



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improving colorectal cancer care: treatment and outcomes of patients with colorectal cancer

Breugom, A.J.

Citation

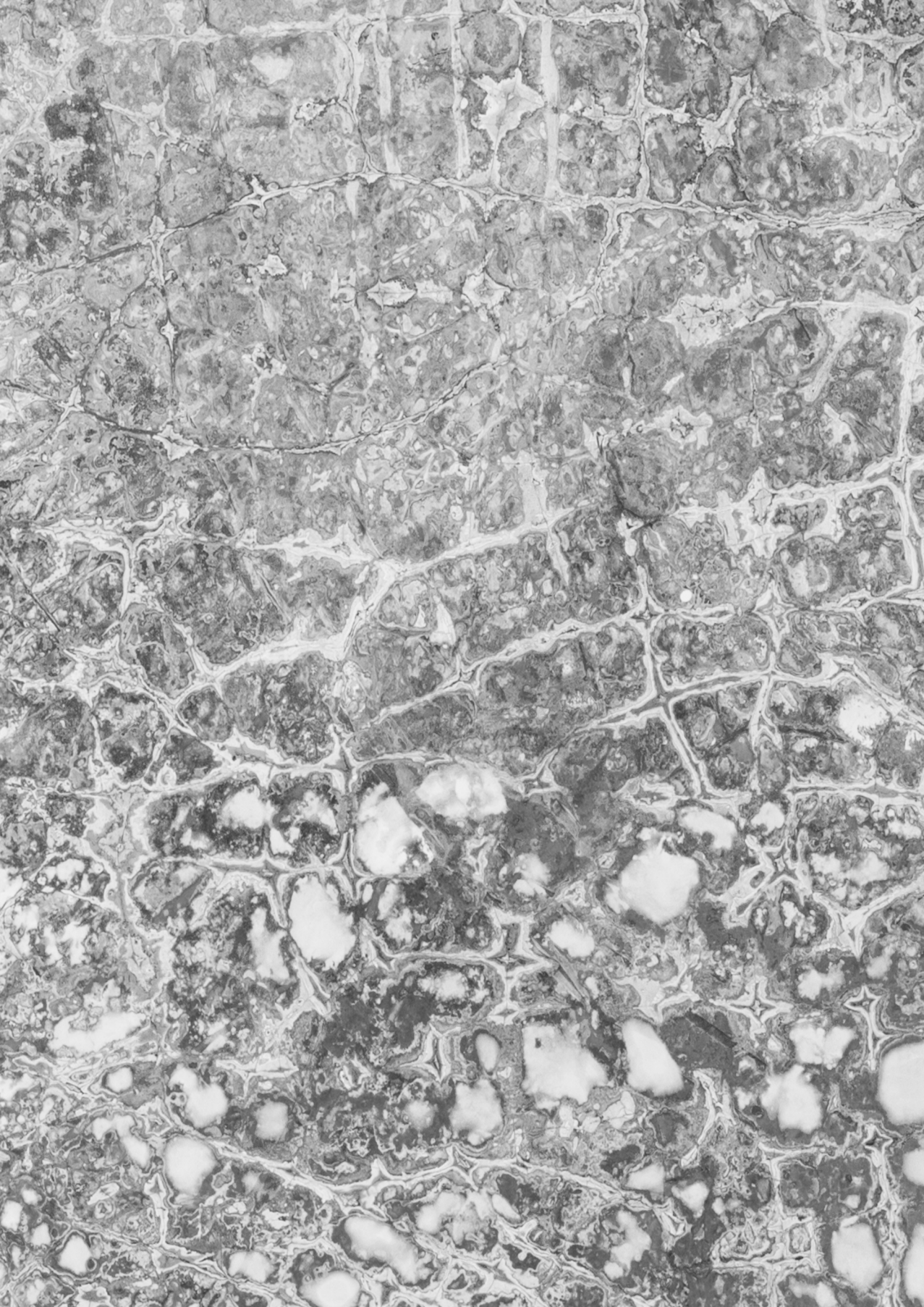
Breugom, A. J. (2021, December 8). *Improving colorectal cancer care: treatment and outcomes of patients with colorectal cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3245764>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3245764>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).





APPENDICES

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Algemeen

Overleving van patiënten met colorectaal carcinoom is de afgelopen decennia aanzienlijk verbeterd als gevolg van ontwikkelingen in screening, stadiëring, behandeling en follow-up.¹⁻⁵ Van alle patiënten met colorectaal carcinoom ontwikkelt uiteindelijk echter ongeveer 20% metastasen en 20% van de patiënten blijkt gemetastaseerde ziekte te hebben ten tijde van diagnose.^{6,7} Eerdere studies hebben een verbetering van oncologische uitkomsten aangetoond van bijvoorbeeld totale mesorectale excisie (TME) en preoperatieve (chemo)radiotherapie bij rectumcarcinoom en adjuvante chemotherapie bij stadium III coloncarcinoom.^{3,4,8-10} Aan de andere kant staat de effectiviteit van andere behandelmodaliteiten, zoals adjuvante chemotherapie bij rectumcarcinoom en stadium II coloncarcinoom en chirurgie van de primaire tumor bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom in de asymptomatische fase met permanent irresectabele metastasen, ter discussie. Daarnaast brengen (chemo)radiotherapie en chirurgie aanzienlijke morbiditeit met zich mee, zowel op de korte als de lange termijn. Het verder definiëren van optimale behandelstrategieën is daarom van belang. Dit proefschrift had tot doel het bewijs voor behandelingen voor colorectaal carcinoom die momenteel onderwerp van discussie zijn, te vergroten. Hiervoor werd gebruikt gemaakt van zowel data van gerandomiseerde studies, als data van kankerregistraties.

Deel I van dit proefschrift focust zich op behandeling, bijkomende complicaties en uitkomsten van patiënten met stadium I-III colorectaal carcinoom.

In deel II van dit proefschrift worden behandelstrategieën en overleving tussen verschillende Europese landen vergeleken voor patiënten met stadium II colon carcinoom, stadium I-III rectum carcinoom en asymptomatisch gemetastaseerd colorectaal carcinoom met irresectabele metastasen.

DEEL I: EVALUATIE VAN BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET STADIUM I-III COLORECTAAL CARCINOOM

Perioperatieve zorg

Dertig dagen mortaliteit is een geaccepteerde uitkomstmaat om voor- en nadelen van chirurgische behandeling in kaart te brengen. De dertig dagen mortaliteit blijkt echter een onderschatting te zijn van het risico op overlijden binnen een jaar na operatie. Risicofactoren voor oversterfte in het eerste jaar na operatie zijn comorbiditeit, stadium III tumoren, spoedoperaties en postoperatieve complicaties.¹¹ Behalve het negatieve effect van complicaties op de korte termijn, is in eerder onderzoek de suggestie gewekt dat ernstige postoperatieve complicaties ook een negatief effect kunnen

hebben op de overleving op lange termijn.¹² Een andere interessante bevinding is dat leeftijdsgerelateerde verschillen in kankerspecifieke overleving vooral het gevolg zijn van verschillen in sterfte in het eerste jaar na operatie; patiënten ≥ 75 jaar die het eerste jaar na operatie overleefden, bleken dezelfde kankerspecifieke overleving te hebben als jongere patiënten.¹³

In **Hoofdstuk 2** werden de meest voorkomende postoperatieve complicaties voor stadium I-III coloncarcinoom in kaart gebracht en werd de associatie tussen complicaties en overleving en recidieven onderzocht. Totaal kreeg meer dan 40% van de patiënten één of meerdere complicaties. Patiënten met postoperatieve complicaties bleken een slechtere eenjaars- en vijfjaarsoverleving te hebben, ook vijf jaar na het overleven van het eerste postoperatieve jaar. De meest voorkomende complicaties waren het optreden van ileus, naadlekkage, pneumonie, overmatig bloedverlies, elektrolytstoornissen, hartritmestoornissen, delier, abces, urineweginfecties en (abdominale) sepsis. Naadlekkage, overmatig bloedverlies, (abdominale) sepsis, delier en het ontwikkelen van een abces waren geassocieerd met een slechtere lange termijn overleving en het vaker optreden van recidieven. Deze studie toont aan dat complicaties niet alleen een effect hebben op de overleving op de korte termijn, maar ook op de lange termijn. Focussen op het verminderen van complicaties kan uiteindelijk leiden tot betere oncologische uitkomsten.

Het analyseren van tijdtrends van oncologische uitkomsten kan onder andere inzicht geven in de relatie tussen kankersterfte en veranderingen in blootstelling aan risicofactoren of tussen kankersterfte en veranderingen in oncologische zorg. In **Hoofdstuk 3** werden tijdtrends in dertig dagen mortaliteit en eenjaarsmortaliteit onderzocht voor patiënten met stadium I-III colorectaal carcinoom. Hierbij werd een afname in dertig dagen mortaliteit en eenjaarsmortaliteit gevonden bij patiënten met stadium I-III coloncarcinoom, alhoewel de absolute afname klein was. Oudere patiënten met colorectaal carcinoom hebben nog steeds een hoge postoperatieve mortaliteit. Dit suggereert dat de aandacht uit zou moeten gaan naar oudere patiënten met colorectaal carcinoom om de juiste patiënten voor de juiste behandeling te selecteren en hiermee de oncologische uitkomsten te kunnen verbeteren.

Adjuvante chemotherapie voor patiënten met rectumcarcinoom

Het doel van adjuvante chemotherapie is om het optreden van metastasen te voorkomen. Het gebruik van adjuvante chemotherapie na preoperatieve (chemo)radiotherapie en totale mesorectale excisie bij patiënten met rectumcarcinoom wordt echter uitgebreid bediscussieerd gezien gebrek aan bewijs. Dit is tevens terug te zien in uiteenlopende aanbevelingen in verschillende behandelrichtlijnen.

Het advies om adjuvante chemotherapie toe te dienen aan patiënten met stadium II of III rectumcarcinoom is lange tijd gebaseerd geweest op resultaten van studies naar adjuvante chemotherapie bij coloncarcinoom en op resultaten van studies die een voordeel van adjuvante chemotherapie na chirurgie voor rectumcarcinoom lieten zien voordat gestandaardiseerde chirurgie werd geïntroduceerd en zonder preoperatieve (chemo)radiotherapie.^{10,14}

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van de PROCTOR-SCRIPT studie, een gerandomiseerde studie waarin, bij patiënten met (y)pTNM stadium II of III rectumcarcinoom, adjuvante chemotherapie met 5-FU/LV of capecitabine na (chemo)radiatie en totale mesorectale excisie vergeleken werd met observatie. Na bijna dertien jaar werd de studie gesloten zonder de beoogde inclusie te behalen. In deze studie hebben we geen significant effect van adjuvante chemotherapie kunnen aantonen ten aanzien van algehele overleving, ziektevrije overleving en recidieven, alhoewel het gebrek aan statistische power er voor zou kunnen hebben gezorgd dat kleine verschillen niet konden worden aangetoond. Drie andere studies, de I-CNR-RT studie, de EORTC 22921 studie en de CHRONICLE studie hebben eveneens het effect van adjuvante chemotherapie ten opzichte van observatie onderzocht na preoperatieve (chemo)radiotherapie en chirurgie en geen effect van adjuvante chemotherapie aangetoond.¹⁵⁻¹⁷ Aan de andere kant heeft de QUASAR studie wel een klein overlevingsvoordeel voor adjuvante chemotherapie laten zien voor patiënten met rectumcarcinoom, echter slechts 21% van deze patiënten had preoperatieve radiotherapie ondergaan.¹⁸

Gezien geen van deze individuele studies een eind aan de discussie over de rol van adjuvante chemotherapie heeft gemaakt, werd in **Hoofdstuk 5** een individuele patiënt data meta-analyse verricht om de effectiviteit van fluorouracil-gebaseerde adjuvante chemotherapie na preoperatieve (chemo)radiatie en chirurgie te onderzoeken. Hiervoor kon data van de PROCTOR-SCRIPT studie, de I-CNR-RT studie, de EORTC 22921 studie en de CHRONICLE studie worden verkregen. Bij patiënten met een (y)pTNM stadium II of III rectumcarcinoom, met een R0 resectie en een tumor niet verder dan 15cm vanaf de anus, werd geen verschil in algehele overleving, ziektevrije overleving en metastasen gevonden tussen patiënten die adjuvante chemotherapie kregen vergeleken met observatie. Ook al hebben alle individuele studies die werden geïnccludeerd in deze meta-analyse beperkingen, geeft deze meta-analyse op dit moment het best mogelijke bewijs waarin adjuvante chemotherapie met observatie werd vergeleken na preoperatieve (chemo)radiotherapie voor patiënten met rectumcarcinoom en is er op basis hiervan geen indicatie voor het gebruik van adjuvante chemotherapie na preoperatieve (chemo)radiotherapie en chirurgie.

Een eenduidige definitie van het rectum is belangrijk voor het onderscheiden en daarmee

optimaal behandelen van een hoog rectumcarcinoom versus een laag sigmoïdcarcinoom. Er bestaan echter verschillende definities in studies en richtlijnen om het rectum van het sigmoïd te onderscheiden. De meest gebruikte pragmatische definitie van het rectum is een tumor ≤ 15 cm vanaf de anus. In de meta-analyse in **Hoofdstuk 5** hebben we een subgroep analyse verricht naar het effect van adjuvante chemotherapie gestratificeerd naar afstand van de tumor vanaf de anus. Hierbij kwam naar voren dat patiënten met tumoren op 10-15cm vanaf de anus een betere ziektevrije overleving en minder frequent metastasen hadden. Gezien er geen significante interactie was tussen afstand vanaf de anus en behandelgroep zijn deze resultaten echter niet definitief. Desalniettemin roepen deze resultaten de vraag op of tumoren op 10-15cm vanaf de anus beschouwd zouden moeten worden als coloncarcinomen.

Het volbrengen van alle geplande kuren adjuvante chemotherapie is suboptimaal na preoperatieve (chemo)radiotherapie en chirurgie. In de EORTC 22921 studie betrof dit 43% van de patiënten, in de CHRONICLE studie was dit 48% en 55% van de patiënten in de I-CNR-RT studie had drie tot zes kuren chemotherapie afgerond.¹⁵⁻¹⁷ In de PROCTOR-SCRIPT studie was dit 73.6%. Een mogelijke verklaring voor dit hogere percentage is dat patiënten in de PROCTOR-SCRIPT postoperatief werden gerandomiseerd en in de CHRONICLE studie, waar patiënten wel ook postoperatief werden gerandomiseerd, kregen patiënten combinatiechemotherapie en geen 5-FU monotherapie.

Concluderend is er op basis van de resultaten die in dit proefschrift zijn getoond geen bewijs voor het toedienen van adjuvante chemotherapie na preoperatieve (chemo) radiotherapie en chirurgie bij patiënten met stadium II en III rectumcarcinoom. De suggestie is gewekt dat patiënten met een tumor 10-15cm vanaf de anus mogelijk wel baat hebben van chemotherapie, echter deze resultaten zijn niet conclusief.

DEEL II: INTERNATIONAAL VERGELIJKENDE STUDIES NAAR BEHANDELING EN UITKOMSTEN BIJ PATIËNTEN MET COLORECTAAL CARCINOOM

Populatie-gebaseerde observationele studies

'Evidence-based medicine' is het gebruikmaken van de best beschikbare onderzoeken als hulp bij klinische besluitvorming en heeft tot doel om het klinisch oordeel aan te vullen. Gerandomiseerde klinische studies worden gezien als de gouden standaard om het effect van oncologische behandeling te evalueren. Gerandomiseerde studies hebben echter strikte inclusie- en exclusiecriteria en zijn daarom lastig te extrapoleren naar de gehele populatie.¹⁹ Aan de andere kant is het vergelijken van behandelingen in observationele studies discutabel, gezien de geobserveerde uitkomsten ook het effect kunnen zijn van verschillen tussen patiënten in de beide behandelgroepen. Daarnaast kan sprake zijn van residuele confounding.²⁰

Er zijn verschillende situaties denkbaar waarin gerandomiseerde studies niet mogelijk zijn. Daarom worden er pogingen gedaan om met behulp van observationele data uitspraken te kunnen doen over behandel-effectiviteit. Een middel dat hiervoor gebruikt kan worden is instrumentele variabele analyse, waarbij een instrumentele variabele is gedefinieerd als een factor die gerelateerd is aan behandeling, maar niet aan de studie-uitkomsten.^{21,22}

In **Hoofdstuk 6** werd het EURECCA (European Registration of Cancer Care) project beschreven. EURECCA is een 'quality assurance' project met als doel een multidisciplinaire Europese registratie te creëren met daarin patiënt-, tumor-, en behandelkarakteristieken in relatie tot oncologische uitkomsten om de kwaliteit van oncologische zorg te verbeteren en variatie in uitkomsten te verminderen. Ondanks dat verschillende aspecten van oncologische zorg uitgebreid onderzocht zijn en de effectiviteit van bepaalde behandelingen bewezen is, is er nog steeds aanzienlijke variatie in uitkomsten tussen Europese landen waar niet een eenduidige verklaring voor is.¹

Om inzicht te krijgen in behandelstrategieën en uitkomsten tussen Europese landen bij patiënten met stadium II coloncarcinoom, stadium I-III rectumcarcinoom en gemetastaseerd colorectaal carcinoom met irresectabele metastasen (**Hoofdstuk 7, 8, 9**), hebben we binnen het EURECCA project data verzameld van nationale, populatie-gebaseerde kankerregistraties. Momenteel zijn er meer dan twintig Europese landen met een nationale kankerregistratie waarbij de gehele populatie wordt gedekt. Andere Europese landen hebben geen complete dekking, of hebben geen nationale kankerregistratie. Totaal dekken kankerregistraties in Europa ongeveer 60% van de oncologische populatie, waarbij dit over de jaren heen wel toegenomen is.²³

Verschiedende overeenkomstige variabelen werden verzameld vanuit de nationale kankerregistraties, wat resulteerde in waardevolle inzichten in behandelstrategieën en uitkomsten. Er zijn echter ook uitdagingen als het om het vergelijken van data tussen Europese landen gaat. Als gevolg van privacy wetgeving is het voor sommige landen onmogelijk een nationale kankerregistratie op te zetten, of is het niet toegestaan om data te delen voor een project zoals EURECCA. Daarnaast verzamelen niet alle kankerregistraties dezelfde gegevens en verzamelen deze niet op exact dezelfde manier. Ook kunnen verschillen in toegang tot de gezondheidszorg en verschillen in gezondheidszorgsystemen het vergelijken van data bemoeilijken.

Adjuvante chemotherapie voor patiënten met stadium II coloncarcinoom

Gezien eerdere studies geen verbetering in algehele overleving, maar alleen in ziektevrije overleving hebben aangetoond, blijft er discussie bestaan over het effect van adjuvante chemotherapie bij stadium II coloncarcinoom.

Clinicopathologische karakteristieken die zijn geassocieerd met een slechtere prognose bij patiënten met stadium II coloncarcinoom zijn een pT4 stadium, slecht gedifferentieerde tumoren, lymfovasculaire of perineurale invasie, obstructie of perforatie, inadequate hoeveelheid lymfklieren verkregen bij operatie (<12) en een hoog carcino-embryonaal antigen (CEA).²⁴ Volgens de Europese ESMO richtlijn wordt geadviseerd om adjuvante chemotherapie te overwegen bij patiënten met de aanwezigheid van ten minste één van bovengenoemde risicofactoren.²⁵

Binnen het EURECCA project hebben we data van zeven Europese landen kunnen verkrijgen om het gebruik van adjuvante chemotherapie en de relatieve overleving te vergelijken. De resultaten van dit internationaal vergelijk worden beschreven in **Hoofdstuk 7**.

In deze studie observeerden we grote verschillen in het gebruik van adjuvante chemotherapie tussen de verschillende Europese landen. Het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg varieerde van 4.7% in Nederland tot 25.1% in België bij patiënten met stadium IIA coloncarcinoom en van 22.4% tot 49.4% bij patiënten met stadium IIB coloncarcinoom. Ondanks dat er grote variatie bestond in het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg toegediend, vonden we geen duidelijk patroon tussen het percentage adjuvante chemotherapie en gecorrigeerde relatieve overleving. Wel werd een betere gecorrigeerde overleving gezien in Zweden en België vergeleken met Nederland. Ook werd een betere overleving gezien in Ierland vergeleken met Nederland in patiënten met stadium IIA coloncarcinoom.

Het is een interessante bevinding dat het percentage patiënten dat behandeld wordt met adjuvante chemotherapie zoveel verschilt binnen Europa, met het grootste verschil tussen Nederland en België. Alhoewel verschillende factoren die geassocieerd zijn met een slechtere prognose zijn geïdentificeerd en adjuvante chemotherapie alleen gegeven wordt aan hoog-risico groepen, is er geen internationale consensus over de exacte definitie van hoog-risico stadium II coloncarcinoom. In de MOSAIC studie bijvoorbeeld, wordt hoog-risico stadium II coloncarcinoom gedefinieerd als de aanwezigheid van ten minste één van de volgende criteria: pT4 stadium, perforatie, of minder dan tien onderzochte lymfklieren.²⁶ Het zou interessant geweest zijn als we in de huidige studie informatie zouden hebben over andere van deze risicofactoren dan alleen stadium IIA/IIB om te achterhalen waarin de verschillen zitten in het gebruik van adjuvante chemotherapie tussen Europese landen. Daarnaast is bekend dat patiënten met stadium II coloncarcinoom en microsatelliet instabiliteit geen baat hebben bij adjuvante chemotherapie.²⁷ Echter, informatie over microsatelliet instabiliteit is niet beschikbaar in de kankerregistraties. Patiëntkarakteristieken zoals comorbiditeit en fysiek functioneren zouden ook bij kunnen dragen in het geven van inzicht waarom deze verschillen bestaan.

Adjuvante chemotherapie voor patiënten met coloncarcinoom bestaat standaard uit fluoropyrimidine (oraal capecitabine of infusie van 5-FU/LV) gecombineerd met oxaliplatin. Indien er een contra-indicatie voor oxaliplatin bestaat kan fluoropyrimidine monotherapie worden overwogen.²⁸⁻³⁰ Resultaten van de MOSAIC studie toonden slechts een kleine, niet-significante verbetering van 3.7% in algehele overleving en een niet-significante verbetering van 5.7% in ziektevrije overleving voor combinatiechemotherapie vergeleken met fluoropyrimidine monotherapie bij patiënten met hoog-risico stadium II coloncarcinoom.²⁶ Bovendien is de optimale duur van de chemotherapie niet compleet duidelijk, alhoewel drie maanden adjuvante chemotherapie non-inferieur lijkt ten opzichte van zes maanden.³¹

Het huidige internationaal vergelijk waarin adjuvante chemotherapie en relatieve overleving bij patiënten met stadium II coloncarcinoom werd onderzocht, laat grote variatie zien tussen Europese landen in het gebruik van adjuvante chemotherapie. Echter werd geen duidelijk patroon aangetoond tussen het percentage adjuvante chemotherapie en relatieve overleving. Dit ondersteunt de gedachte dat er geen indicatie is voor het standaard toedienen van adjuvante chemotherapie. Het verder definiëren van selectiecriteria voor adjuvante chemotherapie kan uiteindelijk leiden tot optimale behandeling voor subgroepen van patiënten met stadium II coloncarcinoom. Het registreren van gedetailleerde informatie in kankerregistraties over patiënt- en tumorkarakteristieken, alsook over behandeling, zou van nut zijn om inzicht te verkrijgen in of bepaalde subgroepen patiënten wel baat hebben bij adjuvante chemotherapie.

Behandelstrategieën voor patiënten met stadium I-III rectumcarcinoom

Richtlijnen ten aanzien van preoperatieve en postoperatieve behandeling voor patiënten met stadium I-III rectumcarcinoom verschillen tussen landen. Uit eerdere studies is duidelijk naar voren gekomen dat preoperatieve radiotherapie gevolgd door totale mesorectale excisie effectief is in het verminderen van lokale recidieven en dat er een voordeel is in kankerspecifieke overleving ten opzichte van alleen totale mesorectale excisie.⁴ Daarnaast kan bij patiënten met een 'locally advanced' rectumcarcinoom preoperatieve chemoradiatie tot tumorvrije circumferentiële resectiemarges leiden en kan een complete pathologische respons (pCR) bereikt worden in bijna 30% van de patiënten met een cT2 tumor en in meer dan 15% van patiënten met een cT3 tumor.³² Echter moeten de voordelen van preoperatieve (chemo)radiotherapie afgewogen worden tegen de morbiditeit die hiermee geassocieerd is, zoals fecale incontinentie, blaasdysfunctie, en seksuele disfunctie.^{33,34} Het is daarom een uitdaging om zowel onderbehandeling als overbehandeling te vermijden. Zoals reeds eerder beschreven is adjuvante chemotherapie na preoperatieve (chemo)radiotherapie en chirurgie onderwerp van discussie.

In **Hoofdstuk 8** hebben we een internationaal vergelijk uitgevoerd waarin oncologische behandelstrategieën en relatieve overleving van patiënten met (y)pTNM stadium I-III rectumcarcinoom werden vergeleken. Nationale, populatie-gebaseerde data van zeven Europese landen en data van een ziekenhuis van één Europees land werden verkregen. Er bleken grote verschillen te bestaan in zowel preoperatieve als postoperatieve behandelstrategieën voor patiënten met stadium I-III rectumcarcinoom tussen buurlanden. Er werd meer preoperatieve radiotherapie en minder preoperatieve chemoradiatie gegeven in Nederland vergeleken met België, in Zweden vergeleken met Denemarken en in Engeland vergeleken met Ierland. Data vanuit één ziekenhuis in Litouwen toonde dat meer dan 80% van de patiënten geen preoperatieve behandeling had ondergaan. Patiënten uit België vergeleken met Nederland, uit Denemarken vergeleken met Zweden en uit Engeland vergeleken met Ierland kregen vaker adjuvante chemotherapie. In Spanje kreeg meer dan de helft van de patiënten preoperatieve chemoradiatie en ongeveer 60% adjuvante chemotherapie. Bij het vergelijken van bijvoorbeeld Nederland en België kreeg 9.6% van de patiënten in Nederland adjuvante chemotherapie, terwijl dit 39.1% van de patiënten in België betrof waar adjuvante chemotherapie wordt geadviseerd in patiënten zonder preoperatieve (chemo) radiotherapie en geadviseerd wordt te overwegen in patiënten met stadium II of III na preoperatieve (chemo)radiotherapie. Naast het feit dat er grote variatie is in adjuvante chemotherapie tussen deze twee buurlanden, is het een interessante bevinding dat nog steeds bijna tien procent van de patiënten in Nederland niet volgens de aanbevelingen uit de richtlijn worden behandeld.

Alhoewel we grote verschillen in preoperatieve en postoperatieve behandelstrategieën hebben geobserveerd, vonden we geen verschillen in relatieve overleving tussen buurlanden.

Informatie over klinisch TNM stadium zou in deze studie zeer nuttig zijn geweest. Helaas was deze informatie niet beschikbaar of miste deze informatie in een grote hoeveelheid patiënten. Als gevolg hiervan konden de analyses niet per stadium worden uitgevoerd, aangezien verschillen in preoperatieve behandeling zou leiden tot onvergelykbare data als de analyses per (y)pTNM stadium zouden worden geanalyseerd. Daarnaast kunnen er verschillen in dataregistratie zijn, er kan nog steeds sprake zijn van residuele confounding en data over behandeling was geregistreerd als onbekend in Engeland als een patiënt chirurgie had gehad en er geen registratie was van het krijgen van preoperatieve dan wel postoperatieve behandeling. Andere details over behandeling en bijvoorbeeld comorbiditeit waren ook niet beschikbaar.

Deze studie geeft inzicht in de enorme variatie in preoperatieve en postoperatieve oncologische behandelstrategieën. Echter hebben we geen duidelijke relatie tussen

preoperatieve en postoperatieve behandelstrategieën en gecorrigeerde relatieve overleving aangetoond.

Behandelstrategieën voor patiënten met asymptomatisch gemetastaseerd colorectaal carcinoom met irresectabele metastasen

De afgelopen jaren is de overleving van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met irresectabele metastasen aanzienlijk verbeterd met fluoropyrimidine chemotherapie gecombineerd met oxaliplatin of irinotecan vaak gecombineerd met bevacizumab, of EGFR remmers (cetuximab or panitumumab).³⁵⁻⁴⁰ Daarnaast bestaat er geen discussie dat patiënten met obstructie, perforatie of ernstige bloeding van de primaire tumor een spoedoperatie zullen moeten ondergaan. Er is echter wel discussie gaande over het nut van chirurgie van de primaire tumor in patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met irresectabele metastasen en een asymptomatische primaire tumor.⁴¹ Verschillende gerandomiseerde studies hebben niet de beoogde inclusie weten te halen en zijn vroegtijdig gesloten, terwijl resultaten van enkele andere gerandomiseerde studies nog op zich laten wachten.⁴²⁻⁴⁶ In de tussentijd zijn er pogingen gedaan om het effect van chirurgie van de primaire tumor bij patiënten met asymptomatisch gemetastaseerd colorectaal carcinoom te onderzoeken met behulp van observationele data. Retrospectieve studies hebben een overlevingsvoordeel laten zien voor resectie van de primaire tumor, echter kan in deze studies goed sprake zijn van 'confounding by indication' gezien de behandeling, operatie van de primaire tumor, niet is gerandomiseerd. Patiënten die geen chirurgie ondergingen blijken vaker uitgebreidere metastasering te hebben, een slechtere performance status, meer comorbiditeit, en hogere waarden van alkalisch fosfatase en CEA.⁴⁷ Het is daarom aannemelijk dat deze patiënten vooraf al een slechtere prognose hebben. Om deze reden moet men voorzichtig zijn conclusies te trekken op basis van deze resultaten.

Aangezien het lastig is overleving tussen patiënten die wel of geen chirurgie van de primaire tumor ondergingen direct te vergelijken, hebben we behandelstrategieën en algehele overleving van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met irresectabele metastasen vergeleken tussen twee landen in **Hoofdstuk 9**. Ook hebben we het effect van verschillende behandelstrategieën op sterfte in het eerste jaar met land als instrumentele variabele onderzocht om randomisatie na te bootsen. Voor dit EURECCA internationaal vergelijk hebben we nationale, populatie-gebaseerde data uit Nederland en Noorwegen verzameld. Onze resultaten laten zien dat patiënten uit Noorwegen vaker chirurgie van de primaire tumor ondergingen dan patiënten uit Nederland. Daarnaast kan het mogelijk zo zijn dat patiënten uit Nederland vaker chemotherapie ondergingen dan patiënten uit Noorwegen, met name oudere patiënten. Data over chemotherapie is echter niet compleet in de kankerregistratie data uit Noorwegen en dit moet daarom dan ook voorzichtig worden geïnterpreteerd. Radiotherapie van de primaire tumor bij patiënten

met rectumcarcinoom werd minder vaak gegeven in Noorwegen dan in Nederland.

Over het geheel genomen waren er geen verschillen in ongecorrigeerde algehele overleving tussen Nederland en Noorwegen, echter was sprake van een klein overlevingsvoordeel voor Noorwegen ten opzichte van Nederland na corrigeren voor mogelijke confounders. Ook patiënten <75 jaar uit Noorwegen hadden een iets betere overleving dan patiënten uit Nederland, terwijl patiënten ≥ 75 jaar uit Noorwegen een iets slechtere overleving hadden dan patiënten uit Nederland. Met het gebruik van instrumentele variabele analyse werd geen verschil in eenjaarsmortaliteit gezien tussen de verschillende behandelstrategieën.

Helaas was data betreft chemotherapie niet compleet in de Noorse kankerregistratie. Ook was er in beide kankerregistraties geen informatie beschikbaar ten aanzien van spoedoperatie, klachten door de primaire tumor, chemotherapie schema, toxiciteit, het aantal kuren chemotherapie dat volbracht werd, comorbiditeit en ASA classificatie. Daarnaast zou, met name in deze groep patiënten in de palliatieve fase, het van belang zijn om informatie te hebben over kwaliteit van leven en patiëntvoorkeuren. Ook in deze studie zou sprake kunnen zijn van residuele confounding gezien de retrospectieve opzet van de studie.

Naar aanleiding van deze studie kunnen we concluderen dat er aanzienlijke verschillen zijn in behandelstrategieën tussen Noorwegen en Nederland, met vooral meer chirurgie en minder radiotherapie in Noorwegen, maar dat er slechts kleine verschillen zijn in algehele overleving tussen de twee landen waarvan de klinische relevantie ter discussie gesteld kan worden. Bovendien hadden de verschillende behandelstrategieën geen effect op de eenjaarsmortaliteit bij instrumentele variabele analyse. Het vergelijken van behandelstrategieën en uitkomsten tussen landen kan het probleem van confounding by indication verminderen zoals in eerdere studies waarin de behandelingen direct met elkaar werden vergeleken. Kleine overlevingsverschillen tussen Nederland en Noorwegen kunnen zeker deels het gevolg zijn van verschillen in behandelstrategieën, maar er kunnen nog steeds andere factoren meespelen die ook invloed hebben op overleving. Alhoewel we uit deze studie kunnen concluderen dat er grote verschillen in behandelstrategieën zijn en slechts kleine verschillen in algehele overleving, kunnen we niet definiëren welke subgroepen patiënten te selecteren voor welke behandeling, met name wie wel of geen baat heeft van chirurgie van de primaire tumor. Dit onderwerp blijft daarom nog onderwerp van discussie, alhoewel er momenteel geen bewijsvoering is voor het routinematig opereren van de primaire tumor in patiënten met asymptomatisch gemetastaseerd colorectaal carcinoom met irresectabele metastasen.

Toekomstperspectieven

Binnen de gastro-intestinale oncologische zorg is er een verschuiving gaande van één behandelstrategie op basis van TNM stadium naar behandeling van de individuele patiënt. Bovendien is er binnen de gastro-intestinale oncologische zorg, waaronder behandeling voor rectumcarcinomen, een belangrijke verschuiving in de behandeling naar intensieve neoadjuvante behandeling met als doel uitkomsten te verbeteren en zelfs het weglaten van chirurgie lijkt mogelijk in een geselecteerde groep patiënten.

Gezien de hoge aantallen complicaties na chirurgie voor niet-gemetastaseerd colorectaal carcinoom en de negatieve effecten van complicaties op korte- en langetermijntuitkomsten, kan een prehabilitatie en revalidatieprogramma bijdragen aan het verminderen van complicaties in oudere patiënten die fit genoeg zijn voor chirurgie.⁴⁸ Alhoewel in dit proefschrift een hoge 30-dagen en eenjaarsmortaliteit werd gezien met name bij patiënten ≥ 75 jaar, laat een recentere studie zien dat de verschillen tussen oudere en jongere patiënten kleiner zijn geworden wanneer gekeken wordt naar de relatieve eenjaarsoverleving.⁴⁹ Het consulteren van een klinisch geriatrater of internist-ouderengeneeskunde kan bijdragen in uiteindelijke beslissingen in een multidisciplinair overleg betreft de behandeling. Daarnaast is het goed mogelijk dat strikte, geprotocolleerde 'Enhanced Recovery After Surgery' processen hebben bijgedragen om de kloof in uitkomsten tussen oudere en jongere patiënten te verminderen.

In dit proefschrift wordt geen bewijs gevonden voor het standaard toedienen van adjuvante chemotherapie na preoperatieve (chemo)radiotherapie en totale mesorectale excisie. Oudere studies hebben aangetoond dat preoperatieve chemoradiatie leidt tot het beter kunnen volbrengen van de chemotherapie en minder toxiciteit geeft vergeleken met postoperatieve chemoradiatie.⁵⁰ De verschuiving naar een intensiever neoadjuvant schema voor 'locally advanced' rectumcarcinomen is gaande. Inmiddels laten de resultaten van de RAPIDO studie een lagere 'disease-related treatment failure' zien, als gevolg van minder metastasen bij patiënten met een hoog-risico 'locally advanced' rectumcarcinoom na preoperatieve short-course radiotherapie, gevolgd door chemotherapie en totale mesorectale excisie vergeleken met conventionele chemoradiatie.⁵¹ Daarnaast kan neoadjuvante chemoradiatie leiden tot een complete klinische respons, waardoor minder uitgebreide chirurgie mogelijk is en zelfs een 'watch-and-wait' strategie binnen de mogelijkheden ligt om een geselecteerde groep patiënten chirurgie te kunnen besparen.^{52,53}

Een initiatief zoals EURECCA creëert een platform om te reflecteren op oncologische zorg en kan op deze manier uitkomsten verbeteren. Populatie-gebaseerde database analyses kunnen leiden tot 'evidence-based' en op maat gemaakte behandeling. Zoals aangetoond in dit proefschrift, geeft het vergelijken van data van kankerregistraties

waardevolle inzichten in behandelstrategieën en uitkomsten tussen Europese landen. Echter, een op elkaar afgestemde dataset in Europa, idealiter prospectief verzameld, met daarin data over patiëntkarakteristieken zoals comorbiditeit en functionele status, tumorkarakteristieken, behandeling en daarbij horende toxiciteit en complicaties, en uitkomsten waaronder oncologische uitkomsten maar ook kwaliteit van leven, zouden essentieel zijn om epidemiologische data verder te kunnen gebruiken om oncologische behandeling te optimaliseren en te verbeteren.

In het tijdperk van multidisciplinaire behandeling en 'shared-decision making', zouden analyses vanuit een Europese populatie-gebaseerde dataset, uiteraard gecombineerd met resultaten uit trials en de zoektocht naar aanvullende biomarkers, de uitdaging zijn voor de toekomst om subgroepen patiënten beter te kunnen selecteren voor bepaalde behandelingen. Daarnaast zal het met intensievere neoadjuvante (chemo)radiotherapie noodzakelijk zijn om patiënten nauwkeurig te vervolgen met behulp van beeldvorming om alleen te hoeven ingrijpen bij het optreden van tumorrecidief na een complete respons. In een geselecteerde groep patiënten kan in het geval van een aanhoudende complete respons chirurgie zelfs vermeden worden.

REFERENTIES

1. Holleczeck B, Rossi S, Domenic A, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; **51**(15): 2158-68.
2. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J Clin Oncol* 2016; **34**(8): 843-53.
3. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; **341**(8843): 457-60.
4. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; **12**(6): 575-82.
5. Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; **17**(12): 1131-46.
6. Elferink MA, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JH. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. *Int J Colorectal Dis* 2015; **30**(2): 205-12.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; **65**(1): 5-29.
8. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**(11): 1114-23.
9. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodigie 2. *J Clin Oncol* 2010; **28**(10): 1638-44.
10. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; **322**(6): 352-8.
11. Gooiker GA, Dekker JW, Bastiaannet E, et al. Risk factors for excess mortality in the first year after curative surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**(8): 2428-34.
12. Odermatt M, Miskovic D, Flashman K, et al. Major postoperative complications following elective resection for colorectal cancer decrease long-term survival but not the time to recurrence. *Colorectal Dis* 2015; **17**(2): 141-9.
13. Dekker JW, van den Broek CB, Bastiaannet E, van de Geest LG, Tollenaar RA, Liefers GJ. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; **18**(6): 1533-9.
14. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jorgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3): CD004078.
15. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; **15**(2): 184-90.
16. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014; **25**(7): 1356-62.
17. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014; **113**(2): 223-9.
18. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; **370**(9604): 2020-9.
19. Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004; **363**(9422): 1728-31.
20. Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observational study. *BMJ* 2000; **321**(7256): 255-6.
21. Brookhart MA, Rassen JA, Schneeweiss S. Instrumental variable methods in comparative safety and effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; **19**(6): 537-54.
22. Boef AG, le Cessie S, Dekkers OM. [Instrumental variable analysis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; **157**(4): A5481.
23. Siesling S, Louwman WJ, Kwast A, et al. Uses of cancer registries for public health and clinical research in Europe: Results of the European Network of Cancer Registries survey among 161 population-based cancer

- registries during 2010-2012. *Eur J Cancer* 2015; **51**(9): 1039-49.
24. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; **51**(5): 503-7.
 25. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; **24 Suppl 6**: vi64-72.
 26. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015; **33**(35): 4176-87.
 27. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**(3): 247-57.
 28. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**(23): 2343-51.
 29. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**(11): 1465-71.
 30. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**(26): 2696-704.
 31. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018; **19**(4): 562-78.
 32. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; **11**(9): 835-44.
 33. Wiltink LM, Marijnen CA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ, Nout RA. A comprehensive longitudinal overview of health-related quality of life and symptoms after treatment for rectal cancer in the TME trial. *Acta Oncol* 2016; **55**(4): 502-8.
 34. Loos M, Quentmeier P, Schuster T, et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**(6): 1816-28.
 35. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Bmj* 1993; **306**(6880): 752-5.
 36. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**(16): 2938-47.
 37. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; **343**(13): 905-14.
 38. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **370**(9582): 135-42.
 39. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**(23): 2335-42.
 40. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews* 2012; **38**(6): 618-25.
 41. Patel S, Chang GJ. Primary Tumor Resection in Metastatic Colorectal Cancer: Please Pass the Salt. *JAMA Oncol* 2015; **1**(9): 1213-4.
 42. Kim CW, Baek JH, Choi GS, et al. The role of primary tumor resection in colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastasis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; **17**: 34.
 43. Rahbari NN, Lordick F, Fink C, et al. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS—a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555). *BMC Cancer* 2012; **12**: 142.
 44. Biondo S, Frago R, Kreisler E, Espin-Basany E, Spanish CRG. Impact of resection versus no resection of the primary tumor on survival in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases: protocol for a randomized multicenter study (CR4). *Int J Colorectal Dis* 2017; **32**(7): 1085-90.
 45. t Lam-Boer J, Mol L, Verhoef C, et al. The CAIRO4 study: the role of surgery of the primary tumour with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer—a randomized phase III study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer* 2014; **14**: 741.

46. Cotte E, Villeneuve L, Passot G, et al. GRECCAR 8: impact on survival of the primary tumor resection in rectal cancer with unresectable synchronous metastasis: a randomized multicentre study. *BMC Cancer* 2015; **15**: 47.
47. Clancy C, Burke JP, Barry M, Kalady MF, Calvin Coffey J. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**(12): 3900-8.
48. Souwer ETD, Bastiaannet E, de Bruijn S, et al. Comprehensive multidisciplinary care program for elderly colorectal cancer patients: "From prehabilitation to independence". *Eur J Surg Oncol* 2018; **44**(12): 1894-900.
49. Brouwer NPM, Heil TC, Olde Rikkert MGM, et al. The gap in postoperative outcome between older and younger patients with stage I-III colorectal cancer has been bridged; results from the Netherlands cancer registry. *Eur J Cancer* 2019; **116**: 1-9.
50. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**(17): 1731-40.
51. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Betten E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):29-42.
52. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, Jr., et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998; **41**(9): 1087-96.
53. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018; **391**(10139): 2537-45.