

# Watch-and-Wait in Rectal Cancer

Citation for published version (APA):

van der Sande, M. (2022). *Watch-and-Wait in Rectal Cancer: response assessment and outcome*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20221129ms>

## Document status and date:

Published: 01/01/2022

## DOI:

[10.26481/dis.20221129ms](https://doi.org/10.26481/dis.20221129ms)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

For rectal cancer patients with a clinical complete response following neoadjuvant treatment the Watch-and-Wait approach (W&W) has emerged as an organ sparing alternative to total mesorectal excision (TME). The W&W approach, with no immediate surgery and close surveillance, could potentially avoid the risk for postoperative complications and significantly benefit quality of life (QoL) in rectal cancer patients. Although there are many encouraging reports on the W&W approach, several areas of uncertainty currently limit the applicability of the approach outside of study protocols and implementation into daily clinical practice. In this thesis, we aimed to explore how to better select patients for organ preservation, to explore the patients' perspective on organ preservation and rectal cancer treatment, and to investigate outcomes in watch-and-wait regarding QoL and regrowth.

### **Part I - Response assessment after neoadjuvant treatment**

One of the basic principles of organ preservation is the assessment of the tumor response to neoadjuvant therapy and to offer treatment tailored to the response. In this part of the thesis we focused on how to improve response assessment, as accuracy for restating is low and potentially eligible patients for a watch-and-wait approach are missed using clinical examination, endoscopy and MRI. In chapter 2 we evaluated a cohort of 36 patients with a pathological complete response (pCR) that were clinically suspect for residual tumour. In these "unrecognized" complete responders we aimed to find distinct features on restaging endoscopy, T2-weighted MRI and diffusion weighted imaging (DWI) that may have led to the false diagnosis of residual tumour at response. On re-evaluation of the restaging endoscopy images, only 16% of the patients presented with a flat scar while 84% of the patients had mucosal abnormalities, not consistent with a clinical complete response. On MRI, an irregular aspect of the former tumour location was seen in 69% of patients, mixed signal intensity in 53%, and diffusion restriction on DWI in 51%. A quarter of the patients also showed suspicious lymph nodes, which might have been the reason for performing a rectal resection. For some of these pitfalls on MRI and endoscopy, histological reactive changes to chemoradiotherapy (CRT), e.g. fibrosis or microscopic ulceration, were found as a substrate when reviewing histopathology reports. Clinicians should be aware of these pitfalls on endoscopy and MRI, when selection patients for organ preservation. In patients with a very good clinical response otherwise, the abovementioned features should not be regarded as unequivocal signs of residual tumour and an extended waiting interval followed by a reassessment can be considered to provide a more convincing picture of the response.

Because the majority of patients with an unrecognized CR showed mucosal abnormalities we aimed to assess the accuracy of restaging endoscopy in a diagnostic study in chapter 3. The endoscopic images of 161 consecutive rectal cancer patients, who underwent CRT followed by either rectal resection or a watch-and-wait approach, were assessed by three independent readers who scored which endoscopic feature was present and what the confidence level for a luminal complete response (CR) was. The median time to endoscopy was 9 (interquartile range 8–12) weeks. We found that endoscopy had a moderate accuracy for the prediction of a complete response, with an AUC of 0.80 to 0.84 for the three readers. The readers identified 72% to 90% of the patients with a luminal CR and of those assessed as definite or probable complete responders, 63% to 78% truly had a pCR or were free of regrowth in a watch-and-wait approach. Providing the readers with biopsy results did not improve the accuracy in the prediction of a CR.

This study also showed that although the majority of patients with a CR presented with the typical flat scar, some showed other endoscopic features at response assessment. The positive predictive value (PPV) for a CR was highest in patients with a flat scar (70%–80%), and was 40% to 50% in patients with a small flat ulcer. Large flat ulcers, ulcers with an irregular border, or residual adenomatous or tumorous masses were more consistent with residual tumor as we found lower predictive values for a CR in these patients. These findings, in combination with the findings of clinical examination and restaging MRI, can be of value when discussing the treatment option of organ preservation. We concluded that patients who show a small flat ulcer, in addition to patients who have the typical flat scar, may be selected for an extended observation interval.

## **Part II - Patient reported and functional outcomes**

The main goal of a watch-and-wait policy is an anticipated improved functional outcome and quality of life, while maintaining a good oncological outcome. While there is growing evidence supporting the oncological safety, the quality of life and functional outcomes after a watch-and-wait policy remain less explored. In chapter 4 we presented a cross-sectional study on the long-term anorectal function in patients with locally advanced rectal cancer undergoing a watch-and-wait approach and investigated the influence of the dosimetric parameters of radiotherapy on the anorectal function. We identified all watch-and-wait patients between 2009-2015 from a one institute who had > 2 years of follow-up and assessed the long-term anorectal function using the Low Anterior Resection Syndrome (LARS) score, Vaizey score and anorectal manometry. The radiotherapy dose was assessed by calculating the radiotherapy dose-volume histogram parameters of the rectum

and anal sphincter complex in each patient. Thirty-three patients were included in the analysis, with a median follow-up of 37 months. One-third of the patients reported major LARS. The most frequent complaints were clustering of defaecation and faecal urgency. Although there were some trends towards worse long-term anorectal function after higher anal sphincter complex radiotherapy dose, we observed no significant associations between the radiotherapy dose parameters to the rectum and anal sphincters and the LARS or Vaizey score. In addition, we observed no association between the dosimetric parameters and resting pressure (MRP) or anorectal sensory function (first sensation (FS), first urge to defecate (FUTD), and maximal tolerable volume (MTV)), although the observed mean anal resting pressures and anal squeeze pressures were low compared to values mentioned in literature. Despite the limitations of the study (small cohort, cross-sectional study, questionnaires not validated in watch-and-wait), this was the first study to explore the specific effects of (chemo)radiation in W&W patients on the anorectal function. It should be evaluated on a larger scale, especially with the current interest in radiotherapy to achieve organ preservation in rectal cancer. Further insights into the specific mechanisms of anorectal dysfunction after CRT can help form strategies to minimize the impact on anorectal function.

In chapter 5 we presented the results of our prospective study on quality of life and functional outcome of rectal cancer patients following a W&W approach. A total of 300 non-metastasized rectal cancer patients who were prospectively included in the Dutch Watch-and-Wait registry had a minimum follow-up of 24 months by April 2021, of whom 287 patients were included for analysis on QoL and functional outcome including bowel, urinary, and sexual function. At the time of inclusion in the registry, 153 patients (53%) had a cCR, 125 patients (43%) a near cCR, and 9 patients (3%) an incomplete response. At 24 months of follow-up, 227 patients (79%) were still followed by W&W, 18 patients (6%) were treated with additional local excision (LE), and 42 patients (15%) with TME for either regrowth or suspicion of residual tumour. The W&W group reported good QoL, with limited variation over time. Major LARS was seen in about 25% of patients at all time-points. Male patients reported severe erectile dysfunction and moderate urinary dysfunction in 31% and 19% at 24 months. The sexual satisfaction and overall sexual function of female patients decreased during follow-up. Patients treated with LE had comparable QoL scores with the W&W group, but reported more major LARS (56%) at 24 months. Patients who underwent TME scored worse on several QoL subscales compared to the W&W group. Linear regression indicated that women had a worse outcome on several QoL subscales and a higher mean LARS score at 24 months. Higher age at inclusion was particularly associated with more urinary and sexual dysfunction in men at 24 months.

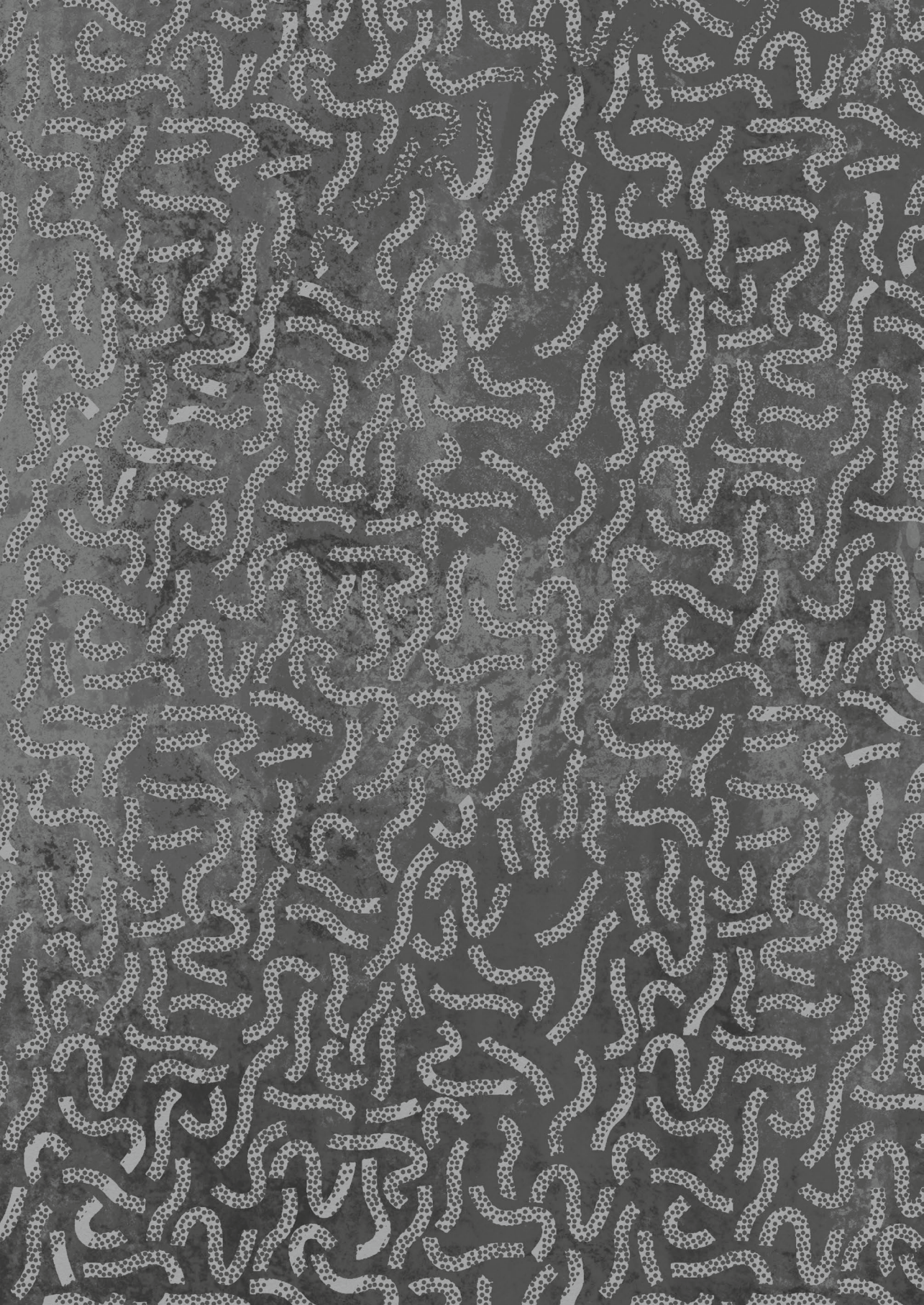
With a growing number of treatment options for patients with rectal cancer, making the right treatment decision for the individual patient is an increasingly difficult task for patients and multidisciplinary teams. It requires a good understanding of all treatment options, including the potential risks and benefits of each strategy. This study shows important information that can be used to counsel patients on what to expect following W&W.

In chapter 6 we presented the results of a conjoint-based choice experiment, in which we examined the tradeoffs between different clinical and patient reported outcomes that rectal cancer patients and physicians who are involved in treatment of rectal cancer patients make. In a direct ranking experiment, both patients and clinicians considered disease-free survival to be the most important outcome in rectal cancer treatment. However, the conjoint-based choice experiment showed disease-free survival was least important for patients, as they valued type of treatment (W&W, surgical resection with or without a temporary or definitive colostomy), faecal incontinence, urinary and sexual functioning and worries about cancer recurrence to be more important when simultaneously confronted with multiple outcomes. Avoiding surgery with permanent stoma was the most important outcome for patients, while clinicians assigned highest importance to avoiding severe and daily worries about cancer recurrence. We concluded that patients do value DFS high, but not at the cost of functional outcomes after treatment.

### **Part III - Outcomes after local regrowth**

In chapter 7 we described the management and oncological outcomes of patients with local regrowth in two watch-and-wait cohorts. Approximately 15%–30% of patients with a clinical complete response after (chemo) radiotherapy who undergo a W&W policy will experience a local regrowth. The risks of these local regrowths have not yet been fully established and main concerns include high postoperative morbidity, requirement of advanced surgery, and pelvic recurrence after regrowth treatment. We identified 89 patients with a local regrowth from a cohort of 385 rectal cancer patients with a clinical complete response after (chemo) radiotherapy undergoing a W&W approach between 2005 and 2018. We found that almost all patients (97%) with local regrowth after a W&W policy were able to undergo treatment with curative intent for their regrowth. The majority (94%) underwent a surgical treatment of the local regrowth: total mesorectal excision was performed in 69% of patients and local excision in 31%. There seemed to be no increased risk of surgical complications after the delayed surgical treatment. We concluded that uncontrolled pelvic disease after W&W was very rare. A highly important question that is still unanswered is whether or not regrowth can be the origin of distant metastases.





## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Voor patiënten met een klinisch complete respons na een neoadjuvante behandeling is het watch-and-wait beleid (W&W) een alternatief voor een operatieve behandeling middels een totale mesorectale excisie (TME). Door W&W - een actieve surveillance - toe te passen, kan mogelijk het risico op postoperatieve complicaties vermeden worden en de kwaliteit van leven van patiënten met een rectumcarcinoom verbeteren. Ondanks het toenemende aantal onderzoeken naar W&W, wordt de toepassing van deze orgaansparende behandeling in de dagelijkse klinische praktijk beperkt door verschillende openstaande vraagstukken. De doelen van dit proefschrift zijn om (1) te onderzoeken hoe we de patiëntselectie voor orgaansparende behandeling kunnen verbeteren met de huidige technieken; (2) de patiënt gerapporteerde en functionele uitkomsten na een W&W beleid te evalueren; (3) het patiëntperspectief op orgaanpreservatie en de behandeling van het lokaal gevorderd rectumcarcinoom te onderzoeken, en (4) de behandeling en uitkomsten van een lokale teruggroei van tumor (regrowth) te evalueren.

### **Deel I - Responseevaluatie na neoadjuvante behandeling**

Een van de basisprincipes van orgaanpreservatie is aanbieden van een behandeling op maat, afhankelijk van de tumorrespons op de neoadjuvante behandeling. Uit eerder onderzoek blijkt dat een groot deel van patiënten die in aanmerking kunnen komen voor W&W gemist worden bij de responseevaluatie. In hoofdstuk 2 worden de MRI- en endoscopiebeelden van een cohort van patiënten met een pathologische complete respons (pCR), die klinisch verdacht waren voor resttumor, opnieuw geëvalueerd. De uitkomsten laten zien dat slechts 16% van deze gemiste complete responders een vlak litteken, algemeen beschouwd als het typisch endoscopisch beeld van een klinisch complete respons, toonde bij de responseevaluatie. Daarentegen toonde 84% van dit cohort nog mucosale afwijkingen. Op MRI werd bij 69% van de patiënten een irregulier aspect van de rectumwand op de voormalige tumorlocatie gezien, toonde 53% een gemengde signaalintensiteit en 51% diffusierestrictie op DWI. Een kwart van de patiënten had tevens verdachte lymfeklieren op beeldvorming. Deze kenmerken op endoscopie, T2-gewogen MRI en diffusie-gewogen MRI hebben mogelijk geleid tot een foutieve diagnose van resttumor in deze gemiste complete responders. Voor enkele van deze kenmerken werden bij het beoordelen van histopathologie rapporten van de rectumresectie reactieve veranderingen door de chemoradiotherapie (CRT) gevonden als substraat, zoals fibrose of microscopische ulceratie. Artsen dienen bij het selecteren van patiënten voor een orgaansparende behandeling zich bewust te zijn dat deze kenmerken ook kunnen voorkomen bij patiënten met een complete respons. Als patiënten verder een zeer goede respons



vertonen, zal de aanwezigheid van een van de bovengenoemde kenmerken bij de responsevaluatie daarom niet moeten worden beschouwd als een onmiskenbaar teken van resttumor, maar zou een aanvullende observatieperiode gevolgd door een nieuwe responsevaluatie overwogen kunnen worden.

In hoofdstuk 3 wordt een onderzoek naar de accuratesse van restadiëring middels endoscopie gepresenteerd. De endoscopische beelden van 161 opeenvolgende patiënten met een rectumcarcinoom die neoadjuvante CRT ondergingen gevolgd door een rectumresectie of een W&W beleid, werden beoordeeld door 3 onafhankelijke readers. De resultaten van het onderzoek laten zien dat endoscopie een redelijk tot goede accuratesse heeft voor het voorspellen van een CR, met een AUC van 0.80-0.84. Het uitvoeren van een biopsie bij endoscopie verhoogde de accuratesse van endoscopie in het voorspellen van een CR niet. Dit onderzoek liet tevens zien dat de PVW voor een CR het hoogst was bij patiënten die een vlak litteken toonden. De PVW voor een CR was 40%-50% voor bij patiënten met een klein vlak ulcus. Grotere vlakke ulcera, ulcera met een irregulaire rand, of resterende adenomateuze of tumorachtige afwijkingen hadden lagere PVW en waren meer voorspellend voor de aanwezigheid van resttumor. Afgaande op deze resultaten kan er worden overwogen om patiënten met een klein vlak ulcus te selecteren voor extra observatieperiode gevolgd door een nieuwe responsevaluatie om een overtuigender beeld te krijgen van de tumorrespons en of de patiënt geschikt is voor een orgaansparende behandeling.

## **Deel II - Patiënt-gerapporteerde en functionele uitkomsten**

Het belangrijkste doel van W&W zijn verbeterde functionele uitkomsten en kwaliteit van leven (QoL) na een behandeling van het rectumcarcinoom, met behoud van goede oncologische uitkomsten. In de cross-sectionele studie in hoofdstuk 4 wordt de anorectale functie beschreven van 33 patiënten na een mediane follow-up van 37 maanden. Ook werd de invloed van de dosimetrische parameters van de radiotherapie op de anorectale functie onderzocht. Een derde van de patiënten meldde ernstige Low Anterior Resection Syndrome (LARS) klachten. De meest voorkomende klachten waren clustering en fecale urgentie. Hoewel er enkele trends waren die wezen op een slechtere anorectale functie na een hogere bestralingsdosis op het anale sfinctercomplex, waren er geen significante correlaties tussen de dosimetrische parameters van de anus en rectum en de LARS- of Vaizey-score. Er werd geen correlatie gevonden tussen de dosimetrische parameters en de anorectale sensorische functies (first sensation (FS), first urge to defecate (FUTD), en maximal tolerable volume (MTV)). Ondanks de beperkingen van de studie (een klein cohort, cross-sectioneel onderzoek, vragenlijsten niet gevalideerd voor W&W),

was dit de eerste studie die de specifieke langetermijneffecten van radiotherapie op de anorectale functie onderzocht bij patiënten met een rectumcarcinoom. Met de huidige ontwikkelingen in de behandeling van het rectumcarcinoom, waarbij de toepassing van (chemo)radiotherapie of een additionele radiotherapie boost met de intentie om orgaansparend te behandelen wordt onderzocht, is het belangrijk om inzicht te krijgen in de specifieke effecten van radiotherapie op de anorectale functie. Dit zou kunnen helpen bij het vormen van strategieën, zoals een dosisreductie of het aanpassen van de bestralingsvelden, om de impact op de anorectale functie te minimaliseren.

Hoofdstuk 5 toont de resultaten van onze prospectieve studie naar de QoL en functionele uitkomsten na een W&W beleid bij patiënten met een rectumcarcinoom, waarin we 287 patiënten hebben geïnccludeerd met een follow-up van 24 maanden. De W&W-groep rapporteerde een goede QoL, met beperkte variatie over de tijd. Ernstige LARS werd gezien bij circa 25% van de patiënten gedurende de follow-up. Ernstige erectiestoornissen en matige urinedysfunctie werden door respectievelijk 31% en 19% van de mannelijke patiënten gerapporteerd na een follow-up duur van 24 maanden. Voor vrouwelijke patiënten nam de totale score en de tevredenheidsscore van Female Sexual Function Index af gedurende de follow-up. Patiënten behandeld met LE hadden een vergelijkbare QoL met de W&W groep, maar rapporteerden wel een hogere LARS score (28.2 vs. 20.7) en vaker major LARS (55.6% vs. 25.1%) op 24 maanden. Patiënten die een TME ondergingen voor een regrowth of resttumor scoorden hadden een slechtere QoL dan de W&W groep. Door middel van lineaire regressieanalyse werd aangetoond dat vrouwen een slechtere uitkomst hadden op meerdere QoL subschalen en een hogere LARS-score hadden op 24 maanden. Een hogere leeftijd bij inclusie was met name geassocieerd met meer mictieklachten en seksuele dysfunctie bij mannen.

Met een groeiend aantal behandelopties voor patiënten met een rectumcarcinoom wordt het nemen van de juiste behandelkeuze voor de individuele patiënt een steeds moeilijker taak voor patiënten en multidisciplinaire teams. Het vereist een goed begrip van alle behandelingsopties, inclusief de voordelen en mogelijke risico's. De informatie uit deze studie kan worden gebruikt om voor te lichten over de functionele uitkomsten na W&W.

In hoofdstuk 6 presenteren we de resultaten van een vragenlijstonderzoek met een keuze-experiment, waarin we de afwegingen voor verschillende behandeluitkomsten onderzochten bij patiënten en artsen. Wanneer werd gevraagd de verschillende uitkomsten te rangschikken, beschouwden zowel patiënten als artsen ziektevrije overleving als de belangrijkste uitkomst bij de behandeling van het rectumcarcinoom. Het keuze-experiment toonde echter aan

dat ziektevrje overleving het minst belangrijk was voor patiënten wanneer ze werden geconfronteerd met meerdere uitkomsten tegelijkertijd, en meer waarde werd gehecht aan andere uitkomsten zoals het type behandeling (W&W of operatie met of zonder stoma), fecale incontinentie, blaasfunctie, seksuele functie en zorgen over een recidief. Tevens waren er bij het keuze-experiment duidelijke verschillen tussen welke uitkomsten patiënten en welke artsen belangrijk vonden. Zo bleek dat artsen de meeste waarde hechtten aan de mate van zorgen over een recidief, maar het type behandeling de belangrijkste uitkomst was voor patiënten. We concludeerden dat patiënten ziektevrje overleving hoog waarden, maar niet ten koste van functionele resultaten na behandeling.

### **Deel III - Uitkomsten na een lokale regrowth**

Ongeveer 15%-30% van de patiënten met een klinisch complete respons na (chemo) radiotherapie die een W&W-beleid ondergaan zal een lokale regrowth krijgen. De risico's van deze regrowth zijn nog niet duidelijk en er zijn zorgen over hoge postoperatieve morbiditeit, de noodzaak tot uitgebreide chirurgische resectie of een locoregionaal recidief na regrowth behandeling.

In hoofdstuk 7 beschrijven we de behandeling en oncologische uitkomsten van patiënten met lokale regrowth afkomstig uit twee W&W cohorten. We identificeerden 89 patiënten met een regrowth en vonden dat 97% van hen een curatieve behandeling hadden ondergaan voor de regrowth. De meerderheid (94%) onderging een chirurgische behandeling; totale mesorectale excisie werd uitgevoerd bij 69% van de patiënten en een lokale excisie bij 31%. Er leek geen verhoogd risico te zijn op chirurgische complicaties te zijn na deze uitgestelde chirurgische behandelingen. We concludeerden dat irresectabele locoregionale recidieven na W&W zeldzaam waren. Een zeer belangrijke vraag welke tot op heden onbeantwoord blijft is of regrowth een hoger risico op afstandsmetastasen geeft.