

Locally advanced and locally recurrent rectal cancer

Citation for published version (APA):

Voogt, E. L. K. (2022). *Locally advanced and locally recurrent rectal cancer: improving multimodality treatment*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220928ev>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220928ev](https://doi.org/10.26481/dis.20220928ev)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Locally advanced rectal cancer (LARC) and locally recurrent rectal cancer (LRRC) are both challenging conditions. This thesis aims to further improve the multimodality treatment of patients with LARC and LRRC, in order to ultimately improve quality of life and long-term oncological outcomes in these patients. To achieve this, several studies were conducted. The studies presented in part one focus on patient selection, imaging, and peroperative approach in LARC and LRRC. In part two, the studies focus on the neoadjuvant treatment in LARC and LRRC, in particular the addition of induction chemotherapy to chemoradiotherapy.

This chapter provides a summary of the main findings of these studies.

Part I: Patient selection, imaging and peroperative approach

Patients with locally recurrent rectal cancer (LRRC) frequently present with either synchronous metastases or a history of metastases. In **Chapter 2**, the oncological outcomes of patients with LRRC without metastases are compared to that in patients with a history of metastases treated with curative intent or patients with potentially curable synchronous metastases. The 3-year overall survival in patients with a history of metastases was comparable to that in patients without metastases (65% and 54%, respectively). However, in patients with synchronous metastases a worse 3-year overall survival was observed (39%).

In **Chapter 3**, the morbidity and long-term outcomes of elderly patients (≥ 75 years) with clinical T4 (cT4) or LRRC is evaluated over time and compared to that in younger patients. Postoperative morbidity was higher in elderly patients than in younger patients (73.4% vs. 61.7% for cT4, $p = 0.02$ and 96.2% vs. 77.1%, $p = 0.001$ for LRRC). The 30-day mortality has decreased over time, and is now similar in both age groups (< 75 years 1.5% vs. ≥ 75 years 3.1%, $p = 0.46$ for cT4 and < 75 years 1.4% vs. ≥ 75 years 0%, $p > 0.99$ for LRRC). However, the 1-year mortality rates did not improve over time and were significantly worse in elderly patients than in younger patients (28.1% vs. 6.2%, $p = 0.001$ for cT4 and 27.3% vs. 13.8%, $p = 0.06$ for LRRC). Elderly mainly died because of treatment-induced or non-cancer-related causes rather than disease recurrence, which was the main cause of death in patients < 75 years.

In **Chapter 4**, the incidence and features of magnetic resonance imaging-detected extramural venous invasion (mrEMVI) and tumour deposits (TDs) in cT3-4 rectal cancer before and after neoadjuvant treatment in relation to long-term oncological outcomes are described. The prevalence of mrEMVI and TDs was high and was associated with an

increased 5-year distant metastases rate (45.2% for EMVI+ TDs+ vs. 35.9% for EMVI+ TDs- vs. 25.7% for EMVI-, $p = 0.012$) and a worse 5-year disease-free survival (47.5% for EMVI+ TDs+ vs. 60.4% for EMVI+ TDs- vs. 65.5% for EMVI-, $p = 0.029$). Response of EMVI to neoadjuvant chemoradiotherapy was negatively influenced by the occurrence of TDs and larger mrEMVI size. However, a good response to neoadjuvant chemoradiotherapy resulted in long-term outcomes comparable to that in patients without mrEMVI.

In **Chapter 5**, the magnetic resonance imaging (MRI) based tumour regression grade (mrTRG), which has been developed to assess the tumour response to neoadjuvant treatment in patients with primary rectal cancer, is evaluated in a cohort of patients with LRRC. All MRI scans were reassessed by two independent radiologists: the agreement between them was fair ($k = 0.28$) using a two-tier grading system (i.e. mrTRG 1-2 vs. mrTRG 3-5). For the lead radiologist, the agreement with the pathological TRG (pTRG) was moderate ($k = 0.52$; 95% CI 0.36-0.68) when comparing good (mrTRG 1-2, Mandard 1-2) and intermediate/poor responders (mrTRG 3-5, Mandard 3-5). However, an interval between MRI and surgery shorter than 7 weeks seems to improve this agreement ($k = 0.69$). Moreover, if assessed by a dedicated radiologist, the positive predictive value for predicting good responders was 95% (95% CI: 71%-99%).

In **Chapter 6**, the short- and long-term complications of an ileal and colon conduit after surgery for LARC and LRRC are presented in a large cohort of two tertiary referral hospitals. Urological complications and major morbidity rates (Clavien-Dindo ≥ 3) were comparable between colon and ileal conduits (16% vs. 24%, $p = 0.226$ for urological complications and 31% vs. 41%, $p = 0.233$ for major morbidity). However, formation of an ileal conduit resulted in anastomotic leakage of the ileo-ileal anastomosis in 4% of the patients, which was avoided in patients receiving a colon conduit. In addition, an ileal conduit was associated with a higher rate of postoperative ileus (21% vs. 7%, $p = 0.024$).

In **Chapter 7**, the long-term oncological outcomes of two intraoperative radiotherapy modalities, intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) and high-dose-rate intraoperative brachytherapy (HDR-IORT), are compared in patients with LARC or LRRC who underwent a microscopic irradical (R1) resection in two tertiary referral centres. Although the 3-year overall survival was not significantly different between the groups, the local recurrence-free survival was significantly longer in patients treated with HDR-IORT than in IOERT, both in LARC ($p = 0.041$; HR 0.496; 95% CI 0.253-0.973) and LRRC ($p = 0.021$; HR 0.567; 95% CI 0.349-0.920).

Part II: Neoadjuvant treatment

In **Chapter 8**, a matched case-control study is presented in which the complete response (CR) rate, i.e. pathological and clinical complete response rate combined, after treatment with induction chemotherapy and chemoradiotherapy was compared with that after treatment with chemoradiotherapy in a cohort of patients with LARC with prognostically poor tumour characteristics. Prognostically poor characteristics were defined as any T4, or a T2/3 tumour with extramural invasion, and/or tumour deposits, and/or N2 lymph node status, and/or mesorectal fascia involvement (T3 tumour only). Treatment including induction chemotherapy resulted in significantly higher CR rate compared to treatment with chemoradiotherapy alone (28% vs. 9%, $p = 0.013$).

In **Chapter 9**, the pathological response in patients with LRRC after treatment with induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy was assessed. A high pathological complete response rate (17%) was observed that resulted in a promising 3-year overall survival of 92% in these patients. Moreover, pathological response showed to be a powerful prognostic variable for improved oncological outcomes, especially when a resection with clear resection margins (R0 resection) can be achieved.

In **Chapter 10**, a research letter further exploring the results in chapter 9 is presented. In this study, the pathological complete response (pCR) rate, R0 resection rate and disease-free survival (DFS) were compared in a cohort in which induction chemotherapy was not standard of care (2009 - 2013) with a cohort in which induction chemotherapy was standard of care (2014 -2018). In addition, all patients between 2010-2018 receiving induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy were compared with patients receiving chemoradiotherapy. In both comparisons, the pCR rate was significantly better after treatment including induction chemotherapy compared with chemoradiotherapy alone (15.8% vs. 7.9%, $p = 0.040$ and 16.5% vs. 8.6%, $p = 0.046$). However, the R0 resection rate and DFS were comparable between both treatment groups (68.4% vs. 59.1% and 64.3% vs. 63.2% for the R0 resection rate; 26.2% vs. 25.1% and 21.3% vs. 26.7% for the DFS).

In **Chapter 11**, the study protocol of the PelvEx II trial is described. The PelvEx II study is an international, multicentre, open-label, parallel-arms, randomised controlled trial in patients with LRRC. In this study, 364 patients will be randomised in a 1:1 ratio to receive either induction chemotherapy followed by neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery (experimental arm) or neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery alone (control arm). The primary endpoint of the study is the R0 resection rate. Secondary endpoints are long-term survival, radiological and pathological response, toxicity, postoperative morbidity, health-related costs and quality of life.

SAMENVATTING

Het lokaal gevorderde rectumcarcinoom (LARC) en het lokaal recidiverend rectumcarcinoom (LRRC) zijn complexe aandoeningen. Dit proefschrift heeft als doel de multimodale behandeling van patiënten met LARC en LRRC te verbeteren, om zo uiteindelijk de kwaliteit van leven en de lange termijn uitkomsten van deze patiënten te verbeteren. Om dit te bereiken zijn er verschillende studies uitgevoerd. De studies gepresenteerd in deel één van dit proefschrift richten zich op patiëntselectie, beeldvorming en de peroperatieve behandeling in zowel LARC als LRRC. In deel twee van dit proefschrift richten de onderzoeken zich op de neoadjuvante behandeling bij LARC en LRRC, in het bijzonder de toevoeging van inductie chemotherapie. Dit hoofdstuk geeft een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van deze studies.

Deel I: Patiëntselectie, beeldvorming en peroperatieve behandeling

Patiënten met lokaal recidiverend rectumcarcinoom (LRRC) presenteren zich vaak met synchrone metastasen ofwel een voorgeschiedenis van metastasen. In **Hoofdstuk 2** worden de oncologische uitkomsten van patiënten met LRRC zonder metastasen vergeleken met die van patiënten met een voorgeschiedenis van metastasen die in opzet curatief behandeld zijn en met patiënten met behandelbare synchrone metastasen. De 3-jaars overleving van patiënten met een voorgeschiedenis van metastasen was vergelijkbaar met die van patiënten zonder metastasen (respectievelijk 65% en 54%). Echter, bij patiënten met synchrone metastase werd een slechtere 3-jaars overleving waargenomen (39%).

In **Hoofdstuk 3** worden de morbiditeit en lange termijn uitkomsten van oudere patiënten (≥ 75 jaar) met een klinisch T4 (cT4) rectumcarcinoom of een LRRC geëvalueerd over de tijd en vergeleken met die van jongere patiënten. De postoperatieve morbiditeit was hoger in oudere patiënten dan in jongere patiënten (73.4% vs. 61.7% in cT4, $p = 0.02$ en 96.2% vs. 77.1%, $p = 0.001$ in LRRC). De 30-dagen mortaliteit is in de loop van de jaren afgenomen en is nu vergelijkbaar tussen beide leeftijdsgroepen (< 75 jaar 1.5% vs. ≥ 75 jaar 3.1%, $p = 0.46$ in cT4 en < 75 jaar 1.4% vs. ≥ 75 jaar 0%, $p > 0.99$ in LRRC). Echter, de 1-jaars mortaliteit verbeterde niet over de tijd en bleef significant slechter in oudere patiënten in vergelijking tot jongere patiënten (28.1% vs. 6.2%, $p = 0.001$ in cT4 en 27.3% vs. 13.8%, $p = 0.06$ in LRRC). Ouderen stierven voornamelijk door behandeling geïnduceerde oorzaken dan wel aan niet-kanker gerelateerde doodsoorzaken, terwijl recidiverende ziekte de belangrijkste doodsoorzaak was in patiënten jonger dan 75 jaar.

In **Hoofdstuk 4** worden de incidentie en kenmerken van op magnetische resonantie beeldvorming (MRI) gedetecteerde extramuraal veneuze invasie (mrEMVI) en tumor

deposities (TDs) in cT3-4 rectumcarcinoom voor en na neoadjuvante behandeling beschreven in relatie tot de oncologische uitkomsten op lange termijn. De prevalentie van mrEMVI en TDs was hoog en ging gepaard met een verhoogde 5-jaars kans op afstandsmetastasen (45.2% in EMVI+ TDs+ vs. 35.9% in EMVI+ TDs- vs. 25.7% in EMVI-, $p = 0.012$) en een slechtere ziektevrije 5-jaars overleving (47.5% in EMVI+ TDs+ vs. 60.4% in EMVI+ TDs- vs. 65.5% in EMVI-, $p = 0.029$). De respons van EMVI op neoadjuvante chemoradiotherapie werd negatief beïnvloed door de aanwezigheid van TDs en grotere mrEMVI-grootte. Een goede respons op neoadjuvante chemoradiotherapie resulteerde echter in lange termijn resultaten vergelijkbaar met die in patiënten zonder mrEMVI.

In **Hoofdstuk 5** wordt de op MRI gebaseerde tumorregressiegraad (mrTRG), die ontwikkeld is om de tumorrespons op neoadjuvante behandeling in patiënten met een primair rectumcarcinoom te beoordelen, geëvalueerd in een cohort van patiënten met LRRC. Alle MRI scans werd opnieuw beoordeeld door twee onafhankelijke radiologen: de overeenstemming tussen hen was matig ($k = 0.28$) met behulp van een tweeledig systeem (d.w.z. mrTRG 1-2 vs. mrTRG 3-5). Voor de leidende radioloog was de overeenstemming met de pathologische TRG (pTRG) redelijk ($k = 0.52$; 95% 0.36-0.68) bij het vergelijken van goede (mrTRG 1-2, Mandard 1-2) met matige/slechte responders (mrTRG 3-4, Mandard 3-5). Een interval tussen MRI en operatie korter dan 7 weken lijkt deze overeenstemming te verbeteren ($k = 0.69$). Bovendien, indien beoordeeld door een radioloog met expertise, was de positief voorspellende waarde voor het voorspellen van goede respons 95% (95% CI 71%-99%).

In **Hoofdstuk 6** worden de korte en lange termijn complicaties van een ileum en colon conduit na chirurgie voor LARC en LRRC gepresenteerd in een groot cohort uit twee tertiaire verwijscentra. Het percentage urologische complicaties en ernstige morbiditeit (Clavien-Dindo ≥ 3) was vergelijkbaar tussen beide urostoma's (16% vs. 24%, $p = 0.226$ voor urologische complicaties en 31% vs. 41%, $p = 0.233$ voor ernstige morbiditeit). Echter, het creëren van een ileum conduit leidde bij 4% van de patiënten tot een lekkage van de ileo-ileale anastomose, wat werd vermeden bij patiënten met een colon conduit. Bovendien was een ileum conduit geassocieerd met een hoger percentage postoperatieve ileus (21% vs. 7%, $p = 0.024$).

In **Hoofdstuk 7** worden de lange termijn oncologische uitkomsten van twee intraoperatieve radiotherapie modaliteiten, intraoperatieve elektronen radiotherapie (IOERT) en high-dose rate intraoperatieve brachytherapie (HDR-IOERT), vergeleken bij patiënten met LARC of LRRC die een microscopisch irradicale (R1) resectie hebben ondergaan in twee tertiaire verwijscentra. Hoewel de 3-jaars overleving niet significant verschillend was tussen de groepen, was de lokaal recidief-vrije overleving significant

langer in patiënten behandeld met HDR-IORT dan met IOERT, zowel in LARC ($p = 0.041$; HR 0.496; 95% CI 0.253-0.973) als LRRC ($p = 0.021$; HR 0.567; 95% CI 0.349-0.920).

Deel II: Neoadjuvante behandeling

In **Hoofdstuk 8** wordt een gematchte case-control studie gepresenteerd waarin de complete respons (CR), d.w.z. pathologisch en klinisch complete respons gecombineerd, na behandeling met inductie chemotherapie en chemoradiotherapie werd vergeleken met die na behandeling met chemoradiotherapie in een cohort van patiënten met LARC met prognostisch slechte tumorkarakteristieken. Prognostisch slechte tumorkarakteristieken werden gedefinieerd als elke T4 tumor, of een T2/3 tumor met extramuraal veneuze invasie en/of tumor deposities en/of N2 lymfeklierstatus en/of betrokkenheid van de mesorectale fascia (alleen T3-tumor). Behandeling met inductie chemotherapie en chemoradiotherapie resulteerde in een significant hoger percentage CR vergeleken met behandeling met alleen chemoradiotherapie (28% vs. 9%, $p = 0.013$).

In **Hoofdstuk 9** werd de pathologische respons onderzocht in patiënten met LRRC na behandeling met inductie chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie. Er werd een hoog percentage pathologisch complete respons gevonden (17%), wat resulteerde in een veelbelovende 3-jaars overleving van 92% in deze groep patiënten. Bovendien bleek de pathologische respons een sterke prognostische variabele voor oncologische uitkomsten, met name wanneer er tevens een resectie met vrije resectievlakken (R0 resectie) bereikt kan worden.

In **Hoofdstuk 10** wordt een onderzoek gepresenteerd waarin de resultaten uit hoofdstuk 9 nader worden onderzocht. In deze studie werd het percentage pathologisch complete respons (pCR), het percentage R0-resecties en de ziekte-vrije overleving (ZVO) vergeleken in een cohort waarin inductie chemotherapie geen standaardbehandeling was (2009 – 2013) met een cohort waarin inductie chemotherapie wel standaard werd toegepast (2014 – 2018). Tevens werden alle patiënten die tussen 2010 en 2018 inductie chemotherapie kregen gevolgd door chemoradiotherapie vergeleken met patiënten die alleen chemoradiotherapie kregen. In beide vergelijkingen was het percentage pCR significant beter na behandeling bestaande uit inductie chemotherapie in vergelijking met chemoradiotherapie alleen (15.8% vs. 7.9%, $p = 0.040$ en 16.5% vs. 8.6%, $p = 0.046$). Het R0-resectie percentage en de ZVO was echter vergelijkbaar tussen beide behandelgroepen (68.4% vs. 59.1% en 64.3% vs. 63.2% voor R0-resectie; 26.2% vs. 25.1% en 21.3% vs. 26.7% voor ZVO).

In **Hoofdstuk 11** wordt het studieprotocol van de PelvEx II studie beschreven. De PelvEx II studie is een internationale, multicenter, open-label, parallelle armen,

gerandomiseerde, gecontroleerde studie in patiënten met LRRC. In deze studie zullen 364 patiënten worden gerandomiseerd in een 1:1 ratio voor het krijgen van ofwel inductie chemotherapie gevolgd door neoadjuvante chemoradiotherapie en chirurgie (experimentele arm) ofwel neoadjuvante chemoradiotherapie en chirurgie alleen (controle arm). Het primaire eindpunt van de studie is het percentage R0-resecties. Secundaire eindpunten zijn lange termijn overleving, radiologische en pathologische respons, toxiciteit, postoperatieve morbiditeit, gezondheid-gerelateerde kosten en kwaliteit van leven.