

De CARTS-studie: transanale endoscopische microchirurgie na chemoradiotherapie voor patiënten met een distaal rectumcarcinoom

Chemoradiation for distal rectal cancer followed by transanal endoscopic microsurgery

G.M.J. Bökkerink, E.J.R. de Graaf, C.J.A. Punt, E. van Meerten, J.J.M.E. Nuyttens en J.H.W. de Wilt, namens de CARTS-studiegroep

Samenvatting

De huidige behandeling voor lage rectumcarcinomen in Nederland bestaat uit neoadjuvante (chemo) radiotherapie, gevolgd door een totale mesorectale excisie. In de CARTS-studie (CApecitabine, Radiotherapy and TEM Surgery), een prospectief klinisch onderzoek, zal worden onderzocht of patiënten met een distaal rectumcarcinoom ook rectumsparend kunnen worden behandeld. De behandeling zal bestaan uit langdurige neoadjuvante chemoradiotherapie, gevolgd door lokale excisie van de oorspronkelijke tumorplaats door middel van transanale endoscopische microchirurgie. Er wordt gestreefd naar een volledige of nagenoeg volledige respons van de tumor bij meer dan 30% van de patiënten. Daarnaast zal een analyse worden verricht van de morbiditeit, de kwaliteit van leven en het percentage lokale recidieven.

(Ned Tijdschr Oncol 2011;8:212-6)

Summary

The CARTS study (CApecitabine, Radiotherapy and TEM Surgery) is a multicenter feasibility study, to investigate the role of rectum saving surgery for distal rectal cancer. Patients with a clinical T1-3N0M0 distal rectal adenocarcinoma (below 10 cm), based on diagnostic imaging, will receive neoadjuvant chemoradiation therapy, consisting of radiotherapy on the pelvic region in 25 fractions of 2 Gy and capecitabine. Transanal endoscopic microsurgery (TEM) will be performed 8-10 weeks after the end of the preoperative treatment depending on the clinical response. Primary objective is to determine the number of patients with a (near) complete response after chemoradiation therapy and TEM. Secondary objectives are the local recurrence rate and quality of life after this combined therapeutic modality. A three-step analysis will be performed after 20, 33 and 55 patients to ensure the feasibility of this treatment protocol.

Inleiding

Het rectumcarcinoom treft meer dan 3.500 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. De standaardtherapie

in Nederland voor het rectumcarcinoom, beperkt tot het mesorectum (T2- en T3-tumoren), is kortdurende

Auteurs: dhr. drs. G.M.J. Bökkerink, arts-onderzoeker, afdeling Chirurgie, UMC St Radboud, dhr. dr. E.J.R. de Graaf, chirurg, afdeling Chirurgie, IJsselland Ziekenhuis, dhr. prof. dr. C.J.A. Punt, medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, UMC St Radboud, dhr. dr. E van Meerten, medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, dhr. dr. J.J.M.E. Nuyttens, radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, Erasmus Medisch Centrum, dhr. prof. dr. J.H.W. de Wilt, chirurg, afdeling Heelkunde, UMC St Radboud. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. J.H.W. de Wilt of dhr. drs. G.M.J. Bökkerink, afdeling Heelkunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Heelkunde, Huispost 690, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 73 65, e-mailadres: h.dewilt@chir.umcn.nl of g.bokkerink@chir.umcn.nl
Belangenconflict: geen gemeld. **Financiële ondersteuning:** de CARTS-studie wordt gesteund door de Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) en ondersteund door het Koningin Wilhelmina Fonds voor de Nederlandse Kankerbestrijding.

Trefwoorden: chemoradiotherapie, lokale excisie, rectumcarcinoom, transanale endoscopische microchirurgie

Key words: chemoradiation therapy, local excision, rectal cancer, transanal endoscopic microsurgery

Tabel 1. In- en exclusiecriteria van de CARTS-studie.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none"> - adenocarcinoom op minder dan 10 cm ab ano - T1SM3, T2- of T3-tumor - >18 jaar - 'informed consent' 	<ul style="list-style-type: none"> - tumortechnisch niet geschikt voor TEM (circulair/intra-anaal) - pre-existente fecale incontinentie ('soiling' is geen exclusie criterium) - synchrone tumoren - mesorectale lymfeklieren >5 mm (CT, MRI én ERUS)
<small>TEM=transanale endoscopische microchirurgie, CT=computertomografie, MRI='magnetic resonance imaging', ERUS='endorectal ultrasound'.</small>	

voorbestraling (5 x 5 Gy), gevolgd door totale mesorectale excisie (TME).

De introductie van de TME-techniek in plaats van stompe dissectie heeft het vijfjaarsrecidiefpercentage verlaagd van 30-40% naar minder dan 10%.^{1,2} Bovendien resulteert resectie volgens TME in minder morbiditeit, zoals seksuele disfunctie en urine-incontinentie.³ Het toevoegen van neoadjuvante radiotherapie aan de chirurgische behandeling heeft het vijfjaarslokaalrecidiefpercentage verder doen dalen van 11 naar 6%.²

Patiënten met lokaal uitgebreide tumoren (T3 met beperkte marge en T4) worden doorgaans behandeld met langdurige neoadjuvante radiotherapie, waarbij wordt gestreefd naar tumor-'downsizing'/'-staging'. Twee Franse studies hebben het voordeel aangetoond van het toevoegen van chemotherapie aan de neoadjuvante radiotherapie op de reductie van het lokaalrecidiefpercentage.^{4,5} Langdurige chemoradiotherapie in combinatie met een radicale resectie 6-8 weken na het einde van de neoadjuvante behandeling is in Nederland momenteel de standaardbehandeling voor patiënten met een uitgebreid rectumcarcinoom.

Langdurige neoadjuvante chemoradiotherapie leidt bij 8-27% van de patiënten tot een pathologisch complete respons van de tumor.⁶⁻⁹ Voor deze patiënten lijkt een volledige resectie van het rectum niet zinvol. Het is echter (nog) niet mogelijk om met diagnostische middelen een complete respons te voorspellen of aan te tonen, behoudens histologisch onderzoek.

Bij resectie van lage rectumcarcinomen is het soms onmogelijk een radicale resectie te verrichten én de sfincter te sparen. Deze patiënten ondergaan een abdominoperineale resectie en krijgen een permanent eindstandig colostoma. Deze operatie gaat gepaard

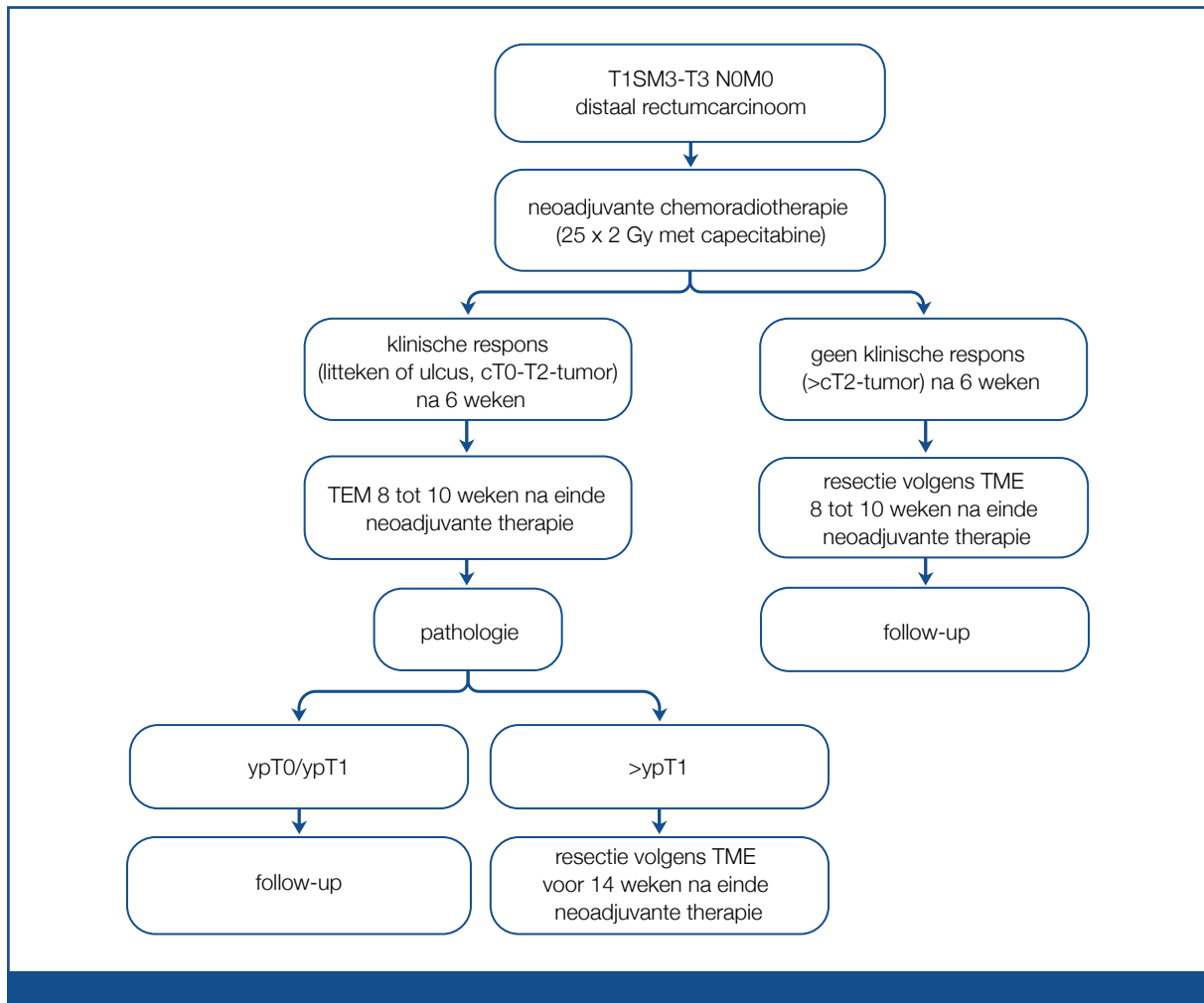
met een hoge kans op morbiditeit. Er zijn aanwijzingen dat lange neoadjuvante chemoradiatie voor een verkleining van de tumor kan zorgen en daarmee de kans op een sfinctersparende chirurgie vergroot.^{7,10,11} Ook deze sfinctersparende chirurgie met een lage colanale anastomose kent echter een hoge morbiditeit en de functionele langetermijnresultaten zijn soms matig als gevolg van incontinentie en 'soiling'.

Transanale endoscopische microchirurgie

Voor benigne en oppervlakkige, laagrisico maligne tumoren (T1sm1-2, G1/2, L0/V0) is transanale resectie een curatieve behandeling. Transanale endoscopische microchirurgie (TEM) is een techniek waarmee het mogelijk is met grote precisie een 'full-thickness'-excisie van tumoren in het rectum te verrichten. TEM is superieur aan conventionele lokale excisie volgens Parks voor zowel benigne als maligne processen. Er is een significant kleinere kans op een irradicale resectie en lokaal recidief, en het geeft betere functionele resultaten.¹²⁻¹⁴ Lokale excisie door middel van TEM bij T2- en T3-tumoren leidt echter tot een grote kans op een lokaal recidief en wordt daarom niet gezien als een oncologisch veilige behandeling.^{12,15}

Mesorectale lymfeklieren

Om patiënten te kunnen selecteren voor lokale excisie is preoperatieve klinische stadiëring van de lymfeklieren van groot belang. Voor de detectie van pathologische mesorectale klieren zijn endorectale echografie en 'magnetic resonance imaging' (MRI) beschikbaar. Beide onderzoeken hebben een vergelijkbare sensitiviteit (respectievelijk 67 en 66%) en



Figuur 1. Stroomschema CARTS-studie. TEM=transanale endoscopische microchirurgie, TME=totale mesorectale excisie.

specificiteit (78 en 76%).¹⁶ De kans op pathologische lymfeklieren stijgt met het T-stadium van de tumor en is 6-14% voor T1-tumoren, 17-23% voor T2- en 49-66% voor T3-tumoren.¹⁷ Uit de literatuur blijkt echter dat deze percentages lager zijn na chemoradiotherapie en dat er een correlatie bestaat tussen het ypT-stadium en het ypN-stadium.¹⁸⁻²² Dit positieve effect van de chemoradiotherapie, gecombineerd met een goede preoperatieve stadiëring, maken de combinatie met lokale excisie een mogelijk veilige behandeling voor patiënten met een distaal rectumcarcinoom.

CARTS-studie

Met de CARTS-studie (CApecitabine, Radiotherapy and TEM Surgery) willen wij patiënten met een distaal rectumcarcinoom (cT1-3N0M0) behandelen met chemoradiotherapie ten einde een zo groot mogelijke

kans te krijgen op een (vrijwel) complete respons. Door de oorspronkelijke plaats van de tumor door middel van TEM te verwijderen, krijgen we een adequate indruk van het aantal patiënten met een complete of nagenoeg complete respons (ypT0 en ypT1) na neoadjuvante chemoradiotherapie. Indien dit bij meer dan 30% van de participerende patiënten het geval is, lijkt het een zinvolle behandelingsstrategie. Secundaire eindpunten zullen zijn: kwaliteit van leven, het aantal patiënten met fecale incontinentie, en een lokaal recidief voor patiënten die zowel TEM als TME-chirurgie ondergaan. Daarnaast wordt de morbiditeit van de neoadjuvante en de chirurgische behandeling, het aantal positieve lymfeklieren in de TME-resectiepreparaten en het aantal sfinctersparende operaties geregistreerd. Alle patiënten zal worden gevraagd om toestemming te geven voor translationeel onderzoek met gebruik van de genomen bipten en bloedmonsters.

Kader. Deelnemende ziekenhuizen.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

prof. dr. J.H.W. de Wilt, dr. A.J.A. Bremers, dr. G.M.J. Bökkerink (afdeling Chirurgische Oncologie)
dr. I.D. Nagtegaal (afdeling Pathologie)
prof. dr. C.J.A. Punt (afdeling Medische Oncologie)
drs. H. Rütten (afdeling Radiotherapie)

IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel

dr. E.J.R. de Graaf, dr. P.G. Doornebosch (afdeling Chirurgie)

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

dr. C. Verhoef (afdeling Chirurgische Oncologie)
dr. J.J.M.E. Nuyttens (afdeling Radiotherapie)
dr. E. van Meerten (afdeling Medische Oncologie)
drs. R. Dwarkasing (afdeling Radiologie)

Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

dr. A. Cats (afdeling Gastro-enterologie)

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar (afdeling Chirurgische Oncologie)
prof. dr. C.A.M. Marijnen (afdeling Radiotherapie)

Catherina Ziekenhuis, Eindhoven

dr. H.J.T. Rutten, dr. I.H.J.T. de Hingh (afdeling Chirurgie)

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

dr. P.J. Tanis (afdeling Oncologische Chirurgie)

Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam

dr. E.J. Derksen (afdeling Chirurgie)

Amphia Ziekenhuis, Breda

dr. G.P. van der Schelling (afdeling Chirurgie)
dr. B.J. ten Tije (afdeling Medische Oncologie)

Laurentius Ziekenhuis, Roermond

dr. J.W.A. Leijttens (afdeling Chirurgie)

Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

dr. G. Lammering (afdeling Radiotherapie)
dr. G.L. Beets (afdeling Chirurgische Oncologie)

Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

dr. Th.J. Aufenacker (afdeling Chirurgie)

Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

drs. C. Hoff, dr. E.R. Manusama (afdeling Chirurgie)

Diakonessenhuis, Utrecht

dr. A. Pronk (afdeling Chirurgie)

Protocol

Tussen 2010 en 2012 zullen 55 patiënten met histologisch bewezen adenocarcinoom in het distale deel van het rectum (minder dan 10 cm van de anodermale overgang) worden geïncludeerd. Klinisch moet er sprake zijn van een T1SM3-, T2- of T3-tumor, zonder pathologische mesorectale klieren (groter dan 5 mm op MRI, computertomografie (CT), en endorectale echografie). De belangrijkste exclusiecriteria zijn pre-existente fecale incontinentie, afstandsmetastasen en eerdere radiotherapie op het bekken (zie *Tabel 1*, pagina 213).

De patiënten zullen neoadjuvant worden behandeld met chemoradiotherapie in de vorm van 50 Gy radiotherapie in 25 fracties van 2 Gy, 5 dagen per week (zie *Figuur 1*, pagina 214). De radiotherapie wordt toegepast volgens de standaardmethode in de participerende ziekenhuizen. Gedurende deze 5 weken bestraling zullen patiënten tweemaal daags 825 mg/m² capecitabine krijgen.

Zes weken na het einde van de neoadjuvante therapie zal de tumorrespons worden geëvalueerd met een rectoscopie, endo-anale echo en MRI. Patiënten die dan klinisch een cT0-2-tumor hebben, zullen 8-10 weken na de neoadjuvante therapie een TEM-procedure ondergaan, waarbij het oorspronkelijke tumorgebied zal worden geëxcideerd. Dit gebied zal voor de chemoradiotherapie worden getatoeëerd. De patiënten waarbij klinisch nog steeds een cT3-tumor aanwezig is, ondergaan resectie volgens TME. Alle patiënten waarbij lymfangio-invasieve groei, vaso-invasieve groei, tumorpositieve snijvlakken of een ypT2- of ypT3-tumor in het TEM-resectiepreparaat wordt gezien, ondergaan alsnog een volledige resectie van het mesorectum 4 weken na de TEM-procedure.

In deze fase II-studie zal een (tussentijdse) evaluatie plaatsvinden na inclusie van 20, 33 en 55 patiënten. Wanneer er bij minder dan 15% van deze patiënten sprake is van een (nagenoeg) complete respons, zal de studie worden beëindigd.

Follow-up

Alle participerende patiënten zullen gedurende 3 jaar na operatie intensief worden gecontroleerd door middel van endo-echografie, MRI en CT. Tevens zullen wij enkele malen de kwaliteit van leven meten met behulp van de EORTC-QLQ-C30 en EORTC-QLQ-C38.

De studie is inmiddels actief in de volgende centra: het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen, het IJsselland Ziekenhuis in Capelle aan den IJssel, het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, het Leids Universitair Medisch Centrum in Leiden, het Catherina Ziekenhuis in Eindhoven en het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Lokale toestemming is voor de volgende centra aangevraagd: het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam, het Slotervaart Ziekenhuis in Amsterdam, het Amphia Ziekenhuis in Breda, het Laurentius Ziekenhuis in Roermond, het Maastricht Universitair Medisch Centrum in Maastricht, het Diaconessenhuis in Utrecht, het Medisch Centrum Leeuwarden in Leeuwarden en het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem.

Referenties

- Kapiteijn E, Marijnen CA, Colenbrander AC, Klein KE, Steup WH, Van Krieken JH, et al. Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:528-35.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
- Kim NK, Aahn TW, Park JK, Lee KY, Lee WH, Sohn SK, et al. Assessment of sexual and voiding function after total mesorectal excision with pelvic autonomic nerve preservation in males with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1178-85.
- Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
- Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-5.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-7, discussion 7-8.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
- Stipa F, Chessin DB, Shia J, Paty PB, Weiser M, Temple LK, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1047-53.
- Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattini A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:664-74.
- Kim DW, Lim SB, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Kim DH, et al. Pre-operative chemo-radiotherapy improves the sphincter preservation rate in patients with rectal cancer located within 3 cm of the anal verge. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:162-7.
- Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J. Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum. *Ann Surg* 2001;234:633-40.
- Doornebosch PG, Tollenaar RA, De Graaf EJ. Is the increasing role of transanal endoscopic microsurgery in curation for T1 rectal cancer justified? A systematic review. *Acta Oncol* 2009;48:343-53.
- Middleton PF, Sutherland LM, Maddern GJ. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2005;48:270-84.
- Doornebosch PG, Gosselink MP, Neijzenhuis PA, Schouten WR, Tollenaar RA, De Graaf EJ. Impact of transanal endoscopic microsurgery on functional outcome and quality of life. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:709-13.
- You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified? A nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007;245:726-33.
- Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging: a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-83.
- Ricciardi R, Madoff RD, Rothenberger DA, Baxter NN. Population-based analyses of lymph node metastases in colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1522-7.
- De Bruin AF, Nuytens JJ, Ferenschild FT, Planting AS, Verhoef C, De Wilt JH. Preoperative chemoradiation with capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Neth J Med* 2008;66:71-6.
- Hughes R, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can pathological complete response in the primary tumour following pre-operative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for sterilisation of pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision? *Int J Colorectal Dis* 2006;21:11-7.
- Kim DW, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Sohn DK, et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Cancer* 2006;106:1694-700.
- Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, Johnston DR, Dietz DW, Myerson RJ, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: histologic response of the primary tumor predicts nodal status. *Dis Colon Rectum* 2004;47:825-31.
- Caricato M, Ausania F, De Dominicis E, Vincenzi B, Rabitti C, Tonini G, et al. Tumor regression in mesorectal lymphnodes after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:724-8.

Ontvangen 19 april 2011, geaccepteerd 8 juni 2011.