

# Orgaansparende behandeling van het rectumcarcinoom: (on)mogelijkheden

Organ preserving strategies in rectal cancer: (im)possibilities

dr. F.P. Peters<sup>1</sup>, dr. D.E. Hilling<sup>2</sup>, dr. J.B. Tuynman<sup>3</sup>, drs. J. van der Kraan<sup>4</sup>, prof. dr. G.L. Beets<sup>5</sup>, prof. dr. J.H.W. de Wilt<sup>6</sup>, prof. dr. C.A.M. Marijnen<sup>1</sup>

## SAMENVATTING

De vraag naar rectumsparende behandelingen bij patiënten met een rectumcarcinoom groeit, ondanks beperkt wetenschappelijk bewijs. Het is duidelijk dat een rectumsparende behandeling in een ervaren centrum mogelijk en veilig is voor een zorgvuldig geselecteerde subgroep van patiënten en het is waarschijnlijk dat dit voor een deel van de patiënten tot betere kwaliteit van leven zal leiden. Het is echter nog onduidelijk hoe deze patiënten goed kunnen worden geïdentificeerd. Ook is er nog weinig bekend over wat de optimale behandelstrategieën en oncologische en functionele langetermijntuitkomsten zijn. Er is momenteel een aantal grote, multicentrische studies gaande voor verschillende patiëntengroepen die veel antwoorden zullen gaan opleveren.

Dit artikel bespreekt de stand van zaken, bewijs en achtergronden van de orgaansparende behandeling bij het rectumcarcinoom, alsmede de huidige mogelijkheden én onmogelijkheden voor de verschillende patiëntcategorieën.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:261-72)

## SUMMARY

Organ preserving treatment for rectal cancer is becoming increasingly popular, despite limited evidence. It is clear that organ preservation is feasible and save for a highly selected subgroup of patients in an experienced center and it is likely that organ preservation leads to better quality of life compared to radical surgery for a part of the patients. It is still unclear, however, how to adequately select these patients. Furthermore, there is still very limited high-quality evidence on optimal treatment strategies and on long-term oncological and functional outcomes. Currently there are a number of large, multicenter trials open for various patient categories. These trials will provide us with valuable evidence in the future. This article discusses the background and available evidence on organ preserving treatment for rectal cancer and gives an overview of current possibilities and impossibilities.

## INLEIDING

Het rectumcarcinoom is een veelvoorkomende maligniteit met een incidentie van meer dan 4.000 patiënten per jaar in Nederland. Na de invoering van het bevolkingsonderzoek

naar darmkanker eind 2014 is er een snelle stijging geweest van het aantal nieuwe diagnoses tot bijna 5.000 in 2015, met vooral een toename van de vroege stadia. Ook de overleving van patiënten met een rectumcarcinoom verbetert, in

<sup>1</sup>radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum, <sup>2</sup>chirurg, afdeling Heelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum, <sup>3</sup>chirurg, afdeling Heelkunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>4</sup>maag-darm-leverarts, afdeling Maag-, Darm-, en Leverziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, <sup>5</sup>chirurg, afdeling Heelkunde, Antoni van Leeuwenhoek, <sup>6</sup>chirurg, afdeling Heelkunde, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan dr. F.P. Peters, radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 529 84 76, e-mailadres: f.p.peters@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** multidisciplinaire aanpak, orgaansparende behandeling, rectumcarcinoom

**Keywords:** multidisciplinary approach, organ preservation, rectal cancer

2011-2015 was de vijfjaarsoverleving 67%, terwijl dit 20 jaar eerder (1991-1995) 53% bedroeg ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)).

De afgelopen decennia is de behandeling aanzienlijk gewijzigd, met de toevoeging van neoadjuvante (chemo)radiotherapie en verbetering van de radiotherapeutische technieken. Met de invoering van de totale mesorectale excisie (TME) en de verfijning hiervan in de jaren erna is ook de chirurgische benadering sterk verbeterd. Dit heeft geleid tot betere lokale controle, toegenomen overleving en minder langetermijnmorbidity.<sup>1-3</sup> Daarnaast zijn voor de zeer vroege carcinomen lokale excisie technieken ontwikkeld. Veruit de meeste patiënten ondergaan echter nog altijd een TME en van deze patiënten heeft uiteindelijk ongeveer 40% een permanent stoma, met gevolgen voor de kwaliteit van leven. Ook bij patiënten zonder stoma wordt door de functionele veranderingen, zoals het 'low-anterior'-syndroom (LARS) met frequente defecatie, sterke aandrang, verminderde continentie, verminderde blaasfunctie en gedeeltelijk verlies van seksuele functies, een belangrijke vermindering in de kwaliteit van leven ervaren.<sup>4</sup>

De toename van het aantal patiënten met een vroeg-stadium rectumcarcinoom tezamen met de verbeterde overleving heeft geleid tot toegenomen aandacht voor de kwaliteit van leven. De interesse voor orgaansparende behandelingen met betere functionele uitkomsten is hiervan het directe gevolg. De onderzoeken en ontwikkelingen in dit veld zijn vooral gericht op de inzet van lokale excisie technieken, al dan niet gecombineerd met (chemo)radiotherapie met als doel het sparen van het rectum en de anus. De observatie dat na chemoradiotherapie (CRT) voor lokaal gevorderde tumoren in gemiddeld 15% van de resectiepreparaten geen vitaal tumorweefsel wordt teruggevonden, heeft geleid tot de gedachte dat bij patiënten met een pathologische complete respons (pCR) een resectie wellicht overbodig is. Inmiddels is door verschillende groepen aangetoond dat met de juiste selectie en in ervaren handen dit een veilige benadering is.<sup>5-8</sup> Als vervolgstap lijkt het logisch om (C)RT ook in te gaan zetten voor de vroegere stadia die volgens de huidige richtlijnen geen indicatie hebben voor neoadjuvante therapie, met als primair doel een resectie te voorkomen. CRT is echter niet vrij van toxiciteit, morbiditeit en zelfs mortaliteit en de oncologische en functionele uitkomsten van orgaansparende behandelingen zijn op langere termijn nog grotendeels onbekend. Voor het invoeren van deze strategie als standaardbehandeling is derhalve nog onvoldoende bewijs. In Nederland zijn verschillende grote studies geïnitieerd om verder inzicht in het sparen van het rectum te verkrijgen. Dit artikel zal de huidige stand van zaken en de achtergronden bespreken, alsmede de mogelijkheden én onmogelijkheden voor de verschillende patiëntcategorieën.

## PRIMAIRE VERSUS SECUNDAIRE ORGAANSPARING

Bij het bespreken van de orgaansparende behandeling van het rectumcarcinoom is het belangrijk om onderscheid te maken tussen primaire en secundaire orgaansparende behandelingen:

- Met primaire orgaansparing bedoelen we het primair inzetten van (C)RT met het doel af te zien van een TME, bij patiënten bij wie volgens de richtlijn geen (C)RT nodig is. Enerzijds kan dit door (C)RT neoadjuvant toe te dienen bij intermediair-risicotumoren, anderzijds door adjuvante (C)RT te geven na een lokale excisie voor T1-T2-tumoren met hoogrisico kenmerken.
- Met secundaire orgaansparing bedoelen we het afzien van een TME bij het vermoeden op de aanwezigheid van een pCR na standaard geïndiceerde (C)RT.

Dit onderscheid levert meerdere essentiële verschillen op tussen beide groepen.

Bij secundaire orgaansparing hebben patiënten een initieel slechter uitgangspunt, met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom met een matige prognose. Chemoradiatie is hierbij geïndiceerd en de met de behandeling gepaard gaande toxiciteit, complicaties en functieverlies zijn in dat kader acceptabel. Patiënten die vervolgens een klinische complete remissie (cCR) bereiken, hebben binnen deze groep een betere prognose, zowel met betrekking tot locoregionale controle als tot algehele overleving.<sup>6</sup> Waarschijnlijk kan dit worden verklaard doordat het bereiken van een complete remissie een uiting is van een gunstig biologisch karakter van de kanker. De mogelijkheid rectum en anus te behouden door de TME achterwege te laten is hierbij een welkom bijkomend voordeel. Voor de behandelend arts zijn de grootste uitdagingen het betrouwbaar vaststellen van complete remissie, een zorgvuldige follow-upstrategie beoefenen en juist inzetten van eventuele salvagetherapie bij terugkeer van de ziekte. Hierbij spreekt men bij voorkeur van 'regrowth' in plaats van recidief, aangezien er geen chirurgie heeft plaatsgevonden.

Bij patiënten die in aanmerking komen voor primaire orgaansparing ligt dit heel anders. Patiënten die volgens de Nederlandse richtlijn geen indicatie hebben voor neoadjuvante therapie, hebben een kans van ongeveer 2% op lokaal recidief en 12% op afstandsmetastasen met TME alleen.<sup>1,9,10</sup> Ze kunnen met één behandeling worden gecureerd, met bekende kansen op complicaties en langetermijnuitkomsten. Het inzetten van (C)RT bij deze patiënten voegt een potentieel toxische behandeling toe met onzekere oncologische en functionele uitkomsten. Dit werd bevestigd in de CARTS-studie, waarbij patiënten met een resectabel, laaggelegen

**TABEL 1.** Schematische weergave indicatie neoadjuvante behandeling.

Recidiefrisico	Tumorstadium (op MRI gestadieerd)	Neoadjuvante behandeling
Laag	cT1-2N0 of cT3N0 <5 mm extramurale invasie Afstand tot de MRF >1 mm	Geen
Intermediair	cT1-3N1 of cT3N0 >5 mm extramurale invasie Afstand tot de MRF >1 mm	5 x 5 Gy radiotherapie
Hoog	cT4 of cT3 met afstand tot de MRF <1 mm en/of cN2/extramesorectale pathologische klieren (elke N)	Chemoradiotherapie

Bron: [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)

cT1-3N0-carcinoom CRT ontvingen met het primaire doel een resectie te voorkomen. Bij goede respons op de CRT volgde transanale endoscopische microchirurgie (TEM) van het litteken en eventueel een TME bij slechte histopathologische kenmerken.<sup>11</sup> Hoewel orgaansparing volgens protocol werd bereikt bij 55% van de patiënten, overleden twee van de 55 patiënten als gevolg van de CRT.

Een recente Franse studie toonde dat met name patiënten die na een poging tot primaire orgaansparing alsnog een TME moeten ondergaan, al dan niet voorafgegaan door een TEM, beduidend slechter af zijn door de cumulatieve toxiciteit van deze multimodale behandelstrategie.<sup>12</sup> Deze studie bevestigt de uitdagingen bij primaire orgaansparing:

- Het selecteren van patiënten met ofwel een sterke preferentie voor orgaansparing ofwel een grote kans op het bereiken van een goede respons.
- Het optimaliseren van de CRT-schema's en -technieken om de kans op orgaansparing zo groot mogelijk te maken met zo laag mogelijke kans op toxiciteit.

## PATIËNTCATEGORIEËN

De huidige richtlijn voor behandeling van het rectumcarcinoom is schematisch weergegeven in *Tabel 1*. Een meer uitgebreide beschrijving is te vinden in de landelijke richtlijn op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl). Bij deze richtlijn is uitgegaan van drie risicogroepen met betrekking tot recidiefkans: de laagrisicotumoren, de intermediair-risicotumoren en de hoogrisicotumoren. De mogelijkheden voor rectumsparende behandelingen hangen gedeeltelijk af van de standaardtherapie, daarom zullen we de mogelijkheden per behandelgroep behandelen.

## LAAGRISICOTUMOREN

Voor de groep laagrisicocarcinomen (zie *Tabel 1*) wordt geen neoadjuvante therapie geadviseerd. Binnen deze groep kan nog een extra groep worden geïdentificeerd, waarbij volgens

de huidige richtlijn met een lokale excisie kan worden volstaan. Dit zijn de laagrisico-T1-carcinomen met een diameter kleiner dan 3-4 cm, goed tot matig gedifferentieerd, zonder lymfangio-invasie. Wanneer bij een lokale excisie echter een invasief carcinoom wordt gevonden en sprake is van een hoogrisico-T1-carcinoom (slecht gedifferentieerd en/of lymfangio-invasie en/of tumorvrije marge <1 mm/inconclusieve resectiemarges) of T2-stadium, is een TME-resectie geïndiceerd.

## LOKALE BEHANDELING T1-TUMOREN

Bij patiënten met een T1-carcinoom kan met lokale excisie worden volstaan wanneer het risico op lymfekliermetastasen laag is. Vergeleken met TME-chirurgie is een lokale excisie geassocieerd met minder morbiditeit en mortaliteit en een betere kwaliteit van leven.<sup>13</sup>

Veelal worden deze vroege tumoren bij toeval gevonden na een polypectomie. Het risico op lymfekliermetastasen wordt bepaald door de aanwezigheid van ongunstige kenmerken als diepe submucosale invasie (Kikuchi-niveau 3), 'budding', slechte differentiatiegraad, lymfangio-invasie (LVSI) en een tumorgrootte van meer dan 5 cm.<sup>14</sup> Aangezien na lokale excisie vergrote reactieve lymfeklieren kunnen ontstaan, valt het te overwegen vóór de resectie een MRI te verruimen met als doel de lokale T-stadiëring en lymfeklieren goed in beeld te brengen. Voor een juiste histologische beoordeling van bovenstaande risicofactoren is een 'en bloc' radicale excisie van de afwijking essentieel. Er zijn verschillende lokale endoscopische en chirurgische behandeltechnieken. Welke techniek de voorkeur heeft hangt voornamelijk af van de locatie, morfologie, grootte van de afwijking en de lokale expertise. Deze keuze dient idealiter gezamenlijk door een MDL-arts, chirurg, radioloog en patholoog te worden gemaakt in een MDO.

De preoperatieve diagnostiek van vroeg-stadium rectumcarcinomen door middel van biopsen, endoscopie, MRI en

**TABEL 2.** Resultaten van prospectieve studies naar primaire orgaansparende therapie.

	Inclusie-periode	N	Inclusie-criteria	Schema	Interval tot LE	pCR (%)	Near pCR - ypT1 (%)	Rectum-sparing (%)	Mediane FU	LR na ypT0-1 (%)	LR bij >ypT1 (%)
Borschitz	Wisselend	273	cT1-3	Gevarieerd, allen CRT	2-10 weken	22	19	nvt	24-55 maanden	1	12
Lezoche	1997-2004	50*	cT2N0, laag, <3 cm diameter, graad 1-2	28 x 1,8 Gy + 5-FU IV Randomisatie TEM vs TME	6-8 weken	27	24	100	9,6 jaar	0**	25**
Bujko	2003-2010	25	cT1-3aN0M0, laag-midden, <3-4 cm diameter, graad 1-2	28 x 1,8 Gy + 3 x 1,8 Gy boost + 5-FU/leucovorin IV	5-15 weken, mediaan 8 weken	64	16	59***	24 maanden	10 <sup>§</sup>	37 <sup>§</sup>
	"	64	"	5 x 5 Gy + 1 x 4 Gy boost	4-17 weken, mediaan 6 weken	36	31	"	"	"	"
ACOSOG	2006-2009	79	cT2N0, laag, <4 cm diameter, max 40% circumferentie	CRT geïntensificeerd	4-8 weken	49	14	91	56 maanden	4 <sup>§§</sup>	-
CARTS	2010-2012	55	cT1-3N0, laag-midden	25 x 2 Gy + capecitabine	8-10 weken	38	16	71	17 maanden	3	30
TREC	2007-2013	62	cT1-2N0	5 x 5 Gy	8-10 weken	25	32	37	13 maanden	0	21
Appelt	2009-2013	51	cT2-3, N0-1, laag	30 x 1,67/2 + 5 Gy boost + tegafururacil, no TEM	6 weken	78 <sup>^</sup>	nvt	58	23,9 maanden	25,9 <sup>^^</sup>	nvt
GRECCAR II	2007-2012	74 <sup>§§§</sup>	Goede respons na CRT	25 x 2 Gy + capecitabine en deels oxaliplatine <sup>#</sup>	8 weken	40	20	65	36 maanden	5 <sup>##</sup>	-

Nvt=niet van toepassing.

\*50/100 gerandomiseerd voor TEM t.o.v. TME.

\*\*LR niet per ypT beschreven, wel wordt in de tekst genoemd dat LR alleen bij non-responders optreedt, dus 6/24.

\*\*\*Nog 18 patiënten hadden een indicatie voor TME, maar weigerden of waren inoperabel.

<sup>§</sup>Voor de gehele groep van 89 patiënten.<sup>§§</sup>Voor de gehele groep, niet per ypT-groep gegeven.<sup>§§§</sup>74/186 gerandomiseerd voor TEM t.o.v. TME.<sup>^</sup>Klinisch complete remissie, aangezien er geen standaard TEM werd gedaan.<sup>^^</sup>Niet na PA-bevestiging door middel van TEM.<sup>#</sup>Oxaliplatine gestaakt gedurende de studie i.v.m. toxiciteit.<sup>##</sup>Voor de gehele groep, niet per ypT-groep gegeven.

eventueel aangevuld met een endorectale echografie blijkt in de praktijk echter onnauwkeurig. Hierdoor gebeurt het regelmatig dat na lokale excisie van een suspecte laesie in het rectum er toch ongunstige histologische kenmerken in het preparaat aanwezig zijn. Om de kans op een lokaal of regionaal recidief te beperken wordt dan aanvullende chirurgische behandeling door middel van een completerende TME geadviseerd door de meeste internationale richtlijnen.<sup>15</sup> Voor de groep patiënten met lokaal geëxideerde tumoren met risico op lymfekliermetastasen (5-20%) wordt aanvullende TME-chirurgie geadviseerd. Men kan zich echter afvragen of de morbiditeit van een TME-resectie opweegt tegen het recidief risico. Een alternatief zou zijn om adjuvante (CRT) te geven op het resterende wondgebied en het mesorectum. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht die deze strategie hebben onderzocht. Wel is recentelijk een aantal retrospectieve cohortseries en observationele studies beschikbaar gekomen over het gebruik van adjuvante CRT na lokale excisie. Deze studies laten overwegend zien dat de therapie het risico op lokaal recidief verlaagt naar 3-8% zonder al te veel morbiditeit toe te voegen.<sup>15-18</sup> Het betreft echter voornamelijk kleine series met heterogeniteit van geïncludeerde patiënten, gebruikte behandelingschema's en resultaten. Hoewel zorgvuldige interpretatie lastig is, lijken de resultaten te suggereren dat de oncologische uitkomsten vergelijkbaar zijn met completerende TME-resectie. Gezien de eerder genoemde nadelen van (CRT) is er echter behoefte aan gerandomiseerde vergelijkende gegevens. Een andere mogelijkheid is een afwachtend beleid te voeren met strikte follow-up na lokale excisie ('wait-and-see') met salvagechirurgie bij een eventueel recidief. Voor veel patiënten is dit een reëel alternatief, zeker als de patiënt veel comorbiditeit heeft. Een Nederlandse serie laat echter zien dat recidieven bij tot wel 30% van de patiënten voorkomen en dat deze groep een slechtere overleving heeft.<sup>19</sup> Belangrijk is dat gestandaardiseerde follow-up wordt geïnitieerd en gecontinueerd.

### TESAR-STUDIE

De TESAR-studie zal veel ontbrekende kennis gaan opvullen (ClinicalTrials.gov, identifier: NCT02371304).<sup>15</sup> Deze gerandomiseerde 'non-inferiority'-studie includeert patiënten met een laagrisicocarcinoom met een kans van 5-20% op lymfekliermetastasen na lokale excisie. Er wordt gerandomiseerd tussen completerende TME-resectie (standaardgroep) en adjuvante chemoradiotherapie (experimentele groep). Daarnaast is een niet-gerandomiseerde derde groep, 'wait-and-see' na lokale excisie en salvagechirurgie bij eventueel recidief, mogelijk voor patiënten die aanvullende behandeling weigeren. Patiënten worden geregistreerd en intensieve follow-up, inclusief kwaliteit-van-leven-vragenlijst-

ten, gebeurt in studieverband, om informatie over deze waardevolle patiëntengroep niet verloren te laten gaan. Het primaire eindpunt is het lokale recidiefpercentage na drie jaar. Secundaire eindpunten zijn ziektevrije en algehele overleving. Overige eindpunten zijn gericht op de uiteindelijk beoogde winst voor de patiënt en bevatten toxiciteit, functionele uitkomsten en kwaliteit-van-leven-aspecten. De adjuvante CRT is aangepast aan het vroege stadium zonder macroscopische ziekte. Het doelvolume betreft alleen het mesorectum met verlaagde bovengrens en bevat, in tegenstelling tot standaard neoadjuvante chemoradiatie, geen electieve lymfekliergebieden. Tevens is de dosis verlaagd tot 45 Gy in 25 fracties van 1,8 Gy in plaats van standaard 25 x 2 Gy. De verwachting is dat hiermee de acute en late toxiciteit van de CRT wordt beperkt.

Een belangrijk detail is dat alle excisiepreparaten centraal worden herbeoordeeld. Het blijkt nu al dat er veel variatie is in het beoordelen van de vroegcarcinomen, Bij aanvang van de studie was een radicale excisie een vereiste. Dit betekende echter dat veel macroscopisch evident radicaal verwijderde laesies met niet-beoordeelbare snijranden, bijvoorbeeld als gevolg van coagulatie of 'piece-meal'-resectie, niet konden worden geïncludeerd. In januari 2018 zijn de inclusiecriteria uitgebreid, waardoor deze patiënten nu kunnen worden geïncludeerd als een aanvullende endoscopie van het rectum afwezigheid van macroscopische ziekte bevestigt.

### PRIMAIRE ORGAANSPARENDE THERAPIE: LOKALE BEHANDELING OVERIGE LAAGRISICOTUMOREN

Bij een toenemend aantal patiënten met een vroeg-stadium rectumcarcinoom bestaat behoefte aan een rectumsparende behandelingsmogelijkheid, en dan vooral bij lage rectumcarcinomen waarvoor een abdominoperineale resectie (APR) of een zeer lage anterieure resectie (LAR) nodig is. Deze patiënten hebben volgens de huidige richtlijn geen indicatie voor neoadjuvante therapie. Uit een Nederlands overzichtsartikel blijkt dat patiënten met een laag T-stadium een grotere kans hebben op het bereiken van een pCR na CRT: 58% van de cT1-tumoren versus 12% van de cT4-tumoren.<sup>6</sup> Dit is dus een interessante patiëntencategorie voor het ontwikkelen van rectumsparende strategieën met (chemo)radiotherapie. In de afgelopen jaren zijn bij deze patiëntencategorie verschillende studies verricht met als primair doel orgaansparing door chemoradiotherapie of radiotherapie alleen. De eerste resultaten kwamen vooral uit retrospectieve series en zijn samengevat in de meta-analyse van Borschitz uit 2008.<sup>20</sup> Vervolgens verschenen resultaten van de eerste prospectieve studies, deze studies zijn in Tabel 2 samengevat.<sup>11,12,21-25</sup>

De studies zijn zeer divers, met verschillende tijdperiodes, kleine aantallen patiënten en een variëteit aan gebruikte (C)RT-schema's, leidend tot grote heterogeniteit van de resultaten. De inclusiecriteria zijn wel grotendeels hetzelfde geweest: cT1-3-tumoren (beperkt) van maximaal 3-4 cm, laag-midrectaal gelegen, overwegend graad 1-2 en N0. Vergeleken met het gemiddelde pCR-percentage van 15% na CRT voor standaardindicaties, wordt door deze selectie bevestigend vaker orgaansparing bereikt, met percentages van 22-64% (zie Tabel 2). Orgaansparing vindt plaats bij 59-100% van de patiënten, behoudens een lage uitschieter van 37% in de TREC-studie. Wanneer in het TEM-preparaat een ypT0-1 wordt aangetroffen, is het lokaal recidiefrisico (variërend tussen 0 en 10%) acceptabel. Tevens wordt geen verhoogde kans op afstandsmetastasen gevonden (niet in de tabel opgenomen). Deze resultaten tonen dat primaire CRT voor orgaansparing een oncologisch veilige aanpak is bij goed responderende patiënten. Dit geldt echter niet voor slechte responders (ypT2 of meer in het TEM-preparaat), bij wie in alle studies een zeer hoog lokaal recidiepercentage wordt gezien als er geen completerende TME-resectie volgt. Helaas is het bepalen van de responskans voorafgaand aan de therapie voor de individuele patiënt nog niet goed mogelijk. Wanneer dit wel het geval zou zijn, zou bij een verwachte slechte respons al in een vroeg stadium met de patiënt kunnen worden besproken of het zinvol is een primair orgaansparend traject op te starten.

Uit de gepubliceerde resultaten valt niet te concluderen wat het optimale behandelingschema is. De meeste patiënten hebben 5-FU-gebaseerde chemoradiatie met een radiotherapie-dosis rond 50 Gy ondergaan. Een deel heeft echter een extra 'boost'-dosis gekregen, terwijl een ander deel is behandeld met een combinatiechemotherapieschema. Het geven van een 'boost' door middel van radiotherapie lijkt gerechtvaardigd, aangezien Appelt et al. aantoonde dat een hogere radiotherapie-dosis tot een betere tumorrespons leidt.<sup>26</sup> De waarde van een kortdurend radiotherapieschema met 5 x 5 Gy is nog niet helder. In de Stockholm III-studie werd een pCR-percentage van 12% gevonden.<sup>27</sup> Zowel de studie van Bujko et al. met 5 x 5 Gy plus 'boost', als de TREC-studie, waarin 5 x 5 Gy zonder 'boost' werd gegeven, laten echter aanzienlijke hogere percentages zien van ongeveer 30% en een 'near'-pCR-percentage van eveneens ongeveer 30%.<sup>22,24</sup> Gezien deze resultaten is verder onderzoek naar dit patiënt-vriendelijke schema zeker gerechtvaardigd.

De waarde van intensievere chemotherapie is discutabel: bij 'locally advanced' tumoren zijn de resultaten niet conclusief en laat een intensiever neoadjuvant schema vooral veel toxiciteit zien zonder evidente toename van het aantal patiënten met een pCR.<sup>28</sup> De drie studies met een geïntensiveerd

CRT-schema voor primaire orgaanpreservatie lijken wel een hoger pCR-percentage te laten zien dan de studies met 5-FU alleen.<sup>12,22,23</sup> Twee van deze studies hebben echter de behandeling moeten aanpassen vanwege onacceptabele toxiciteit. In vrijwel alle studies ondergingen patiënten een lokale excisie (LE) voor de beoordeling van de respons. Het interval tussen (C)RT en LE varieerde van twee tot wel 17 weken, hetgeen grote invloed heeft op het pCR-percentage. Uit de literatuur is duidelijk dat na een interval van ongeveer 11 weken na het einde van CRT een plateau ontstaat in het aantal gevonden pCR's.<sup>29-31</sup> Het verlengen van het interval alleen is al een krachtige methode om het behandelingschema te optimaliseren. Verschillende studies hebben aangetoond dat een langer interval niet leidt tot slechtere oncologische uitkomsten of meer chirurgische complicaties, mocht er nog een TME moeten plaatsvinden.<sup>31</sup> Het verschil in pCR-percentages tussen de series waarin 5 x 5 Gy is gegeven en de CRT-series kan mogelijk deels worden verklaard door een verschil in de duur van de therapie. De CRT-patiënten hebben als gevolg hiervan vier weken meer regressietijd gehad. De STAR-TREC-studie zal antwoord geven op de vraag of daadwerkelijk verschil in effectiviteit bestaat tussen beide schema's.

De noodzaak voor een lokale excisie voor alle patiënten, ook bij een klinische complete remissie (cCR) wordt ondertussen in twijfel getrokken, mede gezien de aanzienlijke toxiciteit en negatieve invloed op de anorectale functie.<sup>12,32,33</sup> De GRECCAR 2-studie onderzocht TEM versus TME na CRT bij goed responderende patiënten.<sup>12</sup> Als primair eindpunt werd een samengesteld eindpunt van overlijden, ziekterugkeer, morbiditeit en toxiciteit gebruikt. De hypothese was dat de TEM-groep superieur zou zijn ten opzichte van de TME-groep, als gevolg van minder morbiditeit en toxiciteit bij het achterwege kunnen laten van een TME-resectie. Verrassend genoeg toonde de studie géén superioriteit aan van de orgaansparende groep. Dit was het gevolg van de excessieve cumulatieve toxiciteit bij de 26 patiënten die uiteindelijk na het hebben ondergaan van CRT en een TEM, alsnog een TME-resectie moesten ondergaan. Uiteindelijk hadden na twee jaar bijna tweemaal zoveel patiënten in de orgaansparende groep een colostoma als in de TME-groep, namelijk 13% versus 7% en ervaarden 23% versus 18% seksuele disfunctie.

Naast de toxiciteit van de CRT en chirurgie (TEM en TME) is weinig bekend over de functionele uitkomsten op langere termijn, zoals defecatiepatroon, fecale en urinecontinentie, en seksualiteit. De eerste resultaten met betrekking tot kwaliteit van leven na een secundair 'wait-and-see'-beleid na standaard-CRT zijn veelbelovend, maar kijken uiteraard alleen naar de groep patiënten met succesvolle orgaanspa-

ring.<sup>34</sup> Een eerdere analyse van anorectale en seksuele functie na primaire CRT en TEM bij 44 patiënten toonde juist weer teleurstellende resultaten.<sup>33</sup> Er werd geen verschil gevonden tussen de orgaansparende behandelde groep patiënten en patiënten die een LAR hadden ondergaan.

Samenvattend kunnen we concluderen dat bij het rectumcarcinoom orgaansparende therapie door middel van (chemo)radiotherapie voor geselecteerde patiënten een goed en oncologisch veilig alternatief is voor TME-resectie. De juiste selectiecriteria, het optimale behandelingschema en de functionele langetermijntuitkomsten zijn echter nog grotendeels onbekend. Hopelijk gaat de nu lopende STAR-TREC-studie een aantal belangrijke antwoorden opleveren.

### STAR-TREC-STUDIE

De STAR-TREC-studie is opgezet door de onderzoekers van de CARTS- en TREC-studies en is een internationale gerandomiseerde fase 2- studie waarin standaard-TME-chirurgie wordt vergeleken met twee orgaansparende behandelingsgroepen met een kort schema radiotherapie (interventie) of een lang schema CRT (interventie).<sup>35,36</sup> Orgaansparing zal plaatsvinden door middel van 'wait-and-see' of lokale excisie (TEM), afhankelijk van de respons. Slechte responders zullen alsnog een TME ondergaan.

Gezien het grote verschil in behandelingsgroepen bestaat er zorg over de haalbaarheid van de randomisatie. Derhalve is ervoor gekozen te starten met een 'feasibility'-studie met als primaire eindpunt het aantonen van voldoende internationale inclusie. Wanneer de inclusie meer dan zes patiënten per maand bedraagt, zal een fase 3- studie worden geïnitieerd. In *Tabel 3* wordt een overzicht gegeven welke centra mee (gaan) doen in de STAR-TREC-studie.

Patiënten met een cT1-3bN0-rectumcarcinoom kleiner dan 4 cm, die in aanmerking komen voor radicale TME-resectie, kunnen worden geïnccludeerd. Er is geen overlap met de TESAR-studie, die zich beperkt tot patiënten die in aanmerking komen voor een lokale behandeling en pathologisch onderzoek kenmerken toont die wijzen op een intermediair risico op lymfekliermetastasen. Voor verdere details van de studie wordt verwezen naar het artikel van Rombouts et al.<sup>35</sup>

Om de toxiciteit van de (chemo)radiotherapie te beperken, wordt alleen het mesorectum bestraald. Aangezien het hier een vroeg-stadium rectumcarcinoom betreft, lijkt electieve bestraling van iliacale lymfekliergebieden onnodig. Het beperkte doelgebied geeft een significante verlaging van de dosis in de dunne darm.

De studieopzet van STAR-TREC faciliteert de beantwoording van een aantal essentiële vragen. De effectiviteit van de twee meest gebruikte radiotherapie-schema's kan worden vergeleken, waarbij het verschil in therapieduur is ondervan-

gen door de eerste evaluatie plaats te laten vinden 11-13 weken na start van therapie. Prospectieve registratie van kwaliteit-van-leven- en functionele uitkomsten zal waardevolle informatie opleveren, met name voor slecht responderende patiënten. Ook zal de studie ons meer leren over de betrouwbaarheid van de klinische evaluatie van een complete remissie.

### INTERMEDIAR-RISICOTUMOREN

De standaardtherapie voor deze patiëntengroep is volgens de huidige richtlijn 5 x 5 Gy, binnen enkele dagen gevolgd door TME-resectie. Dit korte interval geeft weinig mogelijkheid voor orgaansparing. In andere landen is dit overigens anders, daar wordt veelal standaard-CRT gegeven aan deze categorie patiënten. Het is echter bekend dat CRT meer toxiciteit geeft dan 5 x 5 Gy.<sup>37</sup>

Met de recente publicatie van de Stockholm III-studie is er een oncologisch equivalente behandeling aan het spectrum toegevoegd, met optie tot orgaansparing.<sup>27</sup>

De Stockholm III-studie was een multicenter, gerandomiseerde fase 3-studie waarbij patiënten met een resectabel, niet-gemetastaseerd rectumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen 5 x 5 Gy met directe TME-resectie binnen 1 week (5 x 5 D), 5 x 5 Gy met TME-resectie na 4-8 weken (5 x 5 U) en 25 x 2 Gy zonder chemotherapie met TME-resectie na 4-8 weken (25 x 2). Na 2003 was het mogelijk alleen te randomiseren tussen de twee 5 x 5 Gy-groepen. Uiteindelijk werden 357 patiënten in de 5 x 5 D-groep behandeld, 355 in de 5 x 5 U-groep en 128 in de 25 x 2-groep. De twee groepen met kortdurende radiotherapie bleken oncologisch volkomen gelijkwaardig te zijn met recidiefpercentages van 2% en 3%. Wel is er een duidelijk verschil in toxiciteit, perioperatieve complicaties én in pCR-percentages. In de 5 x 5 U-groep werd een pCR-percentage van 12% gevonden, tegenover 2% in de 5 x 5 D-groep. Waarschijnlijk kan deze 12% nog hoger worden, indien langer na radiotherapie zou worden gewacht met de evaluatie. Bij de 5 x 5 D-groep werd nagenoeg geen radiotherapiegerelateerde toxiciteit geobserveerd, terwijl in de 5 x 5 U-groep bij 7% van de patiënten heropnames in verband met toxiciteit plaatsvonden ( $p < 0,0001$ ). Het aantal chirurgische en postoperatieve complicaties was daarentegen hoger in de 5 x 5 D-groep, met 36% versus 28% chirurgische complicaties ( $p = 0,06$ ) en 53% versus 41% postoperatieve complicaties ( $p = 0,001$ ).

Deze resultaten laten zien dat 5 x 5 Gy met uitgestelde TME-resectie een oncologisch veilige mogelijkheid is, met bij minimaal 12% van de patiënten de mogelijkheid tot een 'wait-and-see'-beleid. Uitgestelde TME heeft daarnaast als voordeel dat de ziekenhuislogistiek wordt vergemakkelijkt. De nadelen van uitgestelde resectie zijn dat voor de patiënten

**TABEL 3.** Deelnemende centra TESAR-, STAR-TREC- en Wait-and-See-studie.

	TESAR	STAR-TREC	Wait-and-See
Amsterdam UMC, locatie VUmc	Open*	Open	Volgt
Radboudumc, Nijmegen	Open	Open*	Open
Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam	Open	Open	Open*
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	Open**	Open**	Open
Isala, Zwolle	Open	Open	Open
Laurentius Ziekenhuis Roermond	Open	Open	
IJsselland Ziekenhuis, Capelle a/d IJssel	Open		Open
Diakonessenziekenhuis, Utrecht	Open		Open
Deventer Ziekenhuis	Open		Open
Medisch Centrum Leeuwarden	Open		Volgt
Universitair Medisch Centrum Utrecht	Volgt		Open
Amsterdam UMC, locatie AMC	Open		
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven	Open		
Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn	Open		
Spaarne Gasthuis, Haarlem	Open		
Erasmus MC / Daniël den Hoed, Rotterdam	Open		
Amphia Ziekenhuis, Breda	Open		
Rijnstate, Arnhem	Open		
Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch	Open		
MC Slotervaart, Amsterdam	Open		
St. Elisabeth- TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg	Open		
Gelderse Vallei Ziekenhuis, Ede	Open		
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Oost & West, Amsterdam	Open		
Flevoziekenhuis, Almere	Open		
BRAVIS, Roosendaal	Open		
Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam	Open		
ZGT, Almelo	Open		
Maastricht Universitair Medisch Centrum			Open
Westfriesgasthuis, Hoorn			Open
Universitair Ziekenhuis Antwerpen			Open
Tergooi ziekenhuizen, Hilversum	Volgt		
Sint Antonius, Nieuwegein	Volgt		
Medisch Centrum Alkmaar	Volgt		
Medisch Centrum Haaglanden, Leidschendam	Volgt		
Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam	Volgt		
Zuyderland Ziekenhuis, Zuid-Limburg	Volgt		
VieCuri Medisch Centrum, Noord-Limburg	Volgt		
ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen	Volgt		

\* Coördinerend centrum \*\* Coördinatie radiotherapie



die géén complete remissie bereiken, het totale behandeltraject aanzienlijk wordt verlengd, met meer onzekerheid en met de belasting (en kosten) van extra onderzoeken voor de therapie-evaluatie. Of een patiënt bereid is die nadelen te accepteren, zal met de individuele patiënt moeten worden besproken in het kader van gedeelde besluitvorming. De verwachting is dat dit binnenkort zo zal worden opgenomen in de update van de landelijke richtlijn.

De wens bestaat om voor deze patiëntcategorie een studie te ontwikkelen om het optimale orgaansparende schema te vinden. Het is goed denkbaar dat bij deze intermediair-irrisicotumoren een hogere dosis radiotherapie tot hogere responspercentages zal leiden. Binnen de (inter)nationale samenwerkingsverbanden wordt gewerkt aan de voorbereidingen voor een dergelijke studie.

## HOOGRISICOTUMOREN

De meeste ervaring in rectumsparende behandeling is er bij de groep patiënten die na geïndiceerde CRT een klinisch complete respons blijkt te hebben. De groep van Habr-Gama is grondlegger van dit 'wait-and-see'-beleid bij een klinische complete respons na CRT en beschrijft zeer goede resultaten.<sup>5,38-41</sup> De uitkomsten van patiënten die een 'wait-and-see'-beleid ondergaan bij een complete remissie zijn goed en identiek aan die van patiënten die bij TME-resectie een pCR blijken te hebben, hetgeen suggereert dat bij patiënten met een complete respons een TME-resectie geen toegevoegde waarde heeft.<sup>5,8</sup>

In navolging van deze goede resultaten zijn verschillende groepen gestart met het 'wait-and-see'-beleid, met veelal slechtere resultaten.<sup>7</sup> Tussen de verschillende studies zit grote variatie in inclusiecriteria, behandelingschema's, respons-evaluatiemethoden en intensiviteit van het follow-upschema, die allemaal invloed kunnen hebben op de uitkomsten. Deze diversiteit maakt vergelijken lastig. Twee inzichtgevend overzichtsartikelen tonen dat het merendeel van de publicaties met betrekking tot 'wait-and-see' op conto van een Braziliaanse onderzoeksgroep kan worden geschreven.<sup>7,8</sup> Sinds 2015 worden echter internationaal alle patiënten uit grote centra (inclusief de patiënten van Habr-Gama) met een 'wait-and-see'-beleid geïncorporeerd in de 'EURECCA International Watch and Wait Database' (IWWD, [www.iwwd.org](http://www.iwwd.org)).<sup>42</sup> Een recente publicatie van Van der Valk et al. beschrijft de eerste resultaten van dit cohort van nu 880 patiënten met een cCR uit 15 landen met een mediane FU van 3,3 jaar.<sup>43</sup> Zij vinden een lokaal 'regrowth'-percentage (de meer gebruikte term voor lokaal recidief in deze situatie) van 25%, waarvan 85% in de eerste twee jaar. De 'regrowth' bevond zich in 97% van de gevallen in de darmwand. Slechts bij enkele patiënten was er eveneens betrokkenheid van re-

gionale lymfeklieren, waardoor het grootste deel van de 'regrowths' kon worden behandeld met een in opzet curatieve TME-resectie. Ook andere series laten zien dat salvage-TME bij een lokale 'regrowth' niet tot slechtere resultaten leidt dan na primaire resectie, met een vijfjaars- ziektevrije overleving van 94% en een overleving van 85%.<sup>8,25,44</sup>

Een bekend probleem is de heterogeniteit in responsevaluatie en definitie van een cCR. Er is grote behoefte aan standaardisering en bepalen van de optimale evaluatietechniek. De combinatie van rectaal toucher, endoscopie en MRI lijkt momenteel de beste strategie en wordt zo ook toegepast in de STAR-TREC-studie en de prospectieve 'Wait-and-See'-studie, die hieronder wordt beschreven.<sup>45</sup>

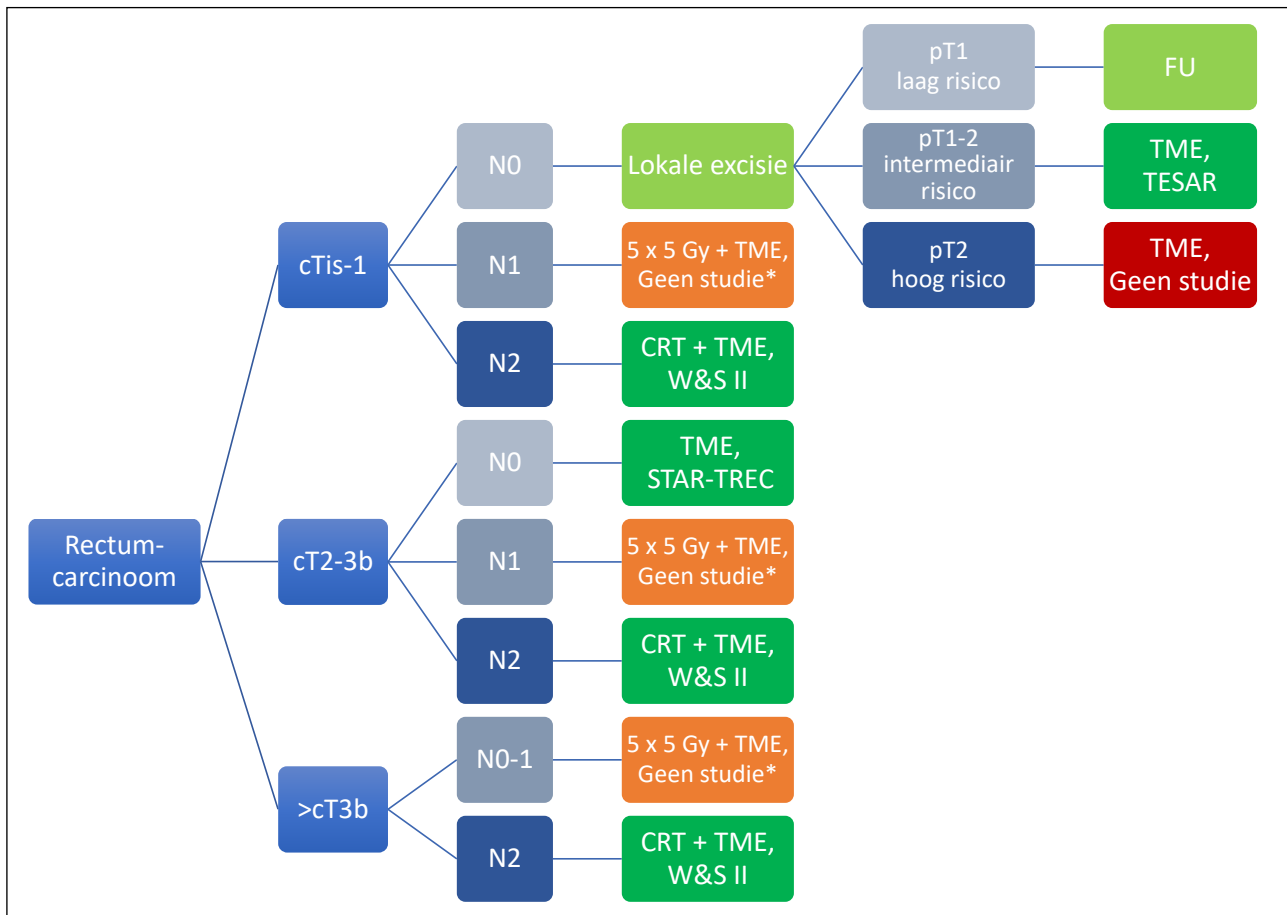
Samenvattend laten de beschikbare studies zien dat bij zorgvuldig geselecteerde patiënten en in ervaren handen een 'wait-and-see'-beleid veilig is. Het is nog onduidelijk bij welke patiënten alsnog 'regrowth' zal optreden, hoe de responsevaluatie het beste kan worden gedaan en wat het optimale follow-upschema is. Het is met de huidige kennis niet haalbaar om patiënten met een cCR te randomiseren voor TME-resectie versus 'wait-and-see'-beleid. Daarom is recentelijk in Nederland de prospectieve 'Wait-and-See'-studie gestart ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), NCT03426397).

## 'WAIT-AND-SEE'-STUDIE

Sinds mei 2017 is de 'Wait-and-See'-studie gaande, gecoördineerd vanuit het NKI-AvL. Het is een prospectief multicenter observationeel onderzoek en dient tevens als implementatieonderzoek. Het doel van deze studie is enerzijds oncologische én functionele korte- en langetermijntuitkomsten te verzamelen, en anderzijds een landelijk netwerk van expertisecentra op te zetten. Zo kunnen alle patiënten die hiervoor in aanmerking komen in hun eigen regio in een kwalitatief hoogwaardig 'wait-and-see'-programma worden geëvalueerd en vervolgd. Geïncorporeerde patiënten worden geregistreerd in een studiedatabase, die is gekoppeld aan de IWWD. Ook na de studie zal de prospectieve registratie van patiënten in een 'wait-and-see'-programma worden gecontinueerd. In *Tabel 3* wordt een overzicht gegeven van welke centra (gaan) deelnemen aan de 'Wait-and-See'-studie.

## CONCLUSIE EN DISCUSSIE

Ondanks beperkt wetenschappelijk bewijs groeit de vraag naar rectumsparende behandelingen bij patiënten met een rectumcarcinoom. Het is duidelijk dat een rectumsparende behandeling mogelijk en veilig is voor een zorgvuldig geselecteerde subgroep van patiënten. Lokale excisie alleen van laagrisico-T1-tumoren is goed mogelijk. Na standaard geïndiceerde CRT ontwikkelt ongeveer 15% van de patiënten een complete remissie en na 5 x 5 Gy met uitgestelde resec-



**FIGUUR 1.** Overzicht van orgaansparende mogelijkheden per tumorstadium.

\*Indien bij deze patiënten wordt gekozen voor uitgestelde chirurgie na 5 x 5 Gy en bij de evaluatie sprake is van een complete remissie, kunnen deze patiënten in de 'Wait-and-See'-studie worden geïncludeerd. Uitgestelde chirurgie is echter nog geen standaard in de huidige richtlijn.

tie ongeveer 12%. Deze patiënten komen in aanmerking voor een 'wait-and-see'-beleid in plaats van TME-resectie. De beschikbare literatuur laat zien dat in ervaren handen afzien van resectie veilig is, maar in onervaren handen een hoog risico op lokale recidieven geeft.<sup>7</sup> Of er een subgroep is met een bijna complete respons die baat zouden hebben bij een TEM is tot op heden onvoldoende duidelijk. Bij vroegere stadia met kleine tumoren is het percentage patiënten bij wie orgaansparing kan worden bereikt aanzienlijk hoger: 58-100% (zie Tabel 2). Eerste resultaten laten zien dat de kwaliteit van leven beter is met een 'wait-and-see'-beleid dan een TME-resectie na standaard geïndiceerde CRT.<sup>34</sup> Anderzijds is aangetoond dat streven naar orgaanpreservatie tot overmatige toxiciteit kan leiden en zelfs mortaliteit bij patiënten die anderszins geen indicatie hadden voor CRT.<sup>11,12</sup> Veel vragen zijn echter nog onbeantwoord: welke patiënten komen in aanmerking, wat is het optimale behandelingschema voor hoogste kans op complete remissie én de laagste toxiciteit, wat is de beste methode voor de responseevaluatie, wat is

het optimale follow-upschema en wat zijn de functionele resultaten op langere termijn? De drie nu lopende studies, de TESAR-, STAR-TREC- en de 'Wait-and-See'-studie, zullen op den duur een aantal antwoorden opleveren. Het is van belang te realiseren dat deze studies niet een eenduidig antwoord zullen geven op de vraag of orgaanpreservatie oncologisch gelijkwaardig en functioneel beter is dan standaard-TME. Wel zullen we door deze studies meer informatie krijgen over hoeveel kans een patiënt maakt op orgaansparing, met welk risico op toxiciteit en met hoeveel kans op een functioneel goede eindsituatie. Bij voorkeur met op het individu toegespitste kansen en risico's op basis van voorspellende modellen. Met deze kansen en risico's kunnen we dan een gedeeld besluitvormingsproces ingaan met de patiënt om tot een optimale behandelkeuze te komen: 'personalised medicine'. Sommige patiënten zullen bereid zijn veel toxiciteit te riskeren om de kans op een stoma zo klein mogelijk te maken, maar andere patiënten zullen liever kiezen voor een sneller traject met minder onzekerheden.

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Orgaansparende behandeling van het rectumcarcinoom is haalbaar en veilig voor een geselecteerde subgroep van patiënten.
- 2** TME-resectie is vooralsnog de gouden standaard voor het rectumcarcinoom en onvermijdelijk voor het grootste deel van de patiënten.
- 3** Patiënten met vroege tumoren hebben weliswaar een hogere kans op orgaansparende behandeling met (chemo)radiotherapie, maar ook een hogere kans op nodeloze toxiciteit wanneer de tumor onvoldoende reageert.
- 4** Optimale patiëntselectie, behandelingschema, responseevaluatiemethode en follow-upstrategie is nog onbekend voor orgaansparende behandelingen van het rectumcarcinoom en onderwerp van wetenschappelijk onderzoek.
- 5** Orgaansparing bij het rectumcarcinoom vereist centralisatie en moet vooralsnog alleen in studieverband worden toegepast.

Samenvattend kunnen we concluderen dat orgaansparende behandelingen voor patiënten met een rectumcarcinoom steeds meer hun weg vinden richting de dagelijkse praktijk. Voor alle stadia is er, regulier of in studieverband, een behandelbaarheid met een kans op orgaansparing, zoals weergegeven in *Figuur 1*. Het is essentieel dat dit gebeurt in centra met ervaring en het heeft sterk de voorkeur dit voor alle stadia in studieverband te doen. Alleen op deze wijze kunnen we vooruitgang boeken in deze uitdagende en veelbelovende strategie.

## REFERENTIES

1. Van Gijn W, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-82.
2. Heald RJ, et al. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6.
3. Koedam TW, et al. Transanal total mesorectal excision (TaTME) for rectal cancer: effects on patient-reported quality of life and functional outcome. *Tech Coloproctol* 2017;21:25-33.
4. Wiltink LM, et al. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50:2390-8.
5. Habr-Gama A, 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.
6. Maas M, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-44.
7. Glynn-Jones R, et al. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99:897-909.
8. Dossa F, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:501-13.
9. Bentrem DJ, et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg* 2005;242:472-7; discussion 7-9.
10. Endreseth BH, et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1380-8.
11. Verseveld M, et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg* 2015;102:853-60.
12. Rullier E, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:469-79.
13. Wu Y, et al. TEM and conventional rectal surgery for T1 rectal cancer: a meta-analysis. *Hepatogastroenterol* 2011;58:364-8.
14. Bosch SL, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy* 2013;45:827-34.
15. Borstlap WA, et al. A multi-centred randomised trial of radical surgery versus adjuvant chemoradiotherapy after local excision for early rectal cancer. *BMC Cancer* 2016;16:513.
16. Balyasnikova S, et al. The results of local excision with or without postoperative adjuvant chemoradiotherapy for early rectal cancer among patients choosing to avoid radical surgery. *Colorectal Dis* 2017;19:139-47.
17. Jeong JU, et al. Adjuvant chemoradiotherapy instead of revision radical resection after local excision for high-risk early rectal cancer. *Radiat Oncol* 2016;11:114.
18. Sasaki T, et al. Postoperative chemoradiotherapy after local resection for high-risk T1 to T2 low rectal cancer: results of a single-arm, multi-institutional, phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2017;60:914-21.
19. Leijtens JW, et al. Transanal endoscopic microsurgery with or without completion total mesorectal excision for T2 and T3 rectal carcinoma. *Dig Surg* 2018;1-7.

20. Borschitz T, et al. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:712-20.
21. Lezoche E, et al. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 2012;99:1211-8.
22. Bujko K, et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study. *Radiother Oncol* 2013;106:198-205.
23. Garcia-Aguilar J, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1537-46.
24. Smart CJ, et al. Multicentre study of short-course radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer. *Br J Surg* 2016;103:1069-75.
25. Appelt AL, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015;16:919-27.
26. Appelt AL, et al. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:74-80.
27. Erlandsson J, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336-46.
28. Marijnen CA. Organ preservation in rectal cancer: have all questions been answered? *Lancet Oncol* 2015;16:e13-e22.
29. Sloothaak DA, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:933-9.
30. Probst CP, et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg* 2015;221:430-40.
31. Petrelli F, et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg* 2016;263:458-64.
32. Habr-Gama A, et al. Impact of organ-preserving strategies on anorectal function in patients with distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 2016;59:264-9.
33. Gornicki A, et al. Anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy and full-thickness local excision of rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:723-30.
34. Hupkens BJ, et al. Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: watch-and-wait policy versus standard resection - a matched-controlled study. *Dis Colon Rectum* 2017;60:1032-40.
35. Rombouts AJ, et al. De STAR-TREC-studie: kan de endeldarm worden gespaard door lokale excisie na preoperatieve (chemo)radiotherapie in vergelijking met standaard chirurgie voor beperkte endeldarmtumoren? *Ned Tijdschr Oncol* 2018;15:273-7.
36. Rombouts AJ, et al. Can we save the rectum by watchful waiting or transanal microsurgery following (chemo) radiotherapy versus total mesorectal excision for early rectal cancer (STAR-TREC study)? protocol for a multicentre, randomised feasibility study. *BMJ Open* 2017;7:e019474.
37. Zhou ZR, et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23:211-21.
38. Habr-Gama A, et al. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:234-9.
39. Habr-Gama A, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1087-96.
40. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2006;8(Suppl 3):21-4.
41. Habr-Gama A, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1319-28; discussion 28-9.
42. Beets GL, et al. A new paradigm for rectal cancer: organ preservation: introducing the International Watch & Wait Database (IWWD). *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1562-4.
43. Van der Valk MJ, et al. Registry of 1009 patients in the International Watch & Wait database (IWWD) for rectal cancer: results of clinical complete responders. *Lancet* 2018;391(10139):2537-45.
44. Habr-Gama A, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:822-8.
45. Maas M, et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3873-80.

ONTVANGEN 13 JUNI 2018, GEACCEPTTEERD 29 AUGUSTUS 2018.