

Rectal cancer: steps towards tailored treatment

Citation for published version (APA):

Buijsen, J. (2015). *Rectal cancer: steps towards tailored treatment*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20150701jb>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150701jb](https://doi.org/10.26481/dis.20150701jb)

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.

Chapter 10

Summary



In this thesis three different strategies that can lead to treatment individualization and optimization in rectal cancer are discussed. In the first part, the possible role of PET-CT in radiotherapy treatment planning for rectal tumors is investigated. Accurate tumor delineation is necessary to be able to implement boost techniques with the aim of dose escalation. The second part is devoted to response prediction in rectal cancer. Reliable response prediction is essential to tailor treatment and to give advice to patients about the optimal treatment. In the third part, two early phase clinical trials are presented testing the addition of an Akt inhibitor and an mTOR inhibitor to different neoadjuvant treatments in rectal cancer. The goal of these trials was to enhance tumor response to neo-adjuvant treatment.

Part I: The role of PET-CT in tumor delineation

In chapter 2, the correlation between tumor length measured in the pathology specimen and on different imaging modalities is investigated. Rectal tumors of 26 patients were measured manually on CT, MR and PET-scan. Furthermore an automated tumor length was derived from PET-scan, using the signal-to-background (SBR) method. Measurements based on PET-scan correlated better with tumor length in the surgical specimen than those based on CT or MR and automated PET-measurements performed better than manual measurements. Chapter 3 discusses the results of a delineation study incorporating different imaging modalities. Tumors of 42 rectal cancer patients were delineated by 5 observers 3 times: using only CT and MR, using CT, MR and PET and using all three modalities including an automatic contour based on PET-scan. Tumor volumes delineated using PET information were significantly smaller than volumes determined on CT and MR and the smallest volumes were created using the automatic delineation method. With respect to interobserver variation, a significant increase of the conformity index was observed when PET-information was added to the delineation process, resulting in a mean conformity index of 0.93 using PET auto-contours. The caudal border of the treatment volume can be adapted using PET information.

Part II: Response prediction in rectal cancer treatment

Prediction of pathological complete response (pCR) after chemoradiation (CRT) using sequential PET-imaging is described in chapter 4. Large databases of 4 different institutes were used to build a prediction model. A PET-scan was made before the start of treatment and approximately 8 weeks after the end of chemoradiation. The strongest model for prediction of pCR was based on post-treatment PET-results and included tumor length, post-treatment SUV_{max} and relative change in SUV_{max} , resulting in an area under the ROC curve (AUC) of 0.83 for the validation set.

The value of blood biomarkers for response prediction after CRT was studied in chapter 5. Blood samples of 276 patients treated with CRT for locally advanced rectal cancer were analyzed for 9 serum biomarkers. The choice of these biomarkers was based on a pre-defined hypothesis. CEA turned out to be predictive for pCR, while CEA and interleukin-8 (IL-8) predicted a good response (ypT0-2N0). The addition of biomarker information to an existing prediction model based on clinical data and PET-information led to an increase of the performance of these models, indicating that blood biomarkers have added value.

In chapter 6, the existing literature on biochemical and molecular biological factors and their role in decisions in the treatment of rectal cancer is reviewed. Until now, the value of this type of predictive factors turns out to be limited. Genetic biomarkers showing a predictive value for response to chemoradiation still need external validation and prospective evaluation in larger patient groups.

Part III: Combined treatment in rectal cancer

Nelfinavir, an inhibitor of the PI3K/Akt pathway, is a potential radiosensitizing drug. Its incorporation in a neoadjuvant chemoradiation schedule with capecitabine for rectal cancer treatment is tested in chapter 7. Although the combination treatment was feasible, a high incidence of grade 3 toxicities was observed. Diarrhea and transaminase elevation were the most frequently occurring side effects, indicating possible overlapping toxicities between

capecitabine and nelfinavir. The recommended dose for a phase II trial was 750 mg BID, the lowest dose level tested in this trial.

The inhibition of mTOR, another possible attractive target to increase radiosensitivity, is tested in chapter 8. Rapamycin, an mTOR inhibitor, was added to 5x5 Gy pre-operative radiotherapy in a phase I/II trial. The combination turned out to be well tolerated, although a high number of postoperative complications was observed if the surgical resection was performed immediately after the end of radiotherapy and rapamycin. The primary endpoint, a decrease in tumor perfusion, was not reached. However, changes in metabolic activity reflected by changes in FDG-uptake on PET-scan, confirm the biological activity of rapamycin in rectal cancer.

In dit proefschrift worden drie verschillende strategieën besproken die kunnen leiden tot de individualisering en optimalisering van de behandeling van het rectumcarcinoom. In deel I wordt de mogelijke rol van PET-CT in de radiotherapie planning voor rectumtumoren onderzocht. Om boost technieken te kunnen invoeren met het oog op dosis escalatie, is een betrouwbare intekening van de tumor onmisbaar. Deel II is gewijd aan respons predictie voor endeldarmkanker. Betrouwbare respons predictie is essentieel om behandeling op maat te kunnen bieden en om patiënten advies te kunnen geven over de optimale behandeling. In deel III worden twee klinische trials besproken die het toevoegen van een Akt-remmer en een mTOR-remmer aan twee verschillende neo-adjuvante behandelingen voor rectumcarcinoom onderzoeken. Het doel van deze behandelingen was het versterken van de respons van de tumoren op de neo-adjuvante behandeling.

Deel I: De rol van PET-CT bij tumor delineatie

In hoofdstuk 2 wordt de correlatie tussen tumorlengte gemeten in het pathologie preparaat en op de verschillende beeldvormingsmodaliteiten onderzocht. Rectumtumoren van 26 patiënten werden handmatig gemeten op CT, MRI en PET-scan. Verder werd een automatisch gemeten tumorlengte verkregen door het creëren van een automatische contour op de PET-scan met behulp van de source-to-background ratio (SBR) methode. Metingen gedaan op de PET-scan correleerden beter met de tumor lengte in het chirurgisch preparaat dan metingen op CT of MRI en de geautomatiseerde PET-metingen waren beter dan de handmatige metingen.

Hoofdstuk 3 behandelt de resultaten van een intekenstudie waarin verschillende beeldvormingsmodaliteiten worden gebruikt. Tumoren van 42 rectumcarcinoom patiënten werden 3 maal ingetekend door 5 verschillende observatoren: de eerste keer gebruik makend van CT en MRI, de tweede keer van CT, MRI en PET en de derde keer alle modaliteiten inclusief een automatisch gegenereerde contour gebaseerd op de PET-scan. De tumor volumes die werden ingetekend op basis van de PET-scan waren significant kleiner dan de

volumes bepaald op grond van CT en MRI en de kleinste volumes werden verkregen met de automatische delineatie methode. Met betrekking tot de interobserver variatie werd een significante toename van de conformity index gezien als PET-informatie werd betrokken in het intekenproces, resulterend in een gemiddelde conformity index van 0,93 bij gebruik van automatische PET-contouren. De caudale begrenzing van het behandelvolume blijkt op grond van PET-informatie aangepast te kunnen worden.

Deel II: Response predictie voor de behandeling van rectumcarcinoom

In hoofdstuk 4 wordt de predictie van pathologisch complete respons (pCR) na chemoradiatie (CRT) met behulp van herhaalde PET-scans beschreven. Grote databases van 4 verschillende instituten werden gebruikt om een predictiemodel te bouwen. Voor de start van de behandeling en ongeveer 8 weken na het einde van de chemoradiatie werd een PET-scan gemaakt. Het sterkste predictiemodel voor pCR was gebaseerd op PET resultaten van na de behandeling en omvatte tumor lengte, de SUV_{max} na de behandeling en de relatieve verandering in SUV_{max} . Dit model resulteerde in een AUC van 0.83 voor de validatie set.

De waarde van bloed biomarkers voor respons predictie na CRT werd bestudeerd in hoofdstuk 5. Bloedmonsters van 276 patiënten behandeld met CRT voor lokaal uitgebreid rectumcarcinoom werden onderzocht op 9 serum biomarkers. De keuze voor de ze biomarkers was gebaseerd op een vooraf bepaalde hypothese. CEA bleek voorspellend te zijn voor pCR, terwijl CEA en interleukine-8 een goede respons (ypT0-2N0) konden voorspellen. De toevoeging van biomarker informatie aan een bestaand predictiemodel gebaseerd op klinische gegevens en PET-informatie leidde tot een sterkere predictie van deze modellen, hetgeen aantoont dat bloed biomarkers toegevoegde waarde heeft.

In hoofdstuk 6 wordt de literatuur over biochemische en moleculaire biologische factoren en hun rol in behandelbeslissingen voor het

rectumcarcinoom besproken. Tot op heden blijkt de rol van dit type predictieve factoren beperkt te zijn. Genetische biomarkers die predictieve waarde voor de respons op chemoradiatie moeten nog extern gevalideerd en prospectief onderzocht worden in grotere groepen patiënten.

Deel III: Combinatiebehandeling voor het rectumcarcinoom

Nelfinavir, een remmer van de PI3K/Akt signaleringsroute, kan mogelijk de stralingsgevoeligheid van tumoren doen toenemen. In hoofdstuk 7 wordt de toevoeging van nelfinavir aan een neo-adjuvant chemoradiatie schema met capecitabine onderzocht. Hoewel de behandelcombinatie klinisch uitvoerbaar bleek te zijn, werd wel een hoge incidentie van graad 3 toxiciteit gezien. Diarree en transaminase stijgingen waren de meest frequent optredende bijwerkingen, duidend op mogelijke overlap van toxiciteit veroorzaakt door capecitabine en nelfinavir. De aanbevolen dosis voor een fase II trial was tweemaal daags 750 mg, het laagste dosisniveau dat werd onderzocht in deze trial.

De remming van mTOR, een ander mogelijk aantrekkelijk doelwit om de stralingsgevoeligheid verhogen, wordt beschreven in hoofdstuk 8. Rapamycin, een mTOR inhibitor, werd toegevoegd aan 5x5 Gy pre-operatieve radiotherapie in een fase I/II studie. De combinatie bleek goed verdragen te worden, hoewel er relatief veel postoperatieve complicaties werden gezien als de resectie direct na beëindiging van de radiotherapie met rapamycin werd uitgevoerd. Het primaire eindpunt, een afname in tumorperfusie, werd niet gehaald. Veranderingen in metabole activiteit, af te lezen uit verandering in FDG-opname op de PET-scan, bevestigen een biologische activiteit van rapamycin bij het rectumcarcinoom.

