

Rectal cancer : are we ready for a paradigm shift?

Citation for published version (APA):

Maas, M. (2013). *Rectal cancer : are we ready for a paradigm shift?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20130508mm>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130508mm](https://doi.org/10.26481/dis.20130508mm)

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

Summary

The main aims of this thesis are (1) to evaluate the feasibility of a shift towards less invasive local treatment of rectal cancer in patients with complete response to neoadjuvant chemoradiation and (2) to identify areas for further improvement of the prognosis of patients with rectal cancer. The currently available evidence and status with regard to these aims are summarised in *chapter 1*, the introduction.

Part I – Paradigm shift to less invasive treatment

To be able to treat selected patients with less invasive treatment it is important to have a reliable estimate of the prognosis of patients who have undergone standard treatment (TME) in order to compare outcome after less invasive treatment with. In *chapter 2* a pooled analysis of individual patient data is described with the aim to determine the long-term outcome of patients with a pathologic complete response (pCR after chemoradiation (CRT) and standard resection. These patients with a pCR are compared with patients with residual tumour after CRT. From 14 international hospitals 3105 patients were included, of which 484 had a pCR after CRT and surgery. Multivariable analyses showed that patients with a pCR have an excellent and significantly better prognosis than patients with residual tumour, with regard to local control, distant-metastasis free survival, disease-free survival and overall survival. When it is considered to offer less invasive treatment to these patients with a pCR, this less invasive treatment will have to compete with this excellent long-term outcome after standard treatment.

In *chapter 3* less invasive treatment is evaluated in a pilot study. In 21 patients with a clinical complete response after CRT wait-and-see policy was performed. With wait-and-see policy surgery is omitted and regular follow-up is performed. Patients were identified to have a clinical complete response with T2-weighted, diffusion-weighted and gadofosveset-enhanced MRI combined with endoscopy. Follow-up consisted of the same modalities, with additional CEA measurements and CTs of the thorax and abdomen. As a control group patients with a pCR after CRT and TME were identified from a prospective cohort study.

After a mean follow-up of more than 2 years, only one patient who followed wait-and-see policy had a small local tumour regrowth, that could be completely resected by transanal endoscopic microsurgery (ypT2). All other patients following wait-and-see policy are alive and disease-free. In the control group two patients died; one died from distant metastases and the other died as a consequence of complications from colostomy closure surgery.

With questionnaires bowel function and quality of life were measured, which showed that both were significantly better in patients following wait-and-see policy than in the control group of patients with pCR after CRT and surgery.

Chapter 4 describes the MRI morphology of the rectum during follow-up of patients following a wait-and-see policy. Four distinct patterns could be identified, of which three comprised of fibrosis (minimal, full thickness and irregular fibrosis) and the fourth was characterised by a normalised rectal wall. These patterns do not show change during follow-up in case of a sustained complete response. In 26% of the patients edema was present in the first months after CRT. This edema normalised after longer follow-up times. In a patient who developed a local recurrence no specific changes were visible on T2-weighted MRI, but a subtle increase in signal intensity was identified at diffusion-weighted MRI.

Part II – Paradigm shift from local to distant control

In *chapter 5* the results of a multicentre study are reported in which treatment stratification was based on the risk for local recurrence as assessed with MRI. Patients were categorised into three groups according to their risk for a recurrence: early tumour, intermediate tumour and locally advanced tumour, which were treated with surgery only, surgery immediately after 5x5 Gy of radiation or surgery after 6–8 weeks of neoadjuvant CRT, respectively. The results show an excellent local control with a local recurrence rate of only 2.2%. However, the incidence of metachronous distant metastases was 16% and the incidence of death was 15% after a median follow-up of 41 months. Therefore, it can be concluded that the MRI-based treatment strategies led to an excellent local control, but the main threat for prognosis is distant metastasis.

The benefit of adjuvant chemotherapy for patients who have been treated with neoadjuvant CRT is evaluated in *chapter 6*. A specific interest was the benefit of adjuvant chemotherapy for patients with a pCR after CRT. This study is a continuation of the study as described in *chapter 2*. Again a pooled analysis of individual patient data was performed with data from 13 international hospitals. In total, 3313 patients were included. Multivariable analyses showed a probable absence of effect of adjuvant chemotherapy on long-term outcome in patients with a pCR. Probably, these results are linked to the excellent prognosis of these specific patients. Patients with residual tumour did have a clear benefit of adjuvant chemotherapy. Subgroup analyses showed that patients without involved nodes after CRT do benefit from adjuvant chemotherapy, whereas patients with involved nodes after CRT do not. These findings are in agreement with the hypothesis that the same factors that predict response to CRT are responsible for the sensitivity of tumour cells for adjuvant chemotherapy as well. This hypothesis has also been reported in the literature.

Chapter 7 discusses which whole-body imaging modality is most accurate in detecting a recurrence in patients with a suspicion of a recurrence during follow-up of colorectal cancer. A meta-analysis was performed including 14 studies that evaluated whole-body PET, PET-CT and/or CT for recurrence detection in patients with suspected recurrent colorectal cancer. Only 1 study on whole-body MRI was identified.

The meta-analysis shows that PET-CT is the most accurate whole-body imaging modality to detect a local or distant recurrence in patients with colorectal cancer. PET-CT detects almost all recurrences, is more reliable in case of a negative CT and is necessary when hepatic metastases are found to exclude the presence of extrahepatic metastases (which is an important flaw of CT).

Part III – A patient's perspective

Chapter 8 is an interview with a patient who is following the wait-and-see policy, which allows us see a patient's perspective on this treatment strategy. This is an interesting point of view, because doctors generally regard the wait-and-see policy with great reserve. The aim of the interview was to evaluate the pros and cons of wait-and-see policy for patients and to also examine the burden of the risk and follow-up. In our experience patients have a very positive attitude towards wait-and-see policy. They also bear the possible risks associated with wait-and-see policy consciously. Furthermore, the patient was asked whether she, if she again faced the choice to follow the wait-and-see policy or not, would agree to participate in a randomised controlled trial (in which she would be randomly assigned to surgery or the wait-and-see policy). She indicated to not be willing to participate in such a randomised trial, because she would then risk to be appointed to the surgery arm. This interview suggests that the most reliable method to provide definite evidence for the wait-and-see policy, the randomised trial, is not appreciated by patients. Therefore, before embarking on a randomised trial, its feasibility will have to be examined and alternative study designs should be explored.

Dutch summary

Nederlandse samenvatting

De voornaamste doelen van dit proefschrift zijn (1) om de haalbaarheid van minder invasieve behandeling van patiënten met een complete respons na neoadjuvante chemoradiatie te evalueren en (2) gebieden te identificeren om de prognose van patiënten met een rectumcarcinoom te verbeteren. De huidige bewijslast en status met betrekking tot deze doelen staan in *hoofdstuk 1*, de introductie, beschreven.

Deel I – Focus verschuiving naar minder invasieve lokale behandeling

Om minder invasief te kunnen behandelen bij een geselecteerde patiëntengroep is het van belang om ter vergelijking een indicatie van de prognose te hebben van patiënten die wel de standaard invasieve behandeling (TME) hebben ondergaan. In *hoofdstuk 2* wordt daarom een gepoolde analyse van individuele patiëntendata beschreven met als doel de prognose van patiënten die een pathologisch complete respons (pCR) hebben na behandeld te zijn met chemoradiatie (CRT) en standaard resectie. Deze uitkomst wordt vergeleken met die van patiënten die wel resttumor hadden na CRT en standaard resectie. Vanuit 14 internationale centra werd de data van 3105 patiënten geïncludeerd, waarvan er 484 een pCR hadden door de CRT. De multivariabele analyses toonden aan dat patiënten met een pCR een uitstekende en significant betere prognose hadden dan patiënten die resttumor hadden na de CRT, met betrekking tot lokale controle, metastasevrije overleving, ziektevrije overleving en algehele overleving. Als dus wordt overwogen om aan deze patiëntengroep een minder invasieve behandeling aan te bieden, moet deze minder invasieve behandeling concurreren met deze uitstekende prognose na CRT en standaard resectie.

In *hoofdstuk 3* wordt de proef op de som genomen: bij 21 patiënten met een klinisch complete respons na CRT wordt wait-and-see policy toegepast. Bij wait-and-see policy wordt geen operatie uitgevoerd, maar wordt de patiënt regelmatig gecontroleerd. De patiënten werden geselecteerd als klinisch complete responders met T2-gewogen, diffusie-gewogen en gadofosveset-versterkte MRI en endoscopie. De follow-up bestond ook uit deze modaliteiten gecombineerd met bepaling van het CEA en CT-scans van de thorax en het abdomen. Als controlegroep werden patiënten met een pCR na CRT en standaard resectie geïdentificeerd uit een andere prospectieve studie. Na een gemiddelde follow-up van meer dan 2 jaar was er één wait-and-see patiënt met een klein recidief na 22 maanden follow-up, dat met transanale endoscopische microchirurgie kon worden verwijderd (ypT2). Alle overige patiënten die wait-and-see policy volgen waren ziektevrij in leven. In de controlegroep zijn twee patiënten overleden; één als gevolg van metastasen en de ander door een complicatie na het sluiten van het colostoma.

Met vragenlijsten werd de darmfunctie en daaraan gerelateerde kwaliteit van leven gemeten, waaruit bleek dat deze uitkomstmaten bij de wait-and-see patiënten significant beter waren dan bij de patiënten met een pCR na chirurgie.

Hoofdstuk 4 gaat in detail in op de MRI morfologie van het rectum tijdens follow-up van de wait-and-see patiënten. Er werden vier MRI patronen geïdentificeerd bij patiënten met een klinisch complete respons. Drie van deze patronen bestaan uit fibrose: minimale fibrose, fibrose door de hele rectumwand heen en irregulaire fibrose. De vierde groep bestaat uit patiënten met een genormaliseerde rectumwand. De patronen ondergaan vrijwel geen verandering gedurende de follow-up bij persisterende complete respons. Bij 26% van de patiënten was in de eerste maanden van follow-up ook sprake van oedeem dat normaliseerde na langere follow-up duur. Bij de patiënt met een lokale teruggroei van de tumor werd op T2-gewogen MRI geen verandering gezien, echter op diffusie-gewogen MRI werd een subtiele toename in signaal gezien.

Deel II – Focus verschuiving van lokale controle naar controle van afstandsmetastasen

In *hoofdstuk 5* worden de resultaten van een multicentrische studie gerapporteerd waarbij de behandeling van patiënten werd bepaald door het risico op lokaal recidief zoals beoordeeld met behulp van MRI. Patiënten werden in drie groepen ingedeeld naar gelang het risico op een recidief: vroege tumor, intermediaire tumor en lokaal uitgebreide tumor, welke respectievelijk met alleen chirurgie, chirurgie direct na 5x5 Gy bestraling en chirurgie 6-8 weken na neoadjuvante CRT werden behandeld. Mediane follow-up was 41 maanden. De resultaten tonen een excellente lokale controle met een lokaal recidiefpercentage van slechts 2.2%. Daar staat een incidentie van metachrone metastasen van 16% en sterfte van 15% tegenover. De op MRI gebaseerde behandelstrategie heeft dus een zeer gunstig effect op de lokale controle, echter metastasen vormen de belangrijkste bedreiging voor de prognose.

Het belang van adjuvante chemotherapie voor patiënten die behandeld zijn met CRT wordt in *hoofdstuk 6* behandeld. Specifiek wordt in dit hoofdstuk gekeken naar de waarde van adjuvante chemotherapie voor patiënten met een pCR na CRT. Deze studie is een vervolgstudie op de studie in *hoofdstuk 2*. Wederom werd er een gepoolde analyse verricht van verzamelde individuele patiëntendata, ditmaal uit 13 internationale centra. In totaal werden 3313 patiënten geïncludeerd. Met behulp van multivariabele analyses werd gevonden dat patiënten met een pCR na CRT en standaard resectie waarschijnlijk geen baat hebben van adjuvante chemotherapie. Vermoedelijk hangen deze resultaten samen met de uitstekende prognose van deze specifieke patiëntengroep. Patiënten met resttumor na CRT hebben duidelijk wel baat van adjuvante chemotherapie. Bij subgroep analyses van patiënten met negatieve en positieve klierstatus na CRT blijkt dat patiënten met negatieve klierstatus na CRT wel baat hebben van adjuvante chemotherapie en mensen met positieve klierstatus na CRT niet. Deze resultaten lijken overeen te komen met de hypothese dat dezelfde factoren die predictief zijn voor de respons op CRT ook de gevoeligheid voor adjuvante chemotherapie bepalen. Deze hypothese is al eerder in de literatuur geponeerd.

Hoofdstuk 7 onderzoekt welke whole-body beeldvormende techniek het meest accuraat is voor (lokaal of afstands-) recidiefdetectie bij patiënten met een verdenking op recidief colorectaal carcinoom. Met een meta-analyse worden de resultaten van 14 studies gepoold die whole-body PET, PET-CT en/of CT voor recidiefdetectie na colorectaal carcinoom evalueren. Er wordt slechts 1 studie geïdentificeerd die whole-body MRI onderzocht. Uit de meta-analyse blijkt dat PET-CT de meest accurate techniek is. PET-CT detecteert de meeste recidieven, is betrouwbaarder dan CT als er geen afwijkingen op CT gevonden worden en is vrijwel altijd geïndiceerd als er levermetastasen gevonden worden op CT om extrahepatische metastasen uit te sluiten (de achilleshiel van CT).

Deel III – Patiëntenperspectief

In *hoofdstuk 8* wordt een patiënt die wait-and-see policy volgt geïnterviewd om een kijkje vanuit het patiëntenperspectief te nemen. Het doel van het interview was om de voor- en nadelen van wait-and-see policy te onderzoeken en om een idee te krijgen van de last van de risico's en de intensieve follow-up voor de patiënt. Vanuit het doktersperspectief is er vooralsnog veel terughoudendheid met betrekking tot wait-and-see policy. In onze ervaring is dit voor patiënten omgekeerd: zij staan juist zeer positief tegenover minder invasieve behandeling en dragen zeer bewust het risico op teruggroei van de tumor. De patiënt beaamde dit. De patiënt werd ook gevraagd of zij, als ze wederom voor de beslissing stond om wel of niet wait-and-see policy te volgen, deel zou nemen aan een gerandomiseerde studie, waarbij ze zou moeten loten tussen wait-and-see policy en chirurgie. Zij gaf aan niet deel te willen nemen aan een gerandomiseerde studie, aangezien ze niet het risico wilde lopen om te loten voor chirurgie. Dit interview suggereert dat de meest betrouwbare methode om definitief bewijs te leveren voor wait-and-see policy, de gerandomiseerde studie, weinig draagvlak heeft onder patiënten. Voor het starten van een gerandomiseerde studie zal de uitvoerbaarheid aldus onderzocht moeten worden en is onderzoek naar een alternatieve studie-opzet van belang.