

Behandeling van lokaal recidief rectumcarcinoom na radio(chemo)-therapie en chirurgische resectie voor de primaire tumor: een overzicht

Treatment of locally recurrent rectal carcinoma after previous (chemo)radiotherapy and surgical resection: a review

A.J.M. Rombouts¹, drs. W. van der Meij², dr. F. Ferenschild³, drs. H. Rütten⁴, dr. A. Bremers⁵ en prof. dr. J.H.W. de Wilt⁵

Samenvatting

Inleiding: De huidige behandeling van rectumcarcinoom bestaat uit totale mesorectale excisie (TME) veelal met neoadjuvante radio(chemo)therapie. Desondanks ontwikkelt 5-10% van de patiënten een lokaal recidief. De behandeling van dit recidief is een uitdaging, vooral indien het operatieterrain al eerder is bestraald. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de behandelingsmogelijkheden en uitkomsten voor recidief rectumcarcinoom na eerdere chirurgische resectie en radio(chemo)therapie.

Methoden: Een systematische review van alle Engelstalige studies, uitgevoerd voor 1 oktober 2013. Hierbij is gebruikgemaakt van PubMed, OVID Medline en Embase, waarbij gegevens over alle behandelingsmogelijkheden van primair en lokaal recidief rectumcarcinoom werden verzameld. De primaire uitkomstmaten waren totale overleving, ziektevrije overleving, lokale ziektevrije overleving en overleving zonder metastasen op afstand. Secundaire uitkomstmaten waren perioperatieve morbiditeit en mortaliteit en prognostische factoren voor de behandelingsuitkomst.

Resultaten: In totaal werden 551 studies beoordeeld, waarvan 9 studies aan de eerder gestelde criteria voor dit onderzoek voldeden. Er werden 414 patiënten met lokaal recidief rectumcarcinoom beschreven die (chemo)-

radiotherapie hadden ondergaan voor de primaire tumor. Met uitzondering van 1 studie werd in alle studies reïrradiatie toegepast. De toegepaste chirurgische technieken varieerden sterk tussen de studies. De toxiciteit na radiotherapie en perioperatieve morbiditeit en mortaliteit waren over het algemeen beperkt en reïrradiatie gevolgd door chirurgische resectie van het recidief bleek veilig. Overlevingsuitkomsten werden gerapporteerd na verschillende tijdsintervallen en konden om deze reden niet uniform worden geïnterpreteerd. Er werden betere uitkomsten gezien bij patiënten die een curatieve behandeling of chirurgische resectie ondergingen en vooral bij patiënten bij wie een R0-resectie werd bereikt. Reïrradiatie lijkt een gunstig effect te hebben op het aantal radicale resecties en daardoor op de lokale controle en totale overleving.

Conclusie: Bij patiënten met recidief rectumcarcinoom die voor de primaire tumor (chemo)radiotherapie hebben ondergaan, is de behandeling gericht op een radicale resectie. Reïrradiatie blijkt veilig en kan worden ingezet als aanvullende behandeling met het oog op het bereiken van tumorvrije resectievlakken. Verder onderzoek moet zich richten op de timing en dosering van reïrradiatie en de rol die gelijktijdige chemotherapie hierbij zou kunnen spelen. (*Ned Tijdschr Oncol 2014;11:82-91*)

¹bachelor of science, afdeling Heelkunde, RadboudUMC, ²aios chirurgie, afdeling Heelkunde, RadboudUMC, ³chirurg, afdeling Heelkunde, Maasziekenhuis Pantein, ⁴radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, RadboudUMC, ⁵chirurg, afdeling Heelkunde, RadboudUMC. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. J.H.W. de Wilt, afdeling Heelkunde, route 690, RadboudUMC, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 73 65, e-mailadres: hans.dewilt@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chemotherapie, chirurgie, complicaties, lokaal recidief rectumcarcinoom, overleving, prognostische factoren, radiotherapie, rectumcarcinoom, reïrradiatie

Keywords: chemotherapy, complications, locally recurrent rectal carcinoma, prognostic factors, radiotherapy, rectal carcinoma, reirradiation, surgery, survival

Summary

Introduction: In modern literature, local recurrence after rectal cancer treatment occurs in approximately 5-10% of patients. Neo-adjuvant treatment reduces the risk of local recurrent disease, but previous (chemo)radiotherapy renders treatment of recurrent disease more difficult. This review describes the results of contemporary multimodality therapies for local recurrence after previous (chemo)radiotherapy and surgical resection of rectal cancer.

Methods: A systematic review of all English language literature before October 1, 2013 was performed, searching PubMed, OVID Medline and Embase, extracting data on all possible treatment modalities of locally recurrent rectal carcinoma, and the primary cancer as well. Primary outcome parameters are local control, distant metastasis free survival and overall survival. Secondary outcome parameters are perioperative morbidity and mortality and prognostic factors for treatment outcome.

Results: In total 551 studies were identified and 9 studies were found suitable, including 414 patients with locally

recurrent rectal carcinoma treated with (chemo)radiotherapy and surgery for their primary rectal cancer. Reirradiation was administered in all but 1 study according to various regimens. Surgical technique highly varied, depending on the extent of the lesion. Radiation toxicity, perioperative morbidity and mortality were generally low and reirradiation followed by surgical resection appeared to be safe. Survival parameters were reported at diverse intervals and could, therefore, not be interpreted uniformly. Outcome was better in patients who underwent treatment with curative intent, any surgical resection and R0 resections in particular. Moreover, reirradiation increases the complete resection rate and complete resection positively affects local control and overall survival.

Conclusion: Complete resection is the goal of treatment of recurrent rectal carcinoma. Reirradiation appeared to be safe and seems of complementary value in reaching complete resections. Further research is necessary to establish the scheme of reirradiation, and the role of concurrent chemotherapy.

Inleiding

Primair rectumcarcinoom wordt in Nederland jaarlijks bij 25/100.000 mannen en bij 15/100.000 vrouwen gediagnosticeerd. De overleving is de laatste decennia verbeterd, vooral sinds de ontwikkelingen in de chirurgische behandeling aan het eind van de vorige eeuw.^{1,2} Tegenwoordig is de behandeling voor rectumcarcinoom vastgesteld volgens duidelijke richtlijnen en deze bestaat uit totale mesorectale excisie (TME) en afhankelijk van het stadium van de ziekte eventueel neoadjuvante radiotherapie of chemoradiatie. Binnenkort zal de nieuwe versie van de landelijke CBO-richtlijn voor de behandeling van primair rectumcarcinoom worden gepubliceerd.

Sinds de introductie van TME-chirurgie is het aantal patiënten bij wie sprake bleek van een positief circumferentieel resectievlak gedaald met als gevolg een forse daling in het aantal lokale recidieven.^{2,5} De prevalentie van het lokaal recidief rectumcarcinoom bedraagt met de huidige behandelingsmogelijkheden 4-11%.⁶ De locatie van het lokaal recidief na primaire TME-chirurgie is onafhankelijk van de plaats van de primaire tumor, waarbij het recidief zich in de meerderheid van de gevallen in het laagste tweederde deel van het bekken bevindt.⁷

De rol van radiotherapie bij het verlagen van de recidiefkans bij het rectumcarcinoom is goed gedocumenteerd. Wanneer de patiënt ondanks optimale behandeling een recidief ontwikkelt, is de behandeling voor het recidief echter een uitdaging, vooral wanneer radiotherapie deel uitmaakte van de primaire behandeling. Het klinische gedrag en de prognose van patiënten met lokaal recidief

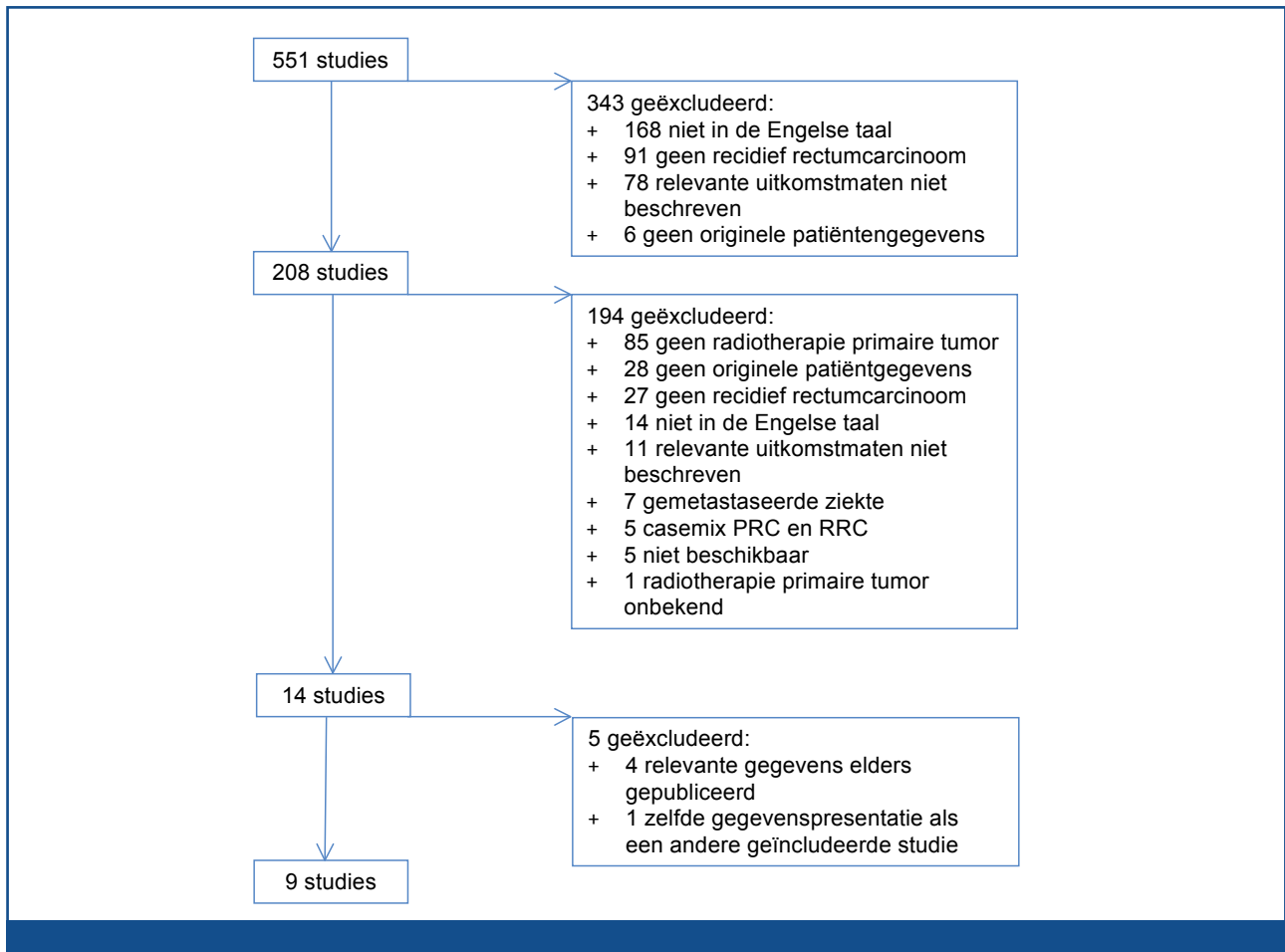
rectumcarcinoom (LRRc) na radiotherapie is anders dan bij patiënten met een recidief die niet eerder zijn bestraald. Zo presenteren patiënten die eerder werden bestraald zich vaker met metastasen op afstand en hun mediane overleving is korter.^{8,9} Verder wordt reïrradiatie door sommigen geassocieerd met een verhoogd risico op toxiciteit en teleurstellende resultaten, terwijl andere onderzoekers rapporteren dat reïrradiatie veilig is met acceptabele langetermijntuitkomsten bij grote groepen patiënten.¹⁰⁻¹² Desondanks blijft de mortaliteit hoog: in de 'Dutch TME trial' overleden alle in het verleden bestraalde patiënten binnen 3 jaar na diagnose van recidief.⁸

De behandeling van in het verleden bestraalde patiënten met LRRc brengt dus moeilijkheden met zich mee. Dit artikel vormt een overzicht van de huidige literatuur op dit gebied, met als doel de behandeluitkomsten te beschrijven van de huidige multimodale therapieën voor LRRc na chirurgische resectie en radiotherapie voor de primaire tumor. De primaire uitkomstmaten zijn hierbij totale overleving, ziektevrije overleving, lokale recidiefvrije overleving en overleving zonder metastasen op afstand. Secundaire uitkomstmaten zijn perioperatieve morbiditeit en mortaliteit en prognostische factoren voor de behandelingsuitkomst.

Methoden

Zoekstrategie en selectiecriteria

Er werd een systematische review uitgevoerd van alle 'peer-reviewed' studies over de behandeling van LRRc bij patiënten die (chemo)radiotherapie ontvingen voor



Figuur 1. Studieselectie.

de primaire tumor. Studies gepubliceerd voor 1 oktober 2013 en geschreven in het Engels werden meegenomen in het onderzoek. In PubMed, OVID Medline en Embase werd gezocht met de volgende zoektermen: 'rectal cancer' OR 'rectal neoplasm' OR 'rectal carcinoma' OR 'rectal tumour' OR 'rectal tumor' AND 'recurrent' OR 'relapsing' OR 'reappearing' AND 'radiotherapy' OR 'irradiation' OR 'irradiation therapy' OR 'chemotherapy' OR 'chemoradiotherapy' OR 'chemoradiation' OR 'radiochemotherapy' AND 'general surgery' OR 'operative surgery' OR 'surgical procedure' AND 'treatment outcome' OR 'survival' OR 'survival rate' OR 'disease-free survival' OR 'metastasis-free survival' OR 'local control' OR 'post-operative complication' OR 'mortality' OR 'quality of life'.

De volgende restricties werden hierbij gebruikt: 'English language' AND 'humans'. Resultaten uit abstracts of niet-gepubliceerde studies werden niet meegenomen in dit onderzoek met uitzondering van een artikel uit Australië waaraan twee van de auteurs van dit artikel recentelijk hebben gewerkt (Rombouts et al., *submitted*).¹² Alle artikelen werden apart beoordeeld door 2 onafhankelijke onderzoekers. Studies werden geïnccludeerd in dit overzichtartikel wanneer a) alleen patiënten werden gerapporteerd, b) behandeling van de primaire tumor bestond

uit transabdominale chirurgie met radiotherapie of chemoradiatie, c) LRRC klinisch was gediagnosticeerd met behulp van MRI of microscopische beoordeling van weefsel en d) de studie de toegepaste behandeling beschreef met 1 of meer van de primaire en/of secundaire uitkomstmaten van dit onderzoek. Wanneer meerdere artikelen dezelfde gegevens beschreven, werd het meest recent gepubliceerde artikel geïnccludeerd. Studies werden geëxcludeerd van analyse wanneer geen chirurgie of radiotherapie voor de primaire tumor was toegepast of wanneer patiënten met een secundaire tumor of gemetastaseerde ziekte werden gerapporteerd. Ook studies waarbij geen originele patiëntgegevens werden gepresenteerd werden geëxcludeerd.

Gegevensextractie

Alle studies werden geanalyseerd door 2 onafhankelijke onderzoekers (WvdM, AR). De volgende gegevens werden verzameld: eerste auteur, datum van publicatie, steekproefgrootte, studieopzet, behandeling primaire tumor, behandeling LRRC, uitkomsten. Gegevens over behandelingschema's voor de primaire tumor en het lokaal recidief werden verzameld in zo veel detail als voorhanden was. In studies waarin de behandeling van lokaal

gevorderd (dus primair) en lokaal recidief rectumcarcinoom gecombineerd was beschreven, werd gezocht naar de specifieke behandeling en bijbehorende uitkomsten van LRRC. Studies waarin dit niet was gespecificeerd, werden geëxcludeerd.

Resultaten

In totaal werden 551 studies geselecteerd aan de hand van de titels en samenvattingen (zie *Figuur 1*, pagina 84). Hiervan werden 9 studies geschikt bevonden voor dit onderzoek.¹²⁻²⁰ In deze studies werden in totaal 604 patiënten beschreven, waarvan 414 LRRC-patiënten die radiotherapie hadden ondergaan tijdens de behandeling van de primaire tumor.

Behandeling primair rectumcarcinoom

Tabel 1 vormt een overzicht van de behandeling voor de primaire tumor. Deze behandeling bestond in alle 9 studies uit chirurgie gecombineerd met (neo)adjuvante therapie. In 4 van de 9 studies werd radiotherapie toegepast (n=249),^{13,14,16,18} in 3 studies werd radiochemotherapie (RCTx) toegepast (n=96)^{15,17,20} en in de andere 2 studies werd zowel RTx (n=25) als RCTx (n=44) toegepast.^{12,19} RTx voor de primaire tumor werd alleen preoperatief gegeven in 1 studie,^{15,19} preoperatief óf postoperatief in 5 studies^{12,15-17,20} en was niet in tijd gedefinieerd in 3 studies (preoperatief n=84, postoperatief n=80, onbekend n=249).^{13,14,18} Verder ondergingen in 1 studie alle patiënten adjuvante chemotherapie (CTx) na resectie van de primaire tumor (n=12).¹⁵ In de studie van Rombouts et al. kreeg een deel van de patiënten adjuvante CTx (n=15)¹² en in een andere studie onderging een groep patiënten CTx, maar dit werd niet in tijd gedefinieerd (n=44).¹⁸ In de overige 6 studies werd niet ingegaan op CTx voor de primaire tumor (n=302).^{13,14,16,17,19,20}

Behandeling van LRRC

De geanalyseerde studies beschrijven verschillende behandelingschema's voor LRRC (zie *Tabel 2*, pagina 87). Afgezien van 1 studie, werd in alle andere studies reïrradiatie toegepast.¹² Reïrradiatie bestond in 7 studies uit (neo)adjuvante of palliatieve (chemo)radiatie met behulp van 'external beam' radiatietherapie (EBRT; n=308), met doseringen variërend tussen 11,4 Gy en 72 Gy.^{13,15-20} De meerderheid van de patiënten werd eenmaal per dag bestraald gedurende de gehele bestralingsserie (n=123),^{13,15,16,19,20} bij een ander deel van de patiënten werd de bestraling tweemaal per dag (gehyperfractioneerd) gegeven (n=100).^{16,18} In 2 studies werd additionele intra-operatieve radiotherapie (IORT) toegepast als een eenmalige dosering van 10-17,5Gy.^{13,19} In de studie van

Hesselmann et al. werd enkel chirurgische resectie en IORT (10-20 Gy) toegepast en geen EBRT (n=9).¹⁴

De 'range' in cumulatieve uitwendige bestralingsdosis van de studies waarin reïrradiatie werd toegepast, bevond zich tussen 70,6 en 122,4 Gy.^{13,15,16,18-20} Uit het artikel van Park et al. kon geen cumulatieve dosis worden berekend, omdat de dosering bij reïrradiatie niet werd beschreven.¹⁷ Indien mogelijk werd uit het artikel tevens de cumulatieve equivalente dosis in 2 Gy-fractionen (=EQD2) berekend, hierbij werd uitgegaan van $\alpha/\beta=3$ voor gezonde structuren. De EQD2 varieerde tussen 75,9 en 129 Gy.^{13,15,18-20} Daarnaast werd in 3 studies IORT toegepast, waarbij de dosis varieerde van 10-20 Gy.^{13,14,19} De meerderheid van de patiënten onderging een chirurgische behandeling (n=291) en de gebruikte chirurgische technieken varieerden sterk. De uitgevoerde chirurgische procedures waren lokale excisie, 'low anterior'-resectie, abdomino-perineale resectie met of zonder sacrectomie, posterior (Kraske) resectie en bekkenexenteratie. In de studie van Rombouts et al. ondergingen alle patiënten een bekkenexenteratie,¹² in de andere studies varieerde de keuze in chirurgische techniek sterk, afhankelijk van de omvang van het recidief.¹³⁻²⁰ Adjuvante chemotherapie (CTx) werd toegepast in 5 studies.^{12,14,15,18,20}

Primaire uitkomstmaten na behandeling van LRRC

Tussen de studies bestond een grote variabiliteit in frequentie en duur van follow-up, en overlevingsuitkomsten werden gerapporteerd na verschillende tijdsintervallen (zie *Tabel 3*, pagina 89). De mediane follow-up varieerde tussen 20 maanden (Koom, 2012)²⁰ en 36 maanden (Valentini, 2006).¹⁸ Lokale controle na een follow-upperiode van 2 jaar varieerde tussen 29,5% en 69%.^{12,18} Dresen et al. en Kim et al. rapporteerden dit na 3 jaar met een lokale controle van respectievelijk 48,9% en 54,6%.^{13,15} Hesselmann et al. beschreven een lokale controle van 66% na een mediane follow-up van 33 maanden.¹⁴ Valentini et al. en Alberda et al. rapporteerden lokale controle na 5 jaar follow-up: 38,8% en 48%.^{18,19} De afstandsmetastasevrije overleving werd beschreven na een periode van 2 jaar in de studies van Koom et al. en Rombouts et al. en was respectievelijk 29% en 43,3%.^{12,20} Dresen et al. rapporteerden deze overleving na 3 jaar (58,7%) en Hesselmann et al. na een mediane follow-upperiode van 33 maanden (44%).^{13,14} Valentini et al. en Alberda et al. beschreven de metastasevrije overleving na 5 jaar met uitkomsten van 42-66%.^{18,19} Ziektevrije overleving na 2 jaar varieerde tussen 13,1-50,4%.^{12,18} In de studie van Hesselmann et al. bedroeg de ziektevrije overleving 33% na een mediane follow-up van 33 maanden en Kim et al. rapporteerden een ziektevrije driejaarsoverleving van 31,3%.^{14,15} Na een follow-

Tabel 1. Primair rectumcarcinoom - behandeling.

Auteur Jaar van publicatie	Studie- ontwerp Studie- periode	Aantal pt*	RTx n (%)	RCTx n (%)	Chirurgie n (%)	Adjuvante CTx n (%)
Alberda 2013	retrospectief 1996-2012	28	neoadjuvant: 20 (72) EBRT: 25 Gy of 44,6- 50 Gy	neoadjuvant: 8 (28) EBRT: 50 Gy gCTX: niet gespecificeerd	LAR: 17 (61) APR: 11 (39)	-
Dresen 2008	retrospectief 1994-2006	78	78 (100)	-	Sx: 78 (100)	-
Hesselmann 2003	retrospectief 1997-2001	9	9 (100)	-	Sx: 9 (100)	-
Kim 2010	retrospectief 2005-2008	12	-	neoadjuvant: 5 (41,7) EBRT: 50,4 Gy gCTX: FL of Cap of CIX adjuvant: 7 (58,3) EBRT: 45-57,6 Gy gCTX: FL	LAR: 8 (66,7) APR: 4 (33,3)	CTx: 12 (100) FL
Koom 2012	retrospectief 2000-2007	22	-	neoadjuvant: 8 (36) EBRT: mediane dosering 54 Gy (45-59,4) gCTX: niet gespecificeerd adjuvant: 14 (64) EBRT: mediane dosering 54 Gy (45-59,4) gCTX: niet gespecificeerd	LE: 2 (9) LAR: 10 (45) HR: 1 (5) APR: 9 (41)	-
Mohiuddin 2002	cohort 1987-2000	103	(neo)adjuvant: 103 (100) EBRT: mediaan 50,4 Gy (30-74 Gy)	-	Sx: 103 (100)	-
Park 2009	retrospectief 1995-2002	62	-	neoadjuvant: 12 (19,4) EBRT: 50,4 Gy, 25 Fx gCTX: FL adjuvant: 50 (80,6) EBRT: 50,4 Gy, 30 Fx gCTX: FL	LAR: 32 (51,6) APR: 30 (48,4)	-
Rombouts 2013	retrospectief 1994-2012	41	neoadjuvant: 5 (12,2)	neoadjuvant: 26 (63,4) adjuvant: 9 (22,0) (neo)adjuvant: 1 (2,4)	LAR: 22 (53,7) APR: 15 (36,6) other: 4 (9,8)	CTx: 15 (36,6)
Valentini 2006	fase II-studie multicentrum prospectief 1997-2001	59	59 (100) EBRT: mediaan 50,4 Gy (30-55 Gy)	-	LAR: 45 (76,3) APR: 14 (23,7)	CTx: 44 (74,6)

* met RT bij PRC. APR=abdomino-perineale resectie, gCTX=gelijktijdige chemotherapie, CTx=chemotherapie, EBRT='external beam' radiatietherapie, FL=5-fluorouracil, leucovorine, Gy=Gray, HR=hartmannresectie, LAR=laag-anteriorresectie, LE=lokale excisie, (neo)adjuvant=adjuvant en/of neoadjuvant, PRC=primair rectumcarcinoom, pt=patiënten, RCTx=radiochemotherapie, RTx=radiotherapie, Sx=chirurgische interventie.

upperiode van 5 jaar varieerde de ziektevrije overleving tussen 13,1-40%.^{12,19} De totale overleving na 2 jaar varieerde tussen 50-83,5%^{18,20} en de totale overleving na 3 jaar tussen 47,6-56%.^{13,19} Eén studie, van Hesselmann et al., beschreef een totale overleving van 56% na een mediane vervolgduur van 33 maanden.¹⁴ De overige studies rapporteerden totale overleving na 5 jaar: 0 en 43%.^{17,19}

Morbiditeit en mortaliteit

Toxiciteit na reïrradiatie werd in 4 studies beschreven.^{15,16,18,20} Graad 3-toxiciteit of hoger varieerde van 0-28%.^{15,16} Late toxiciteit van graad 3 of hoger werd gerapporteerd bij 5-73% van de patiënten.^{18,20} De beschreven late complicaties van graad 3 of hoger zijn hier uiteengezet. Late gastro-intestinale complicaties en toxiciteit van de urinewegen werd door alle 4 de studies beschreven en kwam voor bij respectievelijk 0-18% en

Tabel 2. Recidief rectumcarcinoom - behandeling.

Auteur Jaar van publicatie	Aantal pt*	RTx n (%)	RCTx n (%)	Chirurgie n (%)	Geen chirurgie n (%)	IORT	Adjuvante CTx n (%)
Alberda 2013	28	1996-2006 neoadjuvant: 11 (39) EBRT: 27-30 Gy, 15-18 Fx	2006-2012 neoadjuvant: 17 (61) EBRT: 27-30 Gy, 15-18 Fx gCTx: X	LAR: 1 (4) APR: 5 (18) ISR: 1 (4) APR + SE: 2 (7) PBE: 10 (36) CBE: 8 (29)	0 (0)	eenmalige dosis 10 Gy: 21 (75)	-
Dresen 2008	78	1994-1997 geen: 21 (27) 1997-1999 neoadjuvant: 13 (17) EBRT: 30,6 Gy, 17 Fx	neoadjuvant: 44 (56) 1999-2004 EBRT: 30,6 Gy, 17 Fx gCTx: FL 2004-2006 EBRT: 30,6 Gy, 17 Fx gCTx: X of XELOX	Sx: 78 (100) type niet gespecificeerd	0 (0)	eenmalige dosis 10-17,5 Gy	-
Hesselmann 2003	9	-	-	APR/LAR/CBE: 9 (100)	0 (0)	eenmalige dosis 10-20 Gy: 9 (100)	9 (100)
Kim 2010	12	adjuvant: 1 (8,3) EBRT: 63 Gy, 35 Fx	adjuvant: 11 (91,7) EBRT: 53,6-72 Gy, 20-40 Fx cCTx: X of FL of IX of XELOX	OFT: 12 (100) LE: 2 (16,7) HR: 3 (25) APR: 4 (33,3) APR + SE: 1 (8,3)	0 (0)	-	11 (91,7) FOLFOX: 5 (41,7) X, IX, FL of XELOX: 6 (50)
Koom 2012	22	neoadjuvant/palliatief: 6 (27) EBRT: mediaan 50,2 Gy (30-66 Gy)	neoadjuvant/palliatief: 16 (73) EBRT: mediaan 50,2 Gy (30-66 Gy)	LE: 1 (20) APR: 3 (60) CBE: 1 (20)	17 (77)	-	22 (100)
Mohiuddin 2002	103	-	neoadjuvant: 103 (100) EBRT: 2d (30,0 Gy, 25 Fx) +b: 43 (41,7) EBRT: 1d (30,8 Gy (17 Fx) +b: 60 (58,3) gCTx: 5-FU	En: 7 (6,8) LE: 2 (1,9) LAR: 4 (3,9) HR: 3 (2,9) APR: 11 (10,7) CBE: 14 (13,6)	62 (60)	-	-
Park 2009	62	<i>Palliatieve Tx (geen Sx):</i> 5 (8,1) EBRT: 11,4 Gy, 8 Fx	<i>Curatieve Tx:</i> 23 (37,1) geen RCTx: 14 (22,6) neoadjuvant: 9 (14,5) EBRT: 11,4 Gy, 8 Fx gCTx: 5-FU met I of OX <i>Palliatieve Tx (geen Sx):</i> 15 (24,2) EBRT: 11,4 Gy, 8 Fx cCTx: 5-FU met I of OX	<i>Curatieve Sx:</i> 23 (37,1) LE: 2 (8,6) HR: 2 (8,6) LAR: 2 (8,6) APR: 10 (43,3) APR + SE: 4 (17,3) PBE: 3 (13,1) <i>Palliatieve Sx:</i> 15 (24,2)	24 (39)	-	-
Rombouts 2013	41	-	geen	PBE: 13 (31,7) CBE: 28 (68,3)	0 (0)	-	13 (31,7)
Valentini 2006	59	-	neoadjuvant: 57 (96,6) EBRT 2d: 30 Gy, 25 Fx en 10,8 Gy, 9 Fx gCTx: 5-FU	En: 9 (15,3) LE: 2 (3,4) LAR: 4 (6,7) HR: 4 (6,7) APR: 18 (30,5) Kraschke: 1 (1,7) CBE: 1 (1,7)	20 (34)	-	33 (55,9) RTX

1d=eenmaal daags, 2d=tweemaal daags, 5-FU=5-fluorouracil, ATSR=abdomino-transsacrale resectie, APR=abdomino-perineale resectie, APR + SE=abdomino-perineale resectie + sacrectomie, b=boost, gCTx=gelijktijdige chemotherapie, CIX=cetuximab, irinotecan, capecitabine, CBE=complete bekkenexenteratie, CTx=chemotherapie, EBRT='external beam' radiotherapie, En=exploratie (zonder resectie), FL=5-fluorouracil, leucovorine, FOLFOX=5-fluorouracil, leucovorine, oxaliplatine, Fx=fracties, HR=hartmannresectie, IORT=intra-operatieve radiotherapie, ISR=inter-sfincterische resectie, IX=irinotecan, capecitabine, LAR=laag-anteriorresectie, LE=lokale excisie, pt=patiënten, OX=oxaliplatine, PBE=partiële bekkenexenteratie, PRC=primair rectumcarcinoom, RCTx=radiochemotherapie, RTx=radiotherapie, RTX=raltitrexed, SE=sacrectomie, Sx=chirurgische interventie, Tx=behandeling, X=capecitabine, XELOX=capecitabine, oxaliplatine.

0-27% van de patiënten.^{15,16,18,20} De studie van Kim et al. was de enige studie die rectumstomplekkage beschreef en de incidentie bedroeg 16,7%. Zij beschreven tevens neuropathie en osteonecrose van het bekken als mogelijke complicaties; dit werd bij geen van de patiënten in deze studie gezien.¹⁵ Eén studie beschreef incompetentie bij de man als late complicatie en de incidentie hiervan bedroeg 3%.¹⁸ Ten slotte werden complicaties aan de huid (ulceraties of fibrose) in 2 studies beschreven en dit werd gezien bij 2-3% van de patiënten.^{16,18} De perioperatieve morbiditeit varieerde van 12,8-80,5%.^{12,18} De mortaliteit werd gerapporteerd als postoperatieve ziekenhuismortaliteit of mortaliteit na 3 maanden en varieerde van 2,6-7,7%.^{18,19}

Prognostische factoren

Volgens Mohiuddin et al. werd de overleving positief beïnvloed door een hogere karnofskyscore, dosering van reïrradiatie en radicale resectie.¹⁶ Dresen et al. beschreven een negatief effect van de uitgebreidheid van resectie op de totale overleving en lokale ziektevrije overleving. Ook schreven zij dat het stadium van de primaire tumor de totale overleving beïnvloedt en in hun studie bleek een radicale resectie een positief-prognostische factor voor totale en lokale ziektevrije overleving.¹³ Valentini et al. beschreven dit effect van radicale chirurgie op totale overleving en lokale controle ook en rapporteerden dit tevens voor metastasevrije overleving.¹⁸ Multivariabele analyse door Park et al. liet een positieve invloed zien van curatieve resectie op totale overleving en ziektevrije overleving ≤ 1 jaar.¹⁷ Rombouts et al. identificeerden radiotherapie voor de primaire tumor, neurale doorgroei van recidief en behandeling voor gemetastaseerde ziekte vooraf aan de bekkenexenteratie voor LRRC als onafhankelijke voorspellers van ziektevrije overleving.¹²

Discussie

Recidief rectumcarcinoom bij voorheen bestraalde patiënten vormt een uitdaging, zelfs bij patiënten bij wie resectie mogelijk is. In de geïncludeerde studies van dit overzichtsartikel varieerde de totale overleving sterk. Er werd een consistent betere uitkomst gezien bij patiënten met LRRC die een curatieve behandeling of chirurgische resectie ondergingen en dan met name wanneer een R0-resectie werd bereikt. Dit laatste is consistent met verschillende studies die niet in dit overzicht zijn opgenomen, omdat zij niet aan de inclusiecriteria voldeden.²¹⁻²⁴ Wanneer meer radicale 'beyond TME'-resecties zouden kunnen worden bereikt, zou wellicht de prognose van het lokaal recidief rectumcarcinoom bij eerder bestraalde patiënten kunnen verbeteren.²⁵ De toegepaste chirurgische technieken voor LRRC varieer-

den van lokale excisie tot bekkenexenteratie. De ideale chirurgische techniek voor LRRC kon niet worden geïdentificeerd. Dresen et al. vonden een negatief effect van de uitgebreidheid van resectie op lokale controle en totale overleving.¹³ Het chirurgisch trauma zou dus zo klein mogelijk moeten zijn. Aan de andere kant blijken een curatieve intentie en vrije resectiemarges de meest belangrijke determinanten voor de behandelingsuitkomst. Wanneer een uitgebreidere resectie nodig is om vrije vlakken te bereiken, betreft het waarschijnlijk ook uitgebreidere recidieven; dat deze geassocieerd zijn met een slechtere prognose mag nauwelijks verwondering wekken. De keuze van chirurgische techniek zou dus het best kunnen worden gemaakt op basis van de uitgebreidheid van het recidief met het bereiken van een radicale resectie als doel. Deze keuze kan worden beïnvloed door multimodale therapie. Op dit gebied zijn verschillende behandelingsmogelijkheden beschreven. Een belangrijk onderwerp van discussie is de rol van reïrradiatie bij LRRC. Zoals onlangs gepubliceerd in een consensusverklaring, stelt de 'Beyond TME Collaborative' dat deze rol onduidelijk blijft.²⁵ Deze systematische review laat echter zien dat reïrradiatie veilig is en goed wordt getolereerd.^{11,16,20} Slechts in 1 studie wordt aangetoond dat het aantal radicale resecties toeneemt.¹³ In ervaren centra waar uitgebreide resecties worden uitgevoerd, is de perioperatieve mortaliteit over het algemeen laag (0-7%) en de morbiditeit in dit overzicht varieert tussen 12,8-80,5%. Verrassend was het feit dat de hoogst gerapporteerde perioperatieve morbiditeit (80,5%) werd gerapporteerd in de enige studie waarin uitgebreide chirurgische resecties werden uitgevoerd zonder reïrradiatie.¹² Mogelijk is dit het gevolg van uitgebreidere operaties die nodig zijn wanneer niet opnieuw wordt bestraald. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat morbiditeit niet altijd uniform wordt gerapporteerd en dat deze getallen mede gezien de retrospectieve opzet misschien zijn onderschat in sommige studies. Ook de rapportage van late toxiciteit varieerde sterk; late toxiciteit werd in maar 4 van de 8 studies waarbij reïrradiatie was toegepast besproken en ook in deze 4 studies was de beschikbare informatie minimaal. Desondanks laten de verschillende studies zien dat bij LRRC-patiënten reïrradiatie gevolgd door chirurgische resectie veilig is in gespecialiseerde centra en reïrradiatie toegevoegde waarde heeft. In 3 studies werd tevens gebruikgemaakt van IORT bij de behandeling van LRRC. In dit overzicht zijn geen duidelijke verschillen aangetoond in effectiviteit of morbiditeit tussen patiënten die wel of geen IORT hebben ondergaan. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de relatief kleine patiëntgroepen in deze studies. Eerdere literatuur laat wel veelbelovende resultaten zien: IORT zou goed worden geto-

Tabel 3. Recidief rectumcarcinoom - uitkomsten.

Auteur Jaar van publicatie	Aantal pt*	Chirurgie n (%)	R0/R1/R2 n (%)	Complicaties		Overleving			
				EBRT-toxiciteit n (%)	Perioperatief n (%)	LC (%)	MFS (%)	DFS (%)	OS (%)
Alberda 2013	28	28 (100)	R0: 13 (46) R1: 12 (43) R2: 3 (11)	-	mortaliteit (1 mnd): 2 (7) morbidity: operatief: 16 (57) niet-operatief: 11 (39)	5 jaar 48%	5 jaar 66%	5 jaar 40%	3 jaar 56% 5 jaar 43%
Dresen 2008	78	78 (100)		-	niet gespecificeerd	3 jaar Rl: 48,9% no Rl: 37,6% [†]	3 jaar Rl: 58,7% no Rl: 17,8% [†]	-	3 jaar Rl: 47,6% no Rl: 25% [†]
Hesselmann 2003	9	9 (100)	-	-	mortaliteit: 0 (0) morbidity: 3 (33)	mediaan 33 mnd 66%	mediaan 33 mnd 44%	mediaan 33 mnd 33%	mediaan 33 mnd 56%
Kim 2010	12	12 (100)	R0: 0 (0) R1: 9 (75) R2: 3 (25)	acuut: graad 3: 0 (0) graad 4: 0 (0) laat: graad 3: 2 (16,7) graad 4: 0 (0)	mortaliteit: 0 (0) morbidity: 2 (16,7)	3 jaar 54,6%	-	3 jaar 31,3%	3 jaar 50,9%
Koom 2012	22	5 (23)	-	acuut: graad 3: 2 (9) graad 4: 0 (0) laat: graad 3: 12 (55) graad 4: 4 (18)	-	2 jaar 32%	2 jaar 29%	-	2 jaar 50%
Mohiuddin 2002	103	41 (40)	-	acuut: graad 3: 23 (22) graad 4: 6 (6) laat: graad 3: 33 (32) graad 4: 6 (6)	-	-	-	-	5 jaar totaal: 19% Sx+RCTx: 22% RCTx 15%
Park 2009	62	38 (61)	R0: 23 (37) R1: 15 (24)	-	mortaliteit: 0 (0) morbidity: 12 (31,6)	-	-	-	5 jaar totaal: 13,9% curatief: 35,1% palliatief: 0%
Rombouts 2013	41	41 (100)	R0: 26 (63) R1/R2: 15 (36)	-	mortaliteit: 0 (0) morbidity: 33 (80,5)	2 jaar 29,5%	2 jaar 43,3%	2 jaar 13,1% 5 jaar 13,1%	2 jaar 72% 5 jaar 26,8%
Valentini 2006	59	39 (66)	R0: 21 (36) R1: 3 (5) R2 15 (25) no Sx: 20 (34)	acuut: graad 3: 3 (5) graad 4: 0 (0) laat: graad 3: 3 (5) graad 4: 0 (0)	mortaliteit: 1 (2,6) morbidity: 5 (12,8)	5 jaar 38,8%	5 jaar 42%	5 jaar 29,2%	5 jaar 39,3%
						2 jaar R0: 69% R1-2/noSx: 35,6%	2 jaar NS NS	2 jaar R0: 50,4% R1-2/noSx: 22,5%	2 jaar R0: 83,5% R1-2/noSx: 63,4%

* met RTx bij PRC. † 24 pt, waaronder 3 pt zonder EBRT in PRC. ‡ percentage voor gehele groep (met/zonder RTx bij PRC). DFS=ziekevrije overleving, EBRT='external beam' radiotherapie, LC=lokale controle, MFS=metastasevrije overleving, mnd=maand, NS=niet significant, OS=totale overleving, PRC=primair rectumcarcinoom, pt=patiënten, RO=complete resectie, R1=microscopisch achtergebleven ziekte, R2=macroscopisch achtergebleven ziekte, Rl=reirradiatie, Sx=chirurgische interventie.

lereerd en leiden tot een significant betere totale, lokaal ziektevrije en afstandsmetastasevrije overleving wanneer gecombineerd met neoadjuvante chemoradiatie. Gerandomiseerde resultaten zijn echter niet voorhanden.²⁶ Bhangu et al. en verschillende studies in dit overzicht

hebben aangetoond dat patiënten die een R0-resectie ondergaan een groot overlevingsvoordeel hebben ten opzichte van patiënten met een irradicale resectie.^{12,13,16-18,21} Het is daarnaast bekend dat de kans op een radicale resectie stijgt na preoperatieve volumereductie van de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij patiënten met recidief rectumcarcinoom die voor de primaire tumor radiotherapie hebben ondergaan, is het belangrijkste doel van behandeling een radicale resectie.
2. Preoperatieve tumorreductie met behulp van reïrradiatie lijkt veilig en kan worden ingezet als aanvullende behandeling met het oog op het bereiken van een R0-resectie.

tumor en radiotherapie kan dit effect bewerkstelligen. Patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom die preoperatieve chemoradiatie hebben ondergaan, hebben een betere lokale controle dan patiënten die post-operatieve chemoradiatie ondergaan.^{9,27} Ervan uitgaande dat het doel van de reïrradiatie is om de kans op een R0-resectie te vergroten, heeft preoperatieve radio(chemo)-therapie de voorkeur boven postoperatief.

In de geïnccludeerde studies waren de meeste LRRC-patiënten behandeld met chemoradiatie in plaats van alleen radiotherapie. Het voordeel van gelijktijdige behandeling met chemotherapie blijft onduidelijk. Bij radiotherapie-naïeve recidief rectumcarcinomen blijkt chemoradiatie te leiden tot een betere lokale controle dan alleen radiotherapie; het heeft echter geen positief effect op de totale overleving. Wanneer het primaire voordeel van reïrradiatie het bereiken van een R0-resectie is en chemoradiatie blijkt beter te zijn in het bereiken van lokale controle, dan zou chemoradiatie een superieure rol kunnen spelen in vergelijking met alleen radiotherapie. De wetenschappelijke ondersteuning voor deze hypothese ontbreekt echter nog. De huidige studie was opgezet als een systematische review. De kwaliteit van de huidige literatuur bestond echter uit kleine niet-gerandomiseerde cohortstudies, vaak slechts uitgevoerd in 1 centrum met sterk variërende schema's voor behandeling en follow-up, resulterend in een niveau van bewijs van 3. Daarnaast werden meerdere relevante studies geëxcludeerd, omdat zij heterogene populaties beschreven. Ten gevolge van de lage incidentie van recidief rectumcarcinoom in de huidige klinische praktijk zijn gerandomiseerde studies echter praktisch niet haalbaar en een overzicht van de huidige beschikbare literatuur is daarom op dit moment de hoogst haalbare vorm van bewijs. Vanwege de lage incidentie van LRRC en de complexiteit die de behandeling van LRRC met zich meebrengt, is centralisatie van de zorg rondom LRRC zoals beschreven in de huidige SONCOS-normen gerechtvaardigd.²⁸

Conclusie

Bij patiënten met recidief rectumcarcinoom die voor de primaire tumor radiotherapie hebben ondergaan, zou het eerste doel van behandeling een radicale resectie

moeten zijn gezien het feit dat dit de belangrijkste prognostische factor blijkt te zijn. Preoperatieve tumorreductie met behulp van reïrradiatie lijkt veilig en kan worden ingezet als aanvullende behandeling met het oog op het bereiken van R0-resecties. Verder onderzoek zou zich moeten richten op de preoperatieve timing van reïrradiatie, effectieve en maximale doseringen en de rol die gelijktijdige chemotherapie in de behandeling kan spelen.

Referenties

1. Lemmens V, Van Steenbergen L, Janssen-Heijnen M, et al. Trends in colorectal cancer in the south of the Netherlands 1975-2007: rectal cancer survival levels with colon cancer survival. *Acta Oncol* 2010;49(6):784-96.
2. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341(8843):457-60.
3. Den Dulk M, Krijnen P, Marijnen CA, et al. Improved overall survival for patients with rectal cancer since 1990: the effects of TME surgery and preoperative radiotherapy. *Eur J Cancer (Oxford, England)* 2008;44(12):1710-6.
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613-6.
5. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479-82.
6. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811-20.
7. Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan RG, et al. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):103-10.
8. Van den Brink M, Stiggelbout AM, Van den Hout WB, et al. Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3958-64.
9. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):476-92.
10. Glimelius B. Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given? *Colorectal Dis* 2003;5(5):501-3.
11. Mohiuddin M, Marks GM, Lingareddy V, et al. Curative surgical resection following reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3):643-9.
12. Rombouts AJ, Koh CE, Young JM, et al. Does radiotherapy of the primary rectal cancer affect prognosis after pelvic exenteration for recurrent rectal cancer? Manuscript submitted.

13. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1937-47.
14. Hesselmann S, Micke O, Bruewer M, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) in primary locally advanced and recurrent carcinoma of the rectum at a 'non-dedicated' facility. *Anticancer Research* 2003;23(2C):1875-81.
15. Kim TH, Kim DY, Jung KH, et al. The role of omental flap transposition in patients with locoregional recurrent rectal cancer treated with reirradiation. *J Surg Oncol* 2010;102(7):789-95.
16. Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):1144-50.
17. Park JK, Kim YW, Hur H, et al. Prognostic factors affecting oncologic outcomes in patients with locally recurrent rectal cancer: impact of patterns of pelvic recurrence on curative resection. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2009;394(1):71-7.
18. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1129-39.
19. Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, et al. Outcome in patients with resectable locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with and without previous neoadjuvant radiotherapy for the primary rectal tumor. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):520-6.
20. Koom WS, Choi Y, Shim SJ, et al. Reirradiation to the pelvis for recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 2012;105(7):637-42.
21. Bhangu A, Ali SM, Darzi A, et al. Meta-analysis of survival based on resection margin status following surgery for recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14(12):1457-66.
22. Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, et al. Abdominosacral resection for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(11):1341-7.
23. Melton GB, Paty PB, Boland PJ, et al. Sacral resection for recurrent rectal cancer: analysis of morbidity and treatment results. *Dis Colon Rectum* 2006;49(8):1099-107.
24. Sagar PM, Gonsalves S, Heath RM, et al. Composite abdominosacral resection for recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(2):191-6.
25. Beyond TME collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg* 2013;100(8):E1-33.
26. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(8):971-7.
27. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
28. SONCOS. Stichting Oncologische Samenwerking. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland. SONCOS normeringsrapport 2, 2014.

Ontvangen 11 februari 2014, geaccepteerd 20 maart 2014.