

# De SCRIPT-studie: een multicenter fase III gerandomiseerd onderzoek naar totale mesorectale excisie van het primaire rectumcarcinoom met wel of geen capecitabine postoperatief

**Auteurs** C.J.H. van de Velde en R.E. Zwaan

**Trefwoorden** capecitabine, pre-operatieve (chemo)radiotherapie, primair rectumcarcinoom

## Samenvatting

Postoperatieve chemotherapie heeft een belangrijke toegevoegde waarde bij de behandeling van coloncarcinoom stadium II en III. Bij conventionele chirurgie van het rectumcarcinoom is tot nu toe weinig tot geen effect aangetoond door adjuvante chemotherapie voor wat betreft het voorkomen van afstandsmetastasen en het verbeteren van de overleving. Het hoge lokaal recidiefpercentage als gevolg van deze manier van opereren is gedeeltelijk een verklaring hiervoor. Omdat door de Nederlandse TME-studie belangrijke winst is geboekt op het gebied van lokale controle, is er

nu wel mogelijk een effect te verwachten van adjuvante chemotherapie. In dit multicenteronderzoek zal daarom, naast gestandaardiseerde TME-chirurgie en pathologie volgens Quirke, de rol van 8 kuren capecitabine als adjuvante therapie bij het operabele rectumcarcinoom worden onderzocht. Er dienen 840 patiënten gerandomiseerd te worden om een verschil in totale overleving (5 jaar) van 60% in de arm zonder adjuvante chemotherapie naar 70% in de arm met adjuvante chemotherapie aan te kunnen tonen ( $\alpha=0,05$ ; 2-zijdig).

(*Ned Tijdschr Oncol* 2008;5:278-83)

## Inleiding

Bij de behandeling van het operabel rectumcarcinoom is het optreden van lokale recidieven en afstandsmetastasen een grote zorg. Langetermijnfollow-up van de Nederlandse TME-studie met pre-operatieve radiotherapie en gestandaardiseerde totale mesorectale excisie (TME)-chirurgie (zie *Kader 1*, pagina 279) versus alleen TME-chirurgie, laat een blijvend gunstig effect op de lokale controle zien. Op het percentage afstandsmetastasen en daarmee op de totale overleving is er echter geen verbetering te zien.<sup>1</sup> Verschillende studies onderzochten daarom het effect van neoadjuvante of adjuvante chemotherapie in combinatie met pre- of postoperatieve bestraling bij rectumcarcinoom. Ook hier is wel een effect van chemoradiotherapie op lokale controle beschreven, maar niet op de totale overleving.<sup>2-4</sup> Een Nederlandse studie die gepubliceerd is in 2001

laat wel een effect bij coloncarcinoom stadium II en III zien, maar niet bij het rectumcarcinoom.<sup>5</sup> Mogelijk speelt het hoge lokale recidiefpercentage (zie *Figuur 1*, pagina 280) als gevolg van conventionele chirurgie bij rectumcarcinoom hier een rol, waardoor het effect van adjuvante chemotherapie op het verkleinen van het percentage afstandsmetastasen beperkt is gebleven. De SCRIPT-studie komt tegemoet aan dit probleem door gestandaardiseerde TME-chirurgie in combinatie met pre-operatieve radiotherapie (kortdurend schema) of pre-operatieve chemoradiotherapie (langdurend schema) als essentieel onderdeel in het studiedesign op te nemen.

## Criteria voor deelname en doelstelling

Patiënten met een TNM-stadium II of III-adenocarcinoom van het rectum die voorbestraald zijn met

**Kader 1. TME-chirurgie.**

TME-chirurgie is een techniek waarbij met behulp van scherpe dissectie een groter deel van het weefsel rondom het rectum inclusief de lymfklieren wordt weggenomen, dan voorheen gebruikelijk was. Door deze techniek treedt er relatief weinig bloedverlies op in het operatiegebied. Belangrijke zenuwen kunnen zodoende goed zichtbaar worden gemaakt, zodat voorkomen kan worden dat deze beschadigen.

5x5 Gy of 25x1,8-2 Gy, in combinatie met op 5-fluorouracil (5-FU) gebaseerde chemotherapie komen in aanmerking voor de studie (zie *Figuur 2*, pagina 280). Van macroscopische resttumor mag geen sprake zijn. De ondergrens van de tumor moet gelokaliseerd zijn binnen 15 cm van de anus. De operatie moet volgens TME-principes uitgevoerd zijn en de pathologie volgens Quirke.<sup>6</sup> De patholoog beoordeelt hierbij de kwaliteit en compleetheid van het resectiepreparaat en bepaalt tevens de circumferentiële resectiemarge om vast te kunnen stellen of alle snijranden vrij zijn van tumor. Verder geldt een WHO-performancescore  $\leq 2$  en contra-indicaties voor chemotherapie zijn niet toegestaan.

De doelstelling is tweeledig. Enerzijds wordt op gerandomiseerde wijze nagegaan of toevoeging van chemotherapie aan gestandaardiseerde TME-chirurgie met pre-operatieve radiotherapie of chemoradiotherapie de totale overleving verbetert. Anderzijds wordt nagegaan of het bovenstaande leidt tot een vermindering van het aantal lokale en afstandsrecidieven. Alle gerandomiseerde patiënten zullen gevolgd worden voor de eindpunten.

In totaal dienen 840 patiënten gerandomiseerd te worden om een verschil in totale overleving van 60% in de arm zonder adjuvante chemotherapie naar 70% in de arm met adjuvante chemotherapie aan te kunnen tonen.

**Amendement**

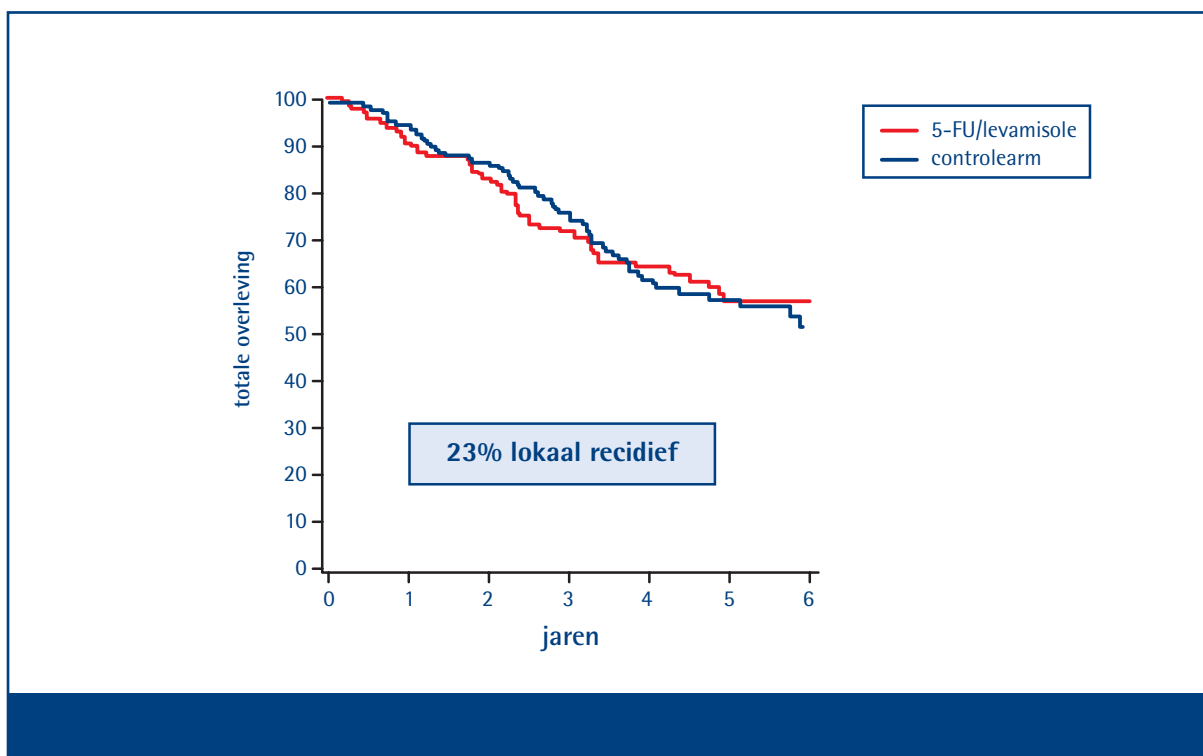
Tot voor kort kwamen alleen patiënten met een pre-operatief kortdurend radiotherapieschema (5x5 Gy) in aanmerking. Na aanleiding van een verandering in de landelijke richtlijn is er in juni 2007 een amendement ingediend. Na goedkeuring hiervan door de centraal toetsende METC is het nu ook mogelijk patiënten te includeren die voor een pre-operatief langdurend radiotherapieschema in combinatie met op 5-fluorouracil gebaseerde chemotherapie (chemoradiotherapie) in aanmerking komen. De inclusie van patiënten is met 3 jaar verlengd tot mei/september 2010. De verantwoordelijke onderzoekers van de

deelnemende centra en datamanagers van de Integrale Kanker Centra en NKI/AVL zijn door middel van een mailing van dit amendement op de hoogte gebracht.

**Stand van zaken**

In een eerdere studie van de Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG), de PROCTOR-studie, is geprobeerd de effectiviteit van adjuvante chemotherapie (in dit geval 5-FU-leucovorin) bij het operabele rectumcarcinoom aan te tonen. In deze studie zijn door Nederland en Zweden in totaal 177 patiënten geïnccludeerd. Vanwege het vergelijkbare werkingsmechanisme van 5-FU en capecitabine kunnen patiënten uit de PROCTOR-studie worden geanalyseerd binnen de SCRIPT-studie. Op dit moment nemen 42 ziekenhuizen uit Nederland en 4 ziekenhuizen uit Zweden deel aan de SCRIPT-studie. In totaal zijn er 293 patiënten geïnccludeerd, waarvan op dit moment 116 in de SCRIPT-studie (zie *Tabel 1*, pagina 282).

De inclusie van patiënten liep vanaf de start minder goed dan gehoopt. Door de administratieve belasting als gevolg van de Wet op Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) nam de lokale toetsingsprocedure voor de meeste ziekenhuizen veel meer tijd in beslag. Pas na een positief oordeel van de centraal toetsende METC kon een ziekenhuis daadwerkelijk met het includeren gaan beginnen. Dit kwam het enthousiasme van artsen voor deelname aan deze studie niet ten goede. Elk ziekenhuis moest daarnaast zelf de verplicht gestelde proefpersonenverzekering afsluiten. De hiermee gepaard gaande problemen zorgden voor extra vertraging. Gelukkig hebben, mede door de inzet van Raymond Schmidt Consultancy, bijna alle ziekenhuizen die hebben aangegeven te willen participeren inmiddels centrale goedkeuring gekregen, en niet zonder resultaat. De inclusie gaat richting de 120 patiënten. Uit Zweden zijn nu al 11 patiënten aangemeld. Het Slingeland Ziekenhuis in Doetinchem staat aan kop met 14 patiënten, gevolgd door het UMC Radboud in Nijmegen met 12 patiënten. Op de derde plaats staat het LUMC in



**Figuur 1.** Totale overleving van alle patiënten met rectumcarcinoom (n=299) die behandeld zijn met 5-FU/levamisole en de controlearm.<sup>5</sup>

Leiden met 10 patiënten.

Met het hierboven genoemde amendement wordt getracht de inclusie te verbeteren. Alleen op deze wijze kan de vraag of adjuvante chemotherapie een toegevoegde waarde heeft bij de behandeling van het primaire rectumcarcinoom beantwoord worden. In de onlangs verschenen landelijke richtlijn Rectumcarcinoom staat dat patiënten uit deze groep bij voorkeur in studieverband behandeld dienen te worden. Aangezien de werkgroep die deze richtlijn heeft geschreven op basis van literatuuronderzoek nog geen duidelijke aanbeveling kan geven over adjuvante chemotherapie blijft de vraagstelling van de SCRIPT-studie klinisch zeer relevant.<sup>7</sup> Een oproep tot een actievere bijdrage tot het includeren van patiënten is daarom zeer gerechtvaardigd.

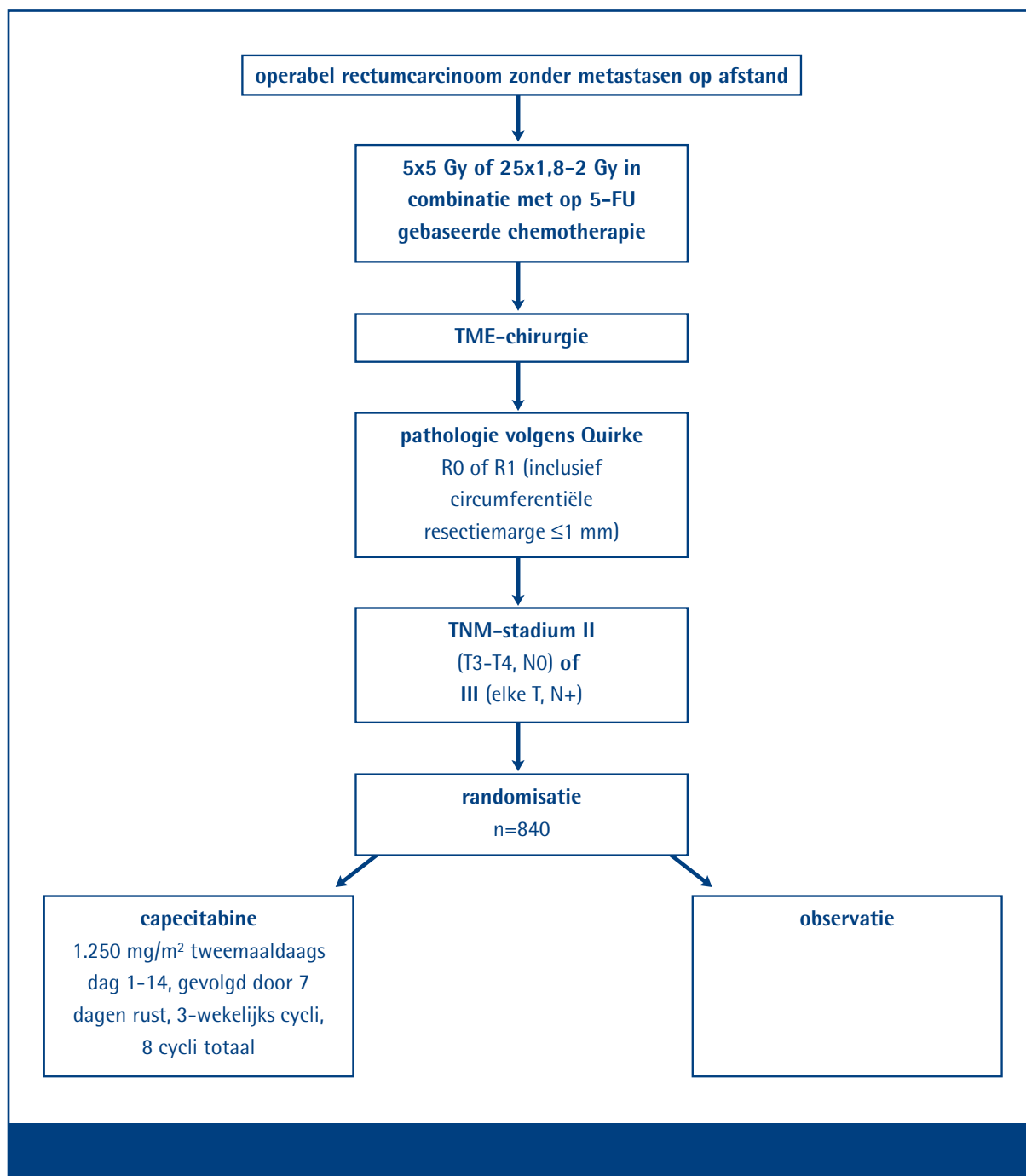
In Engeland heeft een studie met een vergelijkbare opzet (de zogenoemde Chronicle-studie, CAPOX versus controle) gelopen, waarmee afspraken over gemeenschappelijke analyses gemaakt zijn. Deze studie kampte met dezelfde wervingsproblemen als de Nederlandse en is inmiddels gesloten. Door toenemende deelname uit Nederland en Zweden hoopt men de komende jaren de studie(s) te kunnen completeren.

## Contact

Voor vragen over de SCRIPT-studie of over deelname aan deze studie kunt u contact opnemen met Raymond Schmidt Consultancy, telefoonnummer 057 544 10 01 of het LUMC, Datacenter Heelkunde, telefoonnummer 071 526 35 00. Het laatstgenoemde nummer kunt u ook gebruiken voor het randomiseren van patiënten.

## Referenties

1. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenborg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693-701.
2. Bosset J-F, 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.
3. 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.
4. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with pre-



**Figuur 2.** Schematische opzet van de SCRIPT-studie. *RO=geen resttumor aanwezig, R1=alleen microscopisch vast te stellen resttumor aanwezig, TME=totale mesorectale excisie.*

operative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-23.

5. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001;85:1437-43.

6. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resec-

tion. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-9.

7. Richtlijn Rectumcarcinoom, versie: 2.0. Landelijke werkgroep Gastro Intestinale Tumoren. *Oncoline* (te raadplegen op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl), bekeken op 23 juni 2008).

Ontvangen 4 februari 2008, geaccepteerd 23 mei 2008.

**Tabel 1.** Lijst van centra in Nederland en Zweden die meewerken aan de SCRIPT-studie.

Instituut	Plaats	IKC	n t/m 11-9-2008
Medisch Centrum Alkmaar	Alkmaar	IKA	0
Meander Medisch Centrum	Amersfoort	IKMN	3
NKI/AVL	Amsterdam	NKI/AvL	2
OLVG	Amsterdam	IKA	0
Wilhelmina Ziekenhuis	Assen	IKN	1
Ziekenhuis Lievensberg	Bergen op Zoom	IKR	1
Amphia Ziekenhuis, locatie Molengracht	Breda	IKZ	2
IJsselland Ziekenhuis	Capelle a/d IJssel	IKR	3
Danderyds hospital	Danderyd	Zweden	0
Reinier de Graaf Gasthuis	Delft	IKW	5
Jeroen Bosch Ziekenhuis, locatie GZ	Den Bosch	IKZ	3
Ziekenhuis Bronovo	Den Haag	IKW	2
HAGA Ziekenhuis, locatie Leyweg	Den Haag	IKW	0
HAGA Ziekenhuis, locatie Sportlaan	Den Haag	IKW	4
Medisch Centrum Haaglanden, locatie Antoniushove	Leidschendam	IKW	2
Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde	Den Haag	IKW	1
Slingeland Ziekenhuis	Doetinchem	IKO	14
Nij Smellinghe	Drachten	IKN	4
Ziekenhuis Gelderse Vallei	Ede	IKO	0
Catharina Ziekenhuis	Eindhoven	IKZ	7
Maxima Medisch Centrum, locatie Eindhoven	Eindhoven	IKZ	0
Oosterscheldeziekenhuizen	Goes	IKR	0
Martini Ziekenhuis	Groningen	IKN	1
Universitair Medisch Centrum Groningen	Groningen	IKN	0
Ziekenhuis St. Jansdal	Harderwijk	IKO	3
Westfries Gasthuis	Hoorn	IKA	3
Medisch Centrum Leeuwarden	Leeuwarden	IKN	6
LUMC	Leiden	IKW	10
UMC St Radboud	Nijmegen	IKO	12
Ziekenhuis St. Franciscus	Roosendaal	IKR	2
Erasmus Medisch Centrum	Rotterdam	IKR	0
Medisch Centrum Rijnmond-Zuid	Rotterdam	IKR	0
Vlietland Ziekenhuis, locatie Schiedam	Schiedam	IKR	1
Antonius Ziekenhuis	Sneek	IKN	1
Södersjukhuset	Stockholm	Zweden	2
Radiumhemmet Karolinska University Hospital	Stockholm	Zweden	2
St. Elisabeth Ziekenhuis	Tilburg	IKZ	0
Uppsala University hospital	Uppsala	Zweden	7
Diakonessenhuis	Utrecht	IKMN	1
Mesos Medisch Centrum, locatie Oudenrijn	Utrecht	IKMN	1
UMC Utrecht	Utrecht	IKMN	0
Maxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven	Veldhoven	IKZ	1
Ziekenhuis Walcheren	Vlissingen	IKR	4
Streekziekenhuis Koningin Beatrix	Winterswijk	IKST	2
Zuwe Hofpoort Ziekenhuis	Woerden	IKMN	0
Lange Land Ziekenhuis	Zoetermeer	IKW	3
<b>Totaal</b>			<b>116</b>

## Correspondentieadres

Prof. dr. C.J.H. van de Velde, algemeen coördinator  
Dhr. R.E. Zwaan, datamanager

Leids Universitair Medisch Centrum  
Datacenter Heelkunde, K6-R  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden  
Tel.: 071 526 35 00  
E-mailadres: datacenter@lumc.nl

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: door Firma Roche Nederland  
B.V. in Woerden.