

# Predictive modeling of treatment outcome in rectal cancer

## Citation for published version (APA):

van Stiphout, R. (2014). *Predictive modeling of treatment outcome in rectal cancer*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2014

## 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

## Summary

The epidemiology and the treatment of rectal cancer were briefly discussed in **chapter 1**. Preferably, the response to treatment and the consequence for a patients' prognosis is assessed as early as possible in order to be able to adapt treatment accordingly. This concept of individualized medicine requires the development of specific computational tools to predict outcome after treatment because over the last few years the amount of available medical information has expanded rapidly. The opportunities for the physician to make a detailed assessment of risk and benefits associated with a specific combination of tumor, patient and treatment characteristics are expected to be greatly increased with the use of these tools. Eventually, these tools will be implemented within the infrastructure of hospitals and used in daily care. This thesis provided a first step towards these clinical decision support systems (CDSS) for rectal cancer.

All the studies presented in this thesis focused on locally advanced rectal cancer (LARC), which is often treated with long course chemoradiotherapy (CRT) followed by surgery (TME). For LARC, the options to individualize treatment are highlighted throughout the thesis. One option is to predict pathologic complete response (pCR) in order to identify patients that respond excellent to the CRT. These patients are possible candidates for a wait-and-see policy in the surgical setting. Patients who respond less well might benefit from an extra boost of radiotherapy to promote more pCR cases. The worst responding group can be selected for additional chemotherapy. On the other hand, prediction of long-term follow-up outcomes, generally assessed in a 5-year time frame after treatment, may assist in the planning of follow-up strategies. For example, a high estimated risk for a local recurrence (LR) motivates an intensification of the follow-up, i.e. making the time shorter between hospital visits. High estimated risks for distant metastases (DM) and events for overall survival (OS), on the other hand, promotes the administration of adjuvant chemotherapy.

*The main aim of this thesis was to study the predictive value of clinical factors, imaging and blood biomarkers for response to treatment and follow-up outcome related to recurrences and survival for patients with locally advanced rectal cancer.*

In **chapter 2** a review about predicting outcomes in the field of radiation oncology is presented. An overview of clinical, treatment, imaging and molecular factors that are associated with outcomes in radiation oncology is provided. Furthermore, the methodology behind the development of statistical prediction models is discussed.

This development does not only involve finding the relevant factors that influence outcome but also the training of a statistical model that is able to make predictions for new patients. To train models accurately and to validate them independently, datasets of large populations of representative patients are required. Integration of these validated decision support systems in the clinic that are constantly updated using new data (“rapid learning”) requires harmonization of data infrastructures and the willingness to accept these systems in healthcare organizations, so that data and knowledge are being shared in a standardized, instant and global manner.

### **Tumor response prediction using PETCT-imaging and blood biomarkers**

Prediction of pathological complete response (15-30% of the patients) after CRT using clinical factors and sequential positron emission tomography (PET) combined with computed tomography (CT) imaging was described in **chapter 3**. This study involved large datasets from four different European centers. For the patients with imaging, a PETCT scan was made one week before and another scan around 8 weeks after treatment. It was found that the addition of the post-treatment PETCT scan information to the clinical data and the first PETCT scan resulted in a significant increase in prediction performance with acceptable levels of accuracy with area under the ROC curve (AUC) of around 0.85. The dominant tumor dimension and the maximal uptake of radioactive isotopes in the tumor as well as its relative difference between PET scans were found to be the best predictors for pCR.

The time point at which the actual prediction of pCR is calculated is favored at an earlier stage to be able to adapt treatment. For this reason a large prospective study with PETCT imaging before and during CRT was presented in **chapter 4**. Tumor dimensions and change in PET activity within the tumor, together with clinical stage of the tumor, were found to be predictive for pCR. The model was externally validated and performed well (100% accuracy for the training set and 67% in validation).

We are convinced that a holistic approach of combining multiple sources for data greatly improves the accuracy of prediction models for response to treatment. Blood biomarkers and their relationship with tumor response were studied in **chapter 5** in a prospective study of 276 patients. Pre-treatment carcinoembryonic antigen (CEA) level is a significant predictor for pCR after CRT for LARC. For good response, i.e. yielded pathological tumor stage of 0-2 and no nodal involvement ( $ypT_{0-2}N_0$ ), CEA and IL-8 levels were both predictive. These blood biomarkers also had an added value to the

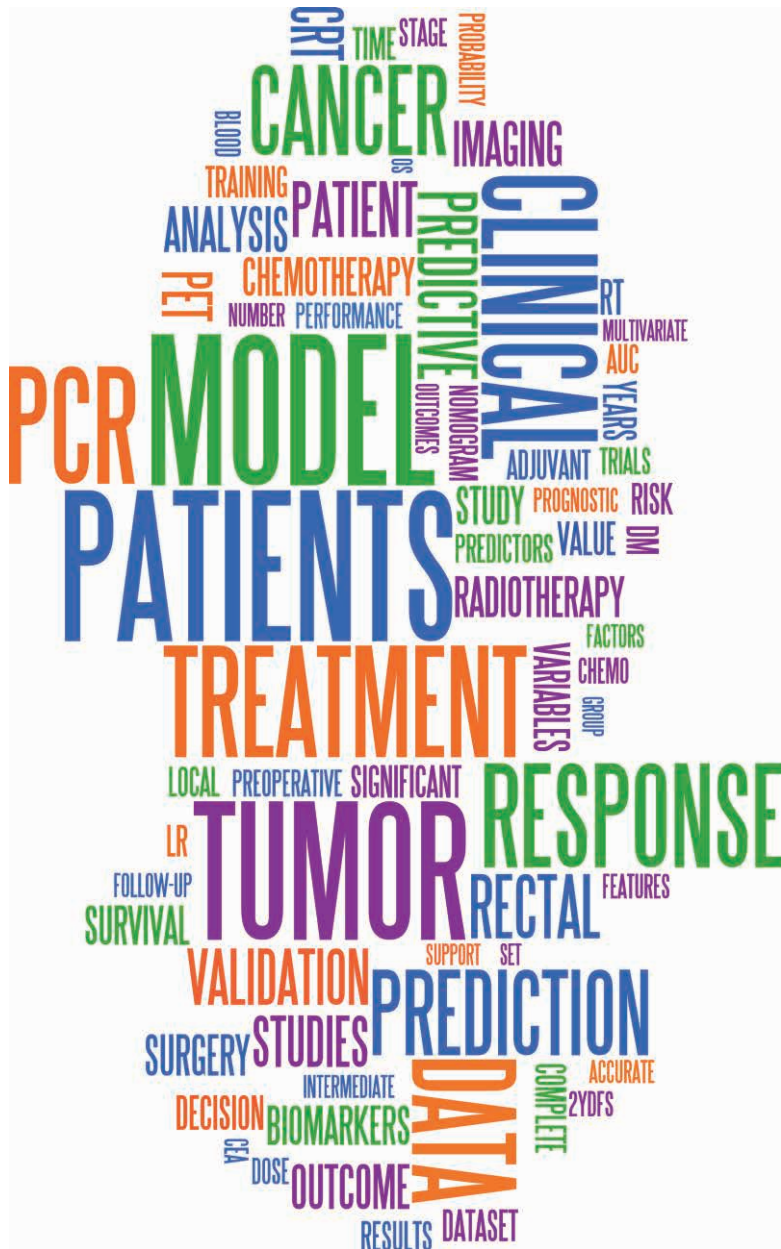
model with pre-treatment clinical- and PETCT-data. These results suggest that blood biomarkers have predictive potential for tailored therapy in rectal cancer.

### **Predicting long-term follow-up outcome for decision support**

In **chapter 6** a large study with 2795 patients from five European institutes aimed at the development of accurate prediction models for local recurrence, distant metastases and survival, based on only clinical data. The trained models were presented as nomograms, which can assign a new patient to one of the three proposed risk groups. This facilitates the selection of patients for clinical trials with different treatment approaches. External validation of the nomograms resulted in AUCs of 0.68 for LR, 0.73 for DM, and 0.70 for OS. Pathological staging was essential for accurate prediction of long-term outcome.

The intermediate clinical outcomes pCR and 2-year disease free survival (2yDFS) were evaluated in **chapter 7**. Based on these intermediate endpoints which are both prognostic, different populations of rectal cancer patients were identified: highly responsive patients, responsive curable patients, and patients with early and late recurrence regardless of pCR status. pCR predictions may identify a minority of highly responsive patients for whom surgery can be tailored, organ preservation promoted, and quality of life or other patient-reported outcomes improved, whereas 2yDFS predictions identify less responsive patients who may benefit from more aggressive chemotherapy. Therefore, 2yDFS should also be considered as an intermediate endpoint in future trials, focusing on identifying and evaluating early predictors for pCR and 2yDFS in order to adapt treatment most efficiently.

Finally, in **chapter 8** the results presented of this thesis and areas of future research were discussed. The clinical impact of prediction models does not only depends on prediction accuracy, but also on the validation of these models in clinical trials and the dissemination of the acquired knowledge and developed tools. For the future, data enrichment using more advanced imaging techniques and analyses and adding biological markers from for example the genomic domain are expected to improve the quality of outcome predictions even more. If those improved models are integrated into a rapid learning healthcare system with suitable IT infrastructures and seamless interconnection between data systems, personalized treatment can and is expected to be fully embraced.



A word cloud of the body text of this thesis. The size of the words represents the word's occurrence frequency in the thesis.



## Samenvatting



## Samenvatting

In **hoofdstuk 1** wordt de epidemiologie en de behandeling van endeldarmkanker kort beschreven. Bij voorkeur wordt de respons op de behandeling en de consequenties op de prognose van een patiënt in een zo vroeg mogelijk stadium ingeschat, om de behandeling daarop aan te passen. Dit noemt men ook wel een geïndividualiseerde behandeling. Het kiezen van de optimale behandeling voor een patiënt is voor artsen echter steeds ingewikkelder geworden omdat de laatste jaren de hoeveelheid informatie betreffende de patiënt en specifieke kenmerken van de tumor is toegenomen. Ook zal het aantal behandelingsopties en combinaties van behandelingen alleen maar stijgen in de toekomst. Daarom is er een behoefte aan beslissingsmodellen die gebruik maken van de capaciteit van computers om al deze informatie te combineren en te koppelen aan behandelingsuitkomst. Het ontwikkelen van deze modellen is een eerste stap naar een Decision Support systeem, dat in de toekomst volledig geïntegreerd zal zijn in het ziekenhuis. In deze thesis zijn wetenschappelijk gefundeerde voorspellingsmodellen voor endeldarmkanker ontwikkeld.

Alle studies in de thesis richten zich op lokaal gevorderd endeldarmkanker (locally advanced rectal cancer, LARC) dat meestal wordt behandeld met een langdurige chemoradiotherapie (CRT) gevolgd door een operatieve ingreep (TME). De opties om voor LARC de behandeling te individualiseren zijn beschreven in de thesis. Een optie is om pathologische complete respons (pCR) te voorspellen met als doel patiënten te selecteren die uitstekend reageren op de CRT. Deze patiënten zijn mogelijke kandidaten voor een beleid waarin een chirurgische ingreep vermeden kan worden ("wait-and-see") en hebben dan ook geen extra behandeling nodig. Patiënten die echter minder goed reageren, zouden een extra dosis radiotherapie kunnen krijgen met als doel het aantal complete responders te vergroten. Als de respons echter afwezig lijkt te zijn, dan kunnen de betreffende patiënten een extra chemotherapie ondergaan. Daarnaast is het ook mogelijk om voorspellingen te doen over behandelingsuitkomsten gedurende het nazorg traject, waarbij een termijn van 5 jaar klinisch relevant is. Een hoog berekend risico op lokaal recidief (terugkeren van de tumor), bijvoorbeeld, pleit voor een intensievere nazorg. Hoge risico's voor uitzaaiingen (metastasen) of overlijden van de patiënt pleiten voor het voorschrijven van adjuvante chemotherapie.

*Het hoofddoel van deze thesis was het bestuderen van de waarde van klinische factoren, beeldvorming en bloed biomarkers voor het voorspellen van respons op de behandeling en nazorg gerelateerde uitkomsten als recidieven en overleving voor patiënten met lokaal gevorderde endeldarmkanker.*

In **hoofdstuk 2** wordt een algemeen overzicht gegeven over de huidige stand van zaken met betrekking tot het voorspellen van uitkomsten in de radiotherapeutische oncologie. Daarbij worden klinische, behandeling gerelateerde, beeldvorming gerelateerde, en moleculaire factoren bediscussieerd waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met de behandelingsuitkomst. Ook wordt de methodologie besproken die nodig is om statistische voorspellingsmodellen te ontwikkelen. Deze ontwikkelingen omvatten niet alleen het vinden van relevante factoren die klinische uitkomsten beïnvloeden, maar ook het trainen van een statistisch model dat in staat is om voor nieuwe patiënten een voorspelling te doen. Om deze modellen nauwkeurig te trainen en onafhankelijk te valideren zijn grote representatieve datasets nodig met medische informatie over patiënten en tumor karakteristieken. Het integreren van deze voorspellingsmodellen in de kliniek vraagt om een hoge mate van beschikbaarheid van nieuwe data. Hiervoor zijn de juiste infrastructuren en beleidsmanagement nodig. Eenmaal geïntegreerd, kan data en kennis op een gestandaardiseerde, snelle en wereldwijde wijze gedeeld worden.

### **Tumor respons voorspellingen met PETCT beeldvorming en bloed biomarkers**

Het voorspellen van pathologische complete behandelingsrespons (in 15-30% van de patiënten) met behulp van herhaalde beeldvorming met PETCT (positronemissietomografie in combinatie met computertomografie) is beschreven in **hoofdstuk 3**. Deze studie bevat data uit vier verschillende Europese centra. Voor de patiënten die beeldvorming ondergingen werd 1 scan gemaakt in de week vóór de behandeling en 1 scan 8 weken na de behandeling. De gevonden resultaten laten zien dat de informatie uit de klinische gegevens en de PETCT scan van vóór de behandeling significant verbeteren wanneer PETCT informatie van na de behandeling wordt toegevoegd. Dit leidt tot een nauwkeurigheid van het model met acceptabele waarden voor de AUC van 0.85. De voorspellende factoren voor pCR zijn de tumor grootte, de maximale opname van de PET tracer (FDG) in de tumor en de relatieve afname van deze opname gemeten tussen de twee PETCT scans.

Bij voorkeur is het tijdstip waarop de voorspelling voor pCR wordt gedaan zo vroeg mogelijk in het behandelingstraject om de mogelijkheid te behouden om de

behandeling aan te passen. Om deze reden is een grote prospectieve studie opgezet met PETCT beeldvorming vóór en tijdens CRT die is beschreven in **hoofdstuk 4**. De tumor grootte en de verandering van PET tracer opname in de tumor in combinatie met klinische classificatie waren in deze studie voorspellend voor pCR. Het model werd extern gevalideerd en presteerde goed (100% nauwkeurigheid voor de trainingsdataset en 67% voor externe validatie).

We zijn overtuigd dat een holistische benadering met een combinatie van verschillende data bronnen de accuraatheid van voorspellingsmodellen sterk kan vergroten. Daarom zijn ook bloed biomarkers en de relatie met tumor respons onderzocht in **hoofdstuk 5** in een prospectieve studie met 276 patiënten. Carcino-embryonaal antigeen (CEA) waarden vóór de behandeling hadden een significante associatie met pCR. Voor een goede response (tumor classificatie van 0-2 en geen betrokkenheid van lymfklieren, ypT<sub>0-2</sub>N<sub>0</sub>), waren de bloedwaarden van CEA en IL-8 voorspellend. De bloed biomarkers hadden ook een toegevoegde voorspellende waarde in het model met klinische en PETCT factoren. Deze bevindingen wijzen erop dat bloed biomarkers belangrijke kandidaten zijn om therapie op maat voor endeldarmkanker te optimaliseren.

### **Het voorspellen van uitkomsten tijdens de langdurige nazorg**

In **hoofdstuk 6** is een grote studie beschreven met 2795 patiënten die behandeld zijn in vijf Europese instituten. Op basis van klinische data zijn nauwkeurige voorspellingsmodellen ontwikkeld voor lokaal recidieven, metastasen en overleving. De getrainde modellen zijn gepresenteerd als nomogrammen, die in staat zijn om voor één enkele patiënt een risico groep voor de betreffende uitkomst te berekenen. Zo een nomogram faciliteert ook de selectie van patiënten in klinische trials met verschillende behandelingsopties. Externe validatie van de nomogrammen resulteerde in AUCs van 0.68 voor lokaal recidieven, 0.73 voor metastasen en 0.70 voor overleving. Pathologische tumor en lymfklier classificaties na behandeling hadden hierbij de grootste voorspellende waarde.

De tussentijdse klinische uitkomsten pCR en ziekte vrije overleving binnen twee jaar (2yDFS) zijn geëvalueerd in **hoofdstuk 7**. Deze tussentijdse uitkomsten waren prognostisch in de data en op basis hiervan werden verschillende populaties endeldarmkanker patiënten geïdentificeerd: uitstekend reagerende patiënten, goed reagerende behandelbare patiënten en patiënten met vroeg of laat een recidief, ongeacht de status van pCR. Voorspellingen voor pCR kunnen een minderheid van de

patiënten identificeren voor wie een operatie op maat kan worden gegeven, orgaan preservatie kan worden gepromoot en de kwaliteit van leven kan worden verbeterd. Slecht reagerende patiënten kunnen beter met de voorspellingen voor 2yDFS geïdentificeerd worden en komen in aanmerking voor agressievere chemotherapie. Mede daarom, zou overwogen kunnen worden om 2yDFS als tussentijds eindpunt te evalueren in toekomstige klinische trials met als doel om vroege predictoren voor pCR en 2yDFS te vinden en behandelingsaanpassingen efficiënter maken.

Ten slotte worden in **hoofdstuk 8** de resultaten uit de gehele thesis besproken en met elkaar in verband gebracht. De klinische impact van voorspellingsmodellen hangt niet alleen af van de nauwkeurigheid van voorspellingen maar ook van een betrouwbare validatie in klinische trials en van de verspreiding van de opgedane kennis en modellen. Voor de toekomst wordt verwacht dat voorspellingsmodellen zullen verbeteren door het toevoegen van extra relevante data afkomstig van geavanceerde beeldvormingstechnieken en -analyses maar ook het toevoegen van moleculaire biomarkers uit bijvoorbeeld het genomics domein. Deze verbeterde modellen kunnen uiteindelijk pas volledig omarmd worden als ze geïntegreerd gaan worden in de snel lerende zorg systemen die de juiste IT infrastructuur hebben en zorgen voor een naadloze verbinding tussen de data systemen.

