

Research protocol

‘LIMERIC-II’

LIMited wEdge Resection for Colonic T1 cancer

September 2023 – version 2.4



Protocol ID	Limited wedge resection for Colonic T1 cancer
Short title	LIMERIC-II
Version	2.4
Date	September 2023
Coordinating investigator	Drs. J. Hanevelt, MD Department of Gastroenterology and Hepatology Isala Dokter van Heesweg 2, 8025 AB Zwolle T: +31 38 424 43 40 / E: j.hanevelt@isala.nl
Principal investigators	Dr. H.L. van Westreenen Department of Surgery Isala Dokter van Heesweg 2, 8025 AB Zwolle T: + 31 38 424 62 99 / E: h.l.van.westreenen@isala.nl Dr. W.H. de Vos tot Nederveen Cappel Department of Gastroenterology and Hepatology Isala Dokter van Heesweg 2, 8025 AB Zwolle E: w.h.de.vos@isala.nl
Sponsor (in Dutch: verrichter/opdrachtgever)	Dr. H.L. van Westreenen
Participating investigators	Dr. L.M.G. Moons Department of Gastroenterology and Hepatology University Medical Center Utrecht Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht E: l.m.g.moons@umcutrecht.nl Prof. dr. Pieter Tanis Department of Surgery Academic Medical Center Amsterdam, VUmc De Boelelaan 1117, 1118, 1081 HV Amsterdam E: p.j.tanis@amsterdamumc.nl Prof. dr. E.C.J. Consten Department of Surgery Meander Medisch Centrum Maatweg 3, 3813 TZ Amersfoort E: e.c.j.consten@umcg.nl

	<p>Dr. P. Didden Department of Gastroenterology and Hepatology University Medical Center Utrecht Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht E: P. Didden@umcutrecht.nl</p> <p>dr. M. Vermaas Department of Surgery IJsselland Ziekenhuis Prins Constantijnweg 2, 2906 ZC Capelle aan den IJssel E: mvermaas@ysl.nl</p> <p>Dr. F. ter Borg Department of Gastroenterology and Hepatology Deventer Ziekenhuis Nico Bolkesteinlaan 74, 7416 SE Deventer</p> <p>Dr. M.M. Laclé Department of Pathology University Medical Center Utrecht P.O. Box 85500, 3508 GA Utrecht E: M.M.Lacle@umcutrecht.nl</p>
<p>(Other) Local investigators per site</p>	<p>Dr. A.K. Talsma Department of Surgery Deventer Ziekenhuis Nico Bolkesteinlaan 74, 7416 SE Deventer</p> <p>Dr. M.P. Schwartz Department of Gastroenterology and Hepatology Meander MC Maatweg 3, 3813 TZ Amersfoort</p> <p>Dr. J.S. Terhaar sive Droste Department of Gastroenterology and Hepatology Jeroen Bosch Ziekenhuis Henri Dunantstraat 1, 5223 GZ 's-Hertogenbosch E: j.terhaar@jbz.nl</p> <p>Dr. P.R. Bos Department of Gastroenterology and Hepatology Gelderse Vallei Willy Brandtlaan 10, 6716 RP Ede</p> <p>Dr. R.M. Schreuder Department of Gastroenterology and Hepatology</p>

Catharina Ziekenhuis
Michelangelolaan 2, 5623 EJ Eindhoven

Dr. M.C. Richir
Department of Gastroenterology and Hepatology
University Medical Center Utrecht
Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht

Dr. J.B. Tuynman
Department of Surgery
Academic Medical Center Amsterdam, VUmc
De Boelelaan 1117, 1118, 1081 HV Amsterdam

Dr. Y.A. Alderlieste
Department of Gastroenterology and Hepatology
Rivas
Banneweg 57, 4204 AA Gorinchem

Dr. N. Smakman
Department of Surgery
Diakonessenhuis
Bosboomstraat 1, 3582 KE Utrecht

Dr. R.W.M. Schrauwen
Department of gastroenterology and hepatology
Bernhoven
Nistelrodeseweg 10, 5406 PT Uden

Dr. S. Bos
Department of gastroenterology and hepatology
Treant
Boermarkeweg 60, 7824 AA Emmen

Dr. P. van Duijvendijk
Department of Surgery
Gelre Ziekenhuizen
Albert Schweitzerlaan 31, 7334 DZ Apeldoorn

Dr. A.R.M. van der Bilt
Department of Surgery
Ommelander Ziekenhuis Groningen
Pastorieweg 1, 9679 BJ Scheemda

Dr. M. Hadithi
Department of gastroenterology and hepatology
Maasstad Ziekenhuis
Maasstadweg 21, 3079 DZ Rotterdam

	<p>Dr. M. Verseveld Department of Surgery Franciscus Gasthuis Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam</p> <p>Dr. J.P.W. Burger Department of Surgery Rijnstate Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem</p>
Subsidising party	Innovation and Science Fund Isala
Independent expert	<p>Dr. A.J.M. Janus Department of Orthopedics Isala Dokter van Heesweg 2, 8025 AB Zwolle E: a.j.m.janus@isala.nl</p>

TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS	8
DEFINITIONS	9
SUMMARY	10
1. INTRODUCTION AND RATIONALE	11
2. OBJECTIVES.....	13
3. STUDY DESIGN	14
4. STUDY POPULATION.....	15
4.1 Population (base).....	15
4.2 Inclusion criteria	15
4.3 Exclusion criteria.....	15
5. SAMPLE SIZE CALCULATION.....	16
6. METHODS.....	17
6.1 Study endpoints	17
6.2 Study procedures.....	17
6.2.1 Study inclusion	17
6.2.2 Expert panel.....	18
6.2.3 Participating surgeons.....	19
6.2.4 Colonoscopic-assisted laparoscopic wedge resection (CAL-WR).....	19
6.2.5 Histological assessment and handling of the specimen.....	20
6.2.6 Follow-up	20
6.2.7 Calculation of the costs	22
6.3 Withdrawal of individual subjects	22
7. SAFETY REPORTING.....	23
7.1 Temporary halt for reasons of subject safety.....	23
7.2 AEs and SAEs	23
7.2.1 Adverse events	23
7.2.2 Serious adverse events (SAEs).....	23
7.3 Follow-up of adverse events	23
8. STATISTICAL ANALYSIS.....	24
8.1 Demographic and baseline characteristics	24
8.2 Primary and secondary outcomes.....	24
9. ETHICAL CONSIDERATIONS	25
9.1 Regulation statement	25
9.2 Recruitment and consent	25
9.3 Benefits and risks assessment, group relatedness.....	25
9.4 Confidentiality	25
9.5 Compensation for injury	25
10. ADMINISTRATIVE ASPECTS AND PUBLICATION POLICY.....	26
10.1 Handling and storage of data and documents	26

10.2 Monitoring and Quality Assurance.....	26
10.3 Amendments.....	26
10.4 Annual progress report.....	26
10.5 End of the study report.....	27
10.6 Publication policy	27
11. REFERENCES	28
12. APPENDIX 1 – Case Report Form (CRF)	30
13. APPENDIX 2 – Questionnaires	40
14. APPENDIX 3 – Figures	45
15. APPENDIX 4 – Patient Information Folder (PIF)	47
16. APPENDIX 5 – Informed Consent.....	55
17. APPENDIX 6 – Schedule of study procedures	56

ABBREVIATIONS

CAL-WR - Colonoscopic-assisted laparoscopic wedge resection

CRC - Colorectal cancer

eFTR - Endoscopic full thickness resection

ESD - Endoscopic submucosal dissection

NBI - Narrow band imaging

NICE classification - NBI International Colorectal Endoscopic Classification

DEFINITIONS

Adverse event - Grade I-II complication according to the Clavien-Dindo classification

Serious adverse event - Grade III—V complication according to the Clavien-Dindo classification

Histological risk factors for lymph node metastasis

- (Lympho-)vascular invasion
- Poor (high-grade) differentiation (G3)
- High-grade tumour budding (Bd2-Bd3)

T1 colorectal cancer - invasive carcinoma that involves the submucosa layer but do not spread beyond it

T2 colorectal cancer – invasive carcinoma that has grown into the muscularis propria

SUMMARY

Rationale: Since the implementation of the national bowel screening programs for colorectal cancer, the proportion of early-stage colorectal cancer is rising. Patients with pT1 colon cancer without histological risk features for lymph node metastases (i.e. lympho-vascular invasion, poor differentiation and high-grade tumor budding) have a risk of 1% to develop lymph node metastases. As this negligible risk does not outweigh the high morbidity (24%) and mortality (2%) of an oncologic resection, it is acknowledged that this patient group with low-risk T1 colon carcinoma would benefit from merely a local resection. Recently we proved the Colonoscopic-Assisted Laparoscopic Wedge Resection (CAL-WR) to be a safe and effective technique to remove endoscopic irresectable benign colonic lesions. Furthermore, CAL-WR is already acknowledged as a feasible full-thickness resection technique for the removal of suspected (deep-invasive) T1 colon carcinomas in the novel national CRC guideline, even though the (long-term) oncological outcomes are unclear.

Objective: The aim of this study is to investigate the safety and effectiveness of CAL-WR as primary and curative organ-preserving treatment for pT1 colon cancer. Our primary endpoint is the proportion of patients with pT1 colon carcinoma for whom CAL-WR was sufficient as treatment and an oncologic resection could thus be prevented. As secondary endpoints, we will determine the effectiveness in terms of technical success and R0-resection rate, procedure-related morbidity, costs and the long-term oncological outcomes (recurrences, overall survival, and disease-free survival).

Study design: National prospective multicenter observational cohort study

Study population: Patients (> 18 years old) with a macroscopic and/or histologically suspected (deep-invasive) pT1 colon carcinoma are eligible for the study. The size of the lesion has to be <40 mm, it has to be localized at least > 25cm proximal from the anus (measured endoscopically) with a circumferential growth of < 50%. In addition, we will exclude patients who have previously undergone endoscopic resection or an attempt (lifting not included) or a history of malignancy in the past 5 years.

Main study parameters/endpoints: Proportion of patients with pT1 colon carcinoma for whom an additional oncologic resection was prevented by using CAL-WR as primary treatment. The effectiveness of CAL-WR will be described in terms of technical success rate and radicality, as also its safety, costs and the (long-term) oncological outcomes.

1. INTRODUCTION AND RATIONALE

In 2021 almost 13.000 patients were diagnosed with colon cancer in the Netherlands. Since the implementation of the national bowel-screening program for colorectal cancer (CRC) in 2014, the proportion of early stage CRCs (T1 colonic cancer) increased to 25% ^(1,2). The standard oncological therapy for colonic cancer remains an oncologic resection with lymph node dissection. However, this therapy is associated with significant morbidity (24%) and mortality (2%) ⁽³⁾. A large database of the University Medical Center of Utrecht (UMCU) of more than 1700 T1 colonic cancer patients shows that approximately 50% of these tumors did not have histological risk factors for lymph node metastasis and are therefore considered as "low-risk T1 colonic cancer". Prior retrospective studies report a very low risk of lymph node- (1%) for low risk T1 colonic cancer ⁽⁴⁻⁷⁾. As this negligible risk does not outweigh the high morbidity (24%) and mortality (2%) of an oncologic resection, it is acknowledged that this patient group with low-risk T1 colon carcinoma would benefit from merely a local resection.

Removed colonic T1 cancer can be determined as low risk when histological examination show no high risk factors for lymph node metastasis, i.e. carcinomas with absence of ⁽⁸⁻¹³⁾:

- (Lympho-)vascular invasion
- Poor (high-grade) differentiation (G3)
- High-grade tumour budding (Bd2-Bd3)

In the absence of the above histological features, an oncologic resection is believed to be overtreatment. In contrast to previous insights, the presence of deep invasion is no longer recognized as a strong indication for an oncologic resection⁽¹⁴⁾. Local therapies, i.e. Endoscopic Submucosal Dissection (ESD), endoscopic Full Thickness Resection (eFTR) and the colonoscopic-assisted laparoscopic wedge resection (CAL-WR) are gaining acceptance over the last years for the removal of T1 colon cancer. More often, these resection techniques become standard curative therapy in case of radical removal of a low risk T1 colon cancer. The goal of these minimal invasive therapies is to achieve an en-bloc resection of the colonic lesion. Prior studies demonstrated that these techniques are effective to achieve an en-bloc resection and are associated with less morbidity (6-10%) and no mortality ⁽¹⁵⁻²⁵⁾. An additional oncologic resection with lymph node dissection only follows, according to the current guidelines, if histological examination show high risk factors for lymph node metastasis. Secondary surgery after initial local resection (or an attempt) is proved to have no negative effects on the development of lymph node metastasis or cancer recurrence rate ⁽²⁶⁻³⁰⁾. These results underline that primary local-en bloc resection is safe and thereby not contraindicated in order to prevent unnecessary upfront major surgery for low risk T1 colon cancer patients. Recently we demonstrated that patients who underwent local therapy have similar quality of life without more fear of cancer recurrence compared to patients who underwent an oncologic resection ⁽³¹⁾.

Only small T1 CRCs (<15mm) are suitable for an en-bloc resection with eFTR. Therefore, lesions greater than 15mm are currently advised to be removed by an oncologic resection or another full-thickness technique such as CAL-WR, merely on behalf of their size. In comparison with eFTR, CAL-WR has a lower rate of complications, the percentage of radical resections is higher and the applicability is greater. The radicality and safety of an ESD is significantly compromised in case of deeply invasive lesions because of average/poor lifting ^(32,33). Therefore, ESD is not recommended in case of suspected deep invasive lesions. Furthermore, ESD is a time-consuming procedure requiring

a highly skilled endoscopist and most centers in the Netherlands have no experience with ESD in the colon.

Recently, we have shown that CAL-WR is a safe and efficient technique to remove large (<40mm) endoscopically unresectable benign colonic lesions (LIMERIC-trial⁽¹⁵⁾). The technical success rate of the procedure was 93% and an R0 resection was achieved in 91% of the patients with only minor complications (6%) and no mortality.

Prior retrospective studies reported a 5-year overall survival after endoscopic removal of low risk T1 carcinomas of 95-99 %⁽⁴⁻⁶⁾, but prospective studies investigating the long-term oncological outcomes after a local resection are lacking. Still, the number of local therapies for the removal of low risk T1 CRCs in Dutch hospitals are increasing.

At this moment, the national colorectal cancer guideline regarding T1 CRCs is under revision. In the novel guideline, which will be published very soon, CAL-WR is acknowledged as a feasible full-thickness resection technique for the removal of suspected (deep invasive) T1 colon carcinomas, even though the (long-term) oncological outcomes are unclear. Current treatment plans are mainly based on retrospective studies or expert opinions. Furthermore, CAL-WR fills in the gap between endoscopic resection techniques and major surgery. However, the exact proportion of patients in which an oncologic resection could be prevented has not been previously addressed in a prospective trial.

The aim of this study is to prospectively register the safety, effectiveness, costs and long-term oncological outcomes of CAL-WR in patients with suspected T1 colon cancer as primary treatment.

2. OBJECTIVES

A large group of patients with pT1 colon carcinoma is not eligible for the current endoscopic local resection techniques, either because the size of the lesion is not suited for eFTR, its location is not favorable for ESD or there is a suspicion of deep submucosal invasion. Therefore, an oncologic resection is the only available alternative for these patients. This procedure is associated with significant morbidity and mortality. A significant part of the resected T1 colonic cancers (50%) contain low-risk features and thereby have a chance of 1% for lymph node metastasis. In this group, an oncologic resection is overtreatment. A shift towards minimal invasive local therapy for low risk T1 colonic cancers is gaining acceptance. CAL-WR have been proven to be safe and feasible for en-bloc removal of benign colonic lesions and is already implemented in many Dutch hospitals for treatment of benign lesions and suspected T1 colonic cancer. However, prospective studies regarding the number of patients that will suffice with CAL-WR and an oncologic resection could thus be prevented, as well as the long-term oncologic outcomes of CAL-WR for T1 colonic cancer are yet unclear.

The aim of this study is to investigate the safety and efficiency of CAL-WR as primary organ-preserving treatment for T1 colon cancer.

Primary Objective:

- Proportion of patients with pT1 colon carcinoma for whom CAL-WR was shown to be a sufficiently effective treatment and in whom an (additional) oncologic resection could thus be prevented

Secondary Objectives:

- Effectiveness (technically success and macroscopic- and microscopic R0 resection)
- 5-year overall and disease free survival
- 30-day postoperative morbidity and mortality rate according to the Clavien-Dindo classification I-V
- Total procedure related costs
- Postoperative quality of life

3. STUDY DESIGN

The study is designed as a national prospective multicenter observational cohort study in the Netherlands. All patients with a macroscopic suspected (based on internationally applied scoring systems; Paris classification, Hiroshima classification, NICE classification and morphology) or histologically suspected (deep-invasive) T1 colon carcinoma are eligible for inclusion. If CAL-WR is believed to be the best treatment option, both by the attending physician as by our expert panel, inclusion may follow after a shared decision with the patient. Written informed consent will be obtained and the patient and procedure related items will be registered in a web-based database (ResearchManager) by the local investigator of the concerning hospital. The estimated duration of inclusion is set at 24 months. The total follow-up period of the study is 5 years, which means that the estimated total duration of the study is 7 years.

4. STUDY POPULATION

4.1 Population (base)

Index colonoscopy images of macroscopic or histologically suspected T1 colon carcinoma of patients meeting the inclusion criteria, will be submitted to the expert panel. The expert panel will recommend which of the local therapies are suitable (ESD, eFTR or CAL-WR). After shared decision making, patients who want to be treated with CAL-WR will be referred to the surgery department, following inclusion in this study. All patients have to give written informed consent.

4.2 Inclusion criteria

In order to be eligible to participate in this study, the patient must meet all of the following criteria:

- Lesion macroscopic or histologically suspected for (deep-invasive) T1 colon carcinoma
- Size < 40 mm
- Localized at least > 25cm proximal from the anus (measured endoscopically)
- > 18 years old
- *Informed consent PLCRC (questionnaires) -> preferable, not necessary*

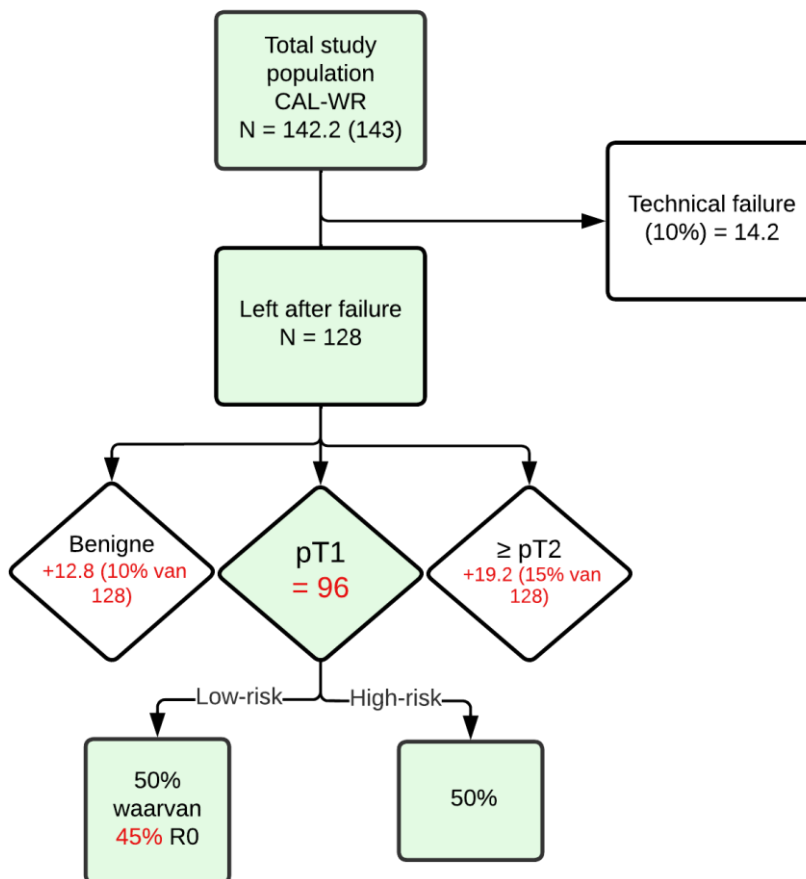
4.3 Exclusion criteria

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

- Rectal carcinoma
- Distant metastasis at baseline
- > 50% circumferential growth of the lesion
- Prior local endoscopic resection or attempt (lifting not included)
- History of CRC in the past 5 years or current presence of another CRC
- Second primary malignancy that influences the patient's prognosis

5. SAMPLE SIZE CALCULATION

It is important to note that we expect that post-procedural pathological examination will show that part of the suspected T1 colon carcinoma of patients undergoing a CAL-WR will eventually be classified as benign (10%) or \geq pT2 (15%). Of the remaining 75% pT1 patients, 50% is expected to contain one or more risk features and 50% to have no risk factors (“low-risk T1”) and thereby not an indication for major oncologic surgery (Source: database UMCU). Based upon previous unpublished research, we expect an overall irradical resection in 10% of all pT1 cases treated with CAL-WR, divided into 5% occurring in patients with low-risk T1 and 5% in the high risk T1. As these patients will be advised to undergo subsequent oncologic surgery, we expect that the proportion of pT1 patients from whom CAL-WR is a sufficiently effective treatment and in whom an (additional) oncologic resection can thus be prevented is 45% of all pT1 patients. The sample size was determined based on a (one-proportion) power calculation assuming a proportion of 45% of all patients with pT1 colon carcinoma to sustain with local resection. For the sample size calculation, we used a desired width of a two-sided 95% confidence interval of 0.2. This calculation resulted in a sample size of 96 patients with pT1 colon carcinoma. As we expect to exclude 15% of the patients because of a pT2 colon carcinoma, 10% due to benign histology and an overall technical failure in 10%⁽¹⁵⁾ a total sample size of 143 patients is calculated. We will perform a mid-term evaluation at half the target number of inclusions. If the proportion of patients with pT1 colon carcinomas is lower than 60% at that stage, the inclusion will be temporarily suspended and the principal investigators will critically assess the current mode of inclusion.



6. METHODS

6.1 Study endpoints

Primary endpoint: Proportion of patients with pT1 colon carcinoma for whom a CAL-WR proved to be a sufficiently effective treatment and in whom an (additional) oncologic resection could thus be prevented (% of all pT1 patients). This group is equivalent to the proportion of low-risk pT1 colon carcinomas who were radical removed with CAL-WR (R0-resection). This primary outcome can be determined after all patients underwent CAL-WR and subsequent pathological examination by the local expert pathologist(s), in general within 1 weeks after initial CAL-WR for each individual patient.

Secondary endpoints:

- Effectiveness (technically success and macroscopic- and microscopic R0 resection)
- 5-year overall survival and disease free survival (*disease free survival is defined as the time between surgery until local cancer recurrence or detection of distant metastasis*)
- 30-day postoperative morbidity and mortality rate according to the Clavien-Dindo classification I-V
- Total procedure related cost
- Post operative quality of life

All data regarding the CAL-WR procedures will be prospectively collected in a web-based Database (ResearchManager). The CRF (case report form) is added as appendix 1. The histologic specimen will be evaluated by the procedure mentioned in paragraph 6.2.5

6.2 Study procedures

6.2.1 Study inclusion

The local investigator or the local attending physician in the relevant medical center identifies eligible patients. Endoscopic images of the tumor, described as below, are required for potential inclusion and must be sent in the PowerPoint format to the coordinating investigator. An expert panel, consisting of gastroenterologist and surgeons (see descriptions below), constitute a second opinion to confirm the lesion as suspected T1 carcinoma if no histological confirmation is achieved. Subsequently they recommend which of the local resection strategies (ESD, eFTR or CALWR) is suitable. According to the recommendation of the currently revised national Dutch colorectal carcinoma guideline, all suspected T1 carcinomas are discussed in the local multidisciplinary team meeting to determine the best treatment strategy. If CAL-WR is regarded to be the most effective treatment by all parties, technically possible and preferred by the patient (after informing the

patient precisely about the treatment options), inclusion of the subject will follow. (Figure 1, Appendix 3). All eligible patients rejected for inclusion by the expert panel or another party will be registered in a screening-log where also its reason will be stated. An overview of the patient enrollment will displayed in a CONSORT diagram. Preoperative measurement of CEA (carcinoembryonic antigen) is required. Imaging of the chest and abdomen is not indicated before the procedure.

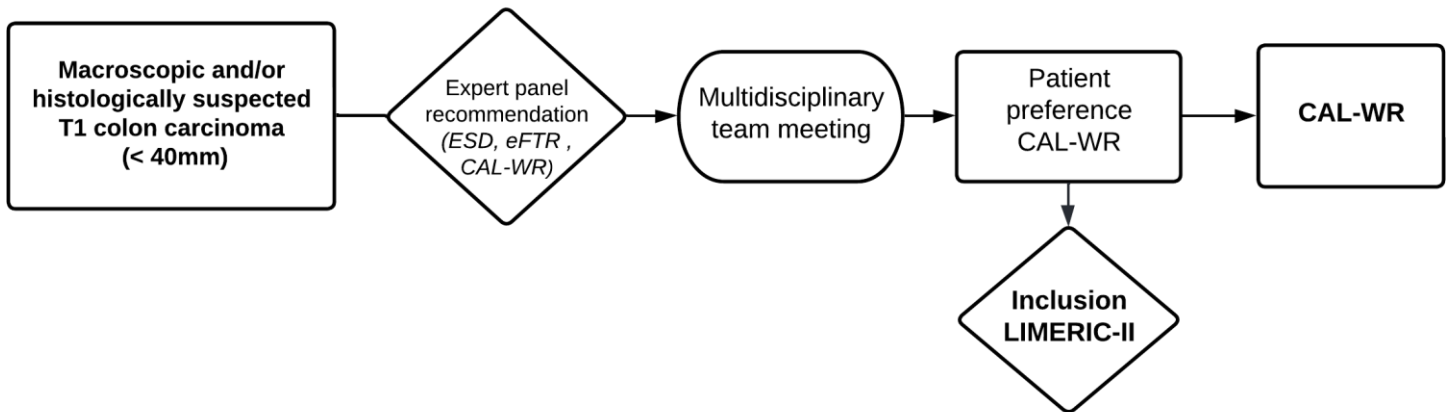


Figure 1 – Flowchart inclusion

6.2.2 Expert panel

Before inclusion, a multidisciplinary expert panel consisting of gastroenterologists and surgeons will evaluate each case for eligibility. For thorough evaluation, endoscopic images of the tumor from 4 different angles are required:

- 1) at least 1 overview white light image
- 2) one white light image with zoom function
- 3) one overview image with narrow band imaging (NBI) 4) one image with NBI with zoom function.

A panel consisting of two surgeons and seven gastroenterologists specialized in endoscopic removal of tumors by ESD/eFTR working in different participating hospitals will assess the chance of malignancy and subsequently the most favorable local resection method. To minimize inclusion of T2 colon carcinomas, all gastroenterologist in the expert panel will be trained to distinguish deep Invasive Submucosal (T1) and muscularis propria (T2) colorectal cancer, using the recently developed scoring system by Dr. Saito⁽³⁴⁾. Only when four of the seven gastroenterologists and the referring gastroenterologist reach consensus, and when one of the surgeons considers a CAL-WR technically feasible, inclusion will follow.

Expert panel:

Gastroenterologist:

1. Dr. L.M.G. Moons

2. Dr. J.S. Terhaar sive Droste
3. Dr. W.H de Vos tot Nederveen Cappel
4. Dr. P. Didden
5. Dr. M.P. Schwarts
6. Dr. F. ter Borg
7. Dr. W.L. Hazen

Surgeons:

1. Dr. M. Vermaas
2. dr. H.L. van Westreenen

6.2.3 Participating surgeons

All participating surgeons must be experienced in laparoscopic colorectal surgery and must have performed at least 100 laparoscopic colon resections. Surgeons performing the CAL-WR must have attended an e learning concerning the technique and possible pitfalls of the technique. This e learning will standardize the procedure. The majority of the surgeons will be already familiar with the CAL-WR by participating in our previous trial ⁽¹⁵⁾. Patients will be informed by the surgeon about the possibility of conversion into an oncologic or open resection, if perioperative CAL-WR is not feasible.

6.2.4 Colonoscopic-assisted laparoscopic wedge resection (CAL-WR)

The colonoscopic-assisted laparoscopic wedge resection (CAL-WR) is a minimally invasive technique to locally resect lesions by using a linear stapler without making an anastomosis. All included patients will undergo split-dose bowel preparation before the procedure. Patients are placed in French position under general anaesthesia. The surgeon starts with a diagnostic laparoscopy with three trocars. At first, the spot in the colon is identified and the concerning part of the colon will be mobilized. This is to ensure the ability to place the linear stapler, to make a CAL-WR possible. Secondly, the colonoscopy is performed by the gastroenterologist. A suture is placed laparoscopically with intraluminal endoscopic visualization through the base of the tumor. (figure 2, appendix 3) In case of a tumor close to the mesentery, the colonic wall can be dissected from the mesentery. The marginal artery of the colon should be preserved. Traction is given on the suture to enable positioning of the linear stapler. (figure 2, appendix 3) Before stapling off the tumor the patency of the lumen (i.e., the lumen of the colon or in case of a cecal lesion the lumen of the ileum) as well a total inclusion of the tumor is checked endoscopically by the gastroenterologist. (figure 2, appendix 3) The resected specimen will be removed in an endobag through the 12mm trocar. The surgeon as well as the endoscopist will check the colon for signs of bleeding or perforation before ending the procedure. The total operation time, used materials and duration of endoscopy need to be reported in the online case report form by the surgeon and/or gastroenterologist.

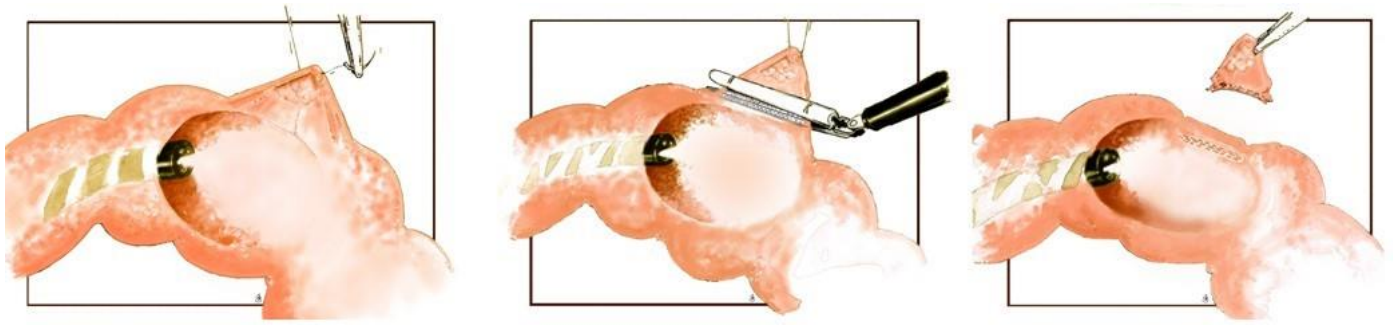


Figure 2 - Colonoscopic-Assisted Laparoscopic Wedge Resection (CAL-WR)

6.2.5 Histological assessment and handling of the specimen

Over the last years, a nation-wide cohort of pathologists with special interest in gastro-intestinal oncology were extensively trained to score the above and below mentioned histological risk factors, in the context of the PATCH-study (<https://t1crc.com/research>). To guarantee a high-quality histopathological assessment, all the resected specimen will be judged by PATCH-trained expert pathologist(s) of the attending centers. The pathologist receives the resected specimen in toto and fresh, without manipulation of the staple line by the surgeon. The pathologist removes the staples, the lateral and deep margins will be inked with different colors, the specimen will be stretched on a paraffin block (or mesh), photographed and fixed for 24 hours at room temperature. After fixation, longitudinal sections of limited length and width of the whole specimen will be included and the specimen will be accessioned in toto.

Histological diagnosis of the tumor is carried out in accordance with the current guidelines. The histological type and resection margins in mm of the lesion will be judged. Incomplete resection is defined as a resection margin of less than 0.1mm (R1) and/or when radicality cannot be determined due to coagulation artefacts/tangential cut and so forth (Rx). Tumor grade and presence or absence of invasion in lymph- or blood vessels needs to be addressed specifically, as well as tumor budding and submucosal invasion depth.

6.2.6 Follow-up

After CAL-WR and histological examination, there will be formed 3 groups: benign pathology, low-risk T1 colon carcinoma (i.e. carcinomas with absence of histological high risk features for lymph node metastasis) and high-risk T1 colon carcinoma (i.e. carcinomas with histological high risk features for lymph node metastasis) or accidentally found \geq pT2 (figure 3, appendix 3). All patients diagnosed with a benign polyp, will receive a follow-up colonoscopy after 1 year to detect local recurrences. Patients diagnosed with a low risk T1 colon carcinoma undergo colonoscopy 12 and 48 months after curative radical (R0) resection, following the current guidelines. In case of low-risk T1 colon carcinomas of which the resection margin is not assessable (Rx) or contains microscopic residual tumor (R1), an additional complementary oncologic resection or scar resection is advised to prevent local recurrence. Patients with a locally resected T1 colon carcinoma containing \geq 1 histological risk features for lymph node metastasis (other than R1/Rx) or in case of \geq pT2 colon

carcinomas, complementary surgery is advised. If there is an indication for additional complementary surgery, this needs to be performed within 6 weeks after initial CAL-WR in order to guarantee the patients' oncological outcome⁽³⁵⁾. Before additional oncologic resection is carried out, chest and abdomen imaging by computer tomography (CT) is still necessary to perform to detect/rule out potential synchronous metastasis. All cases need to be discussed in the multidisciplinary team meeting (with at least a surgeon, gastroenterologist and pathologist) to consider if complementary surgery is indicated and if the patient is physically able to undergo an oncologic resection, regarding its clinical condition. Depending on certain patient characteristics such as age and comorbidities, morbidity and mortality of major surgery can be estimated. In the event of high complication risks and/or based on the patients' choice, there can be refrained from complementary resection and give preference to intensive follow-up, according to the guideline.

The impact of CAL-WR on quality of life will be evaluated using three questionnaires, performed at baseline, at 3 and 36 months after the procedure. These questionnaires will be carried out by the PLCRC registry (Prospectief Landelijk CRC cohort), if the patient signed its informed consent. In the absence of informed consent for the PLCRC, questionnaires will be carried by the study coordinator on paper or by email. The EQ-5D-5L, QLQ CR29 and CWS questionnaire's (appendix 2) will be used.

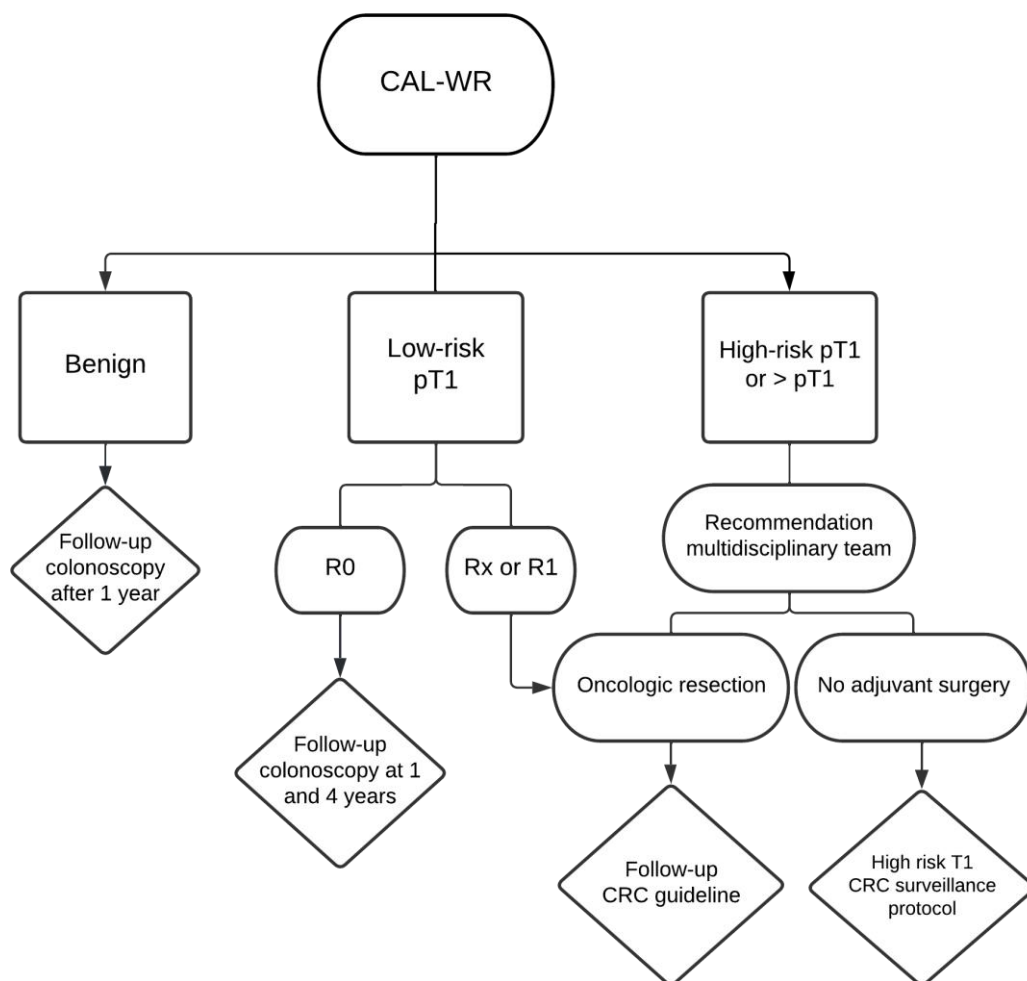


Figure 3 – Flowchart follow-up

6.2.7 Calculation of the costs

Data will be gathered in the electronic case record form for:

1. Instruments used: number of trocars, use of stapling (number, size), use of ligasure/ultracision, use of endobag
2. Time needed to perform the procedure by the surgeon
3. Total time in the operating room of the patient
4. Total time of presence of the gastroenterologist and his/her team in the operating room
5. Length of hospital stay

Healthcare and procedure-related costs will be calculated by multiplying used healthcare services by the appropriated unit cost prices. Bottom-up micro costing will be applied. For all other healthcare services reference prices, will be used where available. Costs will be discounted to correct for inflation.

6.3 Withdrawal of individual subjects

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons.

7. SAFETY REPORTING

7.1 Temporary halt for reasons of subject safety

In accordance to section 10, subsection 4, of the WMO, the sponsor will suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardize subject health or safety. The sponsor will notify the accredited METC without undue delay of a temporary halt including the reason for such an action. The study will be suspended pending a further positive decision by the accredited METC. The investigator will take care that all subjects are kept informed.

7.2 AEs and SAEs

7.2.1 Adverse events

Complications will be registered in the online case report form. All adverse events reported spontaneously by the subject or observed by the investigator or his staff will be recorded. An adverse event is defined as a Grade I-II complication according to the Clavien-Dindo classification.

7.2.2 Serious adverse events (SAEs)

A serious adverse event is defined as a grade III-V complication. The investigator shall report serious adverse events to the sponsor without undue delay after obtaining knowledge of the events, unless, for certain serious adverse events, the protocol provides that no immediate reporting is required. The sponsor will report the SAEs through the web portal *ToetsingOnline* to the accredited METC that approved the protocol, within 7 days of first knowledge for SAEs that result in death or are life threatening followed by a period of maximum of 8 days to complete the initial preliminary report. All other SAEs will be reported within a period of maximum 15 days after the sponsor has first knowledge of the serious adverse events.

7.3 Follow-up of adverse events

All AEs will be followed until they have abated, or until a stable situation has been reached. Depending on the event, follow up may require additional tests or medical procedures as indicated, and/or referral to the general physician or a medical specialist. SAEs need to be reported till end of study within the Netherlands, as defined in the protocol.

8. STATISTICAL ANALYSIS

8.1 Demographic and baseline characteristics

Data on demographic and baseline characteristics will be summarized for continuous variables, in case of normal distribution by mean and standard deviation (SD), and in case of non-normal distribution by median and interquartile range. For discrete variables (e.g. race and sex) data will be summarized by proportions (percentages). Data analysis will be performed by using the Statistical Program for the Social Sciences (SPSS) version 28.0 (Chicago, Illinois, USA).

8.2 Primary and secondary outcomes

The primary endpoint will be presented as the proportion (percentage with 95% confidence interval) of patients with a T1 colon carcinoma where only local resection with CAL-WR appeared to be sufficient and thereby oncologic resection was prevented. The 5-year overall survival and disease free survival will be displayed by using a Kaplan-Meier analysis. The 30-day postoperative morbidity and mortality will be described as proportions (percentages). All baseline characteristics and differences in secondary outcomes, such as morbidity and postoperative QoL, will be compared between patients that only received CAL-WR versus patients that received also additional oncologic resection, using the Student's T-test (in case of normally-distributed continuous data), Mann-Whitney U test (in case of non-parametrical continuous data) and chi-squared or two-sided Fisher's exact tests (in case of categorical variables). A p-value <0.05 (two sided) will be considered significant. Normality will be verified using the Kolmogorov-Smirnov test. In case of significant differences between both groups, there will be corrected for confounding by using regression techniques. The total medical cost of a CAL-WR will be calculated and compared to the cost of an oncologic resection as reported in the literature⁽³⁶⁾. Based upon our primary outcome (proportion of patients with pT1 colon carcinoma for whom a CAL-WR proved to be a sufficiently effective treatment) the efficiency of our strategy will be calculated, considering also the number of patients that will need two operations i.e patients with high risk T1 or ≥T2.

9. ETHICAL CONSIDERATIONS

9.1 Regulation statement

The study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (64th WMA General Assembly, Fortaleza, October 2013) and in accordance with the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) and CBO guidelines.

9.2 Recruitment and consent

Eligible patients are identified during colonoscopy or subsequent multidisciplinary team meeting. During the outpatient clinic visit of the department of gastroenterology and hepatology or surgery at the participating hospital, patients will be contacted by their attending physician or the executive investigator in order to explain the study design. After informing the patient properly, written informed consent will be signed and retrieved.

9.3 Benefits and risks assessment, group relatedness

As we introduce here a minimal invasive local resection as primary treatment for T1 coloncarcinoma, we expect a significant part of the included patients (with a "low-risk" T1) to avoid a major oncologic resection and its associated high morbidity and mortality. Therefore, participants in this study will probably benefit directly from this investigation. Based upon our previous study (LIMERIC-(18)), we expect no major risks or complications to be associated with the procedure. The burden associated with participation in this study is limited to 3-times filling in two short questionnaires. There are no additional outpatient clinic visits or extra hospital admissions necessary for this study compared to current clinical practice.

9.4 Confidentiality

Personal information on the patients will be treated confidentially and anonymously according to the General Data Protection Regulation (GDPR, in Dutch: Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)). All patient names will be kept secret to anyone other than the local investigator and coordinating investigator. Participants will be numbered consecutively in the order in which they are included in the study, the next participant receiving the next available number. The number allocated to them during the study will identify patients throughout documentation and evaluation. The participants will be told that all study findings will be stored on computer in Isala and handled in strictest confidence formulated in the 'Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst' (WGBO).

9.5 Compensation for injury

The investigator has a liability insurance which is in accordance with article 7 of the WMO. This insurance provides compensation for damage to research subjects through injury or death caused by the study. The insurance applies to the damage that becomes apparent during the study or within 4 years after the end of the study.

10. ADMINISTRATIVE ASPECTS AND PUBLICATION POLICY

10.1 Handling and storage of data and documents

The investigator and the participating centers shall treat all information and data relating to the study disclosed to participating center and/or investigator in this study as confidential and shall not disclose such information to third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. Patient data will be handled confidentially and in compliance with the Dutch Algemene verordening gegevensbescherming (AVG). After giving informed consent, the participant will receive a unique study registration number which is used to trace the data of an individual subject. Only this number will be used in study documentation. The principal researcher of this project safeguards the key to the code. The local investigators will have access to the link between coded and personal data of the patients of only his center. The coordinating and the principal investigator have access to all the data. The co-investigators will have access to the coded data of all patients. Data on endoscopic and histopathologic diagnosis will be retrieved from the electronic patient file (EPD), and stored using ResearchManager, an online data management program, in according to Good Clinical Practice (GCP) guidelines, the European Data Protection Directive and 21 CFR Part 11, EU Annex 11. Study data will be kept for 15 years and destroyed afterwards.

10.2 Monitoring

The initiator of this study will arrange monitoring of this study. For details, we refer to our monitoring plan.

10.3 Amendments

A 'substantial amendment' is defined as an amendment to the terms of the METC application, or to the protocol or any other supporting documentation, that is likely to affect to a significant degree:

- the safety or physical or mental integrity of the subjects of the trial;
- the scientific value of the trial;
- the conduct or management of the trial; or
- the quality or safety of any intervention used in the trial.

All substantial amendments will be notified to the METC and to the competent authority. Non-substantial amendments will not be notified to the accredited METC and the competent authority, but will be recorded and filed by the sponsor.

10.4 Annual progress report

The sponsor/investigator will submit a summary of the progress of the trial to the accredited METC once a year. Information will be provided on the date of inclusion of the first subject, numbers of

subjects included and numbers of subjects that have completed the trial, serious adverse events/serious adverse reactions, other problems, and amendments.

10.5 End of the study report

The investigator/sponsor will notify the accredited METC of the end of the study within a period of 8 weeks. The end of the study is defined as the end of the last patient's follow-up period (5 years after CAL-WR). The sponsor will notify the METC immediately of a temporary halt of the study, including the reason of such an action. In case the study is ended prematurely, the sponsor will notify the accredited METC within 15 days, including the reasons for the premature termination. Within one year after the end of the study, the investigator/sponsor will submit a final study report with the results of the study, including any publications/abstracts of the study, to the accredited METC.

10.6 Publication policy

Results of the study will be submitted to a scientific journal for peer review and publication, regardless the outcome of the study. The coordinating investigator and principal investigators will be first, second and last author. For each participating center, a realistic number of patients that should be included is calculated based on the number of outpatient visits. Of all local participating hospitals who include patients, at least one surgeon and one gastroenterologist will be granted co-authorship, regardless of the total number of authors. The order of authors will be based on: (1) scientific input and (2) number of inclusions per center. For purposes of abstract presentation and publication, any secondary publication will be delegated to the appropriate principal authors.

11. REFERENCES

- 1) Elferink MAG, Toes-Zoutendijk E, Vink GR, Lansdorp-Vogelaar I, Meijer GA, Dekker E, et al. National population screening for colorectal carcinoma in the Netherlands: results of the first years since the implementation in 2014. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018;162:D2283.
- 2) N.C.A. Vermeer, Y. Backes, E. Bastiaannet, H.S. Snijders, G.J. Liefers, L.M. Moons, C.J.H. van de Velde, K.C.M.J. Peeters. Postoperative Risks after Surgical Treatment for Submucosal Invasive Colorectal Cancer: a National Cohort Study (NVGE DDD days, velthoven 2018).
- 3) Yoshii S, Nojima M, Nosho K, Omori S, Kusumi T, Okuda H, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 Feb;12(2):292-302.e3.
- 4) Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013 Mar;144(3):551-9; quiz e14.
- 5) Backes Y, de Vos Tot Nederveen Cappel, W.H., van Bergeijk J, Ter Borg F, Schwartz MP, Spanier BWM, et al. Risk for Incomplete Resection after Macroscopic Radical Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Multicenter Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2017 May;112(5):785-796.
- 6) Ebbelhøj AL, Jørgensen LN, Krarup P-, Smith HG. Histopathological risk factors for lymph node metastases in T1 colorectal cancer: meta-analysis. *Br J Surg* 2021 -07-23;108(7):769-776.
- 7) Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020 10;31(10):1291-1305.
- 8) Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021 -0302;19(3):329-359.
- 9) Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Tanaka M, Miyake O, et al. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. *Am J Surg Pathol* 2014 -02;38(2):197-204.
- 10) Wada H, Shiozawa M, Katayama K, Okamoto N, Miyagi Y, Rino Y, et al. Systematic review and metaanalysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2015 -07;50(7):727-734.
- 11) Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, Robertson DJ, Anderson JC, Cruise M, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020 -11;159(5):1916-1934.e2.
- 12) Leicher LW, de Vos Tot Nederveen Cappel, W.H., van Westreenen HL. Limited Endoscopic-Assisted Wedge Resection for Excision of Colon Polyps. *Dis Colon Rectum* 2017 Mar;60(3):299-302.
- 13) Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, Pagano N, Arezzo A, Zullo A, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy* 2012 Feb;44(2):137-150.
- 14) Backes Y, Kappelle WFW, Berk L, Koch AD, Groen JN, de Vos Tot Nederveen Cappel, W.H., et al. Colorectal endoscopic full-thickness resection using a novel, flat-base over-the-scope clip: a prospective study. *Endoscopy* 2017 Nov;49(11):1092-1097.
- 15) Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, Mandolesi D, Farioli A, Cucchetti A, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017 Jul;86(1):74-86.e17.
- 16) L.W. Zwager, M.E.S. Bronzwaer, B.W. van der Spek, G.D.N. Heine, K.J.C. Haasnoot, J.J. Boonstra, et al. Endoscopic full-thickness resection of colorectal lesions - a nationwide prospective cohort study 2018 (Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie conference, Veldhoven).
- 17) Kuellmer A, Mueller J, Caca K, Aepli P, Dakkak D, Schumacher B, et al. Endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2019 Jan 14.

- 18) Schmidt A, Beyna T, Schumacher B, Meining A, Richter-Schrag HJ, Messmann H, et al. Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications. *Gut* 2018 Jul;67(7):1280-1289.
- 19) Valli PV, Mertens J, Bauerfeind P. Safe and successful resection of difficult GI lesions using a novel single-step full-thickness resection device (FTRD((R))). *Surg Endosc* 2018 Jan;32(1):289-299.
- 20) Albrecht H, Raithel M, Braun A, Nagel A, Stegmaier A, Utpatel K, et al. Endoscopic full-thickness resection (EFTR) in the lower gastrointestinal tract. *Tech Coloproctol* 2019 Oct;23(10):957-963.
- 21) Andrisani G, Soriani P, Manno M, Pizzicannella M, Pugliese F, Mutignani M, et al. Colo-rectal endoscopic full-thickness resection (EFTR) with the over-the-scope device (FTRD((R))): A multicenter Italian experience. *Dig Liver Dis* 2019 Mar;51(3):375-381.
- 22) Overwater A, Kessels K, Elias SG, Backes Y, Spanier BWM, Seerden TCJ, et al. Endoscopic resection of high-risk T1 colorectal carcinoma prior to surgical resection has no adverse effect on long-term outcomes. *Gut* 2018 -02;67(2):284-290.
- 23) Nian J, Tao L, Zhou W. Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2022 02;37(2):273-281.
- 24) Oh EH, Kim N, Hwang SW, Park SH, Yang D, Ye BD, et al. Comparison of long-term recurrence-free survival between primary surgery and endoscopic resection followed by secondary surgery in T1 colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2021 -08;94(2):394-404.
- 25) Takamaru H, Saito Y, Sekiguchi M, Yamada M, Sakamoto T, Matsuda T, et al. Endoscopic Resection Before Surgery Does Not Affect the Recurrence Rate in Patients With High-Risk T1 Colorectal Cancer. *Clin Transl Gastroenterol* 2021 -04-12;12(4):e00336.
- 26) Yamaoka Y, Imai K, Shiomi A, Kagawa H, Hino H, Yamakawa Y, et al. Endoscopic resection of T1 colorectal cancer prior to surgery does not affect surgical adverse events and recurrence. *Surg Endosc* 2020 -11;34(11):5006-5016.
- 27) Dang H, de Vos Tot Nederveen Cappel, W.H., van der Zwaan SMS, van den Akker-van Marle ME, van Westreenen HL, Backes Y, et al. Quality of life and fear of cancer recurrence in T1 colorectal cancer patients treated with endoscopic or surgical tumor resection. *Gastrointest Endosc* 2018 Sep 28.
- 28) Fuccio L, Repici A, Hassan C, Ponchon T, Bhandari P, Jover R, et al. Why attempt en bloc resection of non-pedunculated colorectal adenomas? A systematic review of the prevalence of superficial submucosal invasive cancer after endoscopic submucosal dissection. *Gut* 2018 -08;67(8):1464-1474.
- 29) Watanabe D, Toyonaga T, Ooi M, Yoshizaki T, Ohara Y, Tanaka S, et al. Clinical outcomes of deep invasive submucosal colorectal cancer after ESD. *Surg Endosc* 2018 -04;32(4):2123-2130.
- 30) Leicher LW, Huisman JF, van Grevenstein WMU, Didden P, Backes Y, Offerhaus GJA, Laclé MM, Moll FCP, Geesing JMJ, Smakman N, Droste JSTS, Verdaasdonk EGG, Ter Borg F, Talsma AK, Erkelens GW, van der Zaag ES, Schrauwen RWM, van Wely BJ, Schot I, Vermaas M, van Bergeijk JD, Sietses C, Hazen WL, Wasowicz DK, Ramsoekh D, Tuynman JB, Alderlieste YA, Renger RJ, Oort FA, Bilgen EJS, Vleggaar FP, Vasen HFA, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Moons LMG, van Westreenen HL. Colonoscopic Assisted Laparoscopic Wedge Resection for Colonic Lesions: A Prospective Multicentre Cohort Study (LIMERIC-Study). *Ann Surg.* 2022 Feb 17. doi: 10.1097/SLA.0000000000005417. Epub ahead of print. PMID: 35185125.

12. APPENDIX 1 – Case Report Form (CRF)

Case report form

LIMERIC-II

LIMited wEdge Resection for Colonic T1 cancer

Studienummer: _____
Naam patiënt: _____
Geboortedatum: _____
Operatie datum: _____
Datum inclusie: _____
Ziekenhuis: _____

Contactgegevens coördinerend onderzoeker

Drs. J. Hanevelt, MD

Dokter van Heesweg 2, 8025 AB Zwolle

T: 038-624 4340 / 06-37 41 17 27 E: j.hanevelt@isala.nl



Inclusie

Is patiënt geschikt om mee te doen op basis van onderstaande criteria?

- Ja
- Nee

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Optisch of histologisch verdacht T1 carcinoom<input type="checkbox"/> Grootte < 40mm<input type="checkbox"/> Gelokaliseerd ten minste > 25cm proximaal vanaf de anus (endoscopisch gemeten)<input type="checkbox"/> > 18 jaar	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Rectumcarcinoom<input type="checkbox"/> Afstandsmetastasen bij inclusie<input type="checkbox"/> > 50% circumferentiële groei van de laesie<input type="checkbox"/> Eerdere endoscopische resectie of poging (poging tot liften niet inbegrepen)

Patiënt karakteristieken

Demografische gegevens

Geslacht

- Man
- Vrouw

Lengte en gewicht

..... cmkg

BMI: kg/m²

- < 18,5
- 18,5 – 24.9
- 25 – 29.9
- ≥ 30

ASA-Classificatie

	klasse	omschrijving
<input type="checkbox"/>	I	Geen lichamelijke of psychische aandoeningen behoudens de te opereren afwijking; een gezonde patiënt
<input type="checkbox"/>	II	Een patiënt met een lichte tot matige systemische afwijking die geen functiebeperking tot gevolg heeft
<input type="checkbox"/>	III	Een patiënt met een ernstige functie beperkende systemische afwijking
<input type="checkbox"/>	IV	Een patiënt met een systemische afwijking die constant levensgevaar met zich meebrengt
<input type="checkbox"/>	V	Een patiënt die met of zonder operatie waarschijnlijk binnen 24 uur zal overlijden

Gebruik van bloedverdunners

- Ja
- Nee

Soort bloedverdunner(s)

- Trombocyten aggregatie remmer (TAR)
- Directe orale anti coagulantia (DOAC)
- Vitamine-K-antagonist (VKA)
- Laag-moleculairgewicht heparine (LMWH) – profylactische dosering
- Laag-moleculairgewicht heparine (LMWH) – therapeutische dosering

Heeft patiënt in het verleden een abdominale operatie ondergaan?

- Ja
- Nee

Indien ja, specificeer: _____

Charlson Comorbidity Index: ____ punten

Tumor karakteristieken – endoscopie

Datum colonoscopie: ____ - ____ - ____

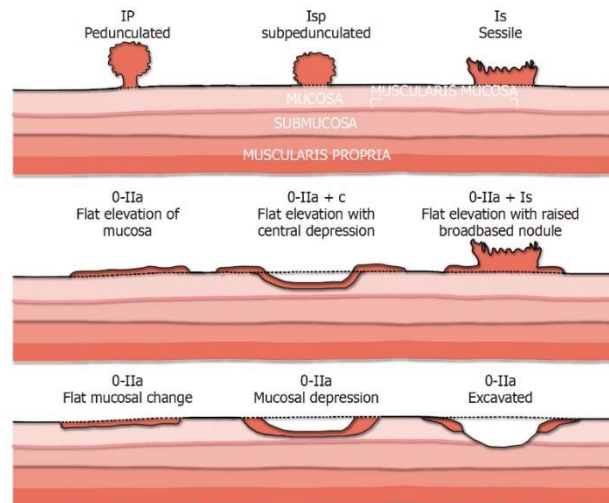
Lokalisatie tumor

- Coecum
- Colon ascendens
- Flexura hepatica
- Colon transversum
- Flexura lienalis
- Colon descendens
- Sigmoid

Geschatte grootte in mm: ____

Paris Classificatie

- Paris I-p
- Paris I-s
- Paris I-sp
- Paris O-IIa
- Paris O-IIa + c
- Paris O-IIa + Is
- Paris O-IIb
- Paris O-IIc
- Paris O-III



Voorbeeld Paris Classificatie

Morfologisch maligne kenmerken

- Depressie
- Excavatie
- Spontane bloeding
- Geen goede lifting (Kato IV)
- Dominante nodus
- Erythemateus gebied

Hiroshima Classificatie (beoordeeld met NBI)

- Hiroshima A: microvessel intensity vague/invisible
- Hiroshima B: regular surface pattern, regular thickness of vessels
- Hiroshima C1: irregular surface pattern, homogeneous thickness of vessels
- Hiroshima C2: irregular surface pattern, heterogeneous thickness of vessels
- Hiroshima C3: unclear surface pattern, avascular area, scattered microvessel fragments
- Not assessed

Is er een biopt genomen tijdens de procedure?

- Ja
- Nee

Uitkomst PA

- Adenoom (ongedefinieerd)
- Adenoom, laaggradige dysplasie
- Adenoom, hooggradige dysplasie
- Adenocarcinoom
- Verdacht voor carcinoom
- Anders, namelijk: _____

CEA verhoogd preoperatief?

- Ja
- Nee

Zo ja, wat was de waarde preoperatief? _____ µg/L

Kenmerken aanwezig passend bij een T2 carcinoom (kruis aan indien aanwezig)

- Diepe depressie
- Afgebakend depressief gebied
- Tumor strekt zich uit over ≥ 4 plooiën
- Erosie of witte plaque

Borrmann type 2 of 3

Wig-resectie (CAL-WR)

Datum wigresectie (CAL-WR): ____ - ____ - ____

Technisch succesvolle procedure:

- Ja
- Nee

Indien niet geslaagd, reden: _____

Conversie procedure indien wig niet gelukt of mogelijk?

- Nee
- Ja, naar een oncologische resectie
- Ja, naar een endoscopische resectie, namelijk _____

Indien conversie naar een oncologische resectie; welke benadering is er gebruikt?

- Laparoscopie
- Open chirurgie

Perioperatieve complicatie(s)

- Ja
- Nee

Indien ja, specificer complicatie(s) en noodzakelijke behandeling:

Classificatie complicatie volgens Clavien-Dindo

- Graad 1
- Graad 2
- Graad 3
- Graad 3a
- Graad 3b
- Graad 4
- Graad 4a
- Graad 4b
- Graad 5

Grade	
1	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Acceptable therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
2	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions, antibiotics and total parenteral nutrition are also included.
3	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
3a	Intervention under regional/local anesthesia
3b	Intervention under general anesthesia
4	Life-threatening complication requiring intensive care/intensive care unit management
4a	Single organ dysfunction
4b	Multi-organ dysfunction
5	Patient demise

Startijd procedure (uu:mm) ___:___ (incisie)

Eindtijd procedure (uu:mm) ___:___ (sluiten huid)

Startijd endoscopie in OK (uu:mm) ___:___

Eindtijd endoscopie in OK (uu:mm) ___:___

Totale tijd van de patiënt in de OK (in minuten): ___

Aantal trocars: ___

Gebruik van vessel sealer?

- Ja
- Nee

Indien ja, specificer type vessel sealer:

- Ultracision
- Ligasure
- Thunderbeat
- Voyan
- Anders

Voorbeeld Clavien-Dindo classificatie

Type stapler

- Medtronic
- Johnson&Johnson
- Anders

Maat cartridges (in mm): _____**Gebruik van een endobag:**

- Ja
- Nee

Macroscopisch radicale resectie?

- Ja
- Nee

Eventuele opmerkingen betreffende de procedure:

Postoperatief beloop**Duur van de opname (in dagen):** _____**Postoperatieve complicatie(s)?**

- Ja
- Nee

Datum complicatie: ____ - ____ - _____

Soort complicatie(s)

- Wondinfectie
- Lekkage stapellijn
- Urineweginfectie
- Pneumonie
- Ileus
- Stenose
- Abcesvorming
- Overlijden
- Anders, namelijk: _____

Classificatie complicatie volgens Clavien-Dindo

- Graad 1
- Graad 2
- Graad 3

- Graad 3a
- Graad 3b
- Graad 4
- Graad 4a
- Graad 4b
- Graad 5

Histologisch onderzoek

Histologie resectiepreparaat

- Adenoom laaggradige dysplasie
- Adenoom hooggradige dysplasie
- T1 CRC
- ≥T2 CRC
- Anders

Radicaliteit

- R0
- R1
- Rx

Indien T1 CRC

Is er sprake van een hoog-risico T1 carcinoom op basis van aanwezige histologische risicofactoren*?

- Ja
- Nee

*anders dan R1/Rx

Indien ja, op basis van welke histologische risicofactoren?

- Slechte (hooggradige) differentiatie (G3)
- (Lymf-)angioinvasie
- Hooggradige tumor budding (Bd2-Bd3)

Conclusie en beleid

Conclusie histologie

- Benigne poliep
- Laag-risico T1
- Laag-risico T1, R1 of Rx
- Hoog-risico T1
- ≥T2

Wat is het geadviseerde (vervolg) beleid?

- Follow-up colonoscopie over 1 jaar
- Geen aanvullende oncologische resectie, endoscopische follow-up na 12 en 48 maanden
- Aanvullende oncologische resectie
- Intensieve follow-up volgens hoog-risico T1 surveillance protocol

Indien aanvullende oncologische resectie

Datum aanvullende oncologische resectie: ___ - ___ - _____

Type oncologische resectie

- Hemicolectomie rechts
- Hemicolectomie links
- Sigmoidresectie
- Extended hemicolectomie rechts

Resectie

- Laparoscopisch
- Open
- Conversie naar open

Postoperatieve complicatie(s)?

- Ja
- Nee

Datum complicatie: ___ - ___ - _____

Soort complicatie(s)

- Wondinfectie
- Naadlekkage
- Urineweginfectie
- Pneumonie
- Ileus
- Stenose
- Abcesvorming
- Overlijden
- Anders, namelijk: _____

Classificatie complicatie volgens Clavien-Dindo

- Graad 1
- Graad 2
- Graad 3
- Graad 3a
- Graad 3b
- Graad 4

- Graad 4a
- Graad 4b
- Graad 5

Postoperatieve PA-uitslag

- T1NxMx
- T1N0Mx
- T1N1Mx
- T2N0M0
- T2N1M0
- T2N2M0
- T3N0M0
- T3N1M0
- T3N2M0

Indien aanvullende resectie wel geadviseerd werd, maar niet uitgevoerd is

Wat was de reden om af te zien van complementerende chirurgie?

- Op verzoek van patiënt, reden _____
- Op advies van behandelaar, reden _____

Follow-up

Recidief ziekte tijdens follow-up colonoscopie na 1 jaar?

- Ja
- Nee

Datum laatste follow-up: ____ - ____ - ____

Recidief ziekte tijdens follow-up periode

- Ja, locoregionaal recidief
- Ja, afstandsmetastasen
- Ja, beide bovenstaande
- Nee

Datum vaststellen recidief: ____ - ____ - ____ **Afwijkende onderzoeken bij diagnosticeren recidief ziekte**

- Verhoogd CEA
- Afwijkingen op beeldvorming (CT/echo/X-thorax), namelijk _____
- Colonoscopie
- Anders, namelijk _____

Behandeling bij recidief ziekte

- Curatief
- Palliatief

Geen

Patiënt overleden tijdens follow-up periode

Ja

Nee

Indien ja, specificeer oorzaak overlijden: _____

13. APPENDIX 2 – Questionnaires

EQ-5D-5L (at baseline and 1,3 months postoperative)

Zet bij iedere groep in de lijst hieronder een kruisje in het hokje dat het best past bij uw gezondheid VANDAAG.

MOBILITEIT

Ik heb geen problemen met lopen

Ik heb een beetje problemen met lopen

Ik heb matige problemen met lopen

Ik heb ernstige problemen met lopen

Ik ben niet in staat om te lopen

ZELFZORG

Ik heb geen problemen met mijzelf wassen of aankleden

Ik heb een beetje problemen met mijzelf wassen of aankleden

Ik heb matige problemen met mijzelf wassen of aankleden

Ik heb ernstige problemen met mijzelf wassen of aankleden

Ik ben niet in staat mijzelf te wassen of aan te kleden

DAGELIJKSE ACTIVITEITEN (*bijv. werk, studie, huishouden, gezins- en vrijetijdsactiviteiten*)

Ik heb geen problemen met mijn dagelijkse activiteiten

Ik heb een beetje problemen met mijn dagelijkse activiteiten

Ik heb matige problemen met mijn dagelijkse activiteiten

Ik heb ernstige problemen met mijn dagelijkse activiteiten

Ik ben niet in staat mijn dagelijkse activiteiten uit te voeren

PIJN/ONGEMAK

Ik heb geen pijn of ongemak

Ik heb een beetje pijn of ongemak

Ik heb matige pijn of ongemak

Ik heb ernstige pijn of ongemak

Ik heb extreme pijn of ongemak

ANGST/SOMBERHEID

- Ik ben niet angstig of somber
- Ik ben een beetje angstig of somber
- Ik ben matig angstig of somber
- Ik ben erg angstig of somber
- Ik ben extreem angstig of somber

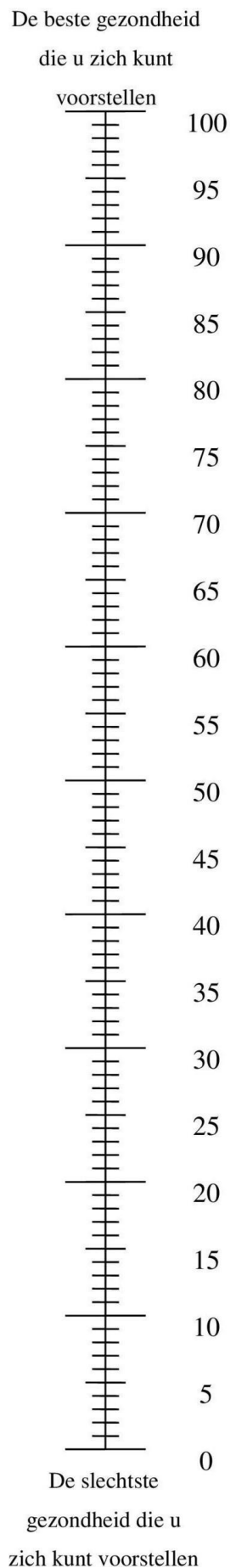
We willen weten hoe goed of slecht uw gezondheid VANDAAG is.
Deze meetschaal loopt van 0 tot 100.

100 staat voor de beste gezondheid die u zich kunt voorstellen.
0 staat voor de slechtste gezondheid die u zich kunt voorstellen.

Markeer een X op de meetschaal om aan te geven hoe uw gezondheid VANDAAG is.

Noteer het getal waarbij u de X heeft geplaatst in onderstaand vakje.

UW GEZONDHEID VANDAAG =





EORTC QLQ-CR29

Soms zeggen patiënten dat ze de volgende klachten of problemen hebben. Wilt u aangeven in welke mate u deze klachten of problemen gedurende de afgelopen week heeft ervaren? Wilt u de vragen beantwoorden door het getal te omcirkelen dat het meest op u van toepassing is?

Gedurende de afgelopen week:	Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
31. Heeft u overdag vaak geplast?	1	2	3	4
32. Heeft u 's nachts vaak geplast?	1	2	3	4
33. Heeft u ongewild urine verloren?	1	2	3	4
34. Heeft u pijn gehad bij het plassen?	1	2	3	4
35. Heeft u buikpijn gehad?	1	2	3	4
36. Heeft u pijn gehad in uw zitvlak of bij uw anus?	1	2	3	4
37. Heeft u een opgeblazen gevoel gehad in uw buik?	1	2	3	4
38. Heeft u bloed in uw ontlasting gehad?	1	2	3	4
39. Heeft u slijm in uw ontlasting gehad?	1	2	3	4
40. Heeft u een droge mond gehad?	1	2	3	4
41. Heeft u haaruitval gehad ten gevolge van uw behandeling?	1	2	3	4
42. Heeft u problemen met uw smaak gehad?	1	2	3	4
Gedurende de afgelopen week:	Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
43. Heeft u zich zorgen gemaakt over uw gezondheid in de toekomst?	1	2	3	4
44. Heeft u zich zorgen gemaakt over uw gewicht?	1	2	3	4
45. Voelde u zich lichamelijk minder aantrekkelijk ten gevolge van uw ziekte of behandeling?	1	2	3	4
46. Voelde u zich minder vrouwelijk/mannelijk ten gevolge van uw ziekte of behandeling?	1	2	3	4
47. Was u ontevreden met uw lichaam?	1	2	3	4
48. Heeft u een stoma? (dunnedarm-stoma of dikkedarm-stoma) (omcirkel het juiste antwoord)			Ja	Nee

Wilt u a.u.b. naar de volgende bladzijde gaan

Gedurende de afgelopen week:

Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
--------------------------	-----------------------	--------------	---------------------

Beantwoord deze vragen ALLEEN ALS U EEN STOMA HEBT, zo niet, ga dan naar het volgende vak:

49.	Heeft u last gehad van het ongewild vrijkomen van gas (winderigheid) uit uw stoma?	1	2	3	4
50.	Was er lekkage van ontlasting uit uw stomazakje?	1	2	3	4
51.	Heeft u een pijnlijke huid gehad rond uw stoma?	1	2	3	4
52.	Heeft u overdag vaak het stomazakje moeten vervangen?	1	2	3	4
53.	Heeft u 's nachts vaak het stomazakje moeten vervangen?	1	2	3	4
54.	Voelde u zich opgelaten door uw stoma?	1	2	3	4
55.	Heeft u problemen gehad met de verzorging van uw stoma?	1	2	3	4

Beantwoord deze vragen ALLEEN ALS U GEEN STOMA HEBT:

49.	Heeft u last gehad van ongewild vrijkomen van gas (winderigheid)?	1	2	3	4
50.	Heeft u ongewild ontlasting verloren?	1	2	3	4
51.	Heeft u een pijnlijke huid gehad rondom uw anus?	1	2	3	4
52.	Heeft u overdag vaak ontlasting gehad?	1	2	3	4
53.	Heeft u 's nachts vaak ontlasting gehad?	1	2	3	4
54.	Voelde u zich opgelaten door uw ontlastingspatroon?	1	2	3	4

Gedurende de afgelopen 4 weken:

Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
--------------------------	-----------------------	--------------	---------------------

Alleen voor MANNEN:

56.	In hoeverre had u zin in seks?	1	2	3	4
57.	Had u moeite met het stijf worden of blijven van uw penis?	1	2	3	4

Alleen voor VROUWEN:

58.	In hoeverre had u zin in seks?	1	2	3	4
59.	Had u pijn of ongemak tijdens de gemeenschap?	1	2	3	4

Cancer Worry Scale (CWS)

OMGAAN MET ZORGEN OVER KANKER

In deze vragenlijst treft u 6 vragen aan over zorgen die mensen na de diagnose en behandeling kunnen hebben rondom kanker.

Geef voor elk van de vragen aan hoe vaak u gedurende **de afgelopen maand** deze zorgen heeft gehad.

	Bijna nooit	Soms	Vaak	Bijna altijd
1. Hoe vaak heeft u gedacht aan uw kans op het (wederom) krijgen van kanker?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hoe vaak hebben uw gedachten over uw kans op het (wederom) krijgen van kanker invloed gehad op uw humeur / stemming?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Hoe vaak hebben uw gedachten over uw kans op het (wederom) krijgen van kanker u belemmerd in het uitvoeren van uw dagelijkse activiteiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
4. Hoe bezorgd bent u over de mogelijkheid dat u ooit (wederom) kanker kan krijgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Bijna nooit	Soms	Vaak	Bijna altijd
5. Hoe vaak heeft u zich zorgen gemaakt over uw kans op het (wederom) krijgen van kanker?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
6. In hoeverre is deze zorg een probleem voor u?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. APPENDIX 3 – Figures

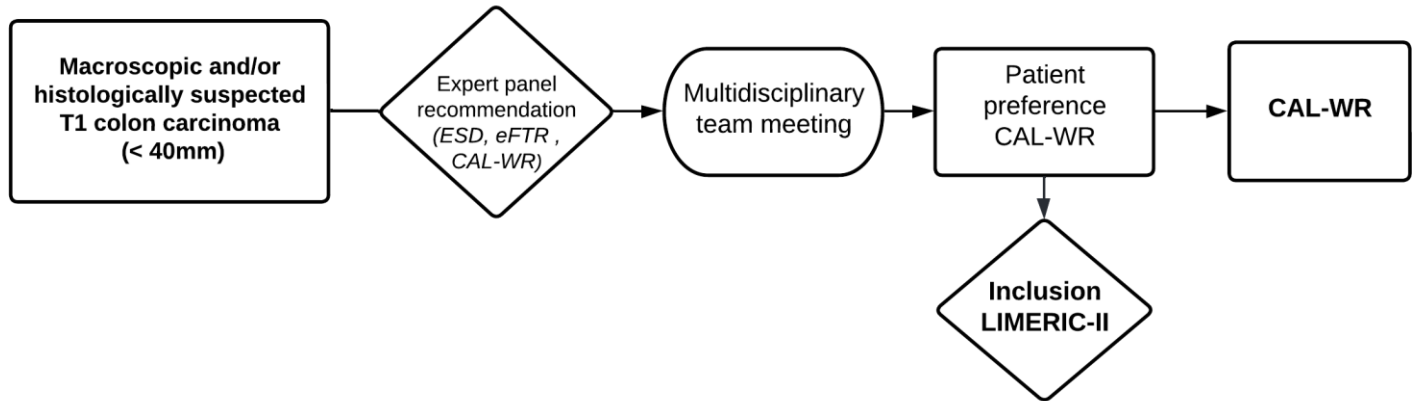


Figure 1 – Flowchart inclusion

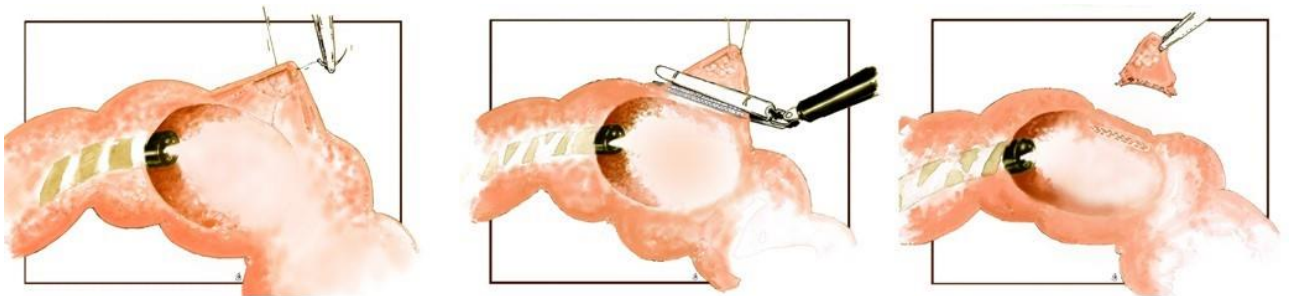


Figure 2 - Colonoscopic-Assisted Laparoscopic Wedge Resection (CAL-WR)

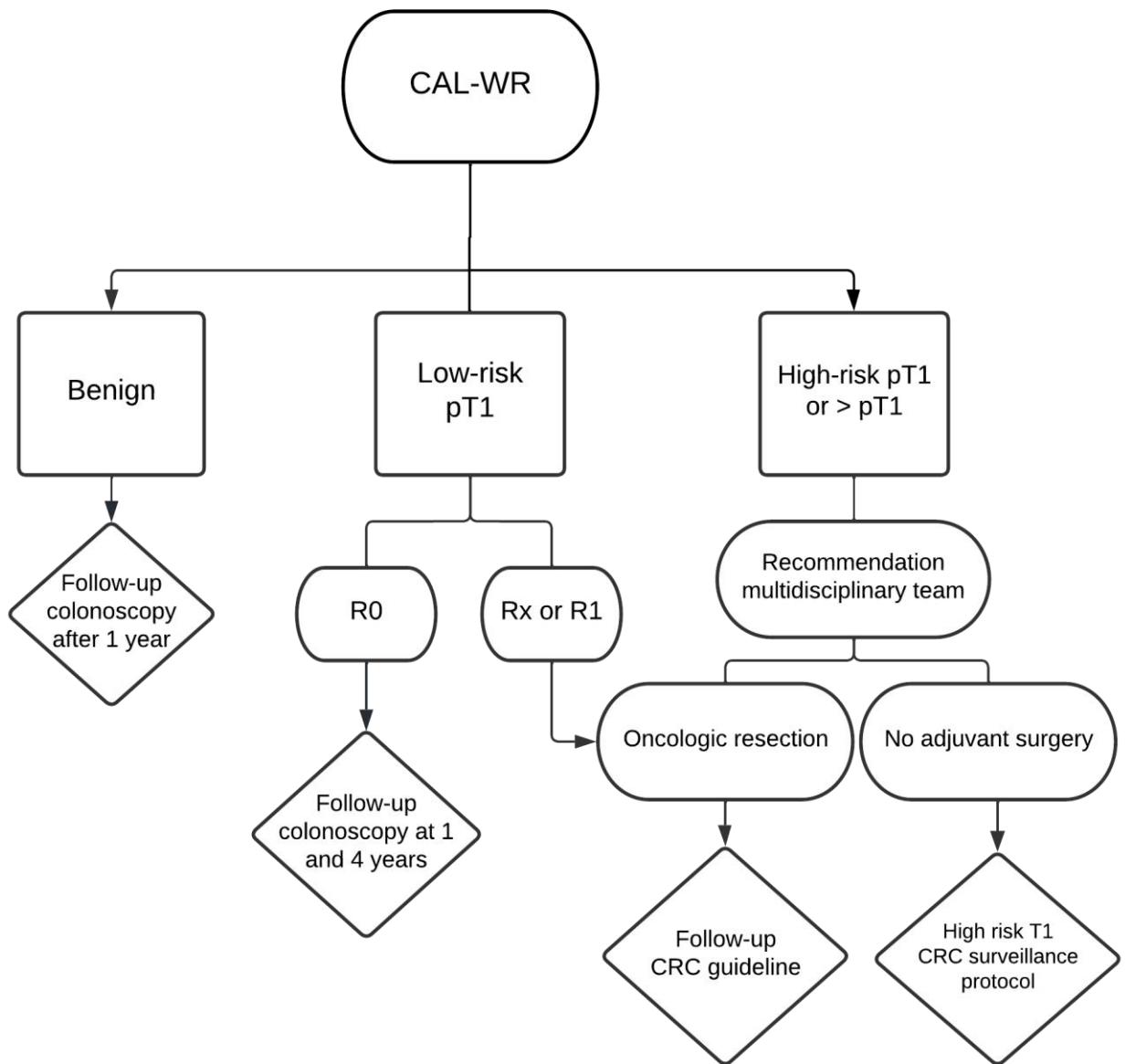


Figure 3 – Flowchart follow-up

15. APPENDIX 4 – Patient Information Folder (PIF)

Proefpersonen informatie over deelname aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek

LIMERIC-II

“ Een wigresectie bij een vroeg stadium van darmkanker”

Geachte heer/mevrouw,

Wij verzoeken u vriendelijk om mee te werken aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. De keuze om mee te doen aan dit onderzoek is geheel vrijwillig.

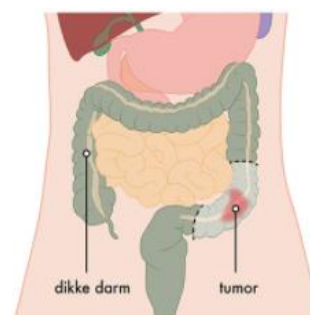
Lees deze informatiebrief rustig door en bespreek deze eventueel met partner, vrienden of familie. Heeft u na het lezen van de informatie nog vragen, dan kunt u terecht bij de arts-onderzoeker die de studie coördineert of bij het lokale studieteam (zie voor contactgegevens bijlage A). Indien u besluit om niet mee te doen aan het onderzoek, dan heeft dit geen invloed op uw eigen medische zorg.

1. Algemene informatie

Dit onderzoek is opgezet door Isala ziekenhuis en wordt verricht door artsen in verschillende ziekenhuizen. De medisch-ethische toetsingscommissie van het Isala ziekenhuis heeft dit onderzoek goedgekeurd. In totaal zullen circa 143 patiënten deelnemen aan dit onderzoek. Algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek kunt u vinden op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.

2. Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken of een lokale behandeling in de vorm van een wigresectie, waarbij alleen de tumor wordt verwijderd, een goede behandeling is bij een vroeg stadium van darmkanker (stadium T1) en hoe vaak hiermee “een oncologische resectie” (= een grote operatie waarbij een deel van de dikke darm en alle lymfeklieren worden verwijderd), kan worden voorkomen.



3. Achtergrond

Sinds de introductie van het bevolkingsonderzoek in Nederland in 2014 wordt dikke darmkanker steeds vaker in een vroeg stadium opgespoord. Voor darmtumoren die in een vroeg stadium worden opgespoord, de zogenaamde “T1-tumoren” werd voorheen altijd dezelfde operatie uitgevoerd als bij tumoren die in een verder stadium zijn. Bij deze grote operatie, ook wel een “oncologische resectie” genoemd, wordt een deel van de dikke darm verwijderd en worden de uiteinden meestal weer aan elkaar gemaakt. Darmkanker kan zich verspreiden via de lymfeklieren en/ of via de bloedbaan. Het doel van het verrichten van een “oncologische resectie” is dat niet alleen de tumor maar

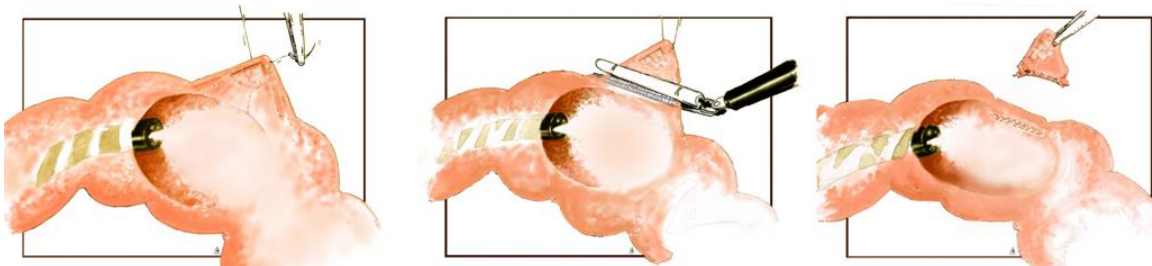


Voorbeeld oncologische resectie (PID dikke darmkanker isala.nl)

ook alle lymfeklieren die buiten de darmwand liggen met de operatie worden verwijderd. Bij 1 op de 4 patiënten treedt er een complicatie op na deze behandeling, zoals bijvoorbeeld een naadlekkage (als de darmdelen weer aan elkaar vast zijn gemaakt kan wanneer dit niet goed geneest lekkage ontstaan). Daarnaast is de kans dat een patiënt overlijdt ten gevolge van de ingreep 2% (2 op de 100 patiënten).

4. Wigresectie

Sinds kort zijn er nieuwe technieken beschikbaar om alleen de tumor te verwijderen, waaronder de wigresectie. Bij deze kleine kijkoperatie wordt alleen het deel van de darm waar zich de tumor bevindt verwijderd. Tijdens het verwijderen van de tumor kijkt de MDL-arts via een camera in de darm mee zodat de chirurg precies weet waar hij/zij moet zijn.



Voorbeeld wigresectie

Het voordeel van een wigresectie is dat alleen het aangedane deel van de darmwand verwijderd wordt, waardoor het risico op complicaties aanzienlijk kleiner is dan bij een grote operatie (slechts 6%). Complicaties die kunnen ontstaan door deze ingreep zijn met name infecties (wondinfectie, longontsteking, urineweginfectie). Als tijdens de operatie een wigresectie technisch niet mogelijk blijkt, zal tijdens dezelfde procedure een grote operatie (“oncologische resectie”) worden verricht.

5. Laag en hoog risico T1-carcinoom

Bij darmkanker in een vroeg stadium (T1-tumor) is het risico dat de tumor zich verspreid heeft naar de lymfeklieren veel kleiner dan wanneer de tumor zich in een verder stadium bevindt. Een T1-tumor waarbij er onder de microscoop geen ingroei wordt gezien in de kleine bloed-of lymfevatjes en er geen andere ongunstige tumorkenmerken zijn, een zogeheten “laag risico T1-tumor”, heeft een risico op verspreiding naar lymfeklieren van minder dan 1%. Door dit lage risico wordt alleen een lokale verwijdering van de tumor als “genezend” beschouwd. Artsen gaan er dan vanuit dat de kans dat een patiënt aan uitzaaiingen van een darmtumor in de toekomst komt te overlijden gelijk is of lager is dan de risico’s van een oncologische resectie. Naar schatting is er bij een aanzienlijk deel (rond de 50%) van de patiënten met T1 darmkanker sprake van een “laag-risico T1” en volstaat de behandeling met alleen lokale verwijdering van de tumor middels een wigresectie. Deze groep patiënten hoeft dus geen oncologische resectie te ondergaan waardoor ook mogelijke risico’s/complicaties van deze ingreep hen bespaard blijft.

Wanneer er wel sprake is van ingroei in deze bloed- of lymfevatjes of er andere ongunstige kenmerken onder de microscoop worden gezien wordt er gesproken van een “hoog risico T1-tumor”.

Het risico op verspreiding in de lymfeklieren is dan afhankelijk van het aantal risico kenmerken wat onder de microscoop wordt gezien, maar doorgaans hoger dan 10%. Gezien dit hogere risico op verspreiding naar de lymfeklieren, wordt er bij de patiënten met een “hoog risico T1-tumor” na de wigresectie, alsnog een

aanvullende grote operatie geadviseerd. Of er sprake is van hoog risico kenmerken voor verspreiding naar de lymfeklieren kan na verwijdering van de tumor onder de microscoop onderzocht worden door een patholoog.

Het is helaas nog niet mogelijk om voorafgaand aan de operatie te bepalen of u een laag of hoog risico T1 tumor heeft, en daarmee genezen bent met een wigresectie. De kans bestaat daarmee dat u na de wigresectie, alsnog een aanvullende operatie geadviseerd wordt om de lymfeklieren te verwijderen ("oncologische resectie"). Wij verwachten dat bij ongeveer 1 op de 2 patiënten een aanvullende behandeling wordt geadviseerd.

6. Wat houdt het onderzoek in voor u?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna vertelt u de onderzoeker of u de informatie begrijpt en of u wel of niet wilt meedoen. *Wilt u meedoen?* Dan vult u het toestemmingsformulier in dat u bij deze informatiebrief vindt. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

De wigresectie wordt tegenwoordig al toegepast in de praktijk en zal worden uitgevoerd volgens de huidige standaard. De ingreep wordt door dezelfde artsen uitgevoerd als wanneer u niet deel zou nemen aan het onderzoek. Het kan zijn dat u na de wigresectie alsnog een grote operatie (oncologische resectie) moet ondergaan en daarmee vertraging oploopt wat betreft deze definitieve behandeling. De tijd tussen de twee operaties wordt in de studie zo kort mogelijk gehouden (minder dan 6 weken tussen de wigresectie en grote operatie). Uit studies blijkt dat deze mate van vertraging geen extra risico met zich mee brengt voor u.

Doet u mee met het onderzoek? Dan zullen wij u gedurende 5 jaar vervolgen. Dit houdt voor u in dat u zowel 1 keer voorafgaand aan de ingreep als meerdere keren na de ingreep vragenlijsten zult ontvangen op verschillende momenten. Het invullen van de vragenlijst kost u per keer maximaal 30-45 minuten. U mag kiezen of u de vragenlijsten via internet invult of op papier (via de post). Het is het belangrijk om de vragenlijsten die u krijgt in te vullen, zodat wij een beeld krijgen van de kwaliteit van uw leven vooraf aan de ingreep en na de ingreep. De vragenlijsten zullen verstuurd worden door het Prospectief Landelijk CRC cohort (PLCRC).

7. Voor- en nadelen van deelname aan het onderzoek

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen.

Voordelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- De kans op complicaties van een lokale behandeling middels de wigresectie is kleiner dan bij een grote darmoperatie (oncologische resectie)
- De opname duur in het ziekenhuis is korter na lokale behandeling. Meestal 0 (u kunt vaak dezelfde dag nog naar huis) tot 2 dagen na een lokale behandeling en 2 tot 6 na een standaard darmoperatie.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- Na lokale behandeling is er een kans van ongeveer 50% dat u een 2e operatie wordt geadviseerd wanneer er sprake blijkt van kanker met hoog risico op verspreiding naar lymfeklieren.
- U wordt gevraagd om vooraf aan uw operatie en een aantal keer gedurende de looptijd van de studie een vragenlijst over uw kwaliteit van leven in te vullen. Dit kost u extra tijd.

8. Wanneer stopt het onderzoek?

De onderzoeker laat het u weten als er nieuwe informatie over het onderzoek bekend is die belangrijk voor u is. De onderzoeker vraagt u daarna of u blijft meedoen.

In deze situaties stopt voor u het onderzoek:

- Alle onderzoeken volgens het schema zijn voorbij.
- Het einde van het hele onderzoek is bereikt
- U wilt zelf stoppen met het onderzoek. Dat mag op ieder moment. Meld dit dan meteen bij de onderzoeker. U hoeft er niet bij te vertellen waarom u stopt.
- De onderzoeker vindt het beter voor u om te stoppen.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
 - o de opdrachtgever: Isala
 - o de overheid, of
 - o de medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

9. Wat gebeurt er als u niet wilt meedoen?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Als u besluit niet deel te nemen aan deze studie kunt u nog steeds behandeld worden middels een wigresectie. Er zal u dan niet gevraagd worden om de vragenlijsten in te vullen.

10. Vertrouwelijkheid

Doet u mee met het onderzoek? Dan geeft u ook toestemming om uw gegevens te verzamelen, gebruiken en bewaren.

Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- uw naam
- uw geslacht
- uw geboortedatum
- gegevens over uw gezondheid
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

Om uw privacy te beschermen geven wij uw gegevens een code. Op al uw gegevens zetten we alleen deze code. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in uw eigen ziekenhuis en het ziekenhuis van de opdrachtgever (Isala). Als we uw gegevens en lichaamsmateriaal verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging.

Wie kunnen uw gegevens zien?

Sommige personen kunnen wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit kunnen gegevens zijn die speciaal voor dit onderzoek zijn verzameld, maar ook gegevens uit uw medisch dossier.

Deze personen kunnen bij uw gegevens komen:

- Leden van de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt.
- Een controleur die voor de opdrachtgever (Isala) werkt.
- Nationale toezichthoudende autoriteiten

- De coördinerend arts-onderzoeker van de studie

Deze personen houden uw gegevens geheim. Voor inzage door deze personen vragen wij u toestemming te geven. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd kan zonder uw toestemming uw gegevens inzien.

Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We bewaren uw gegevens 15 jaar in het ziekenhuis en 15 jaar bij de opdrachtgever.

Uw lichaamsmateriaal bewaren we in het ziekenhuis. Het wordt 15 jaar bewaard om daarop in de loop van dit onderzoek nog nieuwe bepalingen te kunnen doen die te maken hebben met dit onderzoek. Zodra dit niet meer nodig is, vernietigen we uw lichaamsmateriaal.

Mogen we uw gegevens en lichaamsmateriaal gebruiken voor ander onderzoek?

Uw verzamelde gegevens en uw (overgebleven) lichaamsmateriaal kunnen ook van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van darmkanker. Daarvoor zullen uw gegevens en lichaamsmateriaal 15 jaar worden bewaard in het ziekenhuis. In het toestemmingformulier geeft u aan of u dit goed vindt. Geeft u geen toestemming? Dan kunt u nog steeds meedoen met dit onderzoek. U krijgt dezelfde zorg.

Kunt u uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens weer intrekken?

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens op ieder moment intrekken. Zeg dat dan tegen de onderzoeker. Maar let op: trekt u uw toestemming in, en hebben onderzoekers dan al gegevens verzameld voor een onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken. Voor uw lichaamsmateriaal geldt dat de onderzoekers dit vernietigen nadat u uw toestemming intrekt. Maar zijn er dan al metingen gedaan met uw lichaamsmateriaal? Dan mag de onderzoeker de resultaten daarvan blijven gebruiken.

- Heeft u vragen over uw rechten? Of heeft u een klacht over de verwerking van uw persoonsgegevens? Neem dan contact op met degene die verantwoordelijk is voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor uw onderzoek is dat: Isala, Zie bijlage A voor contactgegevens.
- Als u klachten heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens, raden we u aan om deze eerst te bespreken met het onderzoeksteam. U kunt ook naar de Functionaris Gegevensbescherming van Isala gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

Wilt u meer weten over uw privacy?

- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking van persoonsgegevens? Kijk dan op www.autoriteitpersoonsgegevens.nl.

11. Bent u verzekerd tijdens het onderzoek?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering betaalt voor schade door het onderzoek. Maar niet voor alle schade. In bijlage A vindt u meer informatie over de verzekering en de uitzonderingen. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden

12. Vrijwillige deelname

Uw deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. Indien u wel mee wilt doen, kunt u op elk moment stoppen zonder dat dit gevolgen heeft voor uw verdere behandeling.

13. Krijgt u een vergoeding als u meedoet aan het onderzoek?

Deelname aan het onderzoek kost u niets. U krijgt ook geen vergoeding als u meedoet aan dit onderzoek.

14. Heeft u vragen?

Vragen over het onderzoek kunt u stellen aan het onderzoeksteam. Wilt u advies van iemand die er geen belang bij heeft? Ga dan naar de onafhankelijk deskundige, voor contactgegevens zie bijlage A. Hij weet veel over het onderzoek, maar werkt niet mee aan dit onderzoek.

Heeft u een klacht? Bespreek dit dan met de onderzoeker of de arts die u behandelt. Wilt u dit liever niet? Ga dan naar klachtencommissie van uw ziekenhuis. In bijlage A staat waar u die kunt vinden.

15. Hoe geeft u toestemming voor het onderzoek?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna vertelt u de onderzoeker of u de informatie begrijpt en of u wel of niet wilt meedoen. Wilt u meedoen? Dan vult u het toestemmingsformulier in dat u bij deze informatiebrief vindt. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw tijd.

Met vriendelijke groeten, namens het onderzoeksteam,

Contactgegevens studieteam Isala

Coördinerend arts-onderzoeker: Drs. J. Hanevelt

Hoofdonderzoeker(s): Dr. W. H. de Vos tot Nederveen Cappel, MDL-arts
Dr. H.L. van Westreenen, gastro-intestinaal chirurg

Onafhankelijk deskundige: Dr. A.J.M. Janus, orthopedisch chirurg

Bijlage A: contactgegevens voor Isala

Hoofdonderzoeker

Dr. H.L. van Westreenen
Afdeling Chirurgie, Isala Ziekenhuis
Adres: Dokter van Heesweg 2, 8025 AB, Zwolle
Telefoon: 088-626 7875
Email: h.l.van.westreenen@isala.nl

Coördinerend arts-onderzoeker

Drs. J. Hanevelt
Afdeling Maag-Darm en Leverziekten, Isala Ziekenhuis
Adres: Dokter van Heesweg 2, 8025 AB, Zwolle
Telefoon: 088-626 4340
Email: j.hanevelt@isala.nl

Onafhankelijk deskundige/arts

Dr. A.J.M. Janus
Afdeling Orthopedie, Isala Ziekenhuis
Adres: Dokter van Heesweg 2, 8025 AB, Zwolle
Telefoon: 088-626 7121
Email: a.j.m.janus@isala.nl

Klachtendienst deelnemend centrum:

Klachtenfunctionaris
Locatie Isala Zwolle, hoofdgebouw V3.2.077
Locatie Isala Diaconessenhuis, volg Routenummer 77
Telefoon: 038 424 47 27, maandag tot en met vrijdag, bereikbaar van 9.00 tot 15.00 uur.
Postadres: Isala Ziekenhuis
Klachtenopvang, t.a.v. klachtenfunctionaris
Postbus 10400
8000 GK Zwolle

Bijlage B: informatie over de verzekering

De opdrachtgever heeft een verzekering afgesloten voor iedereen die meedoet aan het onderzoek. De verzekering betaalt de schade die u heeft doordat u aan het onderzoek meedeed. Het gaat om schade die u krijgt tijdens het onderzoek, of binnen 4 jaar na het onderzoek. U moet schade binnen 4 jaar melden bij de verzekeraar.

Heeft u schade door het onderzoek? Meld dit dan bij deze verzekeraar:

Naam VLC & Partners B.V.

t.a.v. de heer R. van Harten

Adres Postbus 1999 , 5200 BZ 's-Hertogenbosch

Telefoon 073-6924762

e-mail claims.zakelijk@vlc-partners.nl

De verzekering betaalt maximaal € 650.000 per persoon en € 5.000.000 voor het hele € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever.

Let op: de verzekering dekt de volgende schade **niet**:

- Schade door een risico waarover we u informatie hebben gegeven in deze brief. Maar dit geldt niet als het risico groter bleek te zijn dan we van tevoren dachten. Of als het risico heel onwaarschijnlijk was.
- Schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan.
- Schade die ontstaat doordat u aanwijzingen of instructies niet of niet goed opvolgde.
- Schade aan de gezondheid van uw kinderen of kleinkinderen.
- Schade door een behandelmethode die al bestaat. Of door onderzoek naar een behandelmethode die al bestaat.

Deze bepalingen staan in het 'Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015'. Dit besluit staat in de Wettenbank van de overheid (<https://wetten.overheid.nl>)

16. APPENDIX 5 – Informed Consent

TOESTEMMINGSVERKLARING

(voor wilsbekwame volwassenen voor deelname aan ondergenoemde studie)

LIMERIC-II

“ Een wigresectie bij een vroeg stadium van darmkanker”

- Ik bevestig dat ik het informatieformulier voor de proefpersoon (Versie 2.3 2022) heb gelezen. Ik heb de gelegenheid gehad om aanvullende vragen te stellen. Deze vragen zijn in voldoende mate beantwoord. Ik heb voldoende tijd gehad om over deelname na te denken.
- Ik weet dat mijn deelname geheel vrijwillig is en dat ik mijn toestemming op ieder moment kan intrekken zonder dat ik daarvoor een reden hoeft te geven.
- Ik geef toestemming om de gegevens te verwerken voor de doeleinden zoals beschreven in de informatiebrief.
- Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen al mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan in deze informatiebrief. Ik geef deze mensen toestemming om mijn gegevens in te zien voor deze controle.
- Ik geef **wel/geen** (*doorhalen wat niet van toepassing is*) toestemming om mijn gegevens en lichaamsmateriaal te bewaren om dit te gebruiken voor (eventueel) ander toekomstig onderzoek, zoals in de informatiebrief staat. Het lichaamsmateriaal wordt daarvoor nog 15 jaar bewaard.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Bijlage: Patiënten informatiebrief

Ik heb mondelinge en schriftelijke toelichting verstrekt op het onderzoek. Ik verklaar mij bereid nog opkomende vragen over het onderzoek naar vermogen te beantwoorden. Een eventuele voortijdige beëindiging van deelname aan dit onderzoek zal niet van invloed zijn op de behandeling.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

17. APPENDIX 6 – Schedule of study procedures

LIMERIC II	STUDY PERIOD													
	Enrollment		Treatment	Follow up										
	t-2	t-1	t0	t1 3M	t2 6M	t3 12M	t4 18M	t5 24M	t6 30M	t7 36M	t8 42M	t9 48M	t10 54M	t11 60M
Eligibility screening (expert panel)	x													
Informed consent	x													
Patient preference decision CAL-WR		x												
Benign polyp														
Colonoscopy						x								
pT1 low-risk														
Colonoscopy						x						x		
pT1 high-risk after adjuvant OR														
Colonoscopy						x						x		
pT1 high-risk without adjuvant OR														
Colonoscopy						x		x		x		x		x
CT-Abdomen						x		x		x		x		x
CEA					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Questionnaires														
EQ-5D-5L		x		x						x				
CWS		x		x						x				
QLQ CRC 29		x		x						x				
Study outcomes														
Reduction oncologic resections			x											
90-day comorbidity														
Total procedure related costs			x											
Patient preference		x												
Effectiveness therapy			x											
Quality of life														
5 years overall survival														
5 years disease free survival														