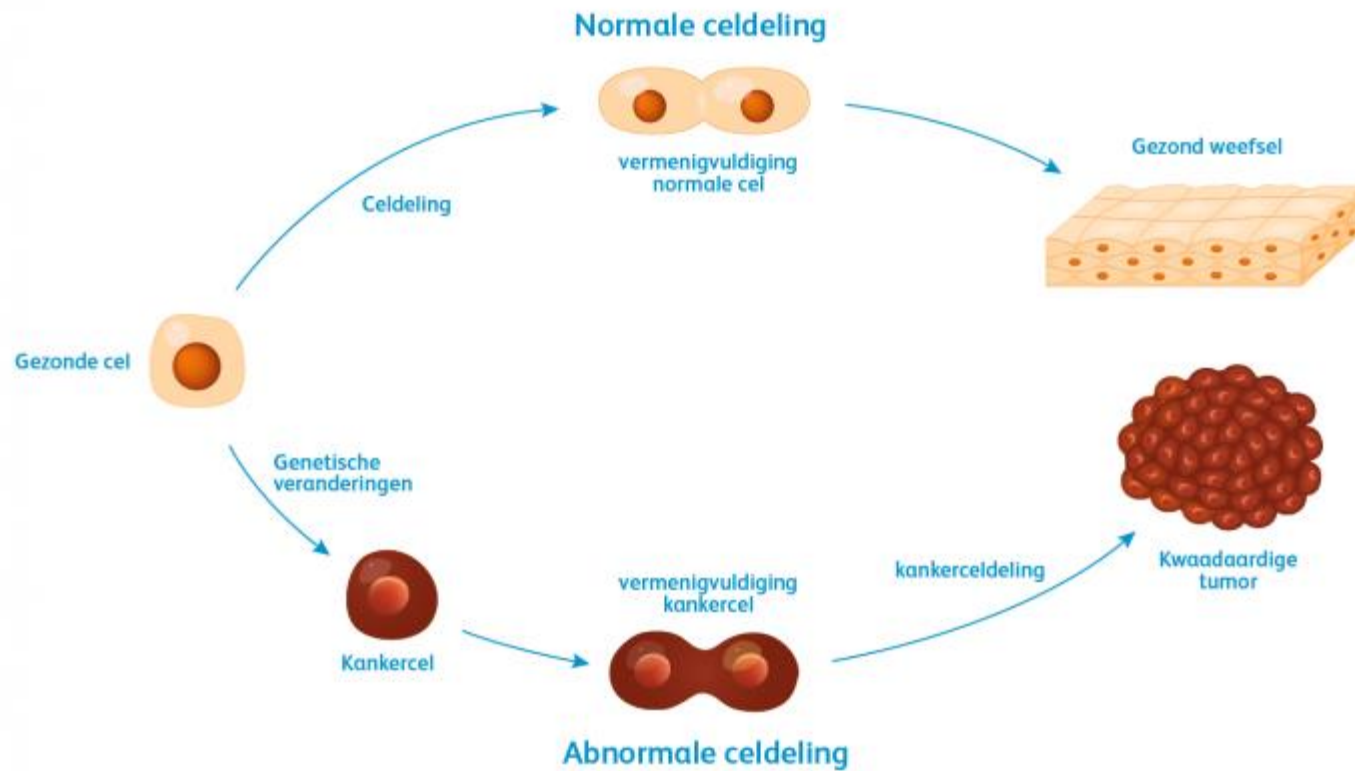


Chirurgische behandeling darmkanker

“De nieuwste ontwikkelingen op gebied van diagnostiek en behandelopties”

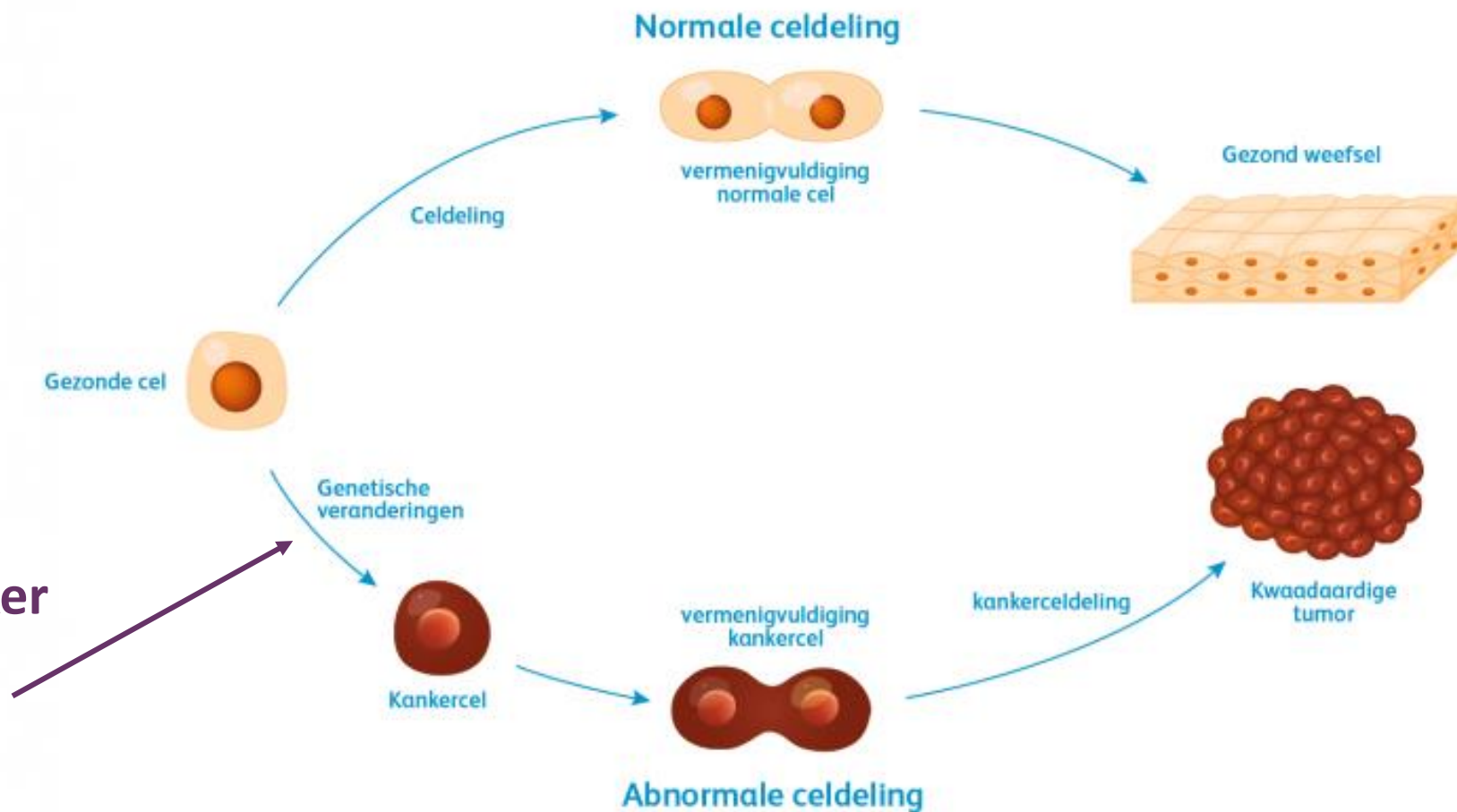
J.W.A. (Pim) Burger, chirurg-oncoloog
Catharina Ziekenhuis en Maastricht University

Ontstaan van kanker

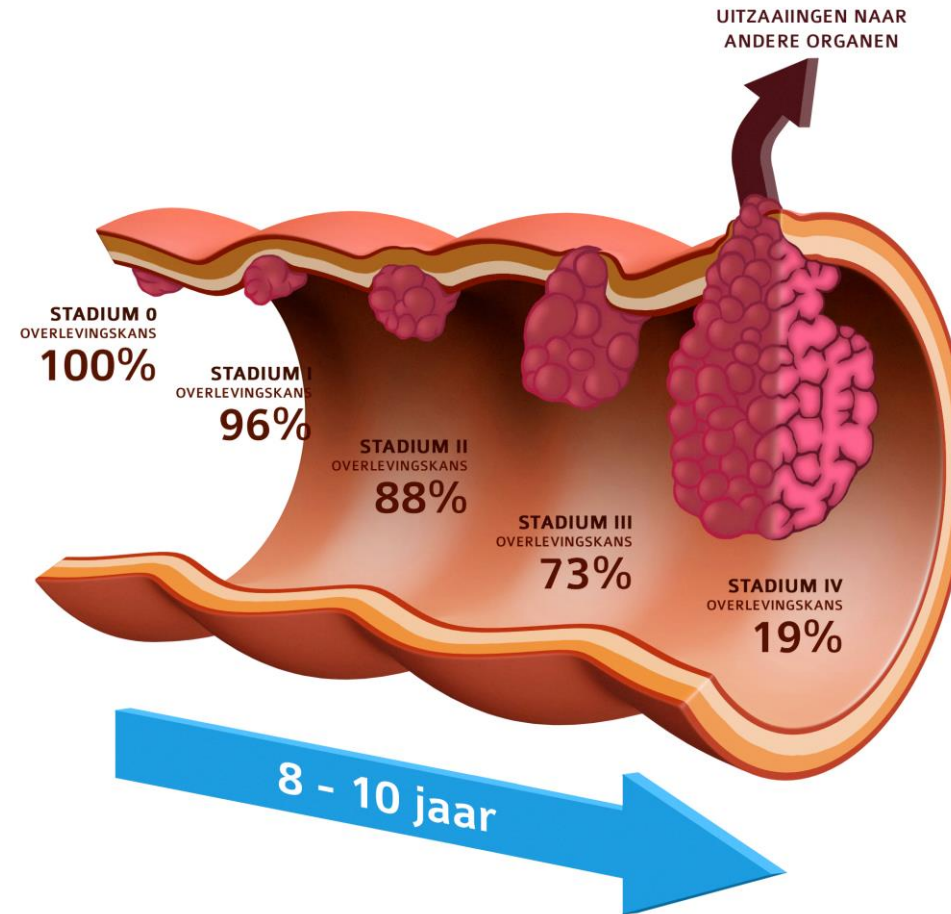


Oorzaken genetische veranderingen darmkanker

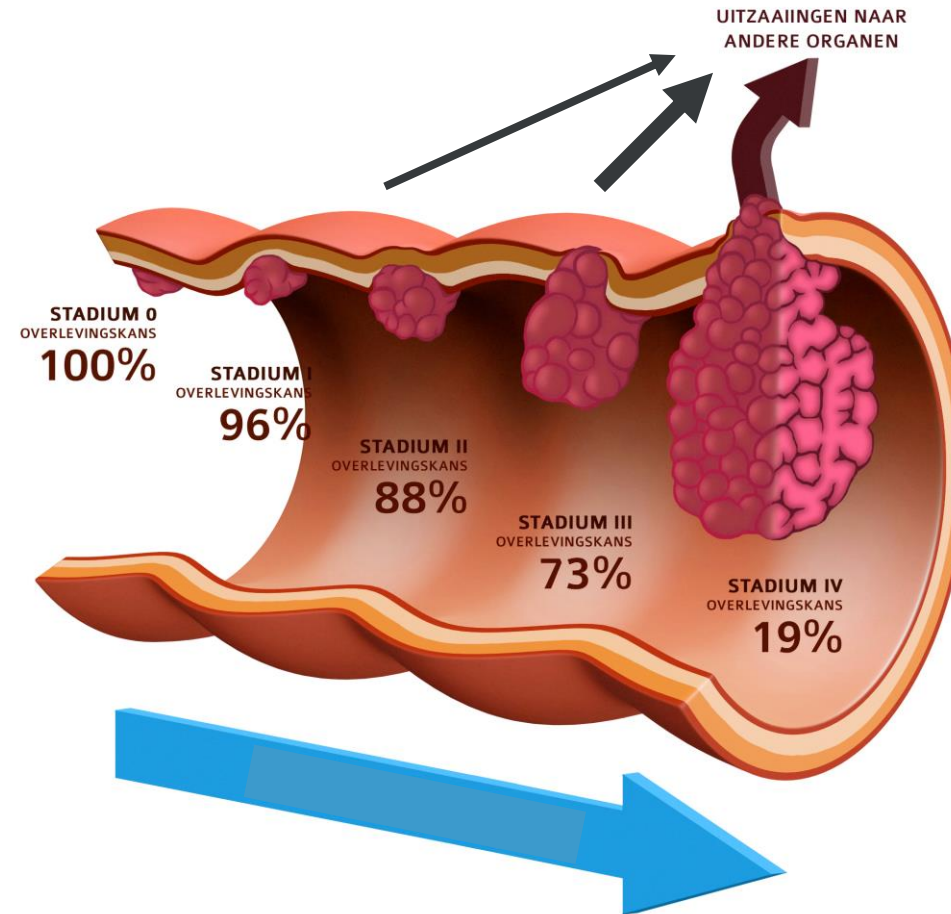
Erfelijk	5%
Roken	2-5%
Obesitas	5%
Voeding	10%
Alcohol	3-5%
Ontsteking	3%
Veroudering	75%



Ontstaan darmkanker



Ontstaan darmkanker



Hoe sneller hoe slechter?

Diagnostiek



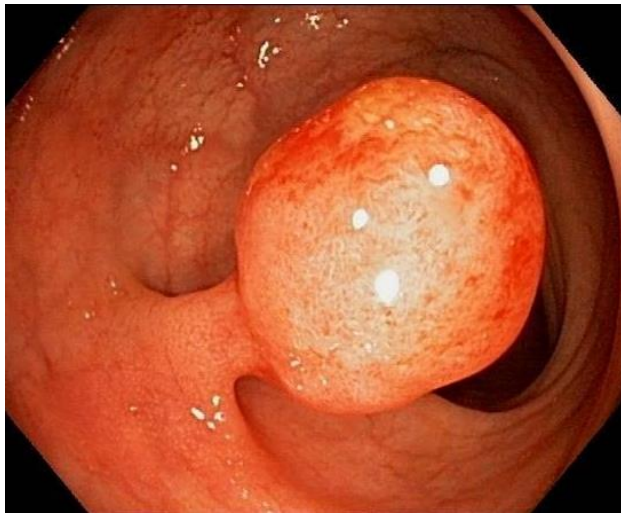
Bij verdenking:

- Colonoscopie en evt. biopt

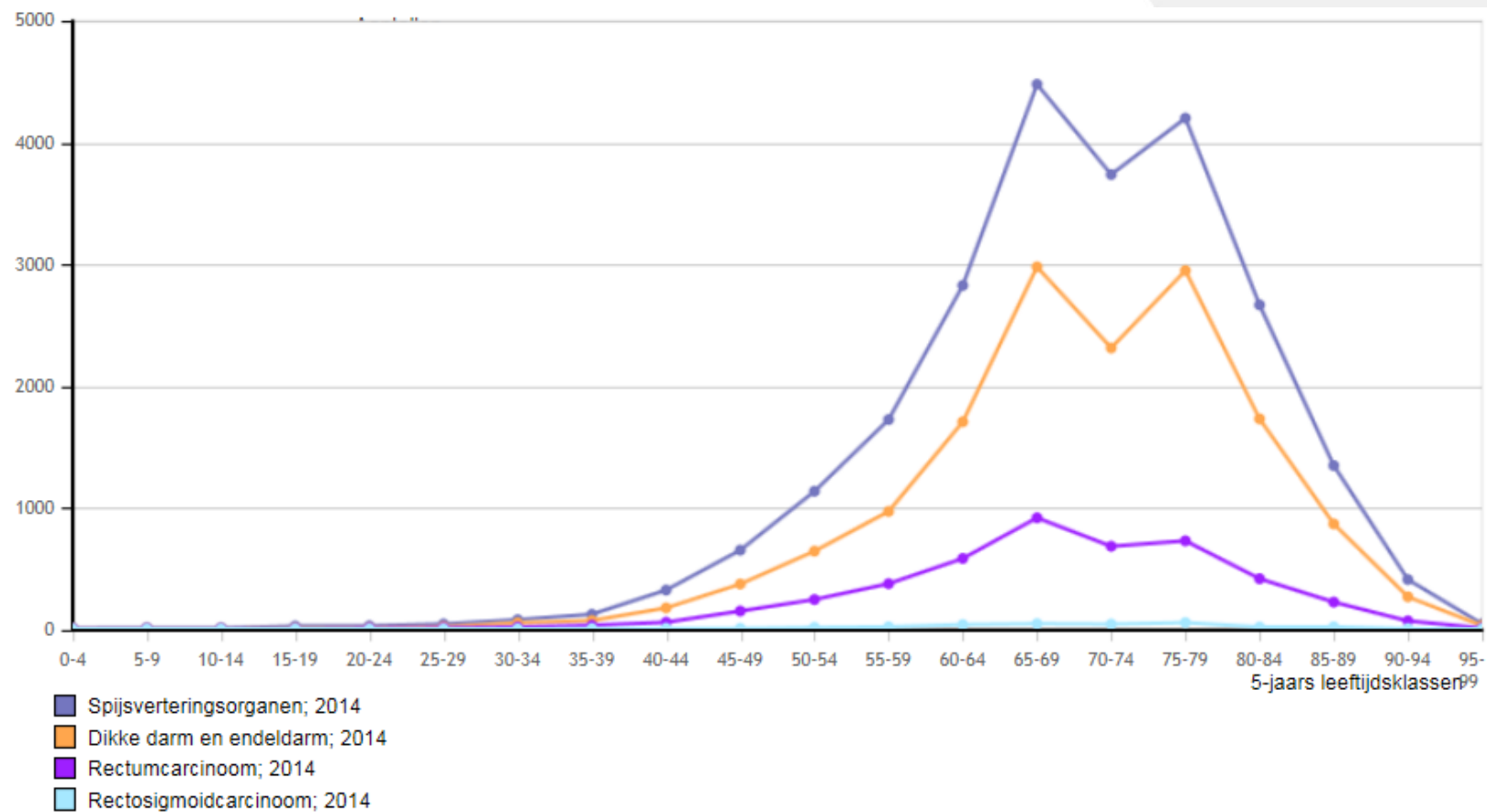
Indien inderdaad carcinoom metastasen uitsluiten:

- CT-scan thorax/abdomen (+ MRI bekken bij rectumcarcinoom)

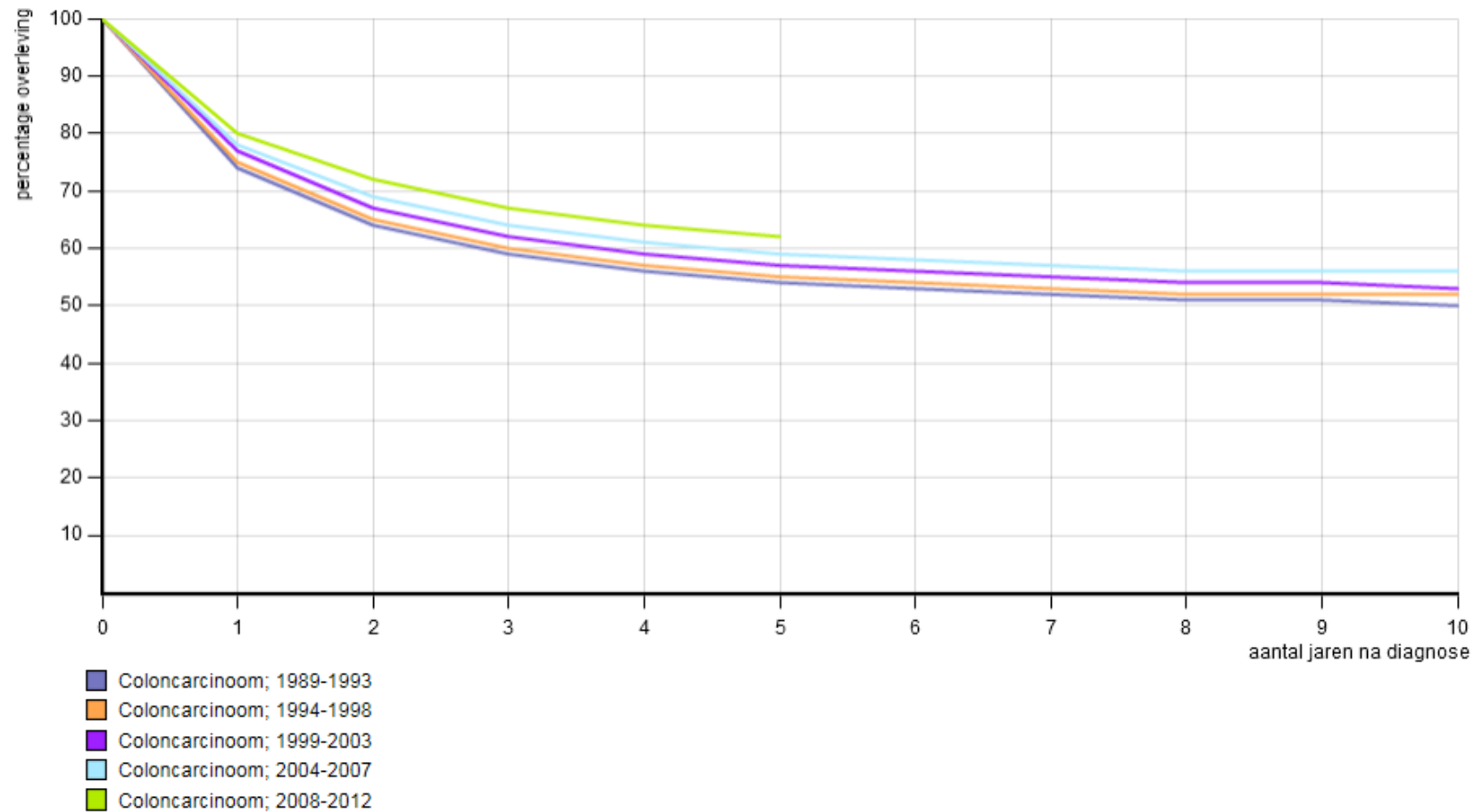
Coloscopie



Leeftijdsverdeling



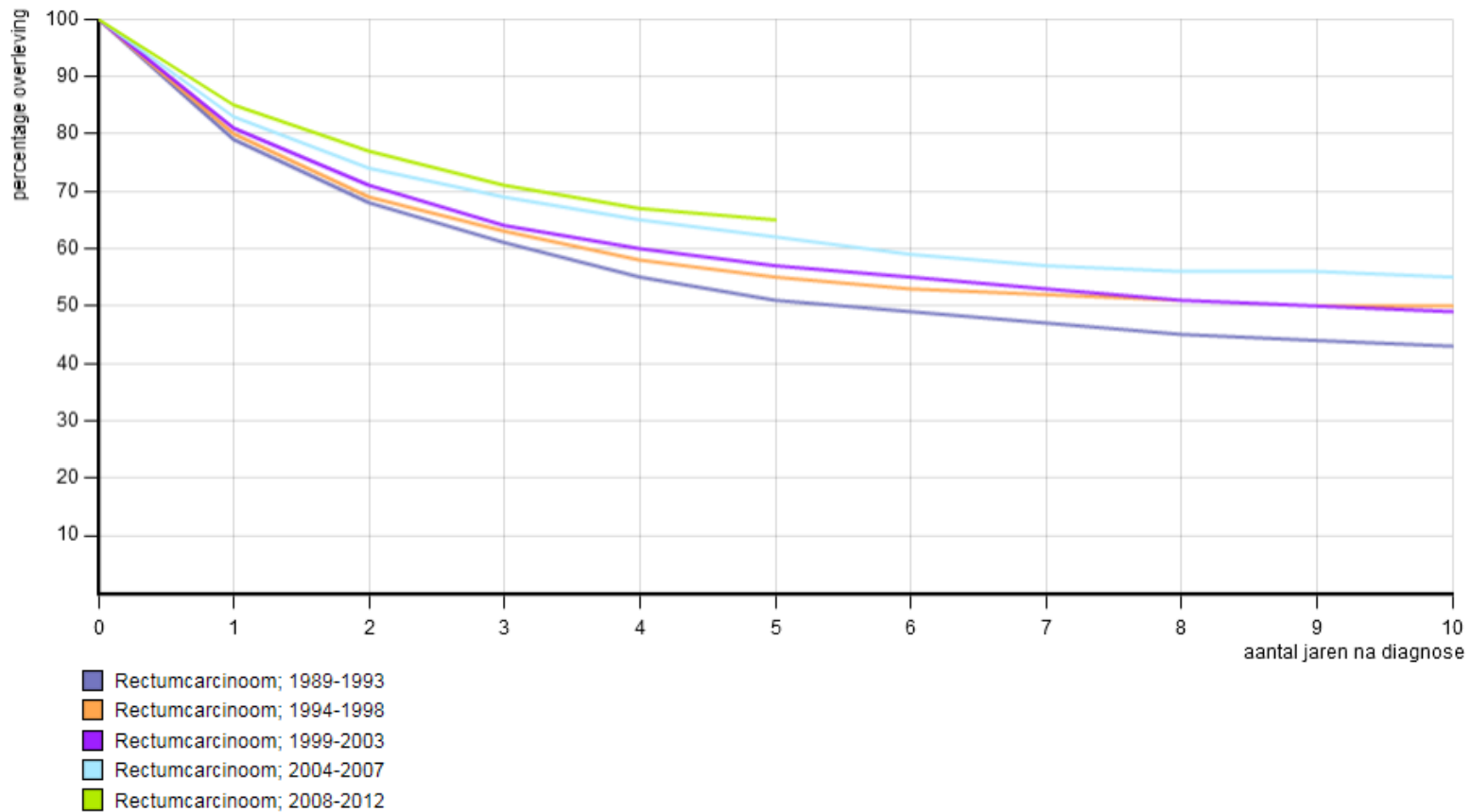
Overleving colon (OS)



Overleving rectumca (OS)



Overleving | Rectumcarcinoom; Periode van diagnose



Behandeling coloncarcinoom



- Resectie eigenlijk de enige behandeling die resulteert in curatie
- Vroeger alles operatief
- Nu worden steeds meer tumoren endoscopisch verwijderd
- Als T1 laag risico, dan laten we het erbij
- Radiotherapie >> bij colon ongebruikelijk. Tox.

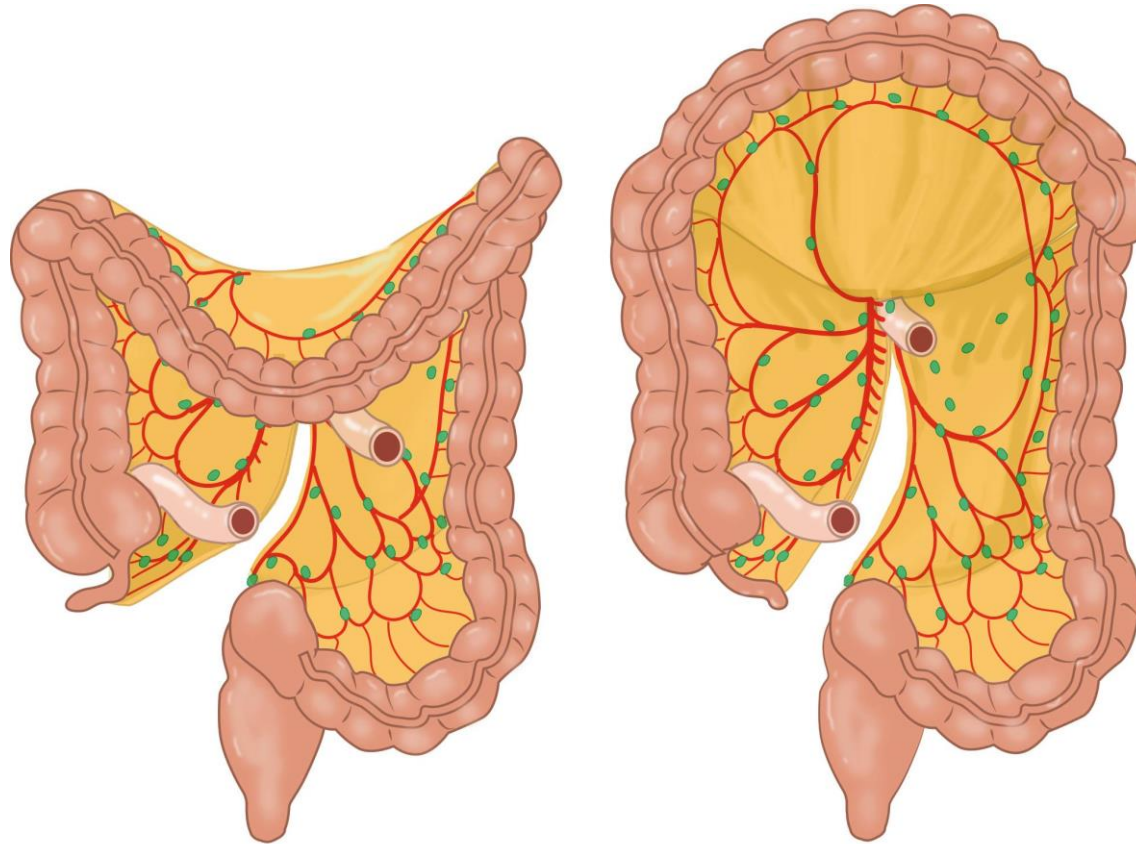
Colonresectie

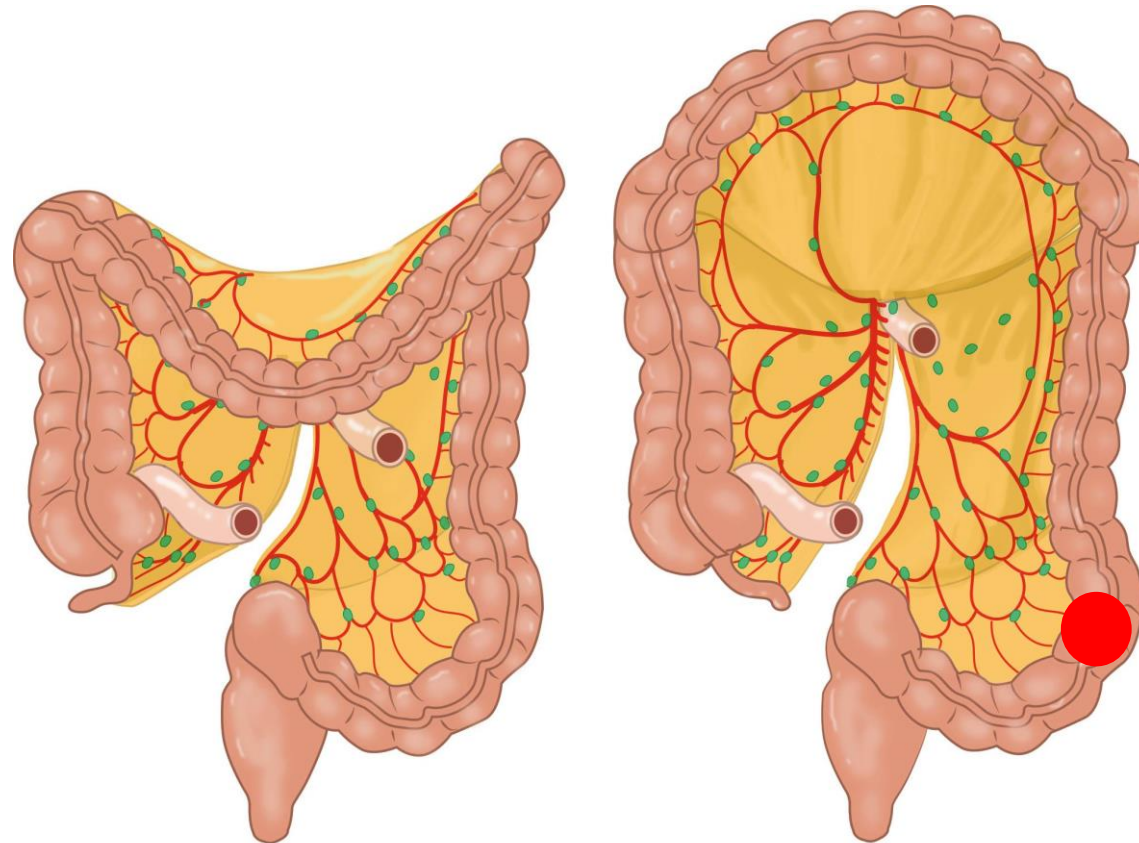


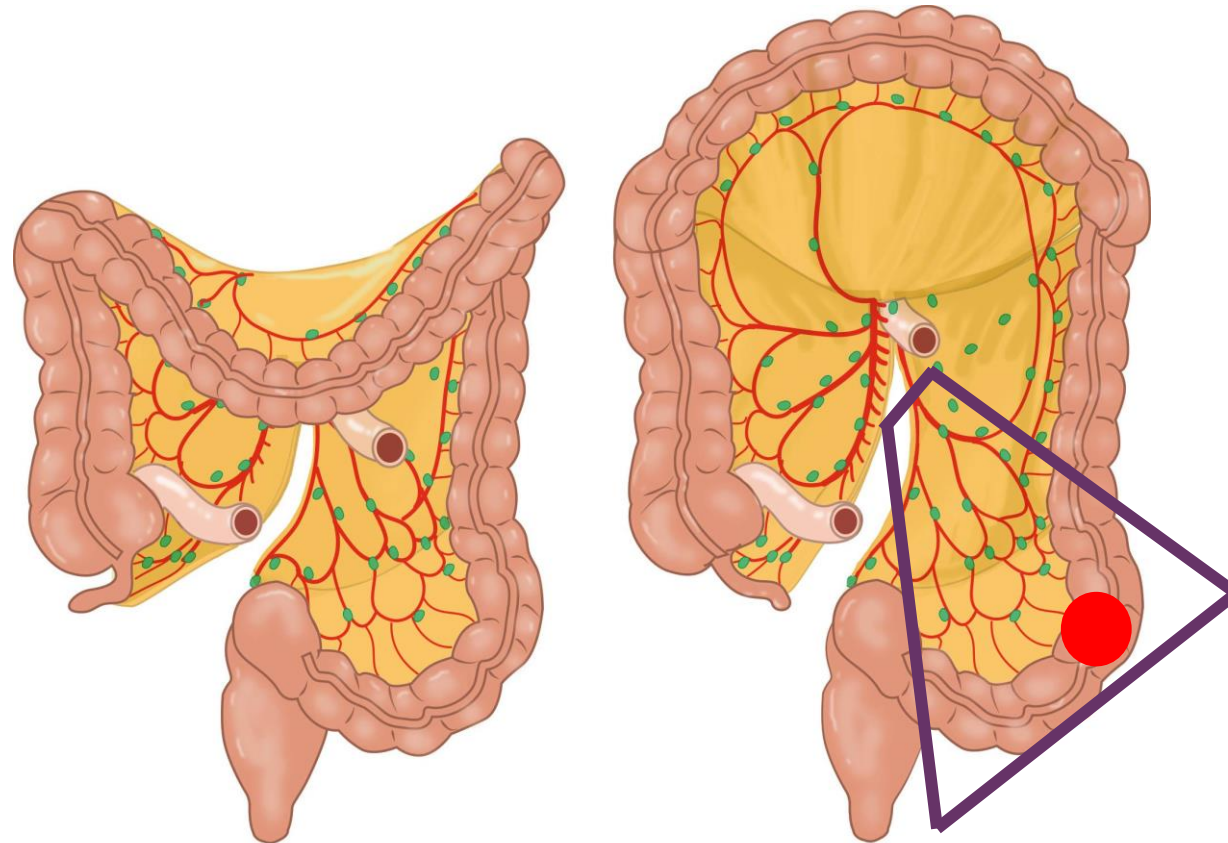
- Het principe:
 - Resectie tumor + lymfedrainagegebied
 - Lymfedrainage volgt de bloedvaten
 - Resectie van bloedvaten bepaalt daarom de resectievlakken



Oncologische resectie



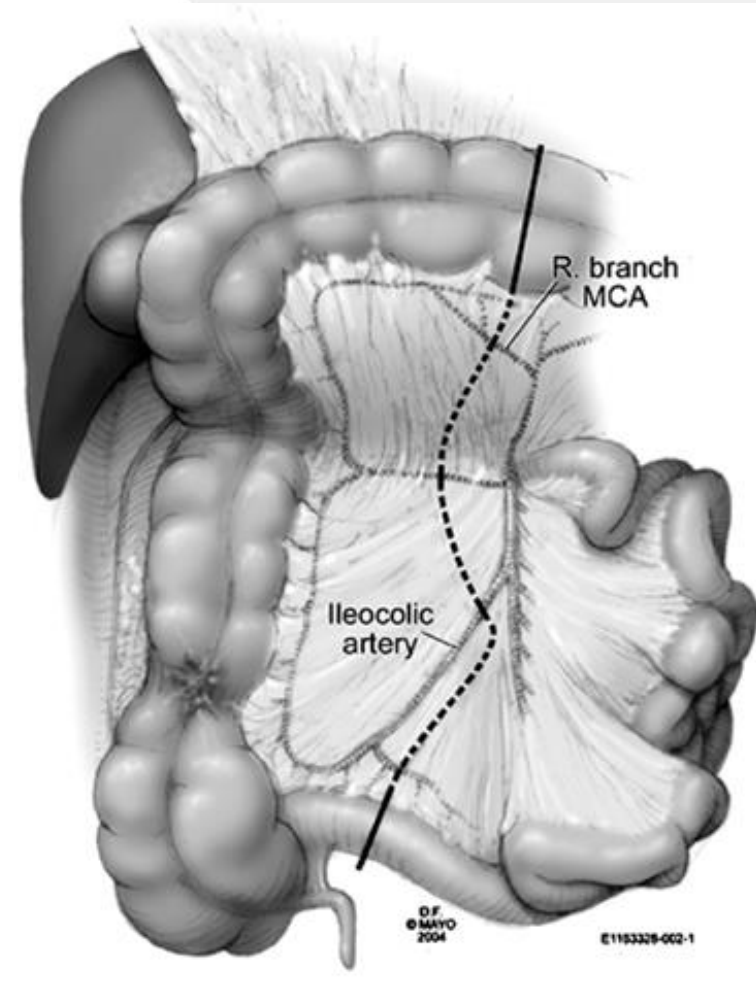




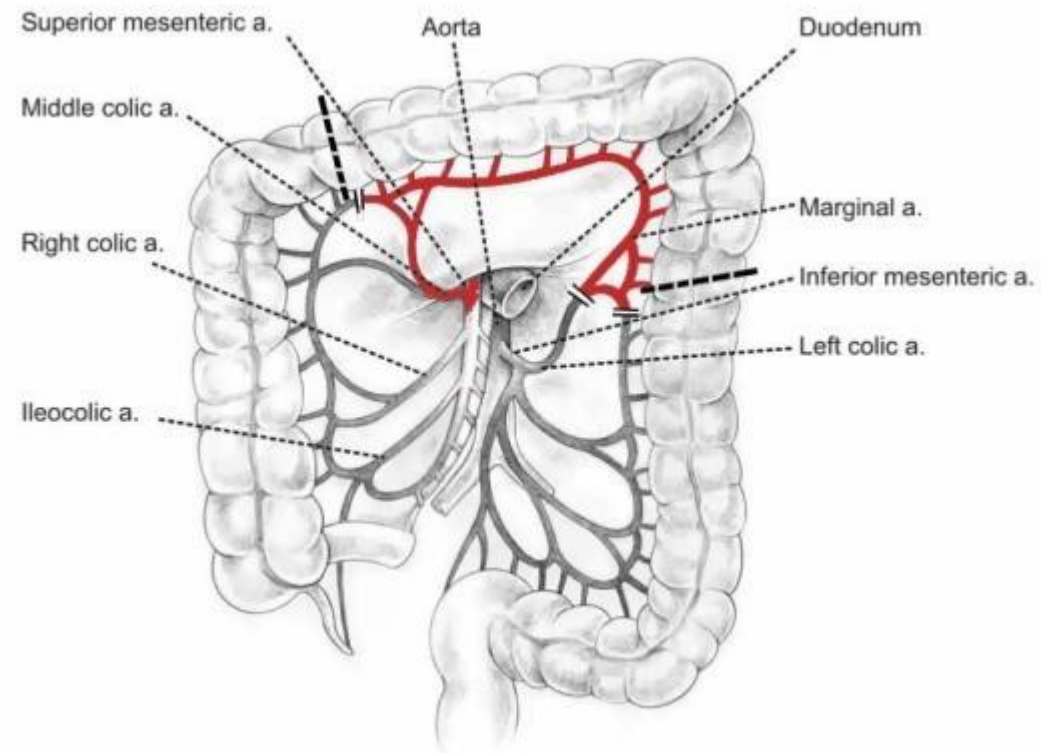
Colonicarcinoom : behandeling



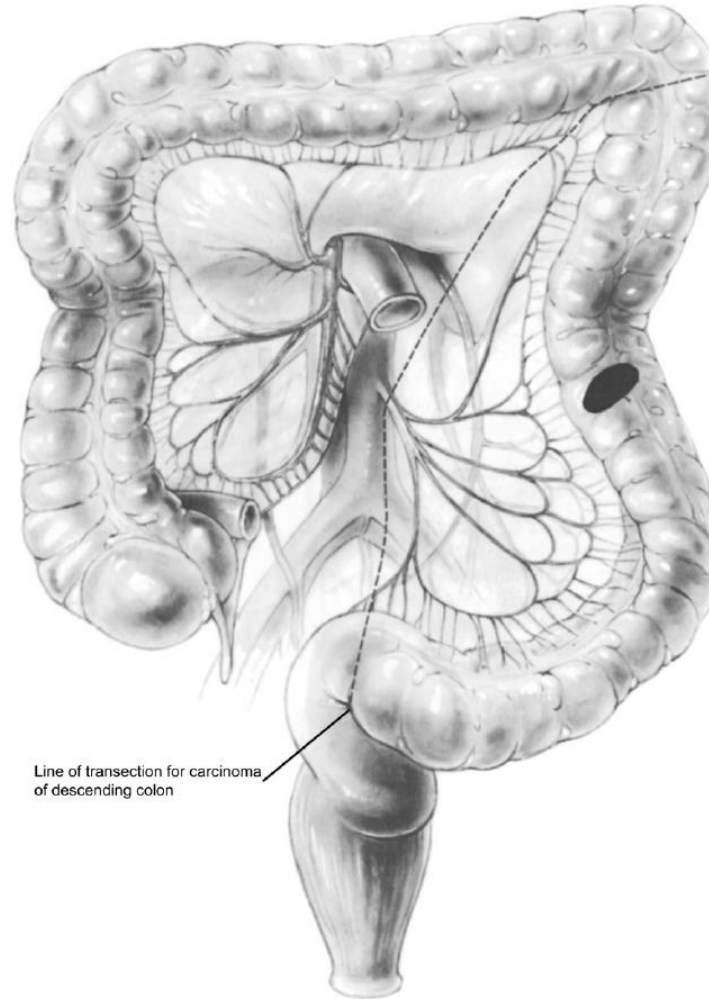
- Hemicolectomie rechts voor
Tumor in het colon ascendens
(rechts)



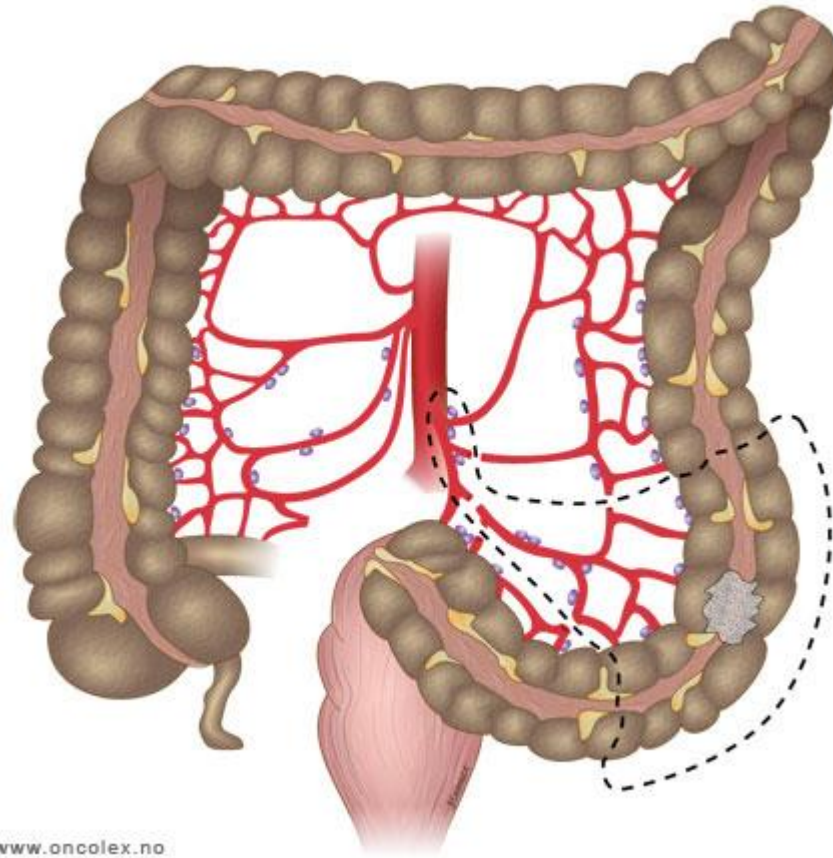
Transversumresectie



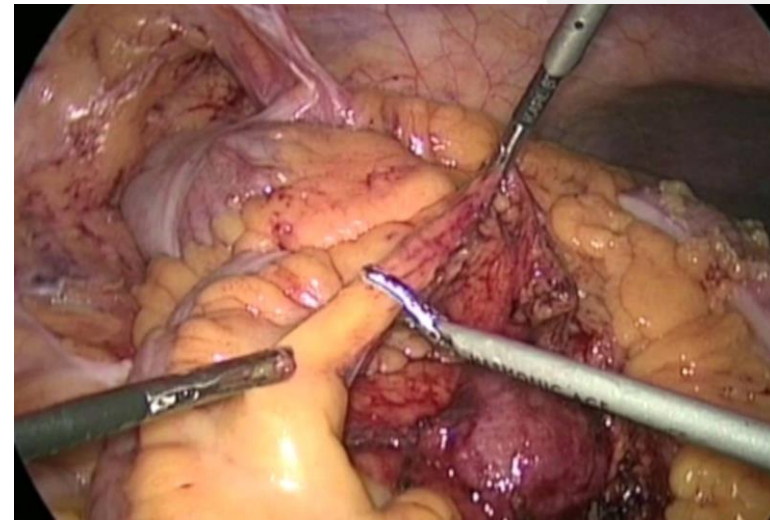
Hemicolectomie links



Sigmoidresectie



Laparoscopische colonresectie



Lap colon



- Duur: 1.5-3 uur
- Bloedverlies: ca. 50-100 cc
- Opnameduur ongecompliceerd 3-5d (1-2 blijkt goed te kunnen)
- Complicaties
 - Naadlekkage 8%
 - Wondinfectie 10%
 - Paralytische ileus/gastroparese: 10-20%



Colonresectie: oncologische resultaten

- 30% recidief, 80% 5 jaars overleving
- Lokaal recidief 2-5%
- Prognose afhankelijk van stadium....
- pT1 endoscopisch > geen follow up
- pT4N2: adjuvant chemo en alsnog maar 30-40% kans curatie
- **Adjuvante chemotherapie**

Ontwikkelingen: NICHE studie



- Immunotherapie voor MSI CRC
- Gevorderd coloncarcinoom
- T3-4, N1





Microsatteliet instabiliteit

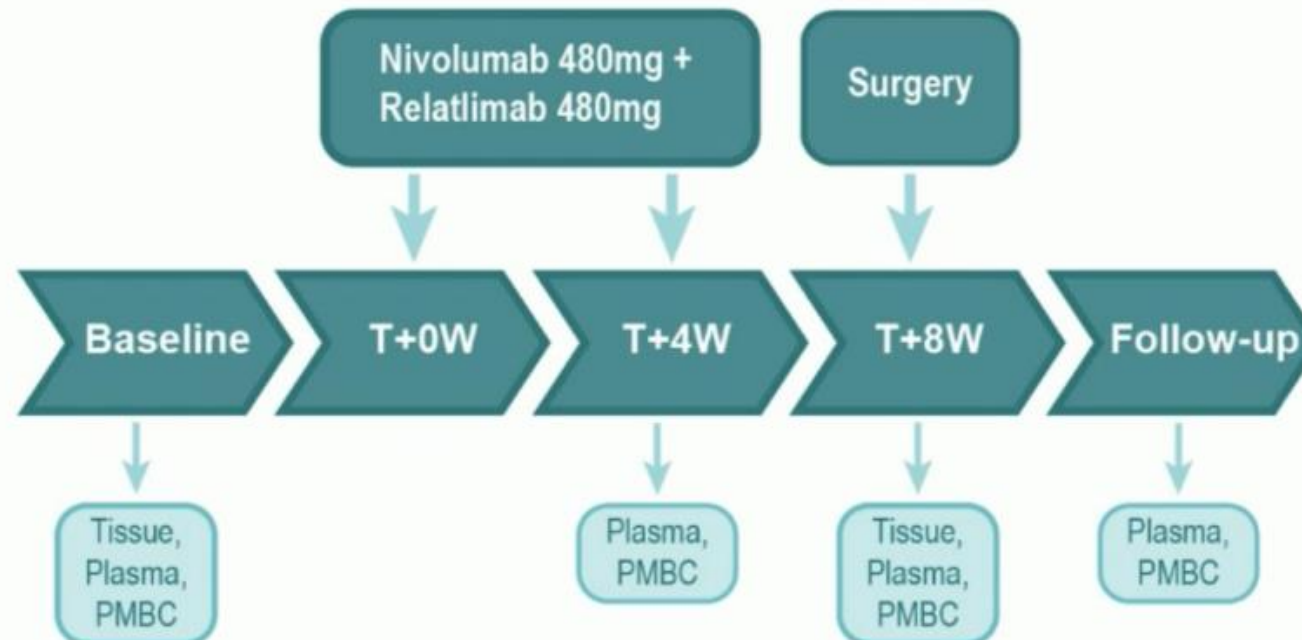
- **Microsatteliet** is klein stukje DNA met herhalende moleculen
- **MSI** = fout in DNA-herstel mechanisme (mismatch repair, MMR), waardoor microsatellieten instabiel worden
- **Aantonen** door immunohistochemische kleuring op MMR eiwitten
- **Klinische betekenis:** komt voor bij ~15% van coloncarcinomen, vaak betere prognose in vroege stadia, minder gevoelig voor 5-FU-chemotherapie
- **Gevolgen:** belangrijk voor immuuntherapie-keuze. Kan wijzen op erfelijk Lynch-syndroom

Study Design

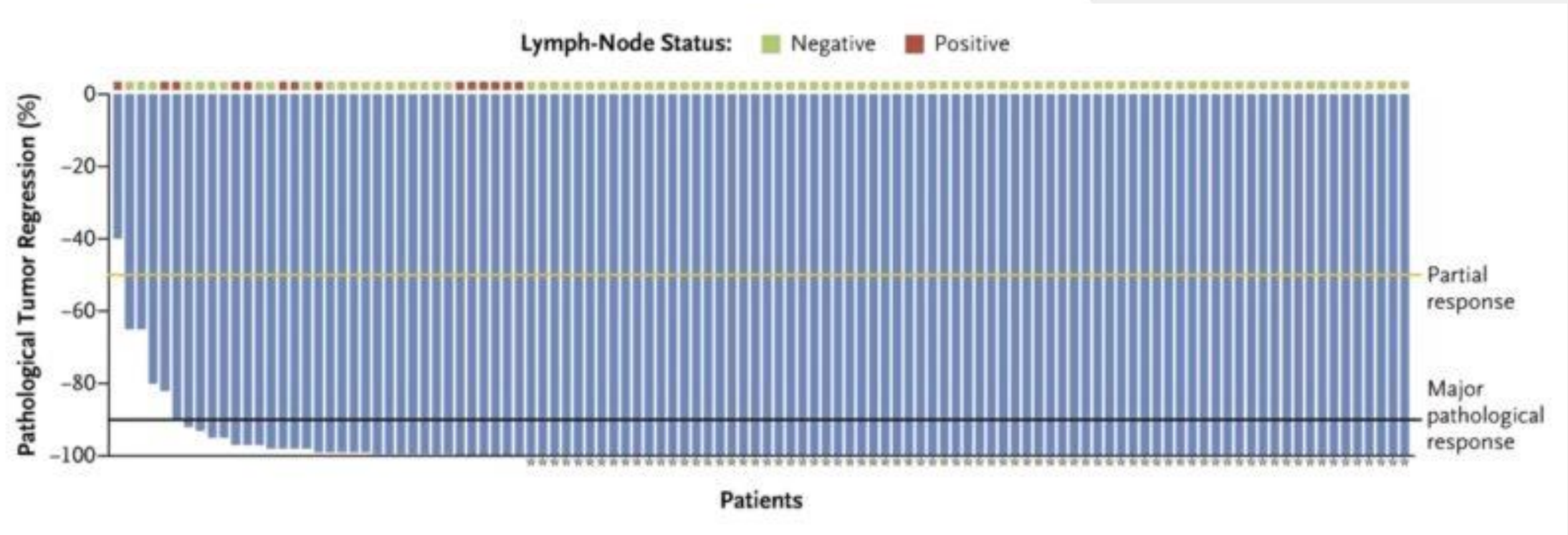
- NICHE-3 is part of the larger NICHE platform
- Investigator initiated, multi-center, single arm, phase 2 study

Main inclusion criteria

- Non-metastatic dMMR colon cancer, previously untreated
- $\geq$ cT3 and/or N+ based on radiographic staging
- No clinical or radiographic signs of obstruction or perforation
- No active auto-immune disease or use of systemic steroids/immunosuppressive medications



Resultaten

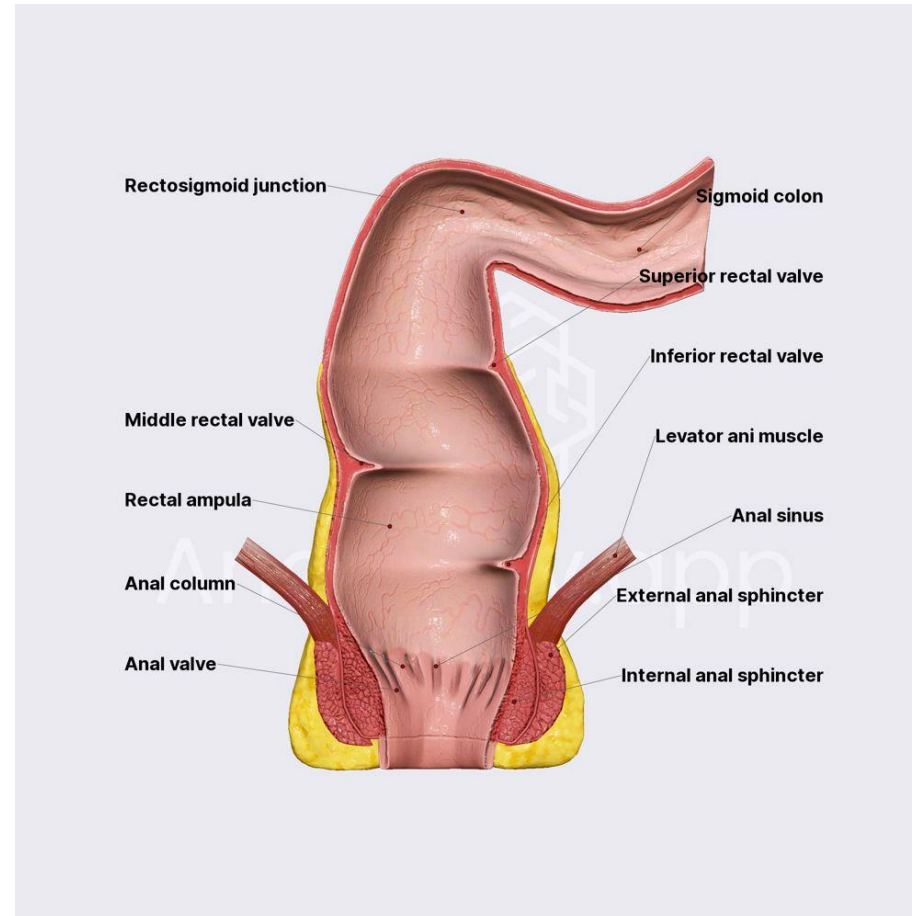


Resultaten

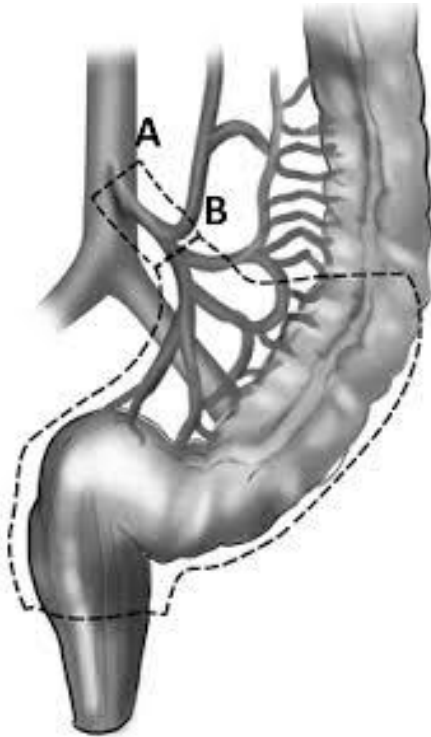


- Na 2 jaar had **niemand** een recidief
- **Kanttekeningen**
 - Iedereen wordt alsnog geopereerd
 - Bijwerkingen
 - MSI tumoren hebben sowieso een goede prognose
 - Hoe erg is het als je wel een recidief krijgt van een MSI tumor?
 - Kosten

Rectumcarcinoom



Rectumcarcinoom: Low anterior resectie LAR, TME



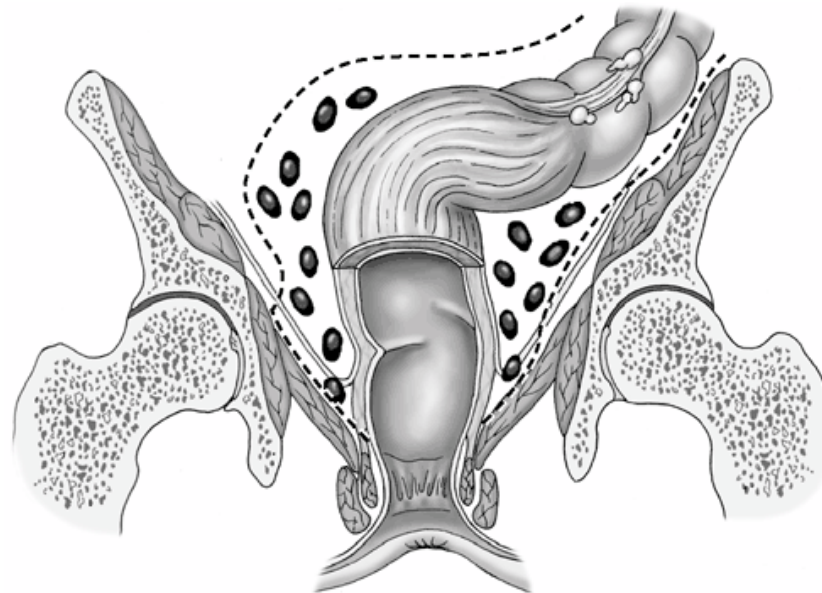
anterior resection



ultra-low anterior resection



abdominoperineal (AP)
resection



Rectumamputatie (APR)



anterior resection

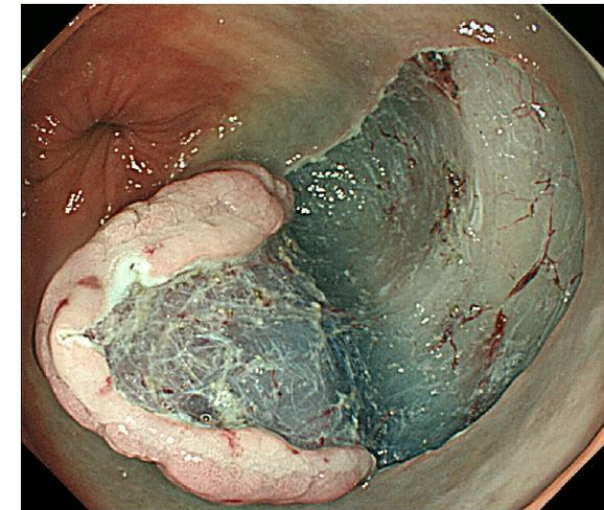
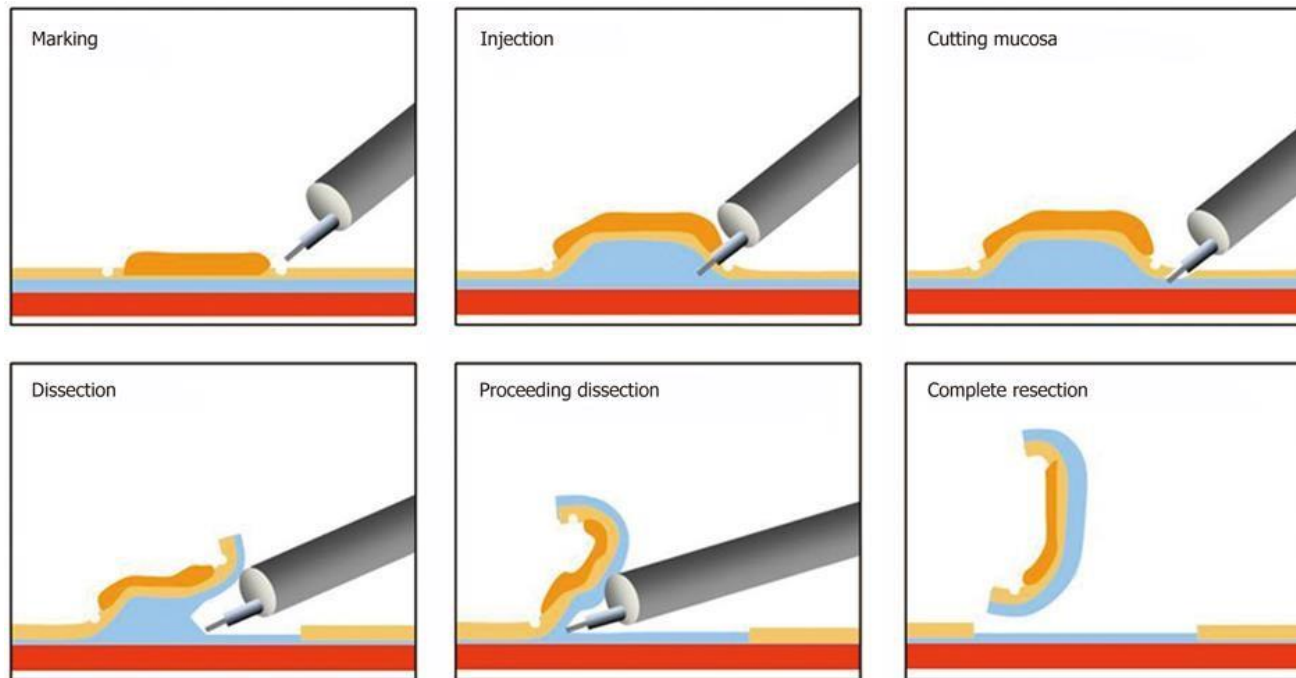


ultra-low anterior resection



**abdominoperineal (AP)
resection**

Nu: veelal ESD/EID





Behandeling locally advanced rectumca

- Radicale resectie van rectum met vaten en lymfedrainagegebied
 - Betekent soms resectie anus (APR)
- Voorbehandeling met radiotherapie bij hoog risico tumoren
- Hoog risico = hogere kans op lokaal recidief

2 schema's

1. Kort: 5x5 Gy en operatie 1 week later
2. Lang: 25x2 Gy met capecitabine als radiosensitizer, operatie 8-12 weken later

Voorbehandeling kort: 5x5 Gy



- Doel: kans op lokaal recidief verlagen
- Hoe: uitschakelen klinisch occulte metastasen buiten resectiegebied
- Lagere kans op lokaal recidief
- Geen verschil in OS





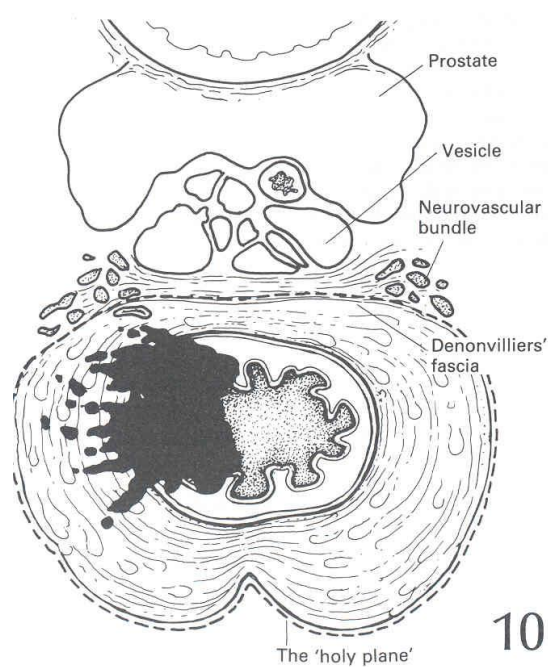
Voorbehandeling lang: CRT

- Doel 1: tumor d.m.v. RTH kleiner maken en zo kans op radicale resectie vergroten
- Doel 2: steriliseren van tumordeposities/klieren buiten het resectiegebied
- **Wel/geen bestraling voorkomt lokaal recidief, maar: geen verschil in OS**

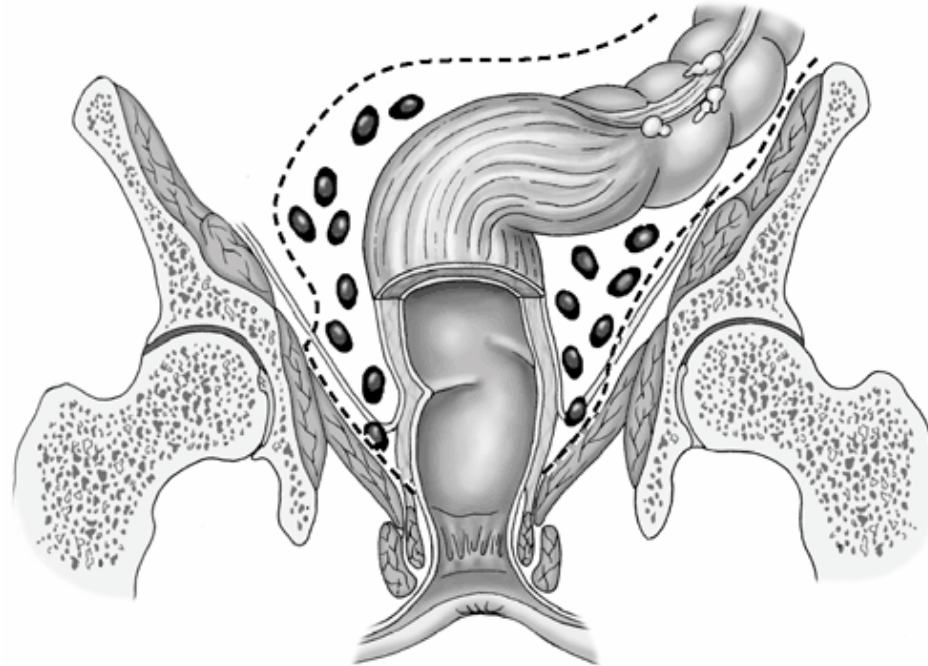
Rectumresectie: TME principe



- Radicaliteit
- Regionale lymfeklieren



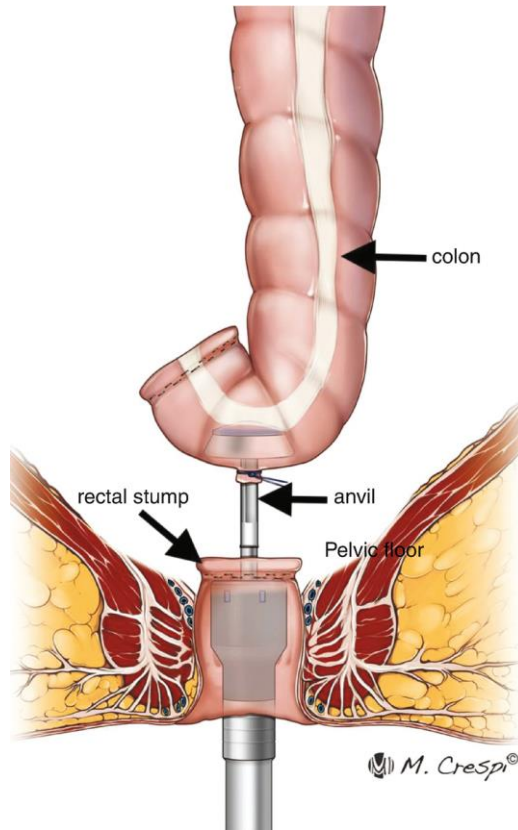
10



TME: radicaliteit



Low anterior



- Indien een naad wordt aangelegd en er is voorbehandeld: ontlastend stoma
- Reden: voorkomen ernstige faecale peritonitis bij lekkage (= levensbedreigend)



Gevolg LAR: LARS



Problemen met de ontlasting die kunnen ontstaan na een operatie voor endeldarmkanker (of bij bestraling) waarbij de sluitspier behouden blijft.

	Wisselend, onvoorspelbaar ontlastingspatroon		Clustering (snel opvolgende ontlasting)
	Verandering van de dikte van de ontlasting		Urgentie – haasten naar de wc
	Toegenomen ontlastingsfrequentie		Ongewild verlies van ontlasting en windjes
	Pijnlijke ontlasting		Geen verschil voelen tussen winden en ontlasting

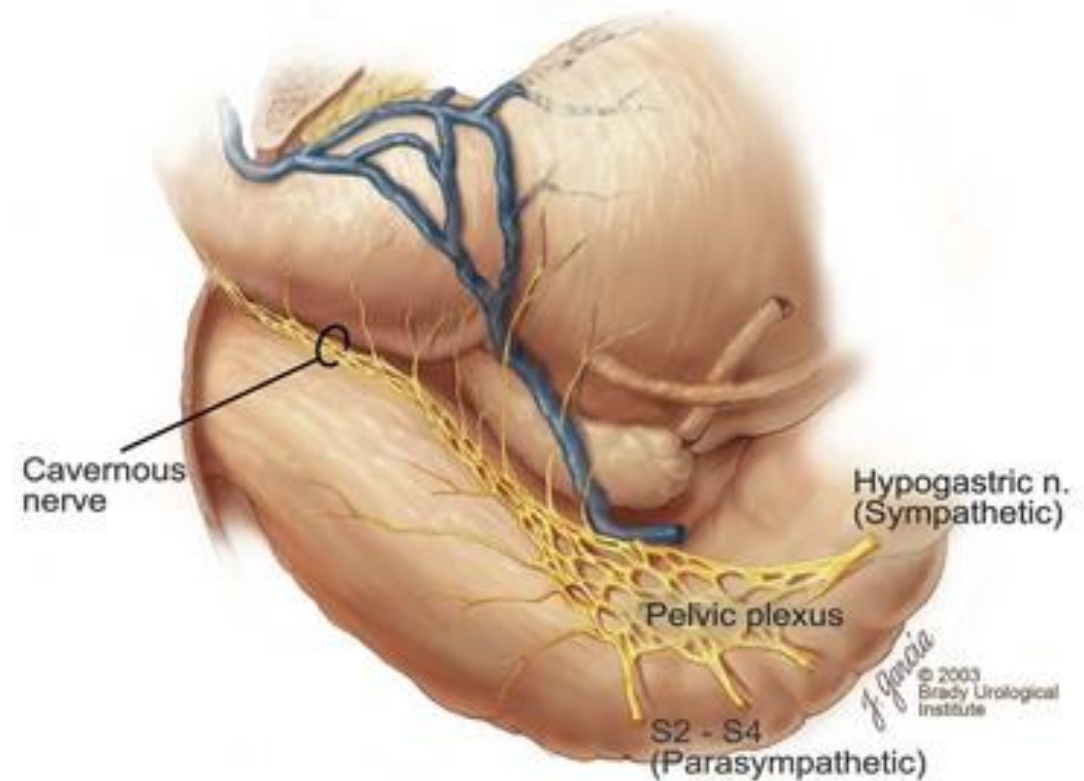
Functioniestoornissen urogenitaal



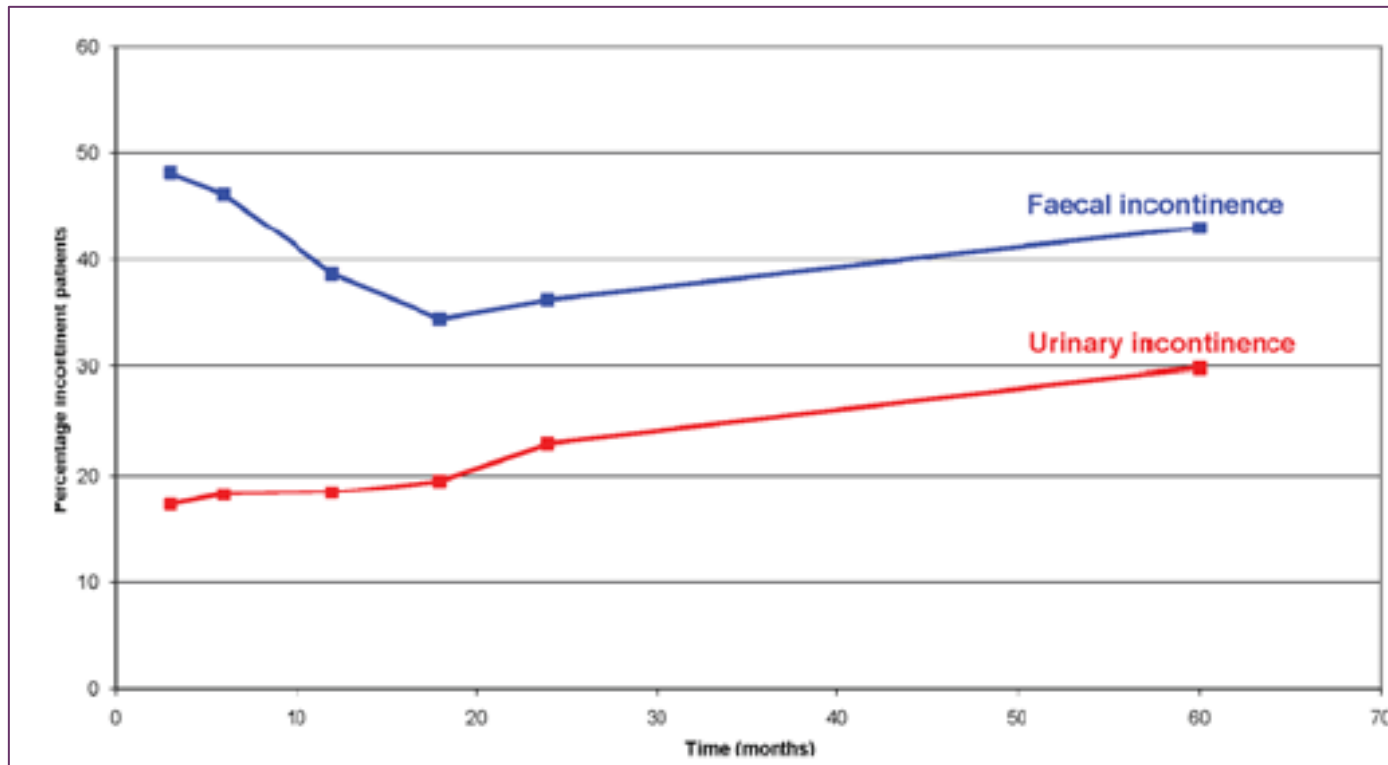
Schade (kneuzing)
zenuwtakjes die voor de
blaas zorgen

- Operatie
- Bestraling
- Bestraling + operatie

$$1+1=3$$



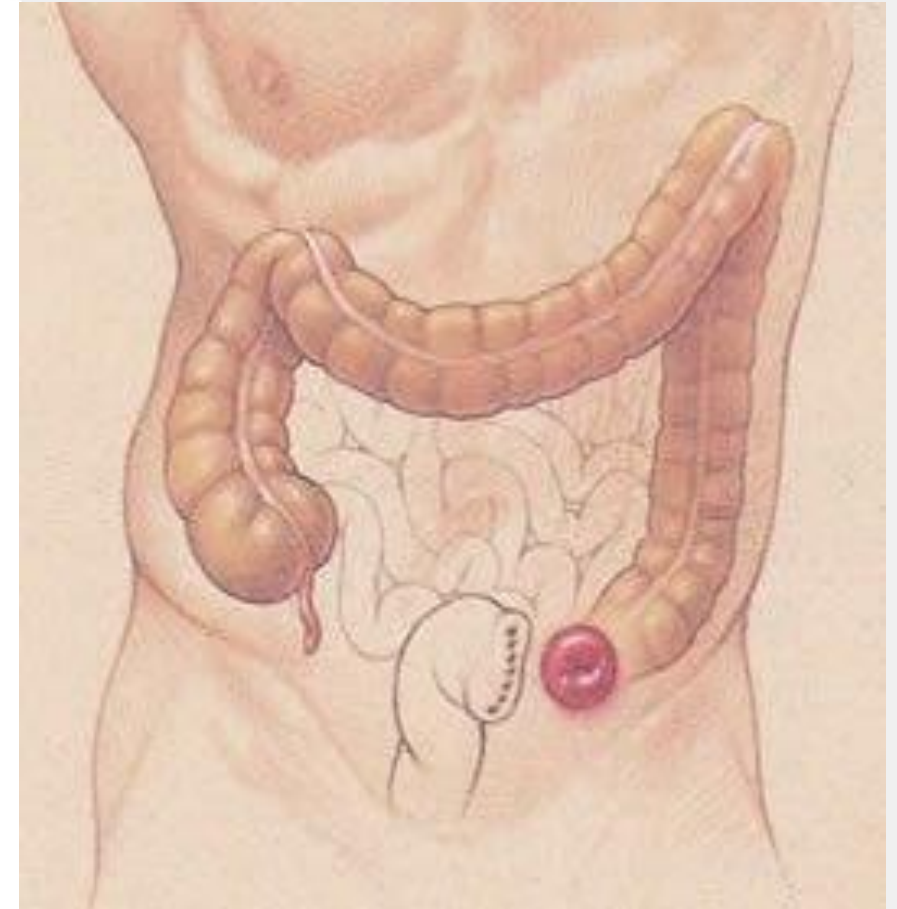
Functionele klachten na rectumchirurgie



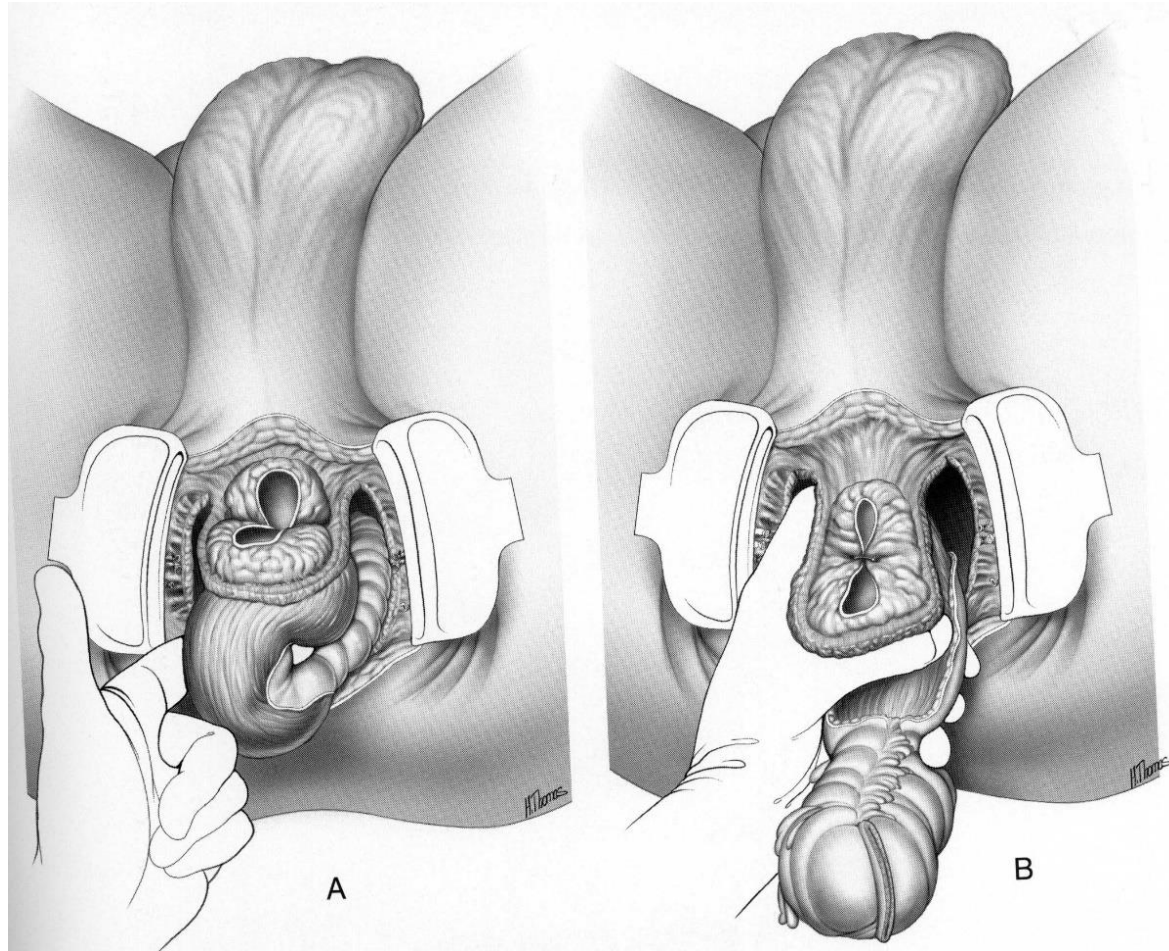
Behandeling laag rectumcarcinoom



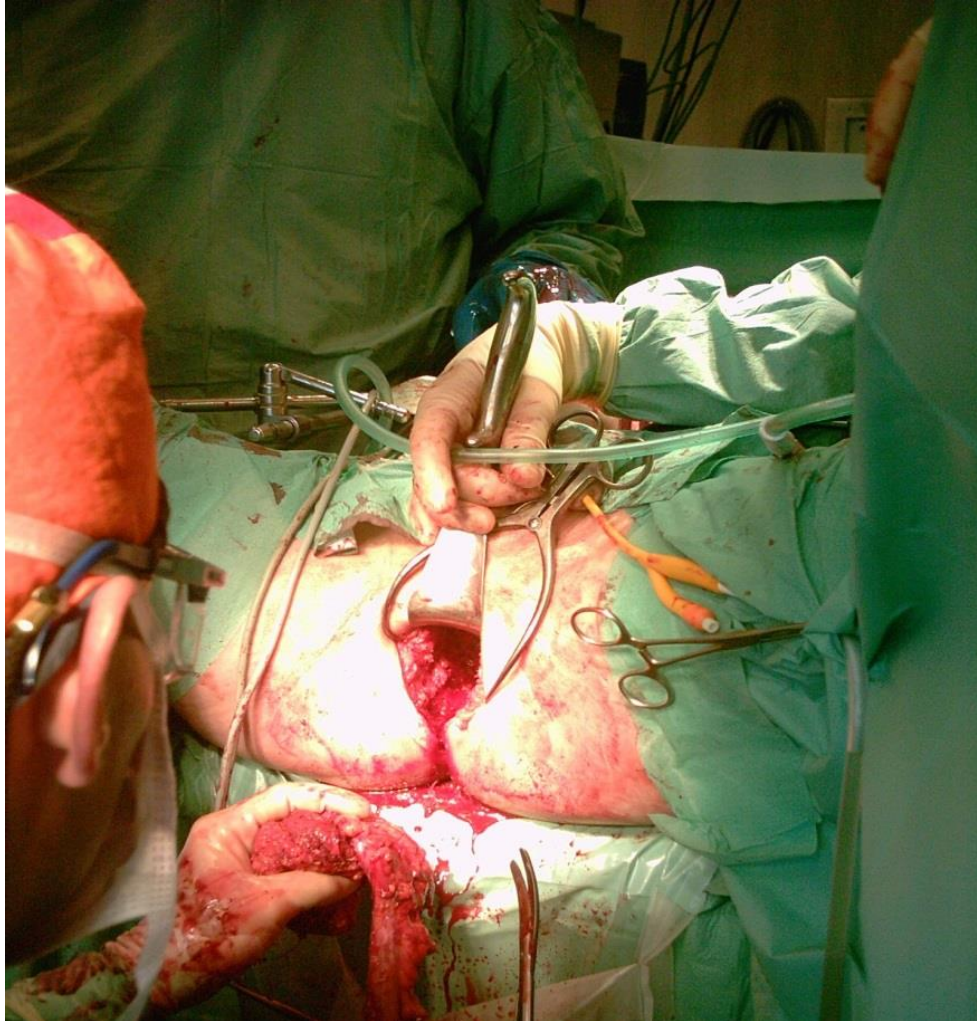
- Abdominoperineale resectie (APR)
 - Eerste fase gelijk aan LAR
 - Geen naad, maar resectie inclusief anus
 - Perineale fase



APR: perineale fase



APR: perineale fase



Resultaten



- Overleving (en dus kans recidief) gelijk aan colonca:
 - 80% curatie
 - 30% recidief
- Lokaal recidief: 2-5% overall
- LARC: 6-11%

Rectumresectie



- Duur: 3-4 uur
- Bloedverlies: ca. 200-300 cc
- Opnameduur ongecompliceerd 3-5d (1-2.....)
- Complicaties
 - Naadlekkage 10%
 - Wondinfectie 20%
 - Langdurige paralytische ileus/gastroparese: 20%

Gevolgen rectumresectie



- LARS
- Mictieklachten (retentie en incontinentie)
- Erectiestoornissen
- Vaginale droogheid
- Sensibiliteitsstoornissen
- Dyspareunie



Hoe kun je dit voorkomen?

>> orgaansparende behandeling

“wait and see, watch and wait”

Vroeger: bijvangst

Nu: doel op zich



Vraag



- Wat is de kans op orgaansparende behandeling bij een klein rectumcarcinoom zonder kliermetastasen
-
- A. 15-20%
 - B. 35-40%
 - C. 55-60%
 - D. 80-85%

Vraag



- Wat is de kans op orgaansparende behandeling bij een klein rectumcarcinoom zonder kliermetastasen
- A. 15-20%
- B. 35-40%
- C. 55-60%
- D. 80-85%**

■ No response

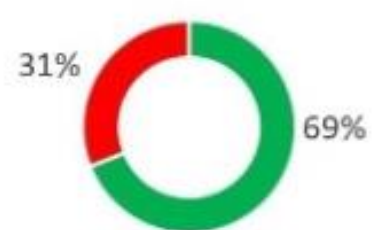
■ Complete / Near complete Response

≤3cm

3-4cm

>4cm

T2N0



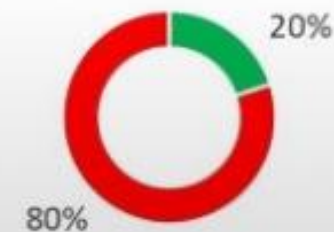
T2N+



T3N0



T3N+





Wat komt er voorbij aan orgaansparende studies in het MDO....

- OPERA
- OPRA
- STAR TREC
- STAR TREC platform
- Rapido
- Prodiges23
- MEND-it
- MEND-it RCT

OPRA



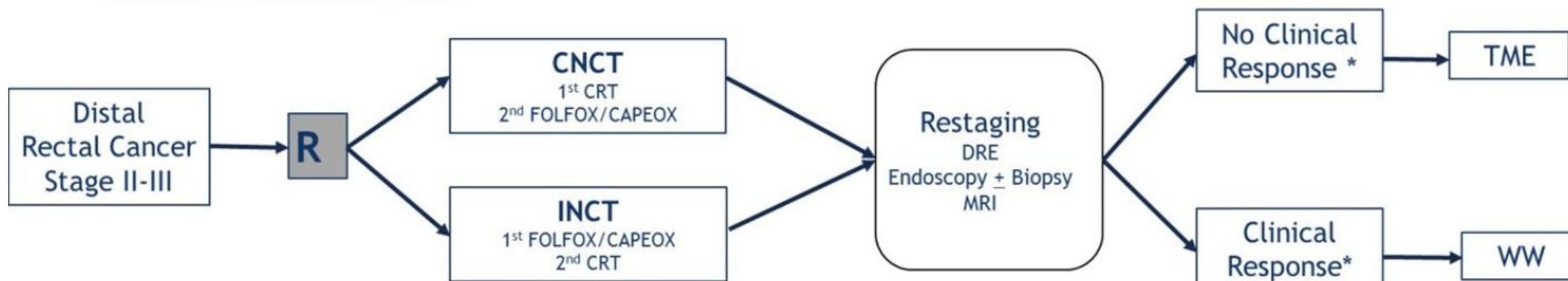
- Grote Amerikaanse studie
- Gerandomiseerd
- Patienten met een gevorderd rectumcarcinoom, maar niet echt hoog risico
- Twee armen
 - Eerst chemo, dan CRT
 - Eerst CRT, dan chemo



Protocol Schema

NCI trial registration: NCT02008656
NIH-funded (R01): 1R01CA182551-01

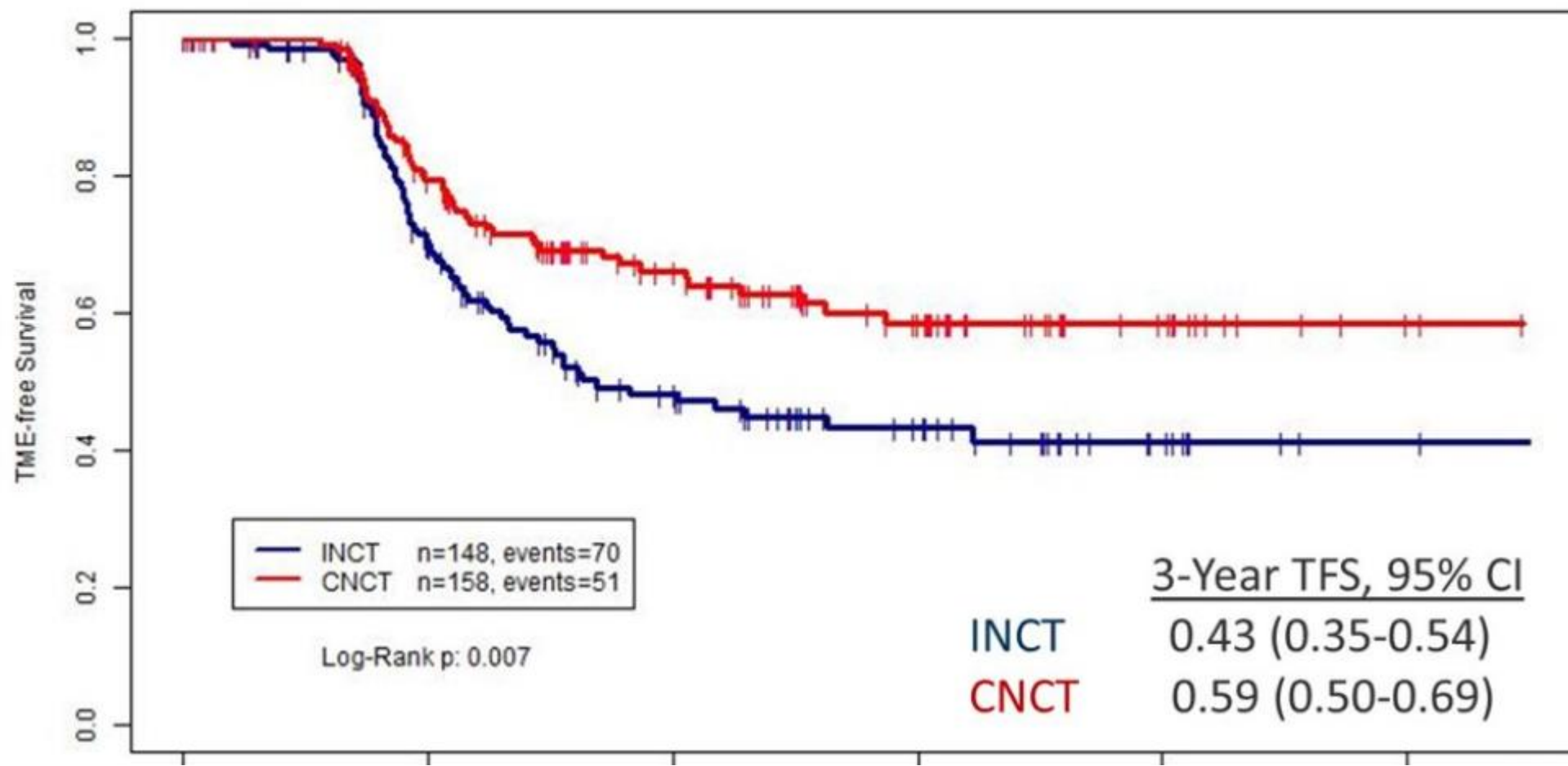
Investigational Arm



(*) Smith J et al, BMC Cancer 2015;15:767.



Results: TME-Free by Treatment Group



Conclusie OPRA



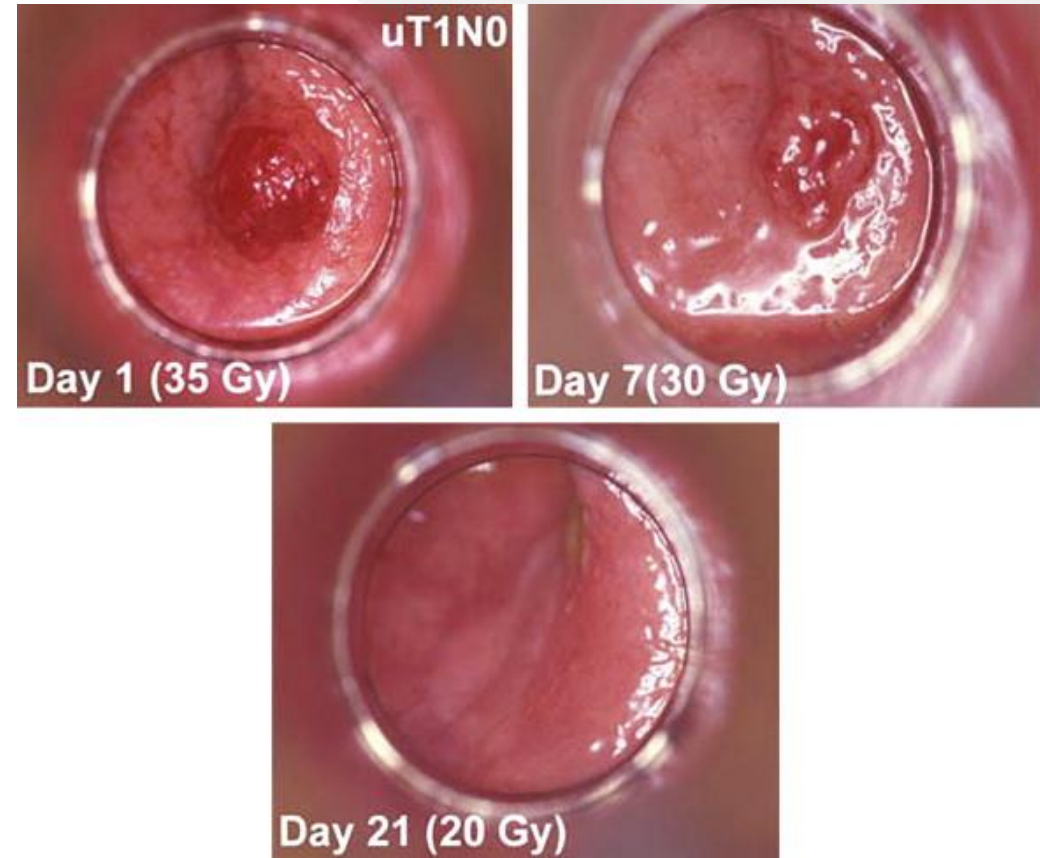
- Met CRT EN chemo 50% orgaansparende behandeling LARC
- In deze opzet werkt eerst CRT, dan chemo beter
- Maar: **wachttijd niet gelijk in beide armen**

OPERA

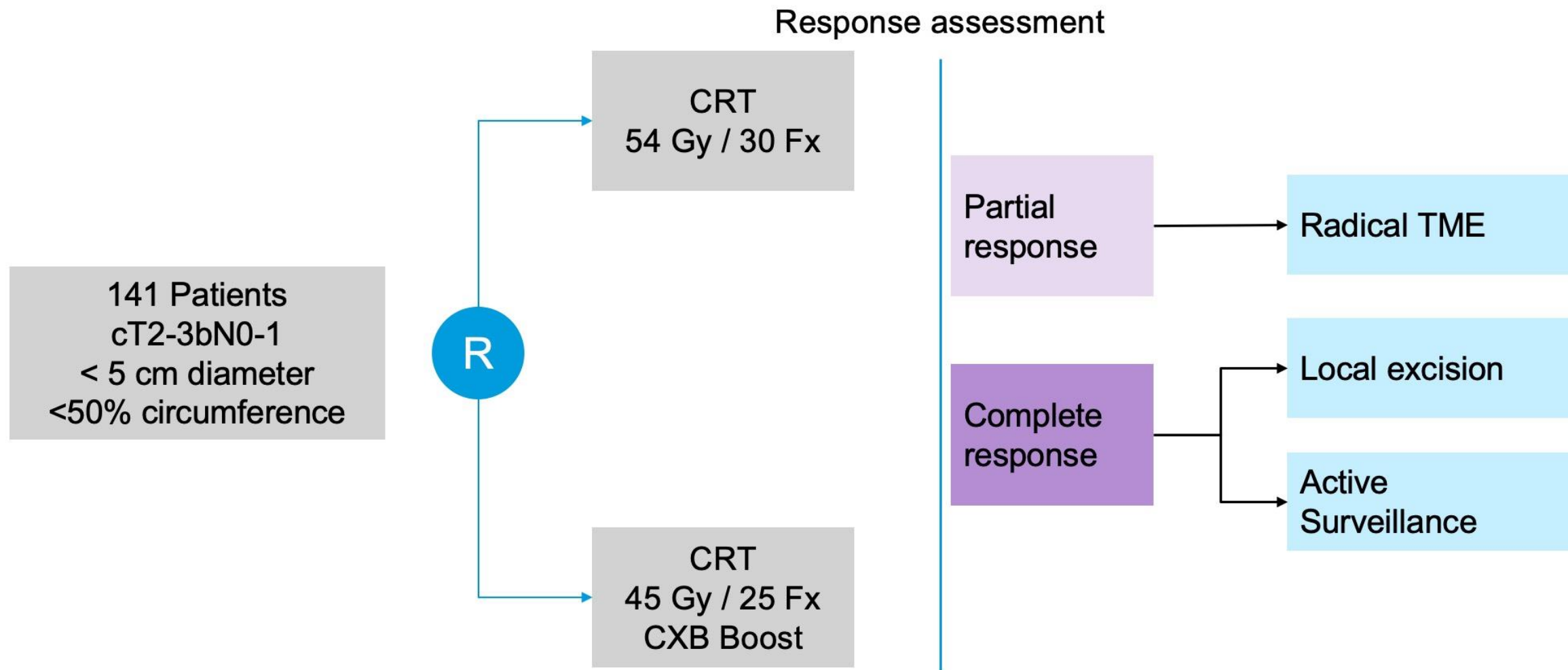


- Europese studie
- Gerandomiseerd
- Patienten met niet gevorderd rectumcarcinoom
- Twee armen
 - A. CRT
 - B. CRT, dan een intraluminale boost met contact brachytherapie
- Uitkomstmaat: TME-vrij (=orgaansparend)

Papillon/contact brachytherapy (CXB)

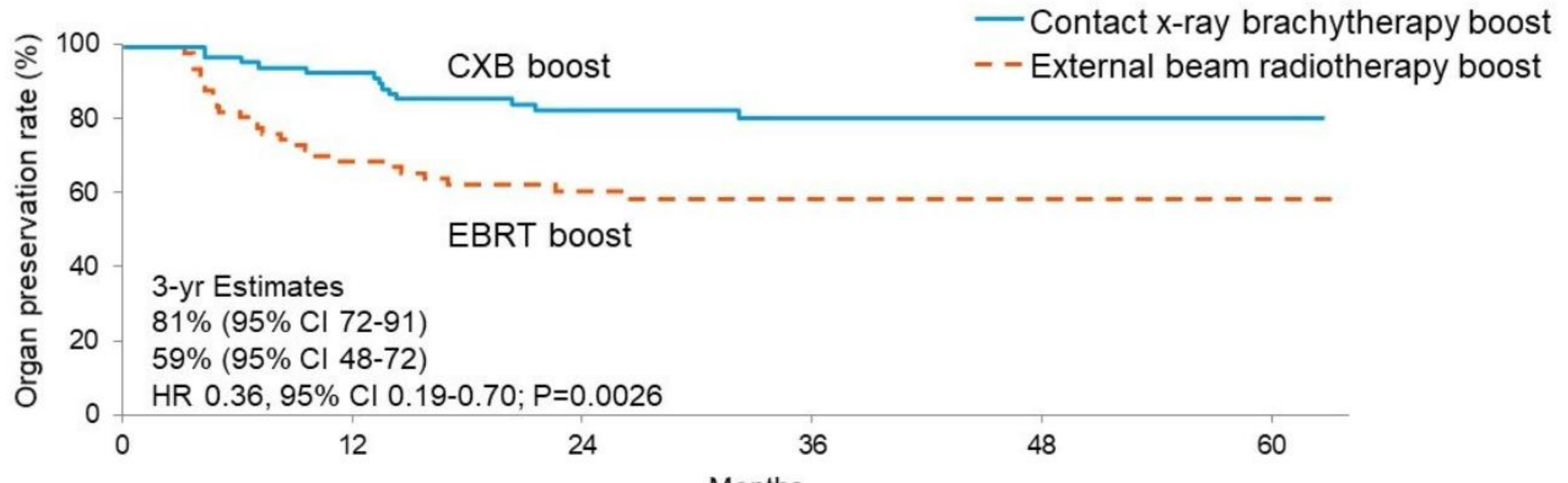


OPERA TRIAL: CRT +/- BRACHYTHERAPY



Redrawn from: Gerard J-P et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023

OPERA TRIAL: CRT +/- BRACHYTHERAPY



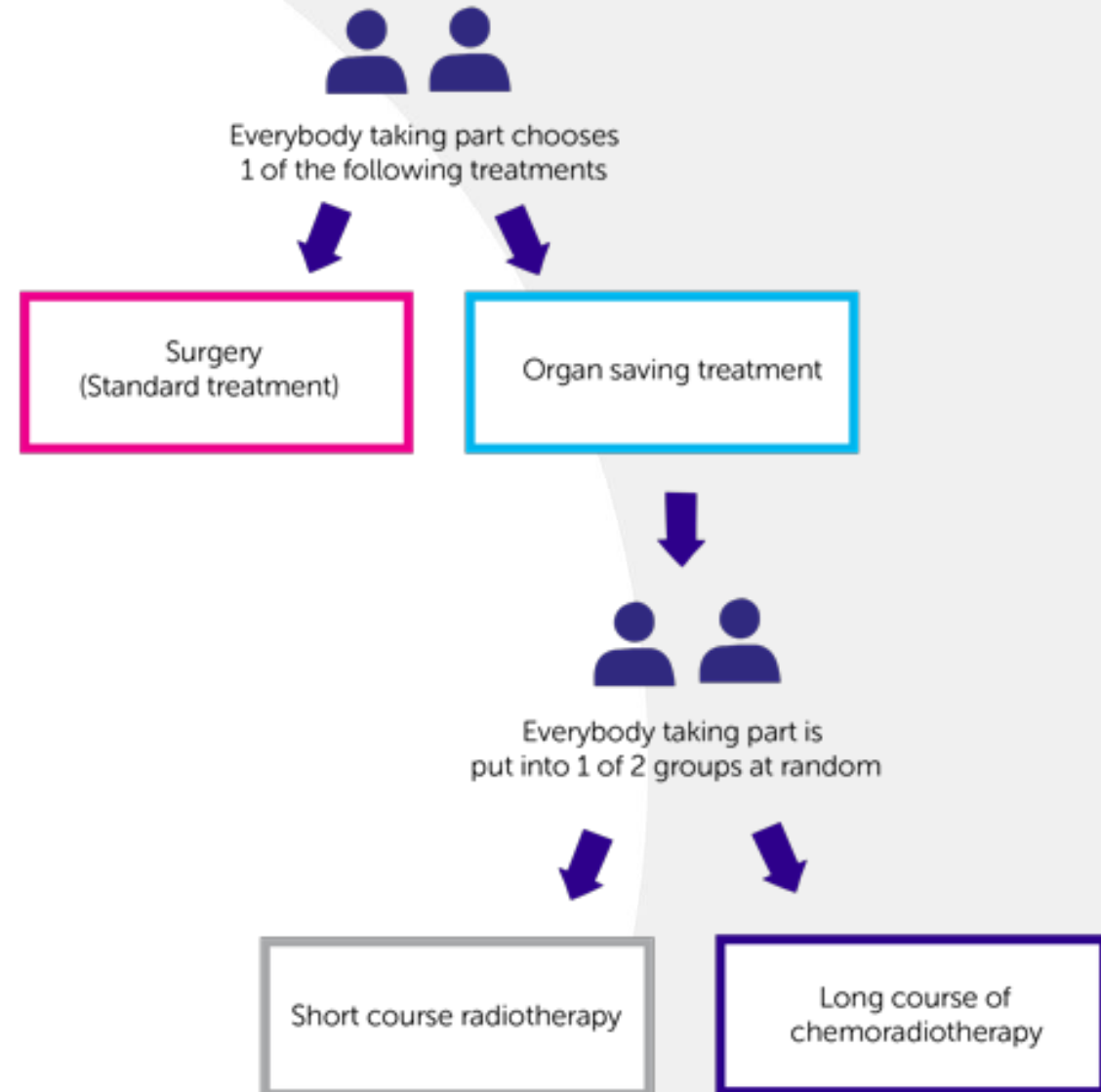
Conclusies OPERA



- Zeer hoge % orgaanpreservatie met CRT + CXB: >80%
- Bij kleine tumoren tot 96% !

STAR TREC

- Grote Europese (NL) studie
- Gerandomiseerd
- Patienten met niet gevorderd rectumcarcinoom
- Drie armen
 - Chirurgie
 - 5x5
 - CRT

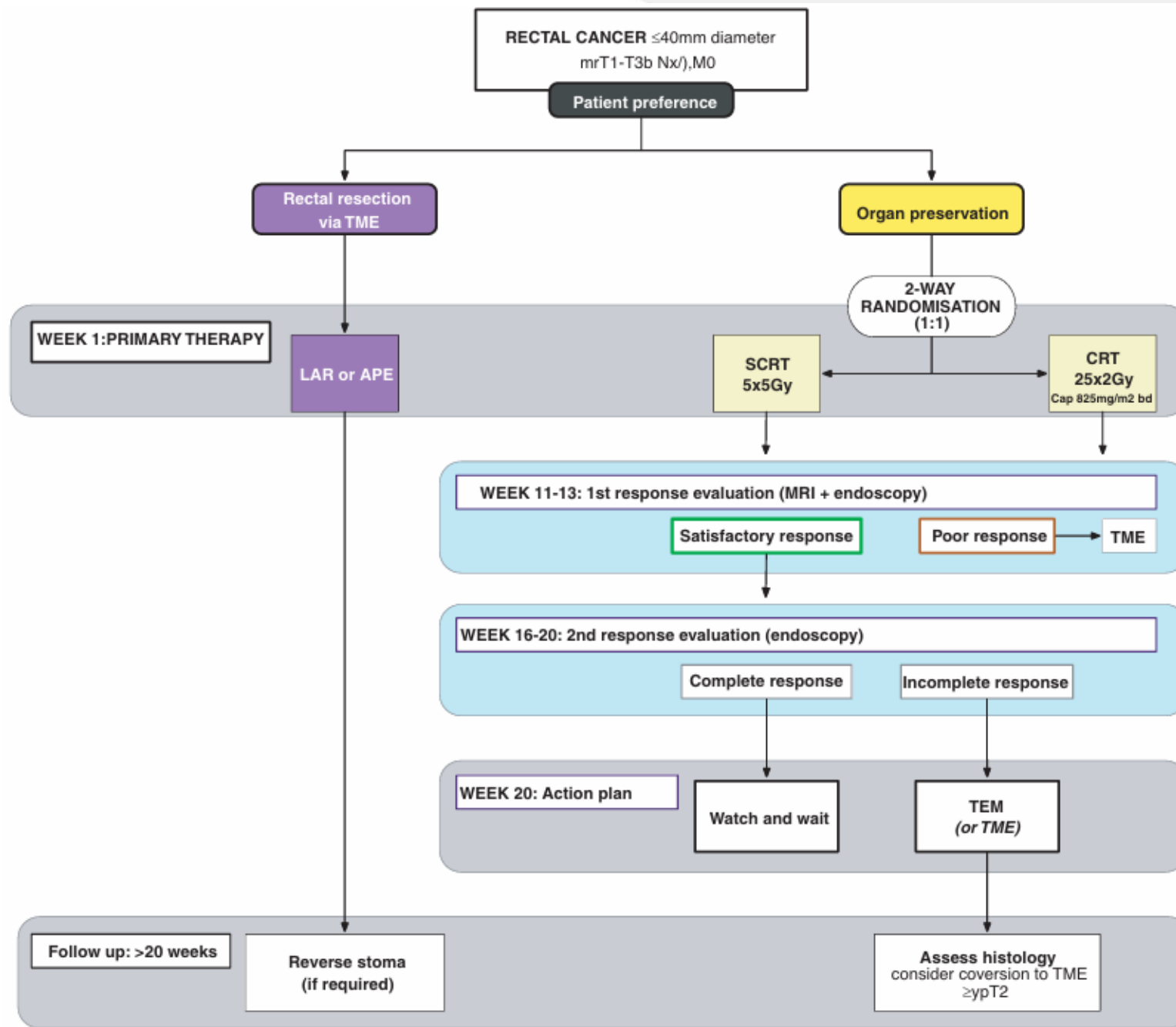


STAR TREC



- T1-3N0, <4cm
- Grotendeels in Nederland volgemaakt
- Waarom 5x5? > minder bijwerkingen/goedkoper/efficiënter
- Belangrijk: behandeling gericht op orgaansparing
- Geen bijvangst, maar doel op zich
 - Lang wachten
 - Scopie herhalen
 - TAMIS bij kleine rest





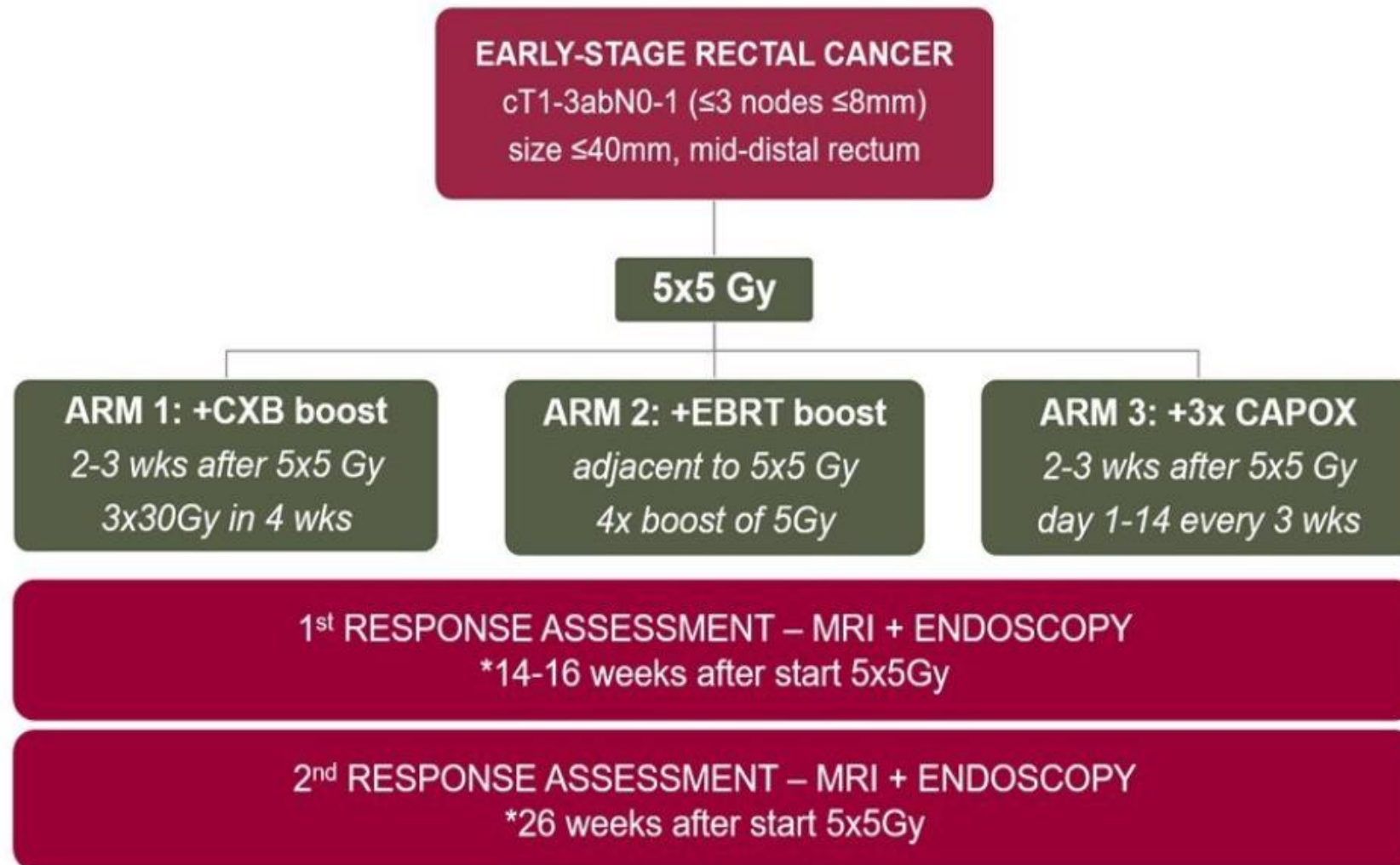


STAR TREC: uitkomst (nog niet gepubliceerd)

Kans op rectumsparende behandeling

- Na 5x5: 60%
- Na CRT: 80%
- Toxiciteit: geen verschil tussen CRT en 5x5!

Vervolgstudie: STAR TREC platform



Conclusie “beperkt” rectumcarcinoom



- Kans op orgaansparing: >80%
- Chemo voegt wat toe
- Chemo na CRT werkt, maar dat kwam misschien door langere wachttijd
- Toevoeging van CXB werkt

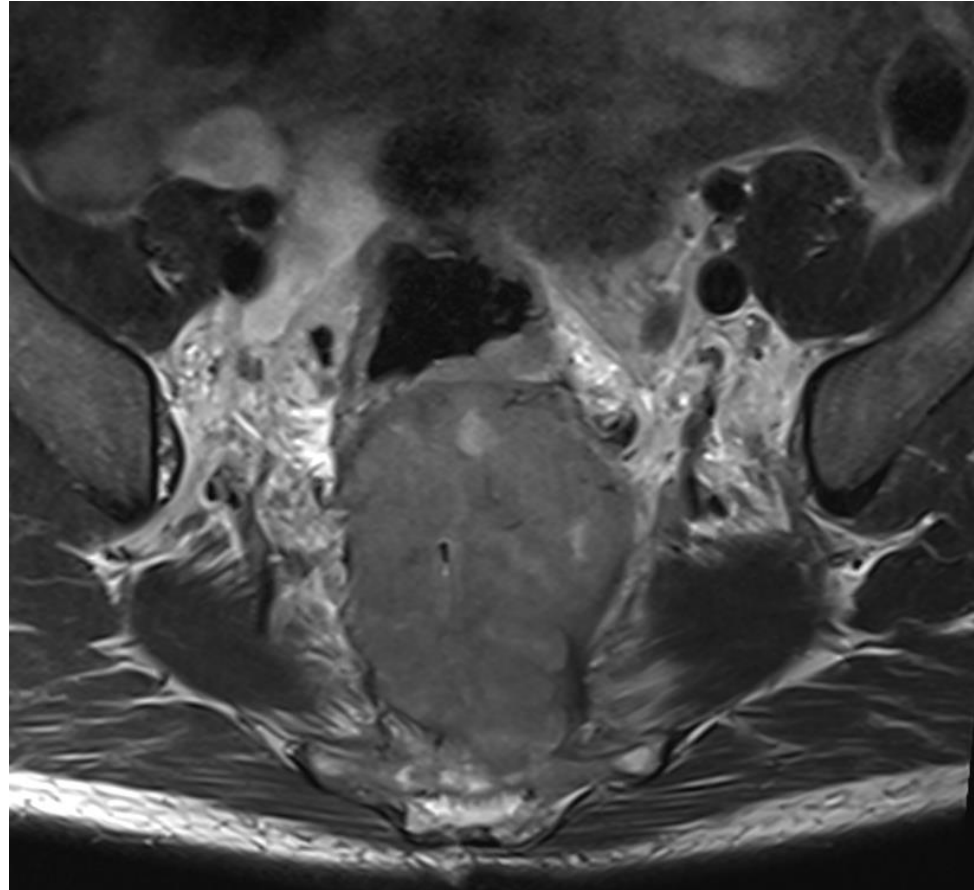
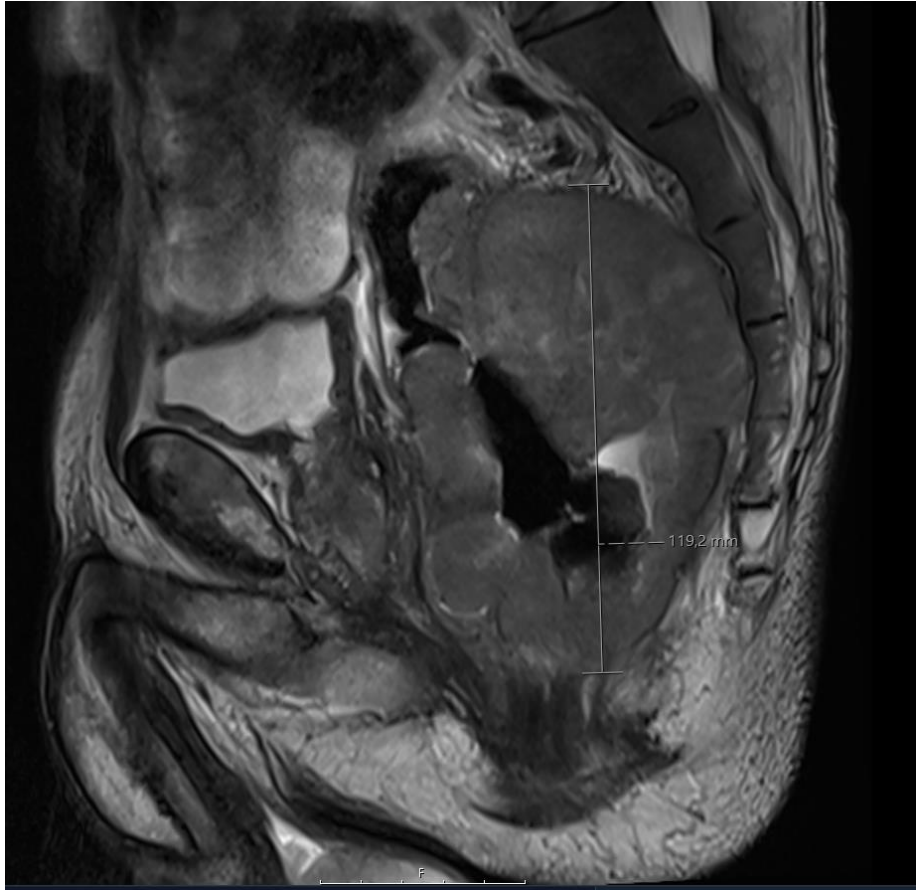
STAR TREC 3: onderzoekt toevoeging boost, CXB en chemo

- Kan de succeskans nog hoger?
- Met minder tox?
- Goedkoper?

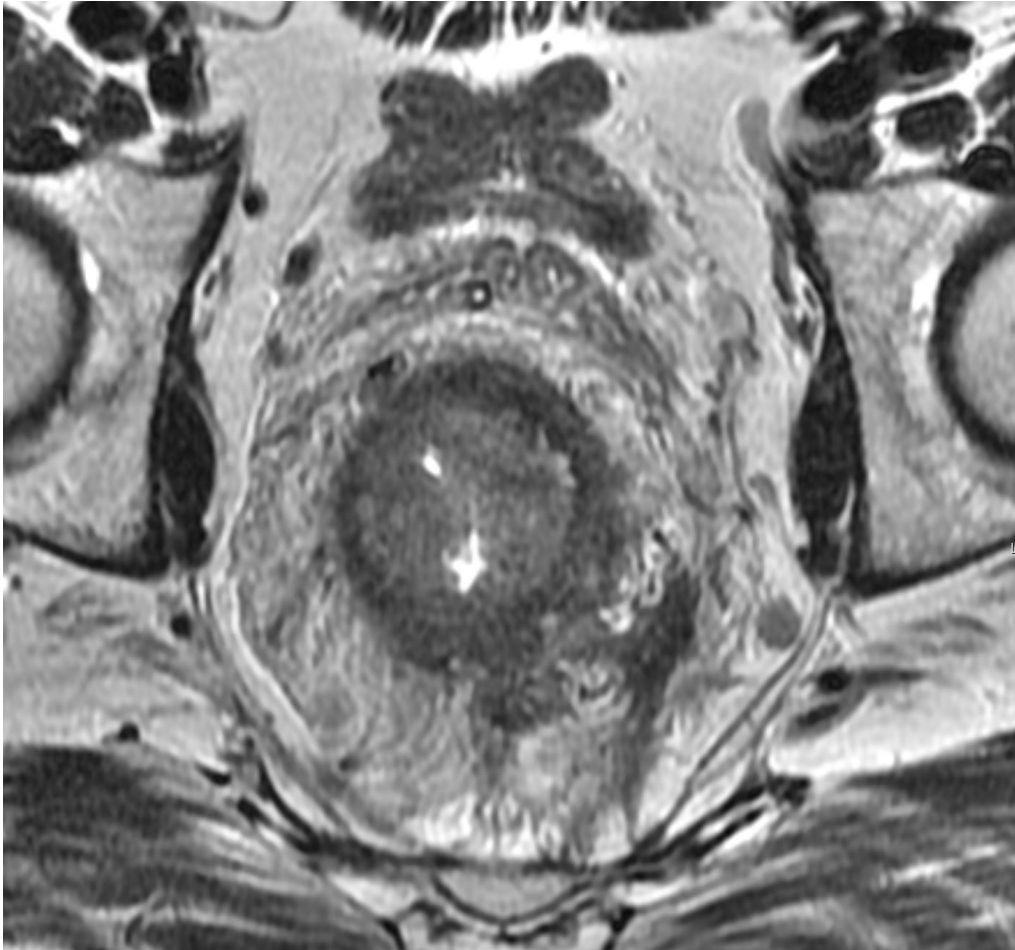
Wat te doen met echt LARC/hoog risico tumoren



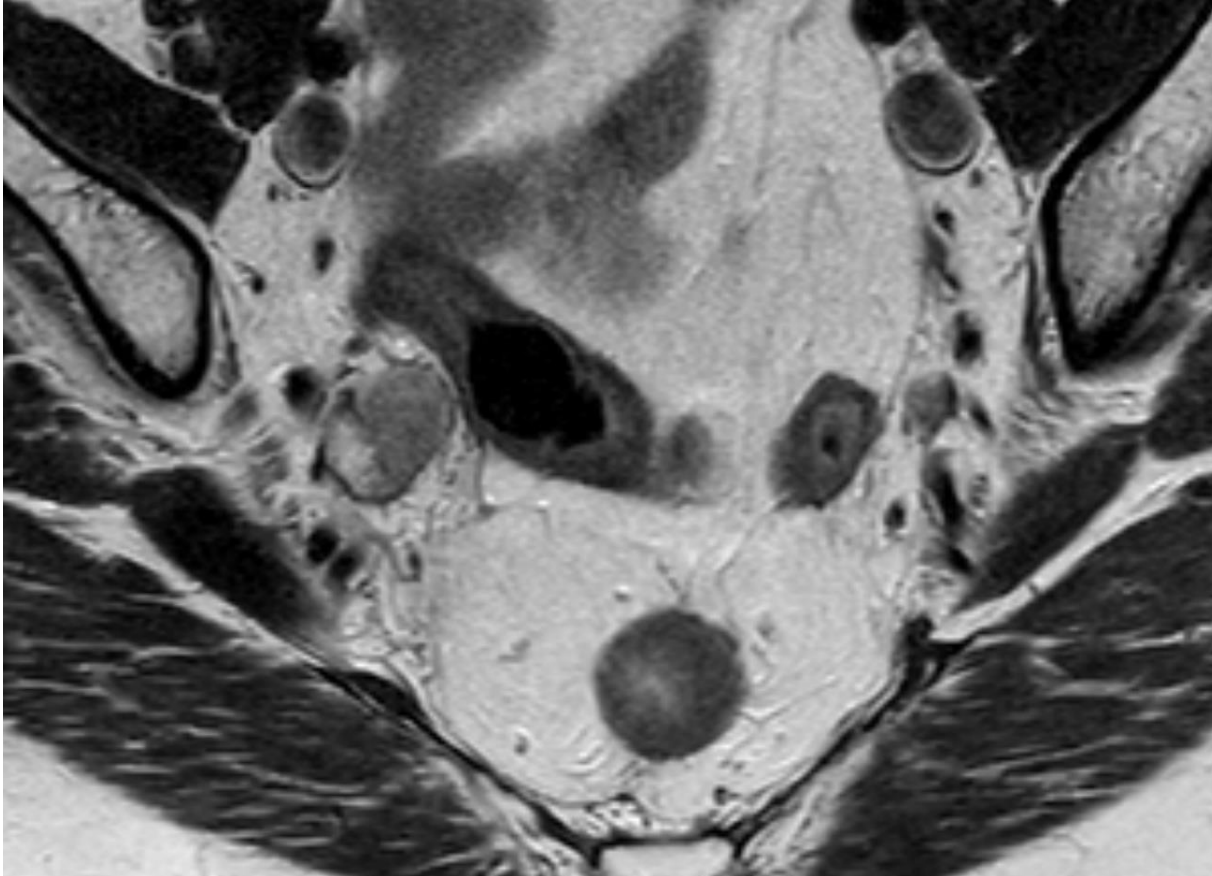
MRF invasion (T4b)



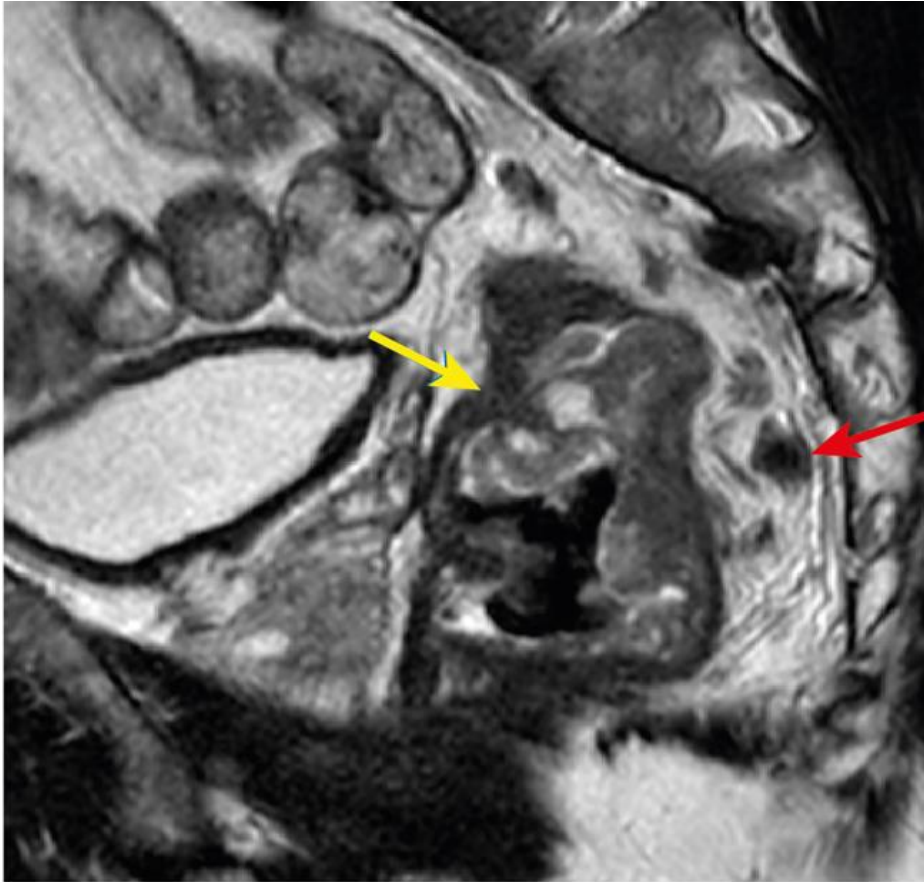
EMVI gr 4



Nodes outside the mesorectum



Deposition



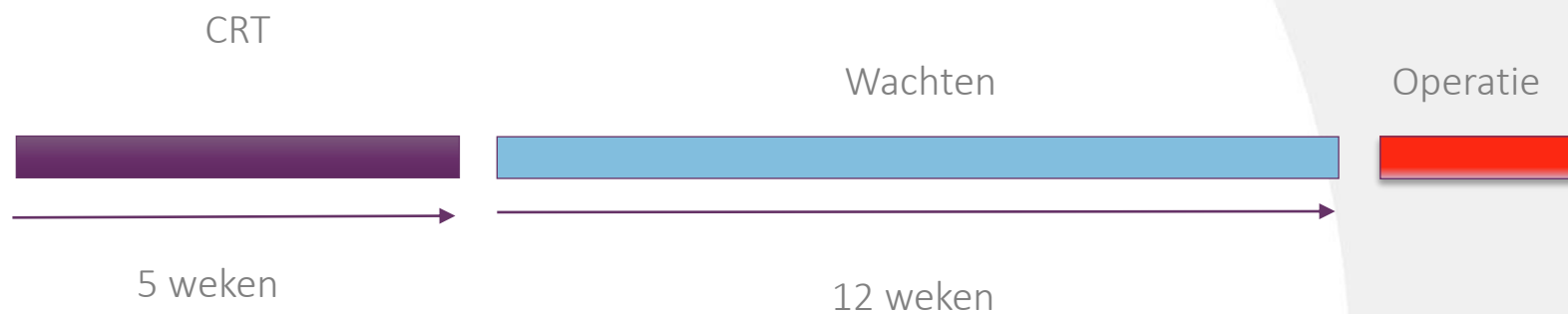


Hoog risico LARC

Als je schrikt van de MRI; “ugly”

- Biologisch slecht
 - Grote kans lokaal recidief
 - Grote kans metastasen op afstand
 - Matige survival
-
- Operaties invasief en ingrijpend
 - Voorbehandeling vanzelfsprekend
 - Maar wat? **TNT**

Standaard in NL: CRT



Steeds vaker: TNT met inductiechemo



Chemo



CRT



5 weken



Wachten



12 weken

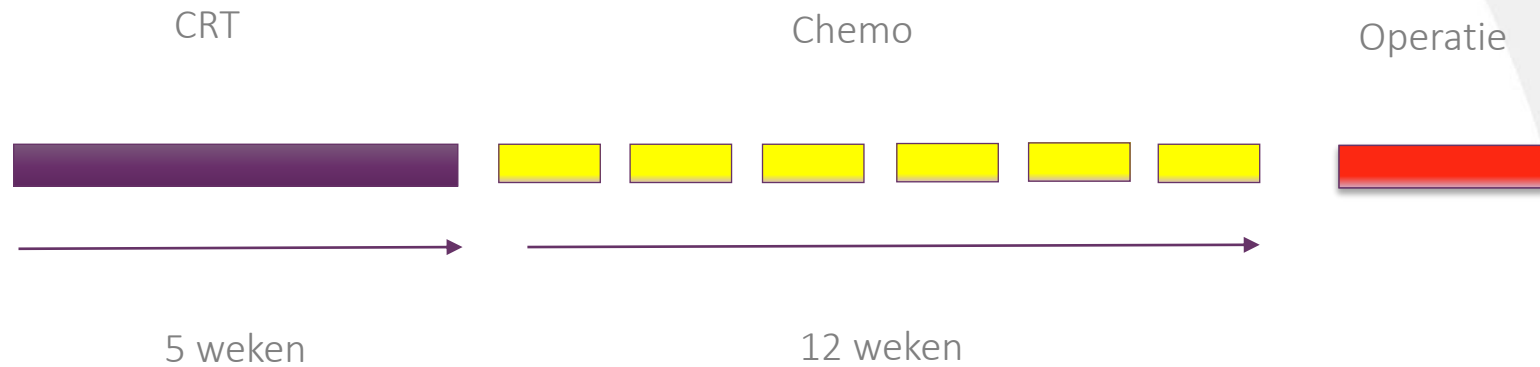


Operatie





TNT met consolidatiechemo





- Inductie: **Prodige 23**
- Consolidatie: **RAPIDO**

Lopende Nederlandse studies

- Inductie MEND-it fase 2 (net afgerond)
- Inductie MEND-it fase RCT (start bijna)

RAPIDO

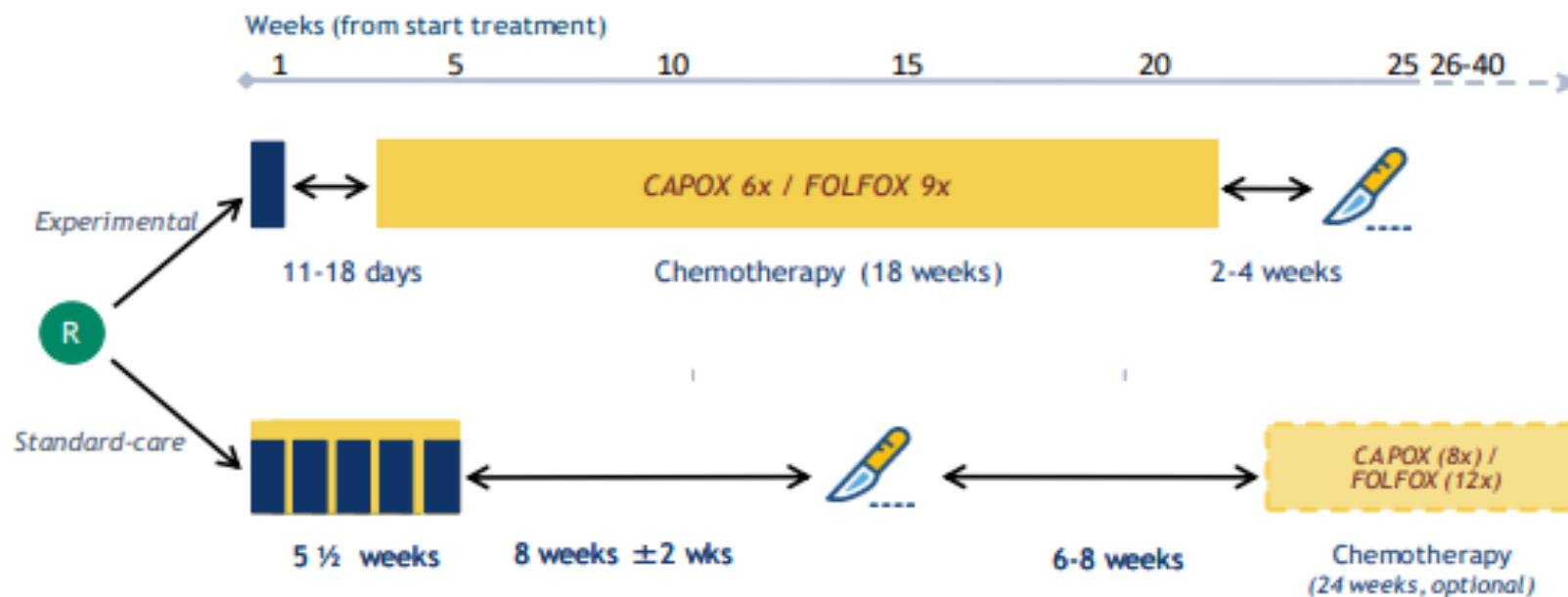
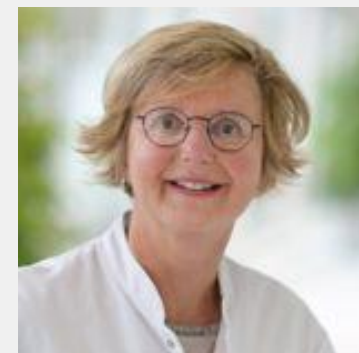
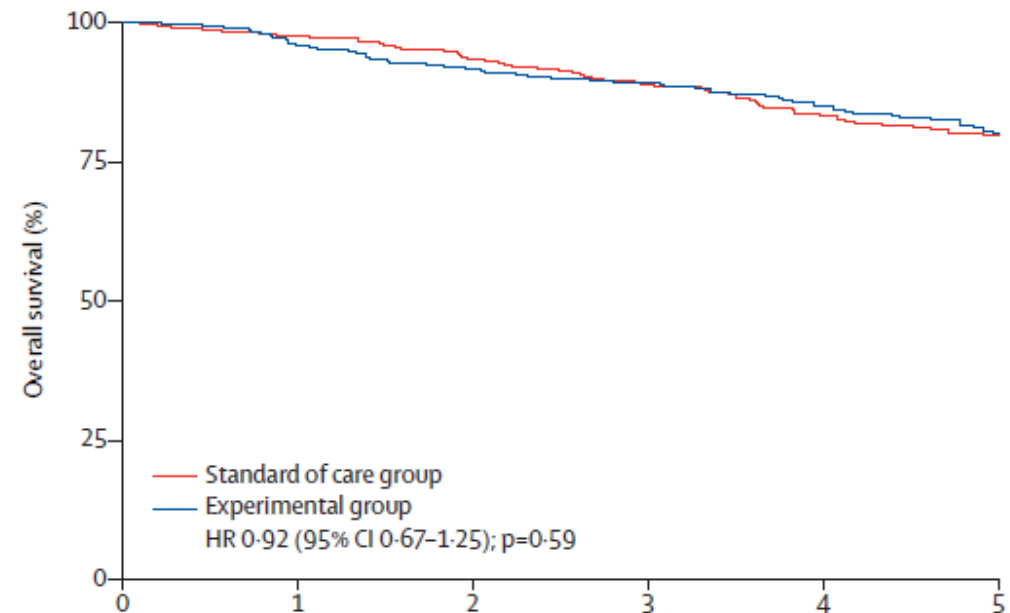


Figure S1. Treatment regimen.

Resultaten

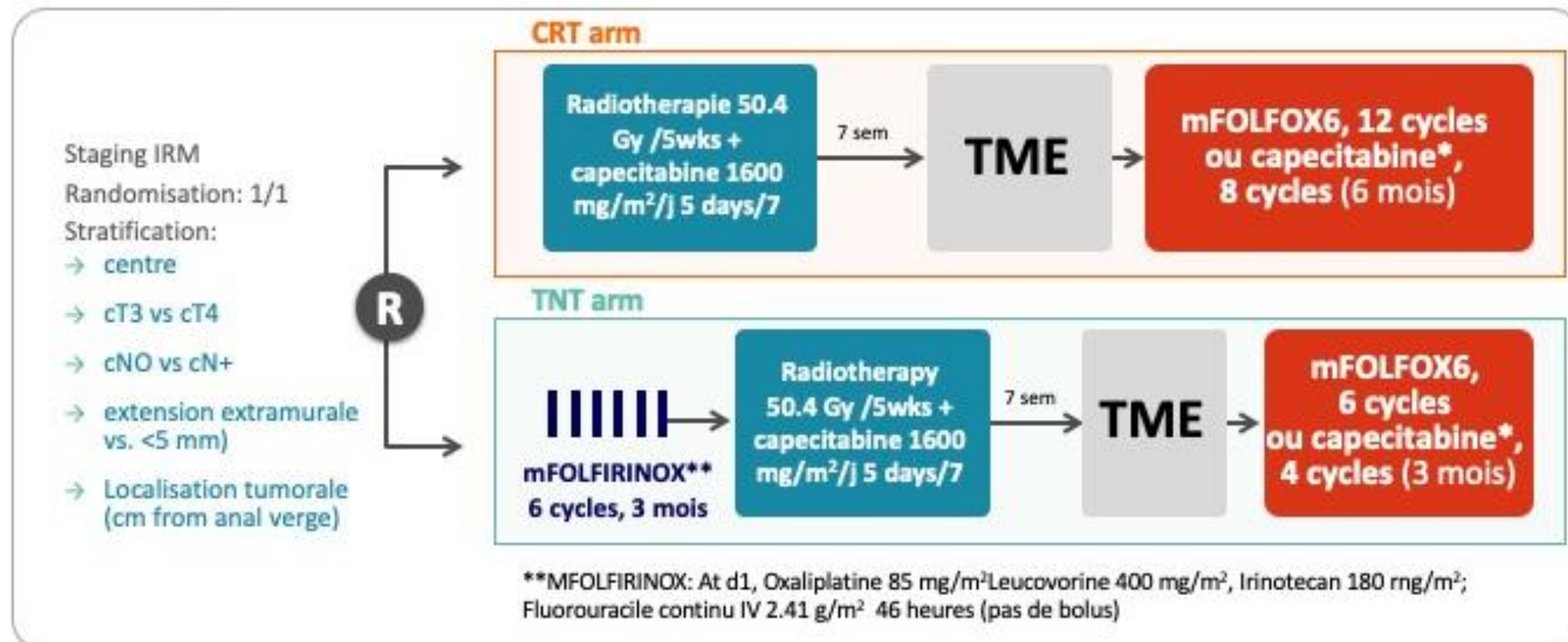
pCR 28% vs 14%
DM 23% v.s. 30%
LR 10% v.s. 6.1%
OS 81.7% v.s. 80.2%

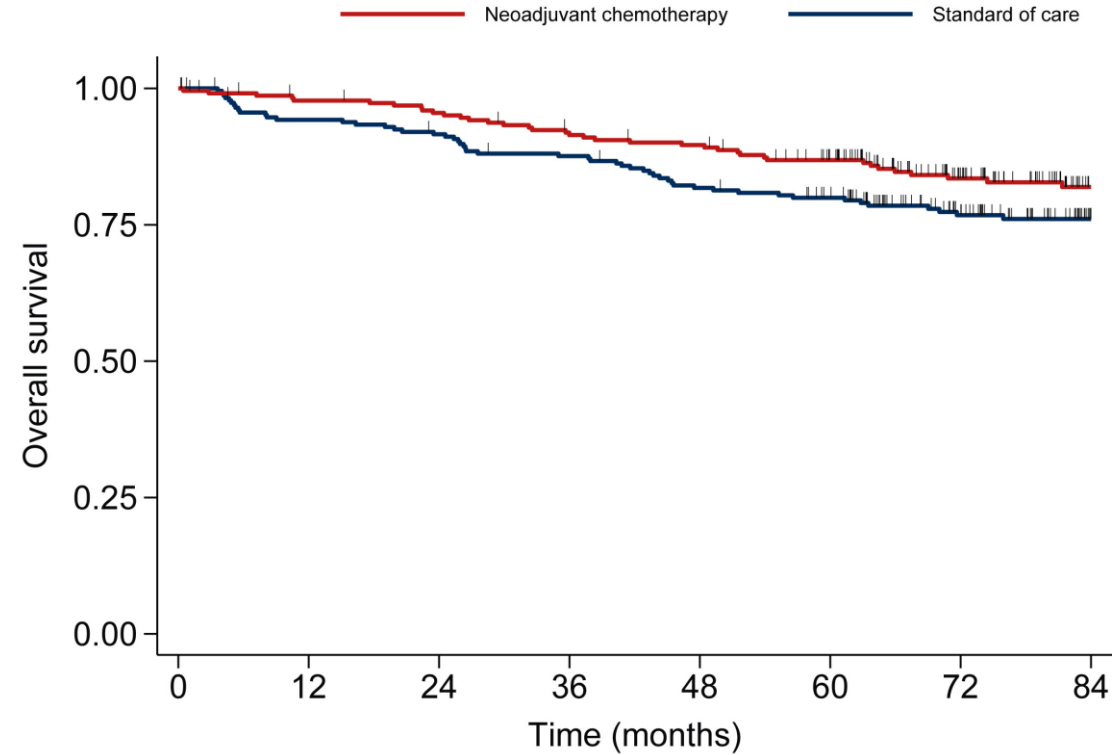


Conclusies toevoeging chemo aan 5x5

- Geen overlevingswinst
- Langdurig chemo
- Meer lokaal recidief!
- Meer CR: in de interventiearm **moest** lang gewacht worden

Prodige 23





Conclusie

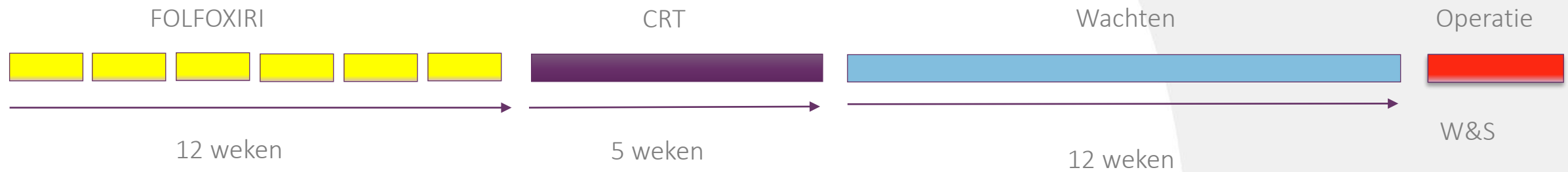
- Bijna 7% overlevingswinst
- Weinig lokaal recidief
- Complete respons 28% vs 12%
- Lokaal recidief gelijk (beide armen CRT)

Nederland



- Standaard behandeling LARC nog steeds CRT
- “Geen bewijs voor toevoeging chemo”
- In veel ziekenhuizen neigt men wel naar TNT
- Prodiges23 wordt als sterkste bewijs gezien
- RAPIDO was een goede studie, maar
 - Geen OS winst
 - Meer lokaal recidief

2021: MEND-it fase 2



Uitkomsten (voorlopig)



- Grote behoefte, veel enthousiasme
- Vaak orgaansparend: bijna 45% start daarmee
- Goed verdragen, door relatief jonge fitte patiënten
- Is FOLFOXIRI echt nodig?
- Veel mensen vrezen de toxiciteit en overbehandeling
- Als iets minder even goed is oncologisch, maar wel
 - Minder toxisch
 - Efficiënter
 - Breder toepasbaar



MEND-it RCT start januari 2026

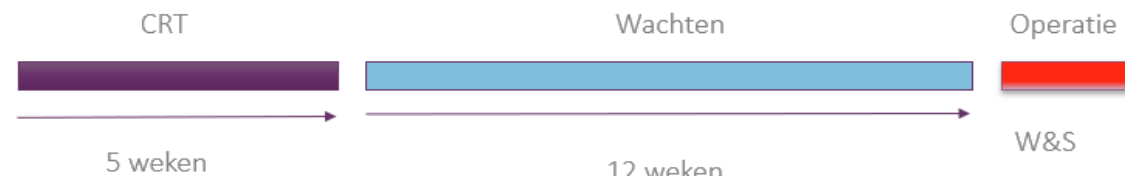
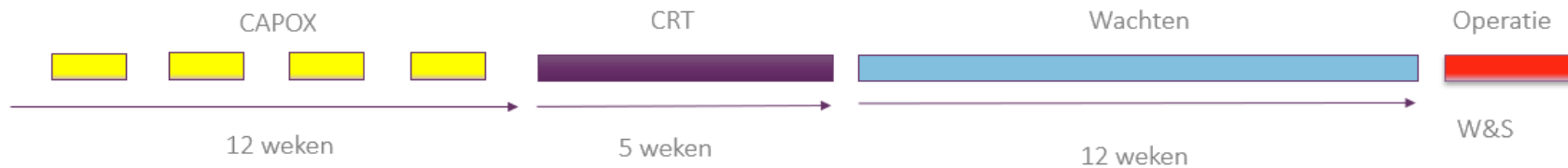
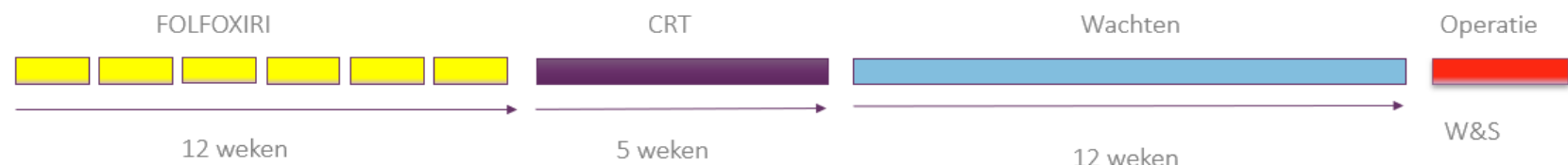
- Alle rectumcentra in NL
- 400 patiënten
- Gerandomiseerde studie
- Arm A: 12 weken CAPOX gevolgd door CRT
- Arm B: 12 weken FOLFOXIRI gevolgd door CRT
- **Primaire uitkomst: orgaansparende behandeling + pathologische CR (cCR + pCR)**

MEND-it RCT

Hoog risico
rectumcarcinoom

randomisatie

registratie



Conclusies



- Er verandert veel
- “Chirurgie voor darmkanker” staat onder druk
 - Immunotherapie
 - Bestraling
 - Chemotherapie
 - De MDL-artsen
 - Combinaties daarvan

Rectumcarcinoom



- Is chirurgie eigenlijk nog wel DE behandeling van het rectumcarcinoom?
- Rectumchirurgie zal flink krimpen (-70%...?)
- Chirurgie blijft de uiteindelijke oplossing als al het andere mislukt
- "Salvage"

Conclusie



- Alles wat we doen wordt gestuurd door recent en lopend wetenschappelijk onderzoek!

Conclusie



- Alles wat we doen wordt gestuurd door wetenschappelijk onderzoek!

Niet besproken.....

- Colon: NICHE-MMR, FOXTROT, RIGHT-studie, PREHAB
- Rectum: "Cercek", AZUR, TESAR, OPAXX, PROSPECT
- Lokaal recidief: GRECCAR, PelvEx2
- Levermetastasen: Collision, CAIRO5, PUMP, PUMP-IT
- Peritoneale metastasen: CAIRO6, INTERACT-I, PIPAC I en II, INTERACT-I, INTERACT-II, INTERACT-RCT en INTERACT-PLUS
- Uitgebreid gemetastaseerd: CAIRO4, Orchestra
- Enz. enz. enz.

Conclusie



- Alles wat we doen wordt gestuurd door wetenschappelijk onderzoek!

Niet besproken.....

Colon

NICHE-MMR, NICHE-3, FOXTROT, RIGHT-studie, PREHAB

Rectum

“Cercek”, AZUR, TESAR, OPAXX, PROSPECT, Rectal-BOOST, CROSSROADS

Lokaal recidief

GRECCAR, PelvEx2

Levermetastasen

Collision, CAIRO5, PUMP, PUMP-IT, LIVACOR

Peritoneale mets

CAIRO6, INTERACT-I, PIPAC I en II, INTERACT-I, INTERACT-II, INTERACT-RCT en INTERACT-PLUS

Uitgebreid M1

CAIRO4, Orchestra

Enz. enz. enz.

Vroegcarcinoom en palliatieve studies: ook niet besproken!



Op de hoogte blijven?



- DCCG wetenschapsmiddagen Vredenburg-Utrecht in mei en oktober (komende editie maandagmiddag 27-10-25) >> DCCG.nl
- Oncologische Colorectale Masterclass en DCCG-dag (komende editie do en vrij 11 en 12 december) >> DCCG.nl en congresscare.com

