

Optimizing quality and efficacy of colorectal cancer diagnosis and endoscopic therapy

Citation for published version (APA):

van de Wetering, A. J. P. (2020). *Optimizing quality and efficacy of colorectal cancer diagnosis and endoscopic therapy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20201124aw>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201124aw](https://doi.org/10.26481/dis.20201124aw)

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

Worldwide, colorectal cancer (CRC) belongs to the top three occurring cancers and adds substantially to the cancer-related morbidity and mortality. When detecting and treating the precursor lesions in an early phase, morbidity and mortality can be reduced.

This thesis focusses on optimizing quality and efficacy of CRC diagnosis and endoscopic therapy, addressing four topics in this process; pre-selection, colonoscopy, minimal invasive treatment and surveillance (*Figure 1*).

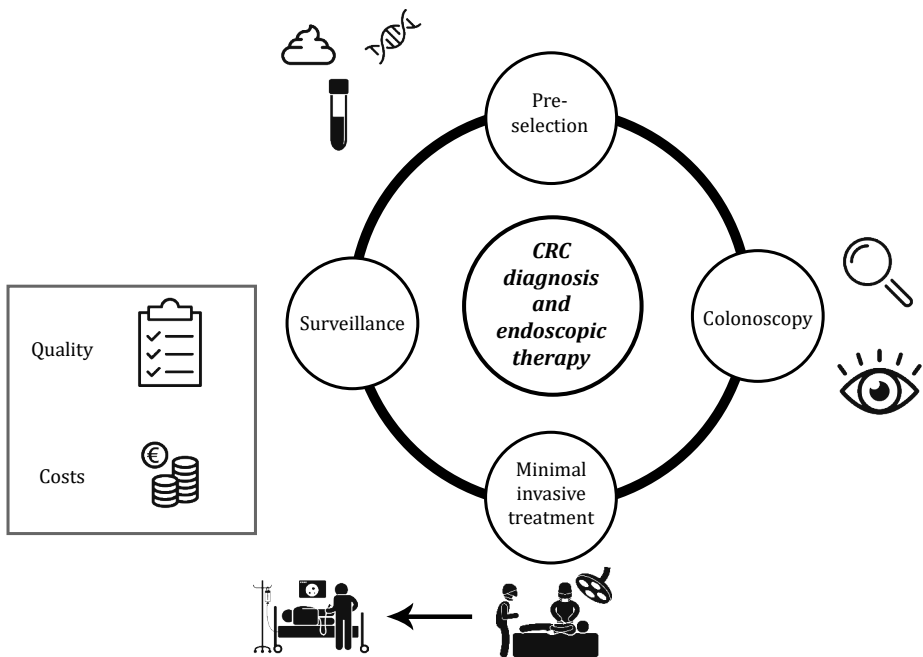


Figure 1. Overview of the topics of this thesis

Pre-selection

In 2014, the nationwide colorectal cancer screening program was introduced in the Netherlands with the goal of reducing CRC-related mortality, by both detection of CRC in an early stage, as well as preventing CRC by detection and removal of precursor lesions.

Currently, fecal immunochemical testing (FIT) is widely implemented for CRC screening, detecting blood (hemoglobin) in the feces. After a positive FIT test, participants are invited for colonoscopy. This adds to the already pressured colonoscopy capacity, especially in the first years after implementation. FIT is reported to be 68-87% sensitive and 96-98% specific, but for precursor lesions the sensitivity is limited (23-40%), while it is of utmost importance that these (precursor) lesions are detected. To improve or complement FIT tests, to optimize the pre-selection of patients who receive a colonoscopy and thereby decreasing the number and burden of colonoscopy capacity, biomarkers are widely investigated. The new insights on (molecular) biology of cancer had led to development of new diagnostic tests.

For this thesis we focused specifically on diagnostic DNA methylation markers. The review in **chapter 2** showed that despite the numerous studies reporting on this topic, clinical translation is lacking. Only 0.8% of the studied diagnostic DNA methylation markers for CRC is used in current clinical practice.

The majority of the biomarkers (77%) was studied in tissue (which can only be obtained via relatively invasive procedures), while for diagnostic purposes easily accessible specimen (e.g. stool or blood) is advised.

When looking at methodology of the biomarker studies, independent validation was scarce and only 42% of the bodily fluid markers was studied more than once. This points out that there is room for improvement and stresses the large gap between scientific research and implementation in clinical practice even more.

To avoid the resulting 'research waste'; clinical needs, intended biomarker use and independent validation should be better considered prior to study design.

In addition, improved reporting quality would facilitate meta-analysis, thereby increasing level of evidence (LoE) and enabling clinical translation.

Colonoscopy

Colonoscopy plays an important role in the diagnosis and endoscopic treatment of precursors lesions and CRC, allowing direct visualization of the lesion and the opportunity to take biopsies or resect the lesion.

The additional value of image-enhancement, i.e. (virtual) chromoendoscopy (CE), is studied in a high-risk population of patients with Lynch Syndrome (LS). The (precursor) lesions in this patient group harbor different characteristics (i.e. non-polypoid and proximal location) and therefore the *detection* of these lesions is more difficult. In **chapter 3** the additional value of CE in LS patients was assessed in a systematic review, but the large heterogeneity of the studies included in this review, i.e. large variety in study design, timing of polypectomy and different (virtual) CE techniques, does not allow a statistical analysis, which makes it hard to draw firm conclusions. For future research, a randomized cross-over back-to-back study design would be an efficient design for comparing two techniques, where each patient served as his/her own control. When using a second endoscopist, blinded for previous findings, the second look effect will be limited. In addition, training of endoscopists in detection of non-polypoid lesions was advised and the promising role of artificial intelligence, i.e. computer-aided detection algorithms needs to be determined.

In **chapter 4** strategies for the *determination* of polyps were addressed. Optical diagnosis (i.e. the in vivo estimation of histology) of diminutive polyps ($\leq 5\text{mm}$) may increase the efficacy and cost-effectiveness of colonoscopy. To adopt optical diagnosis strategies in clinical practice, the Preservation and Incorporation of Valuable endoscopic Innovations (PIVI) thresholds provide the basis to be met:

ADDENDUM

≥90% negative predictive value (NPV) for diagnosis of adenomatous histology and ≥90% agreement on surveillance intervals. We evaluated this within the Dutch Bowel Cancer Screening Program (BCSP).

For the 'resect and discard'-scenario, which applies to adenomatous polyps ≤5mm in the entire colon (polyps are resected but not sent in for histologic evaluation) the criteria are met for the Dutch, European and American guideline.

For the 'diagnose and leave' strategy, hyperplastic polyps in the rectosigmoid are to be left in situ, the NPV was 84% (95% CI 80-87). Therefore, the 'diagnose and leave' strategy does not meet the criteria. In conclusion, the accuracy of predicting histology remains challenging. Improvements in current BCSP practice need to be made regarding endoscopy equipment, additional training and monitoring, standardized classification systems, level of confidence of optical diagnosis and photo documentation.

Quality of colonoscopy is of great importance. Post-colonoscopy colorectal cancers (PCCRCs) are considered to be a crucial quality outcome measure for colonoscopy. PCCRCs may occur due to various reasons and non-polypoid colorectal neoplasms (NP-CRNs) and serrated lesions, smaller in size and more easily overlooked during colonoscopy, may be important precursor lesions of PCCRC.

Systematic training in detection and resection of NP-CRNs reduced the PCCRC rate by more than 50% (from 2.0/1000 colonoscopies to 0.8/1000 colonoscopies) (**chapter 7**). From the 11 PCCRCs found after training, 45% was associated with missed lesions, 18% was due to non-adherence to surveillance intervals, 18% due to newly developed CRC, 18% due to inadequate bowel examination and none due to incomplete polyp resection.

Minimal invasive treatment

The implementation of the Dutch BCSP has led to an increase in diagnosis of early (T1) CRC. However, endoscopic diagnosis of T1 CRC is challenging. In the study presented in **chapter 5** we examined how well T1 CRC is recognised in the Dutch BCSP and the outcomes for therapy.

Our data showed that only 20.9% (n=24) of the T1 CRCs were endoscopically diagnosed as malignant. In the subanalysis it was shown that non-pedunculated T1CRCs were more easily recognized than pedunculated T1CRCs. To evaluate the consequences, 91 initially non-recognized T1CRCs and their treatments were considered. It is concluded that incorrect optical diagnosis results in non-curative endoscopic resection, which might lead to unnecessary additional surgical treatment in low-risk cases.

Improvement in the recognition of T1CRCs is urgently needed. Implementation of the validated OPTICAL risk chart in daily practice provides guidance by estimating CRC risk. It should even be considered as a standardized component of the BCSP training and accreditation.

Surveillance

There is an increased risk of colorectal cancer (CRC) if CRC has been diagnosed previously, when a precursor lesion is removed in the past or if there is a familial risk of CRC. Therefore, these patients enter the surveillance program.

The current surveillance program for early detection of CRC in the Netherlands is colonoscopy-based. It is a major burden for the healthcare system while the cost-effectiveness is questionable.

In the MOCCAS (MOlecular stool testing for Colorectal CANcer Surveillance) study, we aimed to assess whether the multitarget stool DNA test (Cologuard®) could be used to preselect patients with advanced neoplasia (AN) for surveillance colonoscopy. Cologuard performance was compared to the faecal immunochemical test (FIT) (OC Sensor and FOB Gold). In **chapter 6** an interim analysis is presented.

The multitarget stool DNA test (mt-sDNA test) has higher sensitivity than FIT for detection of AN in the surveillance population. Applying a low test cut-off to reach 50% positivity rate (which is equal to decreasing the total colonoscopy capacity by half) the sensitivity of the mt-sDNA and FIT increased. In this scenario, the mt-sDNA test missed only 24% of the advanced neoplasia, while FIT missed a higher proportion (40%). Mathematical modelling approaches will be applied to the final

study data in order to determine an optimal stool-based strategy for surveillance, in which costs are also taken into account.

Conclusion

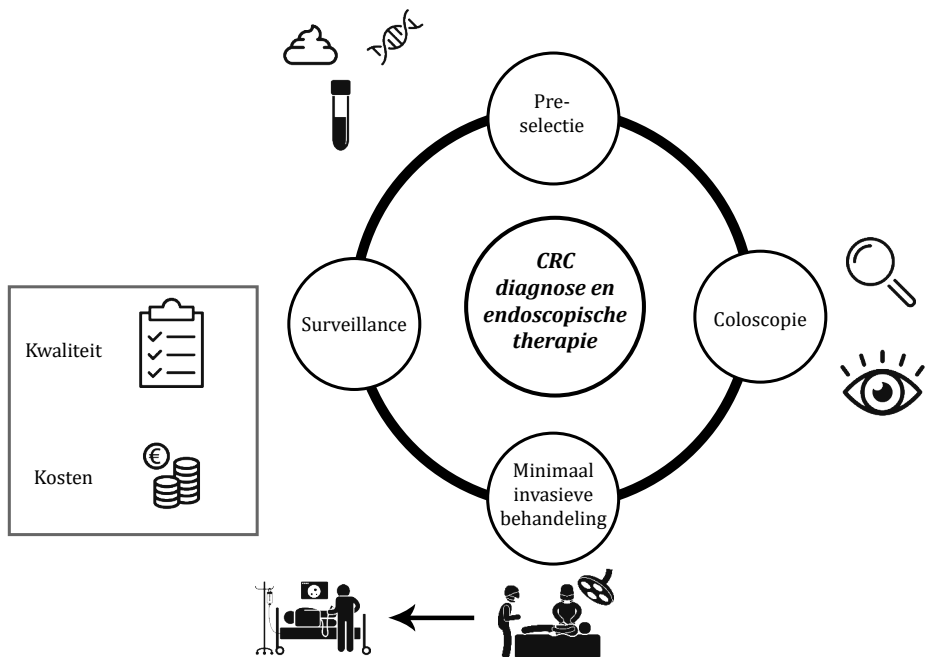
In this thesis several topics are pointed out, with the goal of improving quality and efficacy of colorectal cancer diagnosis and endoscopic therapy. Four steps are identified in this process; pre-selection, colonoscopy, minimal invasive treatment and surveillance. Although a lot of research in this field has been done, it is important that for every step translation towards clinical practice is considered. For each step mentioned above, there is room for improvement, where costs, quality and patient reported outcomes are essential parameters to take into account.

Optimizing quality and efficacy of colorectal cancer diagnosis and endoscopic treatment requires collaboration between different departments (gastroenterologists, radiologists, pathologists and surgeons) and patients. Further research is needed to facilitate the implementation of the changes and improvements mentioned in this thesis in daily practice.

Samenvatting

Wereldwijd, dikke darmkanker is de derde meest voorkomende kanker en draagt substantieel bij aan de ziektelast, gevolgen en beperkingen van kanker (morbiditeit) en de sterfte (mortaliteit) aan kanker. Indien voorloper afwijkingen (ook wel darmpoliepen genoemd) vroegtijdig worden gedetecteerd en behandeld, zal de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van dikke darmkanker significant dalen.

In dit proefschrift lag het accent op het optimaliseren van kwaliteit en effectiviteit van de diagnostiek van dikke darmkanker en van de endoscopische behandeling. Hierbij is dit proces onderverdeeld in vier stappen: pre-selectie, coloscopie, minimaal invasieve behandeling en surveillance (*Figuur 1*).



Figuur 1. Overzicht van de thema's in dit proefschrift

Pre-selectie

In Nederland is in 2014 het landelijk bevolkingsonderzoek naar dikke darmkanker ingevoerd, met als doel de darmkanker sterfte terug te dringen door enerzijds darmkanker in een vroegtijdig stadium op te sporen, en anderzijds door darmkanker te voorkómen door darmpoliepen op te sporen en te verwijderen.

Momenteel wordt het bevolkingsonderzoek darmkanker uitgevoerd door middel van een fecale immunochemische test (FIT), welke bloed (hemoglobine) in de ontlasting opspoort. Na een positieve FIT-test worden deelnemers uitgenodigd voor een kijkonderzoek van de darm (coloscopie). Het bevolkingsonderzoek is stapsgewijs ingevoerd en drukte in de eerste jaren aanzienlijk op de reeds gelimiteerde coloscopie capaciteit. FIT is 68-87% sensitief (het percentage terecht positieve testuitslagen bij 'zieke' mensen) en 96-98% specifiek (het percentage terecht negatieve testuitslagen bij mensen die 'niet ziek' zijn). Voor voorlopers van darmkanker (adenomen en serrated poliepen) ligt deze sensitiviteit een stuk lager (23-40%), terwijl het juist belangrijk is om deze afwijkingen op te sporen.

Om de voorspellende waarden van de FIT test te verbeteren, en daarmee de pre-selectie van patiënten die worden uitgenodigd voor coloscopie te optimaliseren, wordt momenteel veel onderzoek gedaan naar biomarkers. Het toenemend inzicht in de biologische en moleculaire processen van kanker leidt tot het ontwikkelen van nieuwe diagnostische testen.

In dit proefschrift lag de focus specifiek op diagnostische DNA methylerings markers. Het review in **hoofdstuk 2** laat zien dat ondanks het vele onderzoek op dit terrein, de vertaalslag van deze markers vanuit onderzoek-setting naar de klinische praktijk nog ontbreekt. Slechts 0.8% van de onderzochte diagnostische DNA methylerings markers voor darmkanker wordt op dit moment gebruikt in de klinische praktijk.

Het grootste deel van de biomarkers (77%) is onderzocht in weefsel (wat alleen tijdens relatief invasieve procedures verkregen kan worden), terwijl voor een diagnostisch doel juist materiaal nodig is waar gemakkelijk toegang toe is, zoals

ontlasting of bloed. Als we de kwaliteit van de studies die biomarkers onderzoeken in ogenschouw nemen, blijkt de onafhankelijke validatie schaars en slechts 42% van de in diverse lichaamsvloeistoffen onderzochte markers, is meer dan één keer onderzocht. Dit laat zien dat er nog ruimte is voor verbetering in kwaliteit van deze studies en dit toont tevens de kloof tussen wetenschappelijk onderzoek en de toepassing in de klinische praktijk.

Om deze 'research waste' te voorkomen, moet er over klinisch nut, beoogde doel van de biomarkers en onafhankelijke validatie beter worden nagedacht, bij voorkeur voorafgaand aan het opzetten en uitvoeren van studies. Daarnaast zou betere kwaliteit in de rapportage van studies helpen bij het uitvoeren van een meta-analyse (een statistische methode die verschillende studie resultaten combineert om duidelijker en statistisch sterker bewijs te verkrijgen). Dit gezamenlijk kan leiden tot een betere vertaling naar de klinische praktijk.

Coloscopie

Coloscopie speelt een belangrijke rol bij de diagnose en behandeling van (voorlopers van) dikke darmkanker. Coloscopie zorgt voor directe visualisatie van een afwijking (poliep) in de darm en geeft de mogelijkheid om bipten (stukjes weefsel) te nemen en om de poliep te verwijderen.

De toevoegde waarde van beeldoptimalisatie, door middel van (virtuele) chromoendoscopie (CE) – een kleuringstechniek gebruikt voor betere visualisatie van afwijkingen in de darm – werd onderzocht in een hoog-risico populatie van patiënten met Lynch Syndrome (LS). De (voorloper) afwijkingen in deze patiëntengroep bevatten andere karakteristieken (ze zijn niet-gesteeld en kennen een meer proximale locatie); wat de *herkenning* van dit type afwijkingen lastiger maakt. In **hoofdstuk 3** werd de toegevoegde waarde van CE in patiënten met LS onderzocht middels een systematische review. Echter, door de grote verschillen (heterogeniteit) van de studies die zijn meegenomen in dit review, was het niet

mogelijk om duidelijke conclusies te trekken. Voor toekomstig onderzoek, zou een “gerandomiseerde cross-over, back-to-back” studie opzet, de aangewezen opzet zijn om twee technieken te vergelijken, waarbij de patiënt twee keer een coloscopie ondergaat, waardoor hij/zij dient als zijn/haar eigen controle. Indien er een tweede endoscopist het onderzoek uitvoert, die geblindeerd is voor bevindingen tijdens de eerste coloscopie, zal het zogenaamde ‘second look’ effect (het idee dat als men twee keer kijkt, men überhaupt meer ziet) geminimaliseerd worden. Daarnaast wordt training van endoscopisten, specifiek gericht op de herkenning van niet-gesteelde laesies, geadviseerd. Ook is er in de toekomst een veelbelovende rol weggelegd voor ‘kunstmatige intelligentie’ (computer geassisteerde herkenningssystemen). De precieze rol hiervan zal in toekomstig onderzoek moeten worden bepaald.

In **hoofdstuk 4** werden strategieën voor *inschatting/bepaling* van poliepen onderzocht. Optische diagnostiek (het met het oog inschatten van de histologie (=weefselonderzoek)) van kleine (diminutieve, $\leq 5\text{mm}$) poliepen zou mogelijk de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van coloscopie kunnen verhogen. Om deze optisch diagnostiek strategieën uiteindelijk te implementeren in de klinische praktijk, zijn er criteria opgesteld. Deze criteria stellen dat er een $\geq 90\%$ negatief voorspellende waarde (NPV – het aantal personen met een negatieve testuitslag zonder de desbetreffende ziekte) voor een bepaald type afwijking (adenomen) moet zijn, en $\geq 90\%$ overeenstemming tussen het surveillance interval gebaseerd op optische diagnostiek in vergelijking met het surveillance interval gebaseerd op de histologie. Wij hebben dit onderzocht in het huidige Nederlandse darmkanker screening programma.

Voor de ‘resect and discard’ strategie, welke betrekking heeft op adenomen van $\leq 5\text{mm}$ in de gehele darm (waarbij poliepen worden verwijderd en vervolgens niet voor histologische evaluatie ingestuurd worden), werd aan deze criteria voldaan, volgens zowel de Nederlandse, Europese als Amerikaanse richtlijn.

Voor de ‘diagnose and leave’ strategie, waar hyperplastische poliepen in het rectosigmoid niet worden weggehaald, was de NPV 84% (95% betrouwbaarheidsinterval

80-87%). Voor deze strategie werden de hierboven genoemde criteria niet gehaald. Concluderend, de accuraatheid waarmee histologie voorspeld kan worden laat nog te wensen over. In het huidige bevolkingsonderzoek naar darmkanker is er nog ruimte voor verbetering, waaronder endoscopie materialen, extra training en monitoring, gestandaardiseerde classificatiesystemen, de mate van zekerheid van de optische diagnostiek en foto documentatie.

Ook is de kwaliteit van coloscopie van groot belang. Post-colonoscopie dikke darmkankers (PCCRCs – darmkanker ontstaan ondanks dat er een recente, negatieve coloscopie heeft plaatsgevonden) kunnen worden gezien als een cruciale uitkomstmaat voor het meten van kwaliteit van coloscopie. PCCRCs ontstaan door verscheidene oorzaken. Niet-gesteelde darmpoliepen (NP-CRNs) en geserreerde laesies, die kleiner zijn en dus sneller over het hoofd worden gezien bij coloscopie, zijn belangrijke voorlopers van PCCRCs.

Het systematische trainen in herkenning en behandeling van deze NP-CRNs blijkt het aantal PCCRCs met meer dan 50% te verminderen (van 2.0/1000 coloscopieën naar 0.8/1000 coloscopieën) (**hoofdstuk 7**). Van de 11 PCCRCs die gevonden zijn ná de training was 45% geassocieerd met gemiste laesies, 18% vanwege het niet opvolgen van de surveillance-intervallen, 18% door nieuw ontstane dikke darmkanker, 18% door onvoldoende gereinigde darmen en geen van de PCCRCs ontstond door incomplete poliep verwijdering.

Minimaal invasieve behandeling

Met invoering van het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar darmkanker worden er meer vroeg stadium kankers (T1 CRCs) gevonden, echter is de endoscopische diagnose van deze T1 CRCs lastig. In de studie in **hoofdstuk 5** werd onderzocht hoe goed T1 CRCs worden herkend in het huidige bevolkingsonderzoek en wat de invloed hiervan is op de uitkomsten voor behandeling.

Onze data laten zien dat slechts 20.9% (n=24) van de T1CRCs endoscopisch werd gediagnostiseerd als kwaadaardig. In een subanalyse blijkt dat niet-gesteelde T1CRCs gemakkelijker te herkennen zijn dan gesteelde T1CRCs.

Om de gevolgen hiervoor op de behandeling te evalueren, hebben we gekeken naar de 91 niet-herkende T1CRCs en de behandelingen die gedaan zijn. Hieruit kunnen we concluderen dat het niet herkennen van T1CRCs leidt tot niet-curatieve endoscopische resectie, hetgeen kan resulteren in onnodige chirurgie in patiënten met een laag-risico.

Verbetering in de herkenning van T1CRCs is nodig. De risico-tabel ontwikkeld in de OPTICAL-studie kan hierbij helpen, aangezien deze tabel handvaten biedt om het risico op kanker in te schatten. Daarom moet overwogen worden om deze OPTICAL-risicotabel in de dagelijkse praktijk toe te passen, en wellicht zelfs onderdeel te maken van het standaard training- en toelatingsprogramma voor het bevolkingsonderzoek.

Surveillance

Als er in het verleden ooit darmkanker is geconstateerd, wanneer er een (risicovolle) poliep is verwijderd of in geval darmkanker in de familie voorkomt, is er een toegenomen kans dat deze patiënten (opnieuw) darmkanker ontwikkelen, en daarom worden zij opgevolgd via het surveillance programma. Het huidige surveillance programma in Nederland is gebaseerd op coloscopie, om zo darmkanker of voorlopers vroegtijdig op te sporen. Dit is een grote belasting voor het Nederlandse zorgsysteem, terwijl de kosteneffectiviteit hiervan niet bewezen is.

In de MOCCAS studie (MOlecular stool testing for Colorectal CAncer Surveillance), is het doel om te onderzoeken of de multitarget ontlasting DNA (mt-sDNA) test (Cologuard®) gebruikt kan worden om patiënten met gevorderde voorloperafwijkingen op te sporen en te pre-selecteren voor (surveillance) coloscopie. De opbrengst/prestatie van de mt-sDNA test werd vergeleken met verschillende ontlasting testen (FIT OC Sensor en FOB Gold). In **hoofdstuk 6** is een tussentijdse (interim) analyse hierover gepresenteerd. De mt-sDNA test heeft een hogere sensitiviteit dan FIT voor het detecteren van gevorderde voorloperafwijkingen in de surveillance populatie. Indien er een lage test afkapwaarde wordt toegepast, om 50% positieven te behalen (hetgeen overeenkomt met een halvering van de totale coloscopie capaciteit), nam de sensitiviteit van de mt-sDNA test en van de FIT toe.

In dit scenario miste de mt-sDNA test 24% van de gevorderde voorloperafwijkingen, terwijl FIT significant meer miste (40%).

Zodra de studie afgerond is, zullen mathematische modelleringstechnieken worden toegepast, zodat de optimale ontlastingstest-gebaseerde strategie voor surveillance kan worden bepaald, waarbij ook de kosten en baten mee worden genomen.

Conclusie

In dit proefschrift zijn verschillende aspecten belicht en uitgediept, met als doel om de kwaliteit en effectiviteit van de diagnostiek van dikke darmkanker en van de endoscopische behandeling te verbeteren. Hierbij werden vier stappen geïdentificeerd: pre-selectie, coloscopie, minimaal invasieve behandeling en surveillance. Hoewel er veel onderzoek naar al deze stappen wordt gedaan, is het van belang dat bij iedere stap de vertaalslag naar de klinische praktijk wordt gemaakt. Voor iedere stap zoals hierboven beschreven is er ruimte voor verbetering, waarbij kosten, kwaliteit en ook de belasting voor de patiënt belangrijke pijlers zijn.

Daarnaast vergt het optimaliseren van de kwaliteit en effectiviteit van de diagnostiek van dikke darmkanker en van de endoscopische behandeling, een goede samenwerking tussen verschillende specialismen (waaronder MDL-artsen, radiologen, pathologen, chirurgen) en patiënten. Aanvullend onderzoek is nodig om de beoogde aanpassingen wat betreft diagnostiek en behandeling op adequate wijze te implementeren in de dagelijkse praktijk.