

De M1-studie: een multicenter fase II-onderzoek naar een combinatie van een kort radiotherapieschema, chemotherapie en radicale resectie bij primair stadium IV-rectumcarcinoom

Auteurs T.H. van Dijk en K. Havenga

Trefwoorden bevacizumab, capecitabine, oxaliplatine, primair gemetastaseerd rectumcarcinoom

Samenvatting

Voor het primair gemetastaseerde rectumcarcinoom bestaat geen standaardbehandeling. Combinatie van verschillende behandelingsmodaliteiten is moeilijk en geeft vaak aanleiding tot discussie. In een multicentrumstudie wordt een protocol

bestaande uit 5x5 Gy radiotherapie, 6 kuren capecitabine, oxaliplatine en bevacizumab, en radicale chirurgie van de primaire tumor en metastasen geëvalueerd.

(Ned Tijdschr Oncol 2007;4:334-5)

Inleiding

Naar schatting presenteert 20-25% van de patiënten met een primair rectumcarcinoom zich in eerste instantie met metastasen op afstand. Bij een incidentie van het rectumcarcinoom van 1.800 patiënten per jaar, betreft dit 360-450 patiënten. In de huidige tijd met moderne CT-scans wordt deze diagnose meestal preoperatief gesteld.

Er bestaat geen standaardbehandeling en de behandeling van deze patiënten is moeilijk en geeft vaak aanleiding tot discussie in multidisciplinaire besprekingen. Een in opzet curatieve behandeling zal een radicale chirurgische resectie of ablatie van zowel de primaire tumor als de metastasen moeten bevatten. De primaire tumor is echter veelal lokaal voortgeschreden (grote T3 of T4, dan wel multipole lymfkliermetastasen in het mesorectum) en dient verkleind te worden door radiotherapie, voordat een radicale resectie kan worden uitgevoerd. Traditioneel wordt voor deze tumoren een lang radiotherapieschema gegeven (25x2 Gy of 28x1,8 Gy), gecombineerd met capecitabine (tweemaal per dag 850 mg/m²), waarna een wachttijd van 6 weken wordt aangehouden om een maximale verkleining te bereiken.

Dit traditionele schema levert een onderbehandeling op van de metastasen. Gedurende de periode van

radiotherapie en wachttijd wordt immers een weinig effectieve systemische behandeling gegeven. Indien de resectie van de primaire tumor dan niet gecombineerd kan worden met een chirurgische behandeling van de metastasen, kan deze periode van systemische onderbehandeling oplopen tot 18 weken.

De Nederlandse standaard voor systemische behandeling van colorectale metastasen bestaat tegenwoordig uit de combinatie van capecitabine, oxaliplatine en bevacizumab. Een combinatie van dit chemotherapieschema met het lange radiotherapieschema levert teveel toxiciteit op voor de patiënt. Een in opzet curatieve behandeling van het primaire gemetastaseerde rectumcarcinoom levert op deze manier logistieke problemen op.

Rationale en studieopzet

Om het lange tijdsinterval tussen de start van de behandeling van de primaire tumor en de behandeling van de metastasen te verkorten, wordt voorgesteld bij deze patiënten te beginnen met een kort radiotherapieschema (5x5 Gy). De biologisch effectieve dosis hiervan is 37,5 Gy, wat vergelijkbaar is met die van het lange schema (40,9 Gy). Het verkleinende effect van het lange radiotherapieschema is beschreven.¹

Zo kan direct worden begonnen met een effectieve systemische behandeling van de metastasen.

Voor de systemische chemotherapie bestaan de volgende argumenten:

- Het reduceren van de grootte van de metastasen, waardoor een resectie of ablatie met een adequate marge mogelijk wordt gemaakt, wellicht met een beperktere resectie of ablatie.
- Het identificeren van patiënten met een progressie van de metastasen tijdens het ontvangen van chemotherapie. Deze groep heeft een slechte prognose. Chirurgische resectie heeft bij deze patiënten, indien nog mogelijk, waarschijnlijk geen nut.
- Het uitschakelen van micrometastasen, waarmee mogelijk de kans op recidieven wordt verminderd.

De systemische behandeling bestaat uit 6 kuren capecitabine, oxaliplatine en bevacizumab. Deze combinatie is op dit moment de effectiefste chemotherapeutische behandeling van gemetastaseerde colorectale carcinomen.² Responsen tot 50% zijn beschreven.

Stadiëringsonderzoek, dat bestaat uit een CT-scan van de thorax en het abdomen en FDG-PET-scan, wordt verricht voor het begin van de behandeling, na 2 en na 6 kuren chemotherapie. De chirurgische resectie volgt 8 weken na de laatste kuur, dit is na driemaal de gemiddelde halfwaardetijd. In principe zal de resectie van de primaire tumor als eerste gebeuren. Indien mogelijk wordt deze resectie gecombineerd met de resectie of radiofrequente ablatie van de metastasen.

Het primaire eindpunt van de studie is een radicale resectie of ablatie van zowel de primaire tumor als alle metastasen. Het benodigde aantal patiënten is 50.

Doel

Deze fase II-studie heeft als doel het percentage R0-resecties te evalueren na een kort radiotherapie-schema van 5x5 Gy, gevolgd door in opzet 6 cycli capecitabine, oxaliplatine en bevacizumab bij patiënten met stadium IV-rectumcarcinoom. Secundaire eindpunten zijn 2-jaarsoverleving, 2-jaarsrecidiefkans, toxiciteit en het verkleinende effect van 5x5 Gy.

Criteria voor deelname

Patiënten met een primair gemetastaseerd rectumcarcinoom, waarbij zowel de primaire tumor (eventueel

na verkleining) als de metastasen resectabel zijn, kunnen deelnemen aan de studie. Van belang is een goede vitale status (ECOG 0 of 1) en geen comorbiditeit, die een beletsel kan zijn voor het geven van de chemotherapie of het ondergaan van grote chirurgie. Een uitgebreide lijst van criteria is te vinden op de website www.m1-rectalcancer.org/eligibility.php.

Deelnemende centra

De M1-studie wordt verricht onder auspiciën van de Dutch Colorectal Cancer Group. Deelnemende centra zijn het academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, VU medisch centrum, beide Amsterdam, en het Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Referenties

1. Meijer OW, Felt-Bersma RJ, Meijer S, Cuesta MA, Slotman BJ. Down-staging in rectal cancer by preoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:282.
2. Punt CJ. Medicamenteuze behandeling van patiënten met colorectumcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:1441-7.

Ontvangen 2 augustus 2007, geaccepteerd 14 augustus 2007.

Correspondentieadres

Dhr. drs. T.H. van Dijk, studietoelichting
Dhr. dr. K. Havenga, chirurg

Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Chirurgie
Postbus 30001
9700 RB Groningen
Tel.: 050 361 22 83
E-mailadres: k.havenga@chir.umcg.nl

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. K. Havenga.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: Deze studie wordt mogelijk gemaakt door een 'unrestricted research grant' van Sanofi en Roche.