



University of Groningen

Locally advanced rectal cancer

Reerink, Onne

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Reerink, O. (2004). Locally advanced rectal cancer. Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting en toekomstperspectieven

Samenvatting

Per jaar krijgen in Nederland tenminste 2150 patiënten een rectum tumor. Vijf jaar na behandeling leeft ongeveer de helft van die patiënten nog. Hierbij is vooral het tumor stadium bij diagnose van belang. Rond de 15 % van de patiënten heeft bij eerste presentatie een gevorderd stadium dat niet meer toegankelijk is voor primaire chirurgie. De behandeling van keuze is een chirurgische resectie van de rectum tumor. Daarbij is het verkrijgen van tumorvrije sneevlakken essentieel voor een curatieve behandeling. Om deze reden wordt er onderzoek gedaan naar mogelijkheden om met radiotherapie alleen of in combinatie met chemotherapie (neo-adjuvante therapie) de tumor kleiner te maken. Het doel hierbij is het reseceren van de tumor met tumorvrije sneevlakken. Dit zou moeten leiden tot een verminderde kans op het krijgen van een lokaal recidief en een betere prognose.

Het **eerste hoofdstuk** geeft een overzicht van de literatuur. Drie onderwerpen komen hierbij aan de orde: de preoperatieve diagnostiek naar de resectabiliteit van een rectum tumor vervolgens de neo-adjuvante radiotherapie en tenslotte de combinatie radiochemotherapie. De meest aantrekkelijke techniek om resectabiliteit te beoordelen lijkt een MRI met een uitwendige lichaamsspoel of met een multidetector spiraal CT. Deze technieken hebben de mogelijkheid om de endopelviene fascie in beeld te brengen en haar relatie met de primaire tumor. Op deze manier kan het circumferentiële resectie snijvlak worden voorspeld en daarmee kan de juiste behandeling worden gekozen.

Een minimale dosis van 45 Gy en een interval van 4-8 weken tussen het einde van de bestraling en operatie is nodig om een primair niet resectabele rectum tumor kleiner te maken. De belangrijkste beperking voor een hogere dosis radiotherapie is de tolerantie van de normale weefsels binnen het bestralingsgebied. Met een 3-4 velden bestralingstechniek kan er een homogener dosis verdeling worden gegeven zodat organen beter gespaard worden. Het toevoegen van intraoperatieve radiotherapie na resectie van de tumor lijkt een interessante aanvulling op de behandeling maar er zijn nog geen gerandomiseerde onderzoeken welke de winst aantonen.

De reden om radio- en chemotherapie te combineren is de verwachting dat er een toename van celdood wordt bereikt. Het voordeel van de toevoeging van chemotherapie aan neo-adjuvante radiotherapie is in een aantal gerandomiseerde klinische studies onderzocht maar een eenduidige conclusie kan nog niet worden getrokken. Nieuwe medicijnen die worden onderzocht in de behandeling van het rectumcarcinoom zijn orale 5FU (bijv. capecitabine,

doxifluridine en tegafur/uracil (UFT)), oxaliplatin en irinotecan. (Pre)klinische studies naar het effect van deze nieuwe medicijnen bij de behandeling van colorectale tumoren hebben interessante resultaten opgeleverd. Om een uitspraak te kunnen doen over de rol van deze medicijnen zullen er eerst nog gerandomiseerde studies moeten worden gedaan.

Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van onze studie naar het effect van neo-adjuvante radiochemotherapie bij de behandeling van het primair irresectabele rectum carcinoom. Er is gekeken in welke mate de tumor kleiner is geworden en naar de relatie met lokaal recidief en overleving. Deze resultaten werden vergeleken met de prognose van rectum tumoren welke resectabel waren zonder neo-adjuvante therapie. Met dit doel werd de prognose van 43 patiënten, behandeld met neo-adjuvante radiochemotherapie en chirurgie, vergeleken met 23 patiënten behandeld in de zelfde periode met chirurgie alleen. Van de 43 patiënten met een primair irresectabel rectum carcinoom kon in 79 % van de gevallen een macroscopisch radicale resectie worden gedaan. In 74 % van alle patiënten was dit een microscopische resectie. In 6 van de 34 (18 %) chirurgische preparaten werden er bij microscopisch pathologisch onderzoek geen rest tumorcellen meer aangetroffen (pT0). Bij 7 patiënten werden alleen nog kleine groepjes tumorcellen gevonden (pT1-2). Na een observatie periode van 4,5 jaar werden er geen lokale recidieven gezien in de patiënten met een pT0-2 tumor. Bij de 21 patiënten met een pT3-4 tumor na neo-adjuvante therapie en resectie werd er bij 3 patiënten een lokaal recidief gevonden (14 %). In de groep van 21 patiënten met een primair resectabele tumor werd in 4 % van de gevallen een lokaal recidief gevonden. Er werd geen verschil gevonden in overleving tussen de groep patiënten waarbij de tumor kleiner was geworden (pT0-2) en de primair resectabele groep (T1-2). We concluderen dat sommige patiënten baat hebben bij de neo-adjuvante procedure.

Hoofdstuk 3. Niet alle tumoren reageren even goed op neo-adjuvante therapie. Parameters die kunnen aangeven welke agressieve tumoren het meeste baat hebben bij neo-adjuvante therapie zouden behulpzaam zijn bij een behandelingskeuze. We hebben de relatie onderzocht van overleving en de aanwezigheid van bepaalde moleculaire merkstoffen bij 34 patiënten met een irresectabel rectum carcinoom behandeld met neo-adjuvante radiochemotherapie. De neo-adjuvante behandeling bestond uit bestraling van het bekken met een dosis van 45-56 Gy, gecombineerd met 5FU en leucovorin. We hebben in het bijzonder gekeken naar eiwitten die een rol spelen ofwel in celoverleving na antitumor behandeling ofwel in tumor (her)groei. P53, p21, bcl-2 en Ki-67 zijn daarvoor de meest bestudeerde merkstoffen. De intensiteit van de kleuring van deze eiwitten in het biopsie materiaal van de primaire tumor werd vergeleken met

de overleving na behandeling. Na een mediane observatietijd van 38 maanden bleek p21 een onafhankelijke parameter te zijn welke een slechtere overleving voorspelde wanneer er overexpressie werd gevonden. De andere parameters lieten geen significant verband zien met overleving. In de literatuur is een relatie beschreven tussen p21 expressie en het effect van radiotherapie. Bij een aantal cellijnen welke radioresistent zijn is een toegenomen expressie van p21 gevonden. Typisch in dit geval is dat de hoeveelheid p21 eiwit hoog blijft en er geen verandering door de bestraling optreedt, zoals meestal wordt gezien bij de door p53 geïnduceerde reactie van p21 ten gevolge van bestraling. Deze cellen overleven de bestraling in tegenstelling tot de verwachte blokkade van de celcyclus resulterend in apoptose (celdood). In onze patiëntengroep hebben wij echter geen relatie gevonden tussen de expressie van p21 en het uiteindelijke T stadium na neo-adjuvante radiotherapie. Waarschijnlijk is er een ander mechanisme dat een rol speelt in de relatie p21 expressie en overleving. Verdere analyse van deze intrigerende bevinding alsmede de prospectieve evaluatie ervan lijkt zinvol.

In **hoofdstuk 4** presenteren we de resultaten van een fase 1 studie ter bepaling van de maximaal tolereerbare dosis van oxaliplatin wanneer deze wordt toegevoegd aan 5FU en radiotherapie in de behandeling van het lokaal gevorderde rectum carcinoom. De toevoeging van oxaliplatin aan een 5FU chemotherapie regime heeft geresulteerd in een verbetering van de behandeling van gemetastaseerd coloncarcinoom. Zoals beschreven in hoofdstuk 2 reageren niet alle rectum tumoren op neo-adjuvante therapie. In een poging om het effect van chemotherapie te verbeteren werd oxaliplatin toegevoegd. Verder blijkt uit de literatuur dat oxaliplatin cellen gevoeliger kan maken voor bestraling.

In onze studie werden 18 patiënten behandeld met oxaliplatin toegevoegd aan de standaard neo-adjuvante radiochemotherapie. Dertien patiënten ontvingen 5FU intraveneus en 5 in de vorm van capecitabine (een orale variant van 5FU). Radiotherapie werd gegeven met behulp van een 3-4 velden techniek, 6-15 MV, 45 Gy in 25 fracties van 1,8 Gy en een boost van 5,4 Gy in 3 fracties. De chemotherapie bestond uit twee cycli van 5FU, 350 mg/m² en leucovorin 20 mg/m² (intraveneuze bolus injectie) toegediend op dagen 1 t/m 5 and 29 t/m 33 van de radiotherapie. Capecitabine werd voorgeschreven in een dosis van 1 gram/m², 2 keer per dag, van dag 1 t/m 14 en dag 25 t/m 38. Oxaliplatin werd toegediend op 2 dosis niveaus: 85 mg/m² en 130 mg/m² op de eerste en 29^{ste} dag van de radiotherapie als een 2 uur durende infusie voorafgaand aan 5FU en leucovorin. Een chirurgische procedure vond plaats 4 tot 6 weken na beëindiging van deze neo-adjuvante therapie.

De eerste 3 patiënten werden behandeld met een oxaliplatin dosis van 85 mg/m². Bij deze dosis werden graad 3 diarree, verhoogde leverenzymen en een milde leucopenie en anemie gezien. Hierna werd de oxaliplatin dosis verhoogd tot 130 mg/m². Met deze dosis werden 7 patiënten behandeld. Bij één patiënt werd de behandeling voortijdig gestaakt in verband met een graad 4 mucositis, diarree en leucopenie. Uiteindelijk bleek dit het gevolg te zijn van een deficiëntie van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). Dit enzym zet het toxische 5FU om in een niet toxisch product (hoofdstuk 5). Om die reden werd deze patiënt niet meegenomen in de toxiciteit evaluatie van de studie en werd een extra patiënt behandeld met 130 mg/m² oxaliplatin. Echter de 6^{de} patiënt behandeld in deze dosisstap ontwikkelde een graad 4 leucopenie en overleed mogelijk ten gevolge van een septische shock gerelateerd aan een urosepsis. Bij DNA analyse werden de meest voorkomende DPD mutaties niet aangetoond. Na het overlijden van deze patiënt werden er nog 8 patiënten behandeld met 85 mg/m² oxaliplatin zonder dosis beperkende toxiciteit. Vijf van deze patiënten ontvingen capecitabine in plaats van 5FU intraveneus. De adviesdosis voor een fase 2 studie van oxaliplatin bij de behandeling van het lokaal gevorderde rectum carcinoom met intraveneus 5FU of oraal capecitabine is 85 mg/m².

In **Hoofdstuk 5** wordt het effect van de toediening van 5FU aan patiënten met een DPD deficiëntie besproken. Mutaties in het DPD-gen lijden tot een verminderd metabolisme van 5FU met als gevolg een accumulatie van toxische verbindingen. De incidentie van een DPD activiteit lager dan 70 % wordt geschat op 3 %, waarbij de mortaliteit bij patiënten met een DPD deficiëntie gerelateerde 5FU toxiciteit 10 % is.

In dit hoofdstuk worden 2 patiënten beschreven welke ernstige toxiciteit hadden ontwikkeld na de toediening van 5FU en oxaliplatin bevattende chemotherapie bij een DPD deficiëntie. De eerste patiënt werd behandeld voor een lokaal gevorderd rectumcarcinoom. Na de toediening van 5FU ontwikkelde zij ernstige mucositis, diarree en hematologische toxiciteit. Zij was opgenomen in het ziekenhuis gedurende 142 dagen waarvan 10 op de intensive care. De tweede patiënt kreeg 5FU en oxaliplatin vanwege gemetastaseerd coloncarcinoom. Zij ontwikkelde orale mucositis, diarree graad 2, leucopenie graad 3, milde cerebellaire ataxie en was opgenomen gedurende 5 dagen. Beide patiënten zijn volledig hersteld van hun toxiciteit zonder tekenen van late toxiciteit.

Een aantal observaties suggereren dat het risico op het ontwikkelen van een 5FU geïnduceerde toxiciteit hoger kan zijn ten gevolge van een co-medicatie effect. De combinatie 5FU en oxaliplatin zou het risico op ernstige toxiciteit kunnen verhogen bij patiënten met een verlaagde

DPD activiteit. Het is aangetoond in een farmacokinetische studie dat de toevoeging van oxaliplatin aan 5FU kan resulteren in een vermindering van het 5FU katabolisme.

Een toenemend aantal studies worden verricht met orale 5FU medicijnen, dit leidt tot een toename van het gebruik van deze middelen en daarmee tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van 5FU gerelateerde toxiciteit. Patiënten met een verhoogd risico zouden kunnen worden geselecteerd met behulp van screening naar DPD deficiëntie. Deze patiënten zouden dan met andere nieuwe chemotherapeutica zonder fluoropyrimidine verbindingen kunnen worden behandeld.

Hoofdstuk 6 geeft de resultaten van de behandeling van patiënten met een lokaal recidief rectum carcinoom. Een groep van 40 patiënten welke werden behandeld met radiotherapie alleen of gecombineerd met chirurgie werd bestudeerd. Radiotherapie werd gegeven met behulp van een 3-4 velden techniek (6-15 MV), 5 maal per week. De mediane bestralingsdosis was 50 Gy (25-66.6 Gy). Vijfentwintig patiënten ondergingen chirurgie. Bij 5 patiënten behandeld met radiotherapie en chirurgie werd een combinatie van radiochemotherapie gegeven.

De 3 en 5 jaars overleving van de gehele groep was respectievelijk 36 % en 19 %, met een mediane overleving van 26 maanden. Factoren geassocieerd met een slechtere overleving waren een hoog primair tumorstadium en de aanwezigheid van afstandsmetastasen. In de groep patiënten welke werden behandeld met radiotherapie en chirurgie werd een slechtere overleving gevonden wanneer er invasie van omliggende organen was of een micro- dan wel macroscopisch irradicale resectie werd verricht.

De kans op overleving zonder nieuw lokaal recidief 3 en 5 jaar na behandeling van het recidief was respectievelijk 49 % en 39 %. Factoren welke significant correleerden met het ontwikkelen van een lokaal recidief waren mannelijke sekse, abdominoperineale resectie als primaire chirurgische techniek, afstandsmetastasen, resectie resultaat en een tumor stadium. Onze resultaten geven aan dat in een geselecteerde groep patiënten een intensieve behandeling van het lokaal recidief rectum carcinoom kan bijdragen tot een lange overleving met een redelijke kwaliteit van leven, deze opvatting wordt gesteund door recente literatuur.

Toekomst perspectieven

Er zijn verschillende ontwikkelingen gaande in de behandeling van het rectumcarcinoom. Ten eerste zullen nieuwe beeldvormende technieken patiënten nauwkeuriger selecteren welke baat hebben bij een neo-adjuvante radio(chemo)therapie. Hierdoor verandert de definitie van “een niet resectabele rectum tumor” van de algemene termen “gefixeerd” of “vast” naar “een uitgebreide T3 tumor” welke neo-adjuvante behandeling zou moeten ontvangen om een curatieve behandeling mogelijk te maken. Ten tweede is er een nieuw stagerings systeem ontwikkeld, gebaseerd op de evaluatie van 50042 patiënten met een colo-rectaal carcinoom, dat stadium III tumoren stratificeert in 3 groepen (stadium IIIA: T1-2, N1, stadium IIIB: T3-4, N1, stadium IIIC: alle T, N2). Op deze manier kunnen patiënten met een stadium IIIC rectumcarcinoom worden geselecteerd voor een agressievere therapie aangezien zij een slechte prognose hebben. In de derde plaats heeft de introductie van nieuwe chemotherapeutica zoals oxaliplatin, irinotecan en orale 5FU in de behandeling van colo-rectale tumoren geleid tot interessante resultaten. Op dit moment loopt er een fase 2 studie (REX) in verschillende Nederlandse ziekenhuizen wat een direct gevolg is van de resultaten van de fase 1 studie beschreven in hoofdstuk 5. Na afronding van die studie is er een fase 3 studie gepland welke zal randomiseren tussen een neo-adjuvante behandeling met radiotherapie alleen dan wel gecombineerd met chemotherapie in de behandeling van patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom.

Ten slotte zou de ontwikkeling van en de behandeling met monoklonale antilichamen gericht op vasculaire endotheliale groei factor (VEGF) receptoren en VEGF zelf, de prognose van het rectumcarcinoom kunnen verbeteren. Aangezien VEGF nodig is voor de vaatnieuwvorming van tumoren en er een toegenomen expressie wordt gezien in colo-rectale tumoren lijkt dit een intrigerende benadering. Hurwitz en anderen hebben interessante resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerd onderzoek waarbij 5FU, leucovorin en irinotecan met een placebo werd vergeleken met 5FU, leucovorin en irinotecan met Bevacizumab (VEGF antilichaam). Zij vonden een significante verbetering van respons, progressie vrije en mediane overleving bij de primaire behandeling van patiënten met een colo-rectale tumor.

Samenvattend geven verschillende ontwikkelingen aanleiding tot de verwachting dat in de komende jaren de prognose ook van het ongunstige stadium rectum carcinoom enigszins zal verbeteren.

