



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improving the management of colorectal neoplasms in clinical practice

Leicher, L.W.

Citation

Leicher, L. W. (2023, February 2). *Improving the management of colorectal neoplasms in clinical practice*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3514669>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3514669>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



CHAPTER

11

VERBETEREN VAN DE BEHANDELING VAN DIKKE DARMPOLIEPEN EN DIKKE DARMKANKER IN DE DAGELIJKSE KLINISCHE PRAKTIJK

In het eerste deel van dit proefschrift ligt de focus op het opsporen en de behandeling van erfelijke dikke darmkanker.

In ongeveer 15% van de patiënten met dikke darmkanker spelen erfelijke en omgevingsfactoren een belangrijke rol. Het Lynch syndroom (LS) is verantwoordelijk voor 3 tot 5% hiervan. In de overige gevallen spelen familiale dikke darmkanker (FCC) en andere poliepsyndromen een rol. Het opsporen van personen met risico op LS, FCC of andere poliepsyndromen is belangrijk omdat preventieve maatregelen of onderzoeken de uitkomst van dikke darmkanker kunnen verbeteren of zelfs het ontstaan van dikke darmkanker kunnen voorkomen.

HOOFDSTUK 2 gaat over een onderzoek in twee grote ziekenhuizen in Nederland uitgevoerd. Doel was het aantal personen te analyseren dat voldeed aan de criteria voor familiale of erfelijke dikke darmkanker. Ook werd onderzocht hoeveel patiënten, die waren opgespoord via het bevolkingsonderzoek dikke darmkanker, verdere genetische analyse nodig hadden op basis van de uitkomst van het darmonderzoek.

In 18,3% van de personen die een darmonderzoek ondergingen naar aanleiding van een positieve screeningstest in het bevolkingsonderzoek (BVO DDKS), was er sprake van een positieve familiegeschiedenis voor dikke darmkanker. In totaal werd 5,3% van de deelnemers doorverwezen naar een klinisch geneticus voor verder onderzoek. Bij 3% van de deelnemers werden familieleden verwezen voor een screenend dikke darmonderzoek wegens een verhoogd risico op dikke darmkanker.

Het verkrijgen van een uitgebreide familiegeschiedenis van deelnemers met een positieve test in het BVO DDKS verhoogt de opsporing en identificatie van families met verhoogd risico op erfelijke dikke darmkanker.

Door het opsporen van deelnemers met een positieve familiegeschiedenis, wordt het mogelijk om de zorg voor deze patiënten en hun naasten te verbeteren. Het is daarom essentieel om de familiegeschiedenis uit te vragen en te documenteren tijdens de intake voor het darmonderzoek. In het huidige tijdperk van het elektronisch patiëntendossier zou het geen probleem moeten zijn om dit een standaard onderdeel van het dossier te maken.

In **HOOFDSTUK 3** laten we de resultaten zien van een onderzoek in meerdere Nederlandse ziekenhuizen naar de toegevoegde waarde van het testen naar het verlies van bepaalde eiwitten (mismatch repair deficiëntie) in de dikke darmtumor. Mismatch repair is een normaal proces dat fouten die gemaakt worden bij het kopiëren van het DNA in een cel als deze zich deelt, opspoorst en herstelt. Een mismatch repair deficiëntie (dMMR) is aanwezig in meer dan 95% van de met Lynch-syndroom (LS) geassocieerde dikke darmkanker en in 15% van de sporadisch voorkomende dikke darmkanker. Lynch syndroom is een genetische afwijking die een verhoogd risico geeft op het ontwikkelen van onder andere dikke darmkanker. In deze studie is onderzocht of testen op verlies van deze eiwitten in de dikke darmtumor leidt tot (1) het opsporen van patiënten met het Lynch syndroom, (2) een wijziging van de chirurgische behandeling en (3) een wijziging van chemotherapeutisch middel bij patiënten met dikke darmkanker waarbij sprake is van dMMR.

Bij 24 van 225 patiënten (11%) met dikke darmkanker was sprake van een MMR-deficiënte dikke darmkanker. Van deze patiënten werden 18 (75%) verwezen naar een klinisch geneticus voor aanvullend DNA-onderzoek en bij 9 (37%) werd er daadwerkelijk een afwijking in het DNA gevonden. Eén (4%) van de 24 patiënten onderging een vrijwel volledige dikke darmverwijdering (subtotale colectomie). Het chemotherapiebeleid werd aangepast bij 7 (35%) van de 20 patiënten met een dMMR dikke darmkanker die een indicatie hadden voor chemotherapie.

Met de analyse van MMR-status werden weinig patiënten gediagnosticeerd met het Lynch syndroom, 25% van de patiënten werd echter ten onrechte niet verwezen voor genetisch onderzoek. De invloed van analyse naar dMMR lijkt meer invloed te hebben op de keuze van chemotherapie dan op keuze voor het type operatie.

De MMR-status van dikke darmkanker wordt steeds belangrijker voor de behandeling met chemotherapie en immunotherapie, wat steeds vaker gegeven wordt. Uit onderzoek blijkt dat dMMR dikke darmkanker niet goed reageert op een bepaalde vorm van chemotherapie die vaak gegeven wordt voor dikke darmkanker. Daarnaast laat recent onderzoek van Chalabi en collegae juist zien dat dMMR dikke darmkanker een goede respons lijken te hebben op immunotherapie. Er werd een volledige respons gezien in 57% van de patiënten met dMMR dikke darmkanker die werden behandeld met 2 verschillende immunotherapieën.¹ Ander onderzoek liet goede resultaten zien van immunotherapie bij uitgezaaide dMMR dikke darmkanker.² Deze onderzoeken zijn veelbelovende ontwikkelingen in het personaliseren van de behandeling van dikke darmkanker.

Om de behandeling van dikke darmkanker te personaliseren en daarmee te optimaliseren, zijn wij van mening dat onderzoek naar dMMR van dikke darmkanker

essentieel is. Wij raden aan om alle patiënten met dikke darmkanker jonger dan 70 jaar, en patiënten ouder dan 70 jaar waarbij een indicatie voor chemo- of immunotherapie kan bestaan, te screenen op dMMR.

In **HOOFDSTUK 4** komen de resultaten van een onderzoek aan bod dat is uitgevoerd bij patiënten met het Lynch syndroom (LS). We hebben de frequentie van onderzoek naar de maagbacterie *Helicobacter pylori* onder LS-patiënten geanalyseerd en gekeken of de infectie met de maagbacterie vaker voorkomt in LS-families met bewezen maagkanker. Het Lynch syndroom geeft naast een verhoogd risico op dikke darmkanker, een verhoogd risico op het ontwikkelen van maagkanker ten opzichte van mensen die geen genetische afwijking hebben. Daarnaast is het bekend dat een infectie met de maagbacterie *Helicobacter pylori* een rol speelt in het ontstaan van maagkanker bij de normale populatie. Daarom lijkt het belangrijk om patiënten met een verhoogd risico te screenen op een infectie met *Helicobacter pylori*.

Van de 443 LS-patiënten werden 206 (46%) getest op *Helicobacter pylori*. Hiervan bleken 42 patiënten (20%) de maagbacterie bij zich te dragen. In 2010 is in de richtlijn vastgesteld dat er getest moet worden op de maagbacterie bij patiënten met het Lynch syndroom. Van de patiënten die vóór 2010 als LS-patiënt werden gediagnosticeerd, werd 37% getest op maagbacterie. Na 2010 is dit percentage gestegen tot 68%. Van 356 LS-patiënten waarvan de familiegeschiedenis bekend was, hadden 25 LS-patiënten ten minste één eerstegraads familielid met maagkanker. Zeven LS-patiënten hadden meer dan één eerstegraads familielid met maagkanker. Het percentage van een infectie met *Helicobacter pylori* bij LS-patiënten met een eerstegraads familielid was 20%.

Dit onderzoek laat zien dat sinds de invoering van de richtlijn in 2010 de aanbeveling om te testen op een infectie met de maagbacterie *Helicobacter pylori* vaker wordt gevolgd. Een infectie met de maagbacterie komt even vaak voor bij LS-patiënten als bij de algemene bevolking. LS-patiënten met een eerstegraads familielid met maagkanker hadden niet vaker een infectie met de maagbacterie.

Wat de precieze waarde is van het testen bij LS-patiënten op een infectie met *Helicobacter pylori* is niet geheel duidelijk. Aangezien de maagbacterie een bekende risicofactor is voor de ontwikkeling van maagkanker in de algemene bevolking en LS-patiënten al een verhoogd risico hebben op maagkanker, raden we desondanks aan om het testen op een infectie met *Helicobacter pylori* in deze risicogroep voort te zetten.

In het tweede deel van dit proefschrift ligt de focus op de behandeling van vroeg stadium dikke darmkanker.

De invoering van het bevolkingsonderzoek dikke darmkanker (BVO DDKS) in 2014 heeft gezorgd voor een toegenomen aantal gevonden dikke darmpoliepen, welke normaal gesproken verwijderd worden tijdens het darmonderzoek (endoscopische verwijdering) door de maag-darm-leverarts (MDL-arts). In sommige gevallen heeft een chirurgische verwijdering (operatie) de voorkeur, bijvoorbeeld als de grootte of plaats van de dikke darmpoliep een endoscopische verwijdering technisch lastig of onmogelijk maakt, of als er sprake is van een verdenking op een vroeg stadium dikke darmkanker (T1 dikke darmkanker). Een toenemend aantal patiënten wordt behandeld met orgaansparende operaties (minimaal invasieve operatie) om zoveel mogelijk van de dikke darm te sparen. Dit geeft minder nadelige effecten voor de patiënt ten opzichte van een uitgebreidere dikkedarmoperatie. Om zoveel mogelijk dikke darm te sparen tijdens de operatie hebben we in 2015 in de Isala in Zwolle een aangepaste chirurgische operatietechniek geïntroduceerd (LEAWR of ook wel CAL-WR) voor endoscopisch niet te verwijderen dikke darmpoliepen.

In **HOOFDSTUK 5** is gekeken in welke mate het aantal verwijzingen voor een chirurgische verwijdering van dikke darmpoliepen is gestegen na de invoering van het bevolkingsonderzoek naar dikke darmkanker (BVO DDKS) in 2014. Daarnaast is het type operatie geanalyseerd. De patiënten die zijn onderzocht ondergingen een operatie voor dikke darmpoliepen tussen januari 2012 en december 2017. Als er sprake was van bewezen dikke darmkanker voorafgaand aan de operatie kon de patiënt niet worden meegenomen in het onderzoek.

In totaal werden 164 patiënten geïnccludeerd in het onderzoek. Er werd een duidelijke jaarlijkse toename gezien van het aantal verwijzingen voor een chirurgische behandeling van dikke darmpoliepen, waarbij er in 2012 slechts 18 patiënten werden verwezen. In 2017 ondergingen 36 patiënten een dikkedarmoperatie om een dikke darmpoliep te verwijderen. Vóór de invoering van het BVO DDKS werd bij de chirurgische verwijdering van een dikke darmpoliep, een groter stuk dikke darm verwijderd (segmentresectie). Echter, na invoering in 2014 ging het in bijna 60% van de operaties om minder invasieve orgaansparende ingrepen, waarbij er zo min mogelijk gezond dikke darmweefsel werd verwijderd. Complicaties bij orgaansparende ingrepen traden in 16% van de gevallen op, vergeleken met 44% bij segmentresecties van de dikke darm.

Samenvattend, is er sprake van een verdubbeling van het aantal verwijzingen voor een chirurgische behandeling van dikke darmpoliepen na de invoering van het BVO DDKS. Daarentegen was er een duidelijke verschuiving naar meer orgaansparende chirurgische behandeltechnieken. Vanwege het lagere complicatierisico van orgaansparende technieken, zijn deze ingrepen een aantrekkelijke optie wanneer de poliep tijdens het inwendige darmonderzoek niet kan worden verwijderd door de MDL-arts.

In **HOOFDSTUK 6** worden de eerste resultaten getoond van een aangepaste chirurgische techniek om dikke darmpoliepen te verwijderen. Deze chirurgische techniek is in de Isala in 2015 als aanpassing op een langer bestaande techniek ontwikkeld. Door het plaatsen van een hechting door de darmwand nabij de poliep, kan de chirurg de poliep van de darm weg trekken en daarmee het stuk darm wat wordt verwijderd beperken. Daarnaast hoeft er geen nieuwe verbinding gemaakt te worden tussen twee stukken dikke darm die overblijven na een uitgebreidere verwijdering. Bij deze gecombineerde ingreep werken chirurg en MDL-arts nauw samen. De chirurg begint met het vrijmaken van het stuk dikke darm waar de poliep zich bevindt, waarna de MDL-arts via inwendig darmonderzoek (endoscopie) op zoek gaat naar de precieze locatie van de poliep. Op aanwijzing van de MDL-arts kan de chirurg onder camerazicht een hechting plaatsen bij de poliep. Vervolgens trekt de chirurg met de hechting de poliep van de darm, en kan hij met een nietapparaat de poliep omsluiten en verwijderen. De verwijdering vindt ook onder camerazicht vanuit de dikke darm plaats om de accuratesse en de doorgankelijkheid van de darm te waarborgen. Na het verwijderen van de poliep controleren de chirurg en de MDL-arts de buiten- en binnenzijde van de darm op bloeding en lekkage.

Acht patiënten werden in de eerste serie behandeld met deze aangepaste techniek (LEAWR of ook wel CAL-WR). De belangrijkste indicaties waren de grootte en de moeilijke locatie van de poliep. De gemiddelde operatieduur was 132 minuten en er waren geen complicaties. Vijf patiënten werden de dag na de operatie ontslagen en drie patiënten werden gedurende 2 dagen opgenomen, waarbij geen complicaties optraden.

In deze pilotstudie hebben we vastgesteld dat LEAWR/CAL-WR een goede techniek is voor relatief eenvoudige chirurgische verwijdering van poliepen en achtergebleven poliepweefsel in littekens die niet toegankelijk zijn voor endoscopische verwijdering door de MDL-arts.

Door het gebruik van de hechting die naast de poliep geplaatst wordt, kan het nietinstrument dat gebruikt wordt gemakkelijker worden geplaatst, zelfs op minder

toegankelijke plekken van de dikke darm. Vanwege deze bemoedigende resultaten hebben wij, in samenwerking met de Nederlandse T1 colorectale werkgroep, een groot Nederlands onderzoek in meerdere ziekenhuizen gestart om deze techniek in de bredere klinische praktijk te onderzoeken.

In **HOOFDSTUK 7** worden de resultaten beschreven van de nationale studie die is opgezet naar aanleiding van de aangepaste LEAWR/CAL-WR die is beschreven in **HOOFDSTUK 6**. Het onderzoek is uitgevoerd tussen januari 2017 en december 2019 in 13 ziekenhuizen in Nederland. De doelen van het onderzoek waren het beoordelen van (1) de korte termijn veiligheid en effectiviteit (volledige verwijdering van de poliep) van onze aangepaste LEAWR/CAL-WR en (2) beoordelen of deze nieuwe techniek de uitgebreidere darmoperatie kan vervangen in de toekomst. De techniek werd uitgevoerd zoals beschreven in **HOOFDSTUK 6**. Patiënten konden deelnemen als er sprake was van één van de volgende indicaties: 1. dikke darmpoliepen die door de MDL-arts niet verwijderd konden worden; 2. overgebleven polypeus weefsel na endoscopische verwijdering; of 3. een vroeg stadium van dikke darmkanker welke geen ongunstige kenmerken liet zien.

Er werden 138 patiënten aangemeld voor mogelijke deelname aan het onderzoek, waarvan na beoordeling door een expert panel van MDL-artsen en pathologen uiteindelijk 118 patiënten werden meegenomen in de analyse. De belangrijkste indicatie voor de ingreep was een endoscopisch niet te verwijderen dikke darmpoliep (56%). In 110 patiënten (93%) was de ingreep technisch succesvol. Bij poliepen gelokaliseerd in het coecum (begin van de dikke darm) was het succespercentage zelfs 96%. In 54% van de geslaagde CAL-WR was er sprake van ingroei van de poliep in de appendix (blindedarm). Bij 6% van de patiënten die een CAL-WR ondergingen traden complicaties op. Deze waren mild-gering van ernst en van re-interventie of overlijden was geen sprake. De effectiviteit van de CAL-WR, uitgedrukt als een radicale (totale) verwijdering van de afwijking, was 91%. Bij 12 patiënten (11%) was er op basis van de pathologie van de verwijderde dikke darmpoliep een aanvullende oncologische darmoperatie nodig. Bij een controle darmonderzoek 6 maanden na de ingreep werd bij 4 patiënten (5%) toch restweefsel gezien op de plek van het litteken van de CAL-WR.

Concluderend, is de CAL-WR een effectieve, minimaal invasieve en orgaansparende behandeling voor dikke darmpoliepen. De ingreep heeft een laag risico op complicaties en kan een uitgebreide darmoperaties voorkomen. Deze nieuwe techniek verdient het daarom te worden overwogen wanneer endoscopische verwijdering van een dikke darmpoliep door de MDL-arts niet mogelijk of onvolledig is.

Mogelijk kunnen de indicaties voor een CAL-WR in de toekomst uitgebreid worden naar vroeg stadium dikke darmkanker. Patiënten dienen vooraf geïnformeerd te worden dat – wanneer er toch sprake blijkt van verder gevorderde dikke darmkanker – een aanvullende operatie soms noodzakelijk is. Ook zou het interessant zijn om te onderzoeken of CAL-WR valt te combineren met lymfeklierverwijdering bij andere stadia van vroege dikke darmkanker.

In het derde en laatste deel van dit proefschrift ligt de focus op de behandeling van gevorderde dikke darmkanker.

Van de patiënten met dikke darmkanker heeft 1-7% een tweede dikke darmtumor. Deze tumor kan lang onontdekt blijven wanneer het onderste gezwel de darm afsluit en zo inwendige beeldvorming van de darmen onmogelijk maakt. Aanbevolen wordt dan ook om bij een afsluitend gezwel in de dikke darm een dikke darm CT-scan (CTC) te verrichten, om een tweede tumor uit te sluiten.

In **HOOFDSTUK 8** is gekeken naar de klinische betekenis van de dikke darm CT-scan voor patiënten met een afsluitende dikke darmtumor. Het doel van het onderzoek was om de opbrengst van de scan en de toegevoegde klinische waarde van deze speciale CT-scan te beoordelen.

In totaal werden 162 patiënten met een afsluitend dikke darmtumor meegenomen in ons onderzoek. Bij negen patiënten (5,6%) werd op de dikke darm CT-scan (CTC) een tweede tumor hogerop in het darmkanaal gevonden. Bij vier van deze patiënten werd het operatieplan niet gewijzigd, doordat de tumoren zich bevonden in hetzelfde deel van de dikke darm. In drie van de negen patiënten werd er een uitgebreidere dikkedarmoperatie gedaan. Bij twee van deze drie patiënten, was het tweede gezwel ook zichtbaar op de reguliere CT scan die gemaakt wordt ter uitsluiting van uitzaaiingen. Bij de overige twee patiënten gaf de CTC een vals positief resultaat, wat leidde tot een onnodig langdurige operatie bij één patiënt.

Samenvattend, lijkt de opbrengst van CTC relatief laag en vond een terechte aanpassing van het chirurgisch plan plaats in slechts 1.9% van de patiënten. In twee gevallen was de tweede dikke darmtumor ook zichtbaar op de standaard CT-scan die wordt gemaakt bij diagnose. Daarnaast gaf de CTC bij 2 patiënten onterechte verdenking op een bijkomende (2^e) tumor. De waarde van de CTC bij een afsluitend dikke darmtumor lijkt dus beperkt.

Op grond van de resultaten van ons onderzoek, adviseren wij om de standaard CT, die gemaakt wordt ter uitsluiting van uitzaaiingen, nauwkeurig te beoordelen

op een mogelijke 2^e tumor in het darmkanaal en raden een CTC af voor de detectie van een tweede dikke darmtumor. Het advies is om binnen 3 maanden na de dikke darmoperatie van het afsluitende dikke darmgezwel een inwendig darmonderzoek te verrichten om de rest van de dikke darm te beoordelen.

Als de dikke darmkanker verder is gevorderd en uitgezaaid blijkt te zijn, kan (palliatieve) behandeling met chemotherapie gegeven worden om progressie van de ziekte te remmen. Van de patiënten met uitgezaaide dikke darmkanker (mCRC) wordt 17% behandeld met Capecitabine.

In **HOOFDSTUK 9** laten we resultaten zien van een onderzoek onder patiënten met uitgezaaide dikke darmkanker die gepland stonden voor 8 kuren met capecitabine. Het doel was om het optreden van bijwerkingen, dosisaanpassingen of staken van de behandeling te analyseren. Patiënten werden tussen 2009 en 2013 behandeld in een groot perifeer ziekenhuis in Nederland.

In totaal werden 86 patiënten geïncludeerd. De voornaamste bijwerking was hand-voetsyndroom (HFS, 46.5%), wat wordt gekenmerkt door roodheid, zwelling, droogheid, blaren, kloofjes, jeuk en pijn van handen en voeten. De verschijnselen ontstaan binnen enkele dagen tot maanden na start van de behandeling en verdwijnen meestal geleidelijk na het staken van de behandeling. Klachten van het maagdarmsstelsel (GIE) traden op in 44.2% van de patiënten. De meeste patiënten (77%) begonnen met een dosis onder de aanbevolen dosering. Dosisverlaging en staken van de behandeling kwamen voor bij 15 tot 25% van de patiënten die HFS of GIE doormaakten in de loop van de 8 kuren.

Handvoetsyndroom en bijwerkingen van het maagdarmsstelsel kwamen vaak voor bij patiënten die werden behandeld met Capecitabine als monotherapie voor uitgezaaide dikke darmkanker. Bovendien zorgen bijwerkingen in een aanzienlijk aantal patiënten voor aanpassing van de dosis of zelfs stoppen van de behandeling.

Het is essentieel om geschikte patiënten te selecteren die mogelijk baat hebben bij deze behandeling. Er is steeds meer bewijs dat aanvullende chemotherapie met 5-FU (Capecitabine via het infuus) monotherapie bij patiënten met een stadium II of III dMMR dikke darmkanker de prognose niet verbetert en geen verbetering lijkt te brengen in de algehele overleving.³ Om deze patiënten te identificeren, is het van belang om onderzoek naar de MMR-status van dikke darmkanker te doen alvorens er gestart wordt met chemotherapie. Concluderend is ons advies dat dMMR-analyse van dikke darmkanker moet worden verricht bij alle patiënten jonger dan 70 jaar, en bij patiënten ouder dan 70 jaar wanneer er mogelijk een indicatie is voor chemo- of immunotherapie.

REFERENTIES

1. Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, Beets JG, Lopez-Yurda M, Aalbers AG, et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer. 2018; Available at: <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/preoperative-immunotherapy-colon-cancer-Chalabi>. Accessed 11/02, 2018.
2. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017 Sep;18(9):1182-1191.
3. Jover R, Zapater P, Castells A, et al. The efficacy of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in colorectal cancer depends on the mismatch repair status. *Eur J Cancer*. 2009;45:365–373.

