

De STAR-TREC-studie: kan de endeldarm worden gespaard door lokale excisie na preoperatieve (chemo)radiotherapie in vergelijking met standaardchirurgie voor beperkte endeldarmtumoren?

STAR-TREC study: can we save the rectum by watchful waiting or transanal microsurgery following (chemo)radiotherapy versus total mesorectal excision for early rectal cancer?

drs. A.J.M. Rombouts¹, dr. F.P. Peters², prof. dr. C.A.M. Marijnen², prof. dr. J.H.W. de Wilt³, namens de STAR-TREC-studiegroep

SAMENVATTING

De standaardbehandeling bij rectumcarcinoom bestaat uit een totale mesorectale excisie (TME), al dan niet gecombineerd met (chemo)radiotherapie. Deze radicale vorm van chirurgie leidt tot goede oncologische uitkomsten, maar gaat ook gepaard met morbiditeit. Recente studies hebben laten zien dat een deel van de patiënten orgaansparend kan worden behandeld door middel van (chemo)radiatie gevolgd door een 'wait-and-see'-beleid of een lokale excisie. STAR-TREC is een multicenter, internationale, gerandomiseerde fase 2-studie waarin standaard TME-chirurgie wordt vergeleken met twee orgaansparende behandelstrategieën: gehypofractioneerde radiotherapie (5 x 5 Gy) of chemoradiatie. Patiënten met een cT1-3bN0-rectumcarcinoom kleiner dan 4 cm, die in

aanmerking komen voor radicale TME-chirurgie, kunnen worden geïnccludeerd. Een eerste responseevaluatie vindt 11-13 weken na start van (chemo)radiatie plaats door middel van MRI en endoscopie. Bij een slechte/afwezige respons volgt alsnog TME-chirurgie. Bij een goede respons vindt een tweede evaluatie plaats 16-20 weken na start van (chemo)radiatie. Bij een complete respons volgt dan een 'wait-and-see'-beleid, bij een bijna complete respons een lokale excisie. Indien onvoldoende respons volgt TME-chirurgie. Het primaire eindpunt van de studie is het aantonen van haalbaarheid van een afdoende internationale inclusie om te kunnen uitbreiden naar een fase 3-studie.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:273-7)

¹arts-onderzoeker, afdeling Heelkunde, Radboudumc, ²radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, LUMC, ³oncologisch chirurg, afdeling Heelkunde, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. J.H.W. de Wilt, oncologisch chirurg, afdeling Chirurgie, huispost 618, Radboudumc, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 11 11, e-mailadres: star-trec@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de STAR-TREC-studie wordt gefinancierd door het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) voor de Nederlandse Kankerbestrijding.

Trefwoorden: chemoradiatie, lokale excisie, orgaansparende behandeling, radiotherapie, rectumcarcinoom, 'wait-and-see'

Keywords: chemoradiation, local excision, organ sparing treatment, radiation therapy, rectal cancer, wait and see strategy

SUMMARY

Total mesorectal excision (TME), with or without (chemo)radiotherapy, is the standard treatment for rectal cancer, but is associated with significant morbidity. Previous studies demonstrated that organ preservation with (chemo)radiotherapy followed by local excision or a 'wait-and-see' strategy is feasible in selected rectal cancer patients. The STAR-TREC trial is designed to determine the feasibility of international recruitment in a study comparing organ saving approaches versus standard TME surgery. It is a multicentre, international randomised, 3 arm-parallel, phase 2 study in patients with cT1-3bN0M0, biopsy-proven adenocarcinoma of the rectum. Patients will be randomised to either standard TME surgery

(control), organ saving treatment using long course concurrent chemoradiation, or short course radiotherapy. Clinical response will be assessed 11-13 weeks after start of (chemo)radiation therapy using MRI and endoscopy. In case of poor response, TME surgery will be performed. All other patients will be re-assessed 16-20 weeks after start of (chemo)radiation and an active surveillance regime will be followed in case of a complete clinical response. In the case of incomplete tumor response, patients will proceed to local excision or TME surgery. The primary endpoint of this phase 2 study is to demonstrate sufficient international recruitment in order to execute a phase 3 study.

INLEIDING

Elk jaar wordt bij meer dan 3.500 patiënten in Nederland een rectumcarcinoom gediagnosticeerd. De standaardbehandeling bij vroeg-stadium rectumcarcinoom bestaat uit een totale mesorectale excisie (TME). Deze radicale vorm van chirurgie leidt tot goede oncologische uitkomsten, maar gaat ook gepaard met morbiditeit zoals defecatieproblemen, urine-incontinentie en seksuele disfunctie.¹⁻⁵ Daarnaast is het bij een deel van de patiënten noodzakelijk een, al dan niet tijdelijk, stoma aan te leggen.⁶ Recente studies hebben veelbelovende resultaten laten zien voor orgaansparende behandelstrategieën door middel van (chemo)radiatie gevolgd door een lokale excisie of 'wait-and-see'-beleid. Hiermee wordt beoogd morbiditeit te verminderen zonder dat dit ten koste gaat van de oncologische veiligheid.

'WAIT-AND-SEE'

In de eerste 'wait-and-see'-studie van Habr-Gama et al. werden cT2-4N0-2M0-rectumcarcinoompatiënten behandeld met chemoradiatie (CRT).⁷ Bij responseevaluatie had 27% van de patiënten (n=71) een klinisch complete respons. Deze patiënten ondergingen geen chirurgie en na een gemiddelde follow-up van vijf jaar hadden slechts twee patiënten een lokaal recidief, van wie één succesvol chirurgisch kon worden behandeld. Een Nederlandse studiegroep (Martens et al.) includeerde 100 patiënten in een studie naar orgaanpreservatie van wie 61 patiënten met een klinisch complete respons en 39 patiënten met een bijna complete respons.⁸ Van de 39 patiënten met een klinisch bijna complete respons ontwikkelden 24 patiënten alsnog een complete respons bij het tweede evaluatiemoment. De overige 15 patiënten on-

dergingen een lokale excisie. Een lokaal recidief trad op bij 15/100 patiënten en kon in alle gevallen succesvol chirurgisch worden behandeld. De langetermijntuitkomsten waren zeer goed, waarbij slechts vijf patiënten afstandsmetastasen ontwikkelden en vijf patiënten overleden tijdens de follow-up (mediaan 41 maanden). In een Deense prospectieve observatiestudie bij patiënten met een T2-3N0-1-rectumcarcinoom bleek een 'wait-and-see'-beleid mogelijk bij 78% (n=40/51) van de patiënten bij wie een radiotherapie-'boost' na chemoradiatie werd onderzocht.⁹ Na een jaar had 16% van deze patiënten een lokaal recidief. Deze goede resultaten met hoge klinisch complete responspercentages en lage lokale recidiefkansen zijn echter niet in alle studies bevestigd.^{10,11} Ook is chemoradiatie geassocieerd met morbiditeit en moet rekening worden gehouden met een mortaliteit van 0,5-1% bij patiënten die volgens de huidige richtlijn geen medische indicatie hebben voor (chemo)radiotherapie.¹² Daarnaast moet rekening worden gehouden met de onnodige, cumulatieve toxiciteit van chemoradiatie, TEM en TME bij de patiënten die uiteindelijk geen orgaansparing bereiken. In de GRECCAR 2-studie deed deze cumulatieve toxiciteit de winst in kwaliteit van leven teniet bij de patiënten die orgaansparing bereikten, waardoor de studie geen superioriteit wist aan te tonen.¹³

(CHEMO)RADIATIE GEVOLGD DOOR EEN LOKALE EXCISIE

Andere studies onderzochten de uitkomsten na (chemo)radiatie gevolgd door een lokale excisie in plaats van TME-chirurgie. Morbiditeit en mortaliteit na een lokale excisie zijn lager dan na radicale chirurgie, maar de kans op een niet-radicaal

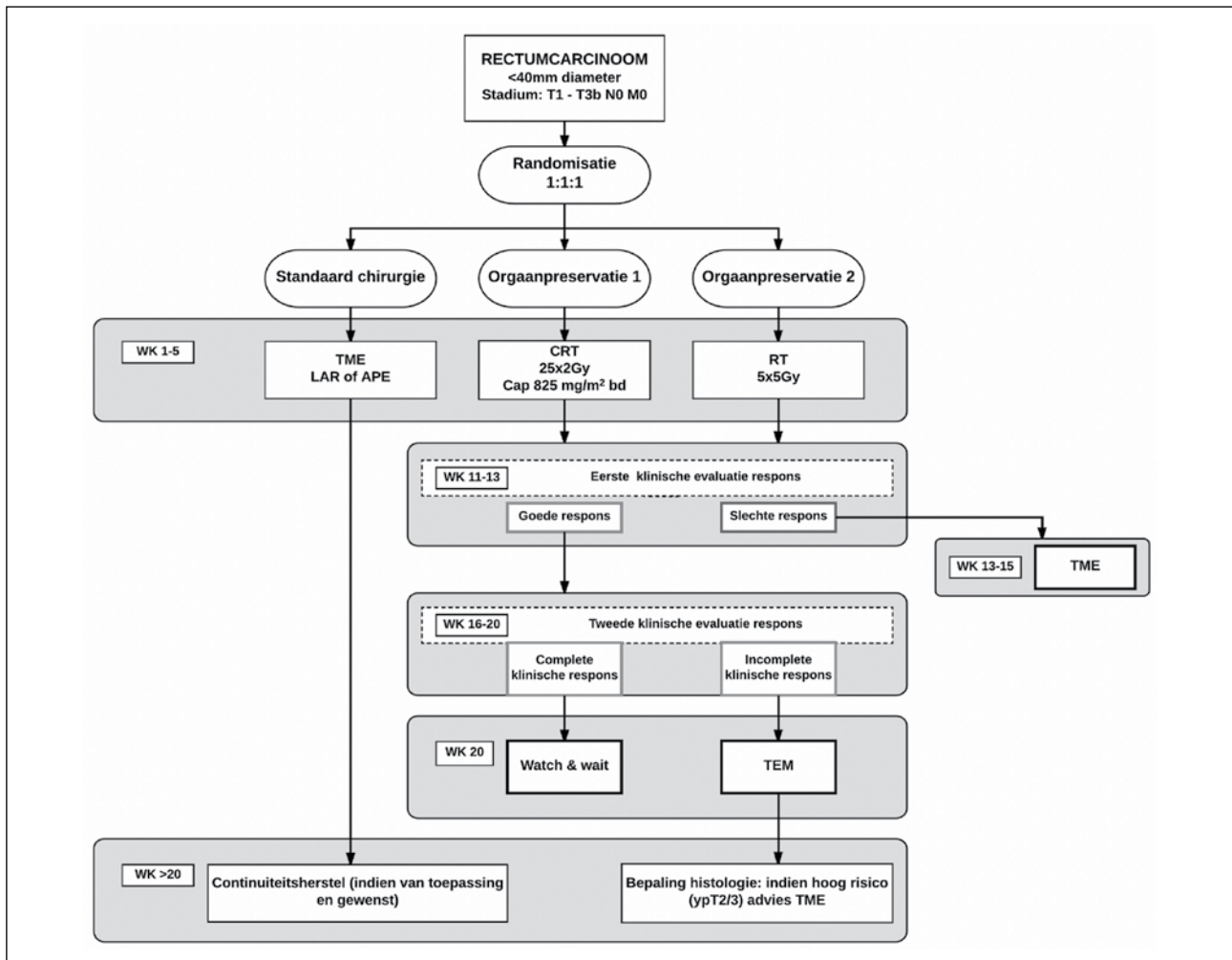
TABEL 1. In- en exclusiecriteria.

| Inclusiecriteria | Exclusiecriteria |
|--|---|
| 1. Leeftijd >18 jaar | 1. MRI-klierpositiviteit* |
| 2. Bij biopsie bewezen adenocarcinoom van het rectum | 2. Extramuraal invasie zichtbaar op MRI (mriEMVI)* |
| 3. Op MRI stadium T1-3bN0M0 | 3. Mucineuze tumor (op MRI) |
| 4. Patiënt wordt tijdens een multidisciplinair overleg geschikt bevonden voor: (a) TME-chirurgie (b) Chemoradiatie (c) Kortdurend gehypofractioneerd radiotherapieschema (5 x 5 Gy) (d) Lokale excisie | 4. Mesorectale fascie bedreigd door tumor (≤1 mm op MRI) |
| 5. Geschatte kreatinineklaring >50 ml/min | 5. Maximale tumordiameter >40 mm; gemeten vanaf de uiterste randen op saggitale doorsnede MRI |
| | 6. Anterieure locatie tumor, boven de peritoneale reflectie op MRI of endo-echo. |
| | 7. Afwezigheid van residu lumenale tumor na een endoscopische mucosale resectie (poliepectomie) |
| | 8. Radiotherapie in het bekken in de voorgeschiedenis |
| | 9. Regionale of afstandsmetastasen |
| *Volgens Nederlandse richtlijn. | |

excisie of het achterblijven van positieve lymfeklieren is groter bij patiënten die een lokale excisie ondergaan.¹⁴ De combinatie van radiotherapie en lokale excisie zou mogelijk tot betere uitkomsten kunnen leiden, omdat radiotherapie microscopische lymfekliermetastasen kan behandelen en kan bijdragen aan een vermindering in grootte van de tumor.⁸ Prospectieve studies die chemoradiatie gevolgd door een lokale excisie hebben onderzocht voor het vroeg- stadium rectumcarcinoom (waaronder de Nederlandse CARTS-studie) tonen dat 49-64% van de patiënten een ypT0-1N0 bereikt. Bij deze patiënten zou radicale TME-chirurgie dus kunnen worden voorkomen. Bij 30-44% van de patiënten wordt zelfs een pathologisch complete respons bereikt (ypT0N0), zodat bij deze patiënten mogelijk met een ‘wait-and-see’-strategie kan worden volstaan.¹⁵⁻¹⁷ De TREC-studiegroep onderzocht een kortdurend, gehypofractioneerd radiotherapieschema (5 x 5 Gy) gevolgd door een lokale excisie in een prospectieve cohortstudie van patiënten met een hoog risico voor TME-chirurgie.¹⁸ Zij vonden vergelijkbare resultaten met een ypT0-1N0 bij 69% van de patiënten en een complete pathologische respons bij 32% van de patiënten.

RATIONALE

De resultaten na orgaansparende behandeling voor het vroeg-stadium rectumcarcinoom zijn dus veelbelovend. Het betreft echter vooralsnog voornamelijk kleine, prospectieve niet-gerandomiseerde studies. Er is nog weinig bekend over de oncologische en functionele langetermijnresultaten van de orgaansparende behandelingen. De uitkomsten zijn nog niet eerder direct vergeleken met de huidige standaardbehandeling (TME-chirurgie) en de inclusie bestond derhalve vooralsnog uit een selectie van patiënten met een duidelijke interesse voor orgaansparende therapie. Het is nog niet duidelijk of randomisatie tussen TME-chirurgie en orgaansparende strategieën haalbaar zal zijn. Mogelijk zullen patiënten bij het horen van de mogelijkheid van slagen van orgaansparende therapie een voorkeur hebben voor deze sparende therapie en zullen zij als gevolg niet willen worden gerandomiseerd. Tevens is nog onvoldoende duidelijk welke van de twee radiotherapieschema’s, kortdurend gehypofractioneerd of chemoradiatie, de voorkeur heeft in een orgaansparende behandelstrategie voor rectumcarcinoom. De STAR-TREC-studie is daarom een multicenter, internationale,



FIGUUR 1. Stroomdiagram STAR-TREC-studie.

TME=totale mesorectale excisie, LAR='low anterior'-resectie, APE=abdominoperineale excisie, CRT=chemoradiatie, RT=kortdurend gehypofractioneerd radiotherapie-schema, TEM=transluminale endoscopische microchirurgie.

Bron: *BMJ Open* 2017 Dec 28;7(12):e019474.

gerandomiseerde fase 2-studie waarin standaard TME-chirurgie wordt vergeleken met twee orgaanparende behandelgroepen: kortdurende gehypofractioneerde radiotherapie (interventie) of chemoradiatie (interventie).

STAR-TREC-STUDIE

STAR-TREC is ontstaan vanuit een samenwerking tussen de CARTS- en de TREC-studiegroepen, waarbij ook een studie-groep uit Denemarken is aangesloten. Binnen Nederland nemen 12 centra deel aan de STAR-TREC-studie, waarvan reeds acht centra open zijn voor inclusie: het Radboudumc, Leids Universitair Medisch Centrum, Laurentius Ziekenhuis, Isala, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Catharina Ziekenhuis en het Diaconessenhuis. Patiënten met een cT1-3bN0-rectumcarcinoom kleiner dan 4 cm, die in aanmerking komen voor radicale TME-chirurgie, kunnen worden geïncludeerd. Er mogen geen con-

tra-indicaties zijn voor (chemo)radiatie of radicale chirurgie. De volledige in- en exclusiecriteria zijn samengevat in *Tabel 1*. Tijdens de studie wordt 1:1:1 gerandomiseerd tussen TME-chirurgie, 5 x 5 Gy of chemoradiatie (25 x 2 Gy in combinatie met tweemaal daags capecitabine 825 mg/m² op radiotherapiedagen; zie *Figuur 1*). Er vindt een stratificatie plaats voor het land van behandeling en het tumorstadium op MRI (\leq T3aN0 en T3bN0).

11-13 weken na start van (chemo)radiatie vindt de eerste responseevaluatie plaats door middel van een MRI-scan en endoscopie. Er is gekozen voor een gelijk totaal interval voor beide radiotherapiegroepen, inclusief de behandelduur. Het is bekend dat de lengte van het interval belangrijk is en er bij een langer interval meer complete responsen worden gevonden.^{19,20} Bij een interval gemeten vanaf het einde van de (chemo)radiotherapie zou dit tot onderdiagnostiek van goede responders en onterecht minder orgaanparing kunnen leiden in de 5 x 5 Gy-groep.

Indien bij evaluatie sprake is van een slechte/afwezige respons, volgt direct een advies voor TME-chirurgie. Bij een goede respons vindt een tweede evaluatie plaats 16-20 weken na start van (chemo)radiatie. Bij een complete respons volgt dan een 'wait-and-see'-beleid met intensieve follow-up door middel van MRI en endoscopie. Bij een bijna complete respons zal een lokale excisie volgen. Indien bij histologisch onderzoek na lokale excisie toch sprake blijkt van onvoldoende respons, of hoog-risico-tumorkarakteristieken, zal alsnog het advies worden gegeven om TME-chirurgie te ondergaan.

STAR-TREC is een fase 2-haikbaarheidsstudie en het primaire eindpunt is dan ook een inclusie van ten minste 120 patiënten internationaal in de eerste twee jaar. Daarnaast wordt de haikbaarheid van de orgaansparende behandelgroepen onderzocht met als doel bij ten minste 50% van de patiënten in de experimentele groepen de endeldarm te kunnen sparen (gemeten 12 maanden na randomisatie). Secundaire uitkomstmaten, met het oog op een toekomstige fase 3-studie, zijn veiligheid (zoals morbiditeit, mortaliteit, lokale controle en langetermijncomplicaties) en haikbaarheid van de behandeling (zoals kwaliteit van leven, percentage stoma's, conversies naar TME-chirurgie, ziektevrije en algehele overleving).

CONCLUSIE

Resultaten na orgaansparende behandeling voor het vroeg-stadium rectumcarcinoom zijn veelbelovend. Het betreft echter veelal kleine studies en er zijn nog geen gerandomiseerde studies die de huidige standaardbehandeling, TME-chirurgie, direct vergelijken met een orgaansparende strategie. STAR-TREC bouwt verder op ervaringen opgedaan in de CARTS- en TREC-studies. Het is een multicenter, internationale, gerandomiseerde fase 2-studie ontworpen om de haikbaarheid van een inclusie van 120 patiënten gedurende de eerste twee jaar te onderzoeken. Het uiteindelijke doel van STAR-TREC is om een fase 3-studie op te zetten waarin TME-chirurgie wordt vergeleken met twee orgaansparende behandelgroepen.

REFERENTIES

- Hendren SK, O'Connor BI, Liu M, et al. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2005;242:212-23.
- Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al. Quality of life in rectal cancer patients: a four-year prospective study. *Ann Surg* 2003;238:203-13.
- Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-88.
- Wallner C, Lange MM, Bonsing BA, et al. Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: a study from the Cooperative Clinical Investigators of the Dutch total mesorectal excision trial. *J Clin Oncol* 2008;26:4466-72.
- Temple LK, Bacik J, Savatta SG, et al. The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1353-65.
- Anderin K, Gustafsson UO, Thorell A, et al. The effect of diverting stoma on long-term morbidity and risk for permanent stoma after low anterior resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:788-93.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus non-operative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-7; discussion 7-8.
- Martens MH, Maas M, Heijnen LA, et al. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
- Appelt AL, Ploen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015;16:919-27.
- Glynn-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, et al. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a 'wait and see' policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51:10-9; discussion 9-20.
- Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:174-83.
- Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:957-66.
- Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10093):469-79.
- Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1380-8.
- Verseveld M, De Graaf EJ, Verhoef C, 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.
- Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M, et al. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1349-56.
- Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, 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.
- Smart CJ, Korsgen S, Hill J, et al. Multicentre study of short-course radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer. *Br J Surg* 2016;103:1069-75.
- Petrelli F, Sgrol G, Sarti E, 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.
- Rombouts AJ, Hugen N, Elferink MA, et al. Treatment interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer patients: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3593-601.

ONTVANGEN 18 APRIL 2018, GEACCEPTEERD 30 APRIL 2018.