Wat houdt de sparende behandeling van het ypT2-3 rectumcarcinoom na (chemo)radiotherapie en lokale excisie in?

Aanbevelingen:

Bij een complete klinische respons na (chemo)radiotherapie dient een lokale excisie van het litteken te worden overwogen om de pathologische respons vast te stellen. Indien een ypT0-1 stadium wordt gevonden kan besloten worden tot follow-up. Bij een ypT2-3 stadium wordt aanvullende radicale chirurgie met een interval van 6-8 weken geadviseerd.

Na (chemo)radiotherapie bij complete klinische respons (dus zonder lokale excisie) dient buiten studieverband geen 'wait and see' beleid te worden toegepast.

Literatuurbespreking:

Vier observationele cohort studies beschrijven ten minste 10 patiënten met een pathologisch T2-3 stadium in het lokale excisiepreparaat na neoadjuvante (chemo)radiotherapie ([tabel 1](#)).

De aantallen patiënten en de follow-up van deze studies is beperkt, maar laat zien dat er een substantiële toename in lokaal recidief risico optreedt indien er een ypT2 of hoger stadium wordt gevonden in vergelijking met een ypT0-1 stadium.

Conclusies:

Klik voor de conclusies op de hoofdmodule rectumsparende behandeling.

Respons na chemoradiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij niet-operatieve behandeling van een rectumcarcinoom na een klinisch complete respons op chemoradiotherapie?

Aanbevelingen:

Bij een complete klinische respons na (chemo)radiotherapie dient een locale excisie van het litteken te worden overwogen om de pathologische respons vast te stellen. Indien een ypT0-1 stadium wordt gevonden kan besloten worden tot follow-up. Bij een ypT2-3 stadium wordt aanvullende radicale chirurgie met een interval van 6-8 weken geadviseerd.

Na (chemo)radiotherapie bij complete *klinische* respons (dus zonder locale excisie) dient buiten studieverband geen 'wait and see' beleid te worden toegepast.

Literatuurbespreking:

In 2012 is een systematisch literatuuroverzicht gepubliceerd over de niet-operatieve behandeling van een rectumcarcinoom na een klinisch complete respons op chemoradiotherapie [594](#). Er werden 30 publicaties geïnccludeerd waarvan 18 afkomstig van de groep van Habr-Gama.

Alle studies werden gekenmerkt door heterogeniteit in stadiëring, inclusie criteria, en follow-up met een inconsistente definitie van klinisch complete respons.

De 6 series van Habr-Gama beschreven 118 tot 361 patiënten met een percentage klinisch complete respons tussen de 27% en 39% met een lokaal recidief percentage tussen de 3% en 6% in 5 studies en 27% in de oudste studie. In totaal 8 andere studies waarin tussen de 6 en 27 patiënten werden beschreven met een klinisch complete respons varieerde het lokaal recidief percentage tussen de 23% en 83% in 5 van de 6 studies. In een Nederlandse studie was het lokaal recidief percentage 5% (1/21 patiënten) [872](#).

De conclusie van de auteurs is dat het 'wait and see' beleid voornamelijk gebaseerd is op retrospectieve bevindingen in één enkele serie. De 'proof of principle' bij kleine distale tumoren kan naar de mening van de auteurs niet zondermeer worden geëxtrapoleerd naar meer gevorderde tumoren met hogere kans op lymfkliermetastasen.

Follow-up

Uitgangsvraag

Wat is het follow-up beleid bij rectumsparende behandeling?

Aanbevelingen:

Gedurende de follow-up na locale excisie van een rectumcarcinoom dient de eerste 2 tot 3 jaar endoscopische inspectie van het litteken en MRI bekken met intervallen van 3 tot 6 maanden te worden verricht, naast de standaard follow-up gericht op afstandsmetastasen en de surveillance colonoscopie.

Een aanbeveling over eventuele endorectale echografie na locale excisie kan op basis van de beschikbare literatuur niet worden gedaan.

Literatuurbespreking:

De impact en wijze van follow-up na locale resectie van rectumcarcinomen is feitelijk tot op heden niet onderzocht. Het moge echter wel duidelijk zijn, dat voor een juiste bepaling van de waarde van locale technieken adequate en consistente follow-up schema's van belang zijn. Helaas zijn deze schema's en de gehanteerde radiologische technieken hierbij, in de gepubliceerde TEM en TEA series inhomogeen en wisselend van karakter. Voor een definitieve plaatsbepaling van lokale resectietechnieken van rectumcarcinomen zijn deze studies noodzakelijk.

Centralisatie van T4 en lokaal recidief

Uitgangsvraag

Is centralisatie van T4- en lokaal recidief rectumcarcinomen wenselijk?

Aanbevelingen:

T4- en lokaal recidief rectumcarcinomen dienen in een centrum met voldoende expertise op dit gebied behandeld te worden.

Een deel van de voorbehandeling kan in de eigen regio in nauw overleg met het centrum plaatsvinden.

Literatuurbespreking:

De behandeling van het voortgeschreden T4 rectumcarcinoom en het lokaal recidiverende rectumcarcinoom leent zich niet voor prospectief gerandomiseerde studies. Het ontbreken van adequate diagnostiek middels een MRI in de voorgaande jaren, waardoor selectie van patiënten niet mogelijk was, is hier gedeeltelijk debet aan. Verder is het feit dat het om zeldzame tumoren gaat een belemmerende factor. De resultaten die in het verleden gepubliceerd zijn, zijn moeilijk vergelijkbaar. Ze komen nagenoeg allemaal uit centra gespecialiseerd in de behandeling van deze tumoren en laten een verbetering ten opzichte van population-based data zien.

In deze module wordt vooral ingegaan op de vraag in hoeverre centralisatie van de behandeling van T4 en lokaal recidief rectumcarcinomen gewenst is. Argumenten om de gehele of een deel van de behandeling te centraliseren zijn de noodzaak van bijzondere ervaring en expertise om met zo weinig mogelijk schade een optimaal resultaat te bereiken. Daarnaast moet de aandoening in een dergelijk lage frequentie voorkomen dat niet verwacht kan worden dat deze expertise zonder gecentraliseerde aanpak ontwikkeld kan worden. Wat betreft het T4 rectumcarcinoom en het lokaal recidief rectumcarcinoom wordt aan deze voorwaarden voldaan. Er zijn overeenkomsten, maar ook belangrijke verschillen tussen het T4 rectumcarcinoom en het lokaal recidiverend rectumcarcinoom en daarom zullen zij ook apart besproken worden. Vanwege het ontbreken van literatuur, zijn de overwegingen uitsluitend gebaseerd op consensus binnen de werkgroep.

De voorhanden literatuur gaat alleen over de effecten van ervaring en volume voor het niet voortgeschreden rectumcarcinoom. In Nederland is een verplichte registratie in de DSCA en een verplichting om kwaliteitsindicatoren aan te leveren, hierdoor is de kans op een slechte uitkomst geminimaliseerd.

T4 rectumcarcinoom

Met de MRI is het mogelijk om de relatie van een rectumtumor ten opzichte van de mesorectale fascia vast te stellen. Wanneer op de MRI sprake is van een meer dan focale ingroei in de mesorectale fascia (in principe nog te beschouwen als een voortgeschreden T3 tumor), moet de kans op reeds aanwezige doorgroei in de perirectale structuren overwogen worden (in dat geval te beschouwen als vroege T4). Her evaluatie door middel van MRI na langdurige voorbehandeling met radio(-chemotherapie) kan helpen om tussen een T3 en T4 te differentiëren. Indien er sprake is van op de MRI zichtbare tumorinfiltratie in de omliggende structuren of organen is sprake van een voortgeschreden T4 rectumcarcinoom.

Bij afwezigheid van metastasen is de enige kans op curatie een ruime radicale resectie. Een standaard TME-benadering zal leiden tot een positieve circumferentiële marge en de kans op genezing sterk verkleinen. Om een ruime radicale resectie te realiseren, zal dus een extra-anatomische benadering nodig zijn. Aan de ventrale zijde betekent dit een gehele of gedeeltelijke resectie van de urogenitale organen, lateraal een deel van de plexus en bekkenbodem en dorsaal een deel van de veneuze plexus en sacrum. Voorbehandeling met radio- of chemotherapie is een vereiste, maar bij een voortgeschreden T4 tumor is de kans groot dat de tumor ook bij een goede respons niet verdwijnt, maar vooral zal fibrosen. Met de huidige MRI-techniek is het niet mogelijk om volledige fibrosing zonder resterende tumornesten vast te stellen. Daarom zal bij de definitieve resectie toch het gehele fibrotische gebied, te weten het oorspronkelijke tumorbed, geresecteerd moeten worden.

Voortgeschreden curabele T4 tumoren zijn een uitzondering in het spectrum van het rectumcarcinoom.

Een gedeelte van de tumoren zal bij het stellen van de diagnose reeds gemetastaseerd zijn en niet voor een curatieve resectie in aanmerking komen. Er zullen echter in de praktijk ook een aantal T4 tumoren zijn die zich biologisch anders gedragen en vooral infiltratieve lokale groei laten zien zonder metastasen. Het aantal van deze patiënten per chirurgische praktijk in een ziekenhuis zal variëren tussen 2 tot 3 patiënten per jaar. Gezien de heterogeniteit van de presentatie zal per patiënt voor een andere opzet gekozen moeten worden: een ventrale doorgroei vereist een andere benadering dan een laterale of dorsale doorgroei. Het is dan ook duidelijk dat er geen gestandaardiseerde oplossing voor deze patiënten bestaat en centralisatie van de chirurgische behandeling noodzakelijk is om voldoende expertise op te bouwen.

Het lokaal recidief rectumcarcinoom

Bij de primaire behandeling van het rectumcarcinoom zullen de meeste patiënten bestraling ondergaan hebben en een TME-procedure. Wanneer na deze behandeling een recidief ontstaat, is er altijd sprake van een intense relatie met multiple compartimenten in het kleine bekken. Er bestaat geen duidelijk afgrensbaar tumorcompartiment. Een radicale resectie zal bijna altijd multi-compartimenteel worden. Daarbij komt nog dat de diagnostiek moeilijk is. Uitbreiding van de tumor kan alleen met MRI vastgesteld worden, doch differentiatie tussen fibrose en littekenvorming na de eerdere resectie is ook met MRI niet goed mogelijk. Diagnostiek wordt verder bemoeilijkt door gestoorde wondgenezing na de primaire resectie. Denk hierbij bijvoorbeeld aan 30 tot 40% perineale wondinfecties na een rectumamputatie en aan de 10 tot 15% naadlekkages en presacrale abcessen bij low anterior resecties. De patiënt met een lokaal recidief wordt niet alleen bedreigd door de lokale tumor zelf, maar ook door vroegtijdig optreden van metastasen op afstand. Het lijkt erop dat patiënten die een recidief krijgen na eerdere voorbestraling een selectie vormen van patiënten die juist snel metastaseren, als zij al bij presentatie niet gemetastaseerd zijn. Het aantal patiënten dat uiteindelijk voor, in opzet, curatieve behandeling met een lokaal recidief in aanmerking komt, is dus beperkt. In Nederland krijgt ongeveer 5% van de patiënten nog een lokaal recidief. Dit betekent een 100-tal patiënten per jaar. Een gedeelte hiervan zal gemetastaseerd zijn of vroegtijdig metastaseren en dit betekent dat 25 tot 50 patiënten maximaal per jaar in opzet curatief behandeld zouden kunnen worden. Ook voor deze patiënten geldt ook dat een radicale resectie voorwaarde is voor curatie. De heterogeniteit van de tumorpresentatie en de complexiteit van de behandeling vereisen een veelvoud van type operaties om deze radicaliteit te bereiken.

Multicompartmentele chirurgie

Het is belangrijk dat een complexe tumor (T4 of recidief) met doorgroei in meerdere compartimenten en bloc geresecteerd wordt. Het chirurgische resectieplan zal multivisceraal zijn en dwars door deze compartimenten heen lopen. De bekkenchirurg zal thuis moeten zijn in alle compartimenten en ipso facto kennis moeten hebben van de chirurgische benadering van de viscera in deze compartimenten. Een teambenadering, waarbij de uroloog de blaas en prostaat mobiliseert, de gynaecoloog de uterus en adnexeën en tot slot de oncologische chirurg het rectum (en eventueel de orthopeed het sacrum) werkt niet, en maakt een en bloc resectie onmogelijk. Het preparaat moet als een geheel benaderd worden, bij deze benadering zal parallel aan de progressie van de dissectie voortdurend van compartiment gewisseld worden.

Na de resectie zal reconstructie plaats moeten vinden, waarbij de continuïteit van de urinewegen, vagina, rectum, bekkenbodem, perineale huid etc. hersteld moeten worden. Het verdient aanbeveling, dat de bekkenchirurg ook hier het grootste deel voor zijn rekening neemt. De bekkenchirurg zal dan ook de meest voorkomende reconstructies moeten beheersen: bijvoorbeeld omentumplastiek en de gesteelde rectus abdominislap om zowel perineale defecten als vagina reconstructies uit te voeren. Bij complexe lappen of vrije transplantaten (die overigens maar zeer zelden nodig zullen zijn) verdient overleg met de plastisch chirurg voor aanvang van de chirurgische procedure de voorkeur.

Herstel van de urinewegen middels een brickerlis, zal de meest voorkomende reconstructie zijn. Aangezien de uroloog een rol bij de follow-up van deze reconstructie speelt verdient het aanbeveling dit deel samen met de uroloog te doen. Kleinere ingrepen aan de ureteren zouden tot het werkterrein van de bekkenchirurg moeten behoren.

Conclusies:

De chirurgische behandeling van T4 en lokaal recidiverende rectumtumoren is complex, vaak multi-compartimenteel en dus discipline overstijgend.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Een orgaanoverschrijdende chirurg dient de en-bloc resectie te verrichten omdat het moeilijk is om een

en-bloc resectie te doen met orgaanchirurgen, zoals GE-chirurg, gynaecoloog, orthopeed, uroloog of neurochirurg waarbij ieder een deel van de en-bloc resectie verricht.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Overwegingen:

Expertise om een voortgeschreden rectumcarcinoom of recidief rectumcarcinoom te herkennen zou in elk ziekenhuis, waar rectumtumoren behandeld worden, aanwezig moeten zijn. Voor de lokale stagering is een goede MRI in een hoge resolutie met T2 gewogen opnames in meerdere richtingen noodzakelijk. Voor de afstandsmetastasering kan een CT-thorax/buik gebruikt worden.

Duidelijke T4-tumoren en lokale recidieven moeten met betrekking tot resectabiliteit besproken worden met het centrum, voordat een eventuele neoadjuvante behandeling gestart wordt. Niet alle voortgeschreden rectumtumoren komen in aanmerking voor behandeling in een centrum. Er is geen eenduidig advies te geven voor patiënten die een tumor hebben, waarbij de marge met de circumferentiële marge weliswaar bedreigd is, maar die misschien ruim genoeg kan worden voor een TME-achtige procedure na langdurige voorbehandeling. Dit zijn patiënten die in aanmerking komen voor neoadjuvante radio- chemotherapie, waarbij de respons eerst in het eigen ziekenhuis beoordeeld wordt middels MRI-scan en klinisch onderzoek. Als de tumor inderdaad kleiner geworden is en de marges adequaat geworden zijn, kan een TME verricht worden.

Blijven deze patiënten echter forse fibrose ter hoogte van de bedreigde marge houden of blijft de tumor, indien hij distaal zit en voor de toucherende hand bereikbaar is, gefixeerd zitten valt in tweede instantie alsnog verwijzing naar een centrum te overwegen.

Radiotherapie in combinatie met chemotherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van het T4 lokaal voortgeschreden rectumcarcinoom en het lokale recidiverende rectumcarcinoom. In de meeste radiotherapie-instituten zal men bekend zijn met langdurige voorbestraling in combinatie met chemotherapie, omdat deze indicatie ook bestaat voor andere, minder voortgeschreden rectumcarcinomen. Verder wordt het schema ook palliatief toegepast. Ervaring met herbestraling voor het lokaal recidief is minder, maar verschillende instituten hebben hier in het verleden al ruime ervaring mee opgedaan. Hierbij is gebleken dat de noodzaak tot centralisatie van deze herbestraling niet aanwezig is. Er kan geconcludeerd worden dat diagnostiek en voorbehandeling van patiënten met een lokaal recidief of een T4 tumor in het verwijzend ziekenhuis of in ieder geval in de verwijzende regio plaats kan vinden. Bepaalde diagnostiek zou beter centraal kunnen plaatsvinden. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan een PET/CT-scan met SUV om de respons op neoadjuvante therapie te beoordelen. Verder is het belangrijk dat de meeste patiënten in studieverband behandeld worden om de inzichten in deze relatief zeldzame patiëntengroepen te vergroten. Daarom verdient het de voorkeur om ook bij een gecentraliseerde gedeeltelijke behandeling de patiënt toch aan het begin van het behandeltraject, zowel in het verwijzend ziekenhuis als in het centrum te zien.

Adjuvante systemische therapie

Uitgangsvraag

Welke patiënten komen in aanmerking voor adjuvante systemische therapie?

Aanbevelingen:

Het doel van systemische adjuvante behandeling bij patiënten met een primair coloncarcinoom na resectie is het vergroten van de genezingskans.

De onderbouwing vindt u in de onderliggende modules.

Stadium

Uitgangsvraag

Wat is de definitie van het hoog risico stadium II colorectaal carcinoom?

Aanbevelingen:

Er is sprake van een stadium III coloncarcinoom als er in de lymfklieren van het resectiepreparaat metastasen worden ontdekt en er geen metastasen op afstand zijn.

De werkgroep adviseert voor de identificatie van patiënten met een hoog risico stadium II dient de American Society of Clinical Oncology (ASCO) richtlijn gevolgd te worden. Hierbij worden de volgende histopathologische kenmerken beschouwd als ongunstig:

- T4
- <10 lymfklieren onderzocht
- obstructie/perforatie bij presentatie
- vasculaire invasie
- slecht- tot ongedifferentieerde tumoren

Zowel lymfklieren waarin ten hoogste 0,2 mm tumor, of anders gezegd geïsoleerde tumorcellen, worden aangetoond en/of micrometastasen (0,2-2 mm) dienen als negatieve klieren beschouwd te worden.

Literatuurbespreking:

De recidiefkans lijkt hoger als er geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen worden gezien ten opzichte van compleet negatieve klieren [919](#) [1062](#) [1072](#). Maar er zijn geen gegevens die aantonen dat in deze situatie adjuvante chemotherapie van waarde is.

Adjuvante chemotherapie coloncarcinoom

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten met een coloncarcinoom is adjuvante therapie geïndiceerd?

Aanbevelingen:

Bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom is er een indicatie voor adjuvante chemotherapie, bestaande uit een fluoropyrimidine (capecitabine of 5-fluorouracil/leucovorin) plus oxaliplatin (CAPOX of FOLFOX).

Bij contra-indicaties voor oxaliplatin dient de behandeling te bestaan uit capecitabine monotherapie, of eventueel 5FU/LV.

Daar het effect van adjuvante chemotherapie middels fluoropyrimidine monotherapie dubieus is bij patiënten met een MSI carcinoom, wordt aanbevolen om deze patiënten alleen oxaliplatin-bevattende

chemotherapie met fluoropyrimidine aan te bieden.

Bij patiënten met een hoog risico stadium II coloncarcinoom kan adjuvante chemotherapie worden overwogen. In deze situatie dient de behandeling te bestaan uit een oxaliplatin-bevattend schema, en is de winst van fluoropyrimidine monotherapie niet aangetoond. Indien er tevens sprake is van MSI dan is het advies om af te zien van adjuvante chemotherapie.

De criteria voor selectie van tumoren waarop MSI analyse dient te worden verricht is vastgelegd in de [richtlijn Erfelijke darmkanker](#).

Oudere leeftijd (>70 jaar) is op zich geen reden om een adjuvante behandeling niet toe te dienen of de behandeling aan te passen. De meerwaarde van oxaliplatin op oudere leeftijd is onduidelijk.

De adjuvante behandeling heeft een duur van 6 maanden en dient bij voorkeur binnen 6-8 weken na de resectie van het coloncarcinoom te starten, echter uiterlijk binnen 12 weken na de operatie.

Literatuurbespreking:

Bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom is er een indicatie voor adjuvante chemotherapie, aangezien dit de overleving van deze patiëntengroep significant verbetert [936](#). De winst in overleving is met de toevoeging van oxaliplatin aan fluoropyrimidine therapie nog verder verbeterd [294](#). Bij patiënten met een hoog risico stadium II coloncarcinoom kan adjuvante chemotherapie worden overwogen, mits er geen sprake is van MSI.

Adjuvante chemotherapie kan bestaan uit de volgende regimes voor de duur van 6 maanden:

1. capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX)
2. 5-fluorouracil, leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX).

Bij ernstige comorbiditeit kan als alternatief monotherapie worden overwogen met capecitabine of 5-fluorouracil en leucovorin (5FU/LV). Ten aanzien van patiënten met oudere leeftijd (>70 jaar) zijn er geen eenduidige gegevens dat de waarde van adjuvante chemotherapie en in welke vorm (al dan niet met oxaliplatin) minder werkzaam zou zijn dan bij de jongere populatie.

Er is in de adjuvante setting geen plaats voor behandeling met irinotecan, of targeted geneesmiddelen zoals cetuximab of bevacizumab [1270](#) [273](#) [280](#) [479](#).

Type adjuvante chemotherapie en schema's

Adjuvante chemotherapie met fluoropyrimidine monotherapie

De INT0035 trial was de eerste fase 3 studie die een significant voordeel van behandeling gedurende 1 jaar met 5-FU + levamisol in adjuvante setting bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom liet zien: 15% absolute risicoreductie (40% relatieve risicoreductie) van de kans op een recidief en een 16% absolute risicoreductie (33% relatieve risicoreductie) van mortaliteit. Nadien is in diverse studies aangetoond dat levamisol vervangen kan worden door leucovorin (LV), dat hoge dosis LV gelijkwaardig is aan lage dosis LV, en dat een half jaar adjuvante therapie vergelijkbare resultaten oplevert dan een jaar adjuvante therapie [636](#) [691](#) [497](#).

In de GERCOR studie werd in een factorial 2x2 design het continue 5FU/LV infusie schema (de Gramont) vergeleken met een 5FU/LV bolus schema (MAYO), en een behandelduur van 24 met 36 weken [295](#). Er werd geen verschil in DFS en OS aangetoond. Wel was de incidentie van graad 3 of 4 toxiciteit minder met het Gramont schema. Op basis van deze gegevens werd in de jaren negentig 6 maanden 5-FU/LV de standaard adjuvante chemotherapie voor patiënten met een stadium III coloncarcinoom. In een gepoolde analyse van de NSABP C01-C05 studie bleek de absolute 5-jaars OS 14% hoger voor de patiënten die 5FU/LV chemotherapie toegediend hadden gekregen in vergelijking met de patiënten die alleen chirurgie hadden ondergaan (OS 0,76; 95%BI: 0,74-0,78) voor de 5FU/LV groep versus 0,62 (95%BI: 0,60-0,63) voor de chirurgie groep) [1334](#). In de publicatie van Twelves werd aangetoond dat adjuvante behandeling met oraal capecitabine resulteert in een tenminste gelijkwaardige overleving maar een lagere incidentie van bijwerkingen ten opzichte van intraveneuze toediening van 5FU/LV [1256](#). Indien geen combinatietherapie kan worden toegepast is monotherapie capecitabine in de adjuvante setting daarom de behandeling van eerste keuze.

Adjuvante chemotherapie met oxaliplatin, 5FU/LV of capecitabine.

In de MOSAIC studie werden 2.246 patiënten met stadium II of III coloncarcinoom gerandomiseerd tussen behandeling met 5FU/LV en behandeling met 5-FU/LV+ oxaliplatin (FOLFOX-4).

In 2009 werden de uiteindelijke 5-jaars DFS en de 6-jaars OS van deze trial gepubliceerd [294](#). De 5-jaars DFS in de oxaliplatin groep was 73% vs. 67% in 5FU/LV groep (HR 0,80; 95%BI: 0,68-0,93; p=0,003). De 6-jaars OS bedroeg 79% in de oxaliplatin vs. 75% in de 5FU/LV groep (HR 0,84; 95%BI: 0,71-1,00; p=0,046); De 6-jaars OS voor patiënten met stadium III ziekte was 73% versus 69% voor respectievelijk de oxaliplatin en de 5FU/LV groep (HR 0,80; 95%BI: 0,65-0,97; p=0,023).

Er werd geen verschil gezien in OS bij patiënten met stadium II tussen beide armen, waarschijnlijk door het geringe aantal patiënten en hun relatief gunstiger prognose. In separaat uitgevoerde gerandomiseerde adjuvante studies werden vergelijkbare resultaten behaald met 5FU/LV of capecitabine in combinatie met oxaliplatin voor stadium II en III colorectaal carcinoom [638](#) [1353](#). Inmiddels is het FOLFOX-4 schema vervangen door het aangepaste FOLFOX-6 schema dat een vergelijkbare effectiviteit heeft maar eenvoudiger is toe te dienen (Oxaliplatin 85mg/m² en Leucovorin 400mg/m² in twee uur op dag 1, gevolgd door 5FU 400mg/m² bolus injectie op dag 1, gevolgd door 5FU 2400mg/m² als continue infusie in 46 uur) [425](#) [1245](#).

Aanvang en duur van adjuvante behandeling

De tijdspanne waarin adjuvante chemotherapie moet worden gestart na operatie is van belang gebleken voor de succeskans. Elke 4 weken dat adjuvante chemotherapie later werd gestart resulteerde in een verlaging van de genezingskans van 14% [497](#) [349](#). De reden voor de vertraging is hierin niet opgenomen, maar het lijkt aannemelijk dat dit een natuurlijke selectie betreft op grond van conditie en herstel na de operatie.

De duur van de adjuvante behandeling is 6 maanden. Langere behandeling (9 of 12 maanden) brengt geen voordeel voor DFS of OS in vergelijking met 3 of 6 maanden behandeling [497](#). Studies die een adjuvante behandelingsduur van 3 maanden vergelijken met 6 maanden zijn gaande.

Toxiciteit van de combinatie behandeling

Bij patiënten die werden behandeld met FOLFOX traden vaker graad 3 neutropenie (29% FOLFOX vs. 4% LV5FU) en graad 3 paresthesiën op (12% FOLFOX vs. 0,2% in 5-FU/LV). Een jaar na behandeling was de graad 3 neurotoxiciteit 1,1%. De behandeling gerelateerde mortaliteit bedroeg in beide studiearmen 0,5% [294](#). Ook in de studie van Sanoff, wordt er meer toxiciteit gezien van de combinatiebehandeling met oxaliplatin (ongeveer 10%), maar geen toename van ziekenhuisopnames of fatale complicaties [1124](#). Oudere patiënten lijken de combinatie met oxaliplatin minder vaak te voltooien. In de studie van Kahn was 150 dagen na start van de behandeling 40% in de groep ouder dan 75 jaar gestopt ten opzichte van 25% in de groep die jonger dan was 75 jaar [732](#).

Evaluatie van het effect van adjuvante behandeling

Voor de evaluatie van het effect van adjuvante behandeling worden vaak de twee- en driejaars DFS geanalyseerd omdat deze direct voorspellend zijn voor de 5 en 6-jaars overleving bij patiënten met stadium III ziekte (29). Uit een analyse van 18 gerandomiseerde studies waarin in totaal 20.898 patiënten waren geïnccludeerd, bleek namelijk dat lokale recidieven of metastasen vooral optreden in de eerste twee jaar na resectie [1128](#).

De 2 en 3-jaars DFS blijkt echter niet voorspellend voor patiënten met stadium II coloncarcinoom. De oorzaak hiervoor is waarschijnlijk gelegen in de geringere aantallen patiënten met stadium II in de adjuvante studies en de kleinere kans op recidief of metastasen [1128](#) [1127](#). Daarnaast leidt het beschikbaar komen van betere behandelingen voor patiënten met een recidief of metastasen tot een reductie van de betrouwbaarheid van de twee- of driejaars DFS voorspelling voor de voorspelling van de OS, waarschijnlijk omdat de OS door meer effectieve behandeling bij recidief of metastasen de OS verder is verbeterd. Voor de interpretatie van de resultaten van adjuvante studies is het belangrijk om de definities van eindpunten zoals DFS en TTR in ogenschouw te nemen, daar er vaak verschillende definities worden gehanteerd waardoor een vergelijking van studieresultaten niet mogelijk is [1057](#).

Omdat het risico op recidief en mortaliteit bij patiënten met een stadium II gemiddeld lager is (overleving ongeveer 80%) dan bij patiënten met een stadium III coloncarcinoom is de absolute winst van adjuvante chemotherapie beperkt en zijn voor het aantonen van significante verschillen grote aantallen patiënten met een stadium II nodig. In de verrichtte RCT's is dit niet het geval en om die reden laten individuele trials zeer waarschijnlijk geen statistisch significante verschillen zien ten gunste van adjuvante chemotherapie voor het stadium II coloncarcinoom.

De resultaten van een Cochrane meta-analyse toonden een significante verbetering van de DFS, maar

geen verbetering van de OS bij stadium II coloncarcinoom [537](#). Een retrospectieve subset analyse van de MOSAIC studie bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom toonde aan dat de toevoeging van oxaliplatin aan een fluoropyrimidine geen significante winst in DFS en OS oplevert [1246](#). Het lijkt zinvol om patiënten met een hoog-risico stadium II coloncarcinoom voor te lichten over de mogelijke voordelen van adjuvante chemotherapie en de bijbehorende bijwerkingen.

De oudere patiënt

Adjuvante chemotherapie bij de oudere patiënt (in het algemeen wordt ouder dan 70 jaar aangehouden), krijgt steeds meer aandacht door de steeds grotere groep van oudere patiënten met een coloncarcinoom. Meerdere studies hebben aangetoond dat adjuvante chemotherapie eenzelfde waarde heeft voor de oudere patiënt als voor de jongere patiënt [1124](#) [254](#) [702](#). Hoewel de waarde van 5FU-bevattende adjuvante chemotherapie duidelijk is aangetoond in deze patiëntengroep [1125](#), is er onduidelijkheid over de toegevoegde waarde van oxaliplatin.

De meest recente studies en analyses van onder andere de SEER database tonen wisselende resultaten. Mogelijk is dit te verklaren door een selectie van patiënten en/of doordat in deze patiëntengroep de kans om te overlijden aan een andere oorzaak groter is dan bij jongere patiënten. De toegevoegde waarde van oxaliplatin is hierdoor moeilijk vast te stellen [644](#) [1124](#) [1246](#) [1353](#).

Er is bij oudere patiënten op voorhand geen reden om oxaliplatin weg te laten uit een adjuvant schema met 5FU of capecitabine, echter de comorbiditeit en eventuele andere risico's dienen nauwkeurig in kaart te worden gebracht om tot een goede afweging te komen.

MSI

Bij MSI is er sprake van een deficiënt 'mismatch repair' mechanisme (MMR), fouten die worden gemaakt in de cellen bij het overschrijven van DNA kunnen niet meer worden hersteld. Dit is in ongeveer 15% van de coloncarcinomen het geval [1173](#). MSI ontstaat als het gevolg van een kiembaanmutatie of door epigenetische silencing van mismatch repair genen. Indien er sprake is van MSI dan is de prognose van patiënten relatief goed ten opzichte van patiënten met een microsatelliet stabiele tumor (MSS) en is de kans groter dat patiënten geen baat hebben bij adjuvante chemotherapie met fluoropyrimidine monotherapie [496](#) [1126](#) [1171](#). Patiënten met een MSI tumor hebben dus een betere prognose, maar lijken op basis van retrospectieve analyses minder te profiteren van adjuvante chemotherapie met fluoropyrimidines. De beperkte gegevens over de waarde van oxaliplatin-bevattende chemotherapie bij deze groep tonen geen verschil ten opzichte van patiënten met MSS tumoren, dus voor patiënten met stadium III MSI tumoren wordt voornamelijk oxaliplatin-bevattende chemotherapie geadviseerd [569](#).

Bij patiënten met een hoog risico stadium II MSI tumor is het advies is om geen adjuvante chemotherapie te geven, omdat patiënten hiervan geen kans op een belangrijke overlevingswinst hebben.

Er zijn enige aanwijzingen dat moleculaire en genetische profielen zouden kunnen helpen bij het beoordelen van de kans op recidief [1048](#) [483](#) [746](#) [Peng 2011]. Op dit moment nog zijn er echter geen robuuste gegevens die het gebruik van dergelijke analyses in de klinische praktijk rechtvaardigen.

Conclusies:

Bij de adjuvante behandeling van het coloncarcinoom leidt een combinatie van 5-fluorouracil en leucovorin en oxaliplatin (FOLFOX-6 of Capox) tot een verbetering in de ziektevrije overleving en totale overleving na respectievelijk 5 en 6 jaar in vergelijking tot behandeling met fluorouracil en leucovorin.

Niveau 1: A2 Andre 2009 [294](#); Haller 2011 [638](#); Yothers 2011 [1353](#)

Subgroep analyse laat een significant effect zien bij patiënten met stadium III coloncarcinoom, maar niet bij patiënten met stadium II coloncarcinoom.

Niveau 1: A2 Andre 2009 [294](#); Haller 2011 [638](#); Yothers 2011 [1353](#)

Bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom tonen de huidige 5-FU/LV bevattende adjuvante chemotherapieschema's een significant voordeel in ziektevrije overleving maar niet op de totale overleving.

Niveau 1: A1 Figueredo 2008 [537](#)

Bij patiënten met stadium III coloncarcinoom leidt adjuvante behandeling met capecitabine tot vergelijkbare uitkomsten in overleving en ziektevrije overleving in vergelijking met intraveneuze bolus 5FU/LV.

Niveau 3: A2 Twelves 2005 [1256](#)

Er is bij oudere patiënten op voorhand geen reden om oxaliplatin weg te laten uit een adjuvant schema met

5FU of capecitabine, echter de comorbiditeit en eventuele andere risico's dienen nauwkeurig in kaart te worden gebracht om tot een goede afweging te komen.

Niveau 3: A2 Sannoff 2012 [1124](#); Abraham 2013 [254](#)

Adjuvante chemotherapie rectumcarcinoom

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten met een rectumcarcinoom is adjuvante therapie geïndiceerd?

Aanbevelingen:

Er is geen indicatie voor adjuvante chemotherapie bij het rectumcarcinoom.

Literatuurbespreking:

De waarde van adjuvante systeemtherapie heeft zich bewezen bij het primaire coloncarcinoom. Door het minder frequent voorkomen van het rectumcarcinoom is de waarde van deze behandeling in deze situatie minder goed onderzocht. Omdat primaire colon- en rectumcarcinomen grote histologische overeenkomsten hebben en anatomisch in elkaars continuïteit liggen, worden de resultaten van de adjuvante behandeling bij het coloncarcinoom nogal eens geëxtrapoleerd naar het rectumcarcinoom. Er zijn echter ook verschillen tussen deze twee typen, hetgeen bijvoorbeeld blijkt uit een iets ander patroon van metastasering, en op genetisch en moleculair niveau uit een ander profiel van genexpressie, en prevalentie van microsatelliet instabiliteit en mutaties in RAS en BRAF oncogenen [555](#) [357](#) [734](#).

Een recente systematische review toonde dat er geen bewijs is voor de waarde van adjuvante systeemtherapie bij het rectumcarcinoom [396](#). De enige positieve resultaten zijn verkregen in oudere onderzoeken waarin de chirurgie niet volgens de huidige norm (TME) werd uitgevoerd en preoperatieve bestraling nog niet werd toegepast. Overigens liet een oudere Nederlandse studie ook geen voordeel zien voor adjuvante therapie bij het rectumcarcinoom maar wel bij het coloncarcinoom [1215](#). In geen van de onderzoeken waarin patiënten de optimale lokale behandeling van bestraling gevolgd door TME-chirurgie kregen toegediend is adjuvante chemotherapie van voordeel gebleken [396](#). Hierbij dient overigens wel te worden opgemerkt dat de betere lokale controle ten gevolge van bestraling plus TME-chirurgie nog niet heeft geleid tot een winst in totale overleving.

Er zijn geen goede gegevens over de waarde van adjuvante chemotherapie bij patiënten die na lokale behandeling met TME chirurgie zonder voorafgaande radiotherapie toch een stadium III blijken te hebben. Een Cochrane meta-analyse van 21 studies met adjuvante chemotherapie bij het rectumcarcinoom waarbij er in de grote meerderheid van studies geen preoperatieve behandeling was gegeven, toonde een beperkte reductie van 17% in mortaliteit (HR 0,83) voor adjuvante chemotherapie ten opzichte van chirurgie alleen (ter vergelijking: de reductie in mortaliteit voor 5FU monotherapie bij stadium III coloncarcinoom bedraagt 33%). In de grote meerderheid van deze studies was de chirurgie echter niet volgens het TME principe uitgevoerd, welke behandeling op zich al een verbetering van de prognose geeft. Het is dus zeer de vraag of adjuvante chemotherapie na voorbehandeling met alleen TME chirurgie leidt tot een relevante overlevingswinst. Ook in deze situatie kan adjuvante chemotherapie derhalve niet worden aanbevolen.

Concluderend kan adjuvante chemotherapie niet als standaardbehandeling worden beschouwd voor het rectumcarcinoom. De waarde van adjuvante chemotherapie is thans nog onderwerp van onderzoek in de Simply Capecitabine in Rectal cancer after Irradiation plus TME-(SCRIPT-) studie van de Dutch Colorectal Cancer Group. Een retrospectieve analyse van EORTC-studie 22921 toonde een mogelijk voordeel aan voor adjuvante chemotherapie bij patiënten met een pathologisch complete pathologische remissie op neoadjuvante chemoradiotherapie [442](#). De uitkomst van deze retrospectieve analyse dient in prospectief onderzoek bevestigd te worden, onder andere omdat ook deze patiënten niet allemaal met TME-chirurgie waren behandeld.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat adjuvante chemotherapie niet van voordeel is bij patiënten met een rectumcarcinoom.

Niveau 3: A2 Bujko 2010 [396](#)

Metastatische ziekte

Aanbevelingen:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Chirurgische behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de rol van chirurgie bij de behandeling van colorectale levermetastasen?

Aanbevelingen:

Iedere patiënt met colorectale levermetastasen dient te worden besproken met een centrum met expertise ten aanzien van leverchirurgie, lokale behandelingstechnieken van de lever en het (gemetastaseerde) colorectale carcinoom.

Partiële leverresectie heeft de voorkeur boven alleen systemische therapie bij patiënten die voldoen aan de criteria voor resectabiliteit.

Leverresecties en combinatiebehandelingen dienen te worden uitgevoerd in centra waar =

- expertise aanwezig is
- geschikte apparatuur beschikbaar is en
- ervaring is opgebouwd met
 - ◆ systemische therapie voor het colorectale carcinoom
 - ◆ lokale behandelingstechnieken voor de lever (operatieve en percutane behandelingen)
 - ◆ intensive care en
 - ◆ anesthesie op dit vlak.

Criteria voor resectabiliteit

Bij normaal leverparenchym en indien er geen sprake is van neoadjuvante systemische therapie, dient minimaal 20% van de lever over te blijven na resectie (=rest volume), indien er uitgebreide resecties worden overwogen.

Indien er primair onvoldoende leverparenchym zou overblijven na resectie zou inductie systemische therapie en/of vena-portae embolisatie en/of 'two-stage' resecties moeten worden overwogen.

Geen absolute contra-indicaties zijn; bilobaire levermetastasen, aantal metastasen, grootte van de metastasen, wel of niet synchroniciteit, extra-hepatische metastasen, stadium primaire tumor, leeftijd en waarde van het serum CEA.

Geen contra-indicatie is een te verwachten krappe resectiemarge. In centra met veel expertise is er de mogelijkheid om resecties uit te voeren direct grenzend aan grote vaat- en/of galwegstructuren met kleinere marges. Omdat het echter moeilijk is op voorhand de marge te bepalen, wordt een ruime marge van 10 mm geadviseerd.

Gelijktijdig opereren van de primaire tumor en synchrone metastasen is geen standaard bij patiënten met synchrone levermetastasen. De werkgroep is van mening dat deze behandeling na zorgvuldige selectie in centra met veel ervaring op zowel colorectale chirurgie als leverchirurgie kan worden overwogen.

Er dient zo parenchymsparend mogelijk te worden geopereerd.

Bij patiënten met nieuwe levermetastasen na eerdere leverchirurgie, wordt re-resectie geadviseerd indien patiënt voldoet aan de criteria voor resectabiliteit.

De radicaliteit is het belangrijkste en de gewenste marge is afhankelijk van de patiëntgebonden situatie.

Een beperkte marge is geen contra-indicatie voor (het aanbieden van) resectie.

Bij patiënten met beperkte extrahepatische metastase(n) kan een resectie worden overwogen. Dit moet geschieden in expertise centra en het liefst in studieverband.

Leeftijd is geen absolute contra-indicatie voor partiële leverresectie.

Literatuurbespreking:

De behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen (CRLM) heeft zich in de laatste 20 jaar aanzienlijk ontwikkeld. Dit geldt zowel voor de systemische als de lokale behandelingsmogelijkheden. Momenteel blijft chirurgische resectie de gouden standaard bij patiënten die voldoen aan de criteria voor resectabiliteit. Het merendeel van de patiënten met CRLM is echter geen kandidaat voor resectie. De ontwikkeling van lokale therapieën voor de lever en de verbetering van de effectiviteit van de systemische therapie hebben erin geresulteerd dat het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor primaire of secundaire (na downsizing door middel van systemische therapie) resectie is gestegen tot 20%-30%. De selectie, de volgorde en de integratie van interventies dient in een multidisciplinair team plaats te vinden, waarin expertise op alle relevante deelgebieden vertegenwoordigd dient te zijn.

In deze module hoofdstuk worden de momenteel beschikbare en meest gebruikte lokale therapieën voor de lever in Nederland besproken. Voor de opties ten aanzien van de [systemische therapieën](#) wordt verwezen naar de betreffende modules.

Resectie van colorectale levermetastasen leidt in de meer recente studies bij geselecteerde patiëntengroepen tot een 5-jaars overleving van 30% tot 60%, echter slechts 15-30% van de patiënten met levermetastasen zijn uiteindelijk resectabel met curatieve intentie [1392](#). Er zijn geen klinische studies die patiënten randomiseren tussen resectie en systemische chemotherapie. Er zijn ook geen prospectieve studies uitgevoerd waarbij patiënten met een beperkt aantal en resectabele colorectale levermetastasen behandeld zijn met moderne systemische therapie. Voor patiënten met uitgebreide colorectale levermetastasen zijn er een tweetal case-control series beschreven. De grootste serie is van Broquet (2011). Deze vergelijkt 2 groepen patiënten met dezelfde patiënten karakteristieken behandeld met alleen systemische chemotherapie (n=62, groep 1) versus systemische chemotherapie gevolgd door resectie (n=65, groep 2). In groep 1 werden alleen patiënten geïnccludeerd die reageerden op systemische chemotherapie. Beide groepen hadden mediaan 6 colorectale levermetastasen (range 2-18) en waren verder ook vergelijkbaar op alle andere karakteristieken. Groep 2 had een langere overleving (5-jaars overleving 15% vs. 51%).

Ook Kopetz (2009) [1394](#) liet een vergelijkbaar resultaat zien in hun retrospectieve serie van patiënten die een resectie hebben ondergaan versus alleen systemische therapie. Er is dus geen bewijs van hoog niveau dat lokale therapie een langere overleving oplevert ten opzichte van systemische therapie. De overleving na partiële leverresectie is dermate overtuigend ten opzichte van het resultaat van systemische behandelingen dat dit de behandeling van voorkeur is.

Criteria voor resectabiliteit

Gezien de eventuele toepassing van effectieve systemische chemotherapie, de verbeterde technieken en toegenomen mogelijkheden van lokale therapieën voor patiënten met colorectale levermetastasen en de toegenomen mogelijkheden voor behandeling van het eventuele recidief, zijn de 'klassieke prognostische factoren' niet meer van toepassing [1393](#) [1395](#).

Voldoende rest- leverweefsel na resectie

De mogelijkheid om resectie van een groot deel van het levervolume uit te voeren, zonder risico op postoperatieve insufficiëntie van de restlever, wordt mede bepaald door de kwaliteit van het parenchym. Bij normaal leverparenchym kan maximaal tot 80% van het levervolume worden verwijderd met gering gevaar op postoperatief leverfalen [472](#) [787](#) [803](#) [1396](#) [1138](#). Bij aangedaan leverweefsel na systemische therapie en/of cirrose wordt dit percentage kleiner [1396](#). De normale lever heeft een aanzienlijk vermogen tot regeneratie waardoor de levercapaciteit postoperatief zal toenemen. Echter als het te reseceren deel meer dan 80 procent van het functionerend leverweefsel betreft worden de morbiditeit en mortaliteit duidelijk hoger als gevolg van postoperatieve leverinsufficiëntie. Dit houdt in dat als er uitgebreide resecties worden overwogen waarbij slechts 20% van de lever overblijft na resectie, er een combinatiebehandeling moet worden overwogen. Bij diffuse parenchymafwijkingen, zoals bij cirrose of uitgebreide steatose, is het

maximaal te verwijderen volume echter veel beperkter ¹¹³⁸. Ook het vermogen tot leverregeneratie en daarmee de mogelijkheid tot herstel van leverfunctie, is veel kleiner.

Een van de mogelijkheden om de toekomstige restleverfunctie te vergroten is het uitvoeren van een preoperatieve selectieve vena portae embolisatie aan de aangedane zijde. Hierdoor wordt hypertrofie geïnduceerd in het contralaterale deel van de lever zodat deze een grotere functionele capaciteit krijgt en de resectie veiliger kan worden verricht. Een van de problemen is dat niet altijd het effect van deze procedure voorspeld kan worden en dat metingen van de werkelijke leverfunctie lastig zijn.

Volumetrie van de lever

Het meten van het volume van de toekomstige lever na resectie gebeurt door middel van volumetrie van de al verkregen diagnostische spiraal CT of MRI data. De minimale grootte van de restlever ten opzichte van het totale volume van een gezonde lever dient 20% te zijn om een veilige leverresectie uit te voeren bij patiënten die niet zijn voorbehandeld met systemische therapie en/of levercirrose. Dit komt ongeveer overeen met een resectie van minder dan 6 leversegmenten. Voor patiënten met een chronische ziekte geldt hiervoor een grens van 50%-60% ofwel 4-5 segmenten. Het volume van de lever correleert echter niet altijd goed met de werkelijke functie van de lever. Er zijn een tweetal technieken om de leverfunctie te bepalen: Indocyaninegroen (ICG)-test en hepatobiliaire scintigrafie. Met zowel de ICG-klaringstest als hepatobiliaire scintigrafie meet men uiteraard de functie van de gehele lever. Er bestaat echter tot op heden geen manier om de functie van de toekomstige restlever te bepalen.

Met betrekking tot de kans op het optreden van postoperatieve leverinsufficiëntie en de complicaties die daarvan het gevolg zijn wordt een voorspelling gedaan op basis van de volgende gegevens:

- de geschatte functie van de lever,
- het volume van de toekomstige restlever,
- de aan- en afwezigheid van steatose of fibrose,
- de algemene toestand van de patiënt.

De resultaten van re-chirurgie indien het tijdsinterval van hernieuwde metastasen <6 maanden is, lijken slechter dan indien het tijdsinterval >6 maanden is.

Vena portae embolisatie

Mortaliteit en morbiditeit na leverresecties worden voor een belangrijk deel bepaald door de functie van het deel van de restlever. Een te kleine restlever kan leiden tot postoperatieve leverinsufficiëntie. Hierdoor kan de patiënt in een hepatisch coma raken en is de kans op overlijden groot (80%).

Vena portae embolisatie (VPE) is een methode met als doel het vergroten van het volume van de toekomstige restlever voordat de resectie plaatsvindt. De literatuur laat een gemiddelde stijging van het volume van de toekomstige restlever na embolisatie ten opzichte van de toekomstige restlever voor embolisatie van 37,9% ¹³⁹⁷. Voor patiënten met een normale leverfunctie is een periode van 2-4 weken voldoende om adequate hypertrofie te bereiken. Voor patiënten met een cirrotische lever of met diabetes mellitus geldt hiervoor een periode van 6-8 weken. Vooral cirrose heeft een negatieve invloed op de mate van hypertrofie. Dit geldt in mindere mate voor schade aan de lever door cholestase en chemotherapie ¹³⁹⁷. Het volume van de lever correleert echter niet altijd goed met de werkelijke functie van de lever. Er zijn tweetal technieken om de leverfunctie te bepalen: Indocyaninegroen (ICG)-test en hepatobiliaire scintigrafie. ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliaire scintigrafie kan worden toegepast om het risico op postoperatief leverfalen in te schatten ¹³⁹⁸.

Op basis van gegevens over de geschatte functie van de lever en het volume van de toekomstige restlever, de aan- en afwezigheid van steatose of fibrose en de algemene toestand van de patiënt wordt een voorspelling gedaan met betrekking tot de kans op het optreden van postoperatieve leverinsufficiëntie en de complicaties die daarvan het gevolg zijn.

De meest toegepaste technieken die worden gebruikt om toegang tot de vena portae te verkrijgen zijn directe cannulatie van de vena ileocolica, de percutane toegangsweg en peroperatief chirurgisch als blijkt dat het te reseceren volume groter is dan preoperatief voorspeld. De percutane techniek kan zowel ipsilateraal als contralateraal worden toegepast en heeft als voordeel dat er geen laparotomie hoeft plaats te vinden met de bijbehorende risico's. Deze techniek minimaliseert het risico van trombose van de vena portae hoofdstam en schade aan de contralaterale vasculatuur.

Er zijn verschillende middelen beschreven waarmee de embolisatie kan worden uitgevoerd zoals n-butyl cyanoacrylaat met ethiodide olie, gelfoam, polidocanol, fibrinelijs, coils, polyvinyl alcohol (PVA), microsferen, ethanol, Amplatzer plugs, of een combinatie van middelen. De optimale (combinatie) van

embolisatiemateriaal voor porta-embolisatie is niet duidelijk. Bij tijdelijke (absorbeerbare) materialen bestaat de kans op rekanalisatie met minder hypertrofie als gevolg ¹³⁹⁹. N-butyl cyanoacrylaat heeft mogelijk het beste effect, echter in een recente meta-analyse werd geen statistisch verschil aangetoond tussen de verschillende embolisatiematerialen ¹³⁹⁷. De preoperatieve mortaliteit varieert van 0-6,5% voor patiënten zonder cirrose en 6-7% voor patiënten met cirrose. Bij minder dan 15% van de patiënten traden complicaties op. Dit percentage is gelijk aan of lager dan het percentage complicaties na partiële resectie zonder VPE.

Een mogelijk nadeel van VPE is dat na resectie, de regeneratieve capaciteit van de restlever is uitgeput en dat een relatief tekort niet meer kan worden gecompenseerd.

Vrij recent is er een nieuwe techniek beschreven waar het leverparenchym wordt doorgenomen en de vena portae wordt geligeerd, maar de leverkwab wordt niet direct geresecteerd (Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: ALPPS) ¹⁴⁰⁰. Dit gebeurde na mediaan 9 dagen waarbij er een volume toename werd gezien van de 'rest-lever' van 73%. Deze techniek moet gezien worden als experimenteel en heeft nog geen vaste plaats in de behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen.

Tumorvrije marge na resectie metastasen

Over het algemeen wordt een marge van minimaal 10 mm gehanteerd, echter door de technische ontwikkelingen, de ontwikkelingen van de systemische therapie en ervaring van chirurgen is het mogelijk om bij marges van kleiner dan 10 mm te resecteren zonder vitale structuren (vaat/galweg) te bedreigen. Er is geen eenduidige literatuur over de grootte van de marge (retrospectieve series). In het algemeen kan men zeggen dat 1 mm voldoende is bij een gelijke overleving ten opzichte van grotere marges ¹⁴⁰¹. In het tijdperk van moderne/effectieve chemotherapie lijkt een marge van 0 mm te voldoen, afhankelijk van de respons op de chemotherapie ^{1401 1402}.

Inductie systemische therapie

Patiënten met primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen dienen behandeld te worden met inductie systemische therapie. Het doel is een zodanige tumorreductie te verkrijgen dat een radicale resectie alsnog mogelijk wordt. Kenmerken van deze inductiebehandeling zijn dat een schema met een zo groot mogelijke kans op een objectieve respons wordt gekozen, en dat de duur van de behandeling wordt beperkt ter voorkoming van chirurgische complicaties. Een resectie dient dus plaats te vinden zodra metastasen resectabel zijn geworden. De bevinding dat metastasen in complete radiologische remissie in de meeste gevallen nog vitale tumorcellen bevatten ¹⁴⁰³ is een tweede argument om niet de maximale tumorrespons af te wachten. Op grond van huidige gegevens kan echter geen duidelijke voorkeur worden uitgesproken om lokalisatie van radiologisch niet meer aantoonbare metastasen chirurgisch te verwijderen dan wel intact te laten. Voor meer gedetailleerde bespreking van de keuze van [systemische therapie](#) wordt verwezen naar de betreffende module.

Extrahepatische tumorgroei (inclusief hilus lymfklieren)

Vele studies laten zien dat patiënten met extrahepatische afwijkingen een slechtere prognose hebben dan patiënten zonder extrahepatische afwijkingen ¹⁴⁰⁴. Meerdere studies laten echter ook zien, dat een lange termijn overleving behaald kan worden bij een selectie van de patiënten. Dit zijn retrospectieve series, waarbij specifieke lokalisaties zeer beperkte overlevingsgetallen laten zien na resectie (bijvoorbeeld bijniermetastasen, para-aortale of truncus coeliacus klieren). Een meta-analyse bij 1.152 patiënten met gelijktijdige extrahepatische metastasen, laat ook zien dat lange termijn overleving behaald kan worden na resectie van hepatische en extrahepatische metastasen ¹⁴⁰⁴. Als er metastasen in één extrahepatisch orgaan zijn, lijkt de overleving beter na resectie dan de overlevingsgetallen van patiënten die behandeld zijn met systemische therapie alleen. Indien er metastasen in meer dan één extrahepatisch orgaan zijn, is de toegevoegde waarde van resectie mogelijk zeer beperkt en lijkt de overleving gelijk aan alleen systemische therapie.

Leeftijd

Twee patiëntkenmerken zijn belangrijk voor de bepaling van de operabiliteit: leeftijd en lichamelijke conditie. Om vast te stellen of een patiënt een operatie kan ondergaan, is een preoperatieve evaluatie belangrijk. Zowel de leeftijd als de algemene conditie zullen maatgevend zijn voor risico's op complicaties. Uit meerdere studies blijkt dat bij patiënten ouder dan 70 jaar, en zelfs 80 jaar, een 5 jaars-overleving hebben die conform de jongere leeftijd is ¹⁴⁰⁵.

Synchrone vs. metachrone levermetastasen

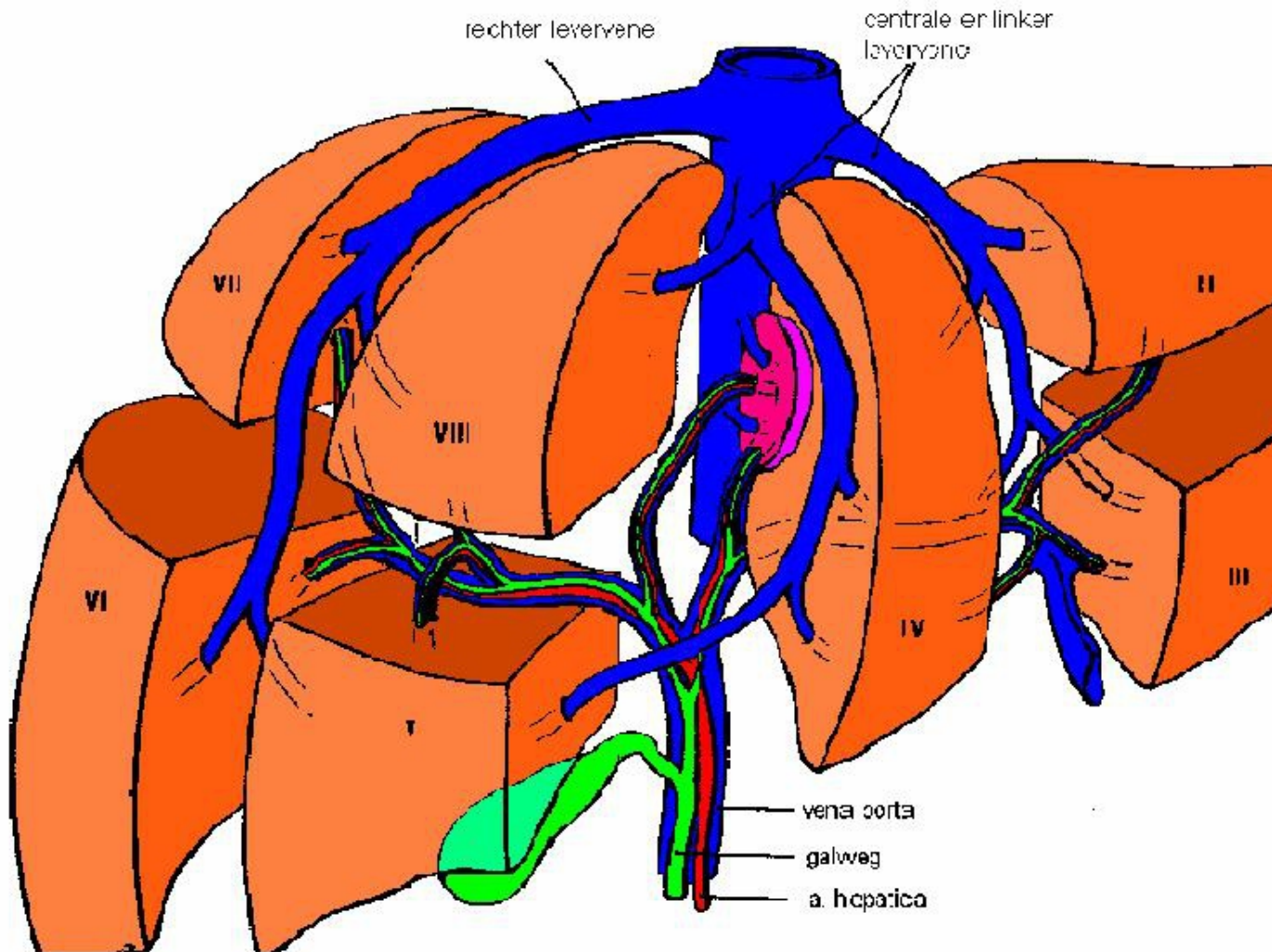
Er zijn geen studies die overleving van patiënten met synchrone levermetastasen vergelijken met patiënten met metachrone levermetastasen in prospectieve setting, rekening houdend met andere factoren zoals: aantal, grootte, uni-of bilobaire locatie, etc. In diverse retrospectieve studies wordt een 5-jaarsoverleving gerapporteerd conform de overleving na resectie van metachrone levermetastasen, ook bij een lokaal uitgebreide primaire tumor [1406](#) [1407](#) [1408](#). Synchroniciteit is daarom geen contra-indicatie is voor partiële leverresectie [1409](#) [1410](#) [1411](#).

Verschillende reviews en meta-analyses zijn uitgevoerd ten aanzien van timing van resectie van synchrone levermetastasen [1406](#) [1407](#) [1408](#). Opgemerkt moet worden dat het hier niet gaat om prospectieve of gerandomiseerde studies. De mogelijkheden zijn synchrone resectie van primaire tumor en metastasen of metachrone resectie waarbij de primaire tumor eerst wordt geopereerd en 2 tot 3 maanden later de metastasen.

De laatste jaren is er een opkomst van de 'Liver first approach' waarbij eerst de lever wordt geopereerd en 2 tot 3 maanden later de primaire tumor. De literatuur over de 'Liver first approach' is zeer beperkt, er is een meta-analyse verricht en is er één artikel gepubliceerd met de lange termijn overleving [1412](#) [1413](#) [1414](#). Op basis van de reviews en meta-analyse is er geen absolute voorkeur uit te spreken voor één van deze drie benaderingen. Uit de literatuur is wel te concluderen dat de synchrone resectie wordt uitgevoerd bij patiënten met een beperkt aantal metastasen en een lokaal beperkte tumor. Dit omdat anders wordt verwacht dat morbiditeit en zelfs mortaliteit zal toenemen [1405](#). Timing is afhankelijk van expertise van het centrum.

Chirurgische anatomie van de lever

De functionele, anatomische indeling van de lever in acht segmenten (I-VIII) door de Franse chirurg Couinaud betekende een belangrijke stap voorwaarts in de ontwikkeling van de leverchirurgie. Ieder segment vormt een functionele eenheid met gescheiden arteriële en portale aanvoerende vaten en een eigen galweg. De drie levervenen (respectievelijk de rechter en linker levervenen, en de centrale levervene) verdelen de lever in vier sagittale sectoren en draineren in de suprahepatisch gelegen vena cava. Het vlak tussen de twee middelste sectoren vormt de anatomische scheiding tussen rechter en linker leversegmenten (het anatomische midden van de lever) en wordt bepaald door de centrale levervene (zie figuur 1).



Figuur 1. Chirurgische anatomie van de lever

Soorten partiële leverresectie

Een type resectie wordt benoemd naar de segmenten die bij de resectie worden verwijderd. De klassieke, anatomische resecties zijn de rechtszijdige en linkszijdige hemihepatectomie waarbij respectievelijk, de segmenten 5, 6, 7 en 8 of de segmenten 2, 3 en 4 worden geresecteerd. Deze resecties kunnen worden uitgebreid door van de contralaterale zijde, één of twee segmenten extra te resecteren: een uitgebreide (extended) hemihepatectomie rechts omvat dan excisie van de segmenten 5, 6, 7, 8 en 4 (in de Engelstalige literatuur ook wel trisegmentectomy genoemd) terwijl een uitgebreide (extended) hemihepatectomie links excisie van de segmenten 1, 2, 3, 4 en daarbij nog de segmenten 5 en 8 betekent.

Kleinere resecties zijn de bisegmentectomieën zoals een segment 2/3 resectie of segment 6/7 resectie, meestal voor perifeer gelegen tumoren. De keuze van een resectie wordt bepaald door de locatie, aantal en grootte van de tumor(en) als ook de nabijheid van belangrijke vasculaire structuren. Over het algemeen wordt gestreefd naar zo klein mogelijk resecties, met behoud van zoveel mogelijk parenchym. Indien mogelijk zal men segmentele resecties uitvoeren of zelfs een deel van een segment (subsegmentele resectie). Oppervlakkige gelegen tumoren kunnen lokaal worden geresecteerd (wigexcisie). Er blijkt geen verschil in overleving te zijn tussen anatomische en niet-anatomische resecties, waarbij het resectievlak door een segment loopt. Bovendien is de morbiditeit en mortaliteit niet hoger in de niet-anatomische groep.

Complicaties na leverresectie

De meest voorkomende complicaties na leverresecties zijn bloedverlies, gallekkage, sepsis en insufficiëntie van de restlever. Vooral de mate van bloedverlies tijdens de operatie en het aantal verwijderde segmenten zijn gecorreleerd met het optreden van complicaties na de ingreep. Veel van de

maatregelen die worden toegepast bij leverresecties zijn dan ook gericht op het zoveel mogelijk beperken van het bloedverlies. Overmatig bloedverlies tijdens partiële leverresecties kan worden beperkt door:

- Tijdelijke occlusie van de afferente bloedvaten naar de lever. De Pringle-manoeuvre waarbij zowel de vena portae als de arteria hepatica worden afgeklemd is de klassieke methode om bloedtoevoer naar de lever tijdelijk uit te schakelen. Er zijn twee manieren om dit uit te voeren: intermitterend afklemmen en continue afklemmen.
- Volledige vasculaire exclusie van de lever. Bij resecties waar ook een deel van de vena cava dient te worden verwijderd, kan totale vasculaire exclusie van de lever worden toegepast waarbij naast de Pringle-manoeuvre, ook de vena cava craniaal en caudaal van de lever wordt afgeklemd.
- Het laag houden van de centraal veneuze druk (<4 cm Hg) beperkt het retrograad bloedverlies uit de levervenen en het capillaire bed. Onder deze omstandigheden kunnen de meeste leverresecties zonder groot bloedverlies worden uitgevoerd.

Het toepassen van technieken voor dissectie van het leverparenchym. Voor de parenchymale dissectie kunnen verschillende technieken worden gebruikt om met zo min mogelijk bloedverlies het parenchym te klieven. Er lijkt geen verschil te zijn in uitkomst, tussen de verschillende technieken van parenchymdissectie. Een veel toegepaste methode is de CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator) waarbij het parenchym selectief wordt verwijderd zodat kleine bloedvaten en galtakken kunnen worden afgebonden. Het toepassen van hemostatische middelen aan het einde van de operatie lijkt geen invloed te hebben op post operatieve complicaties. Twee RCT's lieten geen verschil zien in het optreden van post-operatieve resectievlak gerelateerde complicaties [1415](#) [1416](#).

Re-resecties

Indien patiënten eerder een leverresectie hebben ondergaan en opnieuw levermetastasen ontwikkelen bestaat er een optie voor chirurgische behandeling. Uit series waarin, na zorgvuldige selectie van patiënten (voldoende rest leverparenchym, voldoende tumorvrije marge, afwezigheid van extrahepatische ziekte en klinische toestand van de patiënt) resectie werd uitgevoerd, bleek dit een veilige procedure met goede lange termijn resultaten, conform de uitkomst van de resectie [258](#) [262](#) [550](#) [689](#) [952](#) [957](#) [981](#). Ook de mortaliteit en morbiditeit van resectie blijken beperkt [1417](#). De resultaten van re-chirurgie als het tijdsinterval van hernieuwde metastasen <6 maanden is, lijken slechter dan wanneer het tijdsinterval >6 maanden is [1418](#).

Two stage resections

Patiënten die irresectabele afwijkingen hebben, vanwege bilobaire distributie van tumoren, kunnen in aanmerking komen voor second-stage resectie. Second-stage resectie houdt in complete resectie van de tumor in een helft van de lever, gevolgd door in tweede instantie resectie van de tumor in de contralaterale helft. De bedoeling is om het risico op leverfalen te reduceren door het uitvoeren van een tweede complete resectie nadat regeneratie is opgetreden. Dit kan gecombineerd worden met vena portae embolisatie en/of systemische therapie [563](#). In combinatie met portae embolisatie wordt in eerste instantie kleine laesies uit de toekomstige restlever verwijderd en in tweede instantie de vena portae embolisatie en resectie worden toegepast [706](#) [707](#). Broquet (2011) vergelijkt 2 groepen patiënten, met dezelfde patiënten karakteristieken behandeld, met alleen systemische chemotherapie (n=62, groep 1) versus systemische chemotherapie gevolgd door second stage resectie (n=65, groep 2). In groep 1 werden alleen patiënten geïncludeerd die repondeerden op systemische chemotherapie. Beide groepen hadden mediaan 6 colorectale levermetastasen (range 2-18) en waren verder ook vergelijkbaar op alle andere karakteristieken. Groep 2 had een evidente langere overleving (5-jaars overleving 15% vs. 51%).

Conclusies:

Er is een enorme variatie in prognostische factoren voor de overleving na in opzet curatieve resectie van de colorectale levermetastasen. Er bestaan zogenaamde *Clinical Risk Scores* om de prognose in te schatten. Over marges bij de resectie van de colorectale levermetastasen bestaat er geen duidelijkheid.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Het medisch beleid bij synchrone levermetastasen en extrahepatische afwijkingen is niet eenduidig. Er is een enorme variatie in uitvoering van resecties (anatomische vs. niet-anatomische, vena cava reconstructie, two-stage, na porta-embolisatie, na inductie systemische therapie, etc.).

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Eenduidige resultaten over de effectiviteit van combinatiebehandelingen met (neo)-adjuvante systemische

therapie ontbreken.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Er is geen eenduidigheid over de criteria van resectabiliteit.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Resectie van colorectale levermetastasen leidt in geselecteerde patiëntengroepen tot een 5-jaars overleving van 25% – 60%.

Niveau 3: C Yin 2013 [1406](#); Li 2013 [1407](#); Slesser 2013 [1408](#)

Als gevolg van lokale irresectabiliteit, extrahepatische uitbreiding of door aanwezige comorbiditeit komt slechts tot 30% van de patiënten in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.

Niveau 3: C Yin 2013 [1406](#); Li 2013 [1407](#); Slesser 2013 [1408](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij normaal leverparenchym maximaal 80% van het levervolume kan worden verwijderd met beperkt gevaar op postoperatief leverfalen.

Niveau 3: C De Beare 1996 [472](#); Kokudo 2001 [787](#); Kubota 1997 [803](#); Sneider 2004 [1138](#); Adballa 2006 [1396](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij diffuse parenchymafwijkingen zoals bij cirrose of uitgebreide steatose, het maximaal te verwijderen volume beperkt is en ook het vermogen tot leverregeneratie en daarmee de mogelijkheid tot herstel van leverfunctie veel kleiner is.

Niveau 3: C Schneider 2004 [1138](#); Abdalla 2006 [1396](#)

Er is geen eenduidig bewijs met betrekking tot marges in relatie tot kans op recidief, progressievrije of totale overleving bij resectie.

Niveau 3: C Andreou 2013 [1402](#)

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met extrahepatische afwijkingen een slechtere prognose hebben in vergelijking tot patiënten zonder extrahepatische afwijkingen.

Niveau 3: C Chua 2012 [1404](#)

Er zijn aanwijzingen dat een selecte groep van patiënten met extrahepatische ziekten een 5-jaarsoverleving hebben tussen de 19 en 36%.

Niveau 3: C Chua 2012 [1404](#)

Er zijn aanwijzingen dat een oudere leeftijd (>70 en/of 80 jaar) geen absolute contra-indicatie is voor resectie.

Niveau 3: C Adam 2010 [1405](#)

Er zijn aanwijzingen dat synchroniciteit geen contra-indicatie is voor resectie.

Niveau 3: C Lyass 2001 [1409](#); Vogt 1991 [1410](#); Fujita 2000 [1411](#)

Er zijn aanwijzingen dat overleving bij gelijktijdig opereren van primaire tumor en synchrone metastasen vergelijkbaar is met opereren van synchrone levermetastasen na 2 of 3 maanden.

Niveau 3: C Yin 2013 [1406](#); Li 2013 [1407](#); Slesser 2013 [1408](#)

Lokale therapie bij niet-resectabele metastasen

Uitgangsvraag

Welke vormen van lokale therapie kunnen worden ingezet bij niet-resectabele levermetastasen?

Aanbevelingen:

Radio Frequentie Ablatie en Microwave ablatie

Lokale thermale ablatie is een belangrijke component in de multidisciplinaire behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen van een relatief beperkte omvang (tot 3 cm).

Lokale thermale ablatie is geen alternatief voor chirurgische resectie bij patiënten met resectabele levermetastasen, maar kan in geselecteerde patiënten worden toegepast in combinatie met resectie om

resectie mogelijk te maken.

Percutane lokale thermale ablatie kan worden toegepast als lokale behandeling bij patiënten met colorectale levermetastasen die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie door hoge leeftijd, comorbiditeit, een ongunstige locatie van de laesie voor resectie of een geschiedenis van uitgebreide abdominale chirurgie.

RFA is op dit moment de lokale ablatie techniek van eerste keuze.

MW ablatie is mogelijk een goed alternatief, vooral bij tumor lokalisaties waarbij een negatief effect van grote bloedvaten is te verwachten (heatsink).

Met de huidige RFA en MW technieken ziet de werkgroep geen indicatie voor het gebruik van cryotherapie bij colorectale levermetastasen.

Geïsoleerde leverperfusie

Geïsoleerde leverperfusie dient alleen te worden aangeboden in studieverband.

Trans arteriële chemo embolisatie

TACE dient alleen te worden aangeboden in studieverband.

Yttrium-90-radio-embolisatie

Radio-embolisatie kan worden overwogen als salvage therapie bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever. In een vroegere fase is de waarde ten opzichte van palliatieve systemische therapie onvoldoende bekend.

De behandeling dient uitgevoerd te worden in centra met expertise en bij voorkeur in studieverband.

Stereotactische radiotherapie

De werkgroep is van mening dat stereotactische radiotherapie overwogen kan worden voor patiënten met irresectabele colorectale levermetastasen waarbij de ligging voor RFA ongunstig is.

Literatuurbespreking:

Indien de colorectale levermetastase(n) primair niet resectabel worden geacht door localisatie en dit is niet veranderd na vena portae embolisatie en/of inductie systemische therapie, dan kunnen alternatieve lokale behandelingen van de lever in aanmerking komen. De lokale therapieën kunnen worden onderverdeeld in drie categorieën: Lokaal ablatieve thermale therapie, lokaal vasculaire behandelingen en lokaal niet-vasculaire behandelingen.

Radio Frequentie Ablatie

Principe van de techniek

RFA is een techniek die gebruik maakt van lokale applicatie van hitte door middel van hoogfrequente wisselstroom. Met deze techniek wordt weefsel verhit tot een temperatuur boven de 50°C, waardoor denaturatie van intracellulaire eiwitten en vernietiging van celmembranen (coagulatie necrose) optreedt [461](#) [905](#) [1186](#). De tumor wordt aangeprikt met een naald (open buik, laparoscopisch of percutaan). Het aanprikken van de tumor gebeurt meestal echografisch, maar zo nodig met CT. De naald is een gedeeltelijke geïsoleerde schacht (14-17,5 gauge diameter) met een niet-geïsoleerde distale tip. Er zijn verschillende typen RFA-naalden verkrijgbaar. Zodra de naald correct is gepositioneerd wordt de RFA-procedure gestart waarbij hoogfrequente wisselstroom, vanuit de tip, het omliggende weefsel instromen. Hierdoor vindt de applicatie plaats van thermale energie, totdat een adequate temperatuur wordt bereikt.

Complicaties

Een uitgebreide review van Mulier (2002) [948](#), waarin 82 artikelen met 3.670 patiënten vanaf 1990 tot 2002 werden geëvalueerd, meldde een morbiditeit van 8,9% en mortaliteit van 0,5%. Een systematische review van Decadt (2004) [487](#), waarin 44 artikelen met 1.931 patiënten vanaf 1995 tot 2003 werden geëvalueerd, meldde vergelijkbare resultaten: morbiditeit in 137 (7,1%) en mortaliteit in 10 patiënten (0,5%). Er blijken bij RFA significant minder complicaties op te treden dan bij chirurgische resectie (3,9 vs. 18,3%) en een significant kortere opnameduur (3,9 vs. 9,2 dagen).

Lokale controle en overleving

Lokale controle is volgens Solbiati (2001a) [1186](#) beter te bereiken bij tumoren kleiner dan 3 cm. Een andere studie van Solbiati (2001b) [1188](#) vermeldt ook dat het recidiepercentage hoger is bij grote laesies (21% bij laesies $\leq 2,5$ cm, 52,8% bij laesies van 2,6- 4,0 cm en 68,4% bij laesies ≥ 4 cm). Dit blijkt ook uit een uitgevoerd prospectieve studie, waarin Berber (2005) [342](#) een mediane overleving van 38, 32 en 21 maanden voor laesies < 3 cm, 3-5 cm en > 5 cm rapporteerde.

De meeste studies rapporteren kleine patiëntengroepen [586](#) [998](#) [252](#) [1331](#) of het betreft studies met gecombineerde data van primaire levertumoren en metastasen van verschillende origine [461](#) [806](#) [361](#) [1185](#) [842](#) [720](#). Er zijn een aantal publicaties met lange termijn gegevens over overleving van grote groepen patiënten met colorectale levermetastasen die behandeld zijn met RFA, echter geen gerandomiseerde trials.

In een prospectieve studie van Solbiati, werden 117 patiënten (179 metastasen variërend van 0,6 tot 9,6 cm) gevolgd die met RFA voor metachrone colorectale levermetastasen werden behandeld [1186](#). Eventuele lokale recidieven werden opnieuw met RFA behandeld. In deze studie werd een 1-, 2- en 3-jaars overleving gemeld van respectievelijk 93%, 69% en 46% en een mediane overleving van 36 maanden. Dezelfde auteurs hebben hun data geüpdatet (166 patiënten met 378 metastasen) met een 1, 2, 3, 4 en 5-jaars overleving van respectievelijk 96%, 64%, 45%, 36% en 22% [1187](#) [843](#) met 423 patiënten en 615 metastasen, variërend van 0,5 tot 5,0 cm, rapporteerde 1, 2, 3, 4 en 5-jaars overleving van 86%, 63%, 47%, 29% en 24% respectievelijk. Ook Gillams liet vergelijkbare resultaten zien met een 1, 3 en 5-jaars van 91%, 40% en 17% en een mediane overleving van 32 maanden in 167 patiënten behandeld [585](#).

In een Cochrane review werden 18 studies bekeken waarbij RFA werd vergeleken met andere behandelingsopties bij resectabele en niet-resectabele levermetastasen. Hierbij was er slechts 1 prospectief gerandomiseerde studie waarbij RFA gecombineerd met systemische chemotherapie werd vergeleken met alleen chemotherapie bij 119 patiënten met niet-resectabele levermetastasen. In deze studie vond men een significant betere progressievrije overleving bij 3 jaar van 27,6% voor de combinatie behandeling t.o.v. 10,6% voor chemotherapie alleen (HR 0,60; 95%BI: 0,42-0,95). De 30 maanden OS van 61,7% (95%BI: 48,2-73,9) voor de combinatiebehandeling verschilde echter niet significant met die van chemotherapie alleen (57,6%, 95%BI: 44,1-70,4).

Bij 17 studies was geen sprake van randomisatie, met een sterk verhoogd risico op selectie bias en onvergelykbaarheid door verschillende inclusiecriteria van de diverse studies. Lokale ablatie wordt in de klinische praktijk veelal toegepast bij patiënten die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie, wat kan resulteren in slechtere uitkomsten. In klinieken met een succesvol RFA-programma wordt bij patiënten met een hoger risico vaak voor een minder invasieve behandeling gekozen, zoals RFA, met een striktere selectie voor chirurgische resectie en betere resultaten tot gevolg.

Circa 20% van de patiënten met colorectale levermetastasen komt in aanmerking voor chirurgische resectie. In de literatuur is geen bewijs dat RFA de chirurgische resectie van colorectale levermetastasen kan vervangen. Chirurgische resectie blijft de gouden standaard bij resectabele ziekte [362](#) [471](#) [906](#) [827](#) [290](#) [600](#). Door hoge leeftijd, comorbiditeit, ongunstige locatie of een geschiedenis van uitgebreide abdominale chirurgie kunnen patiënten minder geschikt zijn voor een leverresectie [363](#) [668](#) [741](#) [832](#). Bij dergelijke patiënten kan bij beperkte tumorload in de lever en afwezigheid van of stabiele extra-hepatische ziekte ablatie, de vorm van RFA een goede lokale behandelingsoptie zijn met goede klinische uitkomsten [363](#) [832](#) [914](#) [1105](#) [1109](#). De mogelijkheden van uitgebreidere leverchirurgie nemen toe met de zich verder ontwikkelende chirurgische technieken. RFA kan gebruikt worden als complementaire tool bij resectie van levermetastasen, om meer patiënten chirurgische therapie te kunnen bieden [1388](#) [1287](#) [1341](#). Waar voorheen lokalisatie van metastasen in zowel de linker als rechter leverkwab een contra-indicatie was voor chirurgische resectie kan een patiënt nu, met een (extended) hemihepatectomie en een RFA wel lokaal worden behandeld.

Cryotherapie

Principe van de techniek

Door het bevriezen van cellen vindt formatie van intra- en extracellulaire ijskristallen plaats. Dit heeft schade aan de celmembranen en intracellulaire structuren tot gevolg waardoor celdood optreedt. Dit wordt bereikt door snel vriezen of te vriezen tot een heel lage temperatuur [262](#) [258](#) [722](#). Het plaatsen van een probe vindt echogeleid plaats. Vervolgens wordt vloeibare stikstof of argon in de tumor gebracht en de tumor wordt bevroren met een marge van 1 cm.

Complicaties

De beschreven complicaties van cryotherapie zijn relatief frequent. Voorbeelden zijn intra-operatieve hypothermie, hartritmestoornissen, scheurvorming in leverkapsel door het uitzetten van het bevroren weefsel, pulmonale complicaties, abcesvorming, galwegfistelvorming en het cryoshock syndroom [262](#) [1153](#). Ernstige complicaties worden in de literatuur beschreven variërend van 21%-66% [1015](#). In verband met het hoge complicatierisico is cryotherapie door veel gebruikers verlaten en vervangen door andere ablatieve technieken.

Lokale controle en overleving

Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde studies die cryotherapie vergelijken met andere vormen van ablatieve technieken, chirurgie of systemische behandelingen. Er is geen meta-analyse gedaan naar de resultaten van cryotherapie. In een recente systematische review werd een lokaal recidief percentage variërend van 23%-39% gerapporteerd met een 5-jaars overleving van 0%-44% [1015](#).

Microwave ablatie

Principe van de techniek

Een meer recente ontwikkeling in de thermische ablatietechnieken is de Microwave (MW) ablatie. De techniek is vergelijkbaar met RFA maar maakt gebruik van microgolven (0,9-2,4 GHz). De probe wordt op vergelijkbare wijze als bij RFA in de tumor geplaatst, maar het gebruik van grounding pads is niet nodig. Oscillatie van watermoleculen leidt door wrijving tot lokale verhitting en celdood. MW ablatie heeft een theoretisch voordeel ten opzichte van RFA. Een snellere en effectievere verhitting maakt de techniek minder gevoelig voor het heatsink effect nabij grotere bloedvaten, waardoor een betere ablatie plaats kan vinden nabij deze structuren. Daarnaast is de techniek minder gevoelig voor lokale verdroging en verkoling van het weefsel [1015](#) [669](#).

Complicaties

Livraghi rapporteerde de complicaties van MW ablatie bij 736 patiënten met 1.037 laesies. Zij concludeerden dat MW ablatie van de lever veilig is met 2,9% majeure complicaties en 7,3% mineure complicaties [681](#).

Lokale controle en overleving

In een kleine gerandomiseerde prospectieve studie werd MW ablatie vergeleken met chirurgische resectie bij patiënten met resectabele colorectale levermetastasen. Voor de MW groep van 14 patiënten was de 1, 2 en 3-jaars overleving 71%, 57% en 14% met een mediane overleving van 25 maanden. Bij de resectiegroep was dit 69%, 56%, 23% en 23 maanden. In een systematische review werden 13 studies geïnccludeerd. De 1, 3 en 5 jaar overleving was 40%-92%, 0%-57% en 14%-32% met een mediane overleving van 21-43 maanden en een lokaal recidief percentage van 2%-13% [1341](#).

Geïsoleerde leverperfusie

De geïsoleerde leverperfusie is ontwikkeld ten tijde van de relatief ineffektieve 'oude' systemische chemotherapie, die een laag responspercentage gaf bij patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom [1389](#). De huidige systemische therapie is veel effectiever in vergelijking met historische chemotherapie, met dezelfde respons percentages als de geïsoleerde leverperfusie [1390](#). Mede gezien de belasting voor de patiënt, wordt daarom de geïsoleerde leverperfusie voor patiënten met colorectale levermetastasen zelden tot nooit meer toegepast.

Trans arteriële chemo embolisatie

Trans Arteriële Chemo Embolisatie (TACE) is een methode waarbij men de colorectale levermetastase probeert te vernietigen door zowel de bloedtoevoer naar de metastase af te sluiten, als door zeer lokaal in de tumor chemotherapie te geven. Dit gebeurt door chemotherapeutica zeer selectief toe te dienen in de arterie of meerdere arteriën die de metastase(n) van bloed voorziet/voorzien. Recent is hier de TACE DEBIRI bijgekomen; dit is een TACE met zogenaamde 'drug eluting beads of irinotecan'. Tegelijkertijd vindt embolisatie plaats van desbetreffende arterie/arteriën. Hierdoor ontstaat enerzijds een verminderde aanvoer van zuurstof en voeding voor de metastase waardoor de tumorcellen beschadigd raken. Anderzijds vindt er een grotere opname plaats van het chemotherapeuticum door de vertraagde bloedstroom en de hogere directe concentratie. Het effect van de chemotherapie neemt hierdoor toe. In Nederland doet de interventie radioloog dit op een percutane manier.

De literatuur van TACE voor patiënten met colorectale levermetastasen is zeer beperkt. Tot 2013 zijn er 6 case series beschreven en 1 fase 3 trial. De studie van Florentini (2012) , randomiseerde 75 patiënten

tussen chemo-embolisatie met irinotecan eluting beads (DEBIRI) of FOLFIRI. Na 50 maanden was de algehele overleving significant beter in de groep van patiënten die behandeld waren met DEBIRI ten opzichte van de patiënten die behandeld waren met FOLFIRI ($p=0,031$) HR 0,60 (95%BI: 0,37-0,97). De mediane overleving was 22 maanden (95%BI: 21-23), voor DEBIRI en 15 maanden (95%BI: 12-18) voor de FOLFIRI groep. Belangrijkste tekortkoming van de studie was de onduidelijke randomisatie en daardoor de mogelijkheid van een ingeslopen bias.

Yttrium-90-radio-embolisatie

Intra-arteriële Yttrium-90 radio-embolisatie (90Y-RE) is een nieuwe behandeling voor salvage patiënten met colorectale levermetastasen (CRCLM). Het gaat hierbij om patiënten waarbij de uitzaaiingen beperkt zijn tot de lever, de primaire tumor verwijderd is en patiënt progressief is na standaard chemotherapie lijnen (oxaliplatin en irinotecan). Studies waarin CRCLM patiënten in salvage setting worden behandeld met radio-embolisatie rapporteren een mediane overleving van 10,0 maanden [667](#). De potentiële voordelen van de behandeling met 90Y-RE ten opzichte van best-supportive care, voor de uitkomstenmaat totale overleving zijn onderzocht in 3 gerandomiseerde studies [606](#) [667](#) [1280](#). Er zijn geen resultaten uit RCT's beschikbaar die 90Y vergelijken met 1e of 2e lijn chemotherapie. Een dergelijk studie is momenteel wel gaande.

Stereotactische radiotherapie

Bij stereotactische radiotherapie (SRT) wordt hoge bestralingsdoses gegeven met hoge precisie in een klein aantal fracties. Er zijn geen strikte criteria qua aantal metastasen en maximale tumordiameter voor SRT. Kandidaten voor een ablatieve behandeling met SRT zijn over het algemeen patiënten met één tot vier metastasen, met een maximale tumordiameter van 5 tot 6 cm, in redelijk goede conditie en indien extra-hepatische ziekte aanwezig is moet deze potentieel behandeld kunnen worden [363](#) [290](#) [600](#) [741](#) [914](#) [1105](#) [1109](#) [1287](#) [1341](#) [669](#) [681](#) [742](#) [742](#) [1207](#) [765](#). Patiënten die in aanmerking komen voor SRT hebben irresectabele levermetastasen en vaak liggen deze ongunstig voor radiofrequentie ablatie (RFA). De lokale controle bij 1 en 2 jaar na SRT in gepubliceerde series met alleen colorectale levermetastasen varieerde tussen 67%-100% en 55%-78% [681](#) [765](#) [1207](#) [422](#) [1276*](#). De overleving bij 1 en 2 jaar varieerde tussen 53-100% en 38-83% [765](#) [1276](#) [1207](#) [422](#). De gerapporteerde mediane overleving lag tussen 25 en 34 maanden in twee gepubliceerde series [765](#) [1276](#). Toxiciteit gerelateerd aan de behandeling met SRT voor levermetastasen is over het algemeen beperkt. Verhoogde geïsoleerde leverenzymen, misselijkheid, vermoeidheid, gastritis en huidtoxiciteit zijn gerapporteerd [600](#) [832](#) [1109](#) [1287](#) [681](#) [1276](#). Een prospectieve studie heeft de impact geanalyseerd van SRT op de kwaliteit van leven van 28 patiënten met levertumoren, vooral patiënten met levermetastasen [915](#). Gemiddelde waarden van QoL-5D (EQ-5D) index, EQ-VAS score en EORTC-QLQ C-30 global health status namen toe na de behandeling maar er was geen significant verschil tussen de waarden voor de behandeling en één, drie en zes maanden daarna.

*) Met betrekking tot Hoyer 2006 [681](#); personal communication over data betreffend lokale controle van levermetastasen op 2 jaar was 78%.

Conclusies:

Radio Frequentie Ablatie en Microwave ablatie

Er is bewijs van lage kwaliteit dat RFA bij open buik, laparoscopisch en percutaan kan worden toegepast. Het is een veilige techniek met een geringe kans op complicaties en een korte opname duur. Er zijn meerdere niet gerandomiseerde studies beschikbaar die laten zien dat RFA een techniek is met een relatief lage local recurrence en een positief effect op de overleving.

Niveau: laag Weng 2012 [1326](#); Ciriocchi 2012 [436](#)

Er is bewijs van matige kwaliteit dat de kans op lokale recidieven na RFA toeneemt bij toename van de grootte van de leverlaesie.

Niveau: matig Solbiati 2001 [1186](#); Solbiati 2001 [1188](#); Berber 2005 [342](#)

Bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat de toevoeging van RFA op systemische chemotherapie de Progression Free Survival verbetert, zonder een aantoonbaar effect op de Overall Survival.

Niveau: zeer laag Ruers 2012 [1101](#)

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat cryotherapie een betere of slechtere lokale controle of overleving

heeft dan RFA bij patiënten met colorectale levermetastasen. Cryotherapie is een ablatietherapie waarbij door bevriezing celdood optreedt en lijkt gepaard te gaan met meer complicaties dan RFA.

Niveau: zeer laag Pathak 2011 [1015](#)

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat MW ablatie minder last heeft van ineffectieve ablaties door koeling nabij grote bloedvaten (heatsink). MW ablatie is een veilige thermische ablatie techniek, waarbij nog onvoldoende bewijs is dat het in de praktijk betere lokale controle en overleving geeft dan RFA.

Niveau: zeer laag Pathak 2011 [1015](#); Livraghi 2012 [860](#)

Geïsoleerde leverperfusie

Er is bewijs van lage kwaliteit dat geïsoleerde leverperfusie voor tot de lever beperkte colorectale levermetastasen in een respons percentage bij een geselecteerde groep patiënten resulteert, vergelijkbaar met de moderne chemotherapie.

Niveau: laag Alexander 2000 [277](#); Barlett 2001 [321](#); Rothbarth 2003 [1093](#)

Trans arteriële chemo embolisatie

Er is bewijs van lage kwaliteit dat TACE een veilige techniek met een geringe kans op complicaties en een korte opnameduur is.

Niveau: laag Florentini 2012 [1391](#)

Er is bewijs van lage kwaliteit dat TACE een hoge kans op lokale controle voor patiënten met niet resectabele colorectale levermetastasen biedt.

Niveau: laag Florentini 2012 [1391](#)

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat dat TACE een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van systemische chemotherapie ten aanzien van de progressie vrije overleving en mogelijk op de algehele overleving bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen.

Niveau: zeer laag Florentini 2012 [1391](#)

Stereotactische radiotherapie

Er is bewijs van matige kwaliteit dat voor patiënten met irresectabele colorectale levermetastasen met beperkte risico's van toxiciteit en zonder een negatieve beïnvloeding in de kwaliteit van leven, stereotactische radiotherapie een hoge kans van lokale controle biedt.

Niveau: matig Van der Pool 2010 [1275](#); Mendez Romero 2008 [915](#)

Overwegingen:

Radio Frequentie Ablatie en Microwave ablatie

Bij patiënten met resectabele levermetastasen blijft chirurgische resectie eerste keus. Bij patiënten die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie door hoge leeftijd, comorbiditeit, ongunstige locatie van de laesie voor resectie, of waar een geschiedenis is van uitgebreide abdominale chirurgie kan bij beperkte tumorload in de lever en afwezigheid van of bij stabiele extra-hepatische ziekte ablatie in de vorm van (percutane) RFA een goede lokale behandelingsoptie zijn met goede klinische uitkomsten. Door chirurgische resectie te combineren met RFA kan het aantal resecties van levermetastasen toenemen.

Trans arteriële chemo embolisatie

Partiële leverresectie is de gouden standaard. TACE voor colorectale levermetastasen moet (nog) gezien worden als experimentele behandeling en dient in studieverband te worden verricht.

De rol van TACE bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen in vergelijking met andere lokale behandeltechnieken of systemische behandeling moet adequaat onderzocht worden in gerandomiseerde studies. Op dit moment zijn er geen data die de voor- en nadelen van TACE hebben vergeleken met andere, lokale niet-chirurgische technieken en er is te weinig evidence om TACE toe te passen indien er nog systemische behandelingsopties zijn.

Stereotactische radiotherapie

De rol van stereotactische radiotherapie in vergelijking met andere lokale behandeltechnieken als RFA moet onderzocht worden in gerandomiseerde studies. Op dit moment zijn er geen data die de voor- en nadelen van SRT hebben vergeleken met andere, lokale niet-chirurgische technieken.

Peritonitis carcinomatosa

Uitgangsvraag

Welke patiënten met peritonitis carcinomatosa van colorectale origine komen in aanmerking voor cytoreductieve chirurgie (CR) en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC)?

Aanbevelingen:

Geselecteerde patiënten met peritonitis carcinomatosa van colorectale origine komen in aanmerking voor cytoreductieve chirurgie (CR) en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC).

De selectiecriteria voor CR en HIPEC zijn:

- de ziekte breidt zich tot maximaal 5 van de 7 regio's in de buik uit
- een adequate cytoreductie kan plaatsvinden
- er zijn elders geen metastasen (CT thorax – abdomen)

Van tevoren moet worden vastgesteld of een patiënt aan deze criteria voldoet.

PET-CT heeft geen bewezen meerwaarde in de preoperatieve staging voor CR en HIPEC.

Indien peritonitis carcinomatosa per toeval wordt aangetroffen tijdens exploratie voor de primaire en een patiënt in aanmerking lijkt te komen voor CR en HIPEC, wordt geadviseerd om de primaire tumor in situ te laten. Cytoreductie inclusief de primaire tumor en HIPEC kan dan in één ingreep plaatsvinden, waarbij er geen implantatie plaatsvindt in het ontstane chirurgische tumorbed of de CR met HIPEC bemoeilijkt of uitgesteld wordt door verklevingen en complicaties.

Wegens het ontbreken van betrouwbare radiologisch staging van peritonitis carcinomatosa kan de indicatiestelling moeilijk zijn en wordt geadviseerd dat dit in een centrum dat ook CR en HIPEC-behandeling aan kan bieden gebeurt.

Na een HIPEC-behandeling kan adjuvante chemotherapie worden overwogen.

Literatuurbespreking:

Uit epidemiologisch onderzoek uit Nederland en Zweden blijkt dat synchrone peritonitis carcinomatosa (PC) bij 5% van de patiënten met een colorectaal carcinoom voorkomt [1364](#) [1365](#). Nog eens 5% van de patiënten ontwikkelt metachrone PC. Risicofactoren voor het ontwikkelen van PC zijn een rechtszijdige tumor, een hoog T- en N- stadium, een slechte differentiatiegraad, en een jongere leeftijd ten tijde van de diagnose. Wegens de lage sensitiviteit van radiologisch stadiëringsonderzoek wordt PC in veel gevallen pas tijdens de operatie gediagnosticeerd [1374](#).

Systemische behandeling

Er zijn maar weinig studies gepubliceerd over de effectiviteit van systemische chemotherapie bij patiënten met PC. Wegens het ontbreken van 'meetbare ziekte' worden patiënten met PC tot nu toe uitgesloten van gerandomiseerde studies [1366](#). Data van gerandomiseerde studies zijn dan ook niet bekend.

Niet-gerandomiseerde studies naar het effect van 5-fluorouracil en leucovorine bij patiënten met PC laten over het algemeen teleurstellende resultaten zien, met een mediane overleving variërend van 5 tot 7 maanden [1379](#) [1371](#) [1367](#) [1375](#).

Moderne chemotherapeutische combinaties, zoals oxaliplatin in combinatie met irinotecan lijken betere resultaten te geven hoewel selectie-bias in veel gepubliceerde studies een groot probleem is [1367](#) [1370](#) [1376](#). Niettemin is de mediane overleving van 23 maanden, zoals beschreven door Elias opmerkelijk.

Een epidemiologisch studie in Zuid-Nederland toonde aan dat patiënten met PC tussen 1995 tot 2008 geleidelijk steeds vaker met chemotherapie behandeld worden namelijk van 16% in 1995 tot 46% van de patiënten in het laatste jaar ($p=0,001$). Een overlevingsvoordeel werd echter pas duidelijk na 2005, toen de moderne systemische therapie werd geïntroduceerd [1373](#).

Cytoreductieve chirurgie en intraperitoneale chemotherapie

Een geselecteerde groep patiënten met PC heeft geen systemische metastasen. Bij deze patiënten wordt PC als locoregionale ziekte beschouwd die behandeld kan worden met cytoreductieve chirurgie gevolgd

door hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC).

Deze ingrepen beginnen met een zorgvuldige en systematische exploratie van de peritoneale holte. Deze is voor dit doel in 7 regio's verdeeld. Alleen indien de PC zich in maximaal 5 regio's bevindt blijkt een HIPEC-procedure zinvol ¹³⁸². Vervolgens wordt alle macroscopische ziekte verwijderd. Het resultaat hiervan wordt geclassificeerd als R1 (geen rest-tumor), R2a (rest-tumor maximaal 2,5 mm) of R2b (rest-tumor groter dan 2,5 mm) ¹³⁸². Een R2b-resectie wordt als niet zinvol beschouwd, waarschijnlijk omdat 2,5 mm de maximale penetratiediepte is van Mitomycine-C, wat in Nederland het cytostaticum van keuze is bij een HIPEC-behandeling ¹³⁸⁴. Er zijn ook studies met oxaliplatin of cisplatin [Brüger, Goeree]: curatiekans 16%. In Nederland wordt oxaliplatin gebruikt bij een tweede HIPEC procedure indien er een geïsoleerd intraperitoneaal recidief is ontstaan na eerdere cytoreductie en HIPEC met Mitomycine-C [Kuipers 2013].

Tot op heden is er slechts een fase 3 studie gepubliceerd die de meerwaarde van HIPEC heeft onderzocht. Verwaald rapporteerde een significante toename van de mediane overleving van patiënten behandeld met cytoreductieve chirurgie en HIPEC, in vergelijking met patiënten die standaardzorg kregen (22 vs. 12 maanden) ^{1382 1381 1385}.

Sindsdien zijn er vele observationele en case-control studies verschenen die resultaten van HIPEC-behandeling rapporteren. Hierbij is een mediane overleving van meer dan 60 maanden met acceptabele morbiditeit en mortaliteit geen uitzondering ^{1369 1371 1377 1378 1380 1381}. Deze patiënten werden in opzet curatief behandeld en kregen ter voorkoming van systemische ziekte in principe adjuvante chemotherapie.

Systemische behandeling

Uitgangsvraag

Welke opties zijn er op het gebied van palliatieve systemische therapie voor patiënten met een stadium IV colorectaal carcinoom?

Aanbevelingen:

De keuze van systemische therapie bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom wordt vooral bepaald door onderscheid te maken tussen patiënten met:

1. primair resectabele metastasen (doel van behandeling: curatie)
2. primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen na voldoende respons op systemische therapie (doel van behandeling: curatie)
3. permanent irresectabele metastasen (doel van behandeling: levensverlenging met behoud of verbetering van kwaliteit van leven)

De bespreking van de systemische behandeling beperkt zich tot die geneesmiddelen die een positief resultaat in prospectief gerandomiseerd onderzoek hebben getoond. Dit zijn wat betreft chemotherapie de fluoropyrimidines (5FU, capecitabine), oxaliplatin, en irinotecan. En wat betreft de 'targeted' geneesmiddelen bevacizumab en aflibercept (antilichamen tegen de vasculaire endotheliale groeifactor, VEGF), cetuximab en panitumumab (antilichamen tegen de epidermale groeifactor receptor, EGFR), en regorafenib (een tyrosine multikinase inhibitor). Op grond van de thans beschikbare gegevens hebben cetuximab en panitumumab een vergelijkbare effectiviteit, en de resultaten van beide geneesmiddelen kunnen dus worden gebruikt om de plaats van anti-EGFR therapie vast te stellen.

Primair resectabele metastasen

Uitgangsvraag

Welke systemische behandeling wordt ingezet bij primair resectabele metastasen?

Aanbevelingen:

Er is geen duidelijke voorkeur voor perioperatieve ten opzichte van postoperatieve chemotherapie.

Bij primair resectabele metastasen wordt perioperatieve of adjuvante chemotherapie niet als standaardbehandeling beschouwd.

Zeker bij patiënten die eerder behandeld zijn geweest met adjuvante therapie voor een stadium II/III coloncarcinoom lijkt een terughoudend beleid gerechtvaardigd.

Literatuurbespreking:

Een toenemend percentage van patiënten bij wie een radicale levermetastasectomie is uitgevoerd bereikt een langdurige overleving, en de 5-jaarsoverleving van deze groep bedraagt rond de 45%, wat afhankelijk is van een aantal prognostische factoren. Adjuvante chemotherapie met 5-fluorouracil en leucovorin (5FU/LV) geeft bij deze patiënten een beperkte winst in ziektevrije en totale overleving ten opzichte van observatie ⁹³³. Hetzelfde geldt voor regionale chemotherapie toegediend via de arteria hepatica (hepatic arterial infusion, HAI) ¹⁰⁵⁰. De EORTC Intergroup-studie 40983 onderzocht de waarde van perioperatieve chemotherapie met 5FU, LV en oxaliplatin (FOLFOX) ten opzichte van observatie, bij 364 patiënten met maximaal 4 resectabele levermetastasen ⁹⁷⁸.

De absolute winst voor perioperatieve chemotherapie in het primaire eindpunt van de studie, de 3-jaars ziektevrije overleving, bedroeg 7,3% (28,1% tot 35,4%; HR 0,79; p=0,058) en was 9,2% (33,2% tot 42,4%; HR 0,73; p=0,025) bij patiënten die ook werkelijk een resectie ondergingen. Perioperatieve chemotherapie gaf een statistisch niet-significante verlenging van de mediane overleving van 54 naar 61 maanden en van de 5-jaars overleving van 47,8% naar 51,2% (HR=0,88; p=0,34), maar de studie was niet ontworpen om deze vraag te beantwoorden ¹⁰²⁸.

Op grond van de huidige gegevens kan geen voorkeur voor perioperatieve of postoperatieve (adjuvante) chemotherapie worden uitgesproken. Omdat er geen duidelijk effect op de totale overleving is aangetoond, is het aannemelijk dat systemische therapie bij patiënten met een recidief na een radicale levermetastasectomie effectiever is indien geen eerdere perioperatieve of adjuvante chemotherapie is toegediend. Een deel van de patiënten zal met alleen een radicale metastasectomie zijn genezen en het is de vraag of de toxiciteit en belasting van een 6 maanden durende behandeling opweegt tegen een uitstel van het optreden van een eventueel recidief.

Het lijkt aannemelijk dat de resultaten bij patiënten met levermetastasen geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten die een radicale metastasectomie in een ander orgaan dan de lever hebben ondergaan. Gezien het feit dat dit slechts een kleine groep patiënten betreft zullen hiervoor geen gegevens van prospectief gerandomiseerd onderzoek beschikbaar komen. Er zijn nog geen predictieve factoren beschikbaar die een betere selectie van patiënten die in aanmerking komen voor perioperatieve/adjuvante chemotherapie mogelijk maakt. Er zijn geen gegevens die het gebruik van targeted geneesmiddelen in de adjuvante situatie rechtvaardigen.

Conclusies:

Perioperatieve oxaliplatin-bevattende chemotherapie geeft een winst in ziektevrije maar niet in totale overleving bij patiënten die een radicale resectie ondergaan van colorectale levermetastasen.

Niveau 3: A2 Nordlinger 2013 ¹⁰²⁸

Primair irresectabele metastasen

Uitgangsvraag

Welke systemische behandeling wordt ingezet bij primair irresectabele metastasen?

Aanbevelingen:

Patiënten met primair irresectabele maar potentieel resectabele levermetastasen dienen behandeld te worden met ten minste doublet chemotherapie in combinatie met targeted therapie.

Er is ten aanzien van de keuze van targeted therapie bij RAS wildtype tumoren geen duidelijke voorkeur voor een anti-EGFR antilichaam (cetuximab of panitumumab) boven bevacizumab.

Neoadjuvante systemische therapie geeft geen verhoging van de morbiditeit van leverchirurgie mits de duur ervan wordt beperkt. Frequentie evaluatie van de respons met beeldvorming (elke 8-9 weken) en bespreking in het MDO is aangewezen.

Literatuurbespreking:

Omdat bij deze patiënten een verkleining van de metastasen het primaire doel is, dient een schema gekozen te worden met de grootste kans op een objectieve remissie. Indien hierdoor een zogenaamde secundaire resectie van metastasen kan worden bereikt is de 5-jaars overleving 33% ⁸⁵⁹. Hoewel dit nooit prospectief gerandomiseerd is onderzocht, is dit percentage duidelijk hoger dan met alleen systemische therapie bereikt kan worden. Een secundaire resectie kan daarom als een zinvolle en geaccepteerde behandeling worden beschouwd. Er bestaat echter geen consensus over de criteria voor resectabiliteit, waardoor het verschil tussen technisch haalbaar en medisch zinvol niet altijd duidelijk is (zie elders in de richtlijn voor verdere bespreking van dit onderwerp).

Chemotherapie met 5FU, irinotecan, of oxaliplatin verschillen in het type hepatotoxiciteit maar kunnen veilig preoperatief worden gegeven, mits deze middelen niet langdurig worden toegediend. Frequentie evaluatie van de tumorrespons is daarom aangewezen, omdat de kans op morbiditeit van de chirurgie als gevolg van hepatotoxiciteit van de systemische therapie toeneemt met het aantal toegediende kuren. De duur van de neoadjuvante systemische behandeling dient daarom de 4 maanden liefst niet te overschrijden ¹¹¹⁷. Dit lijkt meestal ook niet noodzakelijk omdat de maximale respons doorgaans binnen deze periode wordt bereikt. Behandeling met cetuximab, panitumumab, of bevacizumab gaat niet gepaard met een verhoogd operatierisico, wel dient bevacizumab tenminste 6 weken voorafgaand aan de operatie gestaakt te worden ⁷⁵⁴. Eventueel kan preoperatief nog een laatste kuur chemotherapie zonder bevacizumab worden toegediend.

Bij de beoordeling van de resultaten van fase 3 studies bij deze patiëntencategorie moet men zich realiseren dat gegevens betreffende secundaire resecties meestal verkregen zijn uit ongeplande retrospectieve analyses. Het aantal patiënten met potentieel resectabele metastasen die tot de lever beperkt zijn kan dus verschillen tussen de studies. Er werd niet gestratificeerd voor deze categorie patiënten, de screening op eventuele extrahepatische metastasen en de criteria van resectabiliteit waren niet eenduidig, en de uitkomst in overleving van de groep die een secundaire resectie onderging werd meestal niet vermeld.

Chemotherapie

Gezien de hogere kans op een objectieve remissie heeft doublet chemotherapie met een fluoropyrimidine + oxaliplatin of irinotecan sterk de voorkeur boven fluoropyrimidine monotherapie. Hoewel de meeste ervaring is opgedaan met oxaliplatin bevattende schema's, zijn met irinotecan bevattende schema's vergelijkbare resultaten beschreven. Met triplet chemotherapie (fluoropyrimidine + oxaliplatin + irinotecan, FOLFOXIRI) zijn hoge percentages van remissies en secundaire resecties beschreven met een 5-jaars ziektevrije overleving voor de patiënten die een secundaire radicale resectie ondergingen van 29% en een 5 en 8-jaars totale overleving van respectievelijk 42% en 33% ^{893 894}. Hiermee is FOLFOXIRI een goede keuze, maar er zijn nog onvoldoende gegevens om dit als het meest optimale schema te beschouwen.

Targeted therapie

Ten aanzien van de keuze van een targeted geneesmiddel bestaat in deze setting de meeste ervaring met een anti-EGFR antilichaam. Dit is het gevolg van het feit dat combinatiechemotherapie met een anti-EGFR antilichaam (cetuximab, panitumumab) in prospectieve studies tot hogere percentages objectieve remissies en secundaire resecties heeft geleid in vergelijking met chemotherapie alleen ^{367 1270 900 516 1349}. Hierdoor zijn met deze behandeling ook hogere percentages van secundaire resecties bereikt ¹³⁴⁹. Toevoeging van bevacizumab heeft ook tot hogere responspercentages geleid maar niet in alle fase 3 studies. Wel is na toediening van bevacizumab in kleine studies een toename van de pathologische respons in levermetastasen waargenomen die gecorreleerd was met de overleving ^{614 1081 844 348}, en zijn morfologische veranderingen in de tumor beschreven die correleren met een pathologische respons ^{434 1165}. Deze bevindingen ondersteunen de gedachte dat de klassieke RECIST criteria onvoldoende zijn om het effect van targeted therapie te beoordelen.

Er zijn als abstract gepubliceerde gegevens van een fase 3 studie (FIRE-3) in 1e lijn bij patiënten met een *KRAS* wildtype tumor waarin FOLFIRI + cetuximab is vergeleken is met FOLFIRI + bevacizumab ⁶⁶⁰. De uitkomsten waren niet verschillend voor het primaire eindpunt van objectieve respons (respectievelijk 62% en 58%). Voor verdere bespreking van deze studie en de waarde van RAS mutatiestatus, zie later. In kleine, soms gerandomiseerde, fase 2 studies zijn hoge percentages van secundaire resectabiliteit bereikt met de toevoeging van zowel anti-EGFR antilichamen als bevacizumab aan chemotherapie ^{613 549 866 348 567 844}. De eerste resultaten van een 1e lijns fase 3 studie (TRIBE) met FOLFIRI + bevacizumab versus FOLFOXIRI + bevacizumab tonen een significante toename van de respons van 53% naar 65% (p=0,006) ⁵³⁰. Er was geen duidelijk verschil in het percentage patiënten dat een secundaire

resectie van metastasen onderging (respectievelijk 12% en 15%), of in de subgroep van patiënten met metastasen beperkt tot de lever (respectievelijk 28% en 32%).

Bij een belangrijk deel van de patiënten zal uiteindelijk onvoldoende respons optreden om een secundaire resectie te ondergaan. Deze patiënten zal men vanaf het begin ook met het meest optimale palliatieve schema willen behandelen, en dit bestaat uit chemotherapie + targeted therapie. De effectiviteit van het toevoegen van een targeted geneesmiddel tijdens het beloop van een behandeling met alleen chemotherapie is onbekend en verdient daarom niet de voorkeur. Dit is een aanvullend argument om patiënten met primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen vanaf het begin te behandelen met chemotherapie en targeted therapie. Ondanks genoemde grotere ervaring kan anti-EGFR therapie nog niet als meer effectief worden beschouwd ten opzichte van bevacizumab in deze setting.

De waarde van adjuvante therapie na neoadjuvante systemische behandeling en secundaire metastasectomie is niet aangetoond. Indien hiervoor gekozen wordt valt het te verdedigen om de totale duur van behandeling (dus inclusief de duur van de neoadjuvante therapie) niet langer dan 6 maanden te laten zijn. Er zijn, net als bij primair resectabele metastasen, geen argumenten voor het postoperatief gebruik van targeted geneesmiddelen.

Conclusies:

Schema's met combinatie chemotherapie (doublet of eventueel triplet) in combinatie met targeted therapie geven de grootste kans op een objectieve respons.

Niveau 1: A1 Bokemeyer 2011 [367](#); van Cutsem 2009 [1268](#); Maughan 2011 [900](#); Douillard 2010 [516](#); Ye 2013 [1349](#)

Er is geen optimaal schema chemotherapie + targeted therapie aan te geven voor patiënten die in aanmerking lijken te komen voor een secundaire resectie van levermetastasen.

Niveau 1: A1 Bokemeyer 2011 [367](#); van Cutsem 2009 [1268](#); Maughan 2011 [900](#); Douillard 2010 [516](#); Ye 2013 [1349](#)

Permanent irresectabele metastasen

Uitgangsvraag

Welke systemische behandeling wordt ingezet bij permanent irresectabele metastasen?

Aanbevelingen:

Voor patiënten met permanent irresectabele metastasen is chemotherapie plus targeted therapie de standaard 1e lijns behandeling.

Chemotherapie

Bij patiënten in goede algemene conditie die voor meerdere lijnen van behandeling in aanmerking lijken te komen, en bij wie geen lokale palliatie van symptomatische metastasen wordt nagestreefd, is fluoropyrimidine monotherapie een volwaardig alternatief voor combinatie chemotherapie. Voor combinatie chemotherapie is er op grond van effectiviteit en incidentie van toxiciteit geen verschil tussen irinotecan- en oxaliplatin-bevattende schema's. De resultaten van triple chemotherapie (fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin) zijn veelbelovend. Capecitabine is een goed alternatief voor 5-fluorouracil.

Targeted therapie

Bij patiënten met een *RAS* gemuteerde tumor bestaat de standaardbehandeling uit chemotherapie + bevacizumab. Bij patiënten met een *RAS* wildtype tumor en die in aanmerking lijken te komen voor meerdere lijnen van behandeling is er in de 1e lijn voorkeur voor bevacizumab zodat anti-EGFR therapie in 2e lijn in combinatie met chemotherapie of in latere lijn als monotherapie kan worden toegediend. Wanneer alleen de 1e lijn in beschouwing wordt genomen is er nog onvoldoende bewijs dat anti-EGFR de voorkeur verdient boven bevacizumab. Bevacizumab dient in combinatie met chemotherapie te worden toegediend. Voor zowel bevacizumab als anti-EGFR therapie is er geen chemotherapieschema van voorkeur, met dien verstande dat er geen gegevens zijn over de combinatie van anti-EGFR met fluoropyrimidine monotherapie of triple chemotherapie.

Het continueren van bevacizumab na eerste progressie tijdens 2e lijns therapie met een irinotecan- of oxaliplatin-bevattend schema, de toevoeging van aflibercept aan FOLFIRI in de 2e lijn na eerdere

oxaliplatin-bevattende chemotherapie met of zonder bevacizumab, en behandeling met regorafenib in late lijn na falen van alle beschikbare geneesmiddelen tonen een statistisch significante overlevingswinst. De indicatiestelling voor deze behandelingen wordt bemoeilijkt door de beperkte omvang van deze winst en het ontbreken van predictieve factoren.

Literatuurbespreking:

Chemotherapie

Een groot deel van de patiënten komt in aanmerking voor meerdere lijnen van behandeling, hoewel dit op voorhand niet altijd te voorspellen is. In een retrospectieve analyse is aangetoond dat de mediane OS eerder wordt bepaald door het toedienen van de 3 beschikbare chemotherapeutica (een fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan) ergens in het beloop van de ziekte dan door het direct in combinatie geven van deze middelen [611](#). Deze strategie is vervolgens bevestigd in 2 prospectieve gerandomiseerde fase 3 studies (CAIRO en FOCUS) [791](#). De resultaten van deze studies toonden dat een sequentiële toediening van deze middelen, beginnend met fluoropyrimidine monotherapie, resulteerde in een gelijkwaardige overleving in vergelijking met een initiële behandeling met doublet chemotherapie. Bij de beoordeling van deze resultaten moet men zich realiseren dat de relatief prognostisch gunstige groep patiënten met irresectabele maar potentieel resectabele metastasen in deze studies waren ondervertegenwoordigd gezien het feit dat monochemotherapie voor deze groep geen optimale therapie is.

Eerstelijns combinatiechemotherapie is wel geïndiceerd indien er wordt gestreefd naar lokale palliatie van symptomatische metastasen, of wanneer een matige conditie van de patiënt de kans op een vervolgbehandeling minder waarschijnlijk maakt [793](#). Oxaliplatin en irinotecan hebben een gelijkwaardige effectiviteit, maar een verschillend toxiciteitsprofiel [1055](#). Op grond hiervan kan de keuze voor één van deze middelen afhankelijk van de individuele klinische situatie en wensen van de patiënt worden gemaakt. Oxaliplatin dient altijd in combinatie met een fluoropyrimidine te worden gebruikt [1096](#), en bij de combinatie 5FU met irinotecan verdient een 5FU schema met continue infusie (FOLFIRI) de voorkeur boven een 5FU schema met bolusinjectie (IFL) op grond van een betere tolerantie [1095](#).

Capecitabine en 5FU/LV hebben een gelijkwaardige effectiviteit [1272](#). In combinatieschema's met oxaliplatin zijn capecitabine en 5FU eveneens gelijkwaardig [301](#). Behandeling met capecitabine + irinotecan (CAPIRI) heeft in enkele studies een hoge incidentie van bijwerkingen getoond [560](#). In het grootste cohort patiënten dat met deze combinatie is behandeld bleek de toxiciteit echter acceptabel [791](#) [1054](#) maar was de incidentie van ernstige diarree wel hoger dan beschreven is van behandeling met FOLFIRI. Dit moet worden afgewogen tegen de noodzaak van een implanteerbaar infuussysteem bij behandeling met FOLFIRI. Overigens zijn regionale verschillen in de tolerantie van capecitabine beschreven, wat van invloed kan zijn geweest op de uitkomst van studies [635](#).

Er zijn geen predictieve factoren bekend die de keuze van een chemotherapeuticum kunnen bepalen [793](#). Indien er in 1e lijn een behandeling met fluoropyrimidine monotherapie is gegeven is er voor de keuze van een 2e en 3e lijns behandeling behoudens op grond van het toxiciteitsprofiel geen voorkeur voor de volgorde van irinotecan en oxaliplatin. Indien voor irinotecan wordt gekozen kan dit als monotherapie of als FOLFIRI worden toegediend, in een prospectieve fase 3 studie zijn iets gunstiger resultaten getoond in 2e lijn voor FOLFIRI ten opzichte van irinotecan [1158](#) maar ook hier moet dit worden afgewogen tegen de noodzaak van een implanteerbaar infuussysteem. Resultaten van een fase 3 studie in 2e lijn na eerdere behandeling met fluoropyrimidine monotherapie toonden een betere mediane overleving voor een combinatie van irinotecan en oxaliplatin (IROX) ten opzichte van irinotecan monotherapie [637](#).

Targeted therapie

Bevacizumab

De toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie is effectief in 1e en 2e lijns behandeling [1325](#) [687](#). De resultaten van de meest relevante fase 3 studies zijn samengevat in [Tabel 1](#). De toevoeging van bevacizumab aan 1e lijns chemotherapie (IFL, 5FU/LV, FOLFOX/CAPOX, en capecitabine) toonde in 5 fase 3 studies een significante winst voor het primaire eindpunt (OS of PFS) ten opzichte van alleen chemotherapie [686](#) [731](#) [1120](#) [1227](#) [457](#). Wel was er een verschil in absolute winst, wat mogelijk veroorzaakt is door het niet volgens voorschrift toedienen van bevacizumab (behandeling met bevacizumab tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit) in de studie die het kleinste verschil in progressievrije overleving toonde [1120](#). In deze studie toonde een geplande subsetanalyse van patiënten die behandeld werden tot tenminste 28 dagen voorafgaand aan ziekteprogressie of overlijden een grotere winst in progressie-vrije overleving voor de toevoeging van bevacizumab.

De toevoeging van bevacizumab aan FOLFIRI chemotherapie is niet prospectief gerandomiseerd onderzocht, maar van deze combinatie zijn wel gunstige resultaten beschreven [559](#). In 2 gerandomiseerde

fase 2 studies bleek bevacizumab in combinatie met FOLFIRI of CAPIRI een vergelijkbare effectiviteit te hebben, maar ging het bevacizumab-CAPIRI schema gepaard met een hogere incidentie van graad 3 diarree [519](#) [1192](#). Enkele gerandomiseerde studies met verschillende irinotecan- of oxaliplatin-bevattende schema's werden als gevolg van de registratie van bevacizumab gewijzigd, en voortgezet met toevoeging van bevacizumab aan alle behandelingen [560](#) [676](#). Hoewel dit dus geen prospectieve, rechtstreekse vergelijkingen betreft resulteerde de toevoeging van bevacizumab in deze studies wel in een toename van de mediane PFS en OS. De winst van bevacizumab wordt ondersteund door de consistente uitkomsten voor PFS en OS van chemotherapie plus bevacizumab als standaardbehandeling in fase 3 studies waarin een experimentele behandeling geen meerwaarde toonde [1242](#) [658](#) [1119](#) [1136](#).

De eerste resultaten van een fase 3 studie (TRIBE) in 1^e lijn met FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFIRI + bevacizumab tonen een significante winst in PFS van 9,7 naar 12,1 maanden (HR 0,75; p=0,003), de voorlopige resultaten van de mediane OS tonen een borderline significante toename van 25,8 naar 31,0 maanden (HR 0,79; p=0,054) [531](#). Het merendeel van de patiënten had een PS 0 en was niet ouder dan 70 jaar. Dit zijn de beste resultaten die tot nu toe in een fase 3 studie zijn gevonden.

De eerste resultaten van de CAIRO3 studie in abstractvorm suggereren dat onderhoudsbehandeling met capecitabine + bevacizumab een betere overleving geeft ten opzichte van observatie bij patiënten met stabiele ziekte of beter na 6 cycli combinatiechemotherapie (CAPOX) + bevacizumab [794](#). Deze resultaten bevestigen het voorschrift van bevacizumab om dit middel te continueren tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit.

Toevoeging van bevacizumab aan 2e lijns chemotherapie (FOLFOX) resulteerde in een significante winst in tumorrespons, mediane PFS en OS [583](#). Deze studie liet geen effectiviteit zien voor behandeling met bevacizumab monotherapie, waardoor dit niet kan worden aanbevolen.

In een recente fase 3 studie (TML) resulteerde het continueren van bevacizumab na progressie op 1e lijns therapie in combinatie met 2e lijns chemotherapie een beperkte maar wel significante winst in mediane PFS en OS ten opzichte van alleen 2e lijns chemotherapie ([Tabel I](#)) [340](#).

Er zijn nog geen predictieve factoren of biomarkers voor de effectiviteit van bevacizumab therapie in 1e of 2e lijn. Op grond van de huidige resultaten is er geen voorkeur voor een chemotherapie-schema waarmee bevacizumab wordt gecombineerd, en kan bevacizumab dus met fluorpyrimidine monotherapie, met irinotecan- en met oxaliplatin-bevattende schema's worden toegepast. Bevacizumab dient niet te worden gecombineerd met anti-EGFR antilichamen [1242](#) [658](#).

Aflibercept

Toevoeging van aflibercept aan 2e lijns chemotherapie met FOLFIRI toonde een beperkte maar significante winst in mediane PFS en OS (van 12,0 naar 13,5 maanden; HR 0,82; p=0,0032) ([Tabel I](#)) [1271](#). Dit effect was onafhankelijk van eerder gegeven behandeling met bevacizumab. Hoewel deze middelen niet rechtstreeks zijn vergeleken, lijkt behandeling met aflibercept met meer bijwerkingen gepaard te gaan dan is waargenomen met bevacizumab.

Anti-EGFR therapie

De effectiviteit van anti-EGFR therapie is in alle lijnen van behandeling aangetoond bij patiënten met een KRAS wildtype tumor [1264](#). De twee beschikbare antilichamen tegen de EGFR, cetuximab en panitumumab, hebben in een prospectief gerandomiseerde fase 3 studie een vergelijkbare effectiviteit en toxiciteit getoond [1051](#). Een KRAS mutatie van de tumor heeft een negatieve predictieve waarde voor de respons op anti-EGFR therapie [465](#). Retrospectieve analyses suggereren dat patiënten met bepaalde KRAS-mutaties (codon 13) toch kunnen profiteren van anti-EGFR therapie, maar deze gegevens dienen te worden bevestigd [482](#) [1228](#). Recente resultaten met panitumumab in 1e lijn in combinatie met oxaliplatin-bevattende chemotherapie (FOLFOX) [515](#) bevestigen de eerder gepubliceerde gegevens van cetuximab in combinatie met chemotherapie bij chemotherapie-refractaire patiënten [482](#) dat patiënten met een KRAS wildtype/NRAS gemuteerde tumor (prevalentie rond de 10%) niet profiteren van anti-EGFR therapie en zelfs in combinatie met oxaliplatin-bevattende therapie een statistisch significant nadelig effect ondervinden. Op grond van deze bevindingen kan worden geconcludeerd dat een RAS mutatie (KRAS/NRAS exon 2, 3 en 4) een negatief predictieve waarde heeft, en dient anti-EGFR therapie daarom beperkt te worden tot patiënten met een RAS wildtype tumor [482](#) [515](#).

De KRAS-mutatiestatus in de primaire tumor is in hoge mate voorspellend voor de mutatiestatus in levermetastasen [776](#).

Binnen de groep van patiënten met een KRAS wildtype tumor bleek een BRAF mutatie aanvankelijk een predictieve waarde te hebben, maar dit is later onafhankelijk van anti-EGFR therapie als een slecht

prognostisch kenmerk herkend [1242](#). Patiënten met een *BRAF*-gemuteerde tumor hebben dus een slechte prognose maar lijken niet primair resistent tegen de thans beschikbare behandelingen [693](#) [1083](#) [1243](#) [1269](#). Onderzoek in deze subgroep wordt bemoeilijkt door de lage prevalentie van *BRAF* mutaties bij patiënten met gemetastaseerde ziekte (8-10%). In de volgende bespreking zijn de resultaten van toepassing op patiënten met een *KRAS* wildtype tumor tenzij anders vermeld, en zijn samengevat in [Tabel II](#). Drie 1e lijns gerandomiseerde studies (CRYSTAL [1269](#), PRIME [516](#), OPUS [367](#)) waarin de waarde van toevoeging van cetuximab of panitumumab aan chemotherapie werd onderzocht bij patiënten met *KRAS* wildtype tumoren (FOLFIRI [1269](#) of FOLFOX [516](#) [367](#)) waren positief voor het primaire eindpunt (PFS [1269](#) [516](#) of RR [367](#)), als ook voor het secundaire eindpunt van OS [1269](#) en PFS [367](#). De PRIME studie (FOLFOX+panitumumab versus FOLFOX) toonde een niet-significante toename van de mediane OS als secundair eindpunt, waarbij moet worden opgemerkt dat er sprake was een cross-over van anti-EGFR therapie bij 18% van de patiënten. Een laatste, niet vooraf geplande analyse [514](#) toonde overigens wel een significante winst voor de toevoeging van panitumumab bij patiënten met een *KRAS* wildtype exon 2 tumor van 23,8 versus 19,4 maanden (HR 0,83, p=0,03), en bij patiënten met een *RAS* wildtype tumor van 25,8 versus 20,2 maanden (HR 0,77; p=0,009). Twee andere studies (COIN [900](#) en NORDIC VII [1255](#)) toonden geen enkele winst voor de toevoeging van cetuximab aan chemotherapie (respectievelijk FOLFOX/CAPOX en FLOX). Wanneer vergeleken wordt met andere fase 3 studies heeft bij de COIN studie mogelijk een rol gespeeld dat een groter aantal patiënten met een slechte prognose werd geïncludeerd en dat er een hogere incidentie van toxiciteit was. Hierdoor kwamen relatief weinig patiënten in de cetuximab-arm in aanmerking voor 2e lijns therapie [900](#). De resultaten van de NORDIC VII studie zijn niet goed te beoordelen omdat deze studie niet was ontworpen voor een analyse van de subgroep patiënten met een *KRAS* wildtype tumor [1255](#).

De als abstract gepubliceerde FIRE-3 studie [660](#) vergeleek bij patiënten met een *KRAS* wildtype tumor een eerstelijns schema van FOLFIRI + cetuximab met FOLFIRI + bevacizumab. Er werd geen verschil gevonden in het primaire eindpunt van tumorrespons (62% vs. 58%) en het secundaire eindpunt van mediane PFS (10,0 vs. 10,3 maanden). Wel was er een significante winst in mediane OS voor patiënten behandeld met FOLFIRI + cetuximab (28,7 vs. 25,0 maanden, HR 0,77; p=0,017). Een volgende analyse [661](#) bij patiënten met een *RAS* wildtype tumor toonde geen enkel effect op de tumorrespons en mediane PFS, maar wel een verdere toename van het verschil in mediane OS (33,1 vs. 25,6 maanden, HR 0,70; p=0,011). Voor de winst in OS zonder enig verschil in tumorrespons en PFS is nog geen goede verklaring gevonden. De studie was niet ontworpen om de optimale sequentie van targeted geneesmiddelen te onderzoeken. Vooralsnog lijkt er geen reden om op grond van deze resultaten een voorkeur voor anti-EGFR therapie boven bevacizumab in 1e lijn uit te spreken, en dienen de resultaten van een grote fase 3 studie te worden afgewacht (CALGB 80405, FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab of cetuximab).

De toevoeging van panitumumab aan 2e lijns chemotherapie met FOLFIRI liet een significante winst in het primaire eindpunt van de mediane PFS zien [1021](#). Er was geen significante toename van de mediane OS, hetgeen werd beïnvloed doordat er een cross-over was van anti-EGFR therapie. In een meer recente 2e lijns studie werden deze resultaten voor mediane PFS bevestigd, maar niet voor het primaire eindpunt van OS [1157](#).

Twee gerandomiseerde studies van cetuximab of panitumumab versus best supportive care als late lijns behandeling toonden beide een significante winst in mediane PFS, en in de studie waarin geen cross-over was toegestaan ook van mediane OS [288](#) [740](#).

De absolute overlevingswinst van anti-EGFR therapie neemt niet af naarmate het in latere lijns behandelingen wordt toegepast. De waarde van bevacizumab in 3e of latere lijn is nooit aangetoond. De optimale strategie om patiënten, die voor meerdere lijnen van behandeling in aanmerking lijken te komen, aan alle effectieve targeted geneesmiddelen bloot te stellen bestaat dus uit het toedienen van bevacizumab in 1e lijn en anti-EGFR therapie in 2e of latere lijn.

Indien anti-EGFR therapie wordt gecombineerd met chemotherapie is er op grond van de huidige gegevens geen voorkeur voor een irinotecan of een oxaliplatin-bevattend schema [942](#) [549](#). Wel is het opvallend dat de slechtere uitkomst van de toevoeging van een anti-EGFR antilichaam bij patiënten met een *KRAS*-gemuteerde tumor vrijwel uitsluitend is waargenomen met oxaliplatin-bevattende schema's. De toegevoegde waarde van een anti-EGFR antilichaam aan fluoropyrimidine monotherapie is niet prospectief onderzocht.

Regorafenib

In een recente studie bij patiënten die eerder behandeld waren met alle beschikbare geneesmiddelen (een fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab en, bij *KRAS* wildtype tumor, een anti-EGFR antilichaam) werd een beperkte, maar significante winst in zowel de mediane PFS als in het primaire

eindpunt van de mediane OS waargenomen voor behandeling met regorafenib versus best supportive care (respectievelijk 1,9 vs. 1,7 maanden; $p=0,0001$; HR 0,49; 6,4 vs. 5,0 maanden, $p=0,0052$; HR 0,77) [612](#). Predictieve factoren zijn nog niet bekend.

Conclusies:

Systemische therapie bestaande uit chemotherapie in combinatie met targeted therapie (bevacizumab of cetuximab/panitumumab) heeft een levensverlengend effect bij patiënten met een irresectabel gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Niveau 1: A1 Welch 2010 [1325](#); Hurwitz 2013 [687](#)

Een RAS mutatie (KRAS/NRAS exon 2,3 en 4) in een tumor heeft een negatieve predictieve waarde voor de effectiviteit van anti-EGFR therapie. Deze therapie dient dus alleen te worden toegepast bij patiënten met een RAS wildtype tumor.

Niveau 3: A2 Dahabreh 2011 [465](#)

Duur van behandeling

Uitgangsvraag

Hoe lang dient de systemische behandeling bij irresectabele metastasen gecontinueerd te worden?

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat op grond van de thans beschikbare gegevens dat continuering van chemotherapie + targeted therapie valt te overwegen tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit.

Literatuurbespreking:

Voor fluoropyrimidine monotherapie en irinotecan-bevattende schema's is geen optimale duur van behandeling bekend. In het algemeen wordt geadviseerd om de behandeling te continueren tot onacceptabele toxiciteit of progressie van ziekte. Bij voortdurende stabiele respons kan een afwachtend beleid worden verdedigd [792](#). Met schema's die oxaliplatin bevatten leidt een tijdelijk staken van de oxaliplatin voordat ernstige (meestal neuro-)toxiciteit optreedt waarbij de fluoropyrimidine wordt gecontinueerd en de oxaliplatin weer wordt hervat bij progressie van ziekte tot vergelijkbare effectiviteit maar minder toxiciteit in vergelijking met het continueren van zowel de fluoropyrimidine als de oxaliplatin tot aan progressie van ziekte of onacceptabele toxiciteit (OPTIMOX studie [1247](#)). Patiënten bij wie inderdaad oxaliplatin wordt hervat bij progressie lijken een betere overleving te hebben ten opzichte van de patiënten bij wie dit niet wordt gedaan [476](#). In de OPTIMOX studie werd oxaliplatin gestaakt na 6 kuren (12 weken), in een CAPOX schema wordt dit meestal na 6 kuren (18 weken) gedaan.

De resultaten van de OPTIMOX2 studie (FOLFOX chemotherapie) [428](#) toonden een niet significante trend in het nadeel van patiënten die gerandomiseerd waren voor een therapievrij interval, waardoor deze strategie niet wenselijk lijkt. Een zelfde trend werd gevonden in de COIN studie [265](#). Een onderbreking van steeds 2 maanden na elke 2 maanden-durende toediening van een FOLFIRI schema bleek tot vergelijkbare effectiviteit en toxiciteit te leiden in vergelijking met de continue toediening van FOLFIRI [809](#). Op grond van de eerste resultaten van de CAIRO3 studie dient bevacizumab in combinatie met chemotherapie te worden gecontinueerd tot aan progressie van ziekte of onacceptabele toxiciteit [794](#). De resultaten van een gerandomiseerde studie (MACRO) waarin patiënten na 6 cycli CAPOX+bevacizumab werden gerandomiseerd tussen het continueren van deze behandeling en behandeling met bevacizumab monotherapie waren niet eenduidig zodat deze strategie voorsnog niet kan worden aanbevolen [504](#).

Over de optimale duur van anti-EGFR of andere targeted therapie zijn geen gegevens bekend.

Oudere patiënten

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van oudere patiënten met colorectale metastasen?

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat een systemische behandeling niet uitsluitend op grond van een oudere leeftijd dient te worden onthouden.

Literatuurbespreking:

Patiënten ouder dan 70-75 jaar zijn slecht vertegenwoordigd in klinische studies, en er zijn zeer weinig prospectieve studies bij oudere patiënten. In algemene zin kan worden gesteld dat leeftijd een minder belangrijk criterium is dan algemene conditie en comorbiditeit. Op grond hiervan dienen patiënten niet op voorhand op grond van leeftijd alleen te worden uitgesloten van behandeling [308](#).

Een retrospectieve analyse van patiënten ouder dan 75 jaar in de OPTIMOX studie toonde een geringe maar hanteerbare toename van toxiciteit en vergelijkbare effectiviteit van het FOLFOX schema ten opzichte van jongere patiënten [534](#). Een retrospectieve vergelijking in de Nederlandse CAIRO en CAIRO2 studies met chemotherapie en targeted therapie in verschillende combinaties van patiënten met een leeftijd van >75, 70-75 en <70 jaar toonde geen relevante verschillen in de algemene kwaliteit van leven. Ook de effectiviteit en toxiciteit van de verschillende behandelingen was niet verschillend met uitzondering van het feit dat capecitabine monotherapie bij oudere patiënten tot een hoger percentage objectieve remissies als ook dosisreducties leidde [1291](#). Een prospectieve studie toonde aan dat oudere en fragiele patiënten veilig behandeld kunnen worden met fluoropyrimidine- en oxaliplatin-bevattende chemotherapie mits initiële dosisreducties worden gehanteerd [1159](#). De toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie resulteert in een vergelijkbare overlevingswinst en toxiciteit bij patiënten \geq 65 jaar ten opzichte van patiënten <65 jaar [731](#). De overlevingswinst van de toevoeging van bevacizumab aan capecitabine monotherapie is eveneens aangetoond in een prospectieve, gerandomiseerde fase 3 studie bij patiënten van 70 jaar en ouder [457](#). De effectiviteit en toxiciteit van behandeling met cetuximab + irinotecan bleek niet verschillend tussen patiënten jonger en ouder dan 65 jaar [716](#).

Er komen steeds meer gegevens dat geriatrische scoringsystemen de toxiciteit en belasting van systemische therapie kunnen voorspellen, maar de resultaten zijn nog onvoldoende consistent voor gebruik in de algemene praktijk [641](#).

Voor alle leeftijdsgroepen, en dus ook voor oudere patiënten, geldt dat de resultaten van klinische studies alleen bij patiënten in de dagelijkse praktijk kunnen worden bereikt indien deze patiënten voldoen aan de veiligheidscriteria die in de betreffende studies werden gehanteerd [937](#).

De oudere patient

Aanbevelingen:

Op dit moment wordt door een deel van de werkgroep separaat gewerkt aan de uitwerking van verschillende uitgangsvragen specifiek voor oudere patiënten met een colorectaal carcinoom.

Nazorg en nacontrole

Aanbevelingen:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Follow-up

Uitgangsvraag

Hoe is de follow-up bij patiënten behandeld voor een colorectaal carcinoom georganiseerd?

Aanbevelingen:

Algemeen

- Per ziekenhuis en per patiënt moet duidelijk zijn wie de follow-up coördineert.
- Halfjaarlijkse spreekuurcontrole gedurende 2 tot 3 jaar, daarna jaarlijks tot 5 jaar na operatie.

CEA en beeldvorming voor stadium I-III

- Echografie van de lever of CT abdomen halfjaarlijks gedurende 1 tot 2 jaar, daarna jaarlijks tot 5 jaar na operatie. CT-scan is geïndiceerd indien echografie technisch niet goed uitvoerbaar is, of CT kan worden overwogen bij hoog risico op recidief gezien hogere sensitiviteit.
- Drie- tot zesmaandelijkse CEA bepaling gedurende 3 jaar, daarna halfjaarlijks tot 5 jaar na behandeling.
- Bij rectumcarcinoom kan naast beeldvorming van de lever X-thorax of CT thorax worden overwogen, eventueel afhankelijk van het risico op recidief.
- Bij pT1N0 stadium kan worden afgezien van CEA en beeldvorming vanwege de geringe opbrengst.

Colonoscopie

- Colonoscopie 1 jaar na operatie, vervolgens volgens Nederlandse richtlijn [Coloscopie Surveillance](#) (op basis van het aantal, de grootte, en de localisatie van de poliepen wordt een interval van 3 of 5 jaar geadviseerd).
- Indien preoperatief geen (volledige) colonoscopie is verricht (bij geperforeerde tumor of stenoserende niet te passeren tumor of synchroon aanwezige poliepen welke niet werden verwijderd), volgt 3 maanden na resectie een colonoscopie. Dit onderzoek is niet nodig indien het colonsegment proximaal van de obstruerende maligniteit is meegenomen in het resectie preparaat.
- Bij onmogelijkheid van totale colonoscopie is CT-colografie een alternatief.
- Na poliepectomie van een T1 carcinoom wordt een colonoscopie na 3 en vervolgens na 6 maanden geadviseerd, gevolgd door routinematige colonoscopie surveillance volgens de richtlijn.
- Endoscopische inspectie van het litteken na rectumsparende behandeling dient 3 tot 6 maandenlijks gedurende 2 tot 3 jaar te worden verricht, gevolgd door routinematige colonoscopie surveillance volgens de richtlijn.

Literatuurbespreking:

Niet gemetastaseerd colorectaal carcinoom

De follow-up, na een in opzet curatieve resectie, heeft als doel om lokale recidieven of metastasen in een vroeg stadium op te sporen en metachrone neoplasmata (liefst nog in een premaligne stadium als adenoom) op te sporen en te detecteren. De gedachte hierachter is dat vroege opsporing in een asymptomatisch stadium tot betere behandelingsresultaten (chirurgie, ablatietechnieken en/of chemotherapie) leidt, dan detectie als gevolg van opgetreden symptomen.

Daarnaast kan tijdens follow-up visites worden ingegaan op hoe de behandeling is ervaren, op eventuele klachten en symptomen en op vragen die leven bij de patiënt.

In de praktijk worden verschillende follow-up schema's gehanteerd. Onduidelijk is wat de effecten van deze

schema's zijn op de overleving en kwaliteit van leven. Er is behoefte aan meer inzicht in deze effecten en aan meer inzicht in de kosteneffectiviteit.

In de literatuur wordt het effect van follow-up meestal bepaald op basis van de 5-jaarsoverleving, waarbij intensieve schema's met frequente controle en uitgebreide diagnostiek zijn vergeleken met minder intensieve schema's. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen patiënten zonder metastasen op afstand en patiënten met metastasen (stadium IV, TxNxM1). In deze laatstgenoemde groep is het M1-stadium al dan niet met curatieve intentie behandeld. In deze richtlijn zullen we de bovengenoemde aspecten alleen beantwoorden voor de groep patiënten zonder metastasen op afstand.

Voor de groep patiënten met afstandsmetastasen die met curatieve intentie behandeld zijn, wordt veelal een intensief follow-up schema gevolgd (CT thorax/abdomen elke 3 tot 6 maanden met CEA, eventueel MRI lever op indicatie), maar hierover kan op basis van de beschikbare literatuur geen duidelijke uitspraak worden gedaan. Ook bij familiair en erfelijk colorectaal carcinoom dient een ander follow-up schema te worden gehanteerd (zie richtlijn [Erfelijke Darmkanker](#)), evenals bij rectumcarcinoom patiënten die rectumsparend behandeld zijn (zie [rectumsparende behandeling](#)) en coloncarcinoom patiënten die endoscopische poliepectomie van een maligne poliep ondergingen (zie [T1 coloncarcinoom](#)). Voor de adviezen over colonoscopie surveillance wordt verwezen naar de Nederlandse richtlijn [Coloscopie Surveillance](#).

Vroege opsporing van metastasen van de geresecteerde tumor heeft alleen zin indien de algemene conditie van de patiënt het toelaat om aan die opsporing therapeutische consequenties te verbinden. Hieraan gerelateerd is de vraag in hoeverre vroege behandeling bij patiënten met een niet-curabel recidief of metastasen in een asymptomatische fase, de overleving en/of kwaliteit van leven verbetert ten opzichte van uitgestelde behandeling in afwachting van symptomen.

De effecten van intensieve follow-up ten opzichte van reguliere of minimale follow-up op de overleving zijn beschreven in twee meta-analyses [714](#) [1240](#). In de Cochrane review werden 8 RCT's geïncludeerd [714](#). Meta-analyse van 6 trials voor 5-jaars totale overleving liet een significant betere overleving zien met intensieve follow-up (OR 0,73; 0,59-0,91). Geen significant verschil werd gevonden voor het aantal recidieven (OR 0,91; 0,71-1,10) en ziektespecifieke overleving (OR 0,92; 0,64-1,31 op basis van 2 studies). Bij vergelijkingen tussen wel of geen ziekenhuis bezoek (2 studies), dan wel meer of minder ziekenhuisbezoeken (2 studies) werden geen significante verschillen gevonden. Op basis van 5 studies werd wel een significant hogere totale overleving gevonden voor meer onderzoeken in vergelijking tot minder onderzoeken (OR 0,64; 0,49-0,85) zonder een verschil in aantal recidieven. Voor wel of geen CEA werd in 1 studie geen significante verschillen gevonden voor overleving of recidief, maar wel voor beeldvorming van de lever dat op basis van 6 studies geassocieerd was met een betere overleving (OR 0,64; 0,49-0,85).

Het percentage recidieven of metastasen was in beide groepen ongeveer gelijk (33% vs. 35%) [Cochrane 2007]. Wel was de tijd waarop deze ontdekt werden bij de intensieve follow-up gemiddeld 7 maanden eerder dan bij de reguliere of minimale follow-up, maar dit moet met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege significante heterogeniteit tussen de studies. Het aantal in opzet curatieve operaties in de intensieve follow-up groep was significant hoger dan in de controlegroep: 101/354 (28%) versus 44/351 (12%). Berekend over de totale patiëntpopulatie was het percentage 11% versus 6%, ofwel het aantal patiënten dat intensief moet worden vervolgd voor 1 extra in opzet curatieve ingreep is 20 (100/11-6). Het is belangrijk om te realiseren dat hier sprake kan zijn van interventiebias, omdat de behandelaars niet geblindeerd waren voor de studiearm waarin zich de patiënten bevonden.

In de meta-analyse van Tjandra (2007) [1240](#) met dezelfde 8 RCT's werd het significante verschil in mortaliteit bevestigd (21,8 vs. 25,7%), zonder verschil in kankerspecifieke overleving. Hoewel het totale aantal recidieven niet significant verschillend was, werd wel een verschil in het percentage asymptomatische recidieven gevonden (18,9 vs. 6,3%).

Ohlsson (2003) [991](#) concludeerde op basis van literatuuronderzoek, waaronder ook cohortstudies, dat het percentage curabele patiënten bij een recidief of metastase varieerde van 10-65% (mediaan 20%). Bij een recidief percentage van 33, zouden dus 7 patiënten voor een in opzet curatieve operatie in aanmerking komen. De helft van de geopereerde patiënten krijgt een nieuw recidief. Uiteindelijk zou dan 3 van de 100 patiënten genezen door een (tweede) operatie.

Er kunnen een aantal kanttekeningen geplaatst worden bij bovenstaande trials. Ten eerste waren in drie van de zeven trials patiënten met Dukes A uitgesloten. Deze groep patiënten heeft een dusdanig gunstige

prognose dat die nauwelijks beïnvloed zal worden door de intensiteit van de follow-up. Dit kan verklaren dat het verschil tussen de intensief en minder intensief gecontroleerde groep bij trials zonder Dukes A patiënten groter was (11-15%) dan bij trials met Dukes A patiënten (2-8%).

Ten tweede is er een groot verschil in invulling van de follow-up schema's, waarbij het follow-up schema in de intensieve arm van de ene studie vergelijkbaar was met de intensiteit van de follow-up in de controle groep van andere studies. Daarom mag niet zonder meer worden geconcludeerd dat het meest intensieve schema ook het meest effectief is.

Ten derde is het belangrijk te realiseren dat er grote historische verschillen zijn door de tijd waarin de RCT's zijn uitgevoerd met verschillen in beeldvormende technieken, chirurgische behandeling van metastasen en effectiviteit van systemische behandeling.

Het effect van follow-up op de kwaliteit van leven werd onderzocht door Kjeldsen (1999) ⁷⁷³ en Jeffery (2003) ⁷¹⁵. Er werd een klein significant voordeel van reguliere follow-up gemeten ten opzichte van minimale of afwezige follow-up. Graupe (1996) ⁶⁰⁵ bestudeerde de psychische belasting van follow-up bij 70 patiënten met colorectaal carcinoom na een curatieve ingreep. In het algemeen werd follow-up gewaardeerd en angst voor een recidief werd bij minder dan 20% gevoeld. Frequente controlebezoeken werden niet als stressvoller ervaren dan minder frequente controles. Ook in een Nederlandse studie werd follow-up bij colorectaal carcinoom als geruststellend ervaren en niet angst verhogend ^{1205 536}.

De optimale samenstelling van een (intensief) follow-up programma is niet te bepalen vanwege de heterogeniteit van de programma's in de besproken studies. Figueredo (2004) vond dat bepaling van het CEA en beeldvorming van de lever de mortaliteit significant verbeterden (RR 0,71 en 95%BI: 0,60-0,85 respectievelijk 0,74 en 0,63-0,87). Renehan (2002) ¹⁰⁷⁶ concludeerde dat vooral de follow-up programma's die gebruik maakten van CEA en CT-scan een gunstig effect hadden (gecombineerd relatief risico 0,73 en 95%BI: 0,60-0,89).

Kievit (2002) ⁷⁵⁸ onderzocht de testeigenschappen van de testen die gebruikt worden bij de follow-up van colorectaal carcinoom op basis van 75 artikelen, waaronder ook niet-gerandomiseerd onderzoek. Hieruit concludeerde hij dat de kans op een positieve test bij een driemaandelijke controle ongeveer 8% is, maar dat 93% van deze testen vals-positief is. Voor het vaststellen van levermetastasen waren de CEA en het beeldvormend onderzoek (echo of CT) het meest betrouwbaar (zie tabel 1). De bepalingen van het bloedbeeld ('full blood count') en leverenzymen gaven de meeste fout-positieve uitslagen en droegen nauwelijks bij aan de diagnose. De waarde van de X-thorax was niet te bepalen vanwege gebrek aan data. Voor het vaststellen van een lokaal recidief had endoscopie de hoogste specificiteit. Hierbij dient opgemerkt te worden, dat het lokale recidief vooral betrekking heeft op het rectumcarcinoom en dat deze getallen nu minder relevant zijn, omdat deze meestal gebaseerd zijn op oudere behandelmethoden.

Tabel 1 Diagnostische kenmerken van testen voor opsporing lokaal recidief colorectaal carcinoom of levermetastasen op basis van meta-analyse Kievit (2002) ⁷⁵⁸ *

	sensitiviteit	specificiteit	aantal artikelen	aantal patiënten
test voor lokaal recidief				
CEA	60%	86%	14	1305
CT-scan	85%	92%	17	1226
endoscopie	49%	100%	5	1020
test voor levermetastasen				
CEA	72%	91%	13	1293
echo	57%	97%	19	1873
CT-scan	68%	96%	27	2229

* Deze tabel bevat alleen de resultaten van testen die in 5 of meer artikelen en bij meer dan 1.000 patiënten zijn onderzocht.

Hierbij merken we op dat tumoren waarbij preoperatief geen verhoogd CEA werd gevonden, wel een CEA-verhoging kunnen geven bij metastasering.

De optimale frequentie en duur van de follow-up bezoeken is eveneens vanwege de heterogeniteit van de follow-up programma's in de diverse studies moeilijk te bepalen. De meta-analyse van Jeffery (2003) kwam na het poolen van de resultaten van de studies van Kjeldsen (1999) ⁷⁷³ en Pietra (1998) ¹⁰³⁹, waarin ook de frequentie van de controlebezoeken werd onderzocht, niet tot een significant verschil in overleving.

In 2013 zijn de eerste resultaten van de Nederlandse CEA Watch studie gepresenteerd (NTR 2182). Hierin is intensieve follow-up met frequente CEA metingen en beeldvorming bij significante (vooraf gedefinieerde) CEA stijging vergeleken met de nationale richtlijn. Er zijn 3.223 patiënten geïnccludeerd. Het intensieve schema detecteert recidief (lokaal of op afstand) significant eerder en dit is geassocieerd met hogere curabiliteit (42% vs. 30%). Data over overleving en kosteneffectiviteit worden in de komende jaren verwacht.

Er zijn drie grote RCT's gedaan met 2.500 tot bijna 5.000 patiënten waarvan de resultaten in de komende jaren worden verwacht: de GILDA, FACS en COLOFOL studie [1363](#). In de COLOFOL studie worden lage frequentie met hoge frequentie van follow-up met elkaar vergeleken, waarbij de onderzoeken in beide armen gelijk zijn (CEA met beeldvorming van lever en longen). In de GILDA en FACS studie wordt naast kwaliteit van leven ook kosteneffectiviteit onderzocht van de verschillende follow-up schema's. Het belang van de FACS studie is dat de controle arm in essentie bestaat uit geen follow-up, waardoor het werkelijke effect van follow-up kan worden gekwantificeerd.

Detectie en prognostische implicaties lokaal recidief colorectaal carcinoom

Lokale recidieven na de behandeling van een coloncarcinoom komen in 2-4% van de gevallen voor en zijn meestal niet curatief te behandelen [1079](#). De incidentie van lokaal recidief na behandeling van een rectumcarcinoom is met een moderne behandeling, die optimale chirurgie vaak combineert met radiotherapie, ongeveer 5-10%. Uit onder andere de Nederlandse TME studie blijkt dat een lokaal recidief na een primaire behandeling met radiotherapie en chirurgie een uiting is van een prognostisch zeer ongunstige ziekte: 40-74% van de patiënten zijn bij het vaststellen van het lokaal recidief binnen 1 maand reeds bekend met gemetastaseerde ziekte [1273](#). De mediane overleving is 6 maanden en er zijn geen lange termijn overlevers. Na chirurgie alleen waren er in de TME studie minder dan 10% lange termijn overlevers. In een systematische review van 55 studies naar in opzet curatieve behandeling van recidief rectumcarcinoom met 3.767 patiënten bleek dat 50% van de lokale recidieven zich met pijn presenteren [1218](#). Omdat dit een slechte prognostische factor is lijkt detectie van een lokaal recidief in een asymptomatisch stadium van belang, hoewel het effect op uitkomst van meer intensieve follow-up niet is onderzocht in de literatuur.

Resectie van het lokaal recidief ging in deze gepoolde analyse gepaard met een postoperatieve mortaliteit van 2,2% en het percentage R0 resecties was 56%. Gerapporteerde 5-jaars overleving was tenminste 25% in 11 van de 18 studies met meer dan 50 resecties met een bovengrens van 41%. Daarbij werd een significante trend in de tijd gezien met hogere gerapporteerde overleving in recente publicaties. Mogelijk speelt hierbij een betere patiëntselectie en betere multimodale behandeling in gespecialiseerde centra een rol. Follow-up gericht op detectie van een lokaal recidief lijkt vooral belangrijk bij patiënten die initieel geen radiotherapie ondergingen en rectumsparend behandeld zijn, waarbij vooral detectie van een naadrecidief kans biedt op een curatieve behandeling met langetermijn overleving.

Conclusies:

Het is aangetoond dat intensieve follow-up van patiënten die in opzet curatief behandeld zijn wegens colorectaal carcinoom de 5-jaars totale overleving verbeterd met gemiddeld 4% ten opzichte van reguliere of minimale follow-up, zonder effect op ziektespecifieke overleving.

Niveau 1: A1 Tjandra 2007 [1240](#); Jeffery 2009 [714](#)

Het is aannemelijk dat de CEA-bepaling en beeldvormend onderzoek van de lever significant bijdragen aan de vroege diagnostiek van recidieven of metastasen, met een gunstig effect op de overleving.

Niveau 2: B Figueredo 2003 [540](#); Renehan 2002 [1076](#)

Follow-up programma's met een hogere (veelal driemaandelijke) controlefrequentie leiden niet tot een betere overleving dan programma's met een lagere (veelal halfjaarlijks) controlefrequentie.

Niveau 1: A1 Jeffery 2009 [714](#)

Overwegingen:

Voor de verbeterde behandelingsmogelijkheden (leverchirurgie, RFA, chemotherapie) vormen de basis om in vergelijking met het verleden vroege detectie van metastasen belangrijk te achten.

Behalve het vroegtijdig opsporen van metastasen, recidieven en metachrone tumoren, zijn er ook andere redenen om patiënten met colorectaal carcinoom te controleren. De belangrijkste hiervan is het verstrekken

van informatie over de ziekte aan de patiënt. Vooral kort na de behandeling hebben patiënten veel vragen. De operaties die worden uitgevoerd, zijn vaak ingrijpend, evenals de gevolgen, vooral voor patiënten met een stoma. Daarnaast kan er onzekerheid bestaan over de prognose. Andere argumenten voor follow-up zijn de mogelijkheid voor de behandelaar om het eigen handelen te controleren, de kankerregistratie en deelname aan wetenschappelijk onderzoek of onderwijs. Bovenal stellen patiënten regelmatige controle vaak op prijs ook al zijn de onderzoeken, zoals colonoscopie soms belastend.

Argumenten die tegen regelmatige controle pleiten zijn medicalisering, de telkens terugkerende stress, onnodig vervolgonderzoek door fout-positieve bevindingen (welke overigens meevallen als de follow-up zich beperkt tot CEA en beeldvormend onderzoek van de lever) en de hogere kosten. Vooral bij patiënten met T1N0 colorectaal carcinoom is weinig intensieve, of geen follow-up vanwege deze nadelen goed te verdedigen. Er is daarom voor een gedifferentieerd follow-upbeleid gekozen.

Belangrijk is om ook te wijzen op de mogelijke pitfalls van het meten van CEA door interferenties, meetfouten, natuurlijke biologische variatie, methodeverschillen tussen laboratoria en andere niet-oncologische oorzaken van CEA verhogingen, zoals roken, acute leverschade, ontstekingen en chemotherapie. Bij een onverwachte stijging van het CEA die niet bij het klinisch beeld van de patiënt past moet daarom ook aan niet-oncologische factoren worden gedacht [1248](#).

Follow-up brengt een grote werklast met zich mee voor de behandelend artsen in de ziekenhuizen. Daarom wordt in toenemende mate gezocht naar alternatieven. Daarbij kan geprotocolleerde follow-up worden gedaan door gespecialiseerde verpleegkundigen, en wordt er momenteel onderzocht of de follow-up van het colorectaal carcinoom ook (voor een deel) in de 1e lijn bij de huisarts kan plaatsvinden. Verder heeft de Nederlands CEA-watch studie laten zien dat met behulp van ondersteunende software het aantal polikliniek bezoeken veilig kan worden teruggebracht [1291](#).

Gevolgen van colorectaal carcinoom

Uitgangsvraag

Hoe worden de gevolgen van (de behandeling van het) colorectaal carcinoom gesignaleerd en behandeld?

Aanbevelingen:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Fecale incontinentie

Uitgangsvraag

Welke interventies hebben een positief effect op de kwaliteit van leven bij patiënten die na low-anterior rectumresectie vanwege rectum kanker klachten van fecale incontinentie hebben?

Aanbevelingen:

Patiënten met fecale incontinentie dienen begeleid te worden door een chirurg of in samenwerking met een verpleegkundig specialist met betreffende expertise.

De aard van de fecale continentieproblemen (frequentie, consistentie, discriminatie, ongecontroleerd verlies, imperatieve defecatie drang en fragmentatie) moeten worden uitgevraagd om de onderliggende oorzaak aan patiënten te kunnen uitleggen.

Bij onbegrepen problemen kan beeldvorming op zijn plaats zijn en andere oorzaken uitgesloten moeten worden.

Loperamide, bulkvormers, irrigatie en bekkenfysiotherapie kunnen als ondersteunende behandeling ingezet worden.

Neurostimulatie dient alleen te worden aangeboden in studieverband.

Literatuurbespreking:

Een low anterior resectie beïnvloedt altijd in meer of mindere mate het fecale continentiesysteem. Het continentiesysteem bestaat uit een complexe samenwerking van somatische dwarsgestreepte bekkenbodemspieren, de externe sfincter, de door het autonoom zenuwstelsel geïnnerveerde gladde interne sfincter, de discriminatie in het anorectale gebied, de reservoirfunctie van de ampulla recti en verdere fine tuning van het ophangstelsel in het kleine bekken.

Veel factoren kunnen van invloed zijn op delicate samenwerking van al deze elementen:

- Leeftijd, een obstetrische voorgeschiedenis, spier- of neurologische ziekten, diabetes en darmfunctiestoornissen, waardoor de consistentie van ontlasting dunner is en de defecatiefrequentie hoger is, kunnen reeds preoperatief aanwezig zijn.
- De voorbehandeling door middel van radiotherapie, al dan niet gecombineerd met chemotherapie, kan leiden tot zenuwschade, maar ook tot het ontstaan van fibrose in het kleine bekken, waardoor de ophangsystemen niet meer goed functioneren. Indien bij laaggelegen tumoren het perineum meebestraald moet worden, wordt het continentiesysteem vaak dusdanig beschadigd dat continentie zeer moeilijk is.
- Bij low anterior resectie wordt de ampulla recti geheel of grotendeels verwijderd, waardoor de reservoirfunctie sterk verminderd. Indien er een colo-anale naad nodig is, wordt ook een deel van het sensibele systeem ter hoogte van de anorectale overgang verwijderd en wordt discriminatiezin ten nadele beïnvloed, evenals de functie van de interne sfincter. In het bijzonder kan de techniek van reconstructie door middel van een pouch, side-to-end anastomose, coloplastiek of end-to-end de continentie de eerste maanden beïnvloeden. Overigens verdwijnt dit verschil tussen de diverse reconstructietechnieken meestal binnen één jaar.
- Complicaties, zoals een presacraal abces, al dan niet in combinatie met een naadlekkage, kunnen, indien ze al niet tot verlies van de continuïteit leiden, tot ernstige fibrosering en verlies van compliance in het kleine bekken leiden.
- Ook zonder complicaties kan tijdens de chirurgische procedure het autonome zenuwstelsel en het somatische zenuwstelsel (de *nervus levator ani* nerveert 2/3 van de bekkenbodem en de *nervus pudendus* nerveert de *externa sfincter* en de *plexus hypogastricus inferior* geeft autonome takken via het rectum af richting de *interne sfincter*) beschadigd worden. Vooral bij lokaal voortgeschreden tumoren, die de mesorectale fascie bereiken of zelfs penetreren, ligt zenuwbeschadiging voor de hand (zie figuur 1).

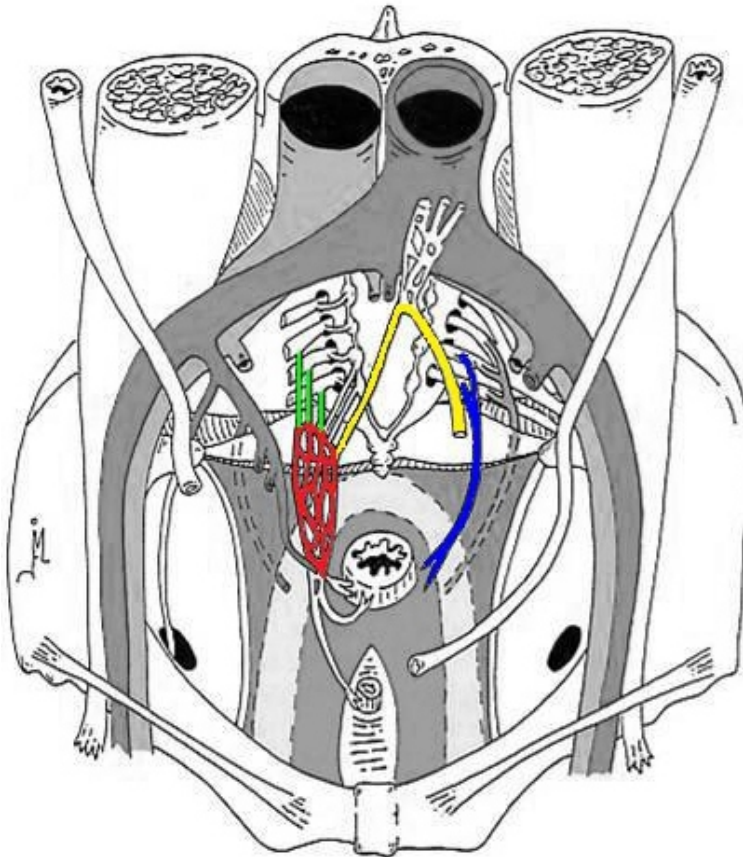


Figure 1. Anatomical Graph of the Pelvic Floor and the Autonomic Nerves

Yellow: hypogastric nerves; green: pelvic splanchnic nerves; red: pelvic plexus; blue: levator ani nerve. Adapted from: Lange JF (2002) *Surgical anatomy of the abdomen*. Maarssen (Netherlands): Elsevier. p. 178.

Diagnostiek van fecale incontinentie na low anterior resectie.

Anamnese is heel belangrijk om te begrijpen welk onderdeel van het continentiesysteem beschadigd is. Aan incontinentie worden verschillende eigenschappen toegekend:

- toegenomen hoge frequentie, ook 's nachts;
- dunne consistentie tot waterdun toe;
- onvermogen om te discrimineren tussen flatus en feces;
- onvermogen om ontlasting tegen te houden, waardoor onwillekeurig verlies van ontlasting;
- de imperatieve defecatie drang, waardoor het krijgen van ontlasting niet uitgesteld kan worden of onvoldoende uitgesteld kan worden;
- gefragmenteerde ontlasting, waarbij het niet mogelijk is om de ontlasting in één keer kwijt te raken, maar waarbij in korte tijd steeds kleine beetjes komen.

De anamnese is heel belangrijk, omdat deze de richting aangeeft waar het continentiesysteem het meest insufficiënt is. Gelukkig kan spontaan herstel optreden in de maanden na de ingreep en kan zelfs tot jaren na de operatie verbeteren.

Beeldvormend onderzoek is van weinig nut, tenzij dit gebruikt wordt om andere oorzaken, zoals presacrale abscessen, naadlekkage of een recidief tumor aan te tonen.

Het rectaal toucher is het belangrijkste onderzoek. Hierbij kan de sphincterspanning vastgesteld worden, vaak kan ook de naad beoordeeld worden en de consistentie van de bekkenbodem of deze soepel dan wel fibrotisch is. Een dynamische MRI (met en zonder aanspannen van de bekkenbodem) kan informatie over functie van de bekkenbodemspieren opleveren.

Behandeling

De behandeling van fecale incontinentie is empirisch. Indien de consistentie van de ontlasting een probleem is, kan een bulkvormer geprobeerd worden. Met loperamide kan de frequentie afgeremd worden en meestal een dusdanige rust in de darmen verkregen worden dat patiënten weer een aantal uren zonder continentieproblemen vooruit kunnen. Bij bekkenbodempzwakte valt oefentherapie of biofeedbacktherapie te

overwegen. Neurostimulatie kan een rol spelen bij beschadiging van het autonome zenuwstelsel. In de ergste gevallen, wanneer er geen enkele controle meer mogelijk is, is het mogelijk om patiënt te leren eenmaal daags een volledige lavage van de darmen te doen, zodat de incontinentie beperkt blijft tot flatusverlies en enige mucus, die gemakkelijk met hulpmiddelen opgevangen kan worden.

Kwaliteit van leven

Indien allerlei conservatieve maatregelen geprobeerd zijn en als er voldoende tijd verstreken is om een spontaan herstel te kunnen beoordelen, moet er een evenwicht ontstaan tussen de continentie die een patiënt heeft en de mogelijkheden die hij heeft om met dit probleem een normaal leven te leiden. De subjectieve ervaring van de patiënt is belangrijker dan de objectieve mate van incontinentie. Sommige patiënten zullen in staat zijn om hun incontinentieprobleem te accepteren, anderen zullen kiezen voor een benadering met spoelen en weer anderen zullen waarschijnlijk toch kiezen voor een stoma. Om patiënten te helpen een keuze te maken is het belangrijk dat patiënten langere tijd begeleid worden, dat zij alle opties onder ogen zien en daar een voor hen zo goed mogelijke keuze uit maken. Er zijn geen objectieve maatstaven die hier gebruikt kunnen worden.

Door systematische literatuurverkenning zijn studies geselecteerd. Er is onderzoek gedaan in 3 observationele studies naar biofeedback training en in 2 observationele en 1 case controle studie naar multimodale rehabilitatie programma's [322](#) [673](#) [763](#). Daaruit bleek dat er weinig positief effect werd gemeten, en dan nog maar gestaafd met bewijs van zeer lage kwaliteit.

Eén observationele studie beschreef het effect van retrograde colon irrigatie op fecale incontinentie [779](#). Ze evalueerden een serie van 26 opeenvolgende patiënten met fecale incontinentie na low-anterior resectie die retrograde colon irrigatie toepasten. Twaalf van de 26 patiënten (46%) werden volledig (pseudo)continent. Drie van de 26 (12%) patiënten waren incontinent voor flatus en zes van de 26 patiënten (23%) waren nog steeds incontinent voor feces, na gemiddeld 1,6 jaar retrograde irrigatie. Alle patiënten gebruikten nog steeds incontinentiemateriaal.

Overwegingen:

Gezien de omvang van de problematiek betreffende fecale incontinentie en bij het ontbreken van degelijke onderbouwing van veelvuldig toegepaste interventies kan hier gesproken worden over een 'gap in knowledge'. Omdat bewijs ontbreekt dat bepaalde interventies een positief effect hebben is het raadzaam hier verder onderzoek naar te doen.

Mictieproblemen

Uitgangsvraag

Welke interventies hebben een positief effect op de kwaliteit van leven van patiënten die na rectumchirurgie voor rectumcarcinoom klachten van urine-incontinentie hebben?

Aanbevelingen:

De begeleiding van patiënten met mictieproblemen na de behandeling van een rectumcarcinoom kan door een chirurg en/of een verpleegkundig specialist worden geboden. Dysfunctioneren op het gebied van het urineren na rectumchirurgie dient gericht uitgevraagd te worden zodat mogelijke oorzaken achterhaald kunnen worden.

Ten behoeve van aanvullende diagnostiek en mogelijke ondersteunende behandelingen dient verwijzing naar een uroloog te worden overwogen

Literatuurbespreking:

Mictieproblemen na rectumchirurgie treden frequent op en worden veelal tijdens de periode van nazorg en follow up gesignaleerd. In de TME trial werd het dysfunctioneren met betrekking tot het urineren tot vijf jaar na de behandeling voor een rectumcarcinoom geëvalueerd [819](#). Mictieproblemen na rectumchirurgie kunnen bestaan uit 'urge'-incontinentie, 'overloop' incontinentie en/of stress incontinentie. Daarnaast kunnen problemen met ontleding van de blaas optreden. Ongeveer 14% van de patiënten heeft zowel klachten van fecale- als ook urine-incontinentie, terwijl zij pre-operatief geen functiebeperkingen hadden. Binnen de TME trial bleek een derde van de patiënten tot vijf jaar na TME chirurgie incontinent van urine te

zijn. Dit kan leiden tot sociale beperkingen [820](#).

Als oorzaken worden onder andere genoemd:

- zenuw schade ten gevolge van de chirurgische resectie (zie fig 1. hypogastric nerves – geel- ; pelvic plexus – rood- ; sacrale splanchnic nerves – groen-)
- verminderde blaas capaciteit
- verhoogde buikdruk
- hormonale invloeden (vrouwen: menopauze)
- bekkenbodempromblematiek
- gecompliceerde wondgenezing (bijvoorbeeld na APR)

Het dysfunctioneren met betrekking tot urineren lijkt niet gerelateerd te zijn aan preoperatieve radiotherapie, maar wordt meer toegeschreven aan de chirurgische interventie [819](#).

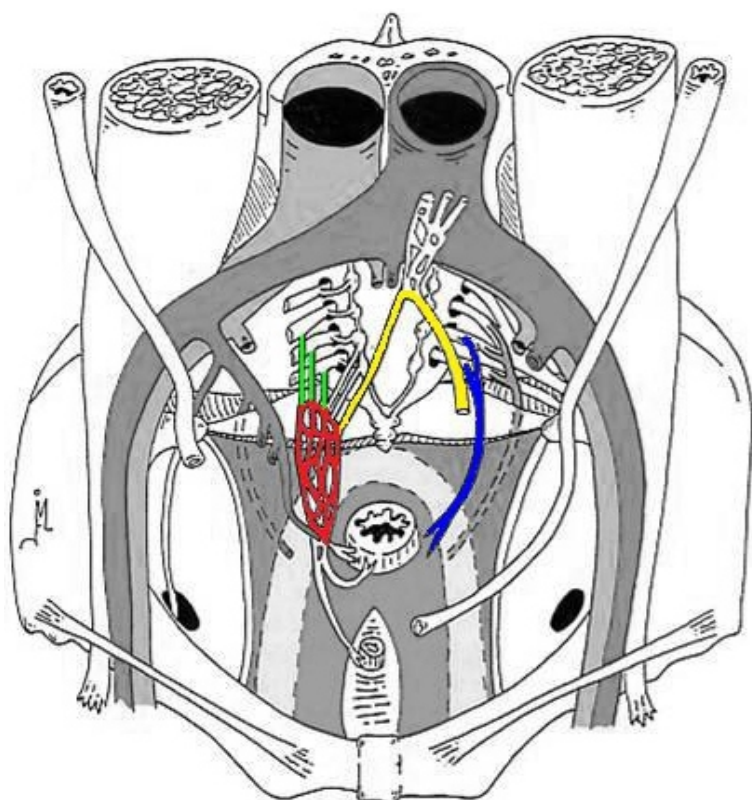


Figure 1. Anatomical Graph of the Pelvic Floor and the Autonomic Nerves

Yellow: hypogastric nerves; green: pelvic splanchnic nerves; red: pelvic plexus; blue: levator ani nerve.

Adapted from: Lange JF (2002) *Surgical anatomy of the abdomen*. Maarssen (Netherlands): Elsevier. p. 178.

De geschetste problematiek op het gebied van urine-incontinentie was voor de werkgroep de aanleiding om deze betreffende uitgangsvraag uit te zoeken. Helaas blijkt uit de systematische literatuursearch en –weging, dat er nauwelijks bewijslast is voor geschikte interventies. Er werd geen enkele systematische review, gerandomiseerde studie of vergelijkende observationele studie gevonden welke interventies evalueerden voor patiënten met urine-incontinentie na rectumresectie.

Gewenste effecten - Kwaliteit van leven

Er werd slechts één studie gevonden waarin één casus werd beschreven van een patiënt die na een rectumresectie vanwege rectumcarcinoom werd behandeld voor urine-incontinentie, inclusief het effect van behandeling [587](#). De kwaliteit van het bewijs was zeer laag. Er werd afgewaardeerd vanwege een zeer hoog risico op bias en zeer ernstige onnauwkeurigheid.

Ongewenste effecten

Er werd geen studie gevonden die de ongewenste effecten van interventies voor patiënten met

urine-incontinentie na rectumresectie beschreef.

Conclusies:

Voor patiënten met complete urine-incontinentie en een blaas prolapse met instulping van de blaashals na rectumresectie voor rectumcarcinoom is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat een Pereyra-operatie kan leiden tot complete urine retentie.

Niveau: Zeer laag

Overwegingen:

Net als bij de onderbouwing van interventies bij urine-incontinentie na rectumchirurgie is hier sprake van een 'gap of knowledge'. In de praktijk dienen mictieproblemen gericht uitgevraagd te worden zodat ook uitleg gegeven kan worden over deze beperkende gevolgen van de behandeling. Deze patiënten dienen verwezen te worden naar een uroloog ten behoeve van bijv. urodynamisch onderzoek, cystoscopie ter uitsluiting van defecten, mogelijke medicamenteuze behandeling of (zelf-) katheterisatie.

Daarnaast dient er aandacht te zijn voor praktische adviezen met betrekking tot passend incontinentiemateriaal en aan de mogelijke problemen op het gebied van een veranderd lichaamsbeeld of eventuele sociale beperkingen ten gevolge van de incontinentie.

Seksueel dysfunctioneren

Uitgangsvraag

Welke interventies hebben een positief effect op de kwaliteit van leven van patiënten die na rectumchirurgie voor rectumcarcinoom klachten van seksuele dysfunctie hebben?

Aanbevelingen:

Seksueel dysfunctioneren na de behandeling voor een rectumcarcinoom in de preoperatieve fase dient te worden besproken met de patiënt, ook in het kader van fertiliteit.

Tijdens de nazorg- en follow up fase dient gericht te worden geïnformeerd naar mogelijke problematiek op het gebied van de seksualiteit, zodat gerichte doorverwijzing naar uroloog of seksuoloog kan plaatsvinden.

Literatuurbespreking:

Ten aanzien van seksuele problemen, verrichtte Lange (2008b) ⁸²¹ onderzoek, dat zich voornamelijk richtte op het identificeren van behandeling gerelateerde risicofactoren voor seksueel dysfunctioneren en het vergroten van kennis over deze problematiek.

Zowel mannen als vrouwen meldden postoperatief een verslechtering van de seksuele functies in het algemeen, hoewel deze functies voor vrouwen wel verbeterden in de loop der tijd. In de TME trial werd seksueel dysfunctioneren in het algemeen, erectiestoornissen en ejaculatieproblemen respectievelijk door 76,4; 79,8 en 72,2% van de mannen gemeld. Risicofactoren waren: zenuwschade, bloedverlies, naadlekkage, preoperatieve radiotherapie en de aanwezigheid van een stoma. Bij de vrouwelijke patiënten in de TME trial werd seksueel dysfunctioneren in het algemeen, dyspareunia en vaginale droogheid gerapporteerd door respectievelijk 61,5; 59,1 en 56,6%. Dit bleek geassocieerd met preoperatieve radiotherapie en het feit of de vrouw wel of geen stomadrager was ⁸²¹, waarbij in acht genomen moet worden dat de respons op de seksuele vragenlijst gering was.

Na de behandeling voor rectumcarcinoom spelen echter meer factoren een rol, zoals een verminderde zelfwaardering, veranderd lichaamsbeeld, vermoeidheid, verlies van zelfstandigheid, depressiviteit en relationele problematiek ⁸²¹. Seksualiteit is multidimensionaal, dus er zijn meer invloeden bepalend voor de uitkomsten na de behandeling.

In de literatuur over de gevolgen van de behandeling, wijzen verschillende auteurs op het belang van patiënteninformatie, liefst al voorafgaand aan de therapie. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de oorzaken van optredende klachten en de korte en lange termijn effecten op de kwaliteit van leven ^{411 1020 884 1362}. Dit wordt bepleit om zodoende tot een behandeling 'op maat' te kunnen komen voor de

individuele patiënt. Het stelselmatig evalueren van de QOL wordt benoemd als aanbeveling voor de praktijk.

Lange (2008b) ⁸²¹ onderschrijft het specifieke belang van informatie over mogelijk seksueel dysfunctioneren en in dit verband ook het belang van emotionele ondersteuning in de follow up.

Eén observationele studie beschreef het effect van intracaverneuze auto-injecties bij vijf mannen die drie maanden na chirurgie voor rectumcarcinoom geen erecties konden krijgen. Met intracaverneuze auto-injecties konden alle mannen een erectie, voldoende voor penetratie, verkrijgen. Echter, deze studie rapporteerde niets over ongewenste effecten en werd afgewaardeerd vanwege het ontbreken van een controlegroep (kwaliteit bewijslast is zeer laag).

Eén gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial beschreef het effect van Sildenafil voor 32 patiënten die na een rectumresectie een erectiestoornis hadden gekregen ⁸⁵⁶. Twaalf patiënten hadden een rectumcarcinoom; 20 patiënten hadden een inflammatoire darmziekte. De resultaten werden niet apart weergegeven voor de patiënten met rectumcarcinoom.

Elf van de 14 patiënten had een globale respons op sildenafil, tegenover drie van de 18 patiënten uit de placebo groep (verschil 61,9%, 95%BI: 34,4%-89,4%, $p < 0,01$) ⁸⁵⁶. De erectiele functie score was significant beter in de sildenafil groep (23,6 vs. 10,6; $p < 0,01$), net zo als de International Index of Erectile Function score (57,4 vs. 34,5; $p < 0,01$). 50% van de Sildenafil patiënten ondervond een bijwerking, vergeleken met 22% van de placebo patiënten. 91% van de bijwerkingen was mild.

Het betrof hier echter een enkele trial, die voortijdig werd gestopt vanwege de positieve resultaten en omdat slechts 12/32 patiënten een rectumcarcinoom hadden.

Conclusies:

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat mannen met erectie-stoornissen na rectumchirurgie baat hebben bij intra-caverneuze injecties.

Niveau: zeer laag

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat mannen met erectie-stoornissen na rectumchirurgie baat hebben bij het gebruik van Sildenafil.

Niveau: zeer laag

Ondersteunende zorg

Uitgangsvraag

Welke vormen van ondersteunende zorg kunnen geboden worden bij patiënten (en naasten) die onder behandeling zijn van of behandeld zijn voor een colorectaal carcinoom?

Aanbevelingen:

Bij het verlenen van ondersteunende zorg dient aandacht uit te gaan naar de specifieke zorgbehoeften van de patiënt die behandeld wordt voor een colorectale maligniteit en zijn naasten.

Vanaf het moment van de diagnose colorectaal carcinoom kan een contactpersoon voor de patiënt aan worden gesteld die als *casemanager* kan functioneren en laagdrempelig te consulteren is gedurende het zorgtraject.

Binnen het centrum waar patiënten met een colorectale maligniteit worden behandeld, dient stomazorg gegarandeerd te zijn conform de aanbevelingen van de richtlijn Stomazorg Nederland.

Er wordt geadviseerd om patiënten met een colorectale maligniteit standaard en structureel en bij voorkeur op meerdere momenten in het hele zorgproces, te screenen op distress, door middel van een gevalideerd meetinstrument als de [Lastmeter](#).

Na de behandeling van het rectumcarcinoom (door rectumchirurgie, al dan niet in combinatie met (chemo-) radiatie op het kleine bekken), dient er specifieke aandacht te zijn voor fecale of urine-incontinentie en seksueel dysfunctioneren.

Verwijzing naar een gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut dient op indicatie plaats te vinden.

Literatuurbespreking:

Ondersteunende zorg omvat alle zorg in aanvulling op de medische zorg, die ten goede komt aan de patiënt met een colorectaal carcinoom. Volgens de werkgroep is ondersteunende zorg niet gebonden aan een bepaalde fase in het behandeltraject, maar dient iedere betrokken professional gedurende het gehele zorgtraject alert te zijn op een hulpvraag met betrekking tot ondersteunende zorg.

Gegevens uit de TME-trial leverden data op over de fysieke gevolgen en de kwaliteit van leven na de behandeling van het rectumcarcinoom. Patiënten ervaren in meer of mindere mate een veranderd ontlastingspatroon, loze aandrang, incontinentie van urine en feces, pijn, en seksueel dysfunctioneren [817](#) [818](#) [819](#) [821](#) [884](#). Vooral de groep patiënten die het meest lijkt te profiteren van de peroperatieve bestralingen, in termen van lokale controle van de ziekte en overleving, ervaren op korte en langere termijn meer veranderingen [1020](#). Naast deze fysieke problemen worden meer belevingsgerichte patiëntervaringen beschreven, zoals de onvoorspelbaarheid van het ontlastingspatroon, sociale beperkingen, angst en onzekerheid [499](#) [1160](#).

Hoewel er beperkte evidence werd gevonden, zijn er aanwijzingen dat gerichte aandacht voor voeding en leefstijl, en begeleiding door een gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut bijdragen aan verbetering van de klachten bij fecale- of urine-incontinentie of zit- en balansproblemen na een rectumamputatie.

Na de behandeling van het rectumcarcinoom kunnen blijvende defecatiestoornissen optreden, welke per patiënt kunnen verschillen en gerelateerd lijken aan voedingsmiddelen. Om inzicht te verkrijgen in de keuze van voedingsmiddelen en de relatie met defecatieproblemen, kan overwogen worden om ondersteuning door een diëtist in te zetten.

Het belang wordt onderstreept van realistische informatie en de bereikbaarheid van steun en support door de specialist, stomaverpleegkundige, en specifiek een verpleegkundig specialist oncologie [545](#) [1099](#) [1116](#) [1223](#).

Naar schatting is voor 25-30% van de kankerpatiënten extra gespecialiseerde psychosociale en/of paramedische zorg noodzakelijk. Het detecteren van een hulpvraag naar psychosociale begeleiding ten tijde van de behandeling en follow-up, is uitgewerkt in de richtlijn [Detecteren psychosociale zorg](#) (2009). Het betreft hier screening op 'distress', vrij vertaald: 'De last die kankerpatiënten kunnen ervaren op lichamelijk, emotioneel, sociaal, praktisch en levensbeschouwelijk gebied'. Systematische signalering voorkomt onderdiagnostiek en onderbehandeling van distress [784](#).

Voor het signaleren van distress gaat de voorkeur uit naar de [Lastmeter](#), conform de richtlijn van IKNL. Omdat het een eenvoudig instrument is met een afkappunt waarop de hulpvraag nadere interventies behoeft [1253](#) [326](#).

Voor adviezen over tumorspecifieke voedingsbehandeling bij het colorectaal carcinoom wordt verwezen naar de [voedingsrichtlijn colorectaal carcinoom](#). Algemene oncologische voedingsproblematiek en voedingsadviezen staan in de richtlijnen [algemene voedings- en dieetbehandeling](#) en [ondervoeding bij patiënten met kanker](#).

Recent werden in het multidisciplinaire normeringsrapport van de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) algemene normeringen opgesteld voor de oncologische zorg [1203](#). Deze normen zijn onder andere gebaseerd op het Rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ): [Zorgketen voor kankerpatiënt moet verbeteren](#) (2009). Er wordt geadviseerd om vanaf het moment van diagnose in de instelling waar de zorg voor de patiënt met kanker wordt verleend, een casemanager aan te stellen. Ten aanzien van een casemanager worden geen functionarissen benoemd; wel worden bekwaamheden en eigenschappen toegekend aan een dergelijke functionaris. In de praktijk blijken gespecialiseerde (oncologie) verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten (binnen het specifieke domein) deze rol tot tevredenheid te vervullen (<http://www.umcutrecht.nl/subsite/cancercenter/Verwijzers/Vaste-contactpersoon>)

Conclusies:

Een casemanager is voor de patiënt met een colorectaal carcinoom ondersteunend ter begeleiding en regievoering in het gehele zorgtraject.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

De ondersteuning door een gecertificeerde stomaverpleegkundige is een voorwaarde voor het bieden van optimale stomazorg.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Patiëntenorganisaties zijn ondersteunend voor patiënten met een colorectaal carcinoom.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Het is aangetoond dat de Lastmeter het meest geschikte instrument is om distress te signaleren bij volwassen kankerpatiënten.

Niveau 1: A2 Tuinman 2008 [1253](#); Bauwens 2008 [326](#)

Voor patiënten met colorectale carcinomen leidt systematische screening op distress met behulp van de Lastmeter tot tijdige signalering van de behoefte aan psychosociale zorg.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Overwegingen:

Ten tijde van het gehele zorgtraject dient er aandacht te zijn voor de voedingstoestand van de patiënt. Vanaf de fase van diagnostiek dient er systematisch gescreend te worden op ondervoeding (SNAQ, Must, NMA) en verwijzing naar een diëtiste te volgen. Perioperatief wordt de intake en het gewichtsverloop van de patiënt gemonitord. Om inzicht te verkrijgen in de keuze van voedingsmiddelen en de relatie met defecatieproblemen, kan overwogen worden om ondersteuning door een diëtist in te zetten.

Indien binnen instellingen andere vroegsignaleringslijsten dan de Lastmeter gebruikt worden, kan goed lopende screening met een reeds breed geïmplementeerde andere gevalideerde vroegsignaleringslijst voortgezet worden.

In de focusgroep-bijeenkomsten van patiënten met colorectale carcinomen werd benadrukt dat ondersteunende en praktische zorg door een gespecialiseerde en gecertificeerde stomaverpleegkundige en een laagdrempelige toegang tot stomazorg van wezenlijk belang zijn voor patiënten die ten gevolge van een colorectale maligniteit stomadrager zijn geworden (Focusgroepbijeenkomst 3/9/2012).

De werkgroep wil ook wijzen op het belang van een tijdige verwijzing van patiënten met de diagnose een colorectaal carcinoom naar de patiëntenorganisaties. Deze patiëntenorganisaties spelen een grote rol in het verlenen van ondersteunende zorg, zoals het aanreiken van actuele patiënteninformatie, het bieden van lotgenotencontact of het behartigen van de belangen van patiënten met een colorectaal carcinoom.

Er zijn diverse richtlijnen en informatiebronnen beschikbaar voor de ondersteunende zorg. De directe linken naar deze bronnen treft u aan in de [bijlage](#).

Communicatie en besluitvorming

Uitgangsvraag

Wat zijn de minimumeisen voor communicatie en besluitvorming?

Aanbevelingen:

Elke patiënt met een colorectaal carcinoom dient gedurende het hele zorgtraject eerlijk, volledig en op een voor de patiënt begrijpelijke wijze, geïnformeerd te worden over zijn/haar ziekte en over:

- de aard en het doel van het diagnostische onderzoek of de behandeling
- alternatieve methoden van onderzoek of behandeling die in aanmerking komen
- de te verwachten voor- en nadelen van verschillende behandelingsmogelijkheden
- de eventuele aanleg van een stoma en de tijdelijkheid van een deviërend stoma.

De werkgroep benadrukt het advies om gedurende het hele zorgtraject de patiënt te verduidelijken wie op welk moment de hoofdbehandelaar is. Bij voorkeur wordt de patiënt hierover mondeling en schriftelijk geïnformeerd. Daarnaast moet voor de patiënt duidelijk zijn wie de casemanager is.

Het verdient aanbeveling om zorg te dragen voor uniformiteit in de patiënten informatie en –voorlichting. Informatie van verschillende zorgverleners dient op elkaar afgestemd te zijn, wordt bij voorkeur gedoseerd aangereikt en bevat geen tegenstrijdigheden.

De werkgroep doet de aanbeveling om te streven naar gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt en diens behandelend specialist. Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- Zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces
- Zowel patiënt als arts wisselen informatie uit
- Zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen
- Er wordt een behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen

Literatuurbespreking:

In algemene zin kan worden vastgesteld dat patiënten veel belang hechten aan:

- Hoe patiënten geïnformeerd worden over de behandelingsmogelijkheden, over eventuele alternatieven (eventueel in andere ziekenhuizen), en over de voor- en nadelen van elke behandelingsmogelijkheid
- Door wie en wanneer er met patiënten over de voortgang gecommuniceerd wordt, op een voor de patiënt begrijpelijke manier. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) geeft hiervoor het wettelijk kader.

De communicatie tussen arts en patiënt is een integraal onderdeel van de zorg voor de patiënt. Adequate communicatie heeft positieve effecten op de tevredenheid van de patiënt, therapietrouw en kwaliteit van leven. Drie belangrijke aspecten van de interactie tussen arts en patiënt zijn:

1. informatieverstrekking aan de patiënt (voorlichting)
2. besluitvorming over de behandeling
3. ondersteuning op emotioneel gebied

Informatieverstrekking

Informatieverstrekking aan patiënten moet nauw aansluiten bij de behoeften en problemen van patiënten, waarbij ook de verwerkingsstrategieën dienen te worden betrokken. De behoefte aan informatie bij patiënten is groot, zowel voor als na de behandeling en wordt door artsen soms onderschat ⁷¹⁷. De arts wordt door patiënten gezien als de meest belangrijke informatiebron ^{717 996}.

Adequate voorlichting draagt eraan bij dat patiënten een helder beeld vormen van wat de ziekte en behandeling inhouden. Daarnaast voorkomt het informeren van patiënten dat zij de ernst van hun ziekte

onderschatten en de mogelijkheid tot genezen overschatten [626](#). Tevens worden therapietrouw, welbevinden en tevredenheid bevorderd door een goede informatievoorziening [996](#). Patiënten die tevreden zijn over de hoeveelheid en duidelijkheid van de informatie die zij hebben gekregen, rapporteren een hogere kwaliteit van leven dan patiënten die ontevreden zijn over de verstrekte informatie. Bovendien is tevredenheid met de verstrekte informatie gerelateerd aan minder angstgevoelens en minder depressies bij kankerpatiënten [Husson 2013; [988](#). Ook informatief contact met een goed gevalideerde lotgenoot kan de angst doen verminderen, in het bijzonder rond een grote chirurgische ingreep [255](#).

De hoeveelheid en soort informatie die kankerpatiënten willen hebben varieert en wordt onder andere beïnvloed door de coping-stijl van de patiënt (informatie zoeken of informatie mijden) en de fase van de ziekte. Dit stelt eisen aan de communicatievaardigheden van de zorgverleners. Belangrijk is daarbij om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen [997](#).

In de praktijk blijkt dat veel patiënten de geboden informatie vergeten, onder andere door de hoeveelheid informatie en optredende emoties [755](#). Het ondersteunen van mondelinge voorlichting met schriftelijke en audiovisuele hulpmiddelen blijkt effectief bij het onthouden en verwerken van de verstrekte informatie [1222](#). Als positief neveneffect blijkt het gebruik van audiovisuele middelen de communicatie tussen arts en patiënt te verbeteren.

Ten aanzien van de aanvulling op de mondelinge patiëntenvoorlichting benadrukt de werkgroep dat foldermateriaal, waarin onder andere verwezen wordt naar de patiëntenorganisaties, bijdragend is.

Om de informatieverstrekking zo optimaal mogelijk te laten verlopen is een planmatige werkwijze, vastgelegd in een protocol, aan te bevelen [774](#).

Besluitvorming

Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te passen behandelingen. Dit vraagt van de behandelend arts en andere betrokken zorgverleners goede communicatieve vaardigheden.

Veel aandacht is er in de literatuur voor wat wordt genoemd 'gezamenlijke besluitvorming' ('shared decision making', SDM). Gezamenlijke besluitvorming is het meest wenselijk bij ernstige ziekten zoals kanker, in situaties waarin er meer dan één redelijke optie is, waarbij er mogelijk ongewenste effecten bestaan of waarbij de wijze waarop individuele patiënten mogelijke voor- en nadelen waarderen sterk kan variëren [950](#) [1340](#).

Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- Zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces.
- Zowel patiënt als arts wisselen informatie uit.
- Zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen.
- Er wordt een behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen [424](#) [709](#).

Deze wijze van besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grote mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning [568](#). Daarnaast wordt de noodzaak van gezamenlijke besluitvorming onderstreept doordat de voorkeuren van patiënten ten aanzien van behandelingen of behandelingsuitkomsten sterk uiteenlopen, vaak verschillen van de voorkeuren van oncologen, en bovendien moeilijk te voorspellen zijn op grond van sociaal-demografische factoren en ziektekenmerken [1037](#) [1038](#) [488](#). Daarom dient de oncoloog, ook wanneer de richtlijn een duidelijk advies aangeeft, de medisch relevante opties aan de patiënt voor te leggen en de patiënt de ruimte te geven om zijn/haar voorkeuren te uiten en mee te beslissen.

Uit onderzoek blijkt dat de mate waarin patiënten willen participeren in de besluitvorming over de behandeling sterk varieert en afhankelijk is van bepaalde patiëntkarakteristieken. Zo blijkt de mate van actieve participatie af te nemen bij het toenemen van de leeftijd, en hoger te zijn bij patiënten met een hogere opleiding en actievere 'coping'-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich actiever op te stellen dan mannen [302](#). Echter, patiënten die zich aanvankelijk terughoudend opstellen in de besluitvorming, willen juist wel betrokken worden in de besluitvorming nadat zij over hun behandelingsmogelijkheden geïnformeerd zijn [1285](#). Bovendien blijken patiënten, ongeacht hun gewenste rol in het besluitvormingsproces, betere gezondheidsuitkomsten te hebben zodra zij meer betrokken zijn [757](#) [627](#). Patiënten die actief betrokken zijn, hebben een grotere mate van tevredenheid, zijn meer toegewijd aan het

behandelplan, begrijpen hun ziekte en behandeling beter, en ervaren een grotere verbetering in gezondheid dan passieve patiënten [1203](#).

Artsen zouden daarom [1206](#):

1. patiënten van de benodigde informatie moeten voorzien,
2. patiënten moeten uitnodigen om deel te nemen aan de besluitvorming,
3. de voorkeuren van patiënten moeten vaststellen,
4. patiënten moeten ondersteunen in het maken van een beslissing.

Los van de mate van participatie bij de besluitvorming op zich, wil de overgrote meerderheid van de patiënten uitgebreid worden geïnformeerd over zijn ziekte en mogelijke behandeling [358](#) [417](#). De WGBO stelt dat voor verrichtingen ter uitvoering van een behandelingsovereenkomst de toestemming van de patiënt is vereist. Een andere bepaling is dat als de patiënt te kennen heeft gegeven geen inlichtingen te willen ontvangen, het verstrekken daarvan achterwege blijft. Dit op voorwaarde dat het belang dat de patiënt bij het verkrijgen van de informatie heeft niet opweegt tegen het mogelijke nadeel, voor zichzelf of voor anderen, dat kan voortvloeien uit het verkrijgen de informatie.

Als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de naderende dood, dient er speciale aandacht te zijn voor patiënten uit sommige, vooral niet-westerse, culturen. De waarden en normen van deze groep over de autonomie van de patiënt en het recht op volledige informatie verschillen van dat wat in de westerse cultuur gebruikelijk is. Dit kan gevolgen hebben voor de besluitvorming. Zo worden in sommige culturen belangrijke beslissingen genomen door daartoe bevoegde personen, meestal een ouder familielid, en niet door de patiënt zelf. In sommige, vooral niet-westerse, culturen kan het vertellen van de waarheid als bedreigend en onverantwoord worden ervaren, in plaats van als eerlijk en principieel [van Boevink 2001]. Zie ook de [Handreiking Palliatieve zorg aan mensen met een niet westerse achtergrond](#) en de website van [Pharos](#).

Ondersteuning op emotioneel gebied

Om te komen tot een verantwoorde besluitvorming is het van belang dat er bij alle betrokkenen duidelijkheid bestaat over de fase waarin het ziekteproces zich bevindt ('de besefscontext'). Het doel van de behandeling kan in de loop van de tijd veranderen van gericht zijn op genezing, tot palliatie om kwaliteit van leven te behouden met een zo beperkt mogelijke ziektelast, tot uitsluitend symptoomcontrole in de palliatief terminale fase. De proportionaliteit van de behandeling is een belangrijke afweging, waarbij de draagkracht en preferentie van de patiënt een grote rol spelen. De voorkeuren van de patiënt worden door zowel lichamelijke als psychische, sociale en levensbeschouwelijke aspecten bepaald. Kennisname hiervan is voor de behandelend arts van belang om gezamenlijk tot een goede afweging te komen, zeker bij het vorderen van het ziekteproces. Een multidisciplinaire benadering is nodig om te komen tot goede besluitvorming, en de daarbij behorende emotionele ondersteuning.

Een ander aspect dat van belang is bij het proces van besluitvorming, is het anticiperend handelen en informeren. Op basis van de diagnose, ziektebeloop, comorbiditeit en prognose dient de arts een inschatting te maken van de te verwachten symptomatologie. Door hierop te anticiperen, wordt het vertrouwen in de behandeling vergroot en wordt de kwaliteit van leven verbeterd.

Welke zorgverlener de patiënt het beste kan informeren, is afhankelijk van de fase waarin het ziekteproces van de patiënt zich bevindt en van ziekenhuisfactoren. Het ligt het meest voor de hand dat dit moet gebeuren door de zorgverlener die in de desbetreffende fase van het ziekteproces geldt als de hoofdbehandelaar (wat bij de behandeling van het colorectaal carcinoom bijvoorbeeld de MDL-arts, chirurg, of internist-oncoloog kan zijn), waarbij de oncologieverpleegkundige (onder verantwoordelijkheid van de hoofdbehandelaar) of verpleegkundig specialist (zelfstandige behandelrelatie binnen intensieve somatische zorg) ook een rol kan hebben. Het heeft de voorkeur dat er binnen een ziekenhuis duidelijke afspraken zijn gemaakt welke zorgverlener wanneer verantwoordelijk is voor het informeren van de patiënt.

Conclusies:

Patiënten met een colorectaal carcinoom behoeven geïndividualiseerde aandacht (onder andere op basis van cultuur) als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de eventuele gevolgen, en de daarbij behorende wijze van besluitvorming.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Het is aannemelijk dat bij patiënten met een colorectaal carcinoom gezamenlijke besluitvorming leidt tot betere gezondheidsuitkomsten en tot een grotere tevredenheid bij de patiënt en naasten.

Niveau 2: B Charles 1999 [424](#); Gattellari 2001 [568](#)

Patiënten met een colorectaal carcinoom dienen uitgebreid geïnformeerd te worden over hun ziekte en de behandelingsmogelijkheden met bijbehorende voor- en nadelen.

Niveau 3: C Blanchard 1988 [358](#); Cassileth 1980 [417](#)

Organisatie van zorg

Aanbevelingen:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Diagnostische fase

Uitgangsvraag

Hoe is de organisatie van zorg in de diagnostische fase voor patiënten met een colorectaal carcinoom of colorectale levermetastasen?

Aanbevelingen:

Zorg voor patiënten met een colorectaal carcinoom of colorectale levermetastasen dient uitgevoerd te worden door een gespecialiseerd team.

Dit team heeft minimaal eenmaal per week een multidisciplinair overleg (MDO).

Tijdens het pre-behandeling MDO worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Aanwezig zijn minimaal een chirurg, MDL-arts, internist-oncoloog, radioloog, radiotherapeut, patholoog, case manager en eventueel andere verpleegkundigen, zoals een stomaverpleegkundige.

Doel van het pre-behandeling MDO is:

- Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding van de patiënt in geval er sprake is van een colorectaal carcinoom.
- Het opstellen van het beleid in geval er onzekerheid is over de diagnose: bepalen of er nog nadere diagnostiek noodzakelijk is of dat met grote zekerheid gezamenlijk vastgesteld kan worden dat het geen maligniteit betreft.

De huisarts wordt bij de diagnose colorectaal carcinoom op korte termijn op de hoogte gesteld van deze diagnose. Als er postoperatief meer duidelijkheid is over de radicaliteit van de ingreep en de prognose, wordt de huisarts daar eveneens van verwittigd. Berichtgeving aan de huisarts geschiedt ook ieder keer als de zich in de loop van het behandelingstraject nieuwe ontwikkelingen voordoen die leiden tot wijziging van het behandelingsplan en/of de prognose van de patiënt.

Literatuurbespreking:

De diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een coloncarcinoom, rectumcarcinoom of colorectale levermetastase dient plaats te vinden door een gespecialiseerd team. Dit team bestaat uit ten minste twee geregistreerde MDL-artsen (eventueel één MDL-arts en één internist met deelcertificaat MDL/endoscopie), twee chirurgen, twee radiologen, één patholoog, één radiotherapeut, en één internist-oncoloog, allen met aantoonbaar specifieke expertise in colorectale pathologie. Er is een adequaat ingerichte endoscopie afdeling (conform eisen van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen) met beschikking over een dagcentrum voor bewaking na de procedure. Multislice CT en MRI zijn beschikbaar, waarbij het 'service level' is vastgelegd.

De diagnostiek dient bij voorkeur plaats te vinden op een multidisciplinaire polikliniek met een zo kort mogelijke toegangstijd. In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan de polikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven, en het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen wordt geminimaliseerd.

Wekelijks belegt het team een multidisciplinair overleg (MDO). Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Hierbij zijn in ieder geval de volgende specialisten vertegenwoordigd: een chirurg, MDL-arts, internist-oncoloog, radioloog, radiotherapeut, patholoog, case manager en eventueel andere verpleegkundigen, zoals een stomaverpleegkundige.

Het doel van het overleg is:

- Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding in geval er sprake is van een colorectaal carcinoom.
- Het opstellen van het nadere diagnostisch beleid wanneer er onzekerheid over de diagnose bestaat, dan wel met grote zekerheid gezamenlijk vaststellen dat het geen maligniteit betreft.
- Het bespreken van patiënten waarbij colorectale levermetastasen zijn vastgesteld.
- Andere situaties, waarbij multidisciplinaire afstemming gewenst is, zoals het op indicatie toedienen van intra-operatieve radiotherapie of het (met spoed) doorverwijzen bij erfelijke aanleg.

Diagnostisch traject

Conform de WGBO moet er voldoende tijd uitgetrokken worden om met de patiënt te bespreken wat de verschillende onderzoeken voorafgaand aan de behandeling zijn en waarom men wel of niet voor bepaalde onderzoeken in aanmerking komt. Het moet de patiënt duidelijk zijn waar deze zich kan vervoegen als hij nog vragen heeft. Het diagnostisch traject is complex, in het bijzonder voor patiënten die tijdens het traject multidisciplinaire zorg behoeven. Dit betreft niet alleen de organisatie maar ook de daadwerkelijke begeleiding van de patiënten.

Begeleiding

De diagnose 'maligniteit' dient op professionele wijze door de behandelaar aan de patiënt te worden verteld. Het verdient aanbeveling om patiënten een naaste mee te laten nemen wanneer de uitslagen besproken worden. Vervolgens wordt een gesprek met een gespecialiseerd verpleegkundige aangeboden, die voorlichting, steun en begeleiding geeft bij het nemen van een beslissing over de behandeling. Tijdens een tweede gesprek met de behandelaar eventueel in aanwezigheid van de gespecialiseerd verpleegkundige, wordt met de patiënt tot het uiteindelijke behandelbeleid besloten. Vervolgafspraken worden gemaakt en de patiënt dient te weten hoe en bij welke vragen of problematiek betrokken professionals te bereiken zijn.

Berichtgeving aan de huisarts

Voor een goede continuïteit van zorg is het van belang dat de huisarts zo spoedig mogelijk op de hoogte wordt gesteld van de diagnose colorectaal carcinoom evenals het behandelplan, zodat hij de eventuele vragen over de aard van de aandoening, prognose en de komende behandeling(sopties) met de patiënt kan bespreken. De hoofdbehandelaar stelt de huisarts daarom binnen enkele dagen na diagnose op de hoogte van de diagnose en het behandelplan.

Spoedige berichtgeving aan de huisarts is ook van belang als postoperatief aan de hand van de PA-beoordeling van het operatiepreparaat en eventueel verwijderde lymfklieren meer duidelijkheid is verkregen over het al dan niet radicale karakter van de ingreep én de prognose. Indien aanvullende radiotherapie en/of chemotherapie wordt beoogd, stelt de behandelaar de huisarts hiervan op de hoogte mét vermelding van het doel van deze behandeling: vermindering van de kans op recidief dan wel palliatie. De huisarts wordt eveneens ingelicht door de behandelaar als in de loop van het behandeltraject nieuwe gezichtspunten ontstaan of zich nieuwe ontwikkelingen voordoen die leiden tot wijziging in het behandelplan.

Behandelfase

Uitgangsvraag

Hoe is de organisatie van zorg in de behandelfase voor patiënten met een colorectaal carcinoom of colorectale levermetastasen?

Aanbevelingen:

Pre-behandeling, eventueel al bestaande comorbiditeit, BMI en pijn moeten in kaart gebracht worden.

Een intensive care afdeling met personeel dat bekwaam is in de verzorging van patiënten na grote gastro-intestinale en oncologische ingrepen in de instelling aanwezig is.

Lokaal uitgebreide of recidief rectumcarcinomen moeten worden behandeld in centra met aantoonbare expertise in de behandeling hiervan.

HIPEC behandeling moet door ten minste twee hierin bekwame chirurgen in de vakgroep worden uitgevoerd. Ook van de andere betrokken specialismen zoals anesthesiologie (en perfusionist) zijn er ten minste twee specialisten die toegewijd zijn aan HIPEC behandeling.

Literatuurbespreking:

De keuze van behandeling wordt mede bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voordelen en de nadelen (bijwerkingen) van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internetinformatie. De leeftijd, comorbiditeit, BMI en algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken. Het verhoogde risico bij een sterk belaste familieanamnese moet, indien van toepassing, met de patiënt besproken worden. Bij een belaste familieanamnese, zeer jeugdige leeftijd ofwel multipole carcinomen en/of dysplastische poliepen wordt met patiënt besproken dat er wellicht sprake is van een familiale aanleg en wordt een consult klinische genetica aangeboden.

Normen

SONCOS heeft normen opgesteld over de behandeling van colorectale tumoren, levermetastasen, peritoneale metastasering. Extra eisen betreffende radiotherapie staan beschreven in de [Kwaliteitsnormen van Radiotherapie](#), als bijlage van SONCOS normering oncologische zorg.

Voorlichting

Voorlichting is een essentieel onderdeel van de behandeling. Voorlichting binnen een multidisciplinaire setting moet eenduidig worden gegeven, zodat iedere professional weet wanneer welke informatie aan de patiënt gegeven wordt en wie hiervoor verantwoordelijk is. Het is van belang patiënten te wijzen op gezond beweeg- en voedingsgedrag, maar ook op risicofactoren die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken of verergeren. Ook leefstijl en beroep/werk moeten aan de orde worden gesteld.

Nazorgfase

Uitgangsvraag

Hoe is de organisatie van zorg in de nazorgfase voor patiënten met een colorectaal carcinoom of colorectale levermetastasen?

Aanbevelingen:

Ketenzorg

Voor elke patiënt dient een [individueel nazorgplan](#) gemaakt te worden, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen.

Met de huisarts moet gekeken worden of en wanneer de nazorg het beste door de huisarts of door de casemanager in het ziekenhuis gecoördineerd kan worden. Indien besloten wordt de huisarts hierin een grotere rol te laten spelen, zijn een snelle, complete informatieoverdracht en deskundigheidsbevordering bij de huisarts inclusief de professionele ondersteuners essentieel.

Nazorginterventies

Vooraf in het eerste jaar moet aandacht zijn voor psychosociale begeleiding. Werkhervatting dient bespreekbaar te worden gemaakt en te worden gestimuleerd. Artsen en verpleegkundig specialisten / verpleegkundigen dienen op de hoogte te zijn van verwijsmogelijkheden voor psycho-oncologische zorg, sociale steungroepen / lotgenotencontact en revalidatieprogramma's.

Patiënten die hiervan gebruik willen maken dienen hierover te worden geïnformeerd.

Duur van de nazorg

De duur van de nazorg dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. Er dient te worden afgesproken wie de contactpersoon blijft en dit dient ook aan de huisarts te worden doorgegeven.

Literatuurbespreking:

Ketenzorg en individueel nazorgplan

Ketenzorg is het samenhangend geheel van zorginspanningen dat door verschillende zorgaanbieders onder een herkenbare regiefunctie wordt geleverd, waarbij het patiëntproces centraal staat en waarbij

zoveel mogelijk aansluiting wordt gezocht met diens omgeving. Er wordt een sluitende keten gevormd van diagnostiek, behandeling en begeleiding, maar ook van preventie, vroeg opsporen en self-assessment. Het aanstellen van een regiefunctionaris wordt ten zeerste aanbevolen, om te zorgen voor een goed gecoördineerd vangnet en een [individueel nazorgplan](#) ^{578 696}.

Het individueel nazorgplan bevat op zijn minst informatie over:

- lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling,
- de wenselijkheid en inrichting van de nazorg,
- het moment van heroverweging en blijvende aandachtspunten:
 - ◆ mogelijk late gevolgen van de behandeling,
 - ◆ signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen,
 - ◆ afspraken over coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners.

Met het nazorgplan is goede overdracht naar de meer integrale zorg mogelijk [Institute of Medicine 2005]. De inhoud van het nazorgplan is bekend bij de patiënt en zijn huisarts. Aanvullende hulpprogramma's zijn te vinden in de richtlijnen [Herstel na kanker](#) en [Oncologische-revalidatie](#), www.herstellenbalans.nl. Het verdient aanbeveling terugkeer naar werk bespreekbaar te maken en in de behandeldoelen te integreren. Zie de richtlijn [Kanker en werk](#).

Geadviseerd wordt om het nazorgplan van de patiënt met een colorectaal carcinoom op te nemen in elektronische databases en dossiers en te gebruiken voor interdisciplinaire overdracht, o.a. naar de huisarts en de patiënt een kopie van het nazorgplan te geven.

Zorg na afronden nazorg in het ziekenhuis

De duur van de nazorg in het ziekenhuis dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. De keuze voor de duur kan niet worden gemaakt zonder invulling te geven aan primaire aspecten van nazorg, zoals voorlichting en zorg voor de patiënt. Des te meer, omdat de patiënt na afsluiting van de controles het contact met de behandelaars in het ziekenhuis verliest en patiënt en huisarts niet altijd weten wat de gevolgen op lange termijn zijn van de kanker en de behandeling [KWF 2011]. Bij afronding van de nazorg in het ziekenhuis dient afgesproken te worden wie de contactpersoon blijft, dit moet worden doorgegeven aan de huisarts.

In het algemeen wordt in de fase na de primaire behandeling voor kanker ook vaak een beroep gedaan op de huisarts. Dit geldt vooral voor kankers met een lange overlevingsduur, zoals het colorectaal carcinoom en voor patiënten met comorbiditeit. Er bestaat behoefte aan een pro-actieve opstelling van de huisarts en aan hulp bij de coördinatie van de nazorg.

De huisarts kan hier vaak (nog) niet aan voldoen, en het KWF adviseert ook hier de introductie van casemanagers en het uitwerken van scenario's, waarbij de huisarts het medische deel en de praktijkondersteuner huisarts of praktijkverpleegkundige het niet-medische deel bewaken.

Conclusies:

Een individueel nazorgplan zorgt voor systematische identificatie van problemen, geeft richting aan de nazorg, geeft duidelijkheid over taken en verantwoordelijkheden van betrokken hulpverleners en ondersteunt de onderlinge communicatie.

Niveau: D Institute of Medicine 2005

Overwegingen:

Het effect van nazorgplannen op een reductie van kankergerelateerde morbiditeit en mortaliteit, op een verbetering in kennis over de ziekte en behandeling en kwaliteit van leven, en op het naleven van een gezondere leefstijl is nog niet onderzocht.

Ondersteunende zorg

Uitgangsvraag

Welke ondersteunende zorg is beschikbaar voor patiënten met een colorectaal carcinoom of colorectale levermetastasen?

Aanbevelingen:

Bij het verlenen van ondersteunende zorg dient aandacht uit te gaan naar de specifieke zorgbehoeften van de patiënt die behandeld wordt voor een colorectale maligniteit en zijn naasten.

Vanaf het moment van de diagnose colorectaal carcinoom kan een contactpersoon voor de patiënt aan worden gesteld die als *casemanager* kan functioneren en laagdrempelig te consulteren is gedurende het zorgtraject.

Binnen het centrum waar patiënten met een colorectale maligniteit worden behandeld, dient stomazorg gegarandeerd te zijn conform de aanbevelingen van de richtlijn [Stomazorg Nederland](#).

Er wordt geadviseerd om patiënten met een colorectale maligniteit standaard en structureel en bij voorkeur op meerdere momenten in het hele zorgproces, te screenen op 'distress', door middel van een gevalideerd meetinstrument als de [Lastmeter](#).

Na de behandeling van het rectumcarcinoom (door rectumchirurgie, al dan niet in combinatie met (chemo-) radiatie op het kleine bekken), dient er specifieke aandacht te zijn voor fecale of urine-incontinentie en seksueel dysfunctioneren. Op indicatie kunnen patiënten verwezen worden naar een [gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut](#).

Literatuurbespreking:

Ondersteunende zorg omvat alle zorg in aanvulling op de medische zorg, die ten goede komt aan de patiënt met een colorectaal carcinoom. Volgens de werkgroep is ondersteunende zorg niet gebonden aan een bepaalde fase in het behandeltraject, maar dient iedere betrokken professional gedurende het gehele zorgtraject alert te zijn op een hulpvraag met betrekking tot ondersteunende zorg.

Gegevens uit de TME-trial leverden data op over de fysieke gevolgen en de kwaliteit van leven na de behandeling van het rectumcarcinoom. Patiënten ervaren in meer of mindere mate een veranderd ontlastingspatroon, loze aandrang, incontinentie van urine en feces, pijn, en seksueel dysfunctioneren [818](#) [819](#) [821](#) [820](#) [884](#). Vooral de groep patiënten die het meest lijkt te profiteren van de peroperatieve bestralingen, in termen van lokale controle van de ziekte en overleving, ervaren op korte en langere termijn meer veranderingen [1020](#). Naast deze fysieke problemen worden meer belevingsgerichte patiënt-ervaringen beschreven, zoals de onvoorspelbaarheid van het ontlastingspatroon, sociale beperkingen, angst en onzekerheid [499](#) [1160](#).

Het belang wordt onderstreept van realistische informatie en de bereikbaarheid van steun en support door de specialist, stomaverpleegkundige, en specifiek een verpleegkundig specialist oncologie [545](#) [1099](#) [1116](#) [1223](#).

De knelpunten rondom signalering en behandeling van gevolgen van (behandeling van) colorectaal carcinoom vormde de aanleiding voor een uitgebreide literatuursearch naar mogelijke interventies om de kwaliteit van leven bij patiënten met deze problematiek te verbeteren. Hoewel er beperkte evidence werd gevonden, zijn er aanwijzingen dat gerichte aandacht voor voeding en leefstijl, en begeleiding door een gespecialiseerde bekkenfysiotherapeut bijdragen aan verbetering van de klachten bij fecale- of urine-incontinentie of zit- en balansproblemen na een rectumamputatie.

Naar schatting is voor 25-30% van de kankerpatiënten extra gespecialiseerde psychosociale en/of paramedische zorg noodzakelijk. Het detecteren van een hulpvraag naar psychosociale begeleiding ten tijde van de behandeling en follow-up, is uitgewerkt in de richtlijn [Detecteren psychosociale zorg](#) (2009). Het betreft hier screening op 'distress', vrij vertaald: 'De last die kankerpatiënten kunnen ervaren op lichamelijk, emotioneel, sociaal, praktisch en levensbeschouwelijk gebied'. Systematische signalering voorkomt onderdiagnostiek en onderbehandeling van distress [784](#). Voor het signaleren van distress gaat de voorkeur uit naar de [Lastmeter](#), conform de [richtlijn](#). Omdat het een eenvoudig instrument is met een afkappunt waarop de hulpvraag nadere interventies behoeft [1253](#) [326](#).

Recent werden in het multidisciplinaire normeringsrapport van de Stichting Oncologische Samenwerking algemene normeringen opgesteld voor de oncologische zorg [1204](#). Deze normen zijn onder andere gebaseerd op het Rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ): [Zorgketen voor kankerpatiënt moet verbeteren](#) (2009). Er wordt geadviseerd om vanaf het moment van diagnose in de instelling waar de

zorg voor de patiënt met kanker wordt verleend, een casemanager aan te stellen. Ten aanzien van een casemanager worden geen functionarissen benoemd; wel worden bekwaamheden en eigenschappen toegekend aan een dergelijke functionaris. In de praktijk blijken gespecialiseerde (oncologie) verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten (binnen het specifieke domein) deze rol tot tevredenheid te vervullen. (<http://www.umcutrecht.nl/subsite/cancercenter/Verwijzers/Vaste-contactpersoon>)

Conclusies:

Een casemanager is voor de patiënt met een colorectaal carcinoom ondersteunend ter begeleiding en regievoering in het gehele zorgtraject.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

De ondersteuning door een gecertificeerde stomaverpleegkundige is een voorwaarde voor het bieden van optimale stomazorg.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Patiëntenorganisaties zijn ondersteunend voor patiënten met een colorectaal carcinoom.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Het is aangetoond dat de [Lastmeter](#) het meest geschikte instrument is om distress te signaleren bij volwassen kankerpatiënten.

Niveau 1: A2 Tuinman 2008 [1253](#); Bauwens 2008 [326](#)

Voor patiënten met colorectale carcinomen leidt systematische screening op distress met behulp van de Lastmeter tot tijdige signalering van de behoefte aan psychosociale zorg.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Referenties

1 - Abdel-Razek AA

Abdel-Razek AA, bu-Zeid MM, Bilal M, Abdel-Wahab NM. Virtual CT colonoscopy versus conventional colonoscopy: a [Hepatogastroenterology 2005;52\(66\):1698-1702.](#)

2 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJ. Rehabilitation after head and neck cancer. In: Jones AS, Philips DE, Hilgers FJ (eds). Disease and throat. London: Arnold, 1998:435-48.

3 - Ackland SP

Ackland SP, Jones M, Tu D, Simes J, Yuen J, Sargeant AM et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy for metastatic colorectal cancer. [Br J Cancer 2005;93:11-1243.](#)

4 - Acunas B

Acunas B, Rozanes I, Caunas G et al. Preoperative staging of colon carcinoma (excluding the recto-sigmoid region). [E](#)

5 - Ajaj W

Ajaj W, Lauenstein TC, Pelster G, Holtmann G, Ruehm SG, Debatin JF et al. MR colonography in patients with incomplete colonoscopy. [Radiology 2005;234:452-9.](#)

6 - Allen DC

Allen DC, Fon LJ, McAleer JJ, Irwin ST. Pathology of rectal adenocarcinoma following preoperative adjuvant radiotherapy. [1998;68:17-21.](#)

7 - Amos EH

Amos EH, Mendenhall WM, McCarty PJ, Gage JO, Emlet JL, Lowrey GC et al. Postoperative radiotherapy for locally advanced rectal cancer. [Ann.Surg.Oncol. 1996;3:431-6.](#)

8 - Andre T

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment of colon cancer. [2004 Jun 3;350:2343-51.](#)

9 - Andre T

Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. [J Clin Oncol. 2003 Aug 1](#)

10 - Arora NK

Arora NK, McHorney CA. Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate? [Med Care](#)

11 - Araujo SE

Araujo SE, da Silva e Sousa AH Jr, de Campos FG, Habr-Gama A, Dumarco RB, Caravatto PP et al. Conventional approach versus laparoscopic-assisted abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. [Sao Paulo 2003;58\(3\):133-40.](#)

12 - Aslinia F

Aslinia F, Uradomo L, Steele A, Greenwald BD, Raufman JP. Quality assessment of colonoscopic intubation: an analysis of 1000 cases at a university hospital. [Am J Gastroenterol. 2006 Apr;101\(4\):721-31.](#)

13 - Barton

Barton, JB, Langdale LA, Cummins JS, Stelzner M, Lynge DC, Mock CN et al. The utility of routine preoperative computed tomography for the management of veterans with colon cancer. [Am J Surg 2002;183: 499-503.](#)

14 - Beart RW Jr

Beart RW Jr. Follow-up: does it work? Can we afford it? [Surg Oncol Clin N Am 2000; 9\(4\):827-34.](#)

15 - Beattie GC

Beattie GC, McAdam TK, Elliott S, Sloan JM, Irwin ST. Improvement in quality of colorectal cancer pathology reporting following implementation of a comparative study. [Colorectal Dis 2003;5:558-62.](#)

16 - Berberoglu U

Berberoglu U. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4N0M0 colorectal cancer. [Hepato](#)

17 - Beresford M

Beresford M, Glynn-Jones R, Richman P, Makris A, Mawdsley S, Stott D et al. The reliability of lymph-node staging in chemoradiotherapy. [Clin Oncol 2005;17:448-55.](#)

18 - Berger AC

Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS et al. Colon cancer survival is associated with examined lymph nodes. [J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23\(34\):8706-12.](#)

19 - Bipat S

Bipat S, van Leeuwen MS, IJzermans JNM, Bossuyt PMM, Greve JW, Stoker J. Imaging and treatment of patients with colorectal cancer in the Netherlands: a survey. [Neth J Med. 2006;64:147-51.](#)

20 - Blanchard CG

Blanchard CG, Labrecque MS, Ruckdeschel JC, Blanchard EB. Information and decision-making preferences of hospital outpatients. [Med 1988;27:1139-45.](#)

21 - Blazeby JM

Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, Fayers P, Sezer O, Koller M et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. [Eur J Cancer 2003;39:1384-94.](#)

22 - Bleeker WA

Bleeker WA, Mulder NH, Hermans J, Otter R, Plukker JT. Value and cost of follow-up after adjuvant treatment of patients with colorectal cancer. [Surg 2001; 88\(1\), 101-106.](#)

23 - Boer AG de

Boer AG de, Genovesi PI, Sprangers MA, Sandick JW van, Obertop H, Lanschot JJ van. Quality of life in long-term survivors after oesophagectomy for oesophageal carcinoma. [Br J Surg 2000;87:1716-21.](#)

24 - Bonjer

Bonjer (unpublished) The Trans Atlantic Laparoscopically-Assisted versus Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopic versus open colectomy for colon cancer – a meta-analysis.

25 - Borie F

Borie F, Combescure C, Daures JP, Tretarre B, Millat B. Cost-effectiveness of two follow-up strategies for curative resection of colorectal cancer: a comparative study using a Markov model. [World J Surg 2004;28\(6\):563-9.](#)

26 - Borie F

Borie F, Daures JP, Millat B, Tretarre B. Cost and effectiveness of follow-up examinations in patients with colorectal cancer: a population-based study. [J Gastrointest Surg 2004;8\(5\):552-8.](#)

27 - Borne HW van den

Borne HW van den, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Assen: Van Gorcum, 1985.

28 - Bosker RJ

Bosker RJ, Eddes EH, Ter Borg F, Ledeboer M, Jaspers MM, Eeftink Schattenkerk M. The use of a self-expanding stent for emergency surgery in patients with obstructive colorectal carcinoma. [Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:21-1163.](#)

29 - Bowles CJA

Bowles CJA, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williamns CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the UK: are patients adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? [Gut. 2004;53:277-83.](#)

30 - Branston LK

Branston LK, Greening S, Newcombe RG, Daoud R, Abraham JM, Wood F et al. The implementation of guidelines and the completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a randomised controlled trial in pathology. [Eur J Car](#)

31 - Breukink SO

Breukink SO, Pierie JP, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer; a systematic

32 - Van den Brink M

Van den Brink M, Stiggelbout AM, Van den Hout WB, Kievit J, Klein Kranenbarg E, Marijnen CA et al. Clinical nature a rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. [J Clin Oncol 2004;22:3958-64.](#)

33 - Bull AD

Bull AD, Biffin AH, Mella J, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ et al. Colorectal cancer pathology reporting: a region. [1997;50:138-42.](#)

34 - Buie WD

Buie WD, Attard JA. Follow-up recommendations for colon cancer. Clin Colon Rectal Surg 2005;18:3-243.

35 - Caplin S

Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma lymph nodes is related to poor prognosis. [Cancer 1998;83:666-72.](#)

36 - Carmichael J

Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. [Journal of Clinical Oncology 2002;20:102-10.](#)

37 - Cassileth BR

Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. [J Clin Oncol 1999;17:102-10.](#)

38 - Charles C

Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. [1999;49:651-61.](#)

39 - Chong A

Chong A, Shah JN, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Ginsberg GG et al. Diagnostic yield of barium enema examination in patients with colorectal cancer. [Radiology 2002; 223\(3\):620-4.](#)

40 - Cianchi F

Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: minimum number of lymph nodes to be examined. [World J Surg 2002;26:384-9.](#)

41 - Guillou PJ

Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne D, Smith AM et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. [Lancet 2005;365:1718-26.](#)

42 - Cocconi G

Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, Van Hazel G et al. Open, randomized, multicenter study of fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. [1998;16:2943-52.](#)

43 - Veldkamp R

Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: a randomised trial. [Lancet Oncol 2005;6\(7\):477-84.](#)

44 - Colorectal Cancer Collaborative Group

Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. [2000;321\(7260\):531-5.](#)

45 - Comella P

Comella P, Massidda B, Farris A. Oxaliplatin vs irinotecan plus leucovorin/bolus as first-line treatment of advanced colorectal cancer. Medical Oncology Annual Meeting, 2004; conference presentation.

46 - Compton CC

Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR et al. Prognostic factors in colorectal cancer: a consensus statement. [Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-94.](#)

47 - O'Connell MJ

O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. [J Clin Oncol. 1997 Jan;15\(1\):246-50.](#)

48 - Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group

COST 2004 - Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. [J Med 2004;350\(20\):2050-9.](#)

49 - Cotton PB

Cotton PB, Connor P, McGee D, Jowell P, Nickl N, Schutz S et al. Colonoscopy: practice variation among 69 hospital-based endoscopy units. [Endosc 2003;57:352-357.](#)

50 - Cserni G

Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed in T3N0M0 colorectal carcinomas? [J Surg Oncol 2002;81:63-9.](#)

51 - Cunningham D

Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, Oliver I, Van Cutsem E, Svensson C et al. Final results of a randomised trial comparing 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. 'Tomudex' Colorectal Cancer Study Group. [Annals of Oncology 2001;12:1626-34.](#)

52 - Cunningham D

Cunningham D, Glimelius B. A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who failed 5-fluorouracil therapy. V301 Study Group. [Seminars in Oncology 1999;26:6-12.](#)

53 - Cunningham D

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal cancer. [New England Journal of Medicine 2004;351:337-45.](#)

54 - Curet MJ

Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE, Josloff RK, Zucker KA. Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma: a randomized trial of outcome. [Surg Endosc 2000;14\(11\):1062-6.](#)

55 - Van Cutsem E

Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. [J.Clin.Oncol. 2001; 19\(21\):4097-106.](#)

56 - Dafnis G

Dafnis G, Granath F, Pahlman L, Ekblom A, Blomqvist P. Patient factors influencing the completion rate in colonoscopy. [Gut 2000;43:100-4.](#)

57 - Denis B

Denis B, Weiss AM, Peter A, Bottlaender J, Chiappa P. Quality assurance and gastrointestinal endoscopy: an audit of 1000 procedures. [Gastroenterol Clin Biol 2004;28:1245-55.](#)

58 - Detmar SB

Detmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH. How are you feeling? Who wants to know? Patients' attitudes toward discussing health-related quality-of-life issues. [J Clin Oncol 2000;18:3295-301.](#)

59 - Douillard JY

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. [Lancet 2000;355:1041-7.](#)

60 - Douillard JY

Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. [Journal of Clinical Oncology 2000;18:3183-92.](#)

61 - Evidence-based Richtlijnontwikkeling

Evidence-based Richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg RZA

62 - Falk PM

Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Boman BM, Christensen MA et al. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. [Dis.Colon Rectum 1994;37\(2\):153-6.](#)

63 - [Feingold DL](#)

Feingold DL, Addona T, Forde KA, Arnell TD, Carter JJ, Huang EH et al. Safety and reliability of tattooing colorectal neoplasia. [J Gastrointest Surg. 2004;8\(5\):543-6.](#)

64 - [Figueredo A](#)

Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review of the literature. [J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22\(16\):3395-402.](#)

65 - [Figueredo A](#)

Figueredo A, Germond C, Maroun J, Browman G, Walker-Dilks C, Wong S, and members of the Gastrointestinal Disease Site Group. Stage II Colon Cancer Following Complete Resection. Practice Guideline Report # 2-1. December 2000 Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care.

66 - [Figueredo A](#)

Figueredo A, Fine S, Maroun J, Walker-Dilks C, Wong S, and members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Stage II Colon Cancer Following Complete Resection. Practice Guideline Report # 2-2. December 2000 Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care.

67 - [Figueredo A](#)

Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C. Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Ontario's Program in Evidence-based Care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline report. [J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22\(16\):3395-402.](#)

68 - [Filippone A](#)

Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, Marinelli T, Genovesi D, Bonomo L. Preoperative T and N staging of colorectal cancer with multi-detector row CT colonography – initial experience. [Radiology 2004;231:83-90.](#)

69 - [Folprecht G](#)

Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di-Costanzo F, Wils J et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. [Ann.Oncol. 2004;15\(9\):1330-8.](#)

70 - [Fu KI](#)

Fu KI, Fujii T, Kato S, Sano Y, Koba I, Mera K et al. A new endoscopic tattooing technique for identifying the location of colorectal cancer: a comparison with the conventional technique. [Endoscopy. 2001;33\(8\):687-91.](#)

71 - [Gallo TM](#)

Gallo TM, Galatola G, Fracchia M, Delazio G, De Bei F, Pera A et al. Computed tomography colonography in routine colorectal cancer screening. [Hepatol. 2003;15:1323-31.](#)

72 - [Gattellari M](#)

Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. [Soc Sci Med 2001;52:1865-78.](#)

73 - [Giacchetti S](#)

Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin, fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. [Journal of Clinical Oncology 2000;18:136-43.](#)

74 - [Gill S](#)

Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer: who benefits and by how much? [J Clin Oncol. 2004 May 15;22\(10\):1797-806.](#)

75 - [Glavassevich M](#)

Glavassevich M, McKibon A, Thomas S. Information needs of patients who undergo surgery for head and neck cancer. [J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22\(16\):3395-402.](#)

76 - [Goldberg RM](#)

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. A randomized controlled trial of irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. [J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22\(16\):3395-402.](#)

77 - [Goldstein NS](#)

Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for colorectal cancer: a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. [Am J Clin Pathol 1996;106:209-16.](#)

78 - Goldstein NS

Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of red intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. [Cancer 2000;88:2228-38.](#)

79 - Govindarajan A

Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, Rabeneck L, Smiths AJ, Law CH. Population-based assessment of the surgical management of colorectal cancer. [J Natl Cancer Inst. 2006;98:1474-81.](#)

80 - De Gramont A

De Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of colorectal cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. J Clin Oncol. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings (Supplement), 2005:3501.

81 - de Gramont A

de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment of advanced colorectal cancer. [J Clin Oncol. 2000;18:2938-47.](#)

82 - Graupe F

Graupe F, Schwenk W, Bracht B, Kroner-Herwig B, Stock W. Die psychische Belastung von Patienten in der Tumornachsorge bei colorectaler Carcinome. [Psychological stress on patients in tumor after-care after R0 resection of colorectal carcinoma]

83 - Grossmann EM

Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with oxaliplatin. [Surg Oncol 2004;13\(2-3\):119-24.](#)

84 - Grothey A

Grothey A, Deschler B, Kroening H. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 5-fluorouracil (HDFU)/ oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; Abstract: 512.

85 - Grothey A

Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the combination of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. [J Clin Oncol. 2004;22\(7\):1209-14.](#)

86 - Gumus M

Gumus M, Yumuk PF, Atalay G, Aliustaoglu M, Macunluoglu B, Dane F et al. What is the optimal number of lymph node dissections in colorectal cancer surgery? [Tumori 2005;91:168-72.](#)

87 - Gunderson LL

Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R et al. Locally advanced primary colorectal cancer: the impact of external beam irradiation ± 5-FU. [Int J radiation oncology boil Phys 1997;37:601-614.](#)

88 - Hagenthau P

Hagenthau P, Wagner HJ, Stinner B, Klose KJ. Die Wertigkeit der Kolondoppelkontrastuntersuchung bei unzureichender Kontrastmittelgabe. [Radiologe 1995;35\(5\):356-60.](#)

89 - Haller DG

Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the adjuvant treatment of high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. [J Clin Oncol. 2005 Dec 1;23\(34\):8671-8.](#)

90 - Halligan S

Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI et al. CT colonography in the detection of colorectal cancer: a systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. [Radiology 2005;237\(3\):893-904.](#)

91 - Harewood GC

Harewood GC. Relationship of colonoscopy completion rates and endoscopist features. [Dig Dis Sci 2005;50:47-51.](#)

92 - Harris JE

Harris JE, Ryan L, Hoover HC Jr, Stuart RK, Oken MM, Benson AB 3rd et al. Adjuvant active specific immunotherapy with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5283. [J Clin Oncol. 2000 Jan;18\(1\):14-21.](#)

93 - Harrison JC

Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander-Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colorectal cancer: a multivariate analysis. [Hum Pathol 1995;26:31-8.](#)

94 - van Harten WH

van Harten WH, van Noort O, Warmerdam R, Hendricks H, Seidel E. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. [Soc Sci Med 1998;21:247-57.](#)

95 - Hartmann D

Hartmann D, Bassler B, Schilling D, Pfeiffer B, Jakobs R, Eickhoff A et al. Incomplete conventional colonoscopy: magnetic resonance colonography evaluation of the proximal colon. [Endoscopy 2005;37\(9\):816-20.](#)

96 - Hasegawa H

Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M, Yamamoto S, Kitajima M. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for colorectal cancer. [Surg Endosc 2003;17\(4\):636-40.](#)

97 - Helgeson VS

Helgeson VS, Cohen S, Schulz R, Yasko J. Education and peer discussion group interventions and adjustment to breast cancer. [J Gen Intern Med 1999;56:340-7.](#)

98 - Hewitt PM

Hewitt PM, Ip SM, Kwok SP, Somers SS, Li K, Leung KL et al. Laparoscopic-assisted vs. open surgery for colorectal cancer: a meta-analysis of effects. [Dis Colon Rectum 1998;41\(7\):901-9.](#)

99 - Hind D

Hind D, Tappenden P, Tumor I, Eggington S, Sutcliffe P, Ryan A. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltirexed for the treatment of colorectal cancer: systematic review and economic valuation (review of guidance no. 33). NHS R&D HTA program, January 2005.

100 - Hoff PM

Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. [J Clin Oncol 2003;21\(12\):2757-66.](#)

101 - Hurwitz H

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. [N Engl J Med 2004;350\(23\):2335-42.](#)

102 - Impact

Impact. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colonic Adjuvant Therapy Investigators. [Lancet. 1995 Apr 15;345\(8955\):939-44.](#)

103 - IMPACT-B2

IMPACT-B2. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colonic Adjuvant Therapy (IMPACT B2) Investigators. [J Clin Oncol. 1999 May;17\(5\):1356-63.](#)

104 - Irvine D

Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. [Cancer 1995;75:100-10.](#)

105 - Isbister WH

Isbister WH, al-Sanea O. The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery. [Surg Endosc 1996;41\(4\):232-4.](#)

106 - Jacobs M

Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). [Surg Laparosc Endosc 1995;5:10-2.](#)

107 - Jansen SJT

Jansen SJT. Dokter, wat vindt u?, de patiënt helpen beslissen. Kanker bij de oudere patiënt: wat is er anders. Boerhaave Medisch Tijdschrift 1998;10:10-15.

108 - Jeffery GM

Jeffery GM, Hickey BE, Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review).

[Issue 1 Oxford: Update Software: 2003.](#)[109 - Jenkins V](#)

Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. [Br J Cancer 2003;87\(11\):1389-94.](#)

[110 - Johnson R](#)

Johnson R, Marsh R, Corson J, Seymour K. A comparison of two methods of palliation of large bowel obstruction due to colorectal cancer. [R.Coll.Surg Engl 2004;86:2-103.](#)

[111 - Jonker DJ](#)

Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized trials. [Cancer 2000 82\(11\):1789-94.](#)

[112 - Jouret-Mourin A](#)

Jouret-Mourin A. Recommendations for pathological examination and reporting for colorectal cancer. Belgian consensus. [Gastroenterol 2004;67:40-5.](#)

[113 - Kabbinavar F](#)

Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al. Phase II, randomized trial comparing fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. [J Clin Oncol. 2003 1;21\(16\):3565-72.](#)

[114 - Kabbinavar FF](#)

Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. [J Clin Oncol. 2005 23\(16\):3697-705.](#)

[115 - Kabbinavar FF](#)

Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. [J Clin Oncol. 2005 \(B\)23\(16\):3713-21.](#)

[116 - Kaiser AM](#)

Kaiser AM, Kang JC, Chan LS, Vukasin P, Beart RW Jr. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. [Laparosc Adv Surg Tech A 2004;14\(6\):329-34.](#)

[117 - Kantorová I](#)

Kantorová I, Lipská L, Belohlávek O, Visokai V, Trubař M, Scheiderová M. Routine 18F-FDG-PET preoperative staging of colorectal cancer with conventional staging and its impact on treatment decision making. [J Nucl Med 2003;44:1784-8.](#)

[118 - Keating J](#)

Keating J, Lolohea S, Kenwright D. Pathology reporting of rectal cancer: a national audit. [N Z Med J 2003;116:U514.](#)

[119 - Khot UP](#)

Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. [Br J Surg 2003;91:103-11.](#)

[120 - Kievit J](#)

Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. [Eur J Cancer 2002;38\(7\):986-9.](#)

[121 - Kim SH](#)

Kim SH, Milsom JW, Gramlich TL, Toddy SM, Shore GI, Okuda J et al. Does laparoscopic vs. conventional surgery increase the risk of peritoneal cavity during resection of colorectal cancer? [Dis Colon Rectum 1998;41\(8\):971-8.](#)

[122 - King PM](#)

King PM. Open versus laparoscopic surgery for colorectal cancer: a randomised study embedded within an enhanced primary care trial. [Br J Surg 2003;91:103-11.](#)

[123 - Kjeldsen BJ](#)

Kjeldsen BJ, Thorsen H, Whalley D, Kronborg O. Influence of follow-up on health-related quality of life after radical surgery for colorectal cancer. [Gastroenterol 1999;34\(5\):509-15.](#)

[124 - Kjeldsen BJ](#)

Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. [Dis Colon Rectum 1997;84:666-9.](#)

125 - Klein Poelhuis EH

Klein Poelhuis EH, Schadé E, Kiezebrink ML, Pruyn JFA, Razenberg PPA, Wijnberg AES. Bewaakte overgangen; con kanker. Eindhoven: IKZ, 1997.

126 - Koppenol-van Hooijdonk M

Koppenol-van Hooijdonk M, van Boxtel R. De bespreekbaarheid van ziekte en een naderende dood bij niet-westerse p 2002;3:65-9.

127 - Kocha W

Kocha W, Maroun J, Jonker D, Rumble RB, Zuraw L. Oral capecitabine in the first line treatment of metastatic colorect guideline & 2. a systematic review. Cancer Care Ontario, February 2005.

128 - Kohne CH

Kohne CH, van Cutsem E, Wils JA et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal ca study 40986. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:254-Abstract 1018.

129 - Koopman M

Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkooop AH, Erdkamp FL et al. Sequential versus combination chemoth and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. [Lancet 2007;370:135-42](#)

130 - Körner H

Körner H, Soreide K, Stokkeland PJ, Soreide JA. Systematic follow-up after curative surgery for colorectal cancer in No effectiveness, costs, and compliance. [J Gastrointest Surg 2005;9\(3\):320-8](#).

131 - Kronawitter U

Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, Fata F, Fong Y. Evaluation of chest computed tomography in the staging of pati metastases from colorectal carcinoma. [Cancer 1999;86:229-235](#).

132 - Kronborg O

Kronborg O. Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomized trial of emergency colostomy [Dis 1995;10\(1\):1-5](#).

133 - Kronborg O

Kronborg O. Emergency colorectal surgery in perforated sigmoid diverticulitis and obstructive carcinoma of the left col Seminars-in-Colon-and-Rectal-Surgery. 2002;13:1-95.

134 - Lacy AM

Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM et al. Laparoscopyassisted colectomy vers non-metastatic colon cancer: a randomised trial. [Lancet 2002;359\(9325\):2224-9](#).

135 - Law WL

Law WL, Choi HK, Chu KW. Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing prim [Surg 2003;90\(11\):1429-33](#).

136 - Law WL

Law WL, Choi HK, Lee YM, Chu KW. Palliation for Advanced Malignant Colorectal Obstruction by Self-Expanding Meta Outcomes. [Dis Colon Rectum 2004;47:1-43](#).

137 - Lembersky BC

Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE et al. Oral uracil and tegafur plus leuc fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and [Oncol. 2006 May 1;24\(13\):2059-64](#).

138 - Lemmens VEPP

Lemmens VEPP, Coebergh JWW. Epidemiologie van colorectale tumoren. IKR Bulletin 2006; 30 (december):4-7.

139 - Leung KL

Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prosp [2004;363\(9416\):1187-92](#).

140 - Le Voyer TE

Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ et al. Colon cancer survival is associated with the number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. [J Clin Oncol. 2003 Aug 1;21\(15\):2912-9.](#)

141 - Lim JF

Lim JF, Tang CL, Seow-Choen F, Heah SM. Prospective, randomized trial comparing intraoperative colonic irrigation with or without enemas in obstructed left-sided colorectal cancer. [Dis Colon Rectum 2005;48\(2\):205-9.](#)

142 - Liver Infusion Meta-analysis Group

Liver Infusion Meta-analysis Group. Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in randomized trials. [J Clin Oncol 1997;89\(7\):497-505.](#)

143 - Luna Pérez P

Luna Pérez P, Rodriguez RS, Alvarado I, Gutierrez-De-La BM, Labastida S. Prognostic significance of retrieved lymph nodes in colorectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy. [Arch Med Research 2003;34:281-6.](#)

144 - Macari M

Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. [Am J Surg 1999;173\(3\): 561-4.](#)

145 - Maeda K

Maeda K, Inoue T, Yashiro M, Nishihara T, Nishiguchi Y, Hirakawa K. Successful treatment using a self-expandable metal stent for unresectable malignant obstruction of the colon and rectum. [Digestive Endoscopy. 2004;16:4-336.](#)

146 - Makela JT

Makela JT, Laitinen SO and Kairaluoma MI: Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a randomized trial. [Surg 1995;130:1062-7.](#)

147 - Mamounas E

Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy with fluorouracil and leucovorin in Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, C-04). [J Clin Oncol 1999 May;17\(5\):1349-55.](#)

148 - Marsoni S

Marsoni S; International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and leucovorin in colon cancer: results of the International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials Investigators. [Semin Oncol. 2001 Feb;28\(2\):157-64.](#)

149 - Martenson JA Jr

Martenson JA Jr, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy with fluorouracil and leucovorin compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 01M99. [J Clin Oncol 2004;22\(16\):3277-83.](#)

150 - Martinez F

Martinez F, Kondylis P, Reilly J. Limitations of barium enema performed as an adjunct to incomplete colonoscopy. [Dis Colon Rectum 1999;42:103-7.](#)

151 - Maughan TS

Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. [Lancet 2002;359:1555-63.](#)

152 - McAndrew MR

McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. [Am Surg. 1999;65:103-6.](#)

153 - McLarty AJ

McLarty AJ, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC, Harmsen WS. Esophageal resection for cancer of the esophagus: a comparison of the quality of life. [Ann Thorac Surg 1997;63:1568-72.](#)

154 - Meisner S

Meisner S, Hensler M, Knop FK, West F, Wille-Jorgensen P. Self-expanding metal stents for colonic obstruction: experience from a single center. [Dis Colon Rectum 2004;47\(4\):444-50.](#)

155 - Meyer TJ

Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized ex
[1995;14:101-8.](#)

156 - Meta-analysis Group In Cancer

Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus admini
 cancer. [J.Clin.Oncol. 1998;16\(1\):301-8.](#)

157 - Meyerhardt JA

Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. [Semin Oncol 2003;30:3-36](#)

158 - Milsom JW

Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P. A prospective, randomized trial comparing laparos
 techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. [J Am Coll Surg 1998;187\(1\):46-54.](#)

159 - Mock V

Mock V, Olsen M. Current management of fatigue and anemia in patients with cancer. [Semin Oncol Nurs 2003;19\(4 su](#)

160 - Moertel CG

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adju
 carcinoma. [N Engl J Med. 1990 Feb 8;322\(6\):352-8.](#)

161 - Monges G

Monges G, Piard F. Recommandations pour la redaction des comptes rendus anatomopathologiques des cancers colo
 editing pathology reports of colorectal cancer]. [Ann Pathol 1998;18:444-9.](#)

162 - Morrin MM

Morrin MM, Kruskal JB, Farrell RJ, Goldberg SN, McGee JB, Raptopoulos V. Endoluminal CT colonography after an in
[AJR Am.J Roentgenol. 1999;172\(4\) :913-8.](#)

163 - Mulhall BP

Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-Analysis: Computed Tomographic Colonography. [Ann Intern Med. 2005](#)

164 - Murray A

Murray A, Lourenco T, de Verteuil R, Hernandez R, Fraser C, McKinley A et al. Systematic review of the clinical effecti
 laparoscopic surgery for colorectal cancer. [Health Technol Assess. 2006 Nov;10\(45\):1-160.](#)

165 - Nagtegaal ID

Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH. Macroscopic evaluation of recto
 significance of the pathologist in quality control. [J Clin Oncol. 2002;20:1729-34.](#)

166 - Neri E

Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in prope
 colonoscopy. [Radiology 2002;223\(3\):615-9.](#)

167 - Neudecker J

Neudecker J, Junghans T, Ziemer S, Raue W, Schwenk W. Prospective randomized trial to determine the influence of
 colorectal resection on intravasal fibrinolytic capacity. [Surg Endosc 2003;17\(1\):73-7.](#)

168 - NICE

NICE. Guidance for Commissioning Cancer Services. Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Research Evidence

169 - NICE

NICE. Overview. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of dvanced colorectal cancer. Febru

170 - Norum J

Norum J, Olsen JA. A cost-effectiveness approach to the Norwegian follow-up programme in colorectal cancer. [Ann Or](#)

171 - Otchy D

Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P et al. Practice parameters for colon cancer. [Dis Colon Rectum](#)

172 - Ohlsson B

Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Trannberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. follow-up. [Dis Colon Rectum 1995;38:619-26.](#)

173 - Ohlsson B

Ohlsson B, Pålsson B. Follow-up after colorectal cancer surgery. [Acta Oncol 2003;42\(8\):816-26.](#)

174 - Ong LJM

Ong LJM, Hoos AM, Laarhoven FJ van, Molenaar S, Visser MRM. De arts als boodschapper. In: Haes JC de, Hoos AM. Communiceren met patiënten. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999:49-62.

175 - Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997

Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997.

176 - Palermo JA

Palermo JA, Richards F, Lohman KK, Lovelace JV, Atkinson J, Case LD et al. Phase II trial of adjuvant radiation and in advanced colon cancer: results with 10-year follow-up. [Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2000;47\(3\):725-33.](#)

177 - Pandor A

Pandor A, Eggington S, Paisley S, Tappenden P, Sutcliffe P. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine in colon cancer: systematic review and economic evaluation. [Health Technol Assess. 2006 Nov;10\(41\):iii-iv, xi-xiv, 1-185.](#)

178 - Pazdur R

Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5FU+LV) in patients with advanced colorectal cancer: randomized, multicenter, North American trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:228a-Abstr 801.

179 - Pietra N

Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences in colorectal cancer. [Rectum 1998;41:1127-33.](#)

180 - Povoski SP

Povoski SP, Fong Y, Sgouros SC, Kemeny NE, Downey RJ, Blumgart LH. Role of chest CT in patients with negative chest CT in patients with colorectal metastases. [Ann Surg Oncol 1998;5:9-15.](#)

181 - Purkayastha S

Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, Aziz O, Negus R, Gedroyc W et al. Magnetic resonance colonography versus colonoscopy investigation for colorectal cancer: a meta-analysis. [Clinical Radiology 2005;60:980-9.](#)

182 - QUASAR Collaborative Group

QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, in patients with colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1588-96.

183 - Ratto C

Ratto C, Ricci R, Rossi C, Morelli U, Vecchio FM, Doglietto GB. Mesorectal microfoci adversely affect the prognosis of colorectal cancer. [Rectum 2002;45:733-42.](#)

184 - Rex DK

Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D et al. American Cancer Society; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. [Gastroenterol 2006;130:1865-71.](#)

185 - Reza MM

Reza MM, Blasco JA, Andradas E, Cantero R, Mayol J. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. [Gastroenterol 2006;130:1865-71.](#)

186 - Renehan AG

Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intense follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis of randomized trials. [BMJ 2002;324:1-8.](#)

187 - Renehan AG

Renehan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection of colorectal cancer. [BMJ 2004;328:81.](#)

188 - Rigby K

Rigby K, Brown SR, Lakin G, Balsitis M, Hosie KB. The use of a proforma improves colorectal cancer pathology reporting. [1999;81:401-3.](#)

189 - Rodriguez-Moranta F

Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Pinol V, Bessa X et al. Postoperative surveillance in patients with curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. [J Clin Oncol 2006;24\(3\):386-93.](#)

190 - Rothenberg ML

Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil versus fluorouracil alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results. [2003;21\(11\):2059-69.](#)

191 - Rougier P

Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R et al. Randomised trial of irinotecan versus irinotecan plus fluorouracil after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.[erratum appears in Lancet 1998;352(9140):1634].

192 - Saltz LB

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group. [N Engl J Med. 2000;343:905-14.](#)

193 - De-Salvo GL

De-Salvo GL, Gava C, Pucciarelli S, Lise M. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: a meta-analysis. [Database Syst Rev 2004 \[2\]. CD002101](#)

194 - Sastre J

Sastre J, Marcuello E, Masutti B, Navarro M, Gil S, Anton A, et al. Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors. Fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: results of the Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. [J Clin Oncol. 2005 May 20;23\(15\):3545-51.](#)

195 - Schild SE

Schild SE, Gunderson LL, Haddock MG, Wong WW, Nelson H. The treatment of locally advanced colon cancer. [Int.J.Radiat Oncol Biol Phys 1997;37\(1\):51-8.](#)

196 - Schrameijer F

Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kankerpatiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. *Geestelijke Volksgezondheid*, 1992. 614 -Nisso X. Verlost van kanker, nog altijd vermoeid. *Tijdschr Kanker* 2002;26:32

197 - Schwartz AL

Schwartz AL. Physical activity after a cancer diagnosis: psychosocial outcomes. [Cancer Invest 2004;22:82-92.](#)

198 - Sprangers MA

Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. [Acta Oncol 2002;41:229-37.](#)

199 - Sweed MR

Sweed MR, Schiech L, Barsevick A, Babb JS, Goldberg M. Quality of life after esophagectomy for cancer. [Oncol Nurs Pract 2004;10:10-15.](#)

200 - Schoemaker D

Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival in colorectal cancer patients. [Gastroenterology 1998;114:7-14.](#)

201 - Schwenk W

Schwenk W, Bohm B, Haase O, Junghans T, Muller JM. Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective comparison of postoperative ileus and early postoperative feeding. [Langenbecks Arch Surg 1998;383\(1\):49-55.](#)

202 - The SCOTIA Study Group

The SCOTIA Study Group. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and On-table Colectomy. [Am J Surg 1995;82\(12\):1622-7.](#)

203 - Sebastian S

Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stents for the treatment of malignant colorectal obstruction. [Am J Gastroenterol 2004;99\(10\):2051-7.](#)

204 - Secco GB

Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G et al. Efficacy and cost of risk-adapted followup in colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. [Eur J Surg Oncol 2002;28\(4\):418-23.](#)

205 - Seymour MT

Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Totham C, James R, Swyther SJ et al. FOCUS Trial Investigators: National Cancer Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor performance (MRC FOCUS): a randomised trial. [Lancet 2007;370:143-52.](#)

206 - Simmonds PC

Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. [Colorectal Dis 2000;321\(7260\):531-5.](#)

207 - Sobin LH

Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). [TNM Prognostic Factors Project, International Union Against Cancer, Washington, DC, USA.](#)

208 - Sobin LH

Sobin LH, Wittekind CH (Eds). TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition. International Union Against Cancer, Geneva, 1997.

209 - Sosna J

Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a meta-analysis. [Am J Surg 2003;181\(6\):1593-8.](#)

210 - Stage JG

Stage JG, Schulze S, Moller P, Overgaard H, Andersen M, Rebsdorf-Pedersen VB et al. Prospective randomized study of laparoscopic versus open resection for adenocarcinoma. [Br J Surg 1997;84\(3\):391-6.](#)

211 - Stiggelbout AM

Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, van de Velde CJ, Bruijninckx CM, van Groningen K et al. Follow-up of colorectal cancer patients' attitudes towards follow-up. [Br J Cancer 1997;75\(6\):914-20.](#)

212 - Swanson RS

Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. [Am J Surg 2003;10:65-71.](#)

213 - Tang CL

Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JGS, MacHin D, Seow-Choen F. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopic resection on systemic immunity in patients with colorectal cancer. [Br J Surg 2001;88\(6\):801-7.](#)

214 - Tappenden P

Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The use of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer: a phase II program, February 2006.

215 - Targownik LE

Targownik LE, Spiegel BM, Sack J, Hines OJ, Dulai GS, Gralnek IM et al. Colonic stent vs. emergency surgery for malignant colonic obstruction: A decision analysis. [Gastrointest.Endosc. 2004;60:6-874.](#)

216 - Tattersall MH

Tattersall MH, Butow PN, Clayton JM. Insights from cancer patient communication research. [Hematol Oncol Clin North Am 2006;12:1-12.](#)

217 - Taylor WE

Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H, Nagorney DM, Devine RM et al. The Mayo Clinic experience with resected advanced or recurrent colon cancer. [Ann.Surg.Oncol. 2002;9\(2\):177-85.](#)

218 - Tekkis PP

Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the Learning Curve in Laparoscopic Colorectal Surgery for Left-Sided Resections. [Ann Surg. 2005 Jul;242\(1\):83-91.](#)

219 - Thirion P

Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW et al. Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of tumor biology with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. [J Clin Oncol. 2004;22\(18\):3766-75.](#)

220 - TNM 1997

TNM 1997.

221 - TNM 2002

TNM 2002.

222 - Tournigand C

Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. [J Clin Oncol. 2004;22:229-37.](#)

223 - Tournigand C

Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 versus FOLFIRI in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. [J Clin Oncol. 2006;24\(3\):394-400.](#)

224 - Trijsburg RW

Trijsburg RW, Knippenberg FC van, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review.

225 - Twelves C

Twelves C, Xeloda Colorectal Cancer Group. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: Pooled data from two randomized trials. [Cancer. 2002; 38\(suppl. 2\):15-20.](#)

226 - Twelves C

Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage II colorectal cancer: a randomized trial. [J Clin Oncol. 2006 Jun 30;24\(26\):6966-704.](#)

227 - Ueno H

Ueno H, Mochizuki H, Tamakuma S. Prognostic significance of extranodal microscopic foci discontinuous with primary tumor in colorectal cancer. [Rectum 1998;41:55-61.](#)

228 - Vardulaki K

Vardulaki K, Bennett-Lloyd BD, Parfitt J, Normond C, Paisley S, Darzi A et al. A systematic review of the effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer. July 2000:<http://www.nice.org.uk/pdf/HTAreportonlapsurgcoloreccanc.pdf> [

229 - Vermorken JB

Vermorken JB, Claessen AM, van Tinteren H, Gall HE, Ezinga R, Meijer S et al. Active specific immunotherapy for stage II colorectal cancer: a randomised trial. [Lancet. 1999 Jan 30;353\(9150\):345-50.](#)

230 - Vignali A

Vignali A, Braga M, Zuliani W, Frasson M, Radaelli G, Di C, V. Laparoscopic colorectal surgery modifies risk factors for recurrence. [Rectum 2004;47\(10\):1686-93.](#)

231 - Villar JM

Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, Muffak K, Mansilla A, Garrote D et al. Surgical options for malignant left-sided colorectal cancer. [Surg Endosc. 2005;35:4-281.](#)

232 - Wang C

Wang C, Zhou Z, Wang Z, Zheng Y, Zhao G, Yu Y et al. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis in colorectal cancer. [Archives of Surgery 2005;390:312-8.](#)

233 - Ward S

Ward S, Kaltenthaler E, Cowan J, Brewer N. A review of the evidence for the clinical and cost-effectiveness of capecitabine treatment of metastatic colorectal cancer. [NHS R&D HTA program, September 2002.](#)

234 - Watt E

Watt E, Whyte F. The experience of dysphagia and its effect on the quality of life of patients with oesophageal cancer. [2003;12:183-93.](#)

235 - Wei JT

Wei JT, Miller EA, Woosley JT, Martin CF, Sandler RS. Quality of colon carcinoma pathology reporting: a process of ca

236 - Welch S

Welch S, Kocha W, Rumble RB, Spithoff K, Aroun J. The role of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of colorectal cancer. part 1. A clinical practice guideline & part 2. A systematic review. Cancer Care Ontario 2005.

237 - Willett CG

Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, Efid J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. [2003;12:183-93.](#)

238 - Willett CG

Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, Grossbard M, Clark J, Fung C et al. Does postoperative irradiation play a role in the treatment of colorectal cancer? [Cancer J.Sci.Am. 1999;5\(4\):242-7.](#)

239 - Winawer SJ

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy: a randomized polyp study workgroup. [N Engl J Med 1993; 329\(27\):1977-81.](#)

240 - Xinopoulos D

Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, Tsamakidis K, Bitsakou G, Plataniotis G et al. Stenting or stoma for malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis. [Surg Endosc. 2004;18\(3\):421-6.](#)

241 - Yoshimatsu K

Yoshimatsu K, Ishibashi K, Umehara A, Yokomizo H, Yoshida K, Fujimoto T et al. How many lymph nodes should be examined in colorectal cancer? Determination on the basis of cumulative survival rate. [Hepatogastroenterology 2005;52:1703-6.](#)

242 - Zaniboni A

Zaniboni A, Labianca R; Gruppo Italiano per lo Studio e la Cura dei Tumori del Digerente. Adjuvant therapy for stage II colorectal cancer: living room? [Ann Oncol 2004;15:1310-8.](#)

243 - Zhou ZG

Zhou ZG, Hu M, Li Y, Lei WZ, Yu YY, Cheng Z et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation in colorectal cancer. [Surg Endosc 2004;18\(8\):1211-5.](#)

244 - De Zwart I

De Zwart I, Griffioen G, Shaw MP, Lamers CB, de Roos A. Barium enema and endoscopy for the detection of colorectal polyps: complications and its determinants. [Clin Radiol 2001;56:401-9.](#)

245 - Arkenau HT

Arkenau HT, Rettig K, Porschen R. Adjuvant chemotherapy in curative resected colon carcinoma: 5-fluorouracil/leucovorin 24-h infusion/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion. [Int J Colorectal Dis. 2005 May;20\(3\):258-61. Epub 2005 Apr 26.](#)

246 - Schmoll HJ

Schmoll HJ. Improving longevity in advanced intestinal cancer]. [Krankenf J. 2005;43\(1-3\):48](#)

247 - Kalofonos HP

Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M et al. Irinotecan or oxaliplatin plus 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. [Ann Oncol 2005 Apr 26.](#)

248 - Lal R

Lal R, Dickson J, Cunningham D, Chau I, Norman AR, Ross PJ, Topham C et al. A randomized trial comparing defined resection versus best supportive care until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(15):3023-31.

249 - Verwaal VJ

Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H et al. Randomized trial of cytoreduction and systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg*. 2007;245(5):594-600.

250 - Nordic Study

[No authors listed] Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol*. 1992 Jun;10(6):904-11.

251 - Abdalla EK

Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001;89(12):1471-80.

252 - Abdalla EK

Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004 Jun;239(6):818-25.

253 - Abdel-Razek AA

Abdel-Razek AA, bu-Zeid MM, Bilal M, Abdel-Wahab NM. Virtual CT colonoscopy versus conventional colonoscopy: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2005;52(66),1698-702.

254 - Abraham A

Abraham A, Habermann EB, Rothenberger DA, Kwaan M, Weinberg AD, Parsons HM, et al. WB. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 15;31(2):395-403. doi: 10.1200/JCO.2012.227755. Epub 2012 Oct 15.

255 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJ. Rehabilitation after head and neck cancer. In: Jones AS, Philips DE, Hilgers FJ (eds). *Diseases of the head and neck*. London:Arnold,1998:435-48.

256 - Ackland SP

Ackland SP, Jones M, Tu D, Simes J, Yuen J, Sargeant AM et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93,11:1236-43.

257 - Acunas B

Acunas B, Rozanes I, Caunas G, Celik L, Sayi I, Gökmen E. Preoperative staging of colon carcinoma (excluding the rectum) by CT scan. *Colorectal Dis* 1990;11:150-3.

258 - Adam R

Adam R, Akpinar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:39-8.

259 - Adam R

Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:347-53.

260 - Adam R

Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2001;233:100-5.

261 - Adam R

Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases after chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240:644-57.

262 - Adam R

Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *Arch Surg* 2002;137:1332-9.

263 - Adam R

Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2000;232:777-785.

264 - Adam R

Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatic portal vein resection. *Ann Surg* 2003;238:871-883.

265 - Adams RA

Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011 Jul;12(7):642-53. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70102-4. Epub 2011 Jun 5.

266 - ACCMAP

Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-analysis of randomised trials testing the biochemical modulation of fluorouracil in advanced metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:960-969.

267 - ACCMAP

Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN TRIAL. *Lancet* 1992; 340:945-949.

268 - Agcaoglu O

Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, El-Gazzaz G, Aucejo F, Pelley R, et al. Complementary Use of Resection and Radiotherapy for the Treatment of Colorectal Liver Metastases: An Analysis of 395 Patients. *World J Surg*. 2013 Jun;37(6):1333-9.

269 - Aigner KR

Aigner KR, Walther H, Link KH. Isolated liver perfusion with MMC/5-FU; surgical technique, pharmacokinetics, clinical results. *World J Surg* 1984;8:13-21.

270 - Aigner KR

Aigner KR, Walther H, Tonn JC, Link KH, Schoch P, Schwemmler K. Isolated liver perfusion in advanced metastases of colorectal cancer. *World J Surg* 1984;8:13-21.

271 - Ajaj W

Ajaj W, Lauenstein TC, Pelster G, Holtmann G, Ruehm SG, Debatin JF et al. MR colonography in patients with incomplete colonic resection. *Am J Radiol* 2005;234:452-9.

272 - Akasu T

Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, Yoshida S, Shirao K, Kodaira S; National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer. Fluorouracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a randomized controlled trial. *Jap J Clin Oncol* 2006;36:237-44.

273 - Alberts SR

Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Apr 4;307(13):1383-91.

274 - Alcántara M

Alcántara M, Serra-Aracil X, Falcó J, Mora L, Bombardó J, Navarro S. Prospective, controlled, randomized study of intraluminal stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg*. 2011 Aug;35(8):1904-10.

275 - Alexander HR Jr

Alexander HR Jr, Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor for unresectable colorectal cancers confined to the liver. *J Clin Oncol* 1998;16:1479-89.

276 - Alexander HR Jr

Alexander HR Jr, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with unresectable colorectal liver metastases. *Clin Cancer Res* 2003 ;9:6343-49.

277 - Alexander HR

Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, Puhlmann M, Fraker DL, Bachenheimer LC. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res* 2000;6:3062-70.

278 - Allaix ME

Allaix ME, Rebecchi F, Giaccone C, Mistrangelo M, Morino M. Long-term functional results and quality of life after transanal endorectal resection. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;98(11):1635-43.

279 - Allegra CJ

Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF, Schilsky RL. Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma: growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):2091-6. doi: 10.1200/JCO.2009.2

280 - Allegra CJ

Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in combination with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan, versus fluorouracil, leucovorin, and irinotecan, in patients with metastatic colorectal cancer: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):11-6. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0855. Epub 20

281 - Allen DC

Allen DC, Fon LJ, McAleer JJ, Irwin ST. Pathology of rectal adenocarcinoma following preoperative adjuvant radiotherapy. *Am J Surg*. 1998;68:17-21.

282 - Allen-Mersh TG

Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery infusion of fluorouracil in patients with colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;344:1255-60.

283 - Allen-Mersh TG

Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, et al: Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:468-73.

284 - Allgayer H

Allgayer H, Dietrich CF, Rohde W, Koch GF, Tuschhoff T. Prospective comparison of short- and long-term effects of pelvic floor training in patients with fecal incontinence after surgery plus irradiation versus surgery alone for colorectal cancer: clinical and endoscopic/endosonographic findings. *Scand J Gastroenterol* 2005 40(10): 1168-75.

285 - Aloia TA

Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determined by multidetector CT. *Am J Surg* May;141(5):460-6.

286 - Al-Sukhni E

Al-Sukhni E, Messenger DE, Charles Victor J, McLeod RS, Kennedy ED. Do MRI reports contain adequate preoperative information to make appropriate treatment decisions for rectal cancer? *Ann Surg Oncol*. 2013 Apr;20(4):1148-55.

287 - Al-Sukhni E

Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of colorectal liver metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* Jul;19(7):2212-23. doi: 10.1245/s10434-011-2210-5.

288 - Amado RG

Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T et al. Wild-type KRAS is required for pancreatic adenocarcinoma metastasis. *Nature* 2009;461:182-8. doi: 10.1038/461182a. Epub 2008 Mar 23.

289 - Ambiru S

Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum* 1999;42:632-9.

290 - Ambrosino G

Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, Francescon P, Guglielmi R, Zanco P, et al. Image-guided robotic stereotactic radiotherapy for colorectal liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res* 2009 Aug;29(8):3381-4.

291 - Amin Z

Amin Z, Bown SG, Lees WR. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation and percutaneous ethanol injection (PAI). *Clin Radiol* 1993; 48:166-71.

292 - Amos EH

Amos EH, Mendenhall WM, McCarty PJ, Gage JO, Emler JL, Lowrey GC et al. Postoperative radiotherapy for locally advanced colorectal cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 1996;3:431-6.

293 - Andre T

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 3;22(12):2343-51.

294 - André T

André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3109-16.

295 - Andre T

Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):3473-81.

296 - André T

André T, Louvet C, Raymond E, et al. Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin (FOLFOX) versus monthly low-dose leucovorin and 5-fluorouracil regimen in patients resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen. *Ann Oncol* 1998;9:1251-1253.

297 - Angelica M

Angelica M, Fong Y, Weber S, Gonen M, DeMatteo RP, Conlon K, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancies: a review of 401 cases. *Ann Surg Oncol* 2003;10:183-9.

298 - Aparicio T

Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al. Geriatric Factors Predict Chemotherapy Feasibility in Elderly Patients: A 2001-02 Phase III Study in First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer in Elderly Patients. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):3473-81.

299 - Araujo SE

Araujo SE, da Silva e Sousa AH Jr, de Campos FG, Habr-Gama A, Dumarco RB, Caravatto PP et al. Conventional abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Sao Paulo Med J* 2003;58(3):133-40.

300 - Arkenau HT

Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H. et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20;26(36):5953-61.

301 - Arkenau HT

Arkenau HT, Rettig K, Porschen R. Adjuvant chemotherapy in curative resected colon carcinoma: 5-fluorouracil/leucovorin versus 5-fluorouracil/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion. *Int J Colorectal Dis.* 2005 May;20(3):258-61. *Epub 2005 Mar 23.*

302 - Arora NK

Arora NK, McHorney CA. Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate? *Med Care* 1998;36(12):1303-10.

303 - Arteaga-González I

Arteaga-González I, Martín-Malagón A, Fernández EM, Arranz-Durán J, Parra-Blanco A, Nicolas-Perez D, The use of laparoscopic colorectal cancer surgery for endoscopically advanced tumors: a prospective comparative clinical study. *VChir* 2007;57(1):15-20.

304 - Aschele C

Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 10;29(27):3579-86.

305 - Askin MP

Askin MP, Wayne JD, Fiedler L, Harpaz N. Tattoo of colonic neoplasms in 113 patients with a new sterile carbon compound. *Am J Surg* 1997;174(3):339-42.

306 - Aslinia F

Aslinia F, Uradomo L, Steele A, Greenwald BD, Raufman JP. Quality assessment of colonoscopic intubation: an analysis of 1000 cases at a university hospital. *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr;101(4):721-31.

307 - Atkin W

Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. Lancet 2013 doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62186-2

308 - Audisio RA

Audisio RA, Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9:71

309 - Audisio RA

Audisio RA, Setti-Carraro P, Segala M et al. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis. Ann Surg (

310 - Azoulay D

Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous ablation. Surg 2000;231:480-6.

311 - Baas JM

Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, Morreau H, Gelderblom H. Concordance of predictive markers for EGFR inhibitors in colorectal cancer: a review. Oncologist. 2011;16(9):1239-49. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0024. Epub 2011 Jul 8.

312 - Babineau TJ

Babineau TJ, Lewis WD, Jenkins RL, et al. Role of staging laparoscopy in the treatment of hepatic malignancy. Am J Surg

313 - Bach SP

Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, Warren B, et al. A predictive model for local recurrence after resection for rectal cancer. Br J Surg. 2009 Mar;96(3):280-90. doi: 10.1002/bjs.6456.

314 - Badiani S

Badiani S, et al., TEMS as treatment for early rectal cancer: A single regional referral centre experience. Colorectal Dis

315 - Badiani

Badiani, S., et al., Organ preservation is possible: Local excision of early rectal cancer with Transanal Endoscopic Microsurgery. Colorectal Disease, 2012. 14: p. 16.

316 - Bali C

Bali C, Nousias V, Fatouros M, Stefanou D, Kappas AM. Assessment of local stage in rectal cancer using endorectal ultrasonography. Coloproctol. 2004 Nov;8 Suppl 1:s170-3.

317 - Baravelli C

Baravelli C, Krishnasamy M, Pezaro C, Scholfield P, Lotfi-Jam K, Rogers M, et al. The views of bowel cancer survivors regarding survivorship care plans and post treatment follow up. J Cancer Surviv. 2009 Jun;3(2):99-108.

318 - Barbaro B

Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging after preoperative chemotherapy and radiation therapy. Radiology 2009;250:730-9.

319 - Barbot DJ

Barbot DJ, Marks JH, Feld RI, Liu JB, Rosato FE. Improved staging of liver tumors using laparoscopic intraoperative ultrasonography. Surg 1997;64:63-7.

320 - Barendse RM

Barendse RM, Doornebosch PG, Bemelman WA, Fockens P, Dekker E, de Graaf EJ. Transanal employment of single incision laparoscopic surgery. Ann Surg, 2012Dec 256(6): 1030-3.

321 - Bartlett DL

Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL, Alexander HR. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases. Surg 2001;129:176-87.

322 - Bartlett L

Bartlett L, Sloots K, et al. Biofeedback therapy for symptoms of bowel dysfunction following surgery for colorectal cancer. Surg 2012;139:319-326

323 - Barton

Barton, JB, Langdale LA, Cummins JS, Stelzner M, Lynge DC, Mock CN et al. The utility of routine preoperative computed tomography for the management of veterans with colon cancer. *Am J Surg* 2002;183: 499-503.

324 - Ba-Ssalamah A

Ba-Ssalamah A, Heinz-Peer G, Schima W, Schibany N, Schick S, Prokesch RW et al. Detection of focal hepatic lesions with SHU 555 A-enhanced MR imaging versus biphasic helical CTAP. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:665-72.

325 - Baulieu F

Baulieu F, Bourlier P, Scotto B, Mor C, Eder V, Picon L, et al. The value of immunoscintigraphy in the detection of recurrent colorectal cancer. *Commun* 2001;22:1295-304.

326 - Bauwens S

Bauwens S, Baillon C, Distelmans W, Theuns P. The 'Distress Barometer': validation of method of combining the Distress Tolerance and Distress Complaint scale. *Psychooncology* 2009;18(5):534-42.

327 - Beart RW Jr

Beart RW Jr. Follow-up: does it work? Can we afford it? *Surg Oncol Clin N Am* 2000; 9(4):827-34.

328 - Beattie GC

Beattie GC, McAdam TK, Elliott S, Sloan JM, Irwin ST. Improvement in quality of colorectal cancer pathology reporting: a comparative study. *Colorectal Dis* 2003;5:558-62.

329 - Becker D

Becker D, Hansler JM, Strobel D, Hahn EG. Percutaneous ethanol injection and radio-frequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases - techniques and results. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:339-43.

330 - Becker GL

Becker GL, Whitlock WL, Schaefer PS, Tenholder MF. The impact of thoracic computed tomography in clinically staged colorectal cancer. *Intern Med* 1990;150:557-9.

331 - Beckurts KT

Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR. Significance of lymph node involvement at the hepatic metastases of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84:1081-4.

332 - Bedrosian I

Bedrosian I, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, Hunt KK, Ellis L, Curley SA et al. Predicting the node-negative mesorectum in locally advanced rectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:56-62.

333 - Beets-Tan RG

Beets-Tan RG, Beets GL. Local staging of rectal cancer: a review of imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011 May;33(5) Review.

334 - Beets-Tan RGH

Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al. Magnetic resonance imaging for colorectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR). *European radiology* 2013, in press

335 - Belli G

Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, Fantini C, Russolillo N, Belli A. Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience. *Surg* 2002;9:607-13.

336 - Bellomi M

Bellomi M, Rizzo S, Travaini LL, Bazzi L, Trifirò G, Zampino MG, Radice D, Paganelli G. Role of multidetector CT and MRI in the detection of local and distant recurrence of resected rectal cancer. *Radiol Med*. 2007 Aug;112(5):681-90. Epub 2007 Jul 26

337 - Belluco C

Belluco C, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R, Fornasari M, Buonadonna A, et al. Long-term outcome of patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: implications for local excision surgical strategies. *Ann Surg Oncol*. 2013

338 - Benizri EI

Benizri EI, Bereder JM, Rahili A, Bernard JL, Vanbiervliet G, Filippi J, et al. Additional colectomy after colonoscopic polypectomy: a balance between oncologic benefit and operative risk. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(11):1473-8.

339 - Ben-Josef E

Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent irinotecan in unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005 Dec 1;23(34):8739-47.

340 - Bennouna J

Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70170-0.

341 - Bentrem DJ

Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal endorectal resection. *Surg* 2005;242:472-7.

342 - Berber E

Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of Survival After Radiofrequency Thermal Ablation of Colorectal Cancer: A Retrospective Prospective Study. *J Clin Oncol* 2005;23:1358-1364.

343 - Berber E

Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2008 Nov;12(11):1967-72.

344 - Berberoglu U

Berberoglu U. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4N0M0 colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2009;56(103):1033-7.

345 - Beresford M

Beresford M, Glynn-Jones R, Richman P, Makris A, Mawdsley S, Stott D, et al. The reliability of lymph-node staging in colorectal cancer after chemoradiotherapy. *Clin Oncol* 2005;17:448-55.

346 - Berger AC

Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS et al. Colon cancer survival is associated with the number of lymph nodes examined. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8706-12.

347 - Berman JM

Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000;355:395-9.

348 - Bertolini F

Bertolini F, Malavasi N, Scarabelli L, Fiocchi F, Bagni B, Del Giovane C, et al. FOLFOX6 and bevacizumab in non-optimal colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:1079-84.

349 - Biagi JJ

Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2335-42.

350 - Bilchik AJ

Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulas GJ, Chung M, Rose DM, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation of malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch Surg* 2000;135:657-62.

351 - Bilimoria KY

Bilimoria KY, Stewart AK, Edge SB, Ko CY. Lymph node examination rate, survival rate, and quality of care in colon cancer. *JAMA* 2007;297(8):896-7.

352 - Bipat S

Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232:773-83.

353 - Bipat S

Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography, magnetic resonance imaging, and

tomography in the diagnosis of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-131.

354 - Bipat S

Bipat S, van Leeuwen MS, IJzermans JNM, Bossuyt PMM, Greve JW, Stoker J. Imaging and treatment of patients with liver metastases from colorectal cancer in the Netherlands: a survey. *Neth J Med*. 2006;64:147-51.

355 - Bipat S

Bipat S, Niekel MC, Comans EF, Nio CY, Bemelman WA, Verhoef C, Stoker J. Imaging modalities for the staging of colorectal cancer. *Med*. 2012 Jan;70(1):26-34.

356 - Birbeck KF

Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP et al. Rates of circumferential resection margin involvement and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-57.

357 - Birkenkamp-Demtroder K

Birkenkamp-Demtroder K, Olesen SH, Sørensen FB, Laurberg S, Laiho P, Aaltonen LA, et al. Differential gene expression profiles in the sigmoid and rectosigmoid. *Gut* 2005;54:374-84.

358 - Blanchard CG

Blanchard CG, Labrecque MS, Ruckdeschel JC, Blanchard EB. Information and decision-making preferences of hospital inpatients. *Med* 1988;27:1139-45.

359 - Blazeby JM

Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, Fayers P, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1384-94.

360 - Bleeker WA

Bleeker WA, Mulder NH, Hermans J, Otter R, Plukker JT. Value and cost of follow-up after adjuvant treatment of patients with colorectal cancer. *Surg* 2001; 88(1), 101-6.

361 - Bleicher RJ

Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2003;10:52-8.

362 - Blomgren H

Blomgren H, Lax I, Göranson H, Kraepelien T. Radiosurgery for Tumors in the Body: Clinical Experience Using a New System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;1(1):63-74.

363 - Blomgren H

Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using stereotactic radiosurgery: clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34(6):861-70.

364 - Blumberg D

Blumberg D, Paty PB, Guillem JG, Picon AI, Minsky BD, Wong WD, et al. All patients with small intramural rectal cancer have lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum* 1999;42:881-5.

365 - Blumberg D

Blumberg D, Paty PB, Picon AI, Guillem JG, Klimstra DS, Minsky BD, et al. Stage I rectal cancer: identification of high-risk patients. *Dis Colon Rectum* 1998;186:574-9.

366 - Boer AG de

Boer AG de, Genovesi PI, Sprangers MA, Sandick JW van, Obertop H, Lanschot JJ van. Quality of life in long-term survival after oesophagectomy for oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:1716-21.

367 - Bokemeyer C

Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status in first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1535-46. doi: 10.1093/annonc/mdr111.

368 - Boland CR

Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde

National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development and determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998 Nov 15;58(22):5248-57

369 - Bonjer HJ

Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, Sargent DJ, Lacy Am Castells A et al. The Trans Atlantic Laparoscopically-Assisted versus Open Group. Laparoscopically assisted versus open colectomy for colon cancer - a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;Mar 142(3):307-14.

370 - Borgelt BB

Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 May;7(5):587-91.

371 - Borie F

Borie F, Combescure C, Daures JP, Tretarre B, Millat B. Cost-effectiveness of two follow-up strategies for curative resection of colorectal cancer: a comparative study using a Markov model. *World J Surg* 2004a;28(6):563-9.

372 - Borie F

Borie F, Daures JP, Millat B, Tretarre B. Cost and effectiveness of follow-up examinations in patients with colorectal cancer: a population-based study. *J Gastrointest Surg* 2004b;8[5]:552-8.

373 - Borne HW van den

Borne HW van den, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Assen: Van Gorcum, 1985.

374 - Borschitz T

Borschitz T, Heintz A, Junginger T. The influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised colorectal cancer (local excision (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation. *Dis Colon Rectum.* 2006 Oct;49(10):1414-20.

375 - Bosker RJ

Bosker RJ, Eddes EH, Ter Borg F, Ledebouer M, Jaspers MM, Eeftinck Schattenkerk M. The use of a self-expanding stent for the treatment of obstructive colorectal carcinoma. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:21-1163.

376 - Bosset JF

Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, et al; EORTC Radiotherapy Group. Preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 2004;40:219-24.

377 - Bosset JF

Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620-7.

378 - Bosset JF

Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:1114-23.

379 - Boulis-Wassif S

Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buyse M, Duez N. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1984; 53: 1811-8.

380 - Bouzourene H

Bouzourene H, Bosman FT, Matter M, Coucke P. Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Hum Pathol* 2003;34:541-8.

381 - Bouzourene H

Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting outcome in locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2002;94:1121-30.

382 - Bowles CJA

Bowles CJA, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williamns CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the United Kingdom: are patients adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut.* 2004;53:277-83.

383 - Box B

Box B, Lindsey I, Wheeler JM, Warren BF, Cunningham C, George BD, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: impact on recurrence, and overall survival in nonanemic patients. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1153-60.

384 - Boykin KN

Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, et al. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;65:1183-5.

385 - Bozzetti F

Bozzetti F, Mariani L, Miceli R, Montalto F, Baratti D, Andreola S. Impact of distal clearance margin on oncologic outcome in rectal cancer. *Tumori* 1997;83:907-11.

386 - Brancatisano R

Brancatisano R, Isla A, Habib N. Is radical hepatic surgery safe? *Am J Surg* 1998;175:161-3.

387 - Brand MI

Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, Millikan KW. Liver resection for colorectal cancer: liver metastases in the aged. *Am J Surg* 1998;175:161-3.

388 - Branston LK

Branston LK, Greening S, Newcombe RG, Daoud R, Abraham JM, Wood F, et al. The implementation of guidelines and the completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a randomised controlled trial in pathology. *Eur J Cancer* 2006;42:111-18.

389 - Breukink SO

Breukink SO, Grond AJ, Pierie JP, Hoff C, Wiggers T, Meijerink WJ. Laparoscopic vs open total mesorectal excision for rectal cancer: mesorectum's macroscopic quality. *Surg Endosc* 2005;19:307-10.

390 - Breukink SO

Breukink SO, Pierie JP, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer; a systematic review. *Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005200.

391 - Brienza S

Brienza S, Bensmaine M, Soulie P, Louvet C, Gamelin E, François E, et al. Oxaliplatin added to 5-fluorouracil-based therapy for rectal cancer in 5-FU pretreated patients with advanced colorectal carcinoma: results from the European compassionate-use program. *J Clin Oncol* 2006;24:111-18.

392 - Brown G

Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node metastases: use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003 May; 227(2):371-7

393 - Bruinvels DJ

Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with rectal cancer. *Ann Surg* 1994;219:174-82.

394 - Brush J

Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography in pre-operative staging of colorectal cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9:1-100.

395 - Buie WD

Buie WD, Attard JA. Follow-up recommendations for colon cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18:3:232-43.

396 - Bujko K

Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol* 2010;21:1743-50.

397 - Bujko K

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:111-18.

398 - Bujko K

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudielko M, et al. Sphincter preservation for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Br J Surg* 2006;93:111-18.

2004;72:15-24.

399 - [Bujko K](#)

Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012 Mar;19(3):801-8. doi: 10.1245/s10434-011-2035-2. Epub 2011 A

400 - [Bujko K](#)

Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):801-8.

401 - [Bull AD](#)

Bull AD, Biffin AH, Mella J, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ, et al. Colorectal cancer pathology reporting: a regional study. *J Clin Pathol* 1997;50:138-42.

402 - [Bullard KM](#)

Bullard KM, Trudel JL, Baxter NN, Rothenberger DA. Primary perineal wound closure after preoperative radiotherapy and high incidence of wound failure. *Dis Colon Rectum*. 2005 Mar;48(3):438-43.

403 - [Burton TP](#)

Burton TP, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery: systematic review of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jan;56(1):126-34. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825fe927.

404 - [Butte JM](#)

Butte JM, Tang P, Gonen M, Shia J, Schattner M, Nash GM, et al. Rate of residual disease after complete endoscopic polypectomy. [Erratum appears in *Dis Colon Rectum*. 2012 Apr;55(4):498 Note: Nash, Garret M [corrected to Nash, Garrett M].] *Dis Colon Rectum*. 2012 Feb

405 - [Buyse M](#)

Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line therapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 356:373-8.

406 - [Cady B](#)

Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastases: an improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998;227:566-71.

407 - [Cafiero F](#)

Cafiero F, Gipponi M, Lionetto R. Randomised clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. sequential postoperative RT in patients with stage II-III resectable rectal cancer: a final report. *J Surg Oncol* 2003; 83:140-6.

408 - [Cafiero F](#)

Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, Bertoglio S, Lionetto R. Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant RT plus 5-FU and levamisole in patients with TNM stage II-III resectable rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000;75:80-8.

409 - [Cairns SR](#)

Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010 May;59(5):666-89.

410 - [Callender GG](#)

Callender GG, Das P, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Crane CH, Krishnan S, et al. Local excision after preoperative radiotherapy: equivalent outcome to total mesorectal excision in selected patients with T3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2)

411 - [Camilleri-Brennan J](#)

Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Prospective analyses of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* Dec;88(12):1617-22.

412 - [Camma C](#)

Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg* 2000;284:1008-15.

413 - [Caplin S](#)

Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, lymph node involvement is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.

414 - Carlsen E

Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, et al. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:103-11.

415 - Carmichael J

Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil, fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:361-7.

416 - Carter R

Carter R, Hemingway D, Cooke TG, Pickard R, Poon FW, McKillop JA, et al. A prospective study of six methods for detection of colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:27-30.

417 - Cassileth BR

Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:103-11.

418 - Castells A

Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, García-Valdecasas JC, et al. Value of postoperative surveillance after curative resection of colorectal cancer: results of a cohort study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:714-23.

419 - Chan AK

Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival in patients with fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:665-77.

420 - Chan K

Chan K, Welch S, Walker-Dilks C, Raifu A, Ontario provincial Gastrointestinal Disease Site Group. Evidence-based guidelines for the use of positron emission tomography imaging in colorectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012 May;24(4):232-49.

421 - Chang AE

Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Cullane M, Steinberg SM. A prospective randomised trial of resection versus 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987;206:685-93.

422 - Chang DT

Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer: a phase II study. *Cancer* 2011 Sep 1;117(17):4060-9.

423 - Chaparro M

Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, Cantero J, Maté J. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion*. 2009;80(1):1-17. doi: 10.1159/000215387. Epub 2009 May 20.

424 - Charles C

Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Med Decis Making* 1999;19:651-61.

425 - Cheeseman SL

Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, Wilson G, Dent JT, Richards FJ, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, leucovorin and irinotecan in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002 Aug 12;87(4):393-9.

426 - Chen YY

Chen YY, Liu ZH, Zhu K, Shi PD, Yin L. Transanal Endoscopic Microsurgery versus Laparoscopic Lower Anterior Resection for Rectal Cancers. *Hepatogastroenterology*. 2013 Jun;60(124):727-32.

427 - Cheung HY

Cheung HY, Chung CC, Tsang WW, Wong JC, Yau KK, Li MK. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery for left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2009 Dec;144(12):1127-32. doi: 10.1001/archsurg.2009.411.

428 - Chibaudel B

Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in patients with colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-33.

429 - Cho YB

Cho YB, Lee WY, Yun HR, Lee WS, Yun SH, Chun HK. Tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. *World J Surg* 2007 May 30.

430 - Chong A

Chong A, Shah JN, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Ginsberg GG et al. Diagnostic yield of barium enema examination. *Radiology* 2002; 223(3):620-4.

431 - Christoforidis D

Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, Mellgren AF, Madoff RD, Finne CO. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional surgery for patients with early rectal cancer. *Ann Surg*. 2009 May;249(5):776-82. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a3e54b.

432 - Christophi C

Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer treated with percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg* 2004; 28:987-94.

433 - Chua SC

Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y, Bomanji JB, Ell PJ. The impact of 18F-FDG PET/CT in colorectal cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):1906-14. Epub 2007 Aug 23.

434 - Chun YS

Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of computed tomographic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(24):2635-42. doi: 10.1001/jama.2009.1755.

435 - Cianchi F

Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor spread: minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg* 2002;26:384-9.

436 - Cirocchi R

Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6:CD006317.

437 - Civalleri D

Civalleri D, Pector J, Hakansson L, Arnaud JP, Duez N, Buyse M. Treatment of patients with unresectable liver metastases by chemo-occlusion with degradable microspheres. *Br J Surg* 1994;81:1338-41.

438 - Clavien PA

Clavien PA, Selzner N, Morse M, Selzner M, Paulson E. Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases by intra-arterial chemotherapy. *Surgery* 2002;131:433-42

439 - COST

Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. COST 2004 - A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050-9.

440 - Cocconi G

Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, Van Hazel G, et al. Open, randomized, multicenter trial of fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16 2943-52.

441 - Coenegrachts K

Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J., et al. Comparison of MRI (including SS SE) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. *Eur Radiol*. 2009 Feb;19(2):370-9. doi: 10.1007/s00330-008-1000-0.

442 - Collette L

Collette L, Bosset JF, Den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer: radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the EORTC-NCIC. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-86

443 - CCCSGJ

Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan. Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1995;25:91-103.

444 - CCCG

Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients. *2001 Oct 20;358(9290):1291-304.*

445 - CCCG

Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *2000;321(7260):531-5.*

446 - Comella P

Comella P, Massidda B, Farris A. Oxaliplatin vs irinotecan plus leucovorin/bolus as first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Medical Oncology Annual Meeting, 2004; conference presentation.*

447 - Compton CC

Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: a consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.

448 - Compton CC

Compton CC. Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res.* 2007 Nov 15;13(22 Pt 2):6862s-7s.

449 - Conaghan PJ

Conaghan PJ, Maxwell-Armstrong CA, Garrioch MV, Hong L, Acheson AG. Leaving a mark: the frequency and accuracy of marking colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2011;13: 1184-7.

450 - COST

COST 2004 - Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050-9.

451 - Cotton PB

Cotton PB, Connor P, McGee D, Jowell P, Nickl N, Schutz S et al. Colonoscopy: practice variation among 69 hospital-based endoscopy units. *Endosc* 2003;57:352-7.

452 - Croner RS

Croner RS, Merkl S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2012 Aug;52(8):1381-6. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181ab580b.

453 - Cserni G

Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed in T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002;81:63-9.

454 - Cukier M

Cukier M, Smith AJ, Milot L, Chu W, Chung H, Fenech D et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for adherent colon cancer: a single institution experience. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Aug;38(8):677-82. doi: 10.1016/j.ejso.2012.05.011.

455 - Cunningham D

Cunningham D, Glimelius B. A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who had failed 5-fluorouracil therapy. V301 Study Group. *Seminars in Oncology* 1999;26:6-12.

456 - Cunningham D

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;351:337-45.

457 - Cunningham D

Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1029-38.

458 - Cunningham D

Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-1418.

459 - Cunningham D

Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, Oliver I, Van Cutsem E, Svensson C et al. Final results of a randomised trial comparing 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Tomudex Colorectal Cancer Study Group. Annals of Oncology* 2000;11(11):1062-6.

460 - Curet MJ

Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE, Josloff RK, Zucker KA. Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma: a randomized trial of outcome. *Surg Endosc* 2000;14(11):1062-6.

461 - Curley SA

Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and recurrent colorectal liver metastases: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-8.

462 - Curvo-Semedo L

Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, Thywissen T, Mehsen RT, Lammering G, et al. Rectal cancer: assessment of preoperative combined radiation therapy with chemotherapy--conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR. *Radiotherapy and Oncology* 2011 Sep;260(3):734-43. doi: 10.1148/radiol.11102467. Epub 2011 Jun 14.

463 - da Luz Moreira A

da Luz Moreira A, Kiran RP, Kirat HT, Remzi FH, Geisler DP, Church JM, et al. Laparoscopic versus open colectomy for colorectal cancer: Anesthesiology (ASA) classifications 3 and 4: the minimally invasive approach is associated with significantly quicker recovery. *Surg Endosc*. 2010 Jun;24(6):1280-6. doi: 10.1007/s00464-009-0761-3. Epub 2009 Dec 24.

464 - Dafnis G

Dafnis G, Granath F, Pahlman L, Ekblom A, Blomqvist P. Patient factors influencing the completion rate in colonoscopy. *Endoscopy* 2009;41(10):1253-6.

465 - Dahabreh IJ

Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011;154:37-49

466 - Dahlberg M

Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998 May;41(5):543-9.

467 - Dalibard F

Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative irradiation in esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680-6.

468 - D'Angelica M

D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG, Cohen AM, Blumgart LH, Fong Y. Ninety-six five-year survivors after liver resection for colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 1997;185:554-9.

469 - Daniels IR

Daniels IR, Strassburg J, Moran BJ. The need for future surgical low rectal cancer studies. *Colorectal Dis* 2006; 8 Suppl 2:1-2.

470 - Davila RE

Davila RE, Rajan E, Adler D, Hirota WK, Jacobson BC, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2005 Jan;61(1):1-7.

471 - Dawson LA

Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, et al. Escalated focal liver radiation and fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(11):2210-8.

472 - de Baere T

de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of resectability in colorectal liver metastases. *Hepatology* 1996;24:1386-91.

473 - De Graaf EJ

De Graaf EJ, Doornebosch PG, Tollenaar RA, Meershoek-Klein Kranenburg E, de Boer AC, Bekkering FC, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Dec;35(10):1016-23. doi: 10.1016/j.ejso.2009.05.001. Epub 2009 May 31.

474 - de Graaf EJR

de Graaf EJR, Doornebosch PG, Stassen LP, Debets JM, Tetteroo GW, Hop WC. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Dec;35(10):1016-23. doi: 10.1016/j.ejso.2009.05.001. Epub 2009 May 31.

475 - De Gramont A

De Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of colorectal cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol*. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings (Supplement), 2005:3501.

476 - De Gramont A

De Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:3224-9.

477 - De Gramont A

De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:2938-47.

478 - De Gramont A

De Gramont A, Hubbard J, Shi Q, O'Connell MJ, Buyse M, Benedetti J, et al. Association between disease-free survival and time to recurrence after prolonged follow-up in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Supplement), 2009:3501. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1407. Epub 2009 Dec 14.

479 - De Gramont A

De Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1225-33. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70161-2. Epub 2012 Nov 16.

480 - de Miguel M

de Miguel M, Oteiza F, Ciga MA, Armendáriz P, Marzo J, Ortiz H. Sacral nerve stimulation for the treatment of faecal incontinence after resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010 13(1): 72-7.

481 - De Roock W

De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncology* 2010;11:725-32.

482 - De Roock W

De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, Lamba S, et al. Association of KRAS p.G135V mutation with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncology* 2010;11:725-32. doi: 10.1016/j.lancet.2010.10.011. Epub 2010 Oct 27.

483 - De Sousa E Melo F

De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, Fessler E, Trinh A, de Rooij LP, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by serrated precursor lesions. *Nat Med*. 2013 May;19(5):614-8. doi: 10.1038/nm.3174. Epub 2013 Apr 14.

484 - De Vargas Macciucca M

De Vargas Macciucca M, Manganaro L, Ballesio L, Ricci F, Casale A et al. Preoperative locoregional staging of rectal cancer with endorectal ultrasound and Multislice CT. Personal experience. *Radiol Med (Torino)* 2004 Apr;107(4):344-55.

485 - De Vries MR

De Vries MR, Rinkes IH, van de Velde CJ, Wiggers T, Tollenaar RA, Kuppen PJ, et al. Isolated hepatic perfusion with melphalan: experimental studies in pigs and phase I data from humans. *Recent Results Cancer Res* 1998;147:107-19.

486 - De Zwart I

De Zwart I, Griffioen G, Shaw MP, Lamers CB, de Roos A. Barium enema and endoscopy for the detection of colorectal polyps: a retrospective study on complications and its determinants. *Clin Radiol* 2001;56:401-9.

487 - Decadt B

Decadt B, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *Lancet Oncol* 2004;5:550-60.

488 - Degner LF

Degner LF, Sloan JA. Decision making during serious illness: what role do patients really want to play? *J Clin Epidemiol* 2004;57:103-11.

489 - Del Frate C

Del Frate C, Bazzocchi M, Morteale KJ, Zuiani C, Londero V, Como G, et al. Detection of liver metastases: comparison of dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. *Radiology* 2002;225:766-72.

490 - Delbeke D

Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK Jr et al. Staging recurrent metastatic colorectal cancer. *Am J Surg* 1997;38:1196-1201.

491 - DeMatteo RP

DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to segmentectomy for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2000;4:178-184.

492 - den Dulk M

den Dulk M, Smit M, Peeters KC, Kranenburg EM, Rutten HJ, Wiggers T, Putter H, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial. *Lancet Oncol*. 2007 Apr;8(4):297-303.

493 - den Dulk M

den Dulk M, van de Velde CJ. Considerations and restrictions for non-operative treatment of rectal cancer in selected patients. *Int J Colorectal Dis* 2007 Jul;8(7):570-1.

494 - Denis B

Denis B, Weiss AM, Peter A, Bottlaender J, Chiappa P. Quality assurance and gastrointestinal endoscopy: an audit of 1000 procedures. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:1245-55.

495 - Des Guetz G

Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer improve survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010 Apr;46(6):1049-55.

496 - Des Guetz G

Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the prognosis of colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(10):1890-6.

497 - Des Guetz G

Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007046. doi: 10.1002/14651858.CD007046.pub2.

498 - De-Salvo GL

De-Salvo GL, Gava C, Pucciarelli S, Lise M. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: a meta-analysis. *Database Syst Rev* 2004 [2], CD002101

499 - Desnoo L

Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have had a stoma. *Cancer Care (Engl)*. 2006 Jul;15(3):244-51.

500 - Detmar SB

Detmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH. How are you feeling? Who wants to know? Patients' preferences for discussing health-related quality-of-life issues. *J Clin Oncol* 2000;18:3295-301.

501 - Detmar SB

Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LDV, Aaronson NK. Health-Related Quality of Life Assessments and Patient Preferences: A Randomized controlled Trial. *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):3027-34.

502 - Dewas S

Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, Fumagalli I, Kramar A, Jarraya H, et al. Prognostic factors affecting local control of hepatic metastases after stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol* 2012;7:166.

503 - Di Gregorio C

Di Gregorio C, Bonetti LR, de Gaetani C, Pedroni M, Kaleci S, Ponz de Leon M. Clinical outcome of low- and high-risk of a population-based study and meta-analysis of the available literature. *Intern Emerg Med*. 2012 Mar 27.

504 - Díaz-Rubio E

Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012;17:1033-41.

505 - Dick EA

Dick EA, Joarder R, de Jode M, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Foster GR, et al. MR-guided laser thermal ablation of liver tumours. *Clin Radiol* 2003; 58:112-20.

506 - Dick EA

Dick EA, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Gedroyc WM. Ablative therapy for liver tumours. *Gut* 2002;50:733-9.

507 - Diez M

Diez M, Ramos P, Medrano MJ, Muguerza JM, Villeta R, Lozano O, et al. Preoperatively irradiated rectal carcinoma: A study of the response and predictive value of proliferating cell nuclear antigen immunostaining. *Oncology* 2003;64:213-9.

508 - Dinkel E

Dinkel E, Mundinger A, Schopp D, Grosser G, Hauenstein KH. Diagnostic imaging in metastatic lung disease. *Lung* 1999;107:103-11.

509 - Dixon AR

Dixon AR, Maxwell WA, Thornton Holmes J. Carcinoma of the rectum: a 10 year experience. *Br J Surg* 1991;78:308-11.

510 - Dixon E

Dixon E, Vollmer CM, Jr., Bathe OF, Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. *Am Surg* 1997;63:103-6.

511 - Donckier V

Donckier V, Van Laethem JL, Goldman S, Van Gansbeke D, Feron P, Ickx B, Wikler D, Gelin M. F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT: a tool for early recognition of incomplete tumor destruction after radiofrequency ablation for liver metastases. *J Surg Oncol* 2007;97:103-7.

512 - Douillard J

Douillard J, Cunningham D, Roth A, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for colorectal cancer: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.

513 - Douillard JY

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.

514 - Douillard JY

Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur, fluorouracil, and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3605-12.

515 - Douillard JY

Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer: a phase III placebo-controlled study in metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2013;369:1023-34.

516 - Douillard JY

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860. Epub 2010 Oct 26.

517 - Dresen RC

Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, Engelen SM, Lahaye MJ, Vliegen RF, de Bruijne AP et al. Locally advanced rectal cancer: neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectum? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:103-11.

518 - Dube S

Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. Dis Colon Rectum 2008;51(4):379-84; discussion 384.

519 - Ducreux M

Ducreux M, Adenis A, Pignon JP et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with colorectal cancer: Final results from a randomised phase ii study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). Eur J Cancer 2013;Jan 24 Epub ahead of print

520 - Duek SD

Duek SD, Issa N, Hershko DD, Krausz MM. Outcome of transanal endoscopic microsurgery and adjuvant radiotherapy for colorectal cancer. Dis Colon Rectum, 2008 51(4): 379-84; discussion 384.

521 - Duncan JR

Duncan JR, Hicks ME, Cai SR, Brunt EM, Ponder KP. Embolization of portal vein branches induces hepatocyte replication and hepatic gene therapy. Radiology 1999;210:467-477.

522 - Elias D

Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: a study of the impact of the surgical margin. Eur J Surg Oncol 1998;24:174-9.

523 - Elias D

Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser P. Results of 136 curative hepatectomies with a safe margin for colorectal metastases. J Surg Oncol 1998; 69:88-93.

524 - Elias D

Elias D, de Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization, the growth of colorectal metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. Br J Surg 1999; 86:784-8.

525 - Elias D

Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal metastases. J Surg 2003;90:567-74.

526 - Emami B

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 May 15;21(1):109-22.

527 - Endreseeth BH

Endreseeth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A, et al. Transanal excision vs. major surgery for colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48:1380-8.

528 - Erce C

Erce C, Parks RW. Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. Br J Surg 2003; 90:272-289.

529 - EBRO

Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroepleden, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

530 - Facey F

Facey F, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging for colorectal cancer. Technol Assess 2007;11(44):iii-85.

531 - Falcone A

Falcone A, Cremolini C, Masi G, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab versus FOLFIRI/bevacizumab as first-line treatment in colorectal cancer patients: results of the phase III TRIBE trial by GONO group. Proc ASCO 2013;abstract [\[link\]](#)

532 - Falk PM

Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Boman BM, Christensen MA, et al. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1994;37(2):153-6.

533 - Feingold DL

Feingold DL, Addona T, Forde KA, Arnell TD, Carter JJ, Huang EH et al. Safety and reliability of tattooing colorectal neoplasia. Dis Colon Rectum 2008;51(4):379-84; discussion 384.

resection. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(5):543-6.

534 - Figer A

Figer A, Perez-Staub N, Carola E, Tournigand C, Lledo G, Flesch M, et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer* 2007;110:2666-71.

535 - Figueras J

Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88:980-5.

536 - Figueredo A

Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review of the evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3395-401.

537 - Figueredo A

Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;16;(3):CD005390.

538 - Figueredo A

Figueredo A, Fine S, Maroun J, Walker-Dilks C, Wong S, and members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Colon Cancer Following Complete Resection. Practice Guideline Report 2-2. December 2000 Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care.

539 - Figueredo A

Figueredo A, Germond C, Maroun J, Browman G, Walker-Dilks C, Wong S, and members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Stage II Colon Cancer Following Complete Resection. Practice Guideline Report 2-1. December 2000 Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care.

540 - Figueredo A

Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Program in Evidence-based Care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline report. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3395-401.

541 - Figueredo A

Figueredo A, Zuraw L, Wong RK, Agboola O, Rumble RB, Tandan V. The use of preoperative radiotherapy in the management of resectable rectal cancer: a practice guideline. *BMC Med* 2003;1:1-14.

542 - Filippone A

Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, Marinelli T, Genovesi D, Bonomo L. Preoperative T and N staging of colorectal cancer with multi-detector row CT colonography: initial experience. *Radiology* 2004;231:83-90.

543 - Fiori E

Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, Bononi M, Volpino P, Schillaci A, Cavallaro A, Cangemi V. Palliative management of colorectal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res.* 2004 Jan-Feb;24(1):21-6.

544 - Fisher B

Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham D, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for colon cancer: results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.

545 - Fitzgerald-Smith AM

Fitzgerald-Smith AM, Srivastava P, Hershman MJ. The role of the nurse in colorectal cancer follow up. *Hosp Med.* 2000;62(12):743-7.

546 - Foley EF

Foley EF, Kolecki RV, Schirmer BD. The accuracy of laparoscopic ultrasound in the detection of colorectal cancer liver metastases. *Surg Endosc* 1998;12:262-4.

547 - Folkesson J

Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long-term survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-50.

548 - Folprecht G

Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di-Costanzo F, Wils J, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol.* 2004;15[9]:1330-8.

549 - Folprecht G

Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):980-9.

550 - Fong Y

Fong Y, Blumgart LH, Cohen A, Fortner J, Brennan MF. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 1999;230:309-18.

551 - Fong Y

Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15:938-46.

552 - Fong Y

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for colorectal metastases: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-18.

553 - Fountzilas G

Fountzilas G, Zisiadis A, Dafni U, Konstantaras C, Hatzitheoharis G, Liaros A, et al. Postoperative radiation and concurrent chemotherapy with fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with high-risk rectal cancer: a randomized trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 1999;10:671-6.

554 - Foxtrot

Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0. Epub 2012 Sep 25.

555 - Fransén K

Fransén K, Klintonäs M, Osterström A, Dimberg J, Monstein HJ, Söderkvist P. Mutation analysis of the BRAF, ARAF and KRAS genes in colorectal adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2004;25:527-33.

556 - Frigell A

Frigell A, Ottander M, Stenbeck H, Pahlman L. Quality of life of patients treated with abdominoperineal resection or antitumor resection. *Ann Chir Gynaecol.* 1990;79(1):26-30.

557 - Frykholm GJ

Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.

558 - Fu KI

Fu KI, Fujii T, Kato S, Sano Y, Koba I, Mera K et al. A new endoscopic tattooing technique for identifying the location of colorectal cancer: a comparison with the conventional technique. *Endoscopy.* 2001;33(8):687-91.

559 - Fuchs CS

Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidine in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):689-90.

560 - Fuchs CS

Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional fluoropyrimidine in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4853-60.

561 - Fujita S

Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:100-3.

562 - Furuhata T

Furuhata T, Okita K, Tsuruma T, Hata F, Kimura Y, Katsuramaki T, et al. Efficacy of SPIO-MR imaging in the diagnosis of colorectal carcinomas. *Dig Surg* 2003; 20:321-5.

563 - Fusai G

Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg* 2003;20:321-5.

564 - Gallo TM

Gallo TM, Galatola G, Fracchia M, Delazio G, De Bei F, Pera A et al. Computed tomography colonography in routine colorectal cancer screening. *Ann Surg* 2003;237:100-6.

Hepatol. 2003;15:1323-31.

565 - Garcea G

Garcea G, Polemonivi N, O'Leary E, Lloyd TD, Dennison AR, Berry DP. Two-stage liver resection and chemotherapy for metastases. Eur J Surg Oncol 2004;30:759-764.

566 - Garcia-Aguilar J

Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution.

567 - Garufi C

Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettorre GM, Zeuli M, Campanella C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. Br J Cancer. 2010 Nov 9;103(10):1038/sj.bjc.6605940. Epub 2010 Oct 19.

568 - Gattellari M

Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. Soc Sci Med 2001;52:1865-78.

569 - Gavin PG

Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in colorectal cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. Clin Cancer Res. 2012 Dec 1;18(23):6531-40.

570 - Gavioli M

Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2005 Oct;48(10):1851-7.

571 - Gayowski TJ

Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer and pathologic risk factors. Surgery. 1994 Oct;116(4):703-10; discussion 710-1.

572 - Gelber RD

Gelber RD, Goldhirsch A, Cole BF, Wieand H, Schroeder G, Krook J, et al. A quality-adjusted time without symptoms or events score for adjuvant radiation therapy and chemotherapy for resectable rectal cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88:1039-45.

573 - Gennatas C

Gennatas C, Darfoudas C, Mouratidou D, Tsavaris N, Pouli A, Androulakis G et al. Surgical adjuvant therapy of rectal cancer with leucovorin, 5-fluorouracil and radiation therapy with or without interferon-alpha2b. Ann Oncol 2004;14:378-82.

574 - Gérard JP

Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405-Prodigie 2 randomized trial in rectal cancer. Clin Oncol. 2012 Dec 20;30(36):4558-65. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8771. Epub 2012 Dec 20.

575 - Gérard JP

Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemotherapy regimens in locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodigie 2. J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1038/sj.bjc.6605940. Epub 2010 Mar 1.

576 - Gérard JP

Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006;24:4620-5.

577 - Germond et al

Germond et al. Postoperative adjuvant radiotherapy and / or chemotherapy for resected stage II or III rectal cancer. Cancer.

578 - Gezondheidsraad

Gezondheidsraad. (2007). Nacontrole in de oncologie: Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007/10.

579 - Gezondheidsraad

Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/13).

580 - Gezondheidsraad

Gezondheidsraad. Opsporing van darmkanker in de praktijk, 2011.

581 - Giacchetti S

Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10:663-9.

582 - Giacchetti S

Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin, 5-fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18:1366-74.

583 - Giantonio BJ

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E3201. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1539-44.

584 - Gill S

Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1797-806.

585 - Gillams AR

Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004;14:2263-70.

586 - Gillams AR

Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2000;43:656-61.

587 - Gillespie L

Gillespie L, Barbaric Z, Raz S. Effect of abdominal perineal resection on genitourinary tract. *Urology*. 1985 Mar;25(3):283-6.

588 - Gillissen F

Gillissen F, Hoff C, Maessen JM, Winkens B, Teeuwen JH, von Meyenfeldt MF, Dejong CH. Structured synchronous intensive care recovery program in elective colonic surgery in 33 hospitals in the Netherlands. *World J Surg*. 2013 May;37(5):1082-93.

589 - Giorgio A

Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, De Stefano G, Perrotta A, Aloisio V, et al. Ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection of multiple liver metastases. *Radiol Med* 1998;96:238-42.

590 - Giovanni M

Giovanni M, Seitz JF. Ultrasound-Guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. *Am Surg* 1997;63:100-3.

591 - Glavassevich M

Glavassevich M, McKibon A, Thomas S. Information needs of patients who undergo surgery for head and neck cancer. *Head Neck* 2003;25:100-10.

592 - Gleisner AL

Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. Colorectal liver metastases: recurrence and survival after radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg*. 2008 Dec;143(12):1204-12.

593 - Glimelius B

Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42:476-92.

594 - Glynn-Jones R

Glynn-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete response. *Br J Surg*. 2012 Jul;99(7):897-909. doi: 10.1002/bjs.8732. Epub 2012 Apr 27.

595 - Goldberg J

Goldberg J, Kerr D, Wilmott N, McKillop JH, McArdle CS. Regional chemotherapy for colorectal liver metastases: a phase II trial of intravenous 5-fluorouracil and hepatic arterial 5FU for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1990;77:1238-40.

596 - Goldberg RM

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. A randomized controlled trial of irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209-14.

597 - Goldstein NS

Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209-16.

598 - Goldstein NS

Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of red intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228-38.

599 - Goletti O

Goletti O, Celona G, Galatioto C, Viaggi B, Lippolis PV, Pieri L, et al. Is laparoscopic sonography a reliable and sensitive cancer? A comparative study. *Surg Endosc*. 1998 Oct;12(10):1236-41.

600 - Goodman KA

Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Oct 1;78(2):486-93.

601 - Guillou PJ

Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; MRC CLASICC trial group. Short versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised 14-20;365(9472):1718-26

602 - Govindarajan A

Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, Rabeneck L, Smiths AJ, Law CH. Population-based assessment of the surgical management of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1474-81.

603 - Govindarajan A

Govindarajan A, Fraser N, Cranford V, Wirtzfeld D, Gallinger S, Law CH et al. Predictors of multivisceral resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul;15(7):1923-30. doi: 10.1245/s10434-008-9930-1. Epub 2008 May 13.

604 - Graham RA

Graham RA, Garnsey L, Jessup JM. Local excision of rectal carcinoma. *Am J Surg* 1990; 160:306-12.

605 - Graupe F

Graupe F, Schwenk W, Bracht B, Kroner-Herwig B, Stock W. Die psychische Belastung von Patienten in der Tumornachsorge bei colorectaler Carcinome. [Psychological stress on patients in tumor after-care after R0 resection of colorectal carcinoma]. *Dis Colon Rectum* 2008 51(8):1185-91; discussion 1191-4.

606 - Gray B

Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy versus treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. 2001 Dec;12(12):1711-20.

607 - Greenberg JA

Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE 2nd, Steele GD Jr, Mayer R, Bleday R. Local excision of distal rectal cancer: an analysis of the group B 8984. *Dis Colon Rectum*, 2008 51(8):1185-91; discussion 1191-4.

608 - Grossmann EM

Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with oxaliplatin. *Surg Oncol* 2004; 13[2-3], 119-24.

609 - Grothey A

Grothey A, Deschler B, Kroening H. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 5-fluorouracil (5-FU)/ oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; Abstract: 512.

610 - Grothey A

Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the combination of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1209-14.

611 - Grothey A

Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9441-2.

612 - Grothey A

Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9866):1303-13. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22.

613 - Gruenberger B

Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and fluorouracil as first-line therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 10;26(11):1830-5. doi: 10.1200/JCO.2007.12.1830. Epub 2008 Mar 17.

614 - Gruenberger T

Gruenberger T, Arnold D, Rubbia-Brandt L. Pathologic response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with colorectal cancer: its correlation with survival. *Surg Oncol*. 2012 Dec;21(4):309-15. doi: 10.1016/j.suronc.2012.07.003. Epub 2012 Aug 9.

615 - Guerrieri M

Guerrieri M, Baldarelli M, Organetti L, Grillo Ruggeri F, Mantello G, Bartolacci S, et al. Transanal endoscopic microsurgery for patients with distal rectal cancer: 15 years experience. *Surg Endosc*. 2008;22(9):2030-5.

616 - Guillem JG

Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Moore HG, Mazumdar M, Bernard B et al. Clinical examination following preoperative colonoscopy is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3475-9.

617 - Guillem JG

Guillem JG, Moore HG, Paty PB, Cohen AM, Wong WD. Adequacy of distal resection margin following preoperative colonoscopy in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:824.

618 - Guillou PJ

Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne D, Smith AM et al. Classic 2005. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:471-9.

619 - Gumus M

Gumus M, Yumuk PF, Atalay G, Aliustaoglu M, Macunluoglu B, Dane F et al. What is the optimal number of lymph nodes to examine in colorectal cancer surgery? *Tumori* 2005;91:168-72.

620 - Gunderson LL

Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on the AJCC 7th edition. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):264-71. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0952. Epub 2009 Nov 30.

621 - Gunderson LL

Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R et al. Locally advanced primary colorectal cancer: the impact of external beam irradiation ± 5-FU. *Int J radiation oncology Biol Phys* 1997;37:601-614.

622 - Gupta AK

Gupta AK, Melton LJ, 3rd, Petersen GM, Timmons LJ, Vege SS, Harmsen WS, et al. Changing trends in the incidence of colorectal cancer: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;3(2):150-8.

623 - Gupta AK

Gupta AK, Brenner DE, Turgeon DK. Early detection of colon cancer: new tests on the horizon. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(4):203-12.

624 - Guren MG

Guren MG, Eriksen MT, Wiig JN, Carlsen E, Nesbakken A, Sigurdsson HK et al. Norwegian Rectal Cancer Group. Quality of life following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Sep;31(7):735-42.

625 - Habr-Gama A

Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for non-metastatic rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2006 Dec;10(10):1319-28; discussion 1328-30.

626 - Hack TF

Hack TF, Degner LF, Parker PA. The communication goals and needs of cancer patients: a review. *Psychooncology* 2006;15:9-19.

627 - Hack TF

Hack TF, Degner LF, Watson P, Sinha L. Do patients benefit from participating in medical decision making? Longitudinal study of cancer patients. *Psychooncology* 2006;15:9-19.

628 - Hafstrom LR

Hafstrom LR, Holmberg SB, Naredi PL, Lindner PG, Bengtsson A, Tidebrant G, et al. Isolated hyperthermic liver perfusion for the treatment of colorectal liver metastases: a phase II study. *Surg Oncol* 1994;3:103-8.

629 - Hagenthau P

Hagenthau P, Wagner HJ, Stinner B, Klose KJ. Die Wertigkeit der Kolondoppelkontrastuntersuchung bei unzureichender Kontrastmitteldarstellung. *Radiologe* 1995;35(5):356-60.

630 - Hagmuller E

Hagmuller E, Hartung G, Sturm J, Diezler P, Queisser W. [Adjuvant radiochemotherapy with 5-FU and folinic acid in colorectal carcinoma: an interim analysis]. [German]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie - Supplement - Kongressband 1998*;115:115-116.

631 - Hagspiel KD

Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic contrast-enhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995;196:471-476.

632 - Hahnloser D

Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, Ping J, Nivatvongs S. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Mar;48(3):429-37.

633 - Haider MA

Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC, et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 2 cm) colorectal lesions: is thin collimation better? *Radiology* 2002;225:137-142. < /A >

634 - Hall NR

Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision for colorectal cancer: predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 1998;41:979-83.

635 - Haller DG

Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, Cunningham D, Van Cutsem E, Hoff PM, et al. Potential regional differences for the toxicity of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2118-23. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2090.

636 - Haller DG

Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab in patients with high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8671-8.

637 - Haller DG

Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 trial. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(17):2215-22. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1249.

638 - Haller DG

Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine, irinotecan, and fluorouracil with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465-71. doi: 10.1200/JCO.2010.33.2090.

639 - Halligan S

Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, et al. CT colonography in the detection of colorectal cancer: a systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005;237(3):893-904.

640 - Halligan S

Halligan S, Lilford RJ, Wardle J, Morton D, Rogers P, Wooldrage K, et al. Design of a multicentre randomized trial to evaluate the use of colonoscopy or barium enema for diagnosis of colonic cancer in older symptomatic patients: the SIGGAR study. *Trials*. 2009;10:107. doi: 10.1186/1745-6215-10-107.

641 - Halligan S

Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013 Feb 13. doi:pii: S0140-6736(12)62124-2

642 - Hamaker ME

Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The value of geriatric assessments in predicting mortality in older patients with cancer. *Oncologist* 2012;17:1439-49

643 - Han JG

Han JG, Wang ZJ, Wei GH, Gao ZG, Yang Y, Zhao BC. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominal advanced lower rectal cancer. *Am J Surg* 2012 Sep;204(3):274-82

644 - Hanna NN

Hanna NN, Onukwugha E, Choti MA, Davidoff AJ, Zuckerman IH, Hsu VD, et al. Comparative analysis of various prognostic chemotherapy and survival among stage III colon cancer patients over 65 years: an analysis using surveillance, epidemiology (SEER)-Medicare data. *Colorectal Dis*. 2012 Jan;14(1):48-55.

645 - Harewood GC

Harewood GC. Relationship of colonoscopy completion rates and endoscopist features. *Dig Dis Sci* 2005;50:47-51.

646 - Hariharan D

Hariharan D, Constantinides V, Kocher HM, Tekkis PP. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative resectable colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Am J Surg*. 2012 Jul;204(1):84-92.

647 - Harmantas A

Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 78:1639-45.

648 - Harris JE

Harris JE, Ryan L, Hoover HC Jr, Stuart RK, Oken MM, Benson AB 3rd, et al. Adjuvant active specific immunotherapy with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5283. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):14

649 - Harrison JC

Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, VanderZwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colorectal cancer: a multivariate analysis. *Hum Pathol* 1995;26:31-8.

650 - Harten WH van

Harten WH van, Noort O van, Warmerdam R, Hendricks H, Seidel E. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1998;21:247-57.

651 - Hartley JE

Hartley JE, Kumar H, Drew PJ, Heer K, Avery GR, Duthie GS, et al. Laparoscopic ultrasound for the detection of hepatic metastases in colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43:320-4.

652 - Hartmann D

Hartmann D, Bassler B, Schilling D, Pfeiffer B, Jakobs R, Eickhoff A, et al. Incomplete conventional colonoscopy: magnetic resonance evaluation of the proximal colon. *Endoscopy* 2005;37(9):816-20.

653 - Hasegawa H

Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M, Yamamoto S, Kitajima M. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colorectal cancer. *Surg Endosc* 2003;17(4):636-40.

654 - Hassan C

Hassan C, Zullo A, Risio M, Rossini FP, Morini S. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyps. *Diseases of the colon and rectum*. 2005 Aug;48(8):1588-96.

655 - Hatfield P

Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, Cooper R, Melcher A, Crellin A, et al. Short-course radiotherapy, with elective resection, for unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol*. 2009 Aug;92(2):10.1016/j.radonc.2009.04.007. Epub 2009 May 4.

656 - Haward RA

Haward RA, Morris E, Monson JR, Johnston C, Forman D. The long term survival of rectal cancer patients following abdominal resection: results of a population-based observational study. Eur J Surg Oncol. 2005 Feb;31(1):22-8.

657 - Hazard LJ

Hazard LJ, Shrieve DC, Sklow B, Pappas L, Boucher KM. Local Excision vs. Radical Resection in T1-2 Rectal Cancer: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. Gastrointest Cancer Res. 2009 May;3(3):105-14.

658 - Hecht JR

Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):10.1200/JCO.2008.19.8135. Epub 2008 Dec 29.

659 - Heijstek

Heijstek, J. et al. Namens de Projectgroep. Blauwdruk vaste contactpersoon in de oncologische keten. Cancer Center Utrecht aan: <http://www.umcutrecht.nl/NR/rdoonlyres/CC31753A-8B6E-4E88-AC10-85DFAB9F19D7/32189/UMCUtrechtCancerCent>

660 - Heinemann V et al

Heinemann V et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: a randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for wildtype KRAS (exon2) metastatic colorectal cancer patients. Proc ECCO/ESMO/ESTRO European Cancer Congress 2013b;abstract LBA17

661 - Heinemann V

Heinemann V, Fischer von Weikerstahl L, Decker T, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wildtype metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). Proc ASCO 2013;abstract 4050

662 - Heintz A

Heintz A, Morschel M, Junginger T. Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1-T2 rectal cancer. Surg Endosc 1998;12:1145-8.

663 - Helgeson VS

Helgeson VS, Cohen S, Schulz R, Yasko J. Education and peer discussion group interventions and adjustment to breast cancer. J Gen Intern Med 1999;56:340-7.

664 - Hemming AW

Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for resection of large hepatic tumors. J Surg Oncol 2003;237:686-91.

665 - Hemming AW

Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Fujita S, van der Werf WJ, Howard RJ. Hepatic vein reconstruction for resection of large hepatic tumors. J Surg Oncol 2002;235:850-858.

666 - Hemming AW

Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Jr, Fujita S, Howard RJ. Combined resection of the liver and inferior vena cava for large hepatic tumors. J Surg Oncol 2004;239:712-9.

667 - Hendlisz A

Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III trial comparing protracted infusional fluorouracil alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to systemic therapy. J Clin Oncol. 2010 Aug 10;28(23):3687-94. doi: 10.1200/JCO.2010.28.5643. Epub 2010 Jun 21.

668 - Herfarth KK

Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;19(1):164-70.

669 - Herfarth KK

Herfarth KK, Debus J. Stereotactic radiation therapy for liver metastases. Chirurg 2005 Jun;76(6):564-9.

670 - Hermanek P

Hermanek P, Junginger T. The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery. Tech Coloproctol 2005;9:

671 - Hewitt PM

Hewitt PM, Ip SM, Kwok SP, Somers SS, Li K, Leung KL et al. Laparoscopic-assisted vs. open surgery for colorectal cancer: effects. Dis Colon Rectum 1998;41(7):901-9.

672 - Hind D

Hind D, Tappenden P, Tumor I, Eggington S, Sutcliffe P, Ryan A. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltirexed for the treatment of colorectal cancer: systematic review and economic valuation (review of guidance no. 33). NHS R&D HTA program, January 2005

673 - Ho Y

Ho Y, Tan H, Tan M. Biofeedback therapy for bowel dysfunction following low anterior resection. Annals of the Academy of Medicine Singapore 2000;29:299-302.

674 - Ho YH

Ho YH. Postanal sphincter repair for anterior resection anal sphincter injuries: report of three cases. Dis Colon Rectum 2000;43:100-103.

675 - Ho KS

Ho KS, Quah HM, Lim JF, Tang CL, Eu KW. Endoscopic stenting and elective surgery versus emergency surgery for left-sided colorectal obstruction: a prospective randomized trial. Int J Colorectal Dis. 2012 Mar;27(3):355-62. doi: 10.1007/s00384-011-1333-3.

676 - Hochster HS

Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and irinotecan without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. J Clin Oncol. 2007;25(15):1991-1998. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4138.

677 - Hoff PM

Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2003;21(16):3786-3792.

678 - Hohn DC

Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, Hannigan JF Jr, Rayner A, Ignoffo RJ, et al. A randomised trial of continuous intravenous fluorouracil plus oxaliplatin versus continuous intravenous fluorouracil plus oxaliplatin plus irinotecan in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group Trial. J Clin Oncol. 2007;25(15):1999-2006.

679 - Holm T

Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B. Tumour location and the effects of preoperative radiotherapy in the treatment of rectal cancer. Acta Oncol 2001; 40:839-43.

680 - Holzer B

Holzer B, Rosen HR, Zaglmaier W, Klug R, Beer B, Novi G, et al. Sacral nerve stimulation in patients after rectal resection. Gastrointest Surg 2008 12(5): 921-5.

681 - Hoyer M

Hoyer M, Roed H, Traberg HA, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy for liver metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;45(7):823-30.

682 - IKNL

<http://www.iknl.nl>

683 - Hung GU

Hung GU, Shiau YC, Tsai SC, Chao TH, Ho YJ, Kao CH. Value of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of colorectal cancer. Anticancer Res 2001;21:1375-8.

684 - Hunt T

Hunt T, Flowerdew A, Birch S, Williams JD, Mullee MA, Taylor I. Prospective randomized controlled trial of hepatic artery chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. Br J Surg 1990;77:103-10.

685 - Hur H

Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of colorectal liver metastases. J Clin Oncol 2003;21(16):3786-3792.

liver metastases. Am J Surg. 2009 Jun;197(6):728-36.

686 - Hurwitz H

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.

687 - Hurwitz HI

Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: analysis from seven randomized controlled trials. Oncologist 2013;18:1004-12

688 - Ike H

Ike H, Shimada H, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Tanaka K. Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer. Br J Surg 2002; 89:1164-116.

689 - Imamura H

Imamura H, Kawasaki S, Miyagawa S, Ikegami T, Kitamura H, Shimada R. Aggressive surgical approach to recurrent tumor after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver. Surgery 2000; 127:528-35.

690 - Imamura H

Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, et al. Preoperative portal vein embolization for colorectal liver metastases. Hepatology 1999 ;29:1099-105.

691 - IMPACT

Impact (no Authors listed). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis (IMPACT) investigators. Lancet. 1995 Apr 15;345(8955):939-44.

692 - IMPACT-B2

IMPACT-B2. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis (IMPACT B2) Investigators. J Clin Oncol. 1999 May;17(5):1356-63.

693 - Ince WL

Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with clinical outcome in colon cancer. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 6;97(13):981-9.

694 - Inoue H

Inoue H, Kobayashi H, Itoh Y, Shinohara S. Treatment of liver metastases by arterial injection of adriamycin/mitomycin. J Surg Oncol 1989;30:603-8.

695 - Inoue M

Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 2004;78:238-44.

696 - IGZ

Inspectie voor de Gezondheidszorg [IGZ]. (2009). Zorgketen voor kankerpatiënten moet verbeteren. Onderzoek naar de effectiviteit van zorgketen voor patiënten die worden behandeld met radiotherapie. Op 1 april 2010 ontleend aan <http://www.igz.nl/publicaties/rapporten/1772323/zorgketen-kankerpatiënten>

697 - IKA

Integraal kankercentrum Amsterdam (2008). Thema: Revalidatie en Nazorg, Vernieuwen nazorg & nacontrole.

698 - Irvine D

Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. Cancer 1995;75:1000-1005.

699 - Isbister WH

Isbister WH, al-Sanea O. The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery. Surg Endosc 1999;13(4):423-4.

700 - Issa N

Issa N, Murninkas A, Powsner E, Dreznick Z. Long-term outcome of local excision after complete pathological response to preoperative chemotherapy for rectal cancer. World J Surg. 2012 Oct;36(10):2481-7.

701 - Ito K

Ito K, Yamaguchi A, Miura K, Kato T, Baba S, Matsumoto S, et al. Oral adjuvant chemotherapy with capecitabine (HCFU) follow-up. Tokai HCFU Study Group - third study on colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1996;63:107-11.

702 - Iwashyna TJ

Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 1;20(19):3992-8.

703 - Jacobs M

Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*

704 - Jacobsen PB

Jacobsen PB, Ransom S. Implementation of NCCN Distress Management Guidelines by Member Institutions. *J Natl Cancer Inst*;5(1):99-103.

705 - Jaeck D

Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal liver metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg* 1997;84:977-80.

706 - Jaeck D

Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with chemotherapy for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2003;185:221-9.

707 - Jaeck D

Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1007-11.

708 - Jamison RL

Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Arch Surg* 1997; 132:505-10.

709 - Jansen SJT

Jansen SJT. Dokter, wat vindt u?, de patiënt helpen beslissen. Kanker bij de oudere patiënt: wat is er anders. *Boerhaave*

710 - Janssen MH

Janssen MH, Öllers MC, van Stiphout RG, Riedl RG, van den Bogaard J, Buijsen J, et al. PET-based treatment response prediction and validation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):871-6. doi: 0.1016/j.ijrobp.2010.11.038. *Epub*

711 - Jarnagin WR

Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J, Dougherty E, DeMatteo RP, Blumgart LH, et al. A clinical scoring system predicts resectability in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Cancer* 2001;91:1121-8.

712 - Jarrett ME

Jarrett ME, Matzel KE, Stösser M, Christiansen J, Rosen H, Kamm MA. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005;20(5): 446-51.

713 - Jatzko GR

Jatzko GR, Lisborg PH, Stettner HM, Klimpfing MH. Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma--a retrospective analysis. *Am J Surg* 1995;31A:41-6.

714 - Jefferey M

Jefferey M, Hickey BE, Hider PN. Follow up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 1. Retrieved October 1, 2009 from: <http://scripts.hro.nl/cgi-bin/nph-proxy.cgi/000000A/http/www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000000A>

715 - Jeffery GM

Jeffery GM, Hickey BE, Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 1 Oxford; Update Software; 2003.

716 - Jehn CF

Jehn CF, Böning L, Kröning H, Possinger K, Lüftner D. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(10):274-8.

717 - Jenkins V

Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer*. 2009;100(11):1703-8.

718 - Jensch S

Jensch S, Bipat S, Peringa J, de Vries AH, Heutink A, Dekker E, et al. CT colonography with limited bowel preparation: experience and preference in comparison to optical colonoscopy with cathartic bowel preparation. *Eur Radiol*. 2010 Jan;20(1):10.1007/s00330-009-1517-0. Epub 2009 Jul 23.

719 - Jeyarajah S

Jeyarajah S, Adams K, Higgins L, Ryan S, Leather A, Papagrigoriadis S. Prospective evaluation of a Colorectal Cancer Staging Protocol. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jan;54(1):31-8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02027.x.

720 - Jiang HC

Jiang HC, Liu LX, Piao DX, Xu J, Zheng M, Zhu AL, et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver metastases of colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2002;8:624-30.

721 - John TG

John TG, Greig JD, Crosbie JL, Miles WF, Garden OJ. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg*. 1994;220:711-9.

722 - Johnson LB

Johnson LB, Krebs TL, Van Echo D, Plotkin JS, Njoku M, Wong JJ, et al. Cytoablative therapy with combined resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg*. 1997;174:610-3.

723 - Johnson R

Johnson R, Marsh R, Corson J, Seymour K. A comparison of two methods of palliation of large bowel obstruction due to colorectal cancer. *Br J Surg*. 2004 Mar;91(2):99-103.

724 - Jones RM

Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg*. 1994;81(12):1700-3.

725 - Jonker DJ

Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2000 82(11):1789-94.

726 - Joosten J

Joosten J, Jager G, Oyen W, Wobbes T, Ruers T. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2005 Dec;13(10):1152-9. Epub 2005 Aug 29. [[link](#)]

727 - Jouret-Mourin A

Jouret-Mourin A. Recommendations for pathological examination and reporting for colorectal cancer. *Belgian consensus document*. 2004;67:40-5.

728 - Kabbinavar F

Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al. Phase II, randomized trial comparing fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 1;21(1):1-8.

729 - Kabbinavar F

Kabbinavar F, Schultz J, McLeod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;16:3697-705.

730 - Kabbinavar FF

Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to bolus fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 (B)23(16):3700-7.

731 - Kabbinavar FF

Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, et al. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer in cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009;27:199-205.

732 - Kahn KL

Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, Chrischilles EA, Schrag D, Ayanian JZ, et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse outcomes in stage III colon cancer. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1037-45.

733 - Kaiser AM

Kaiser AM, Kang JC, Chan LS, Vukasin P, Beart RW, Jr. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Laparosc Adv Surg Tech A* 2004;14(6):329-34.

734 - Kalady MF

Kalady MF, Sanchez JA, Manilich E, Hammel J, Casey G, Church JM. Divergent oncogenic changes influence survival in colorectal adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jun;52(6):1039-45. doi: 10.1007/DCR.0b013e31819edbd4.

735 - Kalofonos HP

Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M et al. Irinotecan or oxaliplatin plus 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2005 Apr 26.

736 - Kamel IR

Kamel IR, Cohade C, Neyman E, Fishman EK, Wahl RL. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal cancer. *Am J Roentgenol* 2009;193:663-6.

737 - Kang SB

Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer with or without chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:1075-82.

738 - Kantorová I

Kantorová I, Lipská L, Belohlávek O, Visokai V, Trubač M, Scheiderová M. Routine 18F-FDG-PET preoperative staging of colorectal cancer with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 2003;44:1784-8.

739 - Kapiteijn E

Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.

740 - Karapetis CS

Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC et al. K-ras mutations and benefit from chemotherapy in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1757-65. doi: 10.1056/NEJMoa0804385.

741 - Katz AW

Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy for oligometastatic colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Mar 1;67(3):793-8.

742 - Kavanagh BD

Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;68:77-84.

743 - Keating J

Keating J, Lolohea S, Kenwright D. Pathology reporting of rectal cancer: a national audit. *N Z Med J* 2003;116:U514.

744 - Keeling AN

Keeling AN, Slattery MM, Leong S, McCarthy E, Susanto M, Lee MJ, et al. Limited-preparation CT colonography in frail patients with colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 May;194(5):1279-87. doi: 10.2214/AJR.09.2896.

745 - Keilholz L

Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:107-11.

746 - Kelley RK

Kelley RK, Van Bebber SL, Phillips KA, Venook AP. Personalized medicine and oncology practice guidelines: a case study. *J Oncol Pract* 2010;16(10):603-10.

colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 Jan;9(1):13-25. Review.

747 - [Kemeny N](#)

Kemeny N, Cohen A, Seiter K, Conti JA, Sigurdson ER, Tao Y, et al: Randomized trial of hepatic arterial floxuridine, mitomycin, and fluorodeoxyuridine versus floxuridine alone in previously treated patients with liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:330-5.

748 - [Kemeny N](#)

Kemeny N, Daly J, Reichmann B, Geller N, Botet J, Oderman P. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987;107:459-65.

749 - [Kemeny N](#)

Kemeny N, Gonen M, Sullivan D, Schwartz L, Benedetti F, Saltz L, et al. Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2687-95

750 - [Kemeny N](#)

Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:2039-48.

751 - [Kennedy ED](#)

Kennedy ED, Schmocker S, Victor C, Baxter NN, Kim J, Brierley J, McLeod RS. Do patients consider preoperative chemotherapy worthwhile? *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):2853-62. doi: 10.1002/cncr.25842. Epub 2011 Jan 10.

752 - [Kennelly RP](#)

Kennelly RP, Heeney A, White A, Fennelly D, Sheahan K, Hyland JM, et al. A prospective analysis of patient outcome in colorectal cancer with neo-adjuvant chemoradiotherapy and transanal excision. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(6):759-64.

753 - [Kerr D](#)

Kerr D, McArdle C, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil for colorectal cancer liver metastases: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2003;361:368-73.

754 - [Kesmodel SB](#)

Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, et al. Preoperative bevacizumab does not significantly improve survival rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5377-83. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7857. Epub 2008 Oct 14.

755 - [Kessels RP](#)

Kessels RP. Patients' memory for medical information. *J R Soc Med* 2003;96:219-22.

756 - [Khot UP](#)

Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2004;92:103-11.

757 - [Kiesler DJ](#)

Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior in medical interventions. *Patient Educ Couns* 2006;61:319-41.

758 - [Kievit J](#)

Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer* 2002;38(7):986-9.

759 - [Kim E](#)

Kim E, Hwang JM, Garcia-Aguilar J. Local excision for rectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2008 Nov;7(6):376-85.

760 - [Kim JH](#)

Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: how small is the size? *Eur J Radiol*. 2004 Oct;52(1):78-83.

761 - [Kim JH](#)

Kim JH, Czernin J, Ilen-Auerbach MS, Halpern BS, Fueger BJ, Hecht JR et al. Comparison between 18F-FDG PET, MRI, and restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46:587-95.

762 - [Kim KH](#)

Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc.* 2011 Jul;81(1):25-34.

763 - [Kim KH](#)

Kim KH, Yu CS, Yoon YS, Yoon SN, Lim SB, Kim JC. Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection. *Dis Colon Rectum* 2011;54(9): 1107-13.

764 - [Kim MN](#)

Kim MN, Kang JM, Yang JI, Kim BK, Im JP, Kim SG, et al. Clinical features and prognosis of early colorectal cancer treated with laparoscopic resection. *Journal of Gastroenterology & Hepatology.* [Journal Article]. 2011 Nov 2011;26(11):1619-25.

765 - [Kim MS](#)

Kim MS, Kang JK, Cho CK, Choi CW, Seo YS, Hwang DY, et al. Three-fraction stereotactic body radiation therapy for colorectal cancer. *Tumori* 2009 Jul;95(4):449-54

766 - [Kim SH](#)

Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MRI for evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology.* 2009 Oct;253(1):116-25. doi: 10.1148/radiol.253.1.116

767 - [Kim SH](#)

Kim SH, Milsom JW, Church JM, Ludwig KA, Garcia-Ruiz A, Okuda J, Fazio VW. Perioperative tumor localization for laparoscopic colorectal cancer resection. *Endosc.* 1997 Oct;11(10):1013-6.

768 - [Kim SH](#)

Kim SH, Milsom JW, Gramlich TL, Toddy SM, Shore GI, Okuda J et al. Does laparoscopic vs. conventional surgery increase the risk of peritoneal cavity during resection of colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998;41(8):971-8.

769 - [King PM](#)

King PM. Open versus laparoscopic surgery for colorectal cancer: a randomised study embedded within an enhanced

770 - [Kinkel K](#)

Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract: comparison of imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224:748-56.

771 - [Kinoshita H](#)

Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986;10:803-8.

772 - [Kjeldsen BJ](#)

Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;84:666-9.

773 - [Kjeldsen BJ](#)

Kjeldsen BJ, Thorsen H, Whalley D, Kronborg O. Influence of follow-up on health-related quality of life after radical surgery for colorectal cancer. *Gastroenterol* 1999;34(5):509-15.

774 - [Klein Poelhuis EH](#)

Klein Poelhuis EH, Schadé E, Kiezebrink ML, Pruyn JFA, Razenberg PPA, Wijnberg AES. Bewaakte overgangen; controleren van de darmkanker. Eindhoven: IKZ, 1997.

775 - [Knaebel HP](#)

Knaebel HP, Koch M, Feise T, Benner A, Kienle P. Diagnostics of rectal cancer: endorectal ultrasound. *Recent Results in Cancer Research* 2009;173:11-20.

776 - [Knijn N](#)

Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, Vink-Börger ME, Tol J, Teerenstra S, et al. KRAS mutation analysis: a comparison of matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2011 Mar 15;104(6):1020-6. doi: 10.1038/bjc.2011.11

777 - [Knijn N](#)

Knijn N, de Ridder JA, Punt CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: is it done? *Histopathology.* 2013 Aug;63(2):149-56. doi: 10.1111/his.12124. Epub 2013 Jun 13. [\[link\]](#)

778 - Kobayashi K

Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal 1999; 118:1090-6.

779 - Koch SM

Koch SM, Rietveld MP, Govaert B, van Gemert WG, Baeten CG. Retrograde colonic irrigation for faecal incontinence a Colorectal Dis 2009;24(9):1019-22.

780 - Kocha W

Kocha W, Maroun J, Jonker D, Rumble RB, Zuraw L. Oral capecitabine in the first line treatment of metastatic colorectal guideline & 2. a systematic review. Cancer Care Ontario, February 2005.

781 - Kodaira S

Kodaira S. Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for rectal cancer. Oncology 1997;11:40-3.

782 - Köhne CH

Köhne CH. Current stages of adjuvant treatment of colon cancer. Ann Oncol. 2012 Sep;23 Suppl 10:x71-6.

783 - Kohne

Kohne, CH, Van Cutsem E, Wils JA et al Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer study 40986. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22 254-Abstract 1018.

784 - Kok E de

Kok E de, Garssen B, Kuiper B, Visser A, Honing, C. Signaleringslijst helpt onderdiagnostiek van psychosociale problemen 4;36-9.

785 - Kokudo N

Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg 2002;137:833-40.

786 - Kokudo N

Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited colorectal carcinoma. Am J Surg 2001; 181:153-9.

787 - Kokudo N

Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases portal vein embolization. Hepatology 2001; 34:267-72

788 - Kolfschoten NE

Kolfschoten NE, van Leersum NJ, Gooiker GA, Marang van de Mheen PJ, Eddes EH, Kievit J, et al. Successful and Safe Colorectal Cancer Surgery in Dutch hospitals. Ann Surg. 2013 May;257(5):916-21. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825d0f

789 - Komborozos VA

Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. The contribution of follow-up programs in the reduction of mortality of rectal 2001;18:403-8.

790 - Kondo H

Kondo H, Kanematsu M, Hoshi H, Murakami T, Kim T, Hori M, et al. Preoperative detection of malignant hepatic tumors of MR imaging with combined methods of CT. AJR Am J Roentgenol 2000; 174:947-54

791 - Koopman M

Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkooop AH, Erdkamp FL et al. Sequential versus combination chemotherapy and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet 2007;370:135-42

792 - Koopman M

Koopman M, Punt CJ. Chemotherapy, which drugs and when. Eur J Cancer 2009;45(suppl1):50-6

793 - Koopman M

Koopman M, Seymour MT, Punt CJ. The CAIRO and FOCUS studies: which lesson is to be learned? Oncologist. 2009

doi: 10.1634/theoncologist.2008-0247.

794 - Koopman M

Koopman M, Simkens LH, ten Tije AJ et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation, chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol* 2013;abstract 3502 [[link](#)]

795 - Koopman M

Koopman M, Venderbosch S, Nagtegaal ID, van Krieken JH, Punt CJ. A review on the use of molecular markers of cytotoxicity in colorectal cancer: what have we learned? *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(11):1935-49. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.023. Epub 2009 May 25.

796 - Koppenol-van Hooijdonk M

Koppenol-van Hooijdonk M, van Boxtel R. De bespreekbaarheid van ziekte en een naderende dood bij niet-westerse patiënten. *Maandblad Geneeskunde* 2002;3:65-9.

797 - Körner H

Körner H, Soreide K, Stokkeland PJ, Soreide JA. Systematic follow-up after curative surgery for colorectal cancer in Norway: effectiveness, costs, and compliance. *J Gastrointest Surg* 2005;9(3):320-8.

798 - Kornprat P

Kornprat P, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Arch Surg*. 2007 Nov;142(11):1087-92.

799 - Kronawitter U

Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, Fata F, Fong Y. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with colorectal cancer metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;86:229-35.

800 - Kronborg O

Kronborg O. Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomized trial of emergency colostomy versus resection. *Dis Colon Rectum* 1995;10(1):1-5.

801 - Kronborg O

Kronborg O. Emergency colorectal surgery in perforated sigmoid diverticulitis and obstructive carcinoma of the left colon. *Seminars-in-Colon-and-Rectal-Surgery*. 2002;13:1-95.

802 - Krook JE

Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand H, Collins R, Beart R, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk colon cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1991;324:709-15.

803 - Kubota K

Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve: decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26:1176-18.

804 - Kuhry E

Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer J. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Treat Rev*. 2008 Oct;34(6):498-504

805 - Kundel Y

Kundel Y, Brenner R, Purim O, Peled N, Idelevich E, Fenig E et al. Is local excision after complete pathological response to preoperative rectal cancer an acceptable treatment option? *Dis Colon Rectum*. 2010 Dec;53(12):1624-31

806 - Kuo LJ

Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH, Liu MC, Jian JJ, Chen CM, et al. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal cancer before preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jan;48(1):23-8.

807 - Kuvshinoff BW

Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery* 2002;132:100-6.

808 - Kwok SP

Kwok SP, Lau WY, Leung KL, Liew CT, Li AK. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:100-6.

1996;83:969-72.

809 - Labianca R

Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011;22:1236-42.

810 - Lacy AM

Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2224-9.

811 - Laforest A

Laforest A, Bretagnol F, Mouazan AS, Maggiori L, Ferron M, Panis Y. Functional disorders after rectal cancer resection: do they improve anal continence and quality of life? *Colorectal Dis* 2012;14(10):1231-7.

812 - Lahaye MJ

Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SM, Kessels AG, de Bruïne AP, Kwee HW et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? *Radiotherapy and Oncology* Jul;252(1):81-91. doi: 10.1148/radiol.2521081364.

813 - Lahaye MJ

Lahaye MJ, Engelen SME, Nelemans PJ, Beets GL et al. Imaging for predicting the risk factors - the circumferential resection margin - local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MRI* 2005; 26:259-68.

814 - Lal R

Lal R, Dickson J, Cunningham D, Chau I, Norman AR, Ross PJ, et al. A randomized trial comparing defined-duration with continuous fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2003-10.

815 - Lambert LA

Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ, Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Ann Surg Oncol* 2004;11(12):1153-60.

816 - Lambregts DM

Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FC, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of patients for chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug;18(8):2224-31. doi: 10.1245/s12252-011-0812-3. Epub 2011 Feb 23.

817 - Lange MM (2009)

Lange MM (2009). Long Term Outcome of Rectal Cancer Treatment. Universiteit Leiden, Proefschrift.

818 - Lange MM

Lange MM, Dulk M den, Bossema ER, Maas CP, Peeters KC, Rutten HJ, et al. Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1278-84.

819 - Lange MM

Lange MM, Maas GP, Marijnen CAM, Wiggers T, Rutten HJ, Klein Kranenburg E, et al. Urinary dysfunctioning after rectal cancer treatment by surgery. *Br J Surg*. 2008 Aug;95(8):1020-8. doi: 10.1002/bjs.6126.

820 - Lange MM

Lange MM, Marijnen CAM, Maas CP, Putter H, Rutten HJ, Stiggelhou AM, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Int J Colorectal Dis* Jun;45(9):1578-88. doi: 10.1016/j.ejca.2008.12.014. Epub 2009 Jan 13.

821 - Lange MM

Lange MM, Van de Velde CJH. Faecal and urinary Incontinence after Multimodality Treatment of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* Science 2008, (5), 1436-1438. Op 19 oktober 2009 ontleend aan <http://plosjournal.deepdyve.com/search?author=Marijnen>

822 - Langenhoff BS

Langenhoff BS, Oyen WJ, Jager GJ, Strijk SP, Wobbes T, Corstens FH, Ruers TJ. Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose PET/CT in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15;20(22):5533-40.

823 - Langer C

Langer C, Liersch T, Suss M, Siemer A, Markus P, Ghadimi BM, et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3233-9.

microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection. *Int J Colorectal*

824 - [Lankshear S](#)

Lankshear S, Srigley J, McGowan T, Yurcan M, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reports - so what a satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Nov;137(11):1599-602. Epub 2013 Feb 21. [[link](#)]

825 - [Law WL](#)

Law WL, Choi HK, Chu KW. Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing prim *Surg* 2003;90(11):1429-33.

826 - [Law WL](#)

Law WL, Choi HK, Lee YM, Chu KW. Palliation for Advanced Malignant Colorectal Obstruction by Self-Expanding Meta *Outcomes. Dis Colon Rectum* 2004;47:1-43.

827 - [Lax I](#)

Lax I, Blomgren H, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. *Methodologica* 1994;33(6):677-83

828 - [Le Voyer TE](#)

Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associa *nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2912-9.

829 - [Lee JH](#)

Lee JH, Lee JH, Ahn JH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to de *chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. J Clin Oncol* 2002;20:1751-8.

830 - [Lee JK](#)

Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the r *Surg Innov Res.* 2012 Jul 30;6(1):5. doi: 10.1186/1750-1164-6-5.

831 - [Lee KC](#)

Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Iwasa R. Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by p *1993;17:109-15.*

832 - [Lee MT](#)

Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J* 1;27(10):1585-91.

833 - [Lee SD](#)

Lee SD, Park SC, Park JW, Kim DY, Choi HS, Oh JH. Laparoscopic versus open surgery for stage I rectal cancer: long *Surg.* 2013 Mar;37(3):646-51. doi: 10.1007/s00268-012-1846-z. [[link](#)]

834 - [Lee SH](#)

Lee SH, Hernandez-de-Anda E, Finne CO, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. The effect of circumferential tumor location in *patients treated with total mesorectal excision. Dis Colon Rectum* 2005;48:2249-57.

835 - [Lee W](#)

Lee W, Lee D, Choi S et al. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg*

836 - [Lee WS](#)

Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequenc *colorectal liver metastasis. J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep;42(8):945-9.

837 - [Lehnert T](#)

Lehnert T, Knaebel HP, Duck M, Bulzebruck H, Herfarth C. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic *86:241-3.*

838 - [Lehnert T](#)

Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary co

prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg.* 2002 Feb;235(2):217-25.

839 - Lembersky BC

Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-3. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):2059-64.

840 - Lemmens VEPP

Lemmens VEPP, Coebergh JWW. Epidemiologie van colorectale tumoren. *IKR Bulletin* 2006; 30 (december):4-7.

841 - Lencioni R

Lencioni R, Donati F, Cioni D et al. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-phase spiral CT, and spiral CT during arterial portography. *MAGMA* 1998;7:76-87.

842 - Lencioni R

Lencioni R, Goletti O, Armillotta N, Paolicchi A, Moretti M, Cioni D, et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases using a radiofrequency ablation needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol* 1998;8:1205-11.

843 - Lencioni R

Lencioni R for the Tumor Radiofrequency Ablation Italian Network (TRAIN). Long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases. *Radiology*, in press.

844 - Leone F

Leone F, Artale S, Marino D, Cagnazzo C, Cascinu S, Pinto C, et al. Panitumumab in combination with infusional oxaliplatin and fluorouracil as conversion therapy in patients with colon cancer and advanced liver metastases. The MetaPan study. *Cancer*. 2013 Oct 1;122(7):1257-64.

845 - Leung KL

Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomized trial. *Br J Surg* 2004;363(9416):1187-92.

846 - Levy BF

Levy BF, Scott MJ, Fawcett W, Fry C, Rockall TA. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for pain relief after laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg*. 2011 Aug;98(8):1068-78. doi: 10.1002/bjs.7545. Epub 2011 May 17.

847 - Levy BF

Levy BF, Scott MJ, Fawcett WJ, Day A, Rockall TA. Optimizing patient outcomes in laparoscopic surgery. *Colorectal Dis* 2011;13(11):1111-1118. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02770.x.

848 - Lezoche E

Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal local excision versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg*. 2012 Sep;99(9):1211-1217.

849 - Li L

Li L, Liu LZ, Xie ZM, Mo YX, Zheng L, Ruan CM, et al. Multi-phasic CT arterial portography and CT hepatic arteriography for colorectal cancer detection. *World J Gastroenterol* 2004; 10:3118-21.

850 - Liedenbaum MH

Liedenbaum MH, de Vries AH, Gouw CI, van Rijn AF, Bipat S, Dekker E, et al. CT colonography with minimal bowel preparation: patient quality, patient acceptance and diagnostic accuracy in two iodine-based preparation schemes. *Eur Radiol.* 2010 Feb;20(2):311-20.

851 - Liersch T

Liersch T, Langer C, Jakob C, Muller D, Ghadimi BM, Siemer A, et al. Preoperative Diagnostik beim lokal fortgeschrittenen Rectalkarzinom (T3-4, N+). Was leistet die Endosonographie gegenüber der Computertomographie im Staging und Restaging (nach neoadjuvantiver Radiochemotherapie)? [Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma (> or =T3 or N+). What does endoluminal ultrasonography add to restaging (after neoadjuvant radiochemotherapy) in contrast to computed tomography?]. *Chirurg* 2003;74[3], 224-34.

852 - Lièvre A

Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006 Apr 15;66(8):3992-5.

853 - Lim JF

Lim JF, Tang CL, Seow-Choen F, Heah SM. Prospective, randomized trial comparing intraoperative colonic irrigation with obstructed left-sided colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(2):205-9.

854 - Lindner P

Lindner P, Fjalling M, Hafstrom L. Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia, tumor necrosis factor, and melphalan. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:179-85.

855 - Lindor NM

Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Wang J, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B, Redston M, Thibodeau SN. Immunohistochemistry versus microarray phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 15;20(4):1043-8. [[link](#)]

856 - Lindsey I

Lindsey I, George B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil (Viagra) for erectile dysfunction and inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2012;45(6):727-32.

857 - Liu CL

Liu CL, Fan ST, Lo CM, Law WL, Ng IO, Wong J. Hepatic resection for colorectal liver metastases: prospective study. *Ann Surg* 2004;240(1):105-11.

858 - LIMG

Liver Infusion Meta-analysis Group. Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in randomized trials. *J Clin Oncol* 1997; 89(7): 497-505.

859 - LiverMetSurvey

LiverMetSurvey: International registry of liver metastases of colorectal cancer. <http://www.livermetsurvey.org>.

860 - Livraghi T

Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G; Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation: multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Aug;35(4):868-74.

861 - Livraghi T

Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S. Liver metastases: results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. *Radiology* 1990;175(1):175-8.

862 - Lodge JP

Lodge JP, Ammori BJ, Prasad KR, Bellamy MC. Ex vivo and in situ resection of inferior vena cava with hepatectomy for colorectal cancer. *Ann Surg* 2000 Apr;231(4):471-9.

863 - Lorenz M

Lorenz M, Hottenrott C, Maier P, Reimann M, Inglis R, Encke A. Continuous regional treatment with fluoropyrimidines for colorectal carcinomas: influence of modulation with leucovorin. *Semin Oncol* 1992; 19:163-70.

864 - Lorenz M

Lorenz M, Muller HH for the German Cooperative Group on Liver Metastases. Randomized, multicenter trial of fluorouracil either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:243-54.

865 - Lorenz M

Lorenz M, Muller HH, Staib-Sebler E, et al. Relevance of neoadjuvant and adjuvant treatment for patients with resectable colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:328-38.

866 - Loupakis F

Loupakis F, et al. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFIRI + bevacizumab as 1st line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized TRIBE trial. *Proc ASCO GI* 2013 (abstract)

867 - Loupakis F

Loupakis F, Schirripa M, Caparello C, Funel N, Pollina L, Vasile E, et al. Histopathologic evaluation of liver metastases treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab. *Br J Cancer* 2013a;108:2549-56;

868 - Luglio G

Luglio G, Celentano V, Tarquini R, Sollazzo V, Giglio MC, Bucci L. Functional and oncological outcomes after transanal resection of rectal adenocarcinoma: a prospective study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2011;37 (12):S4.

869 - Luna Pérez P

Luna Pérez P, Rodriguez RS, Alvarado I, Gutierrez-De-La BM, Labastida S. Prognostic significance of retrieved lymph nodes in rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Arch Med Research* 2003;34:281-6.

870 - Luna-Perez P

Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A, Rodriguez-Ramirez S, Gutierrez-de-la-Barrera M, et al. Prognostic significance of lymph node margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. *Arch Med Res* 2003;34:281-6.

871 - Lyass S

Lyass S, Zamir G, Matot I, Goitein D, Eid A, Jurim O. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:17-21.

872 - Maas

Maas, M., et al., Selection of rectal cancer patients eligible for local excision with lymph node specific contrast-enhanced MRI. *Int J Colorectal Dis* 2010. 36 (9): p. 817-818.

873 - Macari M

Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *Am J Surg* 1999;173(3), 561-4.

874 - Mack MG

Mack MG, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Roggan A, et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced hyperthermia for the treatment of colorectal metastases. *Abdom Imaging* 2001; 26:369-74.

875 - Maeda K

Maeda K, Inoue T, Yashiro M, Nishihara T, Nishiguchi Y, Hirakawa K. Successful treatment using a self-expandable metal stent for unresectable malignant obstruction of the colon and rectum. *Dig Endosc* 2004;16:4-336.

876 - Maeda K

Maeda K, Maruta M, Sato H, Masumori K, Matsumoto M. Effect of oral diazepam on anal continence after low anterior resection. *Coloproctol* 2002; 6(1): 15-8.

877 - Mainenti PP

Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: comparison of contrast-enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *World J Gastroenterol* 2010;35(5):511-21.

878 - Makela JT

Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective study. *Ann Surg* 1995;130:1062-7.

879 - Makuuchi M

Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase future liver remnant in resectable hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990 May;107(5):521-7.

880 - Mamounas E

Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with resectable Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, C-04). *J Clin Oncol* 1999 May;17(5):1349-55.

881 - Manes G

Manes G, de Bellis M, Fuccio L, Repici A, Masci E, Ardizzone S, et al. Endoscopic palliation in patients with incurable rectal cancer by means of self-expanding metal stent: analysis of results and predictors of outcomes in a large multicenter series. *Arch Surg* 2007;142:1062-7.

882 - Mansour EG

Mansour EG, Lefkopoulou M, Johnson R, Douglass H. A comparison of postoperative adjuvant chemotherapy, radiotherapy, and surgery in potentially curable resectable rectal carcinoma. An ECOG study EST 4276 [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2003;21:165a.

883 - Marijnen CA

Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, et al. Radiotherapy does not cover margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1311-20.

884 - Marijnen CAM

Marijnen CAM, Velde CJH, van de Putter H, Brink M, van den Maas CP, Martijn H, et al. Impact of Short-Term Preoperative Health-Related Quality of Life and Sexual Functioning in Primary Rectal Cancer: Report of a Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20;23(9):1847-58.

885 - Marinelli A

Marinelli A, de Brauw LM, Beerman H, Keizer HJ, van Bockel JH, Tjaden URI. Isolated liver perfusion with mitomycin C for colorectal metastases confined to the liver. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:341-50.

886 - Marinelli A

Marinelli A, van Dierendonck JH, van Brakel GM, Irth H, Kuppen PJ, Tjaden UR, van de Velde CJ. Increasing the effect of isolated liver perfusion in experimental rat liver tumours: comparison of isolated liver perfusion and hepatic artery infusion. *Br J Cancer* 1991;64:103-10.

887 - Marsoni S

Marsoni S; International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in colon cancer. *International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials Investigators. Semin Oncol*. 2001 Feb;28(2):155-62.

888 - Martenson JA Jr

Martenson JA Jr, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy with or without oxaliplatin compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 01. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3277-83.

889 - Martin JK JR

Martin JK JR, O'Connell MJ, Wieand HS, Fitzgibbons RJ Jr, Mailliard JA, Rubin J, et al: Intra-arterial floxuridine vs systemic 5-fluorouracil for colorectal metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1990;125:1022-7.

890 - Martinez F

Martinez F, Kondylis P, Reilly J. Limitations of barium enema performed as an adjunct to incomplete colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1997;40:103-7.

891 - Marusch F

Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Kuhn R, Wolff S, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: a prospective study. *Endoscopy*. 2002 May;34(5):385-90.

892 - Masaki T

Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, Abe N, Mori T, Atomi Y, et al. Budding as a useful determinant of the optimal treatment for colorectal liver metastases. *Hepato-gastroenterology*. 2003 Mar-Apr;50(50):388-91.

893 - Masi G

Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;19(10):1109-15. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486

894 - Masi G

Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens followed by surgery or FOLFOXIRI plus surgery: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jan 5;103(1):21-30. doi: 10.1093/jnci/djq456. Epub 2010 Dec 1.

895 - Matsuda T

Matsuda T, Yasutomi M, Kikuchi K, Kasai Y, Abe O, Kondo T et al. [Cooperative study of surgical adjuvant chemotherapy for colorectal cancer (report): five-year results. Cooperative Study Group of Surgical Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer in Japan]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; Mar;18(3):461-9.

896 - Matsuo M

Matsuo M, Kanematsu M, Inaba Y, Matsueda K, Yamagami T, Kondo H, et al. Pre-operative detection of malignant hepatic metastases by helical CT during arterial portography and biphasic CT during hepatic arteriography. *Clin Radiol* 2001; 56:138-45

897 - Matsuo M

Matsuo M, Kanematsu M, Itoh K, Ito K, Maetani Y, Kondo H, et al. Detection of malignant hepatic tumors: comparison of ferumoxide-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:637-43.

898 - Matsuoka H

Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, Sugiyama M, Takahara T, Hachiya J, et al. Comparison between endorectal coil magnetic resonance imaging in patients with anorectal tumor. *Am J Surg*. 2003 Apr; 185(4):328-32.

899 - Matzel KE

Matzel KE, Stadelmaier U, Bittorf B, Hohenfellner M, Hohenberger W. Bilateral sacral spinal nerve stimulation for fecal rectum resection. *Int J Colorectal Dis* 2002;17(6):430-4.

900 - Maughan TS

Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2. Epub 2011 Jun 5.

901 - Maughan TS

Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT et al. Comparison of survival, palliation, and chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1555-63.

902 - Mawdsley S

Mawdsley S, Glynn-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic assessment of preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol*

903 - McAndrew MR

McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am.Surg.* 1999

904 - McCloskey CA

McCloskey CA, Wilson MA, Hughes SJ, Eid GM. Laparoscopic colorectal surgery is safe in the high-risk patient: a NSQIP study. *Am J Surg* 2007 Oct;142(4):594-7; discussion 597.e1-2.

905 - McGahan JP

McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1998

906 - McGinn CJ

McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD, Walker S, Wang S, Lawrence TS. Treatment of intrahepatic cancers with radiofrequency ablation: a tissue complication probability model. *J Clin Oncol* 1998 Jun;16(6):2246-52.

907 - McKay A

McKay A, Fradette K, Lipschitz J. Long-term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;2009:346863.

908 - McLarty AJ

McLarty AJ, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC, Harmsen WS. Esophageal resection for cancer of the esophagus: a comparison of the quality of life. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1568-72.

909 - Meadows K

Meadows K, Morris CG, Rout WR, Zlotecki RA, Hochwald SN, Marsh RD, et al. Preoperative radiotherapy alone or combined with transanal excision for rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2006 Oct;29(5):430-4.

910 - Meining A

Meining A, von Delius S, Eames TM, Popp B, Seib HJ, Schmitt W. Risk factors for unfavorable outcomes after endoscopic mucosal resection of colorectal tumors. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. [Journal Article]. 2011 Jul 2011;9(7):590-4.

911 - Meisner S

Meisner S, Hensler M, Knop FK, West F, Wille-Jorgensen P. Self-expanding metal stents for colonic obstruction: experience from a single center. *Dis Colon Rectum* 2004;47(4):444-50.

912 - Melendez JA

Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resection under general anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1999;189:100-106.

913 - Mellgren A

Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, García-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early resectable colorectal cancer? *Ann Surg* 2000;132:1064-71.

914 - Mendez Romero A

Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase I-II study. *Acta Oncol* 2006;45(7):831-7.

915 - Mendez Romero A

Mendez Romero A, Wunderink W, van Os RM, Nowak PJ, Heijmen BJ, Nuyttens JJ, et al. Quality of life after stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Apr 1;70(5):1447-52.

916 - Mentges B

Mentges B, Buess G, Effinger G, Manncke K, Becker HD. Indications and results of local treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2000;87:100-105.

917 - MERCURY Study Group

MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resectability of colorectal cancer: an observational study. *BMJ* 2006 Oct 14;333(7572):779-82.

918 - Meric F

Meric F, Patt YZ, Curley SA, Chase J, Roh MS, Vauthey JN, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic metastases with chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7:490-5.

919 - Mescoli C

Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, Giacomelli L, Russo VM, Fassan M, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes and II colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):965-71. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9539. Epub 2012 Feb 21.

920 - MGC

Meta-analysis Group in Cancer. Alpha-interferon does not increase the efficacy of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:611-620.

921 - MGC

Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):301-8.

922 - MGC

Meta-Analysis Group In Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:252-8.

923 - Metcalfe MS

Metcalfe MS, Bridgewater FH, Mullin EJ, Maddern GJ. Useless and dangerous--fine needle aspiration of hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2004;238:507-8.

924 - Metcalfe MS

Metcalfe MS, Close JS, Iswariah H, Morrison C, Wemyss-Holden SA, Maddern GJ. The value of laparoscopic staging for colorectal liver metastases. *Arch Surg* 2003;138:770-2.

925 - Metcalfe MS

Metcalfe MS, Mullin EJ, Maddern GJ. Choice of surveillance after hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004;139:100-105.

926 - Metser U

Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer: FDG PET-CT versus contrast enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:100-105.

927 - Meyer TJ

Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experimental studies. *J Clin Oncol* 1995;13:101-8.

928 - Meyerhardt JA

Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003;30:3-30.

929 - Middleton PF

Middleton PF, Sutherland LM, Maddern GJ. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum*

930 - Milsom JW

Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;187(1):46-54.

931 - Mineo TC

Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Bollero P, Roselli M, Mineo D, et al. Longterm results after resection of simultaneous and metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:386-91

932 - Ministry of Health

Ministry of Health. Colorectal cancer. MOH Clinical Practise Guidelines 2/2004. Ministry of Health, Singapore; 2004.

933 - Mitry E

Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4906-11.

934 - Mittal BR

Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh B, Kapoor R, et al. 18-FDG PET-CT in the evaluation of postoperative recurrence of colorectal cancer with rising CEA. *Nucl Med Comm* 2011; 32(9):789-93.

935 - Mock V

Mock V, Olsen M. Current management of fatigue and anemia in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003;19(4 supplement 1):1-10.

936 - Moertel CG

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant treatment of colorectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1990 Feb 8;322(6):352-8.

937 - Mohiuddin M

Mohiuddin M, Marks G, Bannon J. High-dose preoperative radiation and full thickness local excision: a new option for stage II colorectal cancer. *Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Nov 15;30(4):845-9.

938 - Mol L

Mol L, Koopman M, van Gils CWM, Ottevanger PB, Punt CJ. Comparison of treatment outcome in metastatic colorectal cancer: a randomized trial versus daily practice in The Netherlands. *Acta Oncol*. 2013 Jun;52(5):950-5.

939 - Monges G

Monges G, Piard F. Recommandations pour la redaction des comptes rendus anatomopathologiques des cancers colorectaux [Recommendations for editing pathology reports of colorectal cancer]. *Ann Pathol* 1998;18:444-9.

940 - Moore HG

Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative resection after mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:80-5.

941 - Moore JS

Moore JS, Cataldo PA, Osler T, Hyman NH. Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for small colorectal masses. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jul;51(7):1026-30; discussion 1030-1. doi: 10.1007/s10350-008-9337-x. Epub 2008 Jun 12.

942 - Moosmann N

Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, et al. Cetuximab plus capecitabine with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: A phase II study of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):1050-8. doi: 10.1200/JCO.2010.31.1936. Epub 2011 Feb 14.

943 - Morino M

Morino M, Allaix ME, Caldart M, Scozzari G, Arezzo A. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jun;54(6):611-6. doi: 10.1007/s10350-011-1811-1. Epub 2011 May 11.

Surg Endosc 2011 25(11): 3683-90.

944 - Morrin MM

Morrin MM, Kruskal JB, Farrell RJ, Goldberg SN, McGee JB, Raptopoulos V. Endoluminal CT colonography after an ileocolic resection. *AJR Am.J Roentgenol.* 1999;172(4) :913-8.

945 - Moulton C

Moulton C, Levine N, Law R, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing the effect of capecitabine on survival in patients with liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol* 2011(29): suppl;abstr. 3520.

946 - Moya P

Moya P, Arroyo A, Soriano-Irigaray L, Frangi A, Candela Polo F, Calpena Rico R. Sacral nerve stimulation in patients with rectal cancer after rectal resection. *Tech Coloproctol.* 2012 Jun;16(3):263-4

947 - Mulhall BP

Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med.* 2005 A

948 - Mulier S

Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3333-40.

949 - Müller H

Müller H, Nakchbandi W, Chatzissavvidis I, Valek V. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and chemoembolization with melphalan in the treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2003;30(12):1553-60.

950 - Muller-Engelmann M

Muller-Engelmann M, Keller H, Donner-Banzhoff N, Krones T. Shared decision making in medicine: the influence of situational factors. *Educ Couns* 2011;82:240-6.

951 - MSRS

Multicenter Study Research Support Non-U S Gov't]. 2011 Apr 2011;23(2):190-4.

952 - Muratore A

Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 76:127-32.

953 - Murphy KM

Murphy KM, Zhang S, Geiger T, Hafez MJ, Bacher J, Berg KD, Eshleman JR.

954 - Murphy KM

Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability. *Mol Diagn.* 2006 Jul;8(3):305-11. [[link](#)]

955 - Murray A

Murray A, Lourenco T, de Verteuil R, Hernandez R, Fraser C, McKinley A, et al. Systematic review of the clinical effect of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Health Technol Assess.* 2006 Nov;10(45):1-141, iii-iv.

956 - Mutsaerts EL

Mutsaerts EL, Van CF, Krause R, Borel Rinkes IH, Strobbe LJ, Prevoo W, et al. Initial experience with radiofrequency ablation for colorectal liver metastases in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:731-4.

957 - Nagakura S

Nagakura S, Shirai Y, Suda T, Hatakeyama K. Multiple repeat resections of intra- and extrahepatic recurrences in patients with colorectal carcinoma metastases. *World J Surg* 2002; 26:141-7.

958 - Nagtegaal ID

Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is associated with recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-7.

959 - Nagtegaal ID

Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach. *Ann Surg Oncol* 2003;10(12):1633-40.

Clin Oncol 2005; 23(36):9257-64.

960 - Nagtegaal ID

Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH. Macroscopic evaluation of rectal cancer: significance of the pathologist in quality control. J Clin Oncol. 2002;20:1729-34.

961 - Nair RM

Nair RM, Siegel EM, Chen DT, Fulp WJ, Yeatman TJ, Malafa MP, et al. Long-term results of transanal excision after neoadjuvant T3 adenocarcinomas of the rectum. J Gastrointest Surg. 2008;12(10):1797-805; discussion 805-6.

962 - Nakafusa Y

Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K. Comparison of multivisceral resection and standard resection for colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. Dis Colon Rectum. 2004 Dec;47(12):1773-9.

963 - Naredi P

Naredi P, Oman M, Blind P, Lindnér P, Gustavsson B, Hafström L. A comparison between hepatic artery ligation and portal vein arterial infusion for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2003 Jun;29(5):459-66.

964 - Nascimbeni R

Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. JAMA. 2004;291:200-6.

965 - Nascimbeni R

Nascimbeni R, Nivatvongs S, Larson DR, Burgart LJ. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. JAMA. 2004;291:1773-9.

966 - Nash GM

Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, Temple LK, Shia J, Gonen M, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 colorectal cancer. JAMA. 2009 Apr;301(4):577-82. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181a0adbd.

967 - NPK

Nationaal Programma Kankerbestrijding [NPK] (2004). Deel I. Visie en samenvatting NPK 2005-2010. Leens: Grafisch Instituut voor de Kankerbestrijding.

968 - NVMDL

Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen. Nederlandse richtlijn coloscopie surveillance 2013.

969 - Neri E

Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative staging. Radiology 2002;223(3):615-9.

970 - Nesbakken A

Nesbakken A, Nygaard K, Westerheim O, Lunde OC, Mala T. Audit of intraoperative and early postoperative complications after transanal excision for rectal cancer. Eur J Surg 2002;168:229-35.

971 - Neudecker J

Neudecker J, Junghans T, Ziemer S, Raue W, Schwenk W. Prospective randomized trial to determine the influence of colorectal resection on intravascular fibrinolytic capacity. Surg Endosc 2003;17(1):73-7.

972 - NICE

NICE. Guidance for Commissioning Cancer Services. Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Research Evidence and Guidelines. 2005.

973 - NICE

NICE. Overview. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer. February 2007.

974 - Niekel MC

Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or contrast-enhanced ultrasound: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology. 2010;257:674-84.

975 - Nielsen K

Nielsen K, van Tilborg AA, Scheffer HJ, Meijerink MR, de Lange-de Klerk ES, Meijer S, Comans EF, van den Tol MP. F18-NaF PET/CT in the diagnosis of colorectal liver metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;33(12):2053-60.

of colorectal liver metastases: suggestions for timing and image interpretation. Eur J Radiol. 2013 Dec;82(12):2169-75.

976 - NGTATG

Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy of primary chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1992;10:904-11.

977 - Nordlinger B

Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma with a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. Cancer 1994;73:101-10.

978 - Nordlinger B

Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2010;375:1207-15.

979 - Nordlinger B

Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finlayson RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; for the EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Working Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und Tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australische Arbeitsgemeinschaft für Krebsforschung und Experimentaltherapie (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD).

980 - Nordlinger B

Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. EORTC liver metastases intergroup randomized trial: long-term survival results. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; abstract 3508

981 - Nordlinger B

Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P, et al. Survival benefit of repeat liver resections for colorectal liver metastases: 143 cases. Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol 1994; 12:1491-6

982 - Norum J

Norum J, Olsen JA. A cost-effectiveness approach to the Norwegian follow-up programme in colorectal cancer. Ann Oncol 1995;6:101-7.

983 - Noter SL

Noter SL, Rothbarth J, Pijl ME, Keunen JE, Hartgrink HH, Tijl FG, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for colorectal melanoma metastases confined to the liver. Melanoma Res. 2004;14:67-72.

984 - Nymann T

Nymann T, Jess P, Christiansen J. Rate and treatment of pelvic recurrence after abdominoperineal resection and low anterior resection of the Dis Colon Rectum. 1995 Aug;38(8):799-802.

985 - O'Connell JB

O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging system. Ann Surg 2004 Oct 6;96(19):1420-5.

986 - O'Connell MJ

O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol. 1997 Jan;15(1):246-50.

987 - O'Connell MJ

O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for resected colorectal cancer: protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med. 1994;331(8):502-7.

988 - O'Connor AM

O'Connor AM. Validation of a decisional conflict scale. Med Decis Making 1995;15:25-30.

989 - Ohlsson B

Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Trannberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1995;38:619-26.

990 - Ohlsson B

Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, Akerman M, Tranberg KG. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of colorectal liver metastases. Dis Colon Rectum 1995;38:619-26.

tumours. Br J Surg. 2002 ;89:757-62.

991 - Ohlsson B

Ohlsson B, Pålsson B. Follow-up after colorectal cancer surgery. Acta Oncol 2003;42(8):816-26.

992 - Ohlsson B

Ohlsson B, Tranberg KG, Lundstedt C, Ekberg H, Hederstrom E. Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: imaging methods. Eur J Surg 1993;159:275-281.

993 - Oka S

Oka S, Tanaka S, Kanao H, Ishikawa H, Watanabe T, Igarashi M, et al. Mid-term prognosis after endoscopic resection of colorectal carcinoma: summary of a multicenter questionnaire survey conducted by the colorectal endoscopic resection standardization committee in Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Dig Endosc. 2011 Apr;23(2):190-4.

994 - Okabe S

Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. Surg. 2004 Dec;8(8):1032-9; discussion 9-40.

995 - Oldhafer KJ

Oldhafer KJ, Lang H, Frerker M, Moreno L, Chavan A, Flemming P, et al. First experience and technical aspects of isolated small bowel metastasis. Surgery 1998;123:622-31.

996 - Ong LJM

Ong LJM, Hoos AM, Laarhoven FJ van, Molenaar S, Visser MRM. De arts als boodschapper. In: Haes JC de, Hoos AM, editors. Communiceren met patiënten. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999:49-62.

997 - Onbekend

Ontwikkeling van een informatieprotocol, 1997.

998 - Ortega M

Ortega M, et al. Sacral nerve stimulation for the treatment of faecal incontinence after anterior resection. Colorectal Dis 2003;5(12):1215-20.

999 - Oshowo A

Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of colorectal liver metastases. Br J Surg. 2003 Oct;90(10):1240-3.

1000 - Otchy D

Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P et al. Practice parameters for colon cancer. Dis Colon Rectum 2000;43(10):1403-14.

1001 - Oudkerk M

Oudkerk M, van den Heuvel AG, Wielopolski PA, Schmitz PI, Borel Rinkes IH, Wiggers T. Hepatic lesions: detection with T1-weighted MR imaging. Radiology 1997;203:449-56.

1002 - Ozkam E

Ozkam E, Soydal C, Araz M, Kir KM, Ibis E. The role of (18)F PET-CT in detecting colorectal cancer recurrence in patients with liver metastases. Med Comm 2012; 33(4): 395-402.

1003 - Pachler J

Pachler J, Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (2):CD004323.

1004 - Pahlman L

Pahlman L, Bujko K, Rutkowski A, Michalski W. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of less than 1 cm in rectal cancer: a systematic review and commentary. Colorectal Dis 2013 Jan 19. doi: 10.1111/codi.12120. [Epub ahead of print]

1005 - Pahlman L

Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized trial. Eur J Surg 1990 Feb;211(2):187-95.

1006 - Palermo JA

Palermo JA, Richards F, Lohman KK, Lovelace JV, Atkinson J, Case LD, et al. Phase II trial of adjuvant radiation and intravenous fluorouracil in advanced colon cancer: results with 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):725-33.

1007 - Palma P

Palma P, Horisberger K, Joos A, Rothenhoefer S, Willeke F, Post S. Local excision of early rectal cancer: is transanal endoscopic microsurgery an alternative to radical surgery? *Rev Esp Enferm Dig.* 2009 Mar;101(3):172-8.

1008 - Pandor A

Pandor A, Eggington S, Paisley S, Tappenden P, Sutcliffe P. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine in advanced colon cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006 Nov;10(41):iii-iv, xi-xiv,1-185.

1009 - Panzironi G

Panzironi G, De Vargas Macciucca M, Manganaro L, Ballesio L, Ricci F, Casale A, Campagnano D. Preoperative local staging: a comparison of MR, TRUS and Multislice CT. Personal experience. *Radiol Med.* 2004 Apr;107(4):344-55. [\[link\]](#)

1010 - Park IJ

Park IJ, Kim HC, Yu CS, Kim PN, Won HJ, Kim JC. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jan;15(1):227-32.

1011 - Park JS

Park JS, Kang SB, Kim DW, Namgung HW, Kim HL. The efficacy and adverse effects of topical phenylephrine for anal dilatation before resection in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(11):1319-24.

1012 - Park JW

Park JW, Sohn DK, Hong CW, Han KS, Choi DH, Chang HJ, et al. The usefulness of preoperative colonoscopic tattooing as a localization method with prepackaged sterile India ink for localization in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2008 Feb;22(2):205-9.

1013 - Park SH

Park SH, Lee JH, Lee SS, Kim JC, Yu CS, Kim HC, et al. CT colonography for detection and characterisation of synchronous colorectal polyps in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut* 2012;61:1716-22.

1014 - Patel S

Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared with CT scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg* 2011 Apr;253(4):666-71.

1015 - Pathak S

Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2011 Sep;54(9):e252-65.

1016 - Paty PB

Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;13(12):1715-22.

1017 - Pawlik TM

Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and recurrence after resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-22, discussion 722-3.

1018 - Pazdur R

Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5FU+LV) in patients with advanced colorectal cancer: a randomized, multicenter, North American trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16 228a-Abstr 801.

1019 - Pearson AS

Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 1999;178:592-9.

1020 - Peeters KC

Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenburg EK et al. Late side effects of short-course radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *Int J Oncol* 2005 Sep 1;23(25):6199-206.

1021 - Peeters M

Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y et al. Randomized phase III study of panitumumab plus irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010 Oct 4;28(31):4706-13. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055. Epub 2010 Oct 4

1022 - Peng J

Peng J, Chen W, Sheng W, Xu Y, Cai G, Huang D, Cai S. Oncological outcome of T1 rectal cancer undergoing standard resection. *Colorectal Dis*. 2011 Feb;13(2):e14-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02424.x.

1023 - Peng J

Peng J, Chen W, Venook AP, Sheng W, Xu Y, Guan Z, et al., Long-term outcome of early-stage rectal cancer undergoing standard resection. *Clin Colorectal Cancer*. 2011 Mar 1;10(1):37-41.

1024 - Peng J

Peng, J., et al., Outcome of T1N0 rectal cancer undergoing standard resection and local excision. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2011;53(10):1503-1508.

1025 - Penna C

Penna C, Nordlinger B. Surgery of liver metastases from colorectal cancer: new promises. *Br Med Bull* 2002;64:127-40

1026 - Perez RO

Perez RO, Habr-Gama A, Lynn PB, São Julião GP, Bianchi R, Proscurshim I, et al. Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Following Neoadjuvant Chemoradiation Therapy: Another Word of Caution. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jan;56(1):1-6.

1027 - Perez RO

Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Proscurshim I, Scanavini Neto A, Gama-Rodrigues J. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission. *Dis Colon Rectum*. 2011 May;54(5):545-51. doi: 10.1007/DCR.0b013e3182083b84.

1028 - Nordlinger B

Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer: results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; Oct 10 [Epub ahead of print]

1029 - Peschaud F

Peschaud F, Cuenod CA, Benoist S, Julie C, Beauchet A, Siauve N, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in the detection of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Aug;48(8):1603-9.

1030 - Peterson MS

Peterson MS, Baron RL, Murakami T. Hepatic malignancies: usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1996;201:337-45.

1031 - Petrowsky H

Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, et al. Second liver resections are safe and effective for colorectal cancer metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235:863-71

1032 - Pettersson D

Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pålman L, Glimelius B, Martling A. Interim analysis of the Stockholm III trial comparing two regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2010 Apr;97(4):580-7. doi: 10.1002/bjs.6914.

1033 - Pettersson D

Pettersson D, Holm T, Iversen H, Blomqvist L, Glimelius B, Martling A. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012 Apr;99(4):577-83. doi: 10.1002/bjs.7796. Epub 2012 Jan 12.

1034 - Peulen JJ

Peulen JJ, de Witte MT, Friederich P, Dirix HL, de Visser DC, van Langen H, et al. CT-colografie als eerstelijnsdiagnostiek bij darmklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1681

1035 - Phillips RK

Phillips RK. Adequate distal margin of resection for adenocarcinoma of the rectum. *World J Surg* 1992;16:463-6.

1036 - Pickhardt PJ

Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d662-31. doi: 10.1136/bmj.d662-31.

Radiology 2011;259:393-405

1037 - Pieterse AH

Pieterse AH, Stalmeier PF, Kroep JR, Stiggelbout AM. [Adjuvant cancer treatment: what benefit does the patient consider?]. Geneeskd 2011;155:A3905.

1038 - Pieterse AH

Pieterse AH, Stiggelbout AM, Baas-Thijssen MC, van de Velde CJ, Marijnen CA. Benefit from preoperative radiotherapy in disease-free patients' and oncologists' preferences. Br J Cancer 2007;97:717-724.

1039 - Pietra N

Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. Rectum 1998;41:1127-33.

1040 - Pijl ME

Pijl ME, Wasser MN, Joekes EC, van De Velde CJ, Bloem JL. Metastases of Colorectal Carcinoma: Comparison of soft tissue interpretation. Radiology 2003;227:747-51.

1041 - Pijl ME

Pijl ME, Wasser MN, van Persijn van Meerten EL, Gratama JW, van de Velde CJ, Hermans J, et al. Comparison of imaging techniques for the detection of colorectal liver metastases. Eur J Radiol 1998;209:427-34.

1042 - Piñol V

Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, Xicola RM, Rodríguez-Moranta F, Payá A, Jover R, Borja J, et al. Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability testing, and identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA. 2005 Apr 27;293(16):1986-94.

1043 - Pirlet IA

Pirlet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided colorectal obstruction: multicenter randomized controlled trial. Surg Endosc. 2011 Jun;25(6):1814-21. doi: 10.1007/s00464-010-1471-6. Epub 2011 Jun 10.

1044 - Piscatelli N

Piscatelli N, Hyman N, Osler T. Localizing colorectal cancer by colonoscopy. Arch Surg. 2005 Oct;140(10):932-5.

1045 - Pohl H

Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colorectal adenoma resection (CARE) study. Gastroenterology. 2013 Jan;144(1):74-80 e1.

1046 - Poon FW

Poon FW, McDonald A, Anderson JH, Duthie F, Rodger C, McCurrach G, et al. Accuracy of thin section magnetic resonance imaging in predicting the T-staging of rectal cancer. Eur.J.Radiol. 2005 Feb;53(2):256-62.

1047 - Poon RT

Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatic resection in the management of primary and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. Ann Surg 2005;141:100-10.

1048 - Popovici V

Popovici V, Budinska E, Tejpar S, Weinrich S, Estrella H, Hodgson G, et al. Identification of a poor-prognosis BRAF-mutant colorectal cancer. J Clin Oncol. 2012 Apr 20;30(12):1288-95.

1049 - Povoski SP

Povoski SP, Fong Y, Sgouros SC, Kemeny NE, Downey RJ, Blumgart LH. Role of chest CT in patients with negative colorectal metastases. Ann Surg Oncol 1998;5:9-15.

1050 - Power DG

Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol 2000;18:100-10.

1051 - Price T

Price T, et al. A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study of panitumumab versus cetuximab for previously treated colorectal cancer. ECCO 2013; LBA18

1052 - Pucciani F

Pucciani F, Ringressi MN, Redditi S, Masi A, Giani I. Rehabilitation of fecal incontinence after sphincter-saving surgery: results. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(10):1552-8.

1053 - Pucciarelli S

Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathologic response following preoperative middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1798-1807.

1054 - Punt CJ

Punt CJ, Koopman M. Capecitabine and irinotecan as first-line treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 20;25(25):3253-61. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9640.

1055 - Punt CJ

Punt CJ. Irinotecan or oxaliplatin for first-line treatment of advanced colorectal cancer? *Ann Oncol.* 2005 Jun;16(6):845-50.

1056 - Punt CJ

Punt CJ. New options and old dilemmas in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15(12):1303-10.

1057 - Punt CJ

Punt CJ, Buyse M, Köhne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, Páhlman L, Sobrero A, Douillard JY. Endpoint definitions for advanced colorectal cancer: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jun 27;99(12):943-51.

1058 - Purkayastha S

Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, Aziz O, Negus R, Gedroyc W et al. Magnetic resonance colonography versus colonoscopy for investigation for colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2005;60:980-9.

1059 - QUASAR

QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, in advanced colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2000 May 6;355(9215):1588-96.

1060 - Quirke P

Quirke P, Durdley P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986 Nov 1;2(8514):996-9.

1061 - Radu C

Radu C, Berglund A, Páhlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer: a randomised trial. *Radiother Oncol.* 2008 Jun;87(3):343-9. Epub 2008 Feb 21.

1062 - Rahbari NN

Rahbari NN, Bork U, Mutschall E, Thorlund K, Büchler MW, Koch M, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes: disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(11):1503-11. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9504. Epub 2011 Nov 28.

1063 - Rahusen FD

Rahusen FD, Cuesta MA, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Barkhof F, Doesburg T, et al. Selection of patients for resection of colorectal cancer using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999;230:31-7.

1064 - Ramirez JM

Ramirez JM, Aguilera V, Valencia J, Ortego J, Gracia JA, Escudero P, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer: results. *Int J Colorectal Dis* 2011. 26(4): 437-43.

1065 - Ramos E

Ramos E, Martínez L, Gámez C, Torras J, Valls C, Rafecas A, Lladó L, Jorba R, Ruiz S, Serrano T, Fabregat J. [Use of laparoscopic ultrasonography in the diagnosis of colorectal cancer hepatic metastases]. *Cir Esp.* 2008 Aug;84(2):71-7. [\[link\]](#)

1066 - Rappeport ED

Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, Wettergren A, Rasmussen A, Hillier SG. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(12):e81111. doi: 10.1371/journal.pone.0081111.

study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol.* 2007 May;48(4):369-78.

1067 - Ratto C

Ratto C, Grillo E, Petrolino M, Costamagna G, Doglietto GB. Sacral neuromodulation in treatment of fecal incontinence: chemoradiation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(5):1027-36.

1068 - Ratto C

Ratto C, Parello A, et al. Sacral nerve stimulation as therapeutic option in patients with faecal incontinence following resection of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012 Jun;14(6):297-304.

1069 - Ratto C

Ratto C, Ricci R, Rossi C, Morelli U, Vecchio FM, Doglietto GB. Mesorectal microfoci adversely affect the prognosis of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:733-42.

1070 - Read TE

Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, Johnston DR, Dietz DW, Myerson RJ, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: tumor predicts nodal status. *Dis Colon Rectum* 2004;47:825-31.

1071 - Reddy RH

Reddy RH, Kumar B, Shah R, Mirsadraee S, Papagiannopoulos K, Lodge P et al. Staged pulmonary and hepatic metastasectomy: is it worth it? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:151-4.

1072 - Reggiani Bonetti L

Reggiani Bonetti L, Di Gregorio C, De Gaetani C, Pezzi A, Barresi G, Barresi V, et al. Lymph node micrometastasis and distant relapse in colorectal carcinoma (Dukes' A) colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Jul;46(7-8):881-6. doi: 10.3109/00365521.2011.571708.

1073 - Beets-Tan RGH

Beets-Tan RGH; et al Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations of the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *European radiology* 2013, in press.

1074 - Regnard JF

Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:214-8.

1075 - Ren L

Ren L, Zhu D, Wei Y, Pan X, Liang L, Xu J, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program attenuates stress response after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg.* 2012 Feb;36(2):400-4. doi: 10.1007/s00268-011-1348-4.

1076 - Renehan AG

Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813.

1077 - Renehan AG

Renehan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer. *BMJ* 2004;328:81.

1078 - Reuter NP

Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastases: is it equivalent? *J Gastrointest Surg.* 2009 Mar;13(3):486-91.

1079 - Rex DK

Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D et al. American Cancer Society; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterol* 2006;130:1865-71.

1080 - Reza MM

Reza MM, Blasco JA, Andradas E, Cantero R, Mayol J. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(8):921-8.

1081 - Ribero D

Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and p patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007 Dec 15;110(12):276

1082 - Ricciardi R

Ricciardi R, Madoff RD, Rothenberger DA, Baxter NN. Population-based analyses of lymph node metastases in colore Hepatol 2006;4(12):1522-7.

1083 - Richman SD

Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 10.1200/JCO.2009.22.4295. Epub 2009 Nov 2.

1084 - Rigby K

Rigby K, Brown SR, Lakin G, Balsitis M, Hosie KB. The use of a proforma improves colorectal cancer pathology reporting 1999;81:401-3.

1085 - RIVM

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Uitvoeringstoets bevolkingsonderzoek naar darmkanker.

1086 - Rivoire M

Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95:2283-92.

1087 - Robinson HM

Robinson HM, Black EJ, Brown R, Gillespie DA. DNA mismatch repair and Chk1-dependent centrosome amplification damage. *Cell Cycle*. 2007 Apr 15;6(8):982-92. Epub 2007 Apr 5.

1088 - Rodel C

Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-96.

1089 - Rodgers MS

Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic rev

1090 - Rodriguez-Moranta F

Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Pinol V, Bessa X et al. Postoperative surveillance in patients with c curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24(3):386-93.

1091 - Rohren EM

Rohren EM, Paulson EK, Hagge R, Wong TZ, Killius J, Clavien PA, et al. The role of F-18 FDG positron emission tom of the liver in patients being considered for curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Nucl M*

1092 - Rosen M

Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rec*

1093 - Rothbarth J

Rothbarth J, Pijl ME, Vahrmeijer AL, Hartgrink HH, Tijl FG, Kuppen PJ, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose colorectal metastasis confined to the liver. *Br J Surg* 2003;90:1391-7.

1094 - Rothbarth J

Rothbarth J, Vahrmeijer AL, Mulder GJ. Modulation of cytostatic efficacy of melphalan by glutathione: mechanisms and 2002;140:93-107.

1095 - Rothenberg ML

Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluor of an independent panel. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3801-7

1096 - Rothenberg ML

Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK et al. Superiority of oxaliplatin and fluo

either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2059-69.

1097 - Rougier P

Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with colorectal carcinoma: long term results of a prospective randomised trial. *J Clin Oncol* 1992;10:1112-8.

1098 - Rougier P

Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.[erratum appears in *Lancet* 1998;352(9140):1634].

1099 - Rozmovits L

Rozmovits L, Rose P, Ziebland S. In the absence of evidence, who choose? A qualitative study of patients' needs after colorectal cancer. *Health Serv Res Policy*. 2004 Jul;9(3):159-64.

1100 - Ruers T

Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 2002;38:1112-8.

1101 - Ruers T

Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Working Group. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone for non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2009;20:1105-11.

1102 - Ruers TJ

Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, Wobbes T. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Ann Surg Oncol* 2005;13:1112-8.

1103 - Ruers TJ

Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in the detection of colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:388-395.

1104 - Ruers TJM

Ruers TJM, Wiering B, Van Der Sijp J, Roumen RM, De Jong K, Comans EFI, et al. Improved selection of patients for radiofrequency ablation of colorectal liver metastases with 18F-FDG PET: A randomized study. *J Nucl Med* 2009;50(7):1036-1041.

1105 - Rule W

Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, et al. Phase I Dose-Escalation Study of Stereotactic Radiotherapy for Hepatic Metastases. *Ann Surg Oncol* 2010 Nov 3.

1106 - Rullier A

Rullier A, Laurent C, Vendrely V, Le-Bail B, Bioulac-Sage P, Rullier E. Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in advanced rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:602-6.

1107 - Rullier E

Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: a prospective study. *Surg* 2005;241:465-9.

1108 - Rullier E

Rullier E, Laurent C, Carles J, Saric J, Michel P, Parneix M. Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal resection. *Surg* 1997 Apr;84(4):525-8.

1109 - Rusthoven KE

Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenas H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of radiofrequency ablation plus systemic therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1572-8.

1110 - Ryan R

Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-6.

1111 - Rydzewski B

Rydzewski B, Dehdashti F, Gordon BA, Teefey SA, Strasberg SM, Siegel BA. Usefulness of intraoperative sonography from colorectal cancer in patients selected for surgery after undergoing FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:353-357.

1112 - Sabbagh C

Sabbagh C, Browet F, Diouf M, Cosse C, Brehant O, Bartoli E, et al. Is stenting as "a bridge to surgery" an oncological option for acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. *Ann Surg*. 2010;251(5):783-789.

1113 - Safi F

Safi F, Bittner R, Roscher R, Schuhmacher K, Gaus W, Beger GH. Regional chemotherapy for hepatic metastases of colorectal cancer: intraarterial versus continuous intraarterial/intravenous therapy. *Cancer* 1989; 64:379-87.

1114 - Safi F

Safi F, Link KH, Beger HG. Is follow-up of colorectal cancer patients worthwhile? *Dis Colon Rectum* 1993;36:636-43.

1115 - Sagar PM

Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1986 Mar;83(3):293-304.

1116 - Sahay TB

Sahay TB, Gray RE, Fitch M. A qualitative study of patient perspectives on colorectal cancer. *Cancer Pract*. 2000 Jan-Feb;6(1):1-6.

1117 - Saif MW

Saif MW. Secondary hepatic resection as a therapeutic goal in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2009;15(12):1453-1458.

1118 - Sakamoto J

Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, Nakazato H, Ohashi Y. Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapy for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(2):105-111.

1119 - Saltz L

Saltz L, Badarinarayana S, Dakhil S, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:101-11.

1120 - Saltz LB

Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and irinotecan as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2125.

1121 - Saltz LB

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:905-14.

1122 - Sammour T

Sammour T, Zargar-Shoshtari K, Bhat A, Kahokehr A, Hill AG. A programme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for elective colonic surgery. *N Z Med J*. 2010 Jul 30;123(1319):61-70.

1123 - Sankararajah D

Sankararajah D, Forshaw MJ, Aggrawal A, Stewart M, Kirk J. Images of interest. Gastrointestinal: colonic intussusception. *Colorectal Dis* 2005 Aug;20(8):1300.

1124 - Sanoff HK

Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in elderly colorectal cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2624-34.

1125 - Sargent DJ

Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G. A comparison of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11;345(15):1091-7.

1126 - Sargent D

Sargent D, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive biomarker for FOLFOX-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26.

1127 - Sargent D

Sargent D, Shi Q, Yothers G, Van Cutsem E, Cassidy J, Saltz L, et al; Adjuvant Colon Cancer End-points (ACCENT) Group. DFS as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin: 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer*. 2011 May;47(7):990-6.

1128 - Sargent DJ

Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, Haller DG, Gray R, Benedetti J, et al; ACCENT Group. End points for colon cancer adjuvant chemotherapy recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 17;25(29):4569-74. Epub 2007 Sep 17.

1129 - Sastre J

Sastre J, Marcuello E, Masutti B, Navarro M, Gil S, Anton A, et al. Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors. Fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: results from the Treatment of Digestive Tumors study. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3545-51.

1130 - Sauer R

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.

1131 - Scheffer TE

Scheffer TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenas HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiotherapy for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Aug 1;62(5):1371-8.

1132 - Schell SR

Schell SR, Zlotecki RA, Mendenhall WM, Marsh RW, Vauthey JN, Copeland EM 3rd. Transanal excision of locally advanced rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Am Coll Surg*. 2002 May;194(5):584-90; discussion 590-1.

1133 - Schiffman SC

Schiffman SC, Bower M, Brown RE, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR. Hepatectomy is superior to thermal ablation for colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2010 Dec;14(12):1881-6.

1134 - Schild SE

Schild SE, Gunderson LL, Haddock MG, Wong WW, Nelson H. The treatment of locally advanced colon cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(1):51-8.

1135 - Schmidt J

Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2005;29(12):1583-9.

1136 - Schmoll HJ

Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment of advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). *J Clin Oncol* 2012;30:3588-95.

1137 - Schmoll HJ

Schmoll HJ. Improving longevity in advanced intestinal cancer]. *Krankenpfl J*. 2005;43(1-3):48

1138 - Schneider PD

Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004;84:355-73.

1139 - Schoemaker D

Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival in colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.

1140 - Schrameijer F

Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kankerpatiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. *Geestelijke Volksgezondheid*, 1992. 614 -Nisso X. Verlost van kanker, nog altijd vermoeid. *Tijdschr Kanker* 2002;26:32

1141 - Schreuder-Cats

Schreuder-Cats, M. (2012). Blauwdruk vaste contactpersoon in de oncologische keten. *Oncologica*•

1142 - Schussler-Fiorenza CM

Schussler-Fiorenza CM, Mahvi DM, Niederhuber J, Rikkers LF, Weber SM. Clinical risk score correlates with yield of hepatic metastases. *J Gastrointest Surg* 2004;8(2):150-7; discussion 157-8.

1143 - [Schwartz AL](#)

Schwartz AL. Physical activity after a cancer diagnosis: psychosocial outcomes. *Cancer Invest* 2004;22:82-92.

1144 - [Schwartzberg L](#)

Schwartzberg L et al. *Proc ASCO Gastrointestinal Cancers Symp* 2013; (abstract 446)

1145 - [Schwartzberg LS](#)

Schwartzberg LS et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus paclitaxel (bev) as first-line treatment (tx) for wild type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Proc ASCO* 2013;33(15):2555-2562.

1146 - [Schwemmler K](#)

Schwemmler K, Link KH, Rieck B. Rationale and indications for perfusion in liver tumors: current data. *World J Surg* 1998;22(12):1153-1158.

1147 - [Schwenk W](#)

Schwenk W, Bohm B, Haase O, Junghans T, Muller JM. Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective comparison of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383(1):49-55.

1148 - [Scott DJ](#)

Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P, Ward J, Atchley J, Wilson D, et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for the detection of hepatic metastases: correlation with intra-operative sonography, surgical and pathological findings. *Clin Radiol* 2001;56:235-42.

1149 - [SIGN](#)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Colorectal Cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh, Scotland.

1150 - [Sebag-Montefiore D](#)

Sebag-Montefiore D. for the NCRI colorectal cancer study group. Routine short course pre-op radiotherapy or selective pre-op radiotherapy for resectable rectal cancer? Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Abstracts (June 20 Supplement), 2006: 3511.

1151 - [Sebastian S](#)

Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stents for colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):2051-7.

1152 - [Secco GB](#)

Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G et al. Efficacy and cost of risk-adapted followup in patients with colorectal cancer after surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(4):418-23.

1153 - [Seifert JK](#)

Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1998;227(5):615-21.

1154 - [Selzner M](#)

Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the detection of hepatic metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240:1027-34.

1155 - [Semelka RC](#)

Semelka RC, Cance WG, Marcos HB, Mauro MA. Liver metastases: comparison of current MR techniques and spiral CT for the detection of hepatic metastases in 20 surgically staged cases. *Radiology* 1999;213:86-91.

1156 - [Serra-Aracil X](#)

Serra-Aracil X, Vallverdú H, Bombardó-Junca J, Pericay-Pijaume C, Urgellés-Bosch J, Navarro-Soto S. Long-term follow-up of transanal endoscopic microsurgery. *World J Surg*. 2008 Jun;32(6):1162-7.

1157 - [Seymour MT](#)

Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, Lowe C, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone in KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:749-59.

1158 - Seymour MT

Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, topham C, James R, Swyther SJ et al. FOCUS Trial Investigators: National Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with po cancer (MRC FOCUS): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:143-52.

1159 - Seymour MT

Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer: an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011;377:1749-59.

1160 - Shaha M

Shaha M, Cox CL, Talman K, Kelly D. Uncertainty in breast, prostate, and colorectal cancer: implications for supportive care. *Lancet* 2008;40(1):60-7.

1161 - Shia J

Shia J, Guillem JG, Moore HG, Tickoo SK, Qin J, Ruo L, et al. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma after chemoradiation and their association with long-term outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:215-23.

1162 - Shia J

Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for microsatellite instability syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn*. 2008 Jul;10(4):293-300. doi: 10.2353/jmoldiagn.2008.10.4.293

1163 - Shibata T

Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Am Surg* 1995;61(2):276-84.

1164 - Shimamura T

Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, Namieno T, Ogasawara K, Yamashita K, et al. Efficacy and safety of preoperative portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery* 1997;121:135-41.

1165 - Shindoh J

Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, et al. Optimal morphologic response to preoperative portal embolization as an outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4566-72. doi: 10.1200/JCO.2012.01.0013

1166 - Shirouzu K

Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Am Surg* 1995;76:388-92.

1167 - Simmonds PC

Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2000;321(7260):531-5.

1168 - Simon CJ

Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005 Oct;25(10):2533-43.

1169 - Simon D

Simon D. Das Rektumkarzinom--die onkologisch adäquate Resektion. [Rectal carcinoma--oncologically adequate resection]. *Chirurg* 2001;90:575-80.

1170 - Simons PC

Simons PC, Van Steenberghe LN, De Witte MT, Janssen-Heijnen ML. Miss rate of colorectal cancer at CT colonography in asymptomatic patients. *Eur Radiol*. 2012 Oct 20. [Epub ahead of print]. PMID: 23085864.

1171 - Sinicrope FA

Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA mismatch repair status and clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 8;103(11):863-75. doi: 10.1093/jnci/djq111

1172 - Sinicrope FA

Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA mismatch repair status and clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 2;103(21):1639. Kim, George P [added]. PubMed PMID: 21597022; PubMed Central PMCID: PMC3171111

Sinicrope FA, Foster NR, Yoon HH, Smyrk TC, Kim GP, Allegra CJ, et al. Association of obesity with DNA mismatch repair in patients with stage II or III colon carcinoma participating in NCCTG and NSABP adjuvant chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2563. Epub 2011 Dec 27. PubMed PMID: 22203756; PubMed Central PMCID: PMC3269966.

1173 - Sinicrope FA

Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Cancer Res* 2012 Mar 15;72(6):1506-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1469. Epub 2012 Feb 2. PubMed PMID: 22203756; PubMed Central PMCID: PMC3306518.

1174 - Sinicrope FA

Sinicrope FA, Shi Q. Combining molecular markers with the TNM staging system to improve prognostication in stage II colon cancer: is it yet? *J Natl Cancer Inst* 2012 Nov 7;104(21):1616-8. doi: 10.1093/jnci/djs441. Epub 2012 Oct 25. PubMed PMID: 23103756.

1175 - Skibba JL

Skibba JL, Quebbeman EJ. Tumorcidal effects and patient survival after hyperthermic liver perfusion. *Arch Surg* 1986;115:100-4.

1176 - Slater A

Slater A, North M, Hart M, Ferrett C. Gas insufflation of minimal preparation CT of the colon reduces false-positives. *Br J Radiol* 2011;84:20100111. doi: 10.1259/bjr/20678489. Epub 2011 Jan 11.

1177 - Sloothaak DA

Sloothaak DA, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Treatment of chronic presacral sinus after low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1111-1116. doi: 10.1111/codi.12094. [Epub ahead of print]

1178 - Sloothaak DA

Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, et al; Dutch Surgical Colorectal Adjuvant Chemotherapy Study Group. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013 Jun;100(7):933-9. doi: 10.1002/bjs.9111.

1179 - Smalley SR

Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy with or without concurrent radiation in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-7.

1180 - Smidt ML

Smidt ML, Wegdam JA, Bremers AJ, Bleichrodt RP. Missing evidence for the adequacy of a 1-cm distal margin in resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:823-24.

1181 - Smyrniotis V

Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of anesthesia during major liver resections. *Am J Surg* 2004;187:398-402.

1182 - Snoeren N

Snoeren N, Voest EE, Bergman AM, Dalesio O, Verheul HM, Tollenaar RA, et al. A randomized two arm phase III study of liver metastases of colorectal cancer to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) treatment. *BMC Cancer* 2010 Oct 11;10:545. doi: 10.1186/1471-2407-10-545.

1183 - Sobin LH

Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). TNM Prognostic Factors Project, International Union Against Cancer, Washington, DC, USA.

1184 - Sobin LH

Sobin LH, Wittekind CH (Eds). TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition. International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland.

1185 - Solbiati L

Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of hepatic metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997;202:195-203.

1186 - Solbiati L

Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Osti V, Cova L. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound* 1997;3:101-10.

1187 - Solbiati L

Solbiati L, Ierace T, Tonolini M. Long-term survival of patients treated with radiofrequency ablation for liver colorectal metastases: increasing experience. *Radiology* 2003 S;229:411.

1188 - Solbiati L

Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221:159-166.

1189 - Sosna J

Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a meta-analysis. *Radiology* 2003;181(6):1593-8.

1190 - Sosna J

Sosna J, Sella T, Sy O, Lavin PT, Eliahou R, Fraifeld S, Libson E. Critical analysis of the performance of double-contrast CT colonography for colorectal polyps \geq 6 mm in the era of CT colonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Feb;190(2):374-85. doi: 10.2214/ajr.070010.

1191 - Souglakos J

Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multi-center study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805.

1192 - Souglakos J

Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P, et al. Randomised phase-II trial of irinotecan plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer*. 2012 Jan 31;106(3):453-9. doi: 10.1038/bjc.2011.594. Epub 2012 Jan 12.

1193 - Soulières D

Soulières D, Greer W, Magliocco AM, Huntsman D, Young S, Tsao MS, Kamel-Reid S. KRAS mutation testing in the treatment of colorectal cancer with anti-EGFR therapies. *Curr Oncol*. 2010 Jul;17 Suppl 1:S31-40.

1194 - Soyer P

Soyer P, Laissy JP, Sibert A, Azencot M, Vissuzaine C, Marmuse JP, et al. Hepatic metastases: detection with multislice CT with gadolinium chelate-enhanced arterial portography. *Radiology* 1993;189:401-405.

1195 - Soyer P

Soyer P, Laissy JP, Sibert A, Blanc F, Belghiti J, Marmuse JP, et al. Focal hepatic masses: comparison of detection with dynamic CT and MRI. *Radiology* 1994;190:737-40.

1196 - Soyer P

Soyer P, Levesque M, Caudron C et al. MRI of liver metastases from colorectal cancer vs. CT during arterial portography. *Radiology* 1993;17:67-74.

1197 - Sprangers MA

Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. *Acta Oncol* 2002;41:229-37.

1198 - Stage JG

Stage JG, Schulze S, Moller P, Overgaard H, Andersen M, Rebsdorf-Pedersen VB et al. Prospective randomized study of laparoscopic vs. open resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 1997;84(3):391-6.

1199 - Staib L

Staib L, Link KH, Beger HG. Follow-up in colorectal cancer: cost-effectiveness analysis of established and novel concepts. *Colorectal Dis* 2000;385:412-20.

1200 - Steele GD Jr.

Steele GD Jr., Herndon JE, Bleday R, Russell A, Benson A 3rd, Hussain M, et al. Sphincter-sparing treatment for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 6:433-41.

1201 - Stelzner S

Stelzner S, Holm T, Moran BJ, Heald RJ, Witzigmann H, Zorenkov D, Wedel T. Deep pelvic anatomy revisited for a deep extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011 Aug;54(8):947-57. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182111111.

1202 - Sterk P

Sterk P, Shekarriz B, Günter S, Nolde J, Keller R, Bruch HP, et al. Voiding and sexual dysfunction after deep rectal resection: a prospective study on 52 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2005 Sep;20(5):423-7. Epub 2005 Apr 22.

1203 - Stewart MA

Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152:1423-33.

1204 - SONCOS

Stichting Oncologische Samenwerking. Multidisciplinaire normeringrapport oncologie, 12/12/2012. Op 27 februari 2013
<http://www.soncos.org/Basis.aspx?Tid=2&Sid=156&Hmi=156&Smi=156>

1205 - Stiggelbout AM

Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, van de Velde CJ, Bruijninckx CM, van Groningen K, Kievit J. Follow-up of colorectal cancer patients: attitudes towards follow-up. *Br J Cancer* 1997; 75(6): 914-20.

1206 - Stiggelbout AM

Stiggelbout AM, van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Légaré F, Montori VM, et al. Shared decision making: really healthcare. *BMJ* 2012;344:e256.

1207 - Stintzing S

Stintzing S, Hoffmann RT, Heinemann V, Kufeld M, Muacevic A, et al. Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases. *Eur J Cancer* 2010 Apr;46(6):1026-32.

1208 - Stocchi L

Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook JE, et al. Impact of surgical and pathologic variables on survival in a community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001;19:3895-902.

1209 - Stoker J

Stoker J, Dekker E. CT-colografie in de dagelijkse praktijk. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157:A6477

1210 - Strotzer M

Strotzer M, Gmeinwieser J, Schmidt J, Fellner C, Seitz J, Albrich H, et al. Diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: spiral-CTAP combined with intravenous contrast-enhanced spiral-CT and SPIO-enhanced MR combined with plain MR. *Am J Surg* 1997;38:986-92.

1211 - Suzuki S

Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T, et al. Impact of repeat hepatectomy on recurrent liver metastases. *Ann Surg* 2001;129:421-8

1212 - Swanson RS

Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Am J Surg* 2003;10:65-71.

1213 - Swedish Rectal Cancer Trial

Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2008;356:1710-22.

1214 - Sweed MR

Sweed MR, Schiech L, Barsevick A, Babb JS, Goldberg M. Quality of life after esophagectomy for cancer. *Oncol Nurs Pract* 2003;9:10-15.

1215 - Taal BG

Taal BG, Tinteren H, Zoetmulder FA, NACCP group. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival. *Ann Oncol* 2001 Nov 16;85(10):1437-43

1216 - Takahashi S

Takahashi S, Inoue K, Konishi M, Nakagouri T, Kinoshita T. Prognostic factors for poor survival after repeat hepatectomy for liver metastases. *Surgery* 2003;133:627-34

1217 - Tang CL

Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JGS, MacHin D, Seow-Choen F. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopic colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88(6):801-7.

1218 - Tanimoto A

Tanimoto A, Wakabayashi G, Shinmoto H, Nakatsuka S, Okuda S, Kuribayashi S. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI for the detection of small colorectal lesions: a comparison with CT during arteriography plus CT during hepatic arteriography. *J Gastroenterol* 2005; 40:135-44. doi: 10.1007/s00535-005-0011-1.

1219 - Tanis PJ

Tanis PJ, Doeksen A, van Lanschot JJ. Intentionally curative treatment of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2006; 31:135-44. doi: 10.1007/s00383-005-0259-1.

1220 - Tappenden P

Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The use of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review of the literature. *Colorectal Dis* 2006; 10:135-44. doi: 10.1007/s00383-005-0259-1.

1221 - Targownik LE

Targownik LE, Spiegel BM, Sack J, Hines OJ, Dulai GS, Gralnek IM et al. Colonic stent vs. emergency surgery for malignant colonic obstruction: A decision analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2004;60:6-874.

1222 - Tattersall MH

Tattersall MH, Butow PN, Clayton JM. Insights from cancer patient communication research. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20:135-44. doi: 10.1007/s00383-005-0259-1.

1223 - Taylor C

Taylor C. Reviewing the follow up care of colorectal cancer patients. *Gastrointestinal Nursing*, 2008; (6), 29-34.

1224 - Taylor FG

Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. MERCURY study group. One millimetre is the safe margin: imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br J Surg*. 2011 Jun;98(6):872-9. doi: 10.1002/bjs.7458. Epub 2011 Jun 1.

1225 - Taylor FG

Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. MERCURY study group. Preoperative high-resolution MRI to identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg*. 2012 Apr;253(4):711-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52. Epub 2012 Apr 1.

1226 - Taylor WE

Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H, Nagorney DM, Devine RM et al. The Mayo Clinic experience with resection of advanced or recurrent colon cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2002;9(2):177-85.

1227 - Tebbutt NC

Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin for metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010 Jun 1; 28(19):3191-8. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7723. Epub 2010 Jun 1.

1228 - Tejpar S

Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutation and prognosis in metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 10; 30(41):6252-9. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2592. Epub 2012 Jun 25.

1229 - Tekkis PP

Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the Learning Curve in Laparoscopic Colorectal Surgery for Left-Sided Resections. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):83-91.

1230 - Tennyson N

Tennyson N, Mendenhall WM, Morris CG, Huang EH, Zlotecki RA. Transanal excision with radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;10(4):224-9.

1231 - Tepper JE

Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030-9.

1232 - Termuhlen PM

Termuhlen PM, Kemeny MM. Surgery in the older patient. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16:183-9.

1233 - CCA

The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network. Clinical practise guidelines for the prevention, early detection of colorectal cancer. Australian Cancer Network, Australia; 2005.

1234 - SCOTIA

The SCOTIA Study Group. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized trial of subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Resection. *Ann Surg* 1995;82(12):1622-7.

1235 - Theodoropoulos G

Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, et al. T-level downstaging and complete resection after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;45:895-903.

1236 - Thirion P

Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW et al. Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of tumor biology with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3766-75.

1237 - Thirion P

Thirion P, Wolmark N, Haddad E, Buyse M, Piedbois P. Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal cancer: a meta-analysis of 1458 non-operable patients randomised in 22 trials and 4 meta-analyses. *Ann Oncol* 1999;10:1317-20.

1238 - Thomas PR

Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the experience. *Radiother Oncol*. 1988 Dec;13(4):245-52.

1239 - Tilney HS

Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, Sains PS, Weston-Petrides GK, Darzi AW, et al. Comparison of colonic stenting versus colectomy for large bowel obstruction. *Surg Endosc*. 2007 Feb;21(2):225-33. Epub 2006 Dec 9.

1240 - Tjandra JJ

Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(1):1-11.

1241 - Tjandra JJ

Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, et al. Practice parameters for the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:411-23.

1242 - Tol J

Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):563-72. doi: 10.1056/NEJMoa0808268.

1243 - Tol J

Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):98-9. doi: 10.1056/NEJMe080501.

1244 - Tono T

Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, Takatsuka Y, Kikkawa N. Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy before resection of colorectal liver metastases: A randomized study. *Cancer* 2000;88:1549-1556.

1245 - Tournigand C

Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, 2004;22:229-37.

1246 - Tournigand C

Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin and Fluorouracil in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3353-60.

1247 - Tournigand C

Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4

stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):394-400.

1248 - Trapé J

Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer Á, Rigo-Bonnin R; et al. Increased plasma concentration of carcinoembryonic antigen and absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1605-20

1249 - Trijnsburg RW

Trijnsburg RW, Knippenberg FC van, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review.

1250 - Tsavaris N

Tsavaris N, Gennatas K, Kosmas C, Skopelitis HM, Gouveris P, Dimitrakopoulos A, et al. Leucovorin and fluorouracil vs. 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in rectal cancer. *Oncol Rep.* 2004 Oct;12(4):927-32.

1251 - Tschmelitsch J

Tschmelitsch J, Kronberger P, Prommegger R, Reibenecker G, Glaser K, Bodner E. Survival and local recurrence after abdominoperineal excision for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1995 Dec;21(6):640-3.

1252 - Tsioulis GJ

Tsioulis GJ, Wood TF, Chung MH, Morton DL, Bilchik A. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography of intraabdominal neoplasms. *Surg Endosc* 2001;15:1016-1019.

1253 - Tuinman MA

Tuinman MA, Gazendam-Donodrio SM, Hoekstra-Weebers JE. Screening and Referral For Psychosocial Distress in Colorectal Cancer: The Distress Thermometer. *Cancer.* 2008 Aug 15;113(4):870-8.

1254 - Tveit KM

Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Study Group.* *Surg* 1997; 84: 1130-5.

1255 - Tveit KM

Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pylhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-V trial. *J Clin Oncol.* 2012 Apr 20;30(15):1755-62. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0915. Epub 2012 Apr 2

1256 - Twelves C

Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage II colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2008 Jun 30;19(6):696-704.

1257 - Twelves C

Twelves C, Xeloda Colorectal Cancer Group. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: Pooled data from the XELODA trial. *Ann Oncol.* 2002; 38(suppl. 2):15-20.

1258 - Uemura T

Uemura T, Miyazaki M, Hirai R, Matsumoto H, Ota T, Ohashi R, et al. Different expression of positive and negative regulatory proteins in growing and shrinking hepatic lobes after portal vein branch ligation in rats. *Int J Mol Med* 2000;5:173-179.

1259 - Ueno H

Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto H, Shinto E, et al. Preoperative parameters expanding the indications for radical resection in patients with advanced low rectal cancer. *Ann Surg* 2004;239:34-42.

1260 - Ueno H

Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early-stage rectal cancer. *Gastroenterology.* 2004;127(2):385-94.

1261 - Ueno H

Ueno H, Mochizuki H, Tamakuma S. Prognostic significance of extranodal microscopic foci discontinuous with primary tumor in rectal cancer. *Int J Surg (London, England)* 1998;41:55-61.

1262 - Vahrmeijer AL

Vahrmeijer AL, Van Dierendonck JH, Keizer HJ, Beijnen JH, Tollenaar RA, Pijl ME, et al. Increased local cytostatic drug perfusion: a phase I clinical and pharmacologic evaluation of treatment with high dose melphalan in patients with colorectal cancer. *J Cancer* 2000;82:1539-46.

1263 - Vaid S

Vaid S, Tucker J, Bell T, Grim R, Ahuja V. Cost analysis of laparoscopic versus open colectomy in patients with colon cancer: a nationwide population database. *Am Surg*. 2012 Jun;78(6):635-41.

1264 - Vale CL

Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38:618-25.

1265 - Valls C

Valls C, Andia E, Sanchez A, Gumà A, Figueras J, Torras J, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001;218:55-60.

1266 - Valls C

Valls C, Lopez E, Guma A, Gil M, Sanchez A, Andía E, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1341-7.

1267 - van Bree SH

van Bree SH, Vlug MS, Bemelman WA, Hollmann MW, Ubbink DT, Zwinderman AH, et al. Faster recovery of gastrointestinal function and fast-track care in patients undergoing colonic surgery. *Gastroenterology*. 2011 Sep;141(3):872-880.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.026.

1268 - Van Cutsem E

Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17. doi: 10.1056/NEJMoa0805019.

1269 - Van Cutsem E

Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(11):1500-7. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6663. Epub 2009 May 18.

1270 - Van Cutsem E

Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(11):1809-16. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6663. Epub 2009 May 18.

1271 - Van Cutsem E

Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an anti-epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: FOLFOX-6. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506. Epub 2012 Sep 4.

1272 - Van Cutsem E

Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*. 2001;19[21]:4097-106.

1273 - Van den Brink M

Van den Brink M, Stiggelbout AM, Van den Hout WB, Kievit J, Klein Kranenburg E, Marijnen CA, et al. Clinical nature and prognosis of rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3958-64.

1274 - van der Paardt MP

van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013 Oct;269(1):101-12. doi: 10.1148/radiol.1211025.

1275 - van der Pool AE

van der Pool AE, Lalmahomed ZS, Ozbay Y, Wilt JH, Eggermont AM, Jzermans JN, et al. "Staged" liver resection in synchronous colorectal hepatic metastases; differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Dis*. 2010 Oct;12(10):1000-1006.

1276 - van der Pool AE

van der Pool AE, Mendez RA, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2010 Mar;97(3):377-82.

1277 - van der Zee J

van der Zee J, Kroon BB, Nieweg OE, van de Merwe SA, Kampinga HH. Rationale for different approaches to combine stereotactic body radiation therapy and regional isolated perfusion. Eur J Cancer 1997;33:1546-50.

1278 - van Gelder RE

van Gelder RE, Birnie E, Florie J, Schutter MP, Bartelsman JF, Snel P, et al. CT colonography and colonoscopy: assessment of a 5-week follow-up study. Radiology. 2004 Nov;233(2):328-37. Epub 2004 Sep 9.

1279 - van Harten WH

van Harten WH, van Noort O, Warmerdam R, Hendricks H, Seidel E. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. Eur J Cancer 1998;21:247-57.

1280 - Van Hazel G

Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, et al. Randomised Phase 2 Trial of SIR-Spheres 125I Radiotherapy Versus Fluorouracil/Leucovorin Chemotherapy Alone in Advanced Colorectal Cancer. J Surg Oncol. 2007;97(1):10-16. doi: 10.1002/jso.20701.

1281 - van Hooft JE

van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, Marinelli AW, Holzik MF, Grubben MJ, et al.; collaborative Dutch Stent-In-Stent Group. Emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. Lancet Oncol. 2010;11(11):700-7. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70035-3.

1282 - van Hooft JE

van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, Timmer R, van Berkel AM, Bossuyt PM, et al.; Dutch Colorectal Stent Group. Endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. Endoscopy. 2007;39(10):1055-62. doi: 10.1055/s-2007-995426.

1283 - Van Lier MG

Van Lier MG, Leenen CH, Wagner A, Ramsoekh D, Dubbink HJ, van den Ouweland AM, et al. LIMO Study Group. Yield of colonoscopy in colorectal cancer patients >70 years to detect underlying Lynch syndrome. J Pathol. 2012 Apr;226(5):764-74. doi: 10.1111/j.1365-2459.2011.02011.x. PMID 22081473

1284 - van Puijenbroek M

van Puijenbroek M, Nielsen M, Tops CM, Halfwerk H, Vasen HF, Weiss MM, et al. Identification of patients with (atypical) KRAS2 c.34G > T prescreening followed by MUTYH hotspot analysis in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Clin Chem. 2011;57(1):139-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1705. PMID: 18172263.

1285 - van Tol-Geerdink JJ

van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, van Lin EN, Schimmel EC, Huizenga H, van Daal WA, et al. Do prostate cancer patients benefit from radiation treatment? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1105-11.

1286 - Vardulaki K

Vardulaki K, Bennett-Lloyd BD, Parfitt J, Normond C, Paisley S, Darzi A et al. A systematic review of the effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer. July 2000: <http://www.nice.org.uk/pdf/HTAreportonlapsurgcoloreccanc.pdf> [Accessed 10/11/2007].

1287 - Vautravers-Dewas C

Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, Adenis A, Lacornerie T, Penel N, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases: is there a dose response relationship? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 Nov 1;81(3):39-47.

1288 - Vecchio FM

Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor response and clinical outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:752-60.

1289 - Veenhof AA

Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, Sietses C, van der Peet DL, de Lange-de Klerk ES, et al. Surgical stress response and postoperative function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. Ann Surg. 2010;251(5):753-61. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824336e2.

1290 - Veldkamp R

Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ et al. COLOR 2005 - Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7):477-84.

1291 - Venderbosch S

Venderbosch S, Doornebal J, Teerenstra S, Lemmens W, Punt CJ, Koopman M. Outcome of first line systemic treatment of colorectal cancer patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the CAIRO and CAIRO2 studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol* 2012;51:831-9.

1292 - Verberne CJ

Verberne CJ, Nijboer CH, de Bock GH, Grossmann I, Wiggers T, Havenga K. Evaluation of the use of decision-support systems for carcinoembryonic antigen (CEA)-based follow-up of patients with colorectal cancer. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012 Mar 5;12:14. doi: 10.1186/1745-2975-12-14.

1293 - VIKC

Vereniging Integrale Kankercentra [VIKC]. (2010). Landelijke Evidence- Based Richtlijn Detecteren behoefte psychosociale ondersteuning bij kanker. *Landelijke Evidence- Based Richtlijn*

1294 - Vermorken JB

Vermorken JB, Claessen AM, van Tinteren H, Gall HE, Ezinga R, Meijer S et al. Active specific immunotherapy for stage III colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 30;353(9150):345-50.

1295 - Verwaal VJ

Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2005;6(12):1129-37.

1296 - Vignali A

Vignali A, Braga M, Zuliani W, Frasson M, Radaelli G, Di C, V. Laparoscopic colorectal surgery modifies risk factors for postoperative complications. *Colorectal Dis* 2004;47(10):1686-93.

1297 - Vignati P

Vignati P, Welch JP, Cohen JL. Endoscopic localization of colon cancers. *Surg Endosc*. 1994 Sep;8(9):1085-7.

1298 - Villar JM

Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, Muffak K, Mansilla A, Garrote D et al. Surgical options for malignant left-sided colon cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;35(4):275-81.

1299 - Virgo KS

Virgo KS, Vernava AM, Longo WE, McKirgan LW, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer resection. *Am J Surg* 1995;273:1837-41.

1300 - Vitola JV

Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, et al. Positron emission tomography to stage colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996;171:21-6.

1301 - Vliegen RF

Vliegen RF, Beets GL, Lammering G, Dresen RC, Rutten HJ, Kessels AG, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology* 2008;246:454-62.

1302 - Vlug MS

Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF et al. LAFA study group. Laparoscopy in combination with open surgery for colon cancer management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA study). *Ann Surg* 2012;254(6):868-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821fd1ce

1303 - Vogl TJ

Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques. *Radiol* 1999;9:675-84.

1304 - Vogl TJ

Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, Pietsch M, Shamsi K, Franz M, et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: the value of contrast-enhanced CT and MRI. *Am J Surg* 2005;190:100-10.

SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* 2003; 13:262-72

1305 - Vogl TJ

Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-in with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002;225:367-77.

1306 - Vogt P

Vogt P, Raab R, Ringe B, Pichlmayr R. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J Sur*

1307 - von Schulhess GK

von Schulhess GK, Steinert HC, Hanny TF. Integrated PET/CT: Current Applications and Future Directions. *Radiology*

1308 - von Wagner C

von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, et al. SIGGAR Investigators. Patient acceptab of CT colonography compared with those of colonoscopy: results from a multicenter randomized controlled trial of sympl 2012;263:723-31.

1309 - Vyslouzil K

Vyslouzil K, Klementa I, Starý L, Zboril P, Skalický P, Dlouhý M, Cwierka K, Duda M. [Radiofrequency ablation of color Chir. 2009 Apr;134(2):145-8

1310 - Wagman LD

Wagman LD, Kemeny MM, Leong LL, et al: A prospective evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to 1990;8:1885-93.

1311 - Wakabayashi H

Wakabayashi H, Okada S, Maeba T, Maeta H. Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy fo carcinomas in injured livers: a preliminary report. *Surg Today* 1997;27:403-10.

1312 - Wang C

Wang C, Zhou Z, Wang Z, Zheng Y, Zhao G, Yu Y, et al. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis v Arch Surg 2005;390:312-8.

1313 - Wang G1

Wang G1, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, Li J. Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation v J Gastrointest Surg. 2012 Jul;16(7):1379-88. doi: 10.1007/s11605-012-1880-z. Epub 2012 May 15.

1314 - Wang Q1

Wang Q1, Suo J, Jiang J, Wang C, Zhao YQ, Cao X. Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in la elderly patients: a randomized trial. *Colorectal Dis*. 2012 Aug;14(8):1009-13. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02855.x. [

1315 - Ward J

Ward J, Chen F, Guthrie JA, Wilson D, Lodge JP, Wyatt JI, et al. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radi*

1316 - Ward J

Ward J, Guthrie JA, Wilson D, Arnold P, Lodge JP, Toogood GJ, et al. Colorectal Hepatic Metastases: Detection with S Imaging--Comparison of Optimized Sequences. *Radiology* 2003 Sep;228(3):709-18. Epub 2003 Jul 29.

1317 - Ward J

Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the ad iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology*

1318 - Ward S

Ward S, Kaltenthaler E, Cowan J, Brewer N. A review of the evidence for the clinical and cost-effectiveness of capecita treatment of metastatic colorectal cancer. NHS R&D HTA program, September 2002.

1319 - Warner GC

Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary n neck cancer. *J Otolaryngol* 2003;32:107-109.

1320 - Watt AM

Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction. *Ann Surg* 2007 Jul;246(1):24-30. Review.

1321 - Watt E

Watt E, Whyte F. The experience of dysphagia and its effect on the quality of life of patients with oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2003;12:183-93.

1322 - Wei JT

Wei JT, Miller EA, Woosley JT, Martin CF, Sandler RS. Quality of colon carcinoma pathology reporting: a process of continuous improvement. *Am J Surg* 2003;186:100-6.

1323 - Wein A

Wein A, Riedel C, Kockerling F, Martus P, Baum U, Brueckl WM, et al. Impact of surgery on survival in palliative patients with advanced colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. *Ann Oncol* 2001;12:173-8.

1324 - Welch S

Welch S, Kocha W, Rumble RB, Spithoff K, Aroun J. The role of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer. part 1. A clinical practice guideline & part 2. A systematic review. *Cancer Care Ontario* 2005.

1325 - Welch S

Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010;21:1152-62

1326 - Weng M

Weng M, Zhang Y, Zhou D, Yang Y, Tang Z, Zhao M, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45493.

1327 - Wernecke K

Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G, Vassallo P, Kivelitz D, Wiesmann W, et al. Detection of hepatic masses in patients with colorectal cancer: sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:731-9.

1328 - Wheeler JM

Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, Cunningham C, George BD, Jones AC, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2025-31.

1329 - Whistance RN

Whistance RN, Conroy T, Chie W, Constantini A, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-C25 module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(17):3017-24. Epub 2009 Sep 16.

1330 - White RR

White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2007 Mar;11(3):256-63.

1331 - White TJ

White TJ, Roy-Choudhury SH, Breen DJ, Cast J, Maraveyas A, Smyth EF, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: initial experience. An adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(12):1452-6.

1332 - Whiteford MH

Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the diagnosis of primary or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000;43:759-67.

1333 - Wiering B

Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of FDG-PET in the management of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Cancer* 2005;104:2658-70.

1334 - Wilkinson NW

Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S, Costantino JP, Petrelli NJ, Wolmark N. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05. A baseline from which

Ann Surg Oncol. 2010 Apr;17(4):959-66.

1335 - Willett CG

Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, Efid J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Jun 1;27(11):1853-60.

1336 - Willett CG

Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, Grossbard M, Clark J, Fung C et al. Does postoperative irradiation play a role in the management of high-risk colon cancer? Cancer J Sci Am 1999;5(4):242-7.

1337 - Winawer SJ

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy: a randomized polyp study workgroup. N Engl J Med 1993; 329(27):1977-81.

1338 - Winde G

Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bünte H. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic resection. Dis Colon Rectum 1996; 39:969-76.

1339 - Wolmark N

Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant fluorouracil with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. J Clin Oncol 2001;19(12):2826-34.

1340 - Wong J

Wong J, Szumacher E. Patients' decision-making in radiation oncology. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2007;7(2):133-40.

1341 - Wulf J

Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver carcinoma: a retrospective analysis. J Clin Oncol 2006;45(7):838-47.

1342 - Wulf J

Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Thiele W, Ness-Dourdoumas R, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung: a retrospective analysis. J Clin Oncol Dec;177(12):645-55.

1343 - Xinopoulos D

Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, Tsamakidis K, Bitsakou G, Plataniotis G et al. Stenting or stoma for malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis. Surg Endosc. 2004;18(3):421-6.

1344 - Xinopoulos D

Xinopoulos D, Kypreos D, Bassioulas SP, Korkolis D, Mavridis K, Scorilas A, et al. Comparative study of balloon and resection management of benign anastomotic rectal strictures: clinical and cost-effectiveness outcomes. Surg Endosc. 2011 Mar;25(3):517-23. doi: 10.1007/s00464-010-1247-z. Epub 2010 Oct 7.

1345 - Yamamoto J

Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastases. Br J Surg 1999;86:332-7.

1346 - Yang DH

Yang DH, Byeon JS, Lee KH, Yoon SM, Kim KJ, Ye BD, et al. Is endoscopic closure with clips effective for both diagnosis and treatment of colonoscopy-associated bowel perforation? Surg Endosc. 2010 May;24(5):1177-85.

1347 - Yang HY

Yang HY, Wu CC, Jao SW, Hsu KF, Mai CM, Hsiao KC. Two-stage resection for malignant colonic obstructions: the time interval and predictive factors. World J Gastroenterol. 2012 Jul 7;18(25):3267-71.

1348 - Yasuda S

Yasuda S, Makuuchi Y, Sadahiro S, Mukai M, Tokunaga N, Tajima T, et al. Colorectal cancer recurrence in the liver: does the site of primary tumor matter? J Clin Med 1998;23:167-71.

1349 - Ye LC

Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1931-8.

1350 - Yeo SG

Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Kim SY, Chang HJ, Park JW, et al. Local excision following pre-operative chemoradiotherapy for cT3 distal rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(8):754-60.

1351 - Yeung JM

Yeung JM, Maxwell-Armstrong C, Acheson AG. Colonic tattooing in laparoscopic surgery - making the mark? *Colorectal Dis.* 10.1111/j.1463-1318.2008.01706.x. Epub 2008 Oct 10

1352 - Yoshimatsu K

Yoshimatsu K, Ishibashi K, Umehara A, Yokomizo H, Yoshida K, Fujimoto T et al. How many lymph nodes should be examined in rectal cancer? Determination on the basis of cumulative survival rate. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1703-6.

1353 - Yothers G

Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: results from the NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011 Oct 1;29(28):3768-74.

1354 - You YN

You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States? A study from the National Cancer Database. *Ann Surg.* 2007 May;245(5):726-33.

1355 - Yucel C

Yucel C, Lev-Toaff AS, Moussa N, Durrani H. CT colonography for incomplete or contraindicated optical colonoscopy. *Am J Roentgenol.* 2008 Jan;190(1):145-50.

1356 - Zaniboni A

Zaniboni A, Labianca R; Gruppo Italiano per lo Studio e la Cura dei Tumori del Digerente. Adjuvant therapy for stage II rectal cancer: living room? *Ann Oncol* 2004;15:1310-8.

1357 - Zhang L

Zhang L. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for microsatellite instability syndrome. Part II. The utility of microsatellite instability testing. *J Mol Diagn.* 2008 Jul;10(4):301-7. doi: 10.2353/jmoldiagn.2008.13. [link]

1358 - Zhao GP

Zhao GP, Zhou ZG, Lei WZ, Yu YY, Wang C, Wang Z, et al. Pathological study of distal mesorectal cancer spread to distal margin. *World J Gastroenterol* 2005;11:319-22.

1359 - Zhou ZG

Zhou ZG, Hu M, Li Y, Lei WZ, Yu YY, Cheng Z et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for rectal cancer. *Surg Endosc* 2004;18(8):1211-5.

1360 - Zijta FM

Zijta FM, Bipat S, Stoker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review. *Radiol* 2010;20:1031-46.

1361 - Zoetmulder FAN

Zoetmulder FAN, Taal BG, Van Tinteren H for the NACCP. Adjuvant 5FU plus levamisole improves survival in stage II rectal cancer. Interim analysis of the Netherlands Adjuvant Colorectal Cancer Project (NACCP) [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:266a. Abstract 1021.

1362 - Rauch P

Rauch P, Miny J, Conroy T, et al. Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. [J Clin Oncol. 2004 Jan 15;22\(2\):211-8.](#)

1363 - Wille-Jørgensen P

Wille-Jørgensen P, Laurberg S, Pålman L, Carriquiry L, Lundqvist N, Smedh K, Svanfeldt M, Bengtson J. An interim analysis of the COLOFOL trial. [Colorectal Dis. 2009;11\(7\):756-758.](#)

1364 - Lemmens VE 2011

Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. [Int J Cancer. 2011 Jun 1;128\(11\):2717-25.](#) doi: 10.1002/ijc.25596. Epub 2010 Oct 13.

1365 - [Segelman J 2012](#)

Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. [May:99\(5\):699-705.](#) doi: 10.1002/bjs.8679. Epub 2012 Jan 27.

1366 - [Assersohn L 1999](#)

Assersohn L, Norman A, Cunningham D, et al. Influence of metastatic site as an additional predictor for response and survival in patients with peritoneal carcinoma. [Br J Cancer. 1999 Apr;79\(11-12\):1800-5.](#)

1367 - [Bloemendaal AL 2005](#)

Bloemendaal AL, Verwaal VJ, van Ruth S, et al. Conventional surgery and systemic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: a prospective study. [Eur J Surg Oncol. 2005 Dec;31\(10\):1145-51.](#) Epub 2005 Aug 3.

1368 - [Chu DZ 1989](#)

Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of 100 cases. [Jan 15;63\(2\):364-7.](#)

1369 - [Elias D 2009](#)

Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. [J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27\(5\):681-5.](#) doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160. Epub 2008 Dec 22.

1370 - [Folprecht G 2007](#)

Folprecht G, Köhne CH, Lutz MP. Systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a phase II study. [2007;134:425-40.](#)

1371 - [Jayne DG 2002](#)

Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. [Br J Surg. 2002 Dec;89\(12\):1347-51.](#)

1372 - [Kecmanovic DM 2005](#)

Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. [Eur J Surg Oncol. 2005 Mar;31\(2\):147-52.](#)

1373 - [Klaver YL 2011](#)

Klaver YL, Lemmens VE, Creemers GJ, et al. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: increasing use of palliative chemotherapy. [Ann Oncol. 2011 Oct;22\(10\):2250-6.](#) doi: 10.1093/annonc/mdq762. Epub 2011 Oct 13.

1374 - [Koh JL 2009](#)

Koh JL, Yan TD, Glenn D, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in patients with peritoneal carcinomatosis. [Ann Surg Oncol. 2009 Feb;16\(2\):327-33.](#) doi: 10.1245/s10434-008-0234-2. Epub 2008 Dec 3.

1375 - [Köhne CH 2002](#)

Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment of peritoneal carcinomatosis: results of a multivariate analysis of 3825 patients. [Ann Oncol. 2002 Feb;13\(2\):308-17.](#)

1376 - [Pelz JO 2010](#)

Pelz JO, Chua TC, Esquivel J, et al. Evaluation of best supportive care and systemic chemotherapy as treatment strategies for peritoneal surface disease severity score (PSDSS) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. [BMC Cancer. 2010;10:1186/1471-2407-10-689.](#)

1377 - [Pilati P 2003](#)

Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. [Ann Surg Oncol. 2003 Jun;10\(5\):508-13.](#)

1378 - [Piso P 2007](#)

Piso P, Dahlke MH, Ghali N, et al. Multimodality treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: first results of a prospective study on peritoneal surface malignancies. [Int J Colorectal Dis. 2007 Nov;22\(11\):1295-300.](#) Epub 2007 Apr 26.

1379 - Sadeghi B 2000

Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EV study. [Cancer. 2000 Jan 15;88\(2\):358-63.](#)

1380 - Schneebaum S 1996

Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer. [Surg Oncol. 1996 Jan;3\(1\):44-50.](#)

1381 - Shen P 2004

Shen P, Hawksworth J, Lovato J, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. [Ann Surg Oncol. 2004 Feb;11\(2\):178-86.](#)

1382 - Verwaal VJ 2003

Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. [J Clin Oncol. 2003 Oct 15;21\(20\):3773-82.](#)

1383 - Verwaal VJ 2005

Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. [Ann Surg Oncol. 2004 Dec 27.](#)

1384 - Verwaal VJ 2004

Verwaal VJ, Boot H, Aleman BM, et al. Recurrences after peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: location, treatment, and outcome. [Ann Surg Oncol. 2004 Apr;11\(4\):375-9.](#) Epub 2004 Mar 10.

1385 - Verwaal VJ 2008

Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. [Ann Surg Oncol. 2008 Sep;15\(9\):2426-33.](#) Epub 2008 Jun 3.

1386 - Zauber 2012

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. [N Engl J Med. 2012 Aug 23;366\(8\):687-96.](#) doi: 10.1056/NEJMoa1100370.

1387 - Zijta 2010

Zijta FM, Bipat S, Stoker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review. [Radiol. 2010 May;20\(5\):1031-46.](#)

1388 - Scheffer TE 2005

Scheffer TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, et al. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Aug 1;62\(5\):1371-8.](#)

1389 - Verhoef C 2008

Verhoef C, de Wilt JH, Brunstein F, et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion with retrograde outflow in patients with irresectable liver metastases: a simplified technique in isolated hepatic perfusion. [Ann Surg Oncol. 2008 May;15\(5\):1367-74.](#) doi: 10.1245/s10434-007-9000-0.

1390 - Van Iersel LB 2010

van Iersel LB, Koopman M, van de Velde CJ, et al. Management of isolated nonresectable liver metastases in colorectal cancer: a study of isolated hepatic perfusion with melphalan versus systemic chemotherapy. [Ann Oncol. 2010 Aug;21\(8\):1662-70.](#) Epub 2010 Jan 28.

1391 - Fiorentini G 2012

Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous irinotecan for liver metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. [Anticancer Res. 2012 Apr;32\(4\):1387-95.](#)

1392 - Kanas GP

Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis. [Ann Surg Oncol. 2012 Jun;19\(6\):1662-70.](#)

[Epidemiol. 2012;4:283-301](#). doi: 10.2147/CLEP.S34285. Epub 2012 Nov 7.

1393 - Bilchik AJ

Bilchik AJ, Poston G, Adam R, et al. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolutionary model. [Nov 20;26\(33\):5320-1](#). doi: 10.1200/JCO.2008.18.3152. Epub 2008 Oct 20.

1394 - Kopetz S

Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of oxaliplatin-based chemotherapy. [J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27\(22\):3677-83](#). doi: 10.1200/JCO.2008.20.5278. Epub 2009 May 26.

1395 - Poston GJ

Poston GJ, Figueras J, Giuliante F, et al. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. [J Clin Oncol. 2008 Aug 18;26\(18\):3000-6](#). doi: 10.1200/JCO.2008.17.6453. Epub 2008 Aug 18.

1396 - Abdalla EK 2006

Abdalla EK, Eng C, Madary A, et al; Southwest Oncology Group 0408. Southwest Oncology Group 0408: Phase II trial of capecitabine/oxaliplatin/bevacizumab for resectable colorectal metastases in the liver. [Clin Colorectal Cancer. 2006 Mar;6\(1\):1-7](#). doi: 10.1016/j.cclcr.2005.12.001. Epub 2006 Mar 1.

1397 - Van Lienden KP 2013

van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. [Surg Endosc. 2013 Feb;36\(1\):25-34](#). doi: 10.1007/s00270-012-0440-y. Epub 2012 Jul 18.

1398 - De Graaf W 2010

de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy before liver resection. [J Gastrointest Surg. 2010 Feb;14\(2\):369-78](#). doi: 10.1007/s11605-009-1085-2.

1399 - Van den Esschert JW 2011

van den Esschert JW, van Lienden KP, de Graaf W, et al. Portal vein embolization induces more liver regeneration than portal vein ligation in a standardized rabbit model. [Surgery. 2011 Mar;149\(3\):378-85](#). doi:10.1016/j.surg.2010.07.045.

1400 - Schnitzbauer AA 2012

Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid liver growth in a rat model of extended hepatectomy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. [Ann Surg. 2012 Mar;255\(3\):405-14](#). doi: 10.1097/SLA.0b013e318229b743.

1401 - Ayez N 2013

Ayez N, Burger JW, van der Pool AE, et al. Long-term results of the "liver first" approach in patients with locally advanced colorectal liver metastases. [Dis Colon Rectum. 2013 Mar;56\(3\):281-7](#). doi: 10.1097/DCR.0b013e318279b743.

1402 - Andreou A 2013

Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. [Ann Surg. 2013 Jun;257\(6\):1079-88](#). doi: 10.1097/SLA.0b013e318283a4d1.

1403 - Benoist S 2006

Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy. [Oncol. 2006 Aug 20;24\(24\):3939-45](#). doi: 10.1200/JCO.2005.05.1000.

1404 - Chua TC 2012

Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases. [Eur J Cancer. 2012 Aug;48\(12\):1757-65](#). doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.034. Epub 2011 Dec 5.

1405 - Adam R 2010

Adam R, Frilling A, Elias D, et al; LiverMetSurvey Centres. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. [Br J Surg. 2010 Jun;97\(6\):773-8](#). doi: 10.1002/bjs.6889.

1406 - Yin Z 2013

Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCLM): a retrospective analysis. [Hepatology. 2013 Jun;57\(6\):2346-57](#). doi: 10.1002/hep.26283.

1407 - Li ZQ 2013

Li ZQ, Liu K, Duan JC, et al. Meta-analysis of simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases. [World J Surg Oncol. 2013 Jun;11:100](#). doi: 10.1186/1475-2875-11-100.

[Jan;43\(1\):72-83](#). doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01050.x. Epub 2012 Sep 13.

1408 - Slessers AA 2013

Slessers AA, Simillis C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with colorectal metastases. [Surg Oncol. 2013 Mar;22\(1\):36-47](#). doi: 10.1016/j.suronc.2012.11.002. Epub 2012 Dec 14

1409 - Lyass S 2001

Lyass S, Zamir G, Matot I, Goitein D, Eid A, Jurim O. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal cancer. [Surg Oncol. 2001; 78:17-21](#).

1410 - Vogt P 1991

Vogt P, Raab R, Ringe B, Pichlmayr R. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. [World J Surg. 1991;15\(1\):1-4](#).

1411 - Fujita S 2000

Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. [Jpn J Clin Oncol. 2000;30\(12\):1103-1106](#).

1412 - Lam VW 2013

Lam VW, Laurence JM, Pang T, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. [HPB \(Oxford\). 2014 Feb;16\(2\):101-8](#). doi: 10.1111/hpb.12083. Epub 2013 Mar 19.

1413 - Ayez N 2013

Ayez N, Burger JW, van der Pool AE, et al. Long-term results of the "liver first" approach in patients with locally advanced colorectal cancer and synchronous liver metastases. [Dis Colon Rectum. 2013 Mar;56\(3\):281-7](#). doi: 10.1097/DCR.0b013e318279b743

1414 - Van Dijk TH 2013

Van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. [Ann Oncol. 2013 Jul;24\(7\):1762-9](#). doi: 10.1093/annonc/mdt022.

1415 - Figueras J 2007

Figueras J, Llado L, Miro M, Ramos E, Torras J, Fabregat J, Serrano T. Application of fibrin glue sealant after hepatectomy for synchronous liver metastases: results of a randomized study in 300 patients. [Ann Surg. 2007 Apr;245\(4\):536-42](#).

1416 - de Boer MT

de Boer MT, Klaase J, Verhoef C, van Dam RM, van Gulik TM, Molenaar IQ, de Jong CHC, Porte RJ. Fibrin sealant for the prevention of surface-related complications after liver resection: a randomized controlled trial. [Ann Surg. 2012;256\(2\):229-34](#) (IF 8.9)

1417 - Wicherts DA 2013

Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D, Adam R, Castaing D, Azoulay D. Repeat hepatectomy for synchronous liver metastases. [Br J Surg. 2013 May;100\(6\):808-18](#). doi: 10.1002/bjs.9088. Epub 2013 Mar 12.

1418 - van der Pool AE 2009

van der Pool AE, Lalmahomed ZS, de Wilt JH, et al. Local treatment for recurrent colorectal hepatic metastases after primary resection. [Surg. 2009 May;13\(5\):890-5](#). doi: 10.1007/s11605-008-0794-2. Epub 2009 Jan 9.

1419 - Den Dulk M 2009

den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. [Eur J Cancer. 2009 May;45\(7\):1175-83](#). doi: 10.1016/j.ejca.2009.01.006. Epub 2009 Jan 6.

1420 - Peeters KC 2007

Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. [Ann Surg. 2007 Nov;246\(5\):693-701](#).

1421 - Van Gijn W 2011

van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. [Lancet Oncol. 2011 Jun;12\(6\):575-82](#). doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3. Epub 2011 May 17.

1422 - Stephens RJ 2010

Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients. Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. [20:28\(27\):4233-9](#). doi: 10.1200/JCO.2009.26.5264. Epub 2010 Jun 28.

1423 - Sauer R 2012

Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. [J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30\(16\):1925-35](#). doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836. Epub 2012 Apr 23.

1424 - Kaçar S 2008

Kaçar S, Varilsüha C, Gürkan A, et al. Pre-operative radiochemotherapy for rectal cancer. A prospective randomized trial comparing preoperative radiochemotherapy and postoperative radiochemotherapy in rectal cancer patients. [Acta Chir Belg. 2008 Sep-Oct;108\(5\):518-23](#). doi: 10.1007/s001170100008.

1425 - Park MJ 2011

Park MJ, Kim SH, Lee SJ, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging for preoperative mesorectal fascia after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. [Radiology. 2011 Sep;260\(3\):771-80](#). doi: 10.1148/radiol.11102111.

1426 - Wang G 2011

Wang G, Jiang ZW, Xu J, et al. Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: a randomized controlled trial. [Gastroenterol. 2011;17:671-6](#). doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.045.

1427 - Holdhoff M 2011

Holdhoff M, Schmidt K, Diehl F, et al. Detection of tumor DNA at the margins of colorectal cancer liver metastasis. [Clin Cancer Res. 2011 Apr 15;17\(11\):3551-7](#). doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3087. Epub 2011 Apr 29.

1428 - Nagtegaal ID 2008

Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? [J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26\(11\):1875-81](#). doi: 10.1200/JCO.2007.12.7027. Review. PubMed PMID: 18182672.

1429 - Bosch SL 2012

Bosch SL, Nagtegaal ID. The Importance of the Pathologist's Role in Assessment of the Quality of the Mesorectum. [Cancer. 2012 Jun;8\(2\):90-98](#). Epub 2012 Mar 27. PubMed PMID: 22611342; PubMed Central PMCID: PMC3343235.

1430 - West NP 2012

West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 mesocolic excision with central vascular ligation. [J Clin Oncol. 2012 May 20;30\(15\):1763-9](#). doi: 10.1200/JCO.2011.38.1157. PubMed PMID: 22473170.

1431 - West NP 2010

West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior outcome compared with standard surgery for carcinoma of the colon. [J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28\(2\):272-8](#). doi: 10.1200/JCO.2009.21.1001. PubMed PMID: 19949013.

1432 - West NP 2008

West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a study. [Lancet Oncol. 2008 Sep;9\(9\):857-65](#). doi: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5. Epub 2008 Jul 28. PubMed PMID: 18750000.

1433 - Nagtegaal ID 2011

Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, McShane P, Nihlberg A, Marshall HC, PÅñhlman L, Brown JM, Guillou PJ, Quirke P. Lymph node yield and TNM: are we getting better? [J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29\(18\):2487-92](#). doi: 10.1200/JCO.2011.34.6429. Epub 2011 May 17.

1434 - Mekenkamp LJ 2009

Mekenkamp LJ, van Krieken JH, Marijnen CA, et al; Pathology Review Committee and the Co-operative Clinical Investigation Group. The quality of rectal cancer is dependent on many factors--the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and the pathologist. [J Clin Oncol. 2009 Jun 1;27\(11\):1875-81](#). doi: 10.1200/JCO.2008.19.1001. Epub 2009 May 11.

[Oct;33\(10\):1547-53](#). doi: 10.1097/PAS.0b013e3181b2e01f.

1435 - [Chang GJ 2007](#)

Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colorectal cancer. [Natl Cancer Inst. 2007 Mar 21;99\(6\):433-41](#). Review. PubMed PMID: 17374833.

1436 - [King PM 2004](#)

King PM, Blazeby JM, Gupta J, et al. Upper gastrointestinal cancer pathology reporting: a regional audit to compare standards. [Clin Pathol. 2004 Jul;57\(7\):702-5](#). PubMed PMID: 15220361; PubMed Central PMCID: PMC1770360.

1437 - [Mandard AM 1994](#)

Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy in esophageal carcinoma: Clinicopathologic correlations. [Cancer. 1994 Jun 1;73\(11\):2680-6](#).

Bijlagen

1. Leden van de werkgroep

Voorzitter

Prof. dr. C.A.M. Marijnen, radiotherapeut-oncoloog, LUMC Leiden

Procesbegeleider/contactpersoon

Drs. T. (Thijs) van Vegchel, adviseur richtlijnen IKNL
t.vanvegchel@iknl.nl
06 549 33 424

Drs. A.Y. (Anne) Steutel, projectmedewerker IKNL
a.steutel@iknl.nl
030 230 55 32

Kerngroep

dr. R.G.H. Beets-Tan (namens NVvR, MUMC Maastricht)
dr. I.D. Nagtegaal (namens NVVP, UMCN Nijmegen)
Dr. F.T.M. Peters (namens NVMDL, UMCG Groningen)
Prof. dr. C.J.A. Punt (namens NIV, AMC Amsterdam)
Dr. P.J. Tanis (namens NVvH, AMC Amsterdam)
S. de Bruijn (namens V&VN oncologie, RDGG Delft)

Werkgroep

dr. A. Cats (namens NVMDL, Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam)
prof. dr. E.F.I. Comans (namens NVNG, VUMC Amsterdam)
A. Cranendonk (namens NFK)
M.A.M. Frasa, PhD (namens NVKC, Groene Hart Ziekenhuis Gouda)
C. Gielen (namens V&VN, MUMC Maastricht)
E.J.R. de Graaf (namens NVvH, IJssellandziekenhuis Capelle aan de IJssel)
dr. M. Hamaker Geriater Diakonessenhuis Utrecht NVKG
dr. J.E. van Hooft (namens NVMDL, AMC Amsterdam)
H.J.A.M. Kunneman Onderzoeker/PhD-candidate LUMC Leiden
dr. M.E. van Leerdam (namens NVMDL, Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam)
dr. H. Martijn (namens NVRO, Catharinaziekenhuis Eindhoven)
A. Ormeling (namens NFK)
drs. T. van Os (namens VKGN, AMC Amsterdam)
J. Pon (namens NFK)
dr. J.E.A. Portielje Internist-oncoloog Haga Ziekenhuis Den Haag Gerionne
H. Rutten (namens NVRO, UMCN Nijmegen)
dr. H.J.T. Rutten (namens NVvH, Catharinaziekenhuis Eindhoven)
dr. J. von der Thusen (namens NVVP, MC Haaglanden Den Haag)
prof. dr. J. Stoker (namens NVvR, AMC Amsterdam)
prof. dr. H.M.W. Verheul (namens NIV, VUMC Amsterdam)
T. Wiersma (namens NHG)

Revisie colorectale levermetastasen

A.R. van Erkel (namens NVVR, LUMC Leiden)
dr. A. Mendez Romero (namens NVRO, Erasmus MC Rotterdam)
dr. C. Verhoef (namens NVVH, Erasmus MC Rotterdam)

Ondersteuning

S. Janssen-van Dijk, secretaresse IKNL
M.P. van den Berg, onderzoeker RIVM
P.F. van Gils, Onderzoeker RIVM
dr. R. Leroy, Literatuuronderzoeker KCE
dr. J. Robays, Literatuuronderzoeker KCE
drs. Y Smit, Literatuuronderzoeker
A. Suijkerbuijk, Onderzoeker RIVM
dr. L. Veerbeek, Literatuuronderzoeker IKNL

dr. G. Veereman, Literatuuronderzoeker KCE
 dr. L. Verheye, Literatuuronderzoeker KCE
 dr. G.A. de Wit, Onderzoeker RIVM

2. Uitgangsvragen

1. Wat is de meerwaarde van lokale behandeling al dan niet gecombineerd met neoadjuvante (chemo)radiotherapie ten opzichte van conventionele chirurgie bij patiënten met een stadium 0 of 1 rectumcarcinoom op het gebied van lokale controle, QoL en OS?
2. Wat is het effect van neoadjuvante radiotherapie of neoadjuvante chemoradiotherapie ten opzichte van alleen TME chirurgie zonder neoadjuvante therapie bij patiënten met een resectabel cT1-3N0-1 rectumcarcinoom op het gebied van morbiditeit, lokale controle, OS en QoL?
3. Is PET-CT sensitiever en/of specifiekier voor de detectie van overige metastasen welke tot mogelijke wijziging in beleid leiden bij patiënten met potentieel lokaal te behandelen metastasen?
4. A. Welke interventies hebben een positief effect op de QOL bij patiënten die na low-anterior rectumresectie klachten van fecale incontinentie hebben?
 B. Welke interventies hebben een positief effect op de QOL bij patiënten die na rectumresectie klachten van urine incontinentie hebben?
 C. Welke interventies verbeteren de QoL bij patiënten met seksueel dysfunctioneren na rectumchirurgie?
5. Wat is de meerwaarde van een stent of deviërend colostoma ten opzichte van acute resectie met of zonder primaire anastomose bij acute obstructie door een linkszijdig coloncarcinoom?
6. Is toepassing van een enhanced recovery after surgery (ERAS) programma doelmatig bij laparoscopische resectie of open resectie van een colorectaal carcinoom?
7. Geeft aanvullende segmentele colonresectie een betere uitkomst in termen van recidief vrije en totale overleving bij patiënten die een endoscopische poliepectomie hebben ondergaan waarbij sprake bleek van een Tis/T1 coloncarcinoom?
8. A. Wat is de beste behandelingsvolgorde (systemische therapie, lokale behandeling) bij patiënten met resectabele metachrone metastasen in de lever?
 B. Wat is de beste behandelingsvolgorde (systemische therapie, primaire tumorresectie, lokale metastase behandeling, en eventuele radiotherapie) bij patiënten met resectabele synchrone colorectale metastasen in de lever?
9. Wanneer kan welke lokale therapie het beste ingezet worden bij patiënten met colorectale long of levermetastasen en speelt de locatie, aantal en grootte van de metastasen een rol in de keuze voor behandeling?
10. Welke wijzigingen zijn er op het gebied van palliatieve systemische therapie voor patiënten met een stadium IV colorectaal carcinoom?

3. Werkwijze

De [werkgroep](#) is in juli 2012 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een eerste inventarisatie van knelpunten door werkgroepleden is een knelpunteninventarisatie gehouden door middel van een enquête onder professionals die betrokken zijn bij patiënten met een colorectaal carcinoom. Middels deze enquête hebben zestig professionals knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht. Daarnaast zijn aan de hand van een focusgroep bijeenkomst ervaringen van patiënten voor wat betreft zorgverlening geïnventariseerd. De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot elf uitgangsvragen. Omdat in België ook een revisie van de richtlijn coloncarcinoom werd opgestart is samenwerking gezocht en gevonden waardoor de beantwoording van de uitgangsvragen op het gebied van het coloncarcinoom kon worden verdeeld.

Op het moment dat duidelijk werd dat de richtlijn colorectale levermetastasen in deze revisie meegenomen werd is op dit gebied extra expertise aan de werkgroep toegevoegd. Ook is specifieke kennis over de oudere patiënt aan de werkgroep toegevoegd door middel van een aparte uitgangsvraag op dit gebied.

Voor iedere [uitgangsvraag](#) werd binnen de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. Voor de evidence based ([GRADE](#) of [EBRO](#)) uitgangsvragen werd het literatuuronderzoek, de (kritische beoordeling), de evidence tabellen en het opstellen van een concept literatuurbespreking verzorgd door externe methodologen. Werkgroepleden pasten afzonderlijk of in subgroepen de concept literatuurbespreking en conclusies aan en stelden overige overwegingen en aanbevelingen op volgens de internationaal gebruikte CoCanCPG formats 'PICO', 'overige overwegingen' en 'formuleren van aanbevelingen'.

Er is voor de consensus based revisie geen systematisch literatuuronderzoek verricht door een

methodologisch expert; de werkgroepleden beoordeelden zelf de bij hen bekende literatuur. Op basis hiervan hebben de werkgroepleden de wetenschappelijke onderbouwing en conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen geformuleerd.

De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer zeven maanden gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De teksten zijn tijdens plenaire, veelal telefonische, vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De conceptrichtlijn is begin juni 2013 naar alle betrokken wetenschappelijke-, beroeps- en patiëntenverenigingen en landelijke en regionale tumorwerkgroepen gestuurd voor commentaar d.m.v. een enquête. Het commentaar werd verwerkt door de richtlijnwerkgroep en begin december 2013 is de richtlijn ter autorisatie aan verschillende wetenschappelijke- en beroepsverenigingen voorgelegd.

Verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod.

IKNL is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren.

Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van (modules van) richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen.

Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

4. Zoekverantwoording GRADE

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, namelijk aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies, overwegingen. De aanbevelingen in deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Zoekstrategie

Voor het evidence based gedeelte van de revisie werd per uitgangsvraag vooraf bepaald in welke databases (bijv. Medline en Cochrane database of systematic reviews) werd gezocht naar artikelen in welke taal (bijvoorbeeld Engels en Nederlands) en uit welke periode (bijvoorbeeld de periode vanaf de vorige richtlijn).

Selectie

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'best evidence' en daarom werd naast selectie op relevantie tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

meta-analyses en systematische reviews; gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's); gecontroleerde studies (CT's).

Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt controle-onderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek.

Critical appraisal

De geselecteerde artikelen zijn beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek door middel van het invullen van de checklist critical appraisal respectievelijk het GRADE evidence profile. In de laatste kolom van de evidence tables wordt een samenvatting gegeven van de critical appraisal. De mate van bewijskracht en het niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

GRADE methodiek

De kwaliteit van bewijs wordt weergegeven in vier categorieën: hoog, matig, laag en zeer laag. RCT's starten hoog en observationele studies starten laag. Vijf factoren verlagen de kwaliteit van de evidentie (beperkingen in onderzoeksopzet, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatie bias) en drie factoren kunnen de kwaliteit van de evidentie verhogen (sterke associatie, dosis-respons relatie, plausibele (residuele) confounding) (zie tabel 1).

Tabel 1 GRADE methodiek voor het graderen van bewijs

Quality of evidence	Study design	Lower if *	Higher if *
High (4) Moderate (3)	Randomized trial	Study limitations	
		-1 Serious -2 Very serious	
Low (2)	Observational study	Inconsistency	
		-1 Serious -2 Very serious	Large effect + 1 Large + 2 Very large
Very low (1)		Indirectness	
		-1 Serious -2 Very serious	Dose response + 1 Evidence of a gradient
		Imprecision	
		-1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding + 1 Would reduce a demonstrated effect, or + 1 Would suggest a spurious effect when results show no effect
		Publication bias	
		-1 Likely -2 Very likely	

Algehele kwaliteit van bewijs

Omdat het beoordelen van de kwaliteit van bewijs in de GRADE-benadering per uitkomstmaat geschiedt is er behoefte aan het bepalen van de algehele kwaliteit van bewijs. Zowel voor als na het literatuuronderzoek wordt door de richtlijnwerkgroep bepaald welke uitkomstmaten cruciaal, belangrijk en niet belangrijk zijn.

Het niveau van de algehele kwaliteit van bewijs wordt in principe bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs. Als echter de kwaliteit van het bewijs verschilt tussen de verschillende cruciale uitkomstmaten en de

- uitkomstmaten wijzen in verschillende richtingen (zowel gewenst als ongewenste effecten) of de balans tussen gewenste en ongewenste effecten is onduidelijk, dan bepaalt de laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten de algehele kwaliteit van bewijs;
- uitkomstmaten in dezelfde richting wijzen (richting gewenst of richting ongewenst effecten), dan bepaalt de hoogste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaat dat op zichzelf voldoende is om de interventie aan te bevelen de algehele kwaliteit van bewijs.

Tabel 2: Formulering conclusies op basis van kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

Kwaliteit van bewijs	Interpretatie	Formulering conclusie
Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat... (Referenties)
Matig		

	Er is matig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.	Er is bewijs van matige kwaliteit dat... (Referenties)
Laag	Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.	Er is bewijs van lage kwaliteit dat... (Referenties)
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat... (Referenties)
Formulering algehele kwaliteit van bewijs: hoog/matig/laag/zeer laag		

5. Zoekverantwoording EBRO

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, namelijk aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies, overwegingen. De aanbevelingen in deze richtlijn] zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Zoekstrategie

Voor de niet evidence based uitgewerkte onderdelen vond een "consensus-based" revisie plaats, waarbij werkgroepleden zelf de literatuursearch uitvoerden, zorgden voor selectie, beoordeling en beschrijving van literatuur.

Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht EBRO methodiek

Tabel 1: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op	Formulering
1	Eén systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2	Het is aangetoond dat...; men dient...
2	Tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Het is aannemelijk dat...; men zou...moeten...
3	Eén onderzoek van niveau A2, B of C	Er zijn aanwijzingen dat...; men kan...
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)	De werkgroep is van mening dat...

Tabel 2: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische

	uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Format 'overwegingen' en 'formuleren van aanbevelingen' EBRO methodiek

Naast de evidence uit de literatuur (conclusie) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierbij wordt de conclusie op basis van de literatuur door de werkgroepleden geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en maken zij een afweging van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

Voor het gestructureerd en transparant beschrijven van de overige overwegingen en aanbevelingen is een checklist 'overige overwegingen' en een checklist 'formuleren van aanbevelingen' opgesteld.

Checklist 'overige overwegingen'

Eén of meerdere conclusies leidt c.q. leiden tot één aanbeveling. Per aanbeveling wordt één checklist 'overige overwegingen' ingevuld. Als een bepaald diagnostisch instrument of bepaalde behandeling niet werkzaam is dient geen gebruik gemaakt te worden van dit diagnostisch instrument of deze behandeling. Overwegingen zijn dan niet bijdragend en worden niet beschreven.

Beschrijving welke aspecten van de geselecteerde items 'overige overwegingen' van belang zijn en hoe:

Klinische relevantie: ...
 Veiligheid: ...
 Patiënten perspectief: etc.
 Professioneel perspectief:
 Kosteneffectiviteit:
 Organisatie:
 Maatschappij:

Uitleg items checklist 'overige overwegingen'

Klinische relevantie: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie

Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies

Generaliseerbaarheid

Voorbeeld: een bepaalde behandeling kan een significante verbetering van symptomen geven die patiënten echter niet als zodanig ervaren, dus klinisch niet relevant

Veiligheidsissues: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn

Gebruik bij comorbiditeit / gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie

Voorbeeld: fysieke comorbiditeit kan bepaalde behandelingen uitsluiten.

Patiëntenperspectief: bepalen door professionals, patiënten en eventueel literatuuronderzoek

Voorkeuren / te verwachten compliance / te verwachten tevredenheid / kwaliteit van leven

Voorbeeld: diagnostiek of behandeling waarvoor minder ziekenhuisbezoek nodig is; behandeling die

makkelijker toe te dienen is; behandeling die sneller effect laat zien

Professioneel perspectief: bepalen door professionals

Kennis en ervaring met technieken/therapie

Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie / tijdbesparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie

Houding, normen en waarden van de professional

Voorbeeld: een nieuwe techniek die nog niet alle professionals beheersen.

Kosteneffectiviteit: Bepalen door professionals, indien gewenst en mogelijk kosteneffectiviteitsanalyse door expert.

Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte.

Organisatorische factoren: bepalen door professionals

De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen

De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden / grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces / infrastructuur voor implementatie

Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.

Maatschappelijke factoren: bepalen door professionals

Vergoeding door verzekeraars / Industriële belangen / Ethische overwegingen / Juridische overwegingen / Politieke en strategische consequenties

Voorbeeld: indien twee behandelingen even effectief zijn en één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling worden aanbevolen.

Checklist 'formulieren van aanbevelingen'

In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn, met verschillend niveau van bewijs. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd is het van belang de conclusies te prioriteren. Het niveau van bewijs van de conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling wordt meegenomen in de checklist 'formulieren van aanbevelingen'.

Niveau van bewijs conclusie	Effect overige overwegingen op concept aanbeveling	Classificatie aanbeveling	Formulering aanbeveling
1 of 2 Hoge mate van bewijs	Versterkt concept of is neutraal	Sterke aanbeveling	Er dient
1 of 2 Hoge mate van bewijs	Verzwakt concept aanbeveling	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
3 of 4 Lage mate van bewijs	Versterkt concept of is neutraal	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
3 of 4 Lage mate van bewijs	Verzwakt concept aanbeveling	Geen aanbeveling	Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat

6. Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.