



Samenvatting van het proefschrift

W.A.A. Borstlap

"Optimisation of surgical care for rectal cancer"

Promotiedatum: 3 november 2017

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. W.A. Bemelman

Copromotores:

Dr. P.J. Tanis

Dr. J.B. Tuynman

Samenvatting en toekomstperspectieven

Optimalisatie van chirurgische behandeling houdt in dat het risico op morbiditeit door behandeling afgewogen dient te worden tegen de potentiële winst van de chirurgische interventie. Het verbeteren van de preoperatieve conditie van de patiënt en minder invasieve chirurgische behandelingen kunnen beide leiden tot een reductie van de postoperatieve morbiditeit. Derhalve worden deze twee onderwerpen onderzocht in Deel I en Deel II van dit proefschrift. Het derde Deel van dit proefschrift gaat in op de specifieke complicaties die kunnen optreden na chirurgie van het rectum. Middels een cross-sectioneel overzicht van de geleverde chirurgische zorg in Nederland is geprobeerd om lange termijn uitkomsten van de klinische praktijkvoering in kaart te brengen.

Naadlekkage wordt nog steeds gezien als een van de meest gevreesde complicaties na rectumchirurgie. In dit proefschrift hebben wij drie chirurgische behandelstrategieën onderzocht die complementair aan elkaar ingezet zouden kunnen worden in een stapsgewijze (van minimaal invasief naar meer invasieve) benadering van patiënten met een naadlekkage of een abces in het bekken na chirurgische verwijdering van het rectumcarcinoom.

Deel I - Preoperatieve optimalisatie van patiënten met een colorectaal carcinoom

In Hoofdstuk 1 is de beschikbare literatuur systematisch onderzocht naar de effectiviteit van ijzersuppletie in de behandeling van de preoperatieve anemie en het effect daarvan op de postoperatieve morbiditeit. In totaal werden er zeven studies geïncludeerd, waarvan drie gerandomiseerde studies en vier cohort studies. Deze studies lieten een reductie in bloedtransfusies na ijzersuppletie zien, echter werd in geen van de geïncludeerde studies de postoperatieve morbiditeit onderzocht. Derhalve was het door de afwezigheid aan bewijs niet

mogelijk een conclusie te vormen over het effect van de preoperatieve behandeling van de anemie en de invloed daarvan op postoperatieve morbiditeit. Deze bevindingen resulteerde in de opzet van een gerandomiseerde studie waarvan het protocol is gepresenteerd in Hoofdstuk 2. In deze studie worden patiënten met een bewezen ijzerebreksanemie die gepland staan voor een curatieve resectie van een colorectaal carcinoom, gerandomiseerd tussen intraveneuze ijzersuppletie of ijzersuppletie in tabletvorm. De centrale hypothese hierachter is dat een effectievere behandeling van de anemie middels intraveneuze ijzersuppletie leidt tot een betere conditie van de patiënt preoperatief, en daardoor tot een reductie in postoperatieve morbiditeit.

Deel II - Minimaal invasieve behandelstrategieën voor het vroeg stadium rectum carcinoom
Patiënten die een lokale excisie hebben gehad van een hoog-risico vroeg stadium rectum carcinoom (pT1-pT2) wordt geadviseerd een aanvullende totale mesorectale excisie (TME) te ondergaan waarbij het rectum verwijderd wordt. In sommige gevallen, wordt om het rectum en patiënt te sparen van een grote chirurgische ingreep, gekozen voor adjuvante (chemo)radiotherapie als een alternatief. In Hoofdstuk 3 is de aanwezige literatuur systematisch onderzocht om de oncologische uitkomsten van beide behandelstrategieën in kaart te brengen. In totaal beschreven 14 studies (405 patiënten) de resultaten van lokale excisie gevolgd door adjuvante (chemo)radiotherapie en zeven studies (130 patiënten) de oncologische uitkomsten van lokale excisie gevolgd door aanvullende TME operatie. Er werd een hoger lokaal recidief percentage gezien na adjuvante (chemo)radiotherapie, echter dient er bij de interpretatie van deze bevinding rekening gehouden te worden met de verhoogde morbiditeit en mortaliteit die is geassocieerd met een aanvullende TME operatie. Door heterogeniteit van de geïncludeerde studies was het niet mogelijk een formele vergelijking te maken tussen beide behandelstrategieën. Om te voorzien in het nodige bewijs over de beste behandeling van patiënten die een lokale excisie ondergingen van een hoog risico vroeg stadium rectum carcinoom werd een nieuwe gerandomiseerde studie opgezet waarvan het protocol is gepresenteerd in Hoofdstuk 4. In deze studie worden patiënten met een hoog risico pT1-2 rectum carcinoom, welke door een lokale excisie is verwijderd, gerandomiseerd tussen adjuvante (chemo)radiotherapie en de standaard aanvullende TME operatie met als primaire uitkomstmaat het locoregionale recidief drie jaar na de lokale excisie. Voor een subgroep patiënten is elke vorm van adjuvante therapie (chirurgie of (chemo)radiotherapie) een brug te ver, gezien de conditie of wens van de patiënt. In Hoofdstuk 5 beschrijven wij de oncologische uitkomsten (lokaal recidief en overleving) van patiënten die zijn behandeld met alleen een lokale excisie, terwijl op basis van de richtlijn zij nog een aanvullende TME operatie zouden moeten krijgen. Het lokale recidief percentage na lokale excisie van een pT2-3 carcinoom was hoger in vergelijking met patiënten die aanvullende TME operatie hebben gehad. Echter was de ziekte-specifieke overleving vergelijkbaar in beide groepen, waaruit geconcludeerd zou kunnen worden dat voor oude en kwetsbare patiënten lokale excisie van een vroeg stadium rectumcarcinoom een valide optie is, zeker wanneer de morbiditeit van een aanvullende TME operatie in ogenschouw genomen wordt. In Hoofdstuk 6 worden de resultaten beschreven van een synopsis van 24 nationale en internationale richtlijnen die een uitspraak deden over de rol van de rectum sparende behandeling bij het vroeg stadium rectum carcinoom. Het bleek dat er in de huidige richtlijnen nog geen rol is voor de rectumsparende behandeling van vroeg stadium rectumcarcinomen, uitgesloten van het laag risico pT1 stadium rectumcarcinoom of patiënten die te kwetsbaar zijn om een TME operatie te

ondergaan. Voor andere indicaties wordt de behandeling nog als experimenteel afgegeven. Daarnaast was er nog veel discussie over de definitie van een klinisch (op beeldvorming) verdachte lymfeklier en dient het follow-up protocol na een rectumsparende behandeling nog verder in kaart gebracht te worden.

Deel III - Complicaties na rectumchirurgie

De afgelopen decades zijn er talloze vernieuwingen doorgevoerd op het gebied van de rectum chirurgie, maar desondanks is de geassocieerde postoperatieve morbiditeit nog steeds hoog. In Hoofdstuk 7 wordt een gestructureerd overzicht gegeven van de verschillende operaties die worden toegepast in de rectum chirurgie voor benigne en maligne ziekten en hun bijbehorende complicaties. Een vroege diagnose en behandeling heeft een grote invloed op het uiteindelijke succes van deze behandeling.

Een Snapshot studie maakt het mogelijk om in korte tijd veel data te verzamelen over een vooraf bepaalde tijdsperiode. Door de hoeveelheid aan data wordt dit type onderzoek maar minimaal beïnvloed door de verandering van zorg over tijd, in tegenstelling tot bijvoorbeeld gerandomiseerde studies die soms meerdere jaren lopen. Om een inzage te krijgen in het cohort dat middels een Snapshot studie design werd verzameld door 71 ziekenhuizen in Nederland zijn in Hoofdstuk 8 de resultaten van de Snapshot studie gespiegeld aan resultaten van grote gerandomiseerde studies (TME en COLORII trial) op het gebied van de chirurgische behandeling van het rectum carcinoom. Deze studie liet zien dat de zorg van een grote groep ongeselecteerde ziekenhuizen ten aanzien van het rectumcarcinoom in Nederland van hoog niveau is. Er werd een lager percentage aan CRM positiviteit gevonden sinds de TME-trial en een oncologisch veilige implementatie van minimaal invasieve chirurgie sinds de COLOR II studie.

Uit het cohort dat werd verzameld middels het Snapshot onderzoek werden de 998 patiënten geëxtraheerd bij wie een lage anterieure resectie was verricht met het aanleggen van een anastomose om zodoende het naadlekkage- en chronische sinus percentage te kunnen analyseren. De resultaten hiervan zijn gepresenteerd in Hoofdstuk 9. Het naadlekkage percentage van binnen 30-dagen van 13.4% klom naar 20.0% aan het eind van de follow-up. Op 12 maanden was de lekkende anastomose niet genezen in 48% van de patiënten, dit betekende dat van gehele onderzoekspopulatie 9.5% van de patiënten een chronische sinus had. Onafhankelijke voorspellers van naadlekkage waren neoadjuvante therapie (OR 2.85; 95% CI 1.00-8.11) en een distaal (<3 cm vanaf de anorectale overgang op MRI) rectumcarcinoom (OR 1.88; 95% CI 1.02-3.46). Een derde van de naadlekkages werd dus gediagnosticeerd meer dan 30 dagen na de operatie en de helft van de patiënten met een naadlekkages had nog een abces in het bekken meer dan een jaar na chirurgie.

Een ongewenst permanent stoma na lage anterieur resectie wordt dient gezien te worden als een complicatie van de chirurgische behandeling. In Hoofdstuk 10 worden twee strategieën geïdentificeerd die in Nederland worden toegepast ten aanzien van het herstellen van de continuïteit van resectie van een rectumcarcinoom. Zo konden er centra geïdentificeerd worden die bijna routinematig een ontlastend stoma aanlegden ter bescherming van de anastomose, maar het wel vaker aandurfd en een anastomose te maken. Terwijl in de andere groep de centra veel selectiever waren in het aanleggen van een ontlastend stoma boven de anastomose. Deze centra kozen er eerder voor om geen anastomose te maken maar direct een eindstandig stoma

aan te leggen. Opvallend genoeg was er geen verschil in naadlekkage percentage of permanent stoma's tussen beide strategieën en zou men dus kunnen stellen dat er in beide type centra er een goede inschatting is geweest van het postoperatieve risico op complicaties. In het geval dat een naadlekkage vroegtijdig wordt gediagnosticeerd leidt de combinatie van vacuüm geassisteerde drainage (Endo-sponge therapie) met een vroege transanale sluiting van het naaddefect in 70% van de gevallen tot een genezen anastomose. Deze bevinding concluderen wij uit een prospectieve studie welke is gepresenteerd in Hoofdstuk 11. In het geval van een persisterende naadlekkage kan worden overwogen om een heroperatie te doen waarbij de lekkende anastomose werd gereceerd en een nieuwe anastomose wordt gemaakt. In Hoofdstuk 12 worden de resultaten gepresenteerd van een explorerende studie naar mogelijkheid van transanale minimaal invasieve chirurgie (TAMIS) als nieuwe chirurgische benadering van patiënten die een reoperatie van de anastomose krijgen. Middels de TAMIS-techniek werd in deze retrospectieve studie in 71% van de patiënten darm continuïteit gerealiseerd op 6 maanden na de heroperatie. Zodoende werd de TAMIS techniek gezien als een waardevolle benadering om een nieuwe anastomose te construeren, waarbij de kanttekening geplaatst dient te worden dat dit type operaties gepaard gaat met een hoog risico op complicaties(wederom-naadlekkages) door de complexiteit van het onderliggende probleem. In Hoofdstuk 9 zagen we dat het chronische sinus percentage in Nederland rond 9.5% lag. In Hoofdstuk 13 worden de uitkomsten beschreven van de restprotectomie met omentumplastiek als chirurgische behandeling van patiënten met een symptomatische chronische sinus, waarbij continuïteit van de darm geen optie meer is. De restprotectomie met omentumplastiek in het kleine bekken kan worden gezien als een laatste optie voor patiënten met een dergelijk probleem en in deze studie werd een genezingspercentage van de sinus gezien in 79% van de patiënten.

Toekomst perspectieven

In dit proefschrift wordt in Hoofdstuk 1 en 2 een initiatief beschreven om de wachttijd tot aan de operatie te gebruiken om de conditie van de patiënt te optimaliseren. In dit proefschrift wordt geïntervenieerd bij patiënten die anemisch zijn, echter zou de preoperatieve optimalisatie op bijna elke patiënt toegepast kunnen en misschien wel moeten worden. Momenteel loopt de "FIT4Surgery" studie waarbij middels aanpassingen op voeding, lichamelijke activiteit en levensstijl wordt gepoogd de preoperatieve conditie te optimaliseren en zo het risico op postoperatieve complicaties te verminderen. Hopelijk biedt deze studie en andere initiatieven inzage in de mogelijkheden om de wachttijd tot aan de operatie zo effectief mogelijk te gebruiken.

Een centrale conclusie die in dit proefschrift uit Deel II wordt getrokken is dat de exacte grenzen van de rectumsparende behandelstrategieën nog gedefinieerd dienen te worden. Derhalve is er in Nederland een speciaal consortium in het leven geroepen om het nodige bewijs omtrent de rectumsparende behandelstrategieën te vergaren. Dit consortium bestaat uit drie studies die zo zijn ontworpen zodat deze complementair aan elkaar ingezet kunnen worden. Het protocol van de eerste studie (TESAR-Trial) wordt beschreven in Hoofdstuk 4 en is momenteel lopende in 25 centra in Nederland. Het tweede initiatief is de zogenoemde STAR-TREC gerandomiseerde studie. In deze studie worden patiënten met een cT1-3bN0 rectum carcinoom gerandomiseerd tussen drie groepen. Groep 1 ontvangt de conventionele TME operatie (controle groep). Groep

2 ontvangt een lang-schema van chemoradiotherapie en Groep 3 on kort-schema van radiotherapie (5x5Gy). Patiënten die gerandomiseerd zijn tot groep 2 of 3 krijgen afhankelijk van de reactie op de neoadjuvante behandeling een lokale excisie (TEM behandeling) van het litteken om zo te streven naar een preservatie van het rectum. Het derde initiatief is een prospectieve registratie studie waarbij patiënten met een cT1N1-cT3N1 worden behandeld met neoadjuvante chemoradiotherapie. Afhankelijk van de reactie op de neoadjuvante behandeling krijgen de patiënten; Geen behandeling (complete responders), aanvullende TEM-operatie (middelmatige responders) of een aanvullende TME-operatie (Geen response op behandeling). Het is de verwachting dat de resultaten verkregen uit deze drie initiatieven een definitief antwoord zal geven op de vraag voor welke patiënten met een rectumcarcinoom rectum preservatie een veilige optie is.

Het Snapshot studie-design heeft laten zien zeer bruikbaar te zijn om een cross-sectioneel overzicht te creëren van een bepaalde studiepopulatie. Zodoende geeft het een inzicht in de dagelijkse praktijkvoering zonder gebonden te zijn aan in- of exclusie criteria. Doorbordurend op de resultaten van de Snapshot-studie gepresenteerd in Hoofdstuk 8,9 en 10 zal er eind 2017 een nieuwe Snapshot studie gestart worden die zich richt op patiënten die zich presenteren met een acute obstructie van het colon op basis van een obstruerend linkszijdig colon carcinoom. Traditioneel kregen deze patiënten een resectie van het carcinoom in acute setting. Echter blijkt dat voor de kwetsbare oudere patiënten deze acute resectie gepaard gaat met een verhoogd risico op postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. Voor deze patiënten is een zogenaamde “Bridge to elective surgery” strategie geïndiceerd. Dit houdt in dat er in acute setting een ontlastend stoma of colon stent wordt geplaatst wat leidt tot decompressie van de verwijde darm, zodat in electieve setting de resectie van het carcinoom kan plaatsvinden. Echter is onbekend in welke mate deze strategieën in Nederland naast elkaar worden toegepast en wat de oncologische uitkomsten hiervan zijn op de langere termijn.

Snapshot studies zijn met name geschikt om de resultaten in kaart te brengen van de dagelijkse praktijk op populatie niveau. Deze resultaten kunnen vervolgens gebruikt worden om nieuwe, beter gerichte gerandomiseerde studies op te zetten. Maar daarnaast biedt het jonge dokters de mogelijkheid om op een gemakkelijke en tijds effectieve manier kennis te maken met het doen van onderzoek en hun wetenschappelijke kennissenkring uit te breiden. Derhalve is het goed mogelijk dat dit type onderzoek om in de nabije toekomst op een veel grotere schaal wordt toegepast om zo nog vele onderzoeksvragen te beantwoorden.