



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Local recurrence in rectal cancer : mechanisms of development, patterns of relapse and treatment options

Kusters, M.

Citation

Kusters, M. (2009, September 17). *Local recurrence in rectal cancer : mechanisms of development, patterns of relapse and treatment options*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14002>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14002>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

In Nederland worden per jaar ongeveer 10.000 nieuwe gevallen van colorectaal carcinoom vastgesteld, waarvan ongeveer 2500 patiënten rectum carcinoom hebben (www.oncoline.nl). Het is de derde meest voorkomende kanker soort bij mannen (na prostaat en long kanker) en de tweede meest voorkomende bij vrouwen (na borst kanker). Het is de verwachting dat in 2015 de incidentie van colorectaal carcinoom zal stijgen naar ongeveer 14.000.

In de behandeling van rectum carcinoom is een multi-disciplinaire aanpak de beste methode om optimale resultaten te bereiken. Beeldvorming, (neo)adjuvante therapie, chirurgie en pathologie spelen daarbij een belangrijke rol.

De voornaamste onderzoeksmethode in dit proefschrift is de analyse van de patronen van lokaal recidief van het rectumcarcinoom. Door de bepaling van de locatie van het lokaal recidief op beeldvorming en deze te relateren aan patiënt, behandeling en tumor variabelen, wordt het mechanisme van lokaal recidief genese gereconstrueerd. Door middel hiervan kan het effect van neoadjuvante behandeling, chirurgie, intra-operatieve radiotherapie en adjuvante behandeling op lokale controle gekwantificeerd worden.

Als eerste worden de patronen van lokaal recidief beschreven bij rectum carcinoom in het algemeen (Hoofdstukken 3-5) en dan alleen voor lokaal uitgebreid rectum carcinoom (Hoofdstukken 6-7). Daarna wordt het effect van preoperatieve evaluatie van lokaal recidief op resultaten van multimodaliteits behandeling geanalyseerd (Hoofdstukken 8-9).

Het eerste hoofdstuk beschreef de epidemiologie en de details van de multi-disciplinaire behandeling van het rectum carcinoom.

In het tweede hoofdstuk werden de historie, de operatie technieken en de zenuwsparende procedures van rectum carcinoom chirurgie behandeld. In de afgelopen eeuw heeft de chirurgie een grote ontwikkeling doorgemaakt, maar deze waren verschillend in het Westen en het Oosten. In het Westen, werd de totale mesorectale excisie de standaard, vaak gecombineerd met neoadjuvante of adjuvante therapie. In het Oosten, geïnitieerd door chirurgen in Japan, is de laterale lymfklier dissectie de gouden standaard geworden bij gevallen van lokaal uitgebreid carcinoom; vaak zonder het gebruik van (neo)adjuvante therapie. Beide chirurgische technieken werden in dit hoofdstuk beschreven en factoren die vergelijking van Oosterse en Westerse methoden moeilijk maakt, werden opgehelderd.

Het derde hoofdstuk beschreef de patronen van lokaal recidief in de TME trial, met als doel om de invloed van suboptimale chirurgie en suboptimale selectie op lokaal recidief vorming te reconstrueren. Van suboptimale selectie en de inclusie van veel lokaal uitgebreide tumoren was waarschijnlijk vaker sprake dan van suboptimale chirurgie. Presacrale lokaal recidieven waren de meest voorkomende lokaal recidieven en hadden

over het algemeen een slechte prognose. Anastomotische en anterieure recidieven hadden een relatief goede prognose. Radiotherapie kon lokaal recidieven in alle lokaties verminderen, maar significant in de anastomotische lokatie. Dit in tegenstelling tot de biologisch agressieve tumoren, waarbij de hoeveelheid lokaal recidieven na preoperatieve radiotherapie nog onacceptabel hoog was.

In het vierde hoofdstuk werden de patronen van lokaal recidief geanalyseerd bij een cohort van patiënten geopereerd in het National Cancer Center Hospital in Tokyo. Om morbiditeit te verminderen, onderging ongeveer twintig procent van de patiënten een unilaterale lymfklier dissectie in plaats van een bilaterale lymfklierdissectie, wanneer de tumor lateraal in het bekken gelokaliseerd was. Echter, vooral bij lymfklier positieve tumoren, leidde de unilaterale lymfklier dissectie in meer lokaal recidieven dan de bilaterale lymfklier dissectie. Het werd gesuggereerd dat een bilaterale lymfklier dissectie kan voorkomen dat residuale tumorcellen zich tot lokaal recidieven ontwikkelen. Omdat de meeste lokaal recidieven na een unilaterale lymfklier dissectie niet laterale recidieven waren, was de hypothese dat door de resectie van laterale lymfklieren microscopische tumorcellen verwijderd worden die in transit zijn in de laterale lymfroutes. Deze zouden anders terug lekken in de chirurgische wond en lokaal recidieven veroorzaken op andere lokaties, voornamelijk presacraal.

In het vijfde hoofdstuk, werden patiënten van de TME trial vergeleken met een vergelijkbare groep Japanse patiënten. Omdat in Japan laterale lymfklier dissecties alleen uitgevoerd worden bij lage rectum tumoren, werden alleen patiënten met laag rectum carcinoom geselecteerd uit de TME trial. Bij bestudering van de patronen van lokaal recidief in beide groepen viel het op dat presacrale lokaal recidieven veel meer voorkwamen bij de Nederlandse groep. Dit werd toegeschreven aan mogelijke tumor spill uit positieve marges, vooral na abdominoperineale resectie chirurgie. Een wijdere techniek, zoals gebruikt in Japan, zou deze recidieven mogelijk kunnen voorkomen. Verder waren er significant minder laterale lokaal recidieven in de Nederlandse radiotherapie groep, vergeleken met de Nederlandse chirurgie groep, wat de suggestie geeft dat laterale extra-mesorectale tumor partikels gesteriliseerd kunnen worden door radiotherapie.

In het zesde hoofdstuk werd de behandeling van lokaal uitgebreid rectum carcinoom in Nederland bestudeerd, door analyse van de patronen van lokaal recidief bij patiënten die geopereerd zijn in het Catharina ziekenhuis in Eindhoven. In dit nationale verwijscentrum voor lokaal uitgebreid rectum carcinoom wordt multimodaliteits behandeling gepraktiseerd met intra-operatieve radiotherapie applicatie. De meest voorkomende lokatie van lokaal recidief was de presacrale lokatie. Interessant was dat hoe dorsaler de tumor gelegen was, hoe hoger de kans op lokaal recidief was. Het verkrijgen van een negatieve circumferentiële resectie marge was de belangrijkste factor voor lokale controle. Zeven en veertig procent van de lokaal recidieven ontwikkelde zich buiten het intra-operatieve radiotherapie veld. Omdat dit minder is dan in de literatuur beschreven is wanneer intra-operatieve radiotherapie alleen toegepast werd op de

presacrale holte, lijkt applicatie van de boost op het meest risicovolle gebied effectiever om lokaal recidief vorming te voorkomen.

Het zevende hoofdstuk analyseerde de patiënten van vier Europese behandelcentra voor niet gemetastaseerd lokaal uitgebreid rectum carcinoom. Het basale behandelingsprincipe was preoperatieve (chemo)radiotherapie, in opzet radicale chirurgie en intra-operatieve radiotherapie. Adjuvante chemotherapie werd aan een groot deel van de patiënten toegediend, onafhankelijk van TNM-stadium of radicaliteit van de resectie. Over het algemeen waren de oncologische resultaten goed. Deze studie liet zien dat downstaging vaker bereikt werd met chemoradiotherapie dan met radiotherapie alleen. Radicaliteit van de resectie was niet afhankelijk van downstaging. Adjuvante chemotherapie voorkwam lokaal recidief, maar had geen invloed op afstands metastasering.

Het achtste hoofdstuk ging in op de radiologische evaluatie van lokaal recidief van rectum carcinoom bij patiënten van het Catharina ziekenhuis. Exacte preoperatieve informatie over lokalisatie en mate van ingroei is cruciaal voor succesvolle curatieve chirurgie. De rol van magnetic resonance imaging werd bestudeerd in de voorspelling van deze factoren, met het gebruik van pathologische data na de chirurgie als referentiestandaard. Magnetic resonance imaging bleek zeer accuraat bij het voorspellen van tumor invasie en bedreiging van bekken structuren, hoewel er variatie was tussen de lezers. De voornaamste reden voor misinterpretatie was diffuse fibrose, welke vaak niet onderscheiden kon worden van residuale tumor.

In het negende hoofdstuk, werden de resultaten van multimodaliteits behandeling met intra-operatieve radiotherapie voor lokaal recidief van het rectum carcinoom geëvalueerd bij patiënten van het Catharina ziekenhuis. De oncologische resultaten, zoals radicaliteit, lokaal re-recidief, afstands metastasering en kanker-specifieke overleving, werden gerelateerd aan de lokatie van het lokaal recidief. De lokatie van het recidief bleek een grote invloed te hebben op de radicaliteit van de resectie. Anastomotische recidieven resulteerden in betere uitkomsten, met de meeste complete resecties en de beste prognose. Daarentegen werden de slechtste resultaten gezien bij presacrale lokaal recidieven. Het werd geconcludeerd dat classificatie van de lokatie van lokaal recidief bij rectum carcinoom een goede voorspeller is van potentieel resectabele, en dus curabele tumoren.