

Academiejaar 2012 - 2013

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoma: curatieve versus palliatieve aanpak

Nele STICHELBAUT

Promotor: prof. Dr. Stéphanie Laurent

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

Voorwoord

Zorgen of ik dit werk ooit afgerond zou krijgen, spookten regelmatig door mijn hoofd. Maar ik heb me niet laten ontmoedigen door de tegenslagen die ik de voorbije twee jaar in mijn persoonlijke levenssfeer heb moeten meemaken. Het was moeilijk en zwaar, maar dat maakte het ook een ontzettend leerrijk! Mijn kennis is werkelijk exponentieel toegenomen betreffende dit onderwerp, opzoeken en interpreteren van wetenschappelijke literatuur, evidence based denken... Maar ik leerde nog veel meer over mezelf en mijn interesses. Het leren doorzetten en geloven dat je wel degelijk zoiets groots en complex kan aanpakken als je het stukje per stukje aanpakt. Met trots kijk ik naar het resultaat!

Het onderwerp was slechts één van de laatste keuzes van mijn top 10 uit de lijst van onderwerpen, maar mocht ik de keuze nu opnieuw moeten maken stond het op nummer 1! Ik vind het een boeiend en veelzijdig onderwerp. Doordat het een zodanig breed onderwerp is, heeft het een sterke structuur nodig om alles naast elkaar te ordenen. Het moeilijke was om niet te diep in te gaan op bepaalde deelgebieden die mij sterk interesseerden daar hiervoor onvoldoende ruimte was gezien de beperking van 50 bladzijden. Het was werkelijk een uitdaging om alle aspecten bondig te bespreken en naast de andere te plaatsen zonder uit te wijden. Er kan nog zoveel meer gezegd worden over ieder aspect, maar dat is niet de bedoeling van dit werk.

Hier hoort ook een woordje van dank. Voor mijn papa en zus die hoewel ze geen woord van dit onderwerp verstaan toch geïnteresseerd waren of leken. Mijn goede vrienden die mij in alle moeilijke periodes gesteund hebben en die in het slagen van deze thesis geloofden. Vooral voor de hulp, feedback en aanmoediging van prof. Dr. Laurent ben ik erg dankbaar! Ik kon steeds bij haar terecht met vragen en zij hielp mij waar mogelijk. Ik kon van een enorme steun genieten bij haar toen het in het eerste thesisjaar niet goed ging met mij. Ik kan van veel geluk spreken dat ik haar als promotor had, want vele andere begeleiders zouden, denk ik, niet dat begrip hebben gehad voor de situatie.

Kortom dit is een zware periode geweest voor mij, maar ook de meest leerrijke die ik al gekend heb. Het geeft voldoening om zelfstandig een dergelijk werk neer te zetten. Dankzij deze literatuurstudie is er iets beginnen kriebelen voor onderzoek. Er is werkelijk een nieuwe wereld opengegaan voor mij!

Afkortingen en definities

CRC	Colorectaal carcinoom
TNM	Tumor (dieptegroei), Nodes (lymfeklieren), Metastases (uitzaaiingen)
5-FU	5-fluorouracil
FOLFOX	Folinezuur (leucovorin) + 5-FU + oxaliplatin
FOLFIRI	Folinezuur (leucovorin) + 5-FU + irinotecan
PC	Peritoneale carcinomatosis
CRS	Cytoreductive surgery
HIPEC	Hypertherme intra-peritoneale chemotherapie
SC	Systemische combinatietherapie
Metachroom	Diagnose van PC > 6 maand na diagnose CRC
Synchroom	Diagnose van PC ≤ 6 maand na diagnose CRC
EVOCAPE	Evolution of Peritoneal Carcinomatosis
CT	Computertomografie
PET	Positronemissietomografie
PET-CT	Positronemissietomografie gecombineerd met computertomografie (CT)
CEA	Carcino-embryonaal Antigen
CA 19-9	Cancer antigen 19-9
Rx	Röntgenonderzoek
PCI	Peritoneal Cancer Index
SPCI	Simplified Peritoneal Cancer Index
PSDSS	Peritoneal Surface Disease Severity Score
CC	Completeness of cytoreduction score
AR	Abdominale region
LS	Lesion size
RCT	Randomized Controlled Trial
MRI	Magnetische resonantie imaging of kernspinresonantie tomografie
IV	Intraveneus
FDG	Fluoro-deoxy glucose
PSOGI	De Peritoneal Surface Malignancy Group International
EPIC	Early postoperative intraperitoneal chemotherapy
QoL	Quality of Life
VEGF	Vasculaire endotheliale groeifactor
EpCAM	Epitheliale Cel Adhesie Molecule
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

Inhoudsopgave

ABSTRACT (NEDERLANDSTALIGE VERSIE)	1
ABSTRACT (ENGLISH VERSION)	2
A. INLEIDING	3
1. Primair colorectaal carcinoom	3
1.1. Epidemiologie en verloop	3
1.2. Beleid	3
2. Peritoneale carcinomatosis	4
2.1. Primair ontstaan van PC in de peritoneale ruimte.....	4
2.2. Secundaire lokalisatie in de peritoneale ruimte	5
3. Aanpak van die secundaire PC bij het colorectaal carcinoom	5
3.1. Epidemiologie, prognose en verloop	5
3.2. Mechanisme	7
3.3. Kliniek.....	8
3.4. Diagnose.....	9
3.5. Stadiëring	10
3.6. Behandeling.....	10
4. Doel van mijn werk	10
B. METHODOLOGIE	12
1. Formuleren van de vraagstelling en introductie tot het onderwerp	12
2. Hoe werden artikels gevonden en geselecteerd?	12
C. RESULTATEN	14
1. De selectie en opdeling in curatieve en palliatieve groep	14
1.1. Scoringssystemen	15
1.1.1. The Lyon staging system:	16
1.1.2. The Peritoneal Cancer Index (PCI)	17
1.1.3. The Dutch simplified peritoneal carcinomatosis assessment.....	19

1.1.4.	Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS).....	19
1.1.5.	Completeness of cytoreduction Score (CC).....	20
1.1.6.	RR scoring.....	21
1.2.	Beeldvorming	22
1.3.	In de praktijk: de staging	23
2.	Behandelingen met curatieve intentie.....	24
2.1.	Hoe zit het met die ‘cytoreductive surgery’ en HIPEC behandeling?.....	26
2.2.	Neoadjuvante chemotherapie.....	27
2.3.	Adjuvante chemotherapie.....	28
2.4.	Morbiditeit, mortaliteit en quality of life	29
2.5.	Levermetastase aanwezig	31
3.	Palliatief plan	31
3.1.	Palliatieve debulking	32
3.2.	Systemische therapie.....	32
3.3.	Specifieke problemen en hun aanpak.....	33
3.3.1.	Maligne ascites	33
3.3.2.	Obstructie.....	35
3.3.3.	Pijn	38
3.3.4.	Sedatie en vermoeidheid	39
D.	DISCUSSIE EN CONCLUSIE	41
	Toekomstperspectieven en aandachtspunten	44
E.	REFERENTIES	46
F.	BIJLAGEN	
	Bijlage 1: ECOG Performance Status	
	Bijlage 2: Voor en nadelen van de huidige onderzoekstechnieken bij colorectale PC	
	Bijlage 3: medicatieschema maligne darmobstructie.....	
	Bijlage 4: medicatieschema palliatieve sedatie.....	

Abstract (Nederlandstalige versie)

Achtergrond: In de evolutie van het colorectaal carcinoom (CRC) komt een uitbreiding naar het peritoneum vrij frequent voor en het wijst op een sombere prognose. Vroeger werd dit late stadium uitsluitend palliatief benaderd. Er werd een curatief plan ontwikkeld en geëvalueerd de voorbije jaren.

Doelstellingen: Deze literatuurstudie heeft als doel om samen te brengen hoe men momenteel volgens evidence based medicine tracht de keuze te maken tussen curatieve of palliatieve aanpak, hoe men die patiënten op een curatieve wijze benadert en hoe men het palliatief plan ziet.

Methode: Een elektronische zoektocht in de databanken via *PubMed* en *Web of Knowledge* leverde de relevante artikels. Bij voorkeur werden artikels gebruikt die uitsluitend over colorectale peritoneale carcinomatosis (PC) spreken of die de eindpunten apart voor het CRC vermelden. Op basis van titel, abstract, aantal citaties, impactfactor van het tijdschrift, taal, jaartal, beschikbaarheid van *full text* en auteurs werden publicaties geselecteerd. EndNote X6 gekoppeld aan de tekst stelde automatisch de literatuurlijst op volgens de Vancouver stijl.

Resultaten: Een inschatting van de uitgebreidheid gebeurt aan de hand van het klinisch beeld, beeldvorming en de kwantitatieve scoringssystemen. Laparoscopie en beeldvorming zijn niet accuraat genoeg om de precieze omvang te bepalen. Een correcte inschatting van de uitgebreidheid met behulp van scoringssystemen is enkel via een exploratieve laparotomie mogelijk op dit moment! Lyon staging system, Peritoneal cancer index (PCI), Dutch simplified peritoneal carcinomatosis index (SPCI), Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS), Completeness of cytoreduction Score (CC) en RR scoring zijn significante prognostische scoringssystemen. Hoe hoger de scores hoe slechter de prognose! Bij Lyon stadium 3/4 of een PCI score van meer dan 18 verwacht men weinig voordelen van het curatieve plan. Bij de curatieve benadering ziet men tegenwoordig een vrij goede prognose met een mediane overleving van 19 - 60 maanden en een 5-jaars overleving van 20 - 50%. Deze aanpak kent een morbiditeit van 12 - 55% en een mortaliteit van 0 - 19 %. Zowel de palliatieve debulking en systemische combinatietherapie hebben een impact op de prognose in het palliatief plan! Overlevingscijfers van 5 tot 23 maand worden hier gezien.

Conclusie: Winst met het multimodale plan is enkel te bereiken bij een beperkte uitgebreidheid in de buikholte en een volledige cytoreductie. Er zou bij elke patiënt moeten nage-

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak gaan worden of deze tot die curatieve subgroep behoort. De multimodale behandeling bestaande uit een cytoreductie, hypertherme intra-peritoneale chemotherapie en systemische combinatietherapie, mag de gouden standaard zijn in die bepaalde subgroep.

Abstract (English version)

Background: In the evolution of colorectal cancer (CRC) is an extension to the peritoneum fairly common and indicates a dismal prognosis. Previously, this late stage was only approached palliative. A curative plan was developed and evaluated in recent years.

Objectives: This study aims to bring together how according to evidence based medicine we currently try to make the choice between curative or palliative approach, how we approximate patients in a curative way and how we see the palliative plan.

Method: An electronic search of the databases *PubMed* and *Web of Knowledge* supplied the relevant articles. Articles were preferably exclusively on colorectal peritoneal carcinomatosis (PC) or mention the endpoints separately for CRC. Publications were selected based on title, abstract, number of citations, impact factor of the journal, language, year, availability of full text and authors. EndNote X6 linked to the text made the reference list automatic according to the Vancouver style.

Results: An estimate of the extent is done on the basis of the clinical presentation, imaging techniques and quantitative scoring systems. Laparoscopy and imaging techniques are not accurate enough to determine the exact size. An accurate assessment of the extent using scoring systems is only possible by the way of an exploratory laparotomy at this moment! The Lyon staging system, Peritoneal Cancer Index (PCI), Dutch simplified Peritoneal carcinomatosis index (SPCI), Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS), Completeness of cytoreduction score (CC) and RR scoring are significant prognostic scoring systems. The higher the score the worse the prognosis! In Lyon stage 3/4 or a PCI score of more than 18 little is expected of the curative plan. Nowadays a fairly good prognosis is seen in the curative approach with a median survival of 19 - 60 months and a 5-year survival of 20 - 50%. This approach has a morbidity of 12 - 55% and a mortality of 0 - 19%. Both palliative debulking and systemic therapy have an impact on prognosis in the palliative plan! Survival rates of 5 - 23 month are seen here.

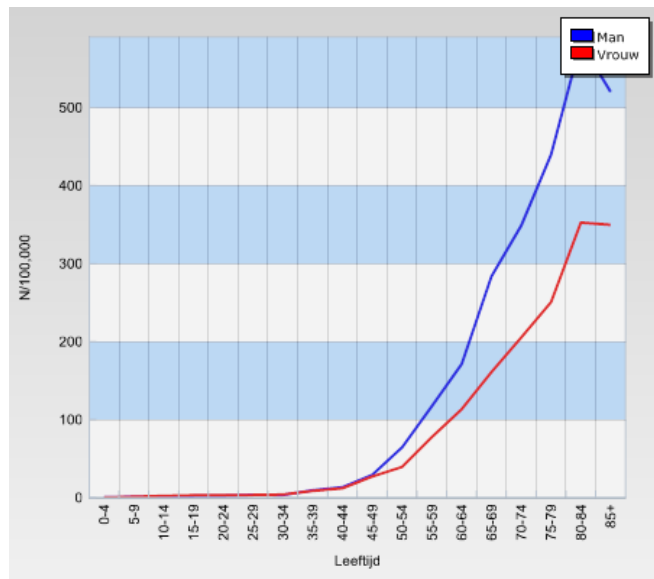
Conclusion: Profit with multimodal plan is only obtainable when a limited extent in the abdominal cavity and a complete cytoreduction is seen. There should be investigated in any patient whether he or she belongs to the curative subgroup. The multimodal treatment consisting of a cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and systemic combination therapy should be the golden standard in that particular subgroup.

A. Inleiding

1. Primair colorectaal carcinoom

1.1. Epidemiologie en verloop

Het colorectaal carcinoom (CRC) is een kwaadaardige tumor met een belangrijke incidentie stijgend met de leeftijd, voornamelijk vanaf het 50^{ste} levensjaar (figuur 1). Bij vrouwen is het na borstkanker de meest frequente tumor en bij mannen staat het op de derde plaats na long- en prostaatcarcinoom (1). De globale 5-jaars overleving is 50-60% (2).



Figuur 1: Leeftijdsspecifieke incidentie voor colorectaal carcinoom voor België in 2010 (1)

Men ziet dat 25% van de patiënten reeds metastasen heeft bij de diagnose (2). Patiënten met colorectaal kanker sterven het vaakst aan een levermetastase. Metastasering naar long of peritoneum ziet men ook dikwijls. Men wil de tumor zo vroeg mogelijk in het tumorproces diagnosticeren en behandelen, omdat als men de tumor in zijn beginstadium aanpakt de kans op metastasering aanzienlijk kleiner is. Metastasering wijst op een gevorderd proces en heeft een negatieve impact op de prognose (2, 3).

1.2. Beleid

Bij stadiëring gebruikt men de TNM classificatie (*Tumor (dieptegroei), Nodes (lymfeklieren) and Metastases (uitzaaiingen)*) om de prognose en het beleid te bepalen.

Heelkunde is de eerste keus als men curatief wil zijn. Indien de anatoom-patholoog een doorgroei in de darmwand en/ of een inname van lymfeklieren (N+) vaststelt, voegt men adjuvante chemotherapie toe. En indien bij diagnose een metastase aanwezig is (M+), zal men starten met chemotherapie en als daarna nog geïndiceerd in tweede tijd overgaan tot chirurgie. Afhankelijk van lokalisatie in colon of rectum, en acute presentatie of chronisch verloop zal de behandeling verschillend zijn. Er zijn verschillende soorten en combinaties van chemotherapieën die gebruikt worden bij het CRC (tabel 1).

Tabel 1: Enkele voorbeelden van vaak gebruikte cytostatica in de praktijk (2)

Voorbeelden:	
Chemotherapeuticum:	5-fluorouracil (5-FU), Mitomycine-C, Oxaliplatin, folinezuur (leucovorin), irinotecan...
Biological:	bevacizumab, cetuximab, panitumumab...
Combinaties:	I. FOLFOX = folinezuur + 5-FU + oxaliplatin ± biological II. FOLFIRI = folinezuur + 5-FU + irinotecan ± biological

Metastasering heeft een eigen behandeling nodig met chemotherapie, radiotherapie en/of heelkunde. Dit werk zal de aanpak van peritoneale carcinomatosis (PC) van colorectale oorsprong bestuderen.

Een curatief succes is niet steeds haalbaar en zodoende gaat men palliatief te werk. Chemotherapie is actief op de metastasen en de primaire tumor. Daarnaast gaat men symptomatisch verlichting brengen. Endoscopisch laseren, plaatsen van een stent, chirurgische derivatie of aanleggen van een stoma zijn opties bij darmobstructie. Bij hersen- of botmetastasen kan radiotherapie verlichting en tijdelijk beterschap geven. Naast het brengen van comfort zal men met een palliatieve behandeling de levensduur positief beïnvloeden, hoewel miniem. Psychologische steun voor de patiënt en zijn omgeving is nodig en eventuele vraag naar euthanasie kan in België.

2. *Peritoneale carcinomatosis*

De kennis betreffende PC is de laatste 30 jaar sterk verbreed. Peritoneale tumoren bestaan in vele varianten. Zo ziet men verschillende histologische varianten met logischerwijs verscheidene manieren van ontstaan. Deze worden hier kort toegelicht om het breder kader te scheppen. Nieuwe behandelingsstrategieën zijn ontwikkeld en hiermee ziet men in bepaalde subgroepen een aanzienlijk verbetering van de prognose.

2.1. *Primair ontstaan van PC in de peritoneale ruimte*

Bij een primair ontstaan van PC vindt de tumor zijn oorsprong in de buikholte. Het *maligne peritoneaal mesothelioom* is lokaal agressief en er is een verband aangetoond met asbestblootstelling en abdominale radiotherapie (4). Het *cystisch mesothelioom* is zeldzaam en wordt het vaakst aangetroffen bij jongen vrouwen in het kleine bekken (4). Het *primair peritoneaal carcinoom* heeft hetzelfde embryonaal weefsel gemeen als het ovarium zodat het gelijkenissen heeft met het ovariumcarcinoom (4). De karakteristieke translocatie en de immunohistochemische kenmerken van de agressieve *desmoplastische kleine ronde cel tumor* zijn

gekend (4). Ten slotte vermeldt men het *peritoneaal sarcoom* dat ontstaat uit peritoneaal bindweefsel (4).

2.2. *Secundaire lokalisatie in de peritoneale ruimte*

Uitzaaiing van een tumor naar een secundaire lokalisatie zoals het peritoneum gaat gepaard met een belangrijke impact op de levensverwachting en -kwaliteit van de patiënt. De oorspronkelijke tumoren van waaruit metastasering gebeurt, kunnen zowel intra- als extra-abdominaal gelokaliseerd zijn (tabel 2). Vanaf nu zal men in dit werk met ‘peritoneale carcinomatosis’ deze secundaire en meest frequente vorm bedoelen.

Tabel 2: Zowel intra- als extra-abdominale tumoren vinden hun weg naar de peritoneale holte (4)

Extra-abdominale tumoren	<ul style="list-style-type: none">➤ Bronchuscarcinoom➤ Maligne melanoom➤ Lobulair borstcarcinoom
Intra-abdominale tumoren	<ul style="list-style-type: none">➤ Appendix tumor➤ Maagcarcinoom➤ Ovariumcarcinoom➤ Colorectaal carcinoom

3. *Aanpak van die secundaire PC bij het colorectaal carcinoom*

PC wijst op een sombere prognose. Vroeger werd dit late stadium uitsluitend palliatief benaderd. Tegenwoordig kan men dankzij een multimodale therapie bestaande uit een cytoreductie (CRS, *cytoreductive surgery*), hypertherme intra-peritoneale chemotherapie (HIPEC) en systemische combinatietherapie (SC) een vrij goede prognose bereiken bij sommigen. Echter wegens de dikwijls omvangrijke uitzaaiing in het buikvlies is slechts een beperkt aantal patiënten geschikt voor deze curatieve aanpak. De belangrijkste stap is de correcte patiëntselectie. Verder in de resultaten volgt een uiteenzetting van deze selectie, behandeling en veranderde prognose behandeling.

3.1. *Epidemiologie, prognose en verloop*

In de evolutie van het CRC komt een uitbreiding naar het peritoneum vrij frequent voor, namelijk in ongeveer 8 - 15% (5, 6). Peritoneale inname bestaat dikwijls simultaan naast andere metastasen, veelal levermetastasen (4, 7). In slechts 3 - 25% van de gevallen is er enkel een peritoneale inname aanwezig zonder bewijs van andere metastasen (3, 6, 8, 9). De mediane overleving bij het vinden van peritoneale inname varieerde van 4 - 9 maanden (3, 5, 10, 11) tot een mediane overleving van 12 maanden na het vinden van een metachrone PC (5).

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

Metachrone PC is frequenter dan synchrone (7). Nu zijn de resultaten beter met een mediane overleving van 20 - 22 maanden met de systemische therapie van tegenwoordig (7). Zelfs genezing is mogelijk geworden in bepaalde subgroepen dankzij die doeltreffend therapie.

Jayne et al. leidden uit een analyse van 2 756 patiënten met CRC de incidentie van colorectale PC af, zowel bij synchrone als bij metachrone carcinomatosis (5). Er werd rekening gehouden met de klinische en histologische kenmerken en onderzocht of deze voorspellend kunnen zijn voor de peritoneale uitbreiding. Er wordt een vergelijking gemaakt tussen drie groepen: patiënten met synchrone carcinomatosis, metachrone carcinomatosis en patiënten met CRC waar geen progressie naar PC werd gerapporteerd. Zij vonden een incidentie van 13%. De uitgebreidheid voorspelde de overleving bij zowel synchrone als metachrone PC. Zij zien een significant ($P < 0,001$) betere prognose bij metachrone tumoren waar na een mediane tijd van 16 (10 - 25) maanden de diagnose van PC werd gesteld (tabel 3). Metastasering naar de lever, T- en N-stadium, veneuze invasie en peri-neurale invasie zijn onafhankelijke voorspellers bij de diagnose van CRC voor het ontstaan van metachrone PC.

Tabel 3: Overlevingsgegevens uit de studie van Jayne et al. (5)

	Overleving (maanden)	Interkwartielafstand
Synchrone PC (n=214)	7	2-11
- Gelokaliseerd	9	3-16
- Gegeneraliseerd	4	2-9
Metachrone PC (n=135)	28*	18-36*

* Vanaf diagnose van CRC

Segelman et al. includeerden 11 124 patiënten met CRC in hun populatie-gebaseerde cohortstudie (6). Het was de enige metastase in 4,8% van de gevallen. De prevalentie van PC was 8,3%, met een prevalentie van synchrone PC van 4,3%. De cumulatieve incidentie voor metachrone PC was 4,2%. Bij geresecteerde T4 tumoren stegen de percentages van metachrone PC significant ($P < 0,001$). Bij lokalisatie in colon zag men in 27,7% een evolutie naar peritoneale inname en bij rectaal kanker slechts in 10,8% ($P = 0,002$ bij vergelijking tussen rechter colon en rectum). N1 of N2 stadium, urgente chirurgie en niet-radicaal resectie van de primaire tumor (R1 of R2) waren ook onafhankelijke voorspellers voor metachrone PC naast T4 stadium, colonkanker eerder dan rectaal kanker en lokalisatie rechts in het colon. Metachrone PC werd vastgesteld na een mediane tijd van 16 (1,4 - 142) maanden.

Risicofactoren voor metachrone PC kunnen van belang zijn voor de follow-up, vroegtijdige diagnose en preventieve benadering (zie paragraaf D. Toekomstperspectieven).

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

EVOCAPE 1 (*Evolution of Peritoneal Carcinomatosis*) is een multicentrische prospectieve studie, opgesteld in 1995 (11). Het doel was om een PC staging systeem opgesteld door Gilly et al. (1994) te valideren (tabel 6 in paragraaf C.1.1.1: Lyon staging systeem). Van de 370 geïncludeerde patiënten met PC hadden 118 van hen een colorectale oorsprong. Synchronie PC was bij 69 van hen aanwezig en bij 49 was er een evolutie naar PC na de primaire diagnose. Deze studie stelde geen significant verschil ($P = 0,78$) in prognose vast tussen synchrone en metachrone PC (tabel 4). De primaire tumor is wel bepalend voor de prognose. Zo

	Median (mos)	Mean (mos)	P value
Peritoneal carcinomatosis			
Synchronous	4.1	6.0	$P = 0.78$
Not synchronous	5.3	6.2	NS
Initial pTNM staging			
T1,T2 (n = 4)	7.3	9.3	
T3 (n = 76)	5.3	7.2	$P = 0.5$
T4 (n = 38)	3.4	4.7	NS
Lymph node involvement			
N0	8.7	10.2	$P = 0.13$
N+	7	6.8	NS
PC staging			
Stage I	12.5	14.3	
Stage II	8.3	8.4	
Stage III	4.4	6.0	$P = 0.001$
Stage IV	2.7	4.4	
Differentiation			
WD and MD	3.2	5.3	$P = 0.9$
PD and UD	5.5	5.3	NS
Ascites			
Yes	3.7	5.1	$P = 0.6$
No	5.1	6.5	NS
Liver metastases			
Yes	4.4	6.1	$P = 0.4$
No	5.9	6.1	NS

PC: peritoneal carcinomatosis; WD: well differentiated; MD: moderately differentiated; PD: poorly differentiated; UD: undifferentiated; NS: not significant.

was de mediane overleving slechts 2,1 maanden bij het pancreas carcinoom. Terwijl ze bij het CRC een mediane overleving van 5,2 maanden vaststelden. Dit zijn gemiddelde cijfers. Er zijn rapporteringen van patiënten die het veel beter gedaan hebben. Deze studie stelde een range van 0,6 tot 44,9 maanden vast. Een significant verschil ($P = 0,001$) werd vastgesteld naargelang het stadium van de ziekte, gescoord volgens het Lyon staging systeem (tabel 4). Ascites en levermetastasen toonden hier geen significant verschil in overleving (tabel 4).

Tabel 4: Prognostische factoren bij colorectale PC uit de EVOCAPE 1 studie (11)

Denis et al. noteren een mediane overleving van 4 - 7 maanden bij colorectale PC (10). In vergelijking met andere digestieve tumoren zoals een gastrisch of pancreas carcinoom waarbij slechts een mediane overleving van 1 - 3 maand genoteerd werd, ziet men gunstigere cijfers bij colorectale oorsprong. Bij ovarium carcinomen ziet men het omgekeerde met een mediane overleving van 12 maand bij deze patiënten. Men kan besluiten dat de prognose deels afhankelijk is van de lokalisatie van de primaire tumor. Ook in andere studies stelt men dit vast (11, 12).

3.2. Mechanisme

Vroeger dacht men dat deze uitzaaiing gebaseerd was op een systemische verspreiding via de bloed- en lymfwegen, zoals het geval bij lever- en longmetastasen. Vandaag de dag is

men ervan overtuigd dat dit een locoregionale spreiding naar het peritoneum is van maligne cellen afkomstig van de primaire tumor (3, 4, 9). Dit kan spontaan als ook door manipulatie gebeuren. Tumorcellen gaan zich verspreiden en vasthechten in de buikholtte (4).

3.3. *Kliniek*

Pijn en ascites zijn belangrijk bij PC wijzend op een slechte prognose (10). Symptomen kunnen ook ontstaan ten gevolge van obstructie of subobstructie. Bij symptomatische patiënten ziet men vaak al een ver gevorderde peritoneale inname. Dikwijls zijn er eerst aspecifieke klachten zoals moeheid, cachexie of misselijkheid (13).

Ascitesproductie is een frequent probleem bij gevorderde PC. Symptomen zijn een geleidelijke toename van de buikomvang, buikpijn, gewichtstoename, anorexie, misselijkheid en/of braken, dyspneu, orthopneu, enkeloedeem en vermoeidheid (10). Het klinische onderzoek toont een opgezet abdomen, positieve knipproef en via shifting dullness kan men een vloeistofniveau aanduiden dat zich verplaatst bij positieverandering van rug- naar zijligging. Bij percussie van de longgrenzen kan een hoogstand van het diafragma opgemerkt worden. Deze zaken zijn uiteraard enkel aanwezig indien er een vrij groot volume in het abdomen aanwezig is. Ook technische onderzoeken als echografie, CT en PET-CT kunnen ascites aantonen. Diagnostische paracentese toont een troebel, vlokkelig of bloederig aspect (14). Hier kunnen een aantal onderzoeken op uitgevoerd worden, zoals bijvoorbeeld de bepaling van serum/ascites albumine gradiënt (14). Tevens doet men een cytologisch onderzoek bij vermoeden van maligniteit en bij een ovariumcarcinoom worden snel maligne cellen gevonden in het peritoneaal vocht. Dit is bij het CRC niet het geval en is daarom minder betrouwbaar (15). Biochemische merkers worden gezocht om de sensitiviteit van het onderzoek op peritoneaal vocht te verhogen. Lee et al. zochten naar een relatie tussen de tumormerkers CEA (Carcinoembryonaal Antigen) en CA 19-9 (Cancer Antigen 19-9) in peritoneaal vocht en overleving (15). Bij negatieve cytologie en CEA > 4 ng/ml wordt een significant verband ($P = 0,032$) gerapporteerd met peritoneale metastasering. Een combinatie van CEA, CA 19-9 en cytologie in peritoneaal vocht biedt een grotere voorspellende waarde voor de diagnose en prognose. De differentiaal diagnose bestaat mede uit leverlijden, congestief hartfalen, nefrotisch syndroom, infectieus proces en hypoproteïnemie (15).

Abdominale pijn is een belangrijk symptoom! Bij een voorgeschiedenis van CRC moet men onder meer beducht zijn op een recidief of metachroon CRC en/of peritoneale inname.

Maligne darmobstructie of subobstructie ontstaat door het geheel of gedeeltelijk afsluiten van de intestinale tractus door een tumor in de darmwand (vb. recidief of metachroom CRC), door extrinsieke druk van PC op de darm en/of door afsnoeren van de darm door adhesies als gevolg van voorafgaande chirurgie. Bij subobstructie gaat het om een wisselend beeld afhankelijk van de mate van obstructie. Totale obstructie geeft een acute buik. Symptomen zijn misselijkheid, braken (eventueel ruikend naar stoelgang door stase in de darm), intermitterende koliekachtige pijn evoluerend naar continue pijn door uitzetting van de darm, en afwezigheid van defecatie of flatus. Klinisch onderzoek toont een diffuus opgezette buik. Bij auscultatie van het abdomen hoort men sterke metaalachtige geluiden. Later verdwijnen deze geluiden. Percussie klinkt hol en palpatie is pijnlijk. Technische onderzoeken als een Rx abdomen liggend en staand kunnen de diagnose helpen stellen. Het gebruik van bariumcontrast wordt afgeraden in deze context! Een CT scan is het voorkeursoronderzoek indien een PC vermoed wordt (10).

Sister Mary Joseph nodule is een typische lymfeklier die uitpuilt ter hoogte van de navel indien deze wordt ingenomen. Deze lymfeklierinname wordt soms gezien bij peritoneale uitbreiding (10, 14). Bij palpatie van abdomen en bekken kunnen soms ook andere nodules gevoeld worden. Een rectaal toucher kan nodules aantonen in de ruimte van Douglas (10).

Deze symptomen en beelden zijn niet specifiek voor PC. Een voorgeschiedenis van CRC moet een belletje doen rinkelen en ons alert maken.

3.4. Diagnose

Diagnose van PC is niet steeds eenvoudig en dient bij voorkeur uiteraard in een zo vroeg mogelijk stadium te gebeuren. Bij het ontstaan van vb. maligne ascites bij een patiënt met een voorgeschiedenis van CRC is het vermoeden van een peritoneale inname evidentier dan indien geen primaire tumor gekend is. Bij diagnose van peritoneale inname moet men op zoek gaan naar de primaire tumor indien deze nog niet gekend zou zijn. Tijdens chirurgie van CRC stelt men soms intra-operatief synchrone PC of een hoog-risico op het ontwikkelen van PC vast.

Bij een vermoeden van peritoneale metastasering is CT het eerste technische onderzoek dat men uitvoert (4, 16, 17). De specifieke onderzoeken in geval van bepaalde klinische beelden werden hierboven vermeld.

Histologie bevestigt de diagnose. Aan de hand van een biopsie wordt tumorweefsel bekomen voor histologisch onderzoek. Dit kan laparoscopisch, maar laparoscopische exploratie is

vaak zeer moeilijk uit te voeren bij deze patiënten ten gevolge van voorgaande interventies waardoor adhesies ontstaan zijn (18, 19). En daar verdere verspreiding van maligne cellen door deze interventie mogelijk is, zijn er bezwaren om dit te doen (4, 14, 19).

3.5. Stadiëring

De stadiëring is een pijnpunt! Deze stadiëring houdt in dat men de distributie van de tumor in het peritoneum gaat bepalen. Winst met het multimodale plan is enkel te bereiken bij een beperkte inname van de buikholte. Laparoscopie, laparotomie en beeldvorming zijn verschillende onderzoekstechnieken die kunnen helpen bij het beoordelen van de omvang van de inname. Hun sensitiviteit werd reeds grondig onderzocht. Verschillende scoringssystemen zijn ontwikkeld om de uitgebreidheid te evalueren en te helpen om verdere beslissingen naar behandeling toe te maken. Deze staging is een belangrijk aspect van dit werk.

Tijdens de stadiëring gaat men uiteraard op zoek naar de aanwezigheid van eventuele andere metastasen, zoals vb. een levermetastase.

3.6. Behandeling

In een selecte patiëntengroep kan men curatief zijn. De multimodale benadering dient door een goed team in een gespecialiseerd centrum te gebeuren. Een ervaren chirurg is essentieel!

De meerderheid komt echter niet in aanmerking voor zo'n curatieve aanpak. Bij deze patiënten gaat men een palliatief plan inschakelen. De aanwezigheid van symptomen en beelden zoals vb. abdominale pijn of maligne ascites, noodzaken een eigen aanpak. Elk probleem heeft specifieke opties en mogelijkheden naargelang de evolutie en ernst.

4. Doel van mijn werk

De onderzoekspopulatie van deze literatuurstudie zijn patiënten met een inname van het peritoneum vanuit een colorectaal carcinoom. Mijn doel is om samen te brengen hoe men momenteel volgens evidence based medicine tracht de keuze te maken tussen een curatieve of palliatieve aanpak, hoe men die patiënten op een curatieve wijze benadert en hoe men het palliatief plan ziet.

Men verdeelt de populatie op in twee subgroepen. De ene subgroep waar men het curatief beleid toepast met een belangrijk effect op de prognose. En de andere groep waar men met de palliatieve behandeling een belangrijke verbetering van de levenskwaliteit en een weliswaar

bepaalde winst op vlak van overleving kan bereiken. De verschillende criteria en scoringssystemen die de selectie tussen de groepen maken, zullen worden besproken en vergeleken. De nadruk wil ik leggen op hoe men de patiëntselectie voorafgaande aan de behandeling kan uitvoeren, waar men momenteel nog tekort schiet en hoe de toekomstperspectieven eruit zien. Deze selectie is van uiterst belang. Men wil een patiënt die kandidaat is voor een curatieve aanpak deze kans niet laten missen, en andersom wil men een patiënt waar geen curatie meer mogelijk is niet onnodig onderwerpen aan een invasieve behandeling. Deze ingrepen gaan gepaard met een zekere morbiditeit en mortaliteit, en zijn dus een risico voor de patiënt. Deze selectie heeft ook een economisch aspect. De kost van een nutteloze ingreep bij een inoperabele patiënt een kost is die men wil vermijden.

Ik hoop ook een duidelijke en beknopte weergave te geven van de bestaande behandelingen. Zowel een uiteenzetting van de multimodale therapie bestaande uit CRS, HIPEC en (neo)adjuvante chemotherapie als een bondige samenvatting van de palliatieve mogelijkheden kan men hier verwachten.

In de toekomst zal men ook een preventieve aanpak opstellen bij patiënten met een hoog risico op peritoneale metastasering. Men kan zich afvragen wie een hoog risico heeft en hoe men preventief kan inwerken op dat risico. Deze aanpak zal in de toekomst steeds belangrijker worden.

De centrale vraag van dit werk behandelt dus de selectiecriteria om de patiënten met PC vanuit een CRC te verwijzen voor een curatieve of palliatieve aanpak. Ik wil dit werk graag eindigen met een overzichtelijk behandelingsalgoritme dat de selectie bevat en de aanpak in iedere categorie schematisch weergeeft.

B. Methodologie

1. Formuleren van de vraagstelling en introductie tot het onderwerp

Als achtergrond werd de cursus van prof. Dr. De Vos, prof. Dr. Pattyn en prof. Dr. Troisi geraadpleegd. Deze cursus werd aan de Universiteit van Gent gedoceerd in 2011-2012 en draagt de volgende titel: ‘Problemen van digestief stelsel, endocrien stelsel en voeding’. Het grootste deel van de inleiding van dit werk is gebaseerd op de kennis opgedaan in dit lesblok.

Ter voorbereiding van het eerste gesprek met promotor prof. Dr. Laurent, werd al wat informatie betreffende het onderwerp op het *World Wide Web* gezocht. Ook werd er kennis gemaakt met enkele algemene termen in de oncologie. Prof. Dr. Laurent stelde voor om het werk te beperken tot het colorectaal carcinoom i.p.v. alle digestieve tumoren, wat het oorspronkelijke onderwerp van deze thesis was. Twee brochures geschreven en uitgegeven door prof. Dr. Wim Ceelen werden aanbevolen (Peritoneale Carcinomatose; 2007 en Maligne Ascites en Peritoneale Carcinomatosis;2010). Na raadpleging van een aantal recente reviews en die twee brochures was er voldoende achtergrondkennis verzameld om de vraagstelling te formuleren.

De inleiding bevat de relevante achtergrondkennis om dit werk te kunnen begrijpen en in een breder kader te plaatsen. Naast de bovenvermelde cursus werd er beroep gedaan op een aantal publicaties om dit te vervolledigen.

2. Hoe werden artikels gevonden en geselecteerd?

Na het formuleren van de vraagstelling is de zoektocht op gang gekomen. Voor deze review werd een literatuurstudie uitgevoerd. Een elektronische zoektocht in de databanken via *PubMed* en *Web of Knowledge* leverde de relevante artikels. Verschillende zoektermen werden gecombineerd: ‘peritoneal carcinomatosis’, ‘colorectal cancer’, ‘hyperthermic intraperitoneal chemotherapy’, ‘HIPEC’, ‘cytoreductive surgery’, ‘chemotherapy’, ‘prognostic indicators’, ‘palliative’, ‘pain’, ‘quality of life’. Alle relevante artikels op basis van titel en abstract werden in een lijst in EndNote Library geplaatst. Al snel werd duidelijk dat een aantal auteurs als Sugarbaker PH, Elias D, Verwaal VJ en Glehen O, specialisten zijn in dit onderzoeksgebied. Artikels van hen werden gezocht en bleken sterk te zijn. Zowel artikels die fase II en III trials bespreken als ook reviews werden betrokken. De artikels waren elektronisch beschikbaar dankzij de connectie met Ugent via VPN (*virtual private network*) en waren in het Engels, Nederlands of Frans. Referenties waarnaar de artikels verwezen, werden indien ze relevant leken, opgezocht en toegevoegd aan de Endnote Library lijst. Op zich kan hier bias aan

de orde zijn daar dezelfde artikels werden bekeken als de meeste auteurs. In de discussie werd wat commentaar over eventuele aanwezigheid van selectiebias of andere versturende variabelen (*confounding factors*) in de studies zelf geplaatst. De dataverzameling was compleet op 21/11/2012, dus recentere publicaties werden gemist. Publicaties tussen 2000 en 2012 werden opgenomen. Een aantal oudere artikels werden later toegevoegd aan de lijst omdat ze toch een nuttige aanvulling leken te zijn. Dit zijn een aantal artikels van Sugarbaker PH, Jacquet P en één van Armour EP et al. Het oudste artikel dateert van in 1993 (Armour et al.). Niet veel artikels werden bij de zoektocht uitgesloten daar dit een breed onderwerp is met de bedoeling om zowat alles in verband met staging en behandeling bij colorectale PC samen te brengen. Zo konden vele studies gebruikt worden, maar de zeer specifieke over biologicals en specifieke chemotherapiecombinaties werden niet gebruikt, omdat er geen ruimte is om deze te bespreken gezien de limiet van 50 bladzijden. Niet alle studies en artikels beperken zich tot PC van colorectale oorsprong. Hiermee werd rekening gehouden en waar nodig werd dit in het werk vermeld. Bij voorkeur werden enkel artikels gebruikt die uitsluitend over colorectale PC spreken of die de eindpunten apart voor het CRC vermelden. Studies die ook andere digestieve tumoren beoordeelden, maken vergelijking mogelijk. Deze aanvulling is interessant om colorectale PC te situeren tussen de andere peritoneale tumoren.

Na de zoektocht bestond de EndNote Library uit een enorm lijst van artikels die op een gegeven punt 183 artikels groot was. Op basis van titel, abstract, aantal citaties, impactfactor van het tijdschrift, taal, jaartal, beschikbaarheid van *full text* en auteur werden uiteindelijk 74 bronnen verwerkt in deze thesis.

EndNote X6 maakte een vlotte koppeling tussen de lijst van artikels in de Library en de tekst. Dit softwareprogramma stelde automatisch de literatuurlijst op volgens de Vancouver stijl.

C. Resultaten

1. *De selectie en opdeling in curatieve en palliatieve groep*

Het stellen van de goede indicatie beslaat een moeilijke selectie. Vooraleer men een invasieve en mogelijks curatieve behandeling overweegt, moet men nagaan of de patiënt tot die subgroep behoort waar men curatief kan zijn. Hoe beter de selectie voor curatieve aanpak hoe beter de resultaten van deze therapie zullen zijn. Er zou bij elke patiënt moeten nagegaan worden of deze tot die curatieve subgroep behoort (8, 13)! Een multidisciplinaire aanpak is noodzakelijk en iedere patiënt heeft een eigen plan. Deze evaluatie is belangrijk om de prognose te bepalen. Men wil zo weinig mogelijk nutteloze behandelingen uitvoeren, waar men eventueel zelfs inboet aan levenskwaliteit. Die agressieve behandeling gaat gepaard met een zekere morbiditeit en zelfs mortaliteit. Preoperatieve evaluatie moet ook nagaan of de casus een dergelijke zware en soms langdurige chirurgie onder algemene anesthesie aankan. Er wordt rekening gehouden met leeftijd, co-morbiditeit als vb. hartfalen, risico op perioperatieve complicaties...

Het vooraf inschatten van de uitgebreidheid van peritoneale inname is de voornaamste prognostische voorspeller (zie verder) (20). Bij beperkte inname overweegt men een multimodale behandeling. Bij 2/3 van de patiënten is het proces te ver gevorderd en zal men een palliatief beleid toepassen (8). Om de omvang in te schatten zijn een aantal scoringssystemen opgesteld die zouden kunnen bepalen bij wie het curatief plan een reële kans op slagen heeft. Men categoriseert patiënten in een curatieve en palliatieve groep met elk hun behandelingsplan. Naast de uitgebreidheid zijn er nog een aantal prognostische factoren waarmee men rekening houdt (tabel 5). Het is een kansrekening en wegen van de voor- en nadelen van een behandeling.

Een diagnostische laparoscopie uitgevoerd om de intra-peritoneale uitbreiding en resectabiliteit te evalueren is een poging om preoperatief het stadium vast te stellen, maar laparoscopie onderschat de uitgebreidheid (21). Men kan dus niet rekenen op een correcte selectie met deze techniek! Men moet tevens rekening houden met de hierboven vermelde nadelen. Ook beeldvorming schiet tekort, dus enkel een exploratieve laparotomie biedt zekerheid over de precieze uitbreidheid (zie verder)! Bij sommige patiënten wordt dan tijdens de operatie vastgesteld dat een operatie zinloos is, maar deze bedenking komt te laat. Men heeft de patiënt dan al onderworpen aan een invasieve behandeling.

Tabel 5: Overzicht van prognostische factoren (9, 19, 22-24)

Prognostische factoren	
Klinische factoren	
	Leeftijd (positiever indien < 65 jaar)
	Geslacht (positiever indien vrouwelijk)
	Performance status (bijlage 1)
	Darmobstructie
	Maligne ascites
	Preoperatieve systemische chemotherapie
	Adjuvante systemische chemotherapie (positieve factor)
	Eerdere chirurgie (negatieve factor)
	Ziektevrij interval
Histopathologische factoren	
	Tumordifferentiatie
	Zegelring cel
	Mucineus adenocarcinoom
	Lymfeklierstatus
	Organmetastasen
Kwantitatieve prognostische factoren	
	Peritoneal Cancer Index (PCI)
	Simplified Peritoneal Cancer Index (SPCI)
	Lyon Staging System
	Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS)
	Completeness of cytoreduction score (CC)
	RR scoring

De beide subgroepen zijn elk ook nog eens zeer heterogeen. Zo doen bijvoorbeeld sommige patiënten die enkel systemische therapie krijgen het, ondanks de voorspelde slechte prognose, langer goed dan anderen (20). Dit wijst erop dat ook in deze twee grote categorieën er nog een variabiliteit bestaat die tot op heden niet te bepalen is aan de hand van bijvoorbeeld een histologisch onderzoek van de tumor. Moleculaire en genetische factoren zijn nog onvoldoende onderzocht om als prognostische merker te kunnen helpen om de onderverdeling in subgroepen te maken.

1.1. Scoringssystemen

Scoringssystemen werden opgesteld en gevalideerd om de uitgebreidheid van peritoneale innamen te beoordelen. Zowel pre- als postoperatief. De uitgebreidheid bepaalt de prognose en kans op slagen van curatieve multimodale therapie (20). Deze kwantitatieve prognostische indicatoren moeten eenvoudig en reproduceerbaar zijn (18). Er bestaan een aantal verschillende stagingsystemen om uitgebreidheid van peritoneale inname en prognose bij CRC vast te stellen: Lyon staging system, Peritoneal cancer index (PCI), Dutch simplified peritoneal car-

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

cinomatosis index (SPCI), Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS), Completeness of cytoreduction Score (CC) en RR scoring.

Het doel van deze scoringssystemen is om in te schatten of een volledige chirurgische cytoreductie mogelijk is.

1.1.1. The Lyon staging system:

Dit systeem, eerst beschreven door Gilly et al. in 1994, beoordeelt de grootte van het macroscopisch letsel en de lokalisatie (tabel 6). Men beoordeelt of de inname gelokaliseerd of diffuus verspreid is. De scoring gebeurt bij exploratie van het abdomen net voor de start van CRS. Men voert deze ook uit na de CRS om het resultaat van de cytoreductie te evalueren en een downstaging index wordt dan genoteerd.

Tabel 6: Lyon staging systeem voor peritoneale carcinomatosis (18)

Stage	Peritoneal carcinomatosis description
Stage 0	No macroscopic disease
Stage 1	Malignant granulations less than 5 mm in diameter Localized in one part of the abdomen
Stage 2	Malignant granulations less than 5 mm in diameter Diffuse to the whole abdomen
Stage 3	Malignant granulations 5 mm to 2 cm in diameter
Stage 4	Large malignant cakes (more than 2 cm in diameter)

De EVOCAPE 1 studie (11) werd in de inleiding al besproken. Zij evalueerden het Lyon staging systeem als prognostische factor bij colorectale PC (tabel 7). Zij vonden een significant verschil qua prognose tussen stadium 1 en 2 versus stadium 3 en 4 ($P = 0,001$).

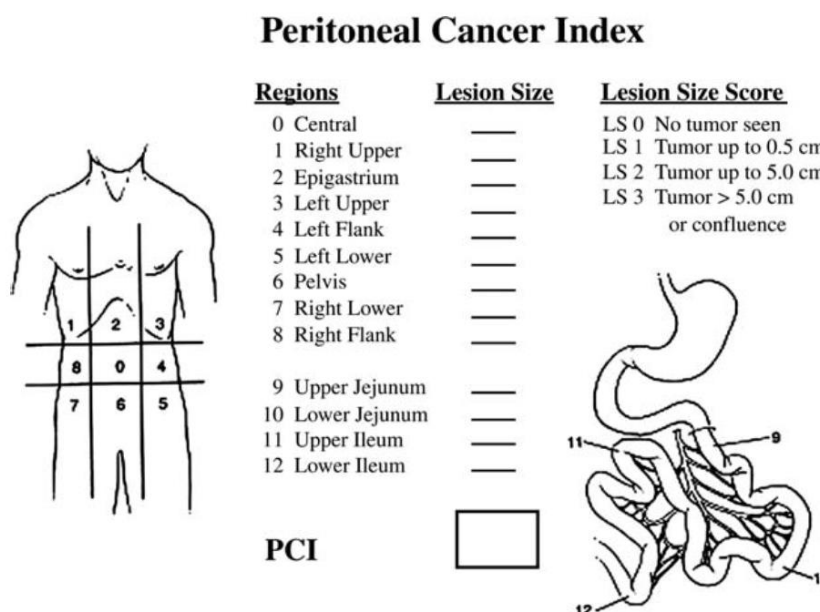
Tabel 7: PC staging als prognostische factor bij colorectale PC (11). De verschillende stadia en overlevingscijfers in maanden. Significant verschil van $P = 0,001$ tussen stadium 1 en 2 versus stadium 3 en 4

PC Staging	Mediane overleving (maanden)	Gemiddelde overleving (maanden)
Stage 1	12,5	14,3
Stage 2	8,3	8,4
Stage 3	4,4	6,0
Stage 4	2,7	4,4

Het staging systeem werd tevens geëvalueerd in een heel aantal andere studies en daaruit bleek ook dat het Lyon staging systeem een belangrijke prognostische factor is (18, 19, 25, 26). In geval van een stadium 3 of 4 verwacht men weinig voordelen van het curatieve plan. Het wordt in de praktijk gebruikt door chirurgen, oncologen en radiologen (18).

1.1.2. The Peritoneal Cancer Index (PCI)

Dit kwantitatief scoringssysteem beoordeelt net als in supra de grootte van het letsel en zijn lokalisatie in het abdomen en pelvis. De distributie in de buikholte is verdeeld over 13 regio's (AR-0 tot AR-12) die aangeduid staan in figuur 2. De letselgrootte (Lesion Size, LS-0 tot LS-3) wordt intra-operatief geëvalueerd per regio. De grootste diameter van het letsel wordt genomen (18). Afhankelijk van deze twee parameters wordt een score berekend (PCI-0 tot PCI-39). De score is de som van de LS, die dus maximaal 3 bedraagt, van alle regio's. De maximale PCI score bedraagt dus 39 (= 3 x 13) (27). Een score wordt zowel voor als na cytoreductie genoteerd. Zo krijgt men een kwantitatieve beoordeling van de downstaging. Een mogelijks complete cytoreductie is niet enkel afhankelijk van de LS, maar ook van de distributie in het abdomen (18, 27). Ondanks een goede PCI score kan de prognose toch pover zijn indien de invasieve tumor niet resectabel is door inname van een belangrijke anatomische positie (27). Voorbeelden van lokalisaties gepaard gaande met een slechtere prognose zijn de pelvische wand, de basis van de blaas, het hepatoduodenaal ligament, het dunne darm oppervlak of dunne darm mesenterium (17, 27). Dunne darm inname heeft de slechtste prognose. In deze situatie zal de chirurg ondanks een goede PCI score toch kiezen voor palliatieve debulking. Gemiddeld ziet men een toename met twee punten bij de vergelijking van de score voor en na cytoreductie (21). Men onderschat de inname dus met een verschil van gemiddeld twee punten. Chirurgen gebruiken dit systeem vaak, maar het gebruik door oncologen en radiologen in de praktijk is zeldzamer (18).

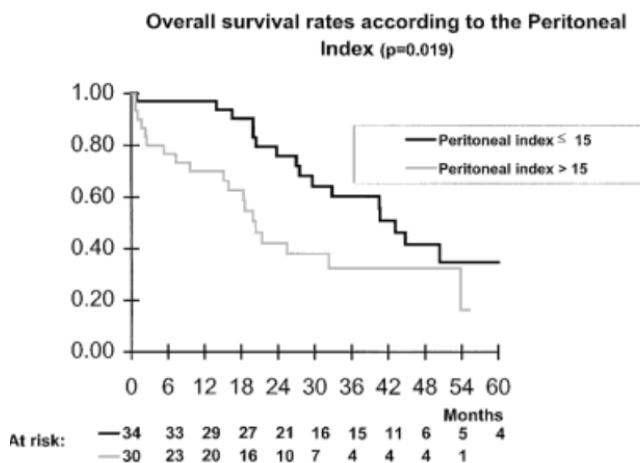


Figuur 2: Peritoneal Cancer Index (18)

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

Elias et al. (28) gaven in 2001 verslag uit van hun studie over colorectale PC. De score voorspelt de overleving waar men een significant verschil ziet bij het kiezen van 15 als afkappunt ($P = 0,019$) (figuur 3).

Ook Sugarbaker (27) vond significante verschillen bij het vergelijken van patiënten met een PCI van meer dan 20 versus minder dan 10 ($P = 0,0001$) (tabel 8).



Tabel 8: Overlevingscijfers in % na 5 jaar bij verschillende PCI scores uit de studie van Sugarbaker (27). Significant verschil tussen de hoogste en laagste categorie ($P = 0,0001$)

PCI score	5-jaars overleving
< 10	50%
11-20	20%
> 20	0%

Figuur 3: Overlevingscijfers in maanden uit de studie van Elias et al. (28). Significant verschil tussen patiënten met een PCI van meer of minder dan 15 ($P = 0,019$)

Hoe hoger de PCI score, hoe uitgebreider de ziekte is en hoe slechter de prognose zal zijn (27-31). Verschillende afkappunten werden gebruikt in deze studies. Het vinden van het beste afkappunt vanaf wanneer multimodale therapie meer voordelen dan nadelen biedt, ligt nog niet vast. Wat is een lage PCI bij colorectaal carcinoom? Voorstellen zijn om dit tussen de 20 en 25 te leggen (28). Uit de studie van Sugarbaker blijkt dat behandeling bij een PCI van meer dan 20 weinig nuttig is (27). Verwaal et al. constateerden dat een score van minder dan 20 als een indicatie voor curatief plan kan aanvaard worden (31). In de consensus statement van Esquivel et al. stelt men datzelfde vast (24). Ook Elias et al. stellen de grens op 20 (29). Deze scores zijn vastgesteld na cytoreductie, dus postoperatief. Wanneer men preoperatief moet beslissen om door te gaan met de curatieve aanpak of niet moet men rekening houden met het feit dat de score gemiddeld met twee punten toeneemt na CRS (7). Zodat men kan stellen dat een preoperatieve PCI score van 18 het afkappunt is (21).

Dit systeem wordt niet enkel voor colorectale PC gebruikt, maar ook bij sarcomatosis, peritoneaal mesothelioom en secundaire PC vanuit andere tumoren (18). Daar worden andere afkappunten naar voor geschoven. Hier wordt er enkel over de afkappunten bij colorectale PC gesproken.

1.1.3. *The Dutch simplified peritoneal carcinomatosis assessment*

Dit systeem wordt vaak gebruikt bij het CRC en is ook een prognostisch scoring (18, 19). Het is een eenvoudigere versie van de PCI score hierboven beschreven en wordt simplified PCI (SPCI) genoemd. In tabel 9 staan de parameters. Letselgrootte en zeven abdominale lokalisaties worden gescoord. Het wordt onder andere gebruikt in het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam. Een complete cytoreductie is niet te verwachten bij inname van 6 of meer gebieden of wanneer de dunne darm ingenomen is (7, 32).

Tabel 9: Simplified PCI (18, 19)

Letselgrootte	Abdominale lokalisatie
Geen inname	Linker subdiafragmatische ruimte
Klein (< 1 cm)	Rechter subdiafragmatische ruimte
Medium (1-5 cm)	Subhepatische ruimte
Groot (> 5 cm)	Omentum/colon transversum
	Dunne darm/mesenterium
	Ileocaecale regio
	Pelvis

1.1.4. *Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS)*

De PSDSS score is nog een dergelijk scoringssysteem. Het blijkt ook een onafhankelijke positieve voorspeller voor een goede uitkomst van de multimodale behandeling te zijn met een *P*-waarde van 0,002 na multivariate analyse in een studie van Chua et al. bij 56 patiënten (23). De score wordt berekend aan de hand van de klinische symptomen aanwezig, PCI score en histopathologie van de oorspronkelijke tumor van waaruit metastasering (tabel 10).

Tabel 10: PSDSS score (23)

PSDSS score	Punten
Klinische symptomen	
- Geen	0
- Mild*	1
- Ernstig**	6
PCI	
- < 10	1
- 10 – 20	3
- > 20	7
Primaire tumor histopathologie	
- Goed tot matig gedifferentieerd en N0	1
- Matig gedifferentieerd en N1 of N2	3
- Slecht gedifferentieerd of zegelring cel	9

* Milde symptomen: gewichtsverlies van minder dan 10% van totaal lichaamsgewicht, milde abdominale pijn, asymptomatische ascites.

** Ernstige symptomen: Gewichtsverlies van meer dan 10% van totaal lichaamsgewicht, aanhoudende pijn, darmobstructie, symptomatische ascites.

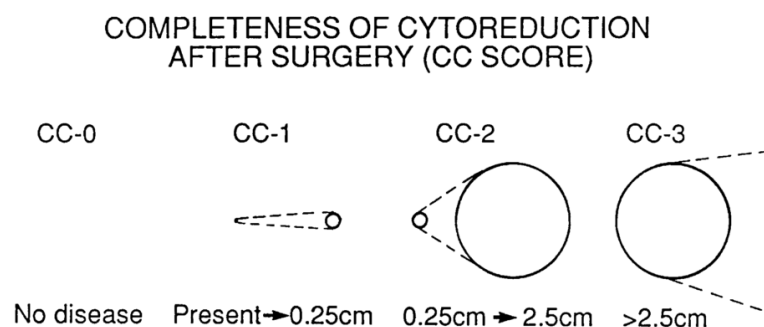
Alle deelpunten worden opgeteld en geven een totaal score tussen 0 en 22. Deze scores worden dan ingedeeld in vier stadia. Stadium I als er een score van minder dan 4 is. Stadium II bij score tussen de 4 en 7. Stadium III tussen 8 en 10 punten en stadium IV een score van meer dan 10.

Dit systeem maakt de combinatie van een aantal belangrijke prognostische variabelen. Het houdt niet enkel rekening met de uitgebreidheid van PC zoals de andere scoringssystemen, maar ook met de biologische factoren die een sterke invloed op de prognose hebben. Zo is bij een score van 9 op de primaire tumor histopathologie, ondanks een lage PCI score van minder dan 10 een slechte prognose te verwachten en krijgt de patiënt een PSDSS score die tot het stadium IV ($9 + 1 = 10$) behoort. Bij dit laatste stadium ziet men slechts een mediane overleving van 7 maand ook al wordt een complete cytoreductie uitgevoerd (23).

PSDSS I en II zijn geschikt voor verdere aanpak met multimodale behandeling (23, 33).

1.1.5. Completeness of cytoreduction Score (CC)

Sugarbaker en Jacquet ontwikkelden een scoresysteem dat de volledigheid van cytoreductie weergeeft volgend op een zo compleet mogelijke debulking van alle macroscopische letsels door de chirurg (figuur 4) (34). Vier stadia worden beschreven naargelang de grootte van de residuele tumor. De kans dat de chirurg een volledige cytoreductie kan uitvoeren hangt af van de grootte en lokalisatie van de tumor bij start van operatie en dus een goede Lyon staging, PCI of SPCI score (19).



Figuur 4: Score die de volledigheid van cytoreductie weergeeft (CC) (27)

Verwaal et al. (35) stelden vast dat de prognose afhangt van de mate waarin de ziekte maximaal geresecteerd kan worden of niet. Incomplete cytoreductie van de tumor gaat gepaard met een slechtere prognose. Hoe uitgebreider de ziekte preoperatief is, hoe kleiner de kans dat de chirurg alles weg zal krijgen en er dus een onvolledige cytoreductie zal zijn. Dit blijkt uit de sterke correlatie die Elias et al. vinden tussen de PCI score en de CC score (29). Men kan

zich afvragen waarom dit is. De bedenkingen die Cercek et al. hieromtrent uitspreken, tonen aan dat de ziekte nog niet volledig begrepen is (20). Hebben deze patiënten dan reeds een slechtere prognose doordat de tumor zo agressief en ver verspreid is? Of zijn er biologische en/of moleculaire verschillen tussen tumoren die een inname van slechts een aantal regio's of verdere verspreiding in het abdomen veroorzaken?

CC is een goede prognostische indicator (18, 19, 22, 26, 27, 29, 30, 35-37). Uit deze studies concludeerde men dat de groep met een CC-0 resultaat na cytoreductie een significant langere overleving kent (tabel 11). HIPEC geeft dan nogmaals een bijkomend voordeel dat echter minder uitgesproken is en nog niet volledig duidelijk is (19). Bij CC-1 zijn er nog letsels na debulking van 0,25 cm zichtbaar. Aanvullende behandeling met HIPEC zou deze kleine letsels kunnen aanpakken vermoedt men (18, 30). Grotere resttumoren zullen niet volledig te verwijderen zijn met behulp van HIPEC. .

Tabel 11: Overlevingscijfers na CRS en het belang van een volledige cytoreductie. Een lage CC score heeft een significant effect op de prognose

Studie	Centrum	Mediane follow-up (maanden)	Groep	N	Mediane overleving (maanden)	1-jaar SR* (%)	2-jaar SR* (%)
Glehen et al. (2004) (22)	Meerdere	52	Alle samen	506	19	72	-
			CC-0	271	32	87	-
			CC-1	106	24	79	-
			CC-2	129	8	38	-
Glehen et al. (2004) (26)	Lyon	60	Alle samen	53	13	55	32
			CC-0	23	33	85	54
			CC-1	11	13	55	35
			CC-2	19	8	22	5
Verwaal et al. (2005) (37)	Amsterdam	46	Alle samen	117	22	75	-
			CC-0	59	43	94	-
			CC-1	41	17	66	-
			CC-2	17	5	21	-
Yan et al. (2006) (36)	Sydney	12	Alle samen	30	29	72	64
			CC-0	21	NR**	85	71
			CC-1	9	10	69	46
Elias et al. (2010) (29)	Meerdere	45	Alle samen	523	30	-	-
			CC-0	439	33	-	-
			CC-1	53	20	-	-
			CC-2	22	7	-	-

* SR = Survival Rate, overlevingspercentage

** NR: Not reported

1.1.6. RR scoring

Een aantal studies gebruiken een andere notatie om volledigheid van cytoreductie na CRS uit te drukken (tabel 12). Verwaal et al. gebruikten bijvoorbeeld dit RR scoringsysteem om de volledigheid van cytoreductie weer te geven in hun Randomized Controlled trial (RCT) die later nog wordt besproken (35). De CC score lijkt correcter en wordt het vaakst gebruikt, daarom wordt deze RR scoring verder niet besproken.

Tabel 12: RR scoring (24)

R0	Complete removal of all visible tumor, negative cytology or negative microscopic margins.	
R1	Complete removal of all visible tumor, positive cytology or microscopic margins	≈ CC-0
R2a	Minimal residual tumor, nodule (s) ≤ 0.5 cm	≈ CC-1
R2b	Gross residual tumor, nodule (s) > 0.5 cm, but ≤ 2 cm	≈ CC-2
R2c	Extensive disease remaining, nodule (s) > 2 cm	≈ CC-3

1.2. Beeldvorming

Uit recent onderzoek blijkt dat MRI met intraveneus (IV) en oraal contrast en PET-CT onderzoeken zijn die gevoeliger zijn dan een CT onderzoek (16). Maar wegens de grote kost en beperkte beschikbaarheid is CT van thorax, abdomen en pelvis desondanks het eerste onderzoek dat men zal uitvoeren bij een patiënt waar men peritoneale metastasering vreest (4, 16, 17). Contraststof wordt IV en oraal toegediend om de sensitiviteit te verhogen en soms wordt ook rectaal contrast gebruikt om de pelvische ruimte beter te onderzoeken (17). Men spoort letsels en tekens van peritoneale inname op. Ascites, levermetastasen en lymfeklierinname kunnen goed worden vastgesteld. Echter rekening houdend met het feit dat kleine letsels gemist kunnen worden op CT! De EVOCAPE studie toonde een sensitiviteit van 70% voor laesies van 2 cm diameter en slechts 28% voor letsels kleiner dan 5 mm (11). Deze techniek schiet dus tekort zeker bij vroege detectie van kleine letsels. Het is net deze groep die wel snel willen detecteren. Bij het missen of onderschatten van infiltratie in de dunne darm en mesenterium, waarbij complete cytoreductie moeilijk wordt geacht, zal men tijdens chirurgie moeten vaststellen dat de multimodale behandeling niet meer mogelijk is. Dit weet men liever op voorhand uiteraard, maar de sensitiviteit van beeldvorming is vaak te beperkt zoals blijkt uit verschillende studies (10, 38, 39).

Preoperatief kan men een ook een PET met 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uitvoeren. FDG wordt opgenomen in hoog proliferatieve weefsels zoals tumoren Het kan gebruikt worden voor de detectie van colorectale metastasen in het gehele lichaam, dus ook lever en long, met een sensitiviteit van meer dan 85% (19). Het kan extra-abdominale klieren aan het licht brengen (17). Dankzij toevoeging van CT (PET-CT) krijgt men een spatiale resolutie van 4 – 6 mm, desondanks blijft de specificiteit beperkt en kunnen micrometastasen niet uitgesloten worden (19). Er wordt aangeraden om dit preoperatief uit te voeren bij hoog-risico patiënten of wanneer men extra-abdominale ziekte vermoedt.

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

De uitgebreidheid wordt onderschat met de huidige beeldvormingstechnieken. Deze technieken zijn niet voldoende voor de detectie in een vroeg stadium. De voor- en nadelen van de verschillende beeldvormende technieken (en ook laparoscopie) staan in bijlage 2.

1.3. In de praktijk: de staging

Men start met een goede anamnese en klinische onderzoek. Een CT scan met IV en oraal contrast wordt standaard gemaakt om de diagnose te stellen bij vermoeden van PC (17). Voor de toepassing van de andere beeldvormingstechnieken gaat men in overleg met de radioloog beslissen of ze een aanvullende waarde hebben. Eventueel wordt nog een laparoscopische exploratie uitgevoerd in aanvulling op de beeldvorming. Deze laparoscopie onderschat vaak de uitgebreidheid, maar kan nuttig zijn bij de evaluatie van de dunne darm indien er daar een inname wordt vermoed (21). Bij een duidelijk ver gevorderd beeld op CT zijn deze onderzoeken uiteraard overbodig en zal men met de palliatieve aanpak starten.

De Peritoneal Surface Malignancy Group International (PSOGI) brengt geregeld expertsamen om een consensus statement te bereiken. Indien de patiënt voldoet aan de criteria uit tabel 13 moet men multimodale therapie overwegen (19, 31). Synchronische regionale lymfeklierinname en drie of minder levermetastasen die volledig te reseceren zijn, worden niet beschouwd als exclusie criteria (4, 31, 40).

Tabel 13: Criteria voorgesteld door de PSOGI (19, 31)

Criteria voor multimodale therapie
Performance status ≤ 2 (bijlage 1)
Afwezigheid van extra-abdominale metastasen*
Reseceerbare regionale lymfeknopen of levermetastasen (≤ 3)*
Weinig uitgebreide peritoneale inname*
Complete cytoreductie lijkt mogelijk*

* Vastgesteld aan de hand van multislice CT met contrast met of zonder PET en exploratieve laparoscopie.

Bij een klinisch beeld van een intestinale obstructie veroorzaakt door de peritoneale inname is er geen complete cytoreductie te verwachten (31). Bij hen gaat men palliatief plan specifiek voor dit probleem toepassen (zie paragraaf C.3.3.2). Bij letsels van meer dan 0,5 cm op de dunne darm zal men concluderen dat de patiënt geen goede kandidaat is voor curatief plan (31). Ook grote retroperitoneale lymfeklierinname is een exclusie criterium voor de multimodale therapie (31).

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

De uiteindelijke beslissing en relatieve zekerheid van uitgebreidheid van PC kan vaak pas gesteld worden tijdens chirurgie met abdominale exploratie. Scoringsystemen zijn ontwikkeld voor de evaluatie van die inname. Deze verschillende scoringssystemen zijn complementair aan elkaar, eenvoudig en hebben een significante prognostische waarde. Tijdens de operatie start men met een volledige exploratie van de buikholte. Zowel het Lyon staging systeem en de PCI scoring worden gebruikt om de volledige staging te bekomen. In sommige casussen kan het Lyon staging systeem de meest betrouwbare score geven en in andere de PCI score (18). Telkens moet men objectief nagaan welke score bij die bepaalde patiënt de keuze kan voorspellen. Vandaar dat ze complementair zijn. De afkappunten van deze beide systemen betreffende beslissingen in het beleid verschillen afhankelijk van de primaire tumor (18), hier besproken colorectaal carcinoom. Een stadium 1 of 2 volgens het Lyon staging systeem en een PCI score van minder dan 18 zijn goede scores om te geloven in de mogelijkheid van het curatieve plan (zie eerder). Aan deze twee scores wordt aan het eind van de cytoreductie nog de volledigheid van resectie toegevoegd (CC score). De belangrijkste prognostische factoren zijn de uitgebreidheid van carcinomatosis en de volledigheid van resectie (17).

Indien men voor of tijdens de operatie besluit dat een volledige cytoreductie niet mogelijk is, zal men overstappen naar de palliatieve aanpak. Eventueel kan nog een palliatieve debulking uitgevoerd worden die dan symptomatische verlichting als doel heeft (18).

De mogelijkheid van een complete cytoreductie gaat men dus inschatten aan de hand van klinisch beeld, beeldvorming en de kwantitatieve scoringssystemen.

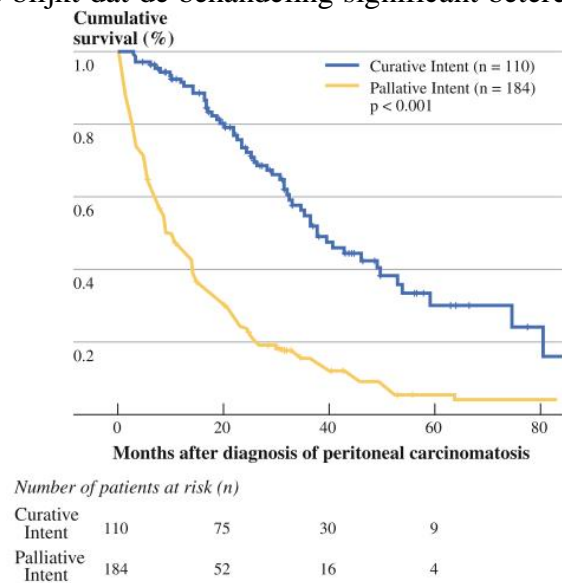
2. Behandelingen met curatieve intentie

Sinds de jaren '80 is men beginnen experimenteren met meer agressieve behandelingen waaruit een multimodale behandeling is ontstaan. Locoregionale behandeling van de tumor met aanpak van zowel macroscopisch als microscopische ziekte kan curatief zijn. Deze multimodale therapie bestaat uit een cytoreductieve chirurgie (CRS, cytoreductive surgery) in combinatie met intra-peritoneale chemotherapie (HIPEC of EPIC) en neoadjuvante en/of adjuvante systemische combinatietherapie (SC). Net als bij de palliatieve patiënt zal symptomatische behandeling met o.a. pijnmanagement aan de orde zijn. Men mag dit aspect niet vergeten. Een goede algemene toestand en welbevinden steunen de patiënt op psychologisch vlak. Men weet momenteel nog niet hoe deze invloed hebben op het ziekteproces, maar men is ervan overtuigd dat deze een positieve invloed hebben.

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

Algemeen staat vast dat de uitkomst van dit curatief plan afhankelijk is van de uitgebreidheid en de volledigheid van cytoreductie (30) (zie eerder). Vandaar, zoals voor zowat alle tumoren, hoe eerder ontdekt en behandeld, hoe beter de uitkomst zal zijn! Als men alles opweegt, zal men vinden dat dat deze behandeling in die bepaalde subgroep aanvaard kan worden als de gouden standaard (7, 29, 30, 41). Met deze behandeling bereiken de patiënten vrij goede overlevingscijfers.

Overlevingscijfers Uit meerdere studies blijkt dat de behandeling significant betere resultaten kent dan standaardtherapie bestaande uit systemische chemotherapie met/zonder palliatieve chirurgie (figuur 5) met een mediane overleving van 19 - 60 maanden (22, 29, 30, 33, 35, 42-44). Een 5-jaars overleving van 20 à 50% is te bereiken met deze curatieve aanpak (8, 30, 33, 43, 45). Men vermoedt dat deze cijfers nog zullen stijgen in de toekomst dankzij een betere selectie en meer ervaring met de behandeling en optimalisering ervan.



Figuur 5: Palliatieve versus curatieve aanpak en overleving bij 294 patiënten in een multicentrische studie beschreven door Chua et al. ($P = 0,001$) (33)

Gegevens van een fase III studie Tot nog toe is er nog maar één RCT die de behandeling toetst aan de palliatieve aanpak volledig uitgevoerd (35)! Verwaal et al. randomiseerden 105 patiënten met colorectale PC zonder bewijs van metastasering naar lever of long. De ene groep kreeg de multimodale behandeling met CRS, HIPEC (met mitomycine-C) en systemische 5-FU/leucovorin ($n = 54$). De controle groep kreeg de standaardtherapie met systemische 5-FU/leucovorin met/zonder palliatieve chirurgie ($n = 51$). De mediane follow-up was 21,6 maand. De mediane overleving in de experimentele groep was 22,3 maand versus in de controle groep 12,6 maand. De multimodale behandeling toonde een significant effect op de overleving in vergelijking met de palliatieve aanpak ($P = 0,032$). Men moet opmerken dat de controlegroep een patiëntengroep was die ook kandidaat was voor de experimentele behandeling.

Na een mediane follow-up van 8 jaar bekeken ze de resultaten grondig opnieuw (46). Vier patiënten waren nog in leven in de controle groep en vijf in de experimentele groep kreeg. De

mediane ziekte-specifieke overleving volgens de Kaplan-meier analyse toonde nog steeds een significant verschil ($P = 0,028$) tussen de controle groep en experimentele groep met respectievelijk 12,6 en 22,2 maand. Men kwam tot een 5-jaars overleving van 45% bij complete cytoreductie!

2.1. Hoe zit het met die ‘cytoreductive surgery’ en HIPEC behandeling?

De macroscopische letsels worden weggehaald via een cytoreductieve chirurgie. De prognose wordt sterk bepaald door de volledigheid van de resectie (CC score) (zie eerder). Het is meer dan een palliatieve debulking. Er wordt getracht om geen macroscopische restletsel na te laten anders heeft deze behandeling geen zin (8, 20). Residuele letsels na CRS van meer dan 2,5 mm worden bij colorectale PC als incomplete CRS gezien (CC-2/CC-3) (3, 30). Bij incomplete cytoreductie ziet men gelijkaardige overlevingscijfers als bij patiënten die enkel systemische chemotherapie krijgen (7, 29). De goede selectie moet vermijden dat men deze patiënten onderwerpt aan invasieve chirurgie.

Deze chirurgische ingrepen zijn vaak van lange duur (6 tot 12 uur), complex en zeer agressief met mogelijks belangrijke complicaties als gevolg (3). Afhankelijk van de omvang van de peritoneale inname zal de cytoreductie vrij beperkt of ruimer moeten zijn. Het aanleren van deze verschillende ingrepen is moeilijk en vergt veel training. Het is technisch moeilijk en intra-operatieve keuzes die de chirurgen moeten maken, zijn niet eenvoudig (17).

Microscopische restanten zijn in ieder geval aanwezig en indien men deze tumorcellen en kleine nodules niet aanvalt, zal het effect van een goede CRS minimaal zijn. Men hoopt deze resten door intra-peritoneale chemotherapie uit te roeien, maar harde resultaten heeft men hier nog niet voor (7, 9, 47). Bij HIPEC wordt het chemotherapeuticum onmiddellijk na resectie in een lokale, hoge dosis geïnstilleerd in het peritoneum aan een hoge temperatuur. Het doel is om in één keer alle microscopische restanten in de gehele buikholte te behandelen. De hoge temperatuur en het toxisch effect van het chemotherapeuticum werken synergistisch (8, 47). Momenteel zijn er twee tendensen in de keuze van het chemotherapeuticum, namelijk het gebruik van mitomycine-C en het gebruik van oxaliplatin met voorafgaand systemisch 5-FU/leucovorin (7). De open en gesloten abdominale techniek zijn de twee belangrijkste technieken (47). Bij early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) wordt chemotherapie in de eerste 4 à 5 dagen postoperatief toegediend in de buikholte en wordt daar minstens 24 uur ter plaatse gelaten (47, 48). Vooral de duur van blootstelling is hierbij belangrijk en

meest frequent wordt 5-FU gebruikt (48). Bij deze techniek stelt men meer complicaties vast (22, 48). De optimale temperatuur, dosis, duur, chemotherapeuticum en technieken zijn nog niet voldoende gestandaardiseerd en men handelt volgens de voorkeur en ervaring in het expertise centrum (8, 47). De voorkeur lijkt uit onderzoek en ook in de praktijk te gaan naar een het gebruik HIPEC zonder de combinatie met EPIC (22, 47-49).

2.2. Neoadjuvante chemotherapie

Zowel de neoadjuvante als adjuvante behandeling specifiek voor PC vanuit het CRC zijn nog niet gestandaardiseerd wegens onvoldoende kennis hieromtrent (3, 24). In onderzoek test men deze behandelingen voor gemetastaseerd CRC, dus meestal voor CRC met uitzaaiingen naar de lever, long of peritoneum. PC kent een ander mechanisme van uitzaaiing dan metastasering naar de lever of long en de vraag stelt zich of deze metastasen wel vergeleken kunnen worden.

Met neoadjuvante chemotherapie hoopt men dat indien een afname van de tumor wordt bereikt meer patiënten zullen voldoen aan de criteria voor multimodale behandeling (3). In de multicentrische studie van Glehen et al. bleek neoadjuvante behandeling een negatieve onafhankelijke voorspeller te zijn ($P = 0,01$) (22). Door de blootstelling aan chemotherapie zou drugsresistentie kunnen ontstaan waardoor de HIPEC behandeling minder effectief is op de microscopische resten (30). Het is ook nadelig omdat men de HIPEC dosis naar omlaag moet halen indien neoadjuvante chemotherapie werd toegediend, omdat anders de complicatiegraad te ernstig zou zijn (50). Ook is er een zeker uitstel van de multimodale behandeling waardoor verdere progressie mogelijk is. Maar de keuze voor toediening van preoperatieve chemotherapie selecteert eventueel een subgroep die er slechter aan toe is en een meer uitgesproken peritoneale inname heeft waardoor die resultaten negatiever lijken. Passot et al. stelden recent wel een positieve invloed vast bij univariate analyse in hun studie ($P = 0,042$) (51). Volgens hen is bij respons met stabilisatie of afname van de tumor het verder geven van neoadjuvante chemotherapie aan te raden. Men ziet er een mediane overleving van meer dan 50 maanden en een 5-jaars overleving van meer dan 50% (51). Neoadjuvante behandeling kan bijvoorbeeld een schema van drie maand combinatietherapie met/zonder biological zijn (8).

Indien er progressie van de tumor is na neoadjuvante behandeling zal men in de richting van het palliatief plan neigen (7). Maar momenteel is progressie van de ziekte onder neoadjuvante chemotherapie geen absolute contra-indicatie voor multimodale behandeling indien een

complete cytoreductie wordt mogelijk geacht (7, 51). Men moet iedere casus apart evalueren in een gespecialiseerd centrum (8).

2.3. Adjuvante chemotherapie

Het nut van adjuvante chemotherapie is duidelijker dan voor de neoadjuvante behandeling (42). Uit de studie van Passot et al. komt het gebruikt ervan naar voor als een prognostische factor ($P = 0,049$) (51). Deze toevoeging van chemotherapie aan de multimodale behandeling bleek ook bij Elias et al. een significant effect op de prognose te hebben bij multivariate analyse ($P = 0,002$) (45). Uit de multicentrische studie van Elias et al. kwam het ook als een onafhankelijke voorspeller voor goede prognose met een P -waarde van 0,04 naar voor uit multivariate analyse (29). Dus de combinatie van systemische chemotherapie volgend op multimodale behandeling is een aangewezen keuze en biedt voordelen op vlak van overleving voor de patiënt (42).

Chua et al. analyseerden in een multicentrische studie 294 patiënten met colorectale PC (33). In de groep met curatieve intentie kregen 110 patiënten een CRS met perioperatieve intra-peritoneale chemotherapie. Iedereen kreeg ook adjuvante chemotherapie. Ze vergeleken het effect van standaard chemotherapie (5-FU/leucovorin), moderne chemotherapie (FOLFOX of FOLFIRI of capecitabine met oxaliplatin/irinotecan) en moderne chemotherapie met biological zoals bevacizumab, cetuximab of panitumumab (tabel 14). De nieuwere moderne systemische therapieën met/zonder biological geven een betere uitkomst dan standaard chemotherapie als toegevoegd aan de multimodale behandeling (33).

Tabel 14: Analyse van Chua et al. van de invloed van adjuvante systemische therapie op de overleving bij curatieve intentie (33). Significante resultaten kwamen eruit in het voordeel van de moderne schema's *

Curatieve behandeling + adjuvante chemotherapie	Mediane overleving (maanden)	1-jaars overleving (%)	3-jaars overleving (%)	5-jaars overleving (%)
Standaard chemotherapie (n=11)	14	64	24	12
Moderne chemotherapie (n=55)	38	96	52	33
Moderne chemotherapie met biological (n=44)	46	97	62	29

* Standard chemotherapy vs. Modern chemotherapy; $p = 0.012$
 Standard chemotherapy vs. Modern chemotherapy with biological therapy; $p = 0.002$
 Modern chemotherapy vs. Modern chemotherapy with biological therapy; $p = 0.710$

Dus de combinatie met systemische chemotherapie wordt aangeraden (3)! Een aanvulling met chemotherapie is aangewezen na multimodale behandeling om een maximaal voor-

deel te genieten. Overleg in team is nodig om de beslissing voor neoadjuvante en/of adjuvante chemotherapie te maken. Indien geen neoadjuvante chemotherapie werd gegeven zal men meestal starten met systemische therapie na multimodale behandeling (3). Bij patiënten die reeds neoadjuvante therapie gekregen hebben, zal men enkel adjuvante chemotherapie toedienen bij incomplete cytoreductie (3). De multimodale behandeling waarin CRS, HIPEC en systemische FOLFOX met of zonder biological gecombineerd worden, zal waarschijnlijk de beste keuze zijn in de selecte subgroep die geschikt is hiervoor (30, 42).

2.4. Morbiditeit, mortaliteit en quality of life

De multimodale behandeling gaat gepaard met een morbiditeit van 12 - 55% en een mortaliteit van 0 – 19 % (8, 9, 27, 45, 50, 52-54). Dit ten gevolge van de combinatie van zowel patiëntfactoren, tumor gerelateerde en behandeling gerelateerde zaken (50). Voor uitvoeren van de multimodale behandeling bij andere tumoren zoals vb. het gastrisch carcinoom, ziet men dezelfde cijfers (45). In ervaren centra ziet men een daling van de morbiditeit naar ongeveer 12% en een mortaliteitscijfer van minder dan 5% en mogelijks slechts 0,9%, bij een goede patiënt selectie en behandeling in gespecialiseerd centrum door artsen met ervaring met deze technieken (30).

De meeste complicaties zijn het gevolg van de uitgebreide en agressieve chirurgie (8, 9). Elias et al. vonden een sterke correlatie tussen de PCI of CC score, en morbiditeit en mortaliteit (29). Bij hogere scores is de ziekte meer verspreid waardoor de CRS veel uitgebreider en agressiever zal moeten zijn en waardoor men dus meer complicaties ziet.

Systemische toxiciteit is een gevolg van HIPEC (9). Bij toepassen van combinaties van cytostatica en hogere concentraties zal men waarschijnlijk een betere respons zien, maar ook meer bijwerkingen (30). Hematologische toxiciteit is gecorreleerd met een belangrijke PCI van ≥ 20 ($P = 0,017$) en lange duur van chirurgie ($P = 0,046$) (55). Myelosuppressie met neutropenie kan de patiënt in gevaar brengen. In ernstige gevallen ziet men een sepsis met eventueel de dood als gevolg (3). Het wondhelingsproces wordt door de suppressie negatief beïnvloed met gevaar voor infecteren van de wond en wondloslating (3). Ten gevolge van de HIPEC behandeling ziet men ook nierfalen optreden door een toxisch effect op de nier (8).

De meest frequente complicaties staan in tabel 15 genoteerd. Mortaliteit is meestal ten gevolge van sepsis en multi-organafalen (52).

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

De behandeling heeft ook een negatief effect op de Quality of Life (QoL) van de patiënt, zeker in de eerste weken postoperatief en soms zelfs op lange termijn (53). Men ziet uiteraard ook alle complicaties die kunnen voorkomen ten gevolge van elke chirurgische behandeling zoals urineweginfectie, cardiale complicaties als acuut myocardinfarct, infectie van centrale lijn, reactie op anesthesie... (36).

Tabel 15: De meest frequente complicaties ten gevolge van de multimodale behandeling (3, 8, 9, 50, 53)

Complicaties	
- Anastomose lekkage	- Intra-abdominale bloeding
- Ruptuur van anastomose	- Intra-abdominale sepsis
- Darmperforatie	- Intra-abdominaal abces
- Dunne darm fistels	- Multi-orgaan falen
- Langdurige postoperatieve ileus	- Trombose
- Gal lekkage	- Longembolie
- Pancreas lekkage	- Pneumonie
- Pancreatitis	- Pleuravocht uitstoring
- Ureter lek	- Nierfalen
- Volvulus van de maag	- Cardiale toxiciteit
- Neutropenie	- Levertoxiciteit
- Anemie	- Wondinfectie
- Trombopenie	- Wondloslating

Bij de aanwezigheid van bepaalde factoren ziet men een toenemend risico op majeure morbiditeit (tabel 16) (50). Dit is zeker het geval bij combinaties van factoren. Zo zien Baratti et al. een morbiditeitscijfer van 100% en mortaliteit van 22,2% indien de patiënten een combinatie van PCI score > 30, uitvoering van > 5 viscerale resecties en een performance status > 0 hebben (50). Nogmaals wijzend op het belang van een goede patiënt selectie voorafgaande de behandeling, want er is een te hoog risico op ernstige complicaties en er zijn geen goede overlevingscijfers te bereiken bij patiënten niet behorend tot de subgroep.

Tabel 16: Correlatie met majeure morbiditeit na multivariate analyse van een aantal factoren (50)

Gecorreleerd met majeure morbiditeit*	Niet gecorreleerd met majeure morbiditeit*
Aantal orgaanresecties resecties ($P = 0,004$)	Aantal peritonectomie procedures ($P = 0,776$)
Performance status ($P = 0,017$)	CC ($P = 0,234$)
PCI ($P = 0,044$)	Aantal anastomosen ($P = 0,784$)
Cisplatin dosis > 240 mg ($P = 0,001$)	

* Majeure morbiditeit: Meer dan enkel medicamenteuze hulp is nodig voor deze complicaties: invasieve interventies, IZ, heroperatie en/of zelfs dodelijke afloop.

2.5. Levermetastase aanwezig

Het CRC zal vaak ook al gemetastaseerd zijn naar andere gebieden zoals de lever. Levermetastasen worden behandeld met ablatietherapie en systemische chemotherapie en halen goede cijfers op vlak van overleving. Indien men de combinatie van peritoneale inname met een beperkt aantal levermetastasen ziet, kan men nog steeds curatief zijn.

Men zal starten met een systemische combinatietherapie met/zonder biological. Zij zijn nog steeds kandidaat voor multimodale therapie indien de leverinname beperkt is tot drie of minder levermetastasen en indien er een goede respons is op de neoadjuvante therapie wijzend op een tumor sensibel voor chemotherapie (24). Hierna behandelt men de levermetastasen en voert de multimodale behandeling uit.

Bij de groep waar men curatief kan zijn, ziet men momenteel vergelijkbare overlevingscijfers als bij radicale resectie van een levermetastase (56, 57). Reeds lang behandelt men levermetastasen met een goede overleving, maar het bijbenen van PC en zijn behandeling van die cijfers is er recent en is spectaculair.

3. Palliatief plan

Uit de definitie van de WHO volgt dat palliatieve zorg een behandelingsaanpak is die de kwaliteit van leven tracht te optimaliseren bij terminale patiënten. Misselijkheid, braken en pijn zijn de belangrijkste symptomen bij een palliatieve patiënt met PC. Deze gaat men zo goed mogelijk bestrijden. Naast de fysieke symptomen gaat men ook aandacht geven aan psychosociale en spirituele aspecten van het leven van de patiënt en zijn omgeving. Het is een begeleiding tot de dood. De aanpak van een palliatieve patiënt dient volledig te zijn en met alles rekening te houden, dus men moet oppassen dat men niet teveel symptoom per symptoom bekijkt. De eventuele oorzaak moet aangepakt worden. Alles heeft een invloed op elkaar en de complexiteit is nog steeds niet volledig begrepen. Een interdisciplinaire benadering is wenselijk in samenspraak met de patiënt en zijn familie.

In het palliatief plan is QoL belangrijker dan 'overleving'. Het zou waarschijnlijk nuttig zijn om zowel objectieve overlevingscijfers als symptoomvrije overleving (quality adjusted life years) te onderzoeken. Zeker bij patiënten waar men niet meer curatief optreedt, is die symptoomvrije overleving belangrijker dan het langer blijven leven op zich. Men gaat zo weinig mogelijk invasieve en zware chirurgische interventies nastreven bij deze palliatieve patiënten.

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

De artsen hebben een belangrijke rol in het aanreiken van alle mogelijke opties aan de patiënt. Zij hebben ook als taak om voldoende onderzoek te doen naar verschillende therapieën.

3.1. Palliatieve debulking

Palliatieve debulking dient om de tumormassa die de symptomen veroorzaakt weg te nemen (24). Men doet geen poging om een volledige cytoreductie te bekomen. Chua et al. vonden een significant verschil ($P = 0,092$) in mediane overleving bij het vergelijken van een groep die palliatieve chirurgie kregen (mediane overleving van 15 maanden) versus een groep die deze behandeling niet kreeg (mediane overleving van 9 maanden) (33).

3.2. Systemische therapie

Systemische therapie is het toedienen van chemotherapie in verschillende combinaties en eventueel ook gecombineerd met monoclonale antilichamen (biologicals).

Er is een positief effect op de prognose (8, 13, 30). De patiënten die nog systemische chemotherapie krijgen in deze palliatieve fase zijn een groep die het beter stelt dan diegene die niet meer fit genoeg zijn om systemische therapie te krijgen. Bij het bekijken van cijfers in verband met overleving moet men hiermee rekening houden. Hompes et al. stelden in hun centrum een mediane overleving van slechts 9,3 maanden vast bij de groep die systemische chemotherapie kreeg ondanks het gebruik van moderne chemotherapieschema's (32). Onvoldoende harde data over overleving bestaan tot nu toe. In de literatuur vindt men dat systemische therapie bij patiënten met peritoneale inname vanuit een CRC, met of zonder hematogene uitzaaiing, een overleving 5,2 – 23 maand geeft (5, 9, 11, 32, 33). Door oncologen wordt aanvaard dat systemische chemotherapie een goede therapie is bij colorectale PC (30). Piso et al. twijfelen er niet aan dat SC een positieve invloed op de prognose heeft (8).

In de multicentrische studie van Chua et al. (33) werd het effect van systemische therapie onderzocht op de overleving van 184 patiënten waar palliatieve intentie aan de orde was (zie tabel 17). Beste symptomatische ondersteuning, standaard chemotherapie (5-FU/LV), moderne chemotherapie (FOLFOX of FOLFIRI of capecitabine met oxaliplatin/irinotecan) en moderne chemotherapie met biological (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) waren de vier categorieën die werden vergeleken en de P -waarden staan onderaan tabel 17. Net zoals in de curatieve groep kan men ook hier vaststellen dat moderne chemotherapie met/zonder biological het effect van standaard chemotherapie overstijgen (33).

Tabel 17: Analyse van Chua et al. van de invloed van systemische therapie op de overleving bij palliatieve intentie (33). Uit de *P*-waarden* blijkt een voordeel voor de moderne schema's te bestaan

Palliatieve behandeling	Mediane overleving (maanden)	1-jaars overleving (%)	3-jaars overleving (%)	5-jaars overleving (%)
Beste ondersteunende behandeling (n=70)	3	19	4	1
Standaard chemotherapie (n=32)	11	47	3	0
Moderne chemotherapie (n=50)	15	62	18	6
Moderne chemotherapie met biological (n=32)	23	73	33	0

* Best supportive care vs. Standard chemotherapy; $p = 0.08$
 Best supportive care vs. Modern chemotherapy ; $p < 0.001$
 Best supportive care vs. Modern chemotherapy with biological therapy; $p < 0.001$
 Standard chemotherapy vs. Modern chemotherapy; $p = 0.069$
 Standard chemotherapy vs. Modern chemotherapy with biological therapy; $p = 0.007$
 Modern chemotherapy vs. Modern chemotherapy with biological therapy; $p = 0.294$

3.3. Specifieke problemen en hun aanpak

3.3.1. Maligne ascites

Het vinden van een goede behandeling hiervoor is moeilijk gebleken. Vele voorstellen kregen geen significant resultaat na onderzoek en worden ondertussen niet meer toegepast (10). Momenteel worden onderstaande behandelingen ingeschakeld.

Diuretica Dit is een gemakkelijke en meestal goed verdragen behandeling. Diuretica zijn minder efficiënt bij colorectale PC dan bij portale hypertensie door bijvoorbeeld een cirrotische lever of een levermetastase (10, 14). Ondanks de minder goede werking hierbij kan het als eerste stap geprobeerd worden om de ascitesproductie onder controle te krijgen. Combineren met een zoutarm dieet wordt aangeraden. Spironolacton 100 à 150 mg/d en indien nodig kan de dosis nog verhoogd worden of kan furosemide (40 mg/dag) geassocieerd worden (10, 14). Werkzaamheid en tolerantie moeten tijdig gecontroleerd worden. Bij succes van de behandeling wordt deze verder gezet (10).

Therapeutische paracenteses Deze behandeling kan meteen verlossing brengen voor de patiënt! De paracentese is in eerste instantie diagnostisch (zie hierboven). Bij falen van de behandeling met diuretica gaat men dit proberen. Grote volumes tot vijf liter of meer kunnen gepuncteerd worden (10, 14). Indien de ongemakken van de ascitesproductie een lange tijd wegblijven, kan men deze therapeutische puncties uitvoeren wanneer nodig. Indien deze echter te frequent nodig zijn, zal men een andere oplossing zoeken (10).

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

Peritoneale drainage Indien een paracentese te frequent nodig is en de patiënt een levensverwachting van minder dan 3 maanden heeft, stellen Dennis et al. peritoneale drainage voor. Deze drains gaan gemiddeld 37 – 40 dagen mee (10). Het voordeel is dat de patiënt niet telkens naar het ziekenhuis moet voor een verlossende punctie. Negatief punt hierbij is vooral het infectierisico (10).

Peritoneo-veneuze shunts Dit is een duurzame oplossing en wordt meestal onder volledige anesthesie geplaatst. Zo'n shunt is meestal niet aangewezen bij gastro-intestinale maligniteit wegens de lage levensverwachting (10, 14). Contra-indicaties zijn een overlevingskans van minder dan drie maand, mucineuze of bloederige ascites en ascites met een eiwitgehalte van > 4,5 g/dl (10, 14). Het plaatsen van een shunt heeft dus een gelimiteerde plaats in de behandeling van ascites ten gevolge van colorectale PC en wordt niet frequent toegepast.

Palliatieve HIPEC HIPEC is effectief in de helft van de gevallen als palliatieve aanpak van ascites ten gevolge van PC (3, 4, 14). Men kan laparoscopisch bleomycine, eoposide, mitoxantrone of platiumderivaten inbrengen (4). Men moet wel opmerken dat dit een zware behandeling is en het niet vaak toegepast wordt.

Intra-peritoneale anti-VEGF behandeling Bevacizumab is een antilichaam tegen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Deze molecule speelt een rol in het ontstaan van ascites. Door de inhiberende werking van het antilichaam zou deze behandeling effectief kunnen zijn. Dit effect is al bewezen voor het ovariumcarcinomen (4).

Somatostatine analogen: lanreotide, octreotide Door inhibitie van gastro-intestinale secreties en hun potentie om afvoer van vocht te stimuleren zouden deze moleculen een effectieve behandeling kunnen zijn bij maligne ascites. Plus deze zouden ook effectief zijn bij sub-obstructie (zie paragraaf C3.3.2). Dus ze zijn veelbelovend in de palliatieve setting (4)!

Intra-peritoneale immunotherapie met catumaxomab Het is een tri-functioneel monoclonaal antilichaam tegen EpCAM (Epitheliaal Cel Adhesie Molecule) en tegen CD3 dat intra-peritoneaal wordt toegediend. In de EU is deze behandeling al in gebruik. Uiteraard moet de tumor wel EpCAM-positief zijn. De vergelijking tussen een controlegroep met paracentese en een groep met paracentese met instillatie van catumaxomab werd gemaakt in een multicentrische fase II/III studie (58-60). Men concludeerde dat de symptomen van ascites een langere tijd wegbleven in de groep waar paracentese gecombineerd werd met catumaxomab. Ze vonden ook een significant betere QoL in deze groep.

3.3.2. *Obstructie*

De behandeling hangt af van de algemene toestand van de patiënt. Meestal is de obstructie niet acuut, maar is ze chronisch en kunnen de verschillende opties worden afgewogen met de zieke en zijn familie (10). Een optimale medicamenteuze behandeling is in het klassieke geval superieur of gelijk aan een chirurgische behandeling (10).

Palliatieve chirurgie De indicatie voor chirurgie is moeilijk en dient multidisciplinair in een ervaren team te gebeuren. Uit studies bleek chirurgie niet vaak een voordeel te bieden voor de patiënt. Langere hospitalisatieduur, mortaliteit (4-32%) en morbiditeit (12-55%) ten gevolge van de operatie zelf zijn niet te onderschatten (61). Een chirurgisch advies is noodzakelijk. In bepaalde gevallen is chirurgie de beste oplossing, vb. als er één grote, geïsoleerde nodule zorgt voor de obstructie. Men moet casus per casus beslissen (10).

Endoscopische desobstructie met plaatsen van een stent/prothese Deze techniek is ideaal voor één gelokaliseerde vernauwing die vlot bereikbaar is. Echter bij PC vanuit een CRC zijn er vaak meerdere vernauwingen die niet steeds zo eenvoudig te bereiken zijn, zodat deze techniek niet vaak een mogelijkheid is (10). De behandeling gaat ook gepaard met een aantal complicaties zoals stentmigratie en occlusie van de stent (61).

Voeding en hydratatie bij obstructie Beperkte inname van voeding kan als de lokalisatie van de obstructie laag gelegen is (10). Parenterale nutritie heeft vaak meer nadelen dan voordelen. Zeker omdat de levensverwachting zo beperkt is. Indien de verwachte levensduur meer dan drie maanden wordt geschat, kan deze parenterale toediening van voeding wel nuttig zijn (10, 61).

De dehydratietoestand in de terminale levensfase is in de meeste gevallen niet symptomatisch (61). Hydratatie zal niet levensverlengend zijn en juist voor meer problemen zorgen, zoals vb. vochtretentie. Dus vochttoediening wordt niet aangeraden. Men kan als de patiënt last heeft van een droge mond hem/haar een ijsblokje of stukje ananas aanbieden om op te zuigen (10).

Farmacologische behandeling Gezien de wisselende symptomatologie is dagelijkse evaluatie en aanpassing van medicatie noodzakelijk. Parenterale toediening via centraal venieuze lijn of via subcutane weg met spuitaanrijver zijn meest aangewezen (10). Het gebruik van zo een draagbare aanrijver zorgt voor een comfortabele en continue toediening van de medicatie. Het kan thuis gebruikt worden en meerdere middelen kunnen worden gecombi-

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

neerd in één spuit. Enkel corticosteroïden moeten afzonderlijk worden toegediend (61). Mogelijke aanprikplaatsen zijn de flanken van buik en rug, tussen de schouderbladen, binnen- en buitenzijde van dijbeen of de bovenarmen. In bijlage 3 staan meer details omtrent het werkingsmechanisme, toedieningsvorm, dosering en bijzonderheden van de besproken farmaca.

❖ Voor de behandeling van pijn bij obstructie

Morfine (zie later) is niet gecontra-indiceerd bij obstructie en kan subcutaan worden toegediend via de pomp. Meestal moet een anti-spasmodisch middel geassocieerd worden bij kolieklpijnen (10). *Butylhyoscinebromide* (Buscopan®) is zo'n middel en werkt anticholinergisch en anti-muscarinerg. Het zal antisecretoir, anti-emetisch en spasmolytisch zijn (62). Dus dit is een effectieve behandeling voor kolieklpijnen en ook braken.

❖ Voor de behandeling van misselijkheid en braken bij obstructie

Misselijkheid en braken zijn moeilijk te behandelen bij PC (10). Regelmatig herevalueren is nodig. Ook nierinsufficiëntie, hypercalciëmie, belangrijke ascites, infectie, intracranieële hypertensie, pijn en angst kunnen de oorzaak zijn van deze symptomen en men zal deze opnemen in de differentiaal diagnose (10).

Vaak worden meerdere middelen gecombineerd. Toediening via een subcutane pomp is de meest comfortabele en aangeraden weg.

- *Gastroprokinetica*: vb. metoclopramide (Primperan®) of alizapride (Litican®). Ze werken anti-emetisch (61). Bij complete obstructie kunnen ze darmkolieklpijn veroorzaken, dus in die situatie gaat men deze medicatie vermijden (10, 61).
- *Antipsychotica met anti-emetisch effect*: vb. haloperidol (Haldol®). Nog een aantal andere antipsychotica hebben een anti-emetisch effect en kunnen geprobeerd worden.
- *Somatostastine-analogen* zorgen ervoor dat productie van gastro-intestinale secreties afneemt. De darmmotiliteit zal afnemen en ook de mesenteriale doorbloeding wordt geremd. Voorbeelden van deze middelen zijn *lanreotide* (Somatuline®) en *octreotide* (Sandostatine®).

Octreotide en ook butylhyoscinebromide zijn anti-secretaire middelen die zowel anti-emetisch als pijnstillend werken. Bij 2/3 van de patiënten zijn de symptomen zo goed onder controle dat de naso-gastrische sonde kan verwijderd worden. Octreotide werkt significant beter dan butylhyoscinebromide als het gaat over de controle van nausea en braken (10, 61). Het is een zeer effectief middel in de behandeling van braken.

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

Mariani et al. publiceerden een eerste RCT dat het effect van lanreotide 30 mg bij patiënten met een darmobstructie in de palliatieve setting van PC bij digestieve tumoren onderzocht. Men besluit dat responders minder frequent braken. Via de visual analog scale evalueerden ze dat de QoL van de patiënten positief wordt beïnvloed. Het middel wordt goed getolereerd en is veilig (63, 64).

- *H2-antihistaminica en protonpompinhibitoren* verminderen de maagzuursecretie (10). Vb. ranitidine.
- *Orale laxativa* kunnen gebruikt worden bij een onvolledige obstructie. Niet bij volledige, dan moeten ze worden gestopt of kan men overschakelen naar een rectaal laxativum (61)! Contactlaxativa zijn niet de voorkeur, omdat darmkrampen door deze middelen kunnen ontstaan (10). Aanbevolen bij subobstructie zijn laxativa op basis van zouten en osmotische laxativa (lactilol, lactulose, sorbitol) (62).
- *Corticosteroiden* zijn nuttig in de acute fase daar ze het oedeem rond de obstructie doen afnemen en zo de transit kunnen vrijmaken (61). Ze werken ook anti-emetisch (61).

Veel gebruikte middelen in combinaties zijn morfine, haloperidol, metoclopramide, butylhyoscinebromide of midazolam (10). Meerdere middelen worden geassocieerd om een optimale controle over de symptomen te bekomen. Als men nog steeds de misselijkheid en het braken niet onder controle krijgt, stellen zij voor om octreotide subcutaan via de pomp toe te dienen. En als dat nog niet werkt zal men tijdelijk in afwachting op chirurgie, een nasogastrische aspiratie uitvoeren (zie infra) (10).

Nasogastrische aspiratie Wanneer een desobstructie een chirurgische of invasieve benadering zal vereisen, wordt een nasogastrische aspiratie toegepast samen met de medicamenteuze behandeling. Indien men zo'n behandeling niet nodig acht in de toekomst zal men enkel medicamenteus werken (10).

Deze behandeling is niet zonder complicaties en is oncomfortabel voor de patiënt, maar bij ernstig en frequent braken zal het de belasting voor de patiënt verminderen (61). Ze wordt maximaal drie dagen geprobeerd. In minder dan 20 % ziet men de symptomen verdwijnen (10). Het heeft dan ook geen zin om de behandeling langer verder te zetten (10). Het is een tussenstap naar verdere behandelingen.

Gastrostomie, duodenostomie en jejunostomie Dit is het laatste redmiddel als alle voorgaande therapieën hebben gefaald bij een relatief lange levensverwachting (10). Dit is

echter niet steeds mogelijk door bijvoorbeeld de aanwezigheid van een omentale cake of belangrijke ascites. Hierna kunnen de meesten terug drinken en eten. Via een zakje wordt de maag- of darminhoud naar buiten toe opgevangen. Dit gebeurt zonder aspiratie. Ook deze behandeling gaat gepaard met een aantal complicaties, zoals infectie en lekkage (61).

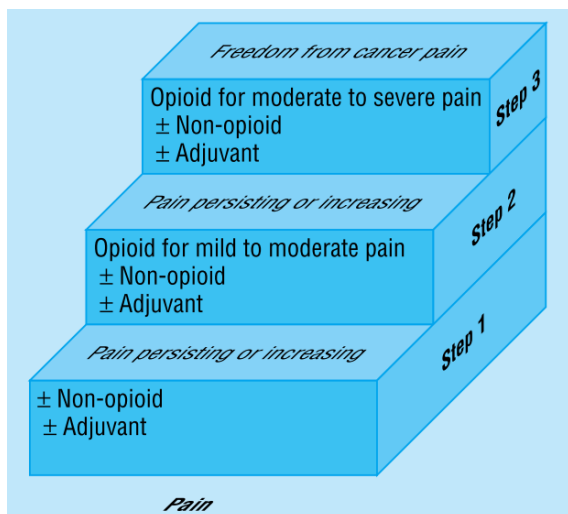
Indien bij een patiënt in goede algemene toestand een recidiverende of blijvende obstructie bestaat die niet onder controle kan gebracht worden met nasogastrische aspiratie en medicamenteuze therapie dan gaat men het plaatsen van een prothese/stent, gastrostomie, duodenostomie, jejunostomie of chirurgische debulking afwegen tegenover het verder zetten van de medicamenteuze therapie (10).

Chemotherapie bij obstructie Veel effect van chemotherapie valt er meestal niet meer te verwachten daar de patiënt in het palliatieve stadium vaak al meerdere chemokuren heeft gehad (61).

3.3.3. Pijn

De aanpak van pijn is uiterst belangrijk! Pijn wordt beïnvloed door meerdere factoren zoals fysieke toestand, angst, depressie en kwaadheid (65). Dit alles samen geeft een bepaalde last aan de patiënt en men moet aan al deze factoren aandacht geven!

De WHO pijnladder bestaat uit drie stappen (figuur 6). In de 1^{ste} stap zal men de pijn proberen aan te pakken met *paracetamol* of *acetylsalicylzuur* (deze laatste wordt minder en minder gebruikt). Hier voegt men in de 2^{de} stap een narcotisch analgeticum als *codeïne* of *tramadol* aan toe als de pijn blijft of toeneemt. Als het mild narcotisch analgeticum uit de 2^{de} stap faalt, zal men deze vervangen door een krachtiger middel zoals morfine, dit is de derde stap (62, 65).



Figuur 6: De WHO pijnladder (65)

Morfine kan in verschillende vormen en via verschillend wegen worden toegediend: drinkbare oplossing of siroop voor orale toediening, vast preparaat, oraal, rectaal, parenteraal vb. subcutaan via een pijnpomp (meestal wordt daar gestart met de helft van de orale dosis), pleisters met buprenorfine of fentanyl en zelden IV (62).

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

Ongewenste effecten van opiaten zijn obstipatie, sedatie, droge mond, respiratoire depressie, euforie, nausea en braken bij krachtige analgetica, orthostatische hypotensie, zweten, pylorusspasme, contractie galwegen en de sfincter van Oddi, psychische afhankelijkheid en ontweningsverschijnselen bij plots stoppen. Bij chronisch gebruik zal men een laxativum associëren en vaak is er ook een anti-emeticum (metoclopramide of haloperidol) aangewezen tijdens de eerste weken. Bij correct gebruik ontstaat er slechts een beperkte tolerantie voor het pijnstillend effect waardoor het middel effectief blijft (62, 65). Bij progressie van de ziekte kan het zijn dat de dosis dient te worden opgedreven om nog hetzelfde pijnstillend effect te hebben. Dit fenomeen is niet toe te schrijven aan tolerantie, maar aan ziekteprogressie (65). De dosis dient progressief te worden afgebouwd bij stoppen om ontweningsverschijnselen met griepachtig beeld te vermijden (62, 65).

Bij neuropathische pijnen zal men beroep doen op *anti-epileptica* of *antidepressiva*. Dit zijn adjuvante middelen die men bij dat type pijn kan toevoegen (figuur 6). *Corticoïden* kunnen ook als adjuvant middel pijnstillend werken (65).

De behandeling moet regelmatig geëvalueerd worden. Bij sedatie en respiratoire depressie moet men nagaan of er sprake is van overdosis, vertraagde afbraak of interactie met andere geneesmiddelen waardoor het effect van de narcotische middelen versterkt wordt (62). Er wordt niet op vraag behandeld, maar een toediening van pijnstilling dient op regelmatige tijdstippen en continu te gebeuren (10). Er wordt rekening gehouden met de toxiciteit en men zoekt naar een evenwicht tussen het positief effect en de nadelen.

Naast de farmacologische benadering hierboven besproken kan men in een aantal patiënten ook verlichting brengen met een aantal andere technieken, zoals chirurgie, radiotherapie, systemische therapie, TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation), fysiotherapie, acupunctuur en/of relaxatietherapie (65). Meerdere technieken kan men combineren alsook de combinatie met farmaca is een aanrader. Zo tracht men het zo aangenaam mogelijk te maken voor de lijdende patiënt.

3.3.4. Sedatie en vermoeidheid

Sedatie is een verantwoorde behandeling als men de symptomen van de patiënt niet onder controle krijgt met de huidige behandelingen en de patiënt en zijn omgeving hiermee instemmen. Men zal met sedatie proberen om het bewustzijnsniveau zodanig te verlagen zodat de

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

patiënt niet meer lijdt onder de symptomen. Zo bestrijdt men ondragelijke situaties. Het medicatieschema voor lichte tot diepe sedatie is te vinden in bijlage 4.

Anemie en elektrolytstoornissen klachten van vermoeidheid geven. Deze moet men proberen aan te pakken indien aanwezig. Ook dehydratatie, gewichtsverlies, bijwerkingen van geneesmiddelen, depressie en slaapproblemen kunnen vermoeidheid als klacht geven. Allen hebben een specifieke aanpak (66). Men gaat de patiënt goed inlichten en informeren over het nemen van voldoende rust en ontspanning samen met een psychosociale ondersteuning. Als de oorzakelijke en symptomatische oplossingen niet werken dan kan men medicamenteus met corticosteroiden of psychostimulantia een effect bekomen.

Vermoeidheid kan in de laatste fase van minder belang zijn. Het zou zelfs wat sederend kunnen werken zodat de patiënt minder last heeft van klachten als pijn en dyspneu (66).

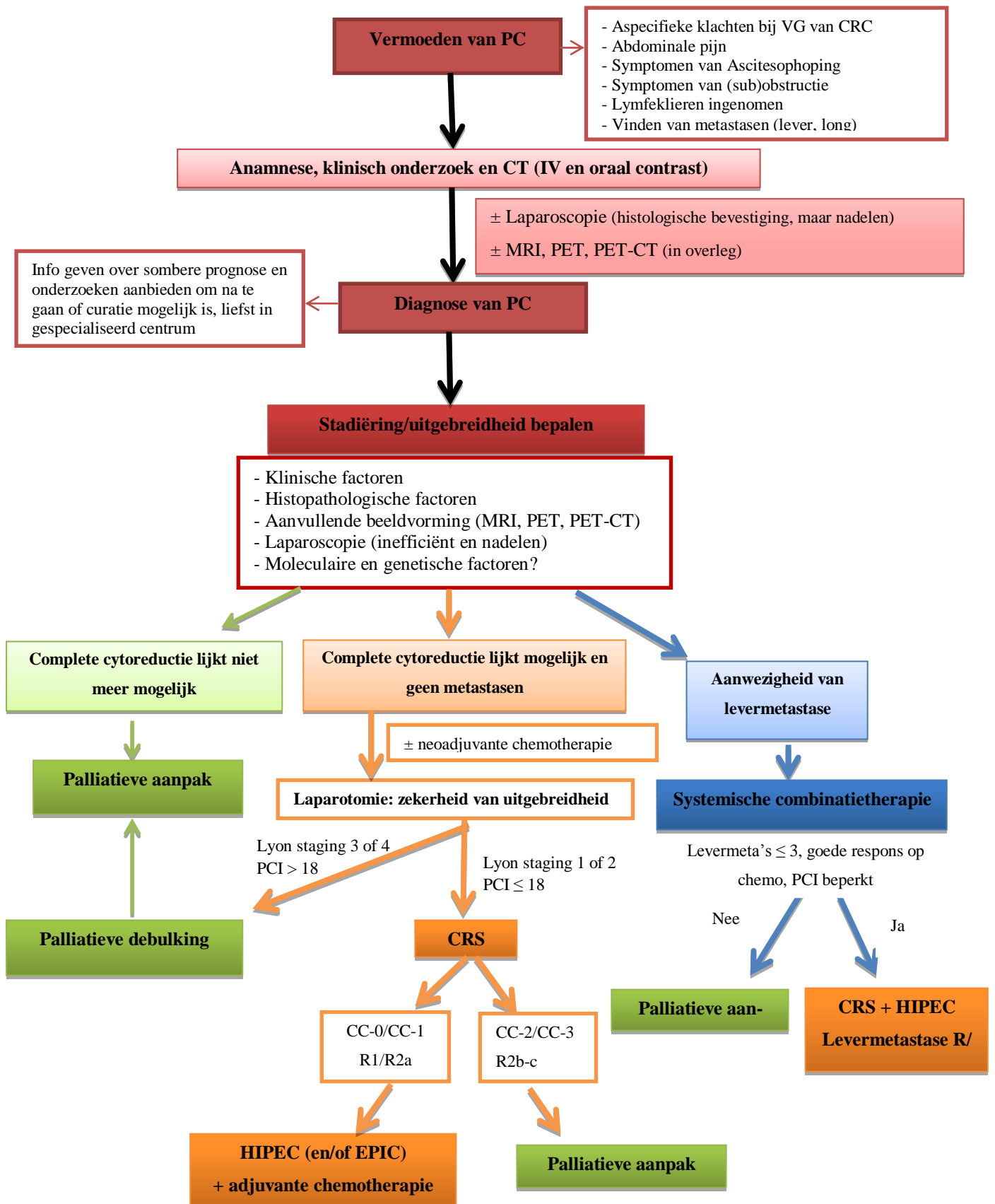
D. Discussie en conclusie

Vroeger stond de vaststelling van een peritoneale inname gelijk aan een palliatief beleid. Er was geen hoop meer voor de patiënt. Uiteindelijk stierf deze meestal aan een darmobstructie na een mediane levensduur van nog slechts 4 – 12 maanden. De behandelende artsen stonden met hun rug tegen de muur. Moedeloos omdat ze niet veel therapeutisch konden doen voor hun patiënt. Zelfs al was deze nog in een goede algemene toestand op het tijdstip van de diagnose. Men kan concluderen dat de behandelingsmogelijkheden en bijgevolg de prognose de laatste jaren aanzienlijke zijn toegenomen. Nu pakt men metastasering vanuit colorectale PC niet louter palliatief aan, maar men kan sommige patiënten een goede prognose beloven of zelfs volledig genezen. Dit doet men door gebruik te maken van een multimodale therapie waarbij men iedere patiënt individueel benadert in een multidisciplinair team.

Voor het slagen van deze behandeling is vooral een goede patiëntselectie belangrijk en moeilijk. De kwantitatieve uitbreiding in de peritoneale holte en de volledigheid van cytoreductie zijn voorspellend en essentieel om de juiste aanpak te kiezen! Een correcte inschatting van de uitgebreidheid met behulp van scoringssystemen is enkel via een exploratieve laparotomie mogelijk op dit moment!

Een behandeling door artsen met ervaring in gespecialiseerde centra is essentieel. Een samenvattend flowchart is te vinden in figuur 7. Bij iedere patiënt moet men nagaan of ze tot de subgroep behoort die kandidaat is voor multimodale aanpak (rode deel in figuur 7). Men heeft een specifieke aanpak voor ogen vooral afhankelijk van de uitgebreidheid van inname. Met uitzondering van enkele goed te behandelen levermetastasen gaat men niet opereren als de tumor verder dan het peritoneum is gemetastaseerd (blauwe deel in figuur 7). In de palliatieve setting bereikt men tegenwoordig ook een beperkte overlevingswinst en gaat men de levenskwaliteit verbeteren aan de hand van bepaalde palliatieve behandelingen.

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak



Figuur 7: De aanpak van PC samengevat in een flowchart met zowel de curatieve als palliatieve aanpak. Rood: gemeenschappelijke weg van vermoeden tot diagnose en stadiëring. Groen: palliatief plan. Oranje: curatief plan voor colorectale PC. Blauw: plan indien colorectale PC in combinatie met levermetastasering

Peritoneale carcinomatosis bij colorectaal carcinoom: curatieve versus palliatieve aanpak

Momenteel baseert men zich voor de curatieve aanpak op observationele studies, fase I en II trials, multicentrische studies, literatuur reviews en één goede fase III gerandomiseerde trial (35). Level I evidentie zal men waarschijnlijk nooit kunnen bereiken voor deze behandeling, maar er is voldoende bewijs zodat men mag besluiten dat dit de gouden standaard kan zijn in de selecte groep waar ze goede cijfers haalt. De behandeling zal waarschijnlijk nog beter blijken als men de selectie kan verbeteren, vandaar ook de nadruk op die selectie. Want het evalueren van de behandeling wordt gebiasd door patiënten die er niet toe behoren. Ze halen de cijfers naar omlaag. Het uitvoeren van een RCT zoals die van Verwaal et al. (35) is ethisch niet meer verantwoord. Men heeft momenteel bewezen dat die multimodale therapie effectiever is dan enkel systemische therapie in die beperkte subgroep, dus men kan geen randomisatie doen naar een controlegroep waar deze behandeling niet gegeven wordt. Vooral het bewijs van het belang van een complete cytoreductie ligt al hard op tafel en kan als standard of care gezien worden. Het is moeilijker om uit te maken wat het effect, de voor- en nadelen van HIPEC zijn. Verder onderzoek om dit te bewijzen volgens de regels van de evidence based medicine is mogelijk volgens Mansfield (67). Hij stelt voor om RCTs te ontwerpen waar men CRS met aanvullend HIPEC en systemische chemotherapie vergelijkt met CRS met enkel systemische chemotherapie als aanvulling. Dit om het effect van de HIPEC eruit te kunnen halen.

De evaluatie van systemische chemotherapie bij PC in de palliatieve aanpak is ook niet evident. De respons op behandeling is moeilijk meetbaar. Beeldvorming is niet sensitief genoeg zoals hoger gezegd en er is geen merker in het bloed gekend die hierbij kan helpen. Een ander probleem is dat de patiënten vaak worden uitgesloten uit RCTs, omdat ze niet voldoen aan de inclusiecriteria (13). Bij het opstellen van studies voor CRS en HIPEC wordt vaak de vergelijking gemaakt met een controle populatie die systemische chemotherapie krijgt als behandeling. Men moet oppassen met het vergelijken en interpreteren van deze studies! Die controlegroep bestaat uit patiënten behorend tot de subgroep die voordeel zouden kunnen hebben bij de multimodale behandeling. Het zijn dus ‘gezondere’ patiënten als men ze vergelijkt met de populatie waar men met systemische chemotherapie in de palliatieve aanpak toedient.

Toekomstperspectieven en aandachtspunten

❖ *Preventieve aanpak mogelijk bij hoog-risico patiënten?*

Het lijkt veelbelovend om preventief de multimodale behandeling toe te passen indien er een hoog risico op de ontwikkeling van metachrone PC is! Zeker omdat de prognose zo sterk afhankelijk is van de uitgebreidheid van de ziekte. Ook is het risico op complicaties als gevolg van de therapie veel kleiner gezien de beperktere inname (zie paragraaf C.2.4) (50). Bij ongeveer de helft van de patiënten met een hoog risico ziet men al een peritoneale inname bij second-look (68, 69). Dit zijn pro-argumenten om een second-look te rechtvaardigen. Na chirurgie van de primaire tumor krijgen ze eerst systemische chemotherapie, en na een zeker herstel zal men preventief een second-look uitvoeren (8, 30). Men moet de keuze momenteel laten berusten op een vermoeden van inname. Er zijn nog geen klinische, biologische of beeldvormingstechnieken die de vroege inname kunnen objectiveren (7). Laparoscopie is minder invasief, maar biedt geen zekerheid (7). Enkel een second-look laparotomie kan het vermoeden objectiveren en dan kan men meteen starten met de CRS en HIPEC behandeling (7, 17, 30, 68, 70). Hiermee krijgt men een 5-jaars overleving van 50 - 90% (69, 70)! Ook indien er geen objectiveerbare inname bij laparotomie te zien is, gaat men toch de HIPEC behandeling uitvoeren (70, 71). Daar in 75% van de gevallen waar men geen PC ziet bij second-look, er alsnog een inname gezien wordt later (70).

Indien men bij operatie voor de primaire tumor vaststelt dat er een hoog-risico of zelfs een aantal kleine letsels van PC aanwezig zijn, zou naast optimale behandeling van de primaire tumor en resectie van die kleine letsels, het toedienen van HIPEC meteen na chirurgie van de primaire tumor een aanzienlijk voordeel kunnen zijn (30, 69, 70). Praktisch gezien is dit vaak niet mogelijk, omdat de HIPEC toediening niet in elk centrum mogelijk is.

De primaire tumor kan zich via verschillende wegen verspreiden zoals eerder gezegd: locoregionaal, lymfatisch en hematogeen. Zo kan locoregionale behandeling met HIPEC effectief zijn, maar dit moet in combinatie met systemische therapie om uitzaaiing en ziekte van vb. lever of long te vermijden of aanwezige microscopische letsels te genezen (70).

De moeilijkste beslissing volgt na resectie van de primaire tumor waarna men moet inschatten wie een hoog risico op peritoneale doorbraak heeft. Dit is niet eenvoudig en men zoekt naar risicofactoren die dit risico kunnen objectiveren (tabel 18). De literatuur is hier nog niet eenduidig over ingesteld en verder onderzoek hiernaar kan waardevol zijn.

Tabel 18: Risicofactoren voor uitbreiding van CRC naar het peritoneum (6, 8, 13, 19, 68, 71, 72)

Risicofactoren	
Colonkanker eerder dan rectaal kanker	Niet-radicale resectie van primaire tumor (R1 of R2)
Rechtse lokalisatie van primaire tumor	Slechte differentiatiegraad of mucineuze differentiatie
T4 stadium	Jongere leeftijd bij diagnose
N1 of N2 stadium	Synchrone ovariële metastasen*
Urgente chirurgie	Perforatie primaire tumor (spontaan of iatrogeen)*
Synchrone* PC letsels*	Tumorkapsel ruptuur

* Volgens Honoré et al. zijn dit de enige factoren die een op evidentie gebaseerd verhoogd risico op PC geven na resectie van primaire tumor (72).

❖ *Respecteer de keuze van de patiënt*

Iedere patiënt is anders, zowel klinisch als psychisch! Een patiënt kan kiezen om die curatieve aanpak niet te ondergaan ook al is hij er een goede kandidaat voor. Als arts heeft men de taak om die keuze te respecteren, ook al is men niet van dezelfde mening. Uiteraard motiveert men hen om de keuze te maken die de beste optie lijkt op medisch vlak. Dit is een aandachtspunt dat niet uit het oog mag verloren worden.

❖ *Profielen bepalen aan de hand van moleculaire en genetische technieken*

Momenteel ziet men een onverklaarde heterogeniteit in de verschillende subgroepen. Sommigen doen het beter dan anderen en reageren beter op de therapie. De voorspelling van prognose en reactie op therapie zou eventueel geoptimaliseerd kunnen worden indien men moleculaire en genetische prognostische variabelen kent. In de toekomst zou men dan de verschillende subgroepen kunnen identificeren aan de hand van moleculaire en genetische profielen en de behandeling richten op die specifieke profielen in combinatie met de reeds gekende prognostische factoren (20).

E. Referenties

1. Stichting Kankerregister. Kanker in België [image on the Internet]. Statistieken; 2010. Beschikbaar via: www.kankerregister.be. Geraadpleegd 11/02/2013
2. De Vos M, Pattyn P, Troisi R. uit Cursus Problemen van digestief stelsel, endocrien stelsel en voeding. Univerisiteit Gent, 2012.
3. Ithemelandu CU, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos K, Levine EA. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Seminars in oncology*. 2011 Aug;38(4):568-75.
4. Ceelen WP. Peritoneale Carcinomatose [pamphlet]. Surgical oncology, University Hospital Ghent, Belgium: Ceelen WP; 2007.
5. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2002 Dec;89(12):1545-50.
6. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2012 May;99(5):699-705.
7. Elias D, Quenet F, Goere D. Current status and future directions in the treatment of peritoneal dissemination from colorectal carcinoma. *Surgical oncology clinics of North America*. 2012 Oct;21(4):611-23.
8. Piso P, Arnold D. Multimodal Treatment Approaches for Peritoneal Carcinosis in Colorectal Cancer. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011 Nov 25;108(47):802-U20.
9. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin - Incidence and current treatment strategies. *Annals of Surgery*. 2006 Feb;243(2):212-22.
10. Denis B, Elias D. Prise en charge symptomatique de la carcinose péritonéale. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*. 2004;28:D17-D25.
11. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies - Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000 Jan;88(2):358-63.
12. Sommariva A, Pilati P, Rossi CR. Cyto-reductive Surgery combined with Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: Current treatment and results. *Cancer Treatment Reviews*. 2012 Jun;38(4):258-68.
13. Klaver YL, Lemmens VE, Nienhuijs SW, Luyer MD, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence, prognosis and treatment options. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012 Oct 21;18(39):5489-94.
14. Ceelen WP. Maligne Ascites en Peritoneale Carcinomatosis [pamphlet]. Gastro-Intestinale heelkunde, UZ Gent, België: Ceelen WP; 2010.
15. Lee IK, Kim DH, Gorden DL, Lee YS, Sung NY, Park G-S, et al. Prognostic Value of CEA and CA 19-9 Tumor Markers Combined with Cytology from Peritoneal Fluid in Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2009 Apr;16(4):861-70.
16. Pfannenbergh C, Schwenzer NF, Bruecher BL. State-of-the-Art Imaging of Peritoneal Carcinomatosis. *Rofo-Fortschr Gebiet Rontgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. 2012 Mar;184(3):205-13.
17. Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Gonzalez-Bayon L. Indications and Patient Selection for Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Journal of surgical oncology*. 2009 Sep 15;100(4):287-92.
18. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Ejso*. 2006 Aug;32(6):597-601.

19. Yan TD, Sim J, Morris DL. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Jun;14(6):1807-17.
20. Cercek A, Saltz L. Factors dictating outcomes in patients with colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis: selection, resection, or convection? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Jan 20;30(3):226-8.
21. Elias D, Souadka A, Fayard F, Mauguen A, Dumont F, Honore C, et al. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012 Jun;38(6):503-8.
22. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Aug 15;22(16):3284-92.
23. Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the Peritoneal Surface Disease Severity Score on Survival in Patients with Colorectal Cancer Peritoneal Carcinomatosis Undergoing Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2010 May;17(5):1330-6.
24. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: A consensus statement. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Jan;14(1):128-33.
25. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenu J, Panteix G, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2000 Jun;88(11):2512-9.
26. Glehen J, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *British Journal of Surgery*. 2004 Jun;91(6):747-54.
27. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1999 May;43:S15-S25.
28. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2001 Jul;92(1):71-6.
29. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J-M, Mansvelt B, et al. Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jan 1;28(1):63-8.
30. Sugarbaker PH. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Perioperative Chemotherapy for Selected Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer: A New Standard of Care or an Experimental Approach? *Gastroenterology Research and Practice*. 2012 2012.
31. Verwaal VJ, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy. *Journal of surgical oncology*. 2008 Sep 15;98(4):220-3.
32. Hompes D, Boot H, Van Tinteren H, Verwaal V. Unresectable Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Single Center Experience. *Journal of surgical oncology*. 2011 Sep 1;104(3):269-73.

33. Chua TC, Morris DL, Saxena A, Esquivel J, Liauw W, Doerfer J, et al. Influence of Modern Systemic Therapies as Adjunct to Cytoreduction and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Patients With Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: A Multicenter Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2011 Jun;18(6):1560-7.
34. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer treatment and research*. 1996;82:359-74.
35. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Oct 15;21(20):3737-43.
36. Yan TD, Chu F, Links M, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Ejso*. 2006 Dec;32(10):1119-24.
37. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2005 Jan;12(1):65-71.
38. Koh J-L, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of Preoperative Computed Tomography in Estimating Peritoneal Cancer Index in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology*. 2009 Feb;16(2):327-33.
39. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Torres Melero J, Levine EA, Gutman M, et al. Accuracy and Clinical Relevance of Computed Tomography Scan Interpretation of Peritoneal Cancer Index in Colorectal Cancer Peritoneal Carcinomatosis: A Multi-Institutional Study. *Journal of surgical oncology*. 2010 Nov 1;102(6):565-70.
40. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Ejso*. 2006 Aug;32(6):632-6.
41. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Aug 20;24(24):4011-9.
42. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ, III. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion Versus Systemic Chemotherapy Alone for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3756-62.
43. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward Curative Treatment of Peritoneal Carcinomatosis From Nonovarian Origin by Cytoreductive Surgery Combined With Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy A Multi-Institutional Study of 1290 Patients. *Cancer*. 2010 Dec;116(24):5608-18.
44. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytoreductive Surgery with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Annals of Surgical Oncology*. 2009 Aug;16(8):2152-65.
45. Elias D, Glehen O, Pocard M, Quenet F, Goere D, Arvieux C, et al. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg*. 2010 May;251(5):896-901.
46. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2008 Sep;15(9):2426-32.

47. Gonzalez-Moreno S, Gonzalez-Bayon L, Ortega-Perez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: methodology and safety considerations. *Surgical oncology clinics of North America*. 2012 Oct;21(4):543-57.
48. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Nomenclature and modalities of perfusion. *Journal of surgical oncology*. 2008 Sep;98(4):242-6.
49. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Intraoperative hyperthermic versus postoperative normothermic intraperitoneal chemotherapy for colonic peritoneal carcinomatosis: a case-control study. *Annals of Oncology*. 2012 Mar;23(3):647-+.
50. Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, Balestra MR, Laterza B, Deraco M. Identification of a Subgroup of Patients at Highest Risk for Complications After Surgical Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of Surgery*. 2012 Aug;256(2):334-41.
51. Passot G, Vaudoyer D, Cotte E, You B, Isaac S, Gilly FN, et al. Progression Following Neoadjuvant Systemic Chemotherapy May Not Be a Contraindication to a Curative Approach for Colorectal Carcinomatosis. *Annals of Surgery*. 2012 Jul;256(1):125-9.
52. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Still be Regarded as a Highly Morbid Procedure? A Systematic Review of Morbidity and Mortality. *Annals of Surgery*. 2009 Jun;249(6):900-7.
53. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*. 2009 Jan 8;7.
54. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: Morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Annals of Surgical Oncology*. 2003 Oct;10(8):863-9.
55. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Annals of Oncology*. 2004 Oct;15(10):1558-65.
56. Gertsch P. A historical perspective on colorectal liver metastases and peritoneal carcinomatosis: similar results, different treatments. *Surgical oncology clinics of North America*. 2003 Jul;12(3):531-41.
57. Shen P, Thai K, Stewart JH, Howerton R, Loggie BW, Russell GB, et al. Peritoneal Surface Disease from Colorectal Cancer: Comparison with the Hepatic Metastases Surgical Paradigm in Optimally Resected Patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2008 Dec;15(12):3422-32.
58. Gonschior A, Gilet H, Heiss MM, Hennig M, Moehler M, Schmalfeldt B, et al. Quality of Life in Patients With Malignant Ascites and Ascites Symptoms After Treatment With Catumaxomab: Results From a Multicenter Phase II/III Study Comparing Paracentesis Plus Catumaxomab With Paracentesis Alone. *European Journal of Cancer*. 2011 Sep;47:S223-S.
59. Salek MS, Deger M, Wimberger P, Gilet H, Parsons SL. Quality of Life in Patients With Malignant Ascites After Treatment With Catumaxomab: a Multicenter Phase II/III Study Comparing Paracentesis Plus Catumaxomab With Paracentesis Alone. *Value in Health*. 2012 Nov;15(7):A430-A1.
60. Frampton JE. Catumaxomab In Malignant Ascites. *Drugs*. 2012;72(10):1399-410.
61. Clement P, De Pril M. Maligne obstructie in de palliatieve zorg - een richtlijn. Juni 2012. Toegankelijk via www.pallialine.be

62. Vermeersch B, Christiaens T, De Loof G, Maloteaux JM. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Beschikbaar via: www.bcfi.be. Geraadpleegd 11/02/2013
63. Mariani P, Blumberg J, Landau A, Lebrun-Jezekova D, Botton E, Beatrix O, et al. Symptomatic Treatment With Lanreotide Microparticles in Inoperable Bowel Obstruction Resulting From Peritoneal Carcinomatosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Dec;30(35):4337-43.
64. Chauvenet L, Mariani P, Blumberg J. Efficacy of Lanreotide 30 mg as Symptomatic Treatment in Patients With Inoperable Bowel Obstruction Due to Peritoneal Carcinomatosis - a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *European Journal of Cancer*. 2011 Sep;47:S223-S.
65. Fallon M, Hanks G, Cherny N. ABC of palliative care - Principles of control of cancer pain. *British Medical Journal*. 2006 Apr;332(7548):1022-4.
66. Demey W, Huysmans G. Vermoeidheid bij kanker in de palliatieve fase - een richtlijn. Oktober 2010. Beschikbaar via: www.pallialine.be
67. Mansfield PF. Management of peritoneal carcinomatosis: Is an answer at hand? *Annals of Surgical Oncology*. 2003 Oct;10(8):827-8.
68. Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D, Boige V, Malka D, Kohneh-Shahri N, et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of Surgery*. 2008 Mar;247(3):445-50.
69. Sugarbaker PH. Early intervention for treatment and prevention of colorectal carcinomatosis: a plan for individualized care. *Surgical oncology clinics of North America*. 2012 Oct;21(4):689-703.
70. Elias D, Honore C, Dumont F, Ducreux M, Boige V, Malka D, et al. Results of Systematic Second-look Surgery Plus HIPEC in Asymptomatic Patients Presenting a High Risk of Developing Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgery*. 2011 Aug;254(2):289-93. PubMed PMID: WOS:000292908700016.
71. Hompes D, Tiek J, Wolthuis A, Fieuws S, Penninckx F, Van Cutsem E, et al. HIPEC in T4a colon cancer: a defensible treatment to improve oncologic outcome? *Annals of Oncology*. 2012 Dec;23(12):3123-9.
72. Honore C, Goere D, Souadka A, Dumont F, Elias D. Definition of Patients Presenting a High Risk of Developing Peritoneal Carcinomatosis After Curative Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2012 Oct 23.
73. Broeckaert B, Mullie A, Gielen J, Desmet M, Declerck D, Vanden Berghe P, et al. Richtlijn Palliatieve Sedatie; 2012. Beschikbaar via: www.pallialine.be.
74. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

F. Bijlagen

Bijlage 1: ECOG Performance Status (74)

ECOG PERFORMANCE STATUS*

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* As published in Am. J. Clin. Oncol.:

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin

The ECOG Performance Status is in the public domain therefore available for public use. To duplicate the scale, please cite the reference above and credit the Eastern Cooperative Oncology Chair.

Bijlage 2: Voor en nadelen van de huidige onderzoekstechnieken bij colorectale PC (19)

Modality	Advantage	Disadvantage
Contrast-enhanced multislice CT	<ul style="list-style-type: none"> • Superior spatial resolution • Shorter imaging times • Less movement artifacts • Readily available • Clinical familiarity 	<ul style="list-style-type: none"> • Low sensitivity for small tumors • Low sensitivity with mesenteric deposits • Lower contrast resolution
MRI	<ul style="list-style-type: none"> • Superior contrast resolution • Multiple imaging types • Manipulation of signal intensities 	<ul style="list-style-type: none"> • Low sensitivity for small tumors • Longer imaging times • Movement artifacts • Lower spatial resolution
PET or PET/CTs*	<ul style="list-style-type: none"> • Functional activity • Higher sensitivity • Detection of occult metastases • Anatomical localization* 	<ul style="list-style-type: none"> • Low sensitivity for small tumors • Lower specificity • Increased cost • Limited availability • Mismatched fusion*
Laparoscopy	<ul style="list-style-type: none"> • Direct visualization • High sensitivity for small tumors • Supplement to imaging • Biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> • Relatively more invasive • Technical difficulty with adhesions • Failure to assess retroperitoneal space • Risk of port track seeding • Increased cost

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.

*PET/CT.

Bijlage 3: medicatieschema maligne darmobstructie (61)

Geneesmiddel/ Toedieningsvormen	Werkingsmechanisme	Dosering	Bijzonderheden
Morfinehydrochloride ampulles, suppo, -MS Contin [®] , tablet slow release - MS Direct [®] snelwerkend	Verdovende medicatie, pijnstillend effect	-10 -40mg/ml -Tabletten: 2 dd 10,30, 60, 100mg – 10mg (bolus 1/6 van totale dagdosis)	Belangrijkste bijwerking: obstipatie, soms misselijkheid
- Oxycontin tablet [®] Oxycodone SR trage vrijstelling () (Oxynorm instant [®] smelttablet)Oxycodone IR snelle vrijstelling	Verdovende medicatie, pijnstillend effect	-SR: 10, 30, 60, 100 en 200 mg -IR: 5, 10, 20 mg (bolus 1/6 van totale dagdosis)	-Belangrijkste bijwerking: obstipatie, soms misselijkheid - Specifieke terugbetaling, zie attest (niet voor Oxynorm instant [®])
Targinact [®] <u>oxycodone</u> hydrochloride / <u>naloxone</u> hydrochloride	Verdovende medicatie, pijnstillend effect met effect tegen obstipatie	10mg/5mg 20mg/10mg	Specifieke terugbetaling, zie attest
Relistor [®] methylnaltrexon injectie s.c.	Laxeermiddel voor opioïd-geïnduceerde obstipatie	8-12 mg	Enkel bij obstipatie door opioïden, niet bij volledige obstructie -Cave darmperforatie
Primperan [®] Metoclopramide Tablet, suspensie suppo injectie	Dopamineantagonist (centraal + perifeer) Zwakke serotonine antagonist 5HT4-agonist (bevordert maagontlediging)	3-4 dd 10-20 mg p.o. of 20-40 mg supp. 40-100 mg/24u s.c. of i.v. Dosering p.o. : rectaal : s.c./i.v. = 1 : 2	Niet geven bij ileus Extrapiramidale bijwerkingen, acathisie, sufheid
Litican [®] alizapride Tablet, ampulles	Dopamineantagonist (centraal + perifeer)	Tabl.: 3 dd 25–100 mg tot 300 mg/dag Amp.: 50–100 mg langzaam s.c.of i.v.,	Niet geven bij ileus Extrapiramidale bijwerkingen, acathisie, sufheid
Motilium [®] Domperidon Tablet, Suspensie, Zetpil	Dopamineantagonist (centraal + perifeer) (bevordert maagontlediging)	3-4 dd 10 mg p.o 3-4 dd 60 mg suppo	Alternatief voor metoclopramide bij extrapiramidale bijwerkingen of sufheid. Niet geven bij ileus

Haldol® Haloperidol Tablet, druppels, Injectie	Dopamine-2-antagonist (centraal)	2 dd 1-2 mg p.o. 2.5-10 mg/24 hr s.c. of i.v. Dosering p.o.: s.c./i.v. = 2 : 1	Als tablet of druppelvloeistof (buccaal) O.a. bij misselijkheid t.g.v. opioïden
Medrol® Methylprednisolone	Vermindering oedeem rondom tumor/ metastasen	1 dd 40-125 mg i.m. 32 mg p.o. 's morgens	Begin ged. 1-3 dd met stootdosis
Aacidexam® Dexamethason Tablet, injectie	Vermindering oedeem rondom tumor/ metastasen	1 dd 5-10 mg p.o., s.c. of i.v. Dosering p.o. = s.c./i.v.	Begin 1-3 dd met stootdosis, bijv 10- 15mg SC, en probeer dan af te bouwen
Buscopan® butylhyoscine bromide Injectie	Anticholinergicum	60-120 mg/24 u s.c. of i.v.	Bij ileus Droge mond, visusstoorissen, urineretentie, ver- wardheid Niet combineren met prokinetica
Sandostatine® Octreotide Injectie	Antisecretoir middel	3 dd 100-300 microgr of 300-900 microgr/24 h s.c. of i.v.	Bij ileus; bij patienten met levensexpectantie > 2 weken LAR 30 mg overwegen
Somatuline® Lanreotide PR Injectie	Antisecretoir middel	30 – 120 mg i.m. 1x per 2 weken	Bij ileus

Bijlage 4: medicatieschema palliatieve sedatie (73)

	Middel	Inductie (bolus)	Onderhoudsdosering (spuitaandrijver)	
<p><i>Trap 1</i></p> <p><i>Lichte en diepe palliatieve sedatie</i></p>	<p>Midazolam (Dormicum®)</p>	<p>Bij start lichte palliatieve sedatie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2,5 mg SC - 1,25 mg IV <p>Bij start diepe palliatieve sedatie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 tot 10mg SC - 2,5 tot 5mg IV <p>Bij onvoldoende effect na ½ u (SC) of 5 min. (IV) de helft van de startdosis toevoegen</p> <p>Niet zelden is het aangewezen om tijdens de eerste uren van de palliatieve sedatie nog 2 à 3 extra bolussen te geven (ook al wordt de onderhoudsdosering nadien niet verhoogd).</p>	<p>Na start palliatieve sedatie (met startbolus), per uur de helft van de totale (!) startdosis als onderhoudsdosering. Deze totale startdosis omvat de dosis gegeven tijdens de eerste twee uur (SC) of het eerste half uur (IV).</p> <p>Onderhoudsdosering lichte palliatieve sedatie doorgaans 30mg/d IV of 60 mg/d SC; onderhoudsdosering diepe palliatieve sedatie 60 tot 240 mg/d.</p> <p><i>Een voorbeeld (lichte palliatieve sedatie): bij een startdosis van 2,5 mg SC waaraan 2 x 1,25 mg werd toegevoegd om voldoende effect te bereiken is de totale startbolus 5 mg. Bij deze totale startbolus hoort een onderhoudsdosering van 2,5 mg per uur of dus 60 mg/d (SC).</i></p>	
		Bij aanpassing van de dosering:		
				<p>Verhogingsinductie: bij elke verhoging moet ook een bolus gegeven worden. Deze bedraagt de helft van de totale startdosis.</p>
<p><i>Trap 2 (steeds in combinatie met Midazolam!)</i></p> <p><i>Enkel diepe palliatieve sedatie</i></p>	<p>Clotiapine (Etumine®)</p>	<p>20 mg SC of IV</p>	<p>40 tot 160 mg/d</p>	
	<p>Levomepromazine (Nozinan®)</p>	<p>25 mg SC of IV</p>	<p>25 tot 200 mg/d</p>	
<p><i>Trap 3</i></p> <p><i>Enkel diepe palliatieve sedatie</i></p>	<p>Anesthetica</p>	<p>In overleg met anesthesist</p>		

