Universiteit Leiden
The Netherlands

Tailored treatment for colon and rectal cancer

Bahadoer, R.R.

Citation

Bahadoer, R. R. (2023, May 30). *Tailored treatment for colon and rectal cancer*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3619337

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/1887/3619337

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

APPENDICES

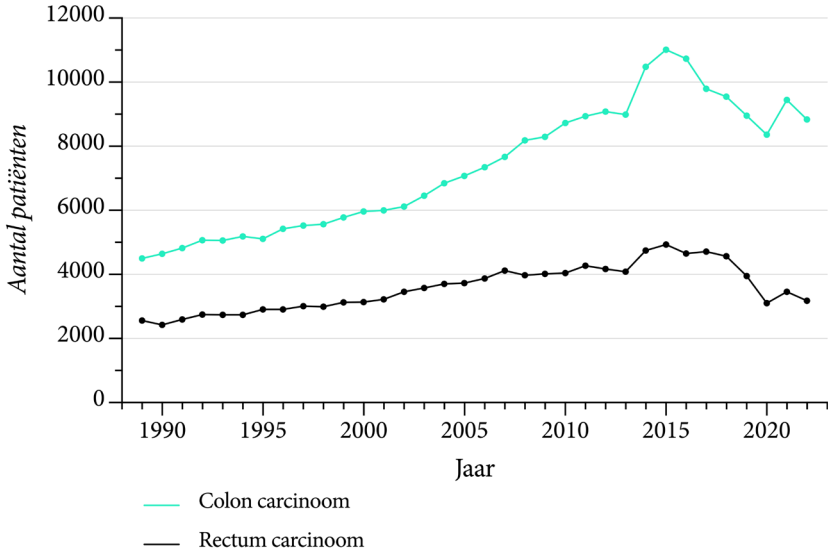
Nederlandse samenvatting

Epidemiologie

Darmkanker is de derde meest voorkomende kanker bij mannen en de tweede meest voorkomende kanker bij vrouwen. Het komt op de tweede plaats wat betreft sterfte. In 2020 waren er wereldwijd respectievelijk ongeveer 1,1 miljoen en 732.000 nieuwe gevallen van colon- en rectumcarcinoom. Dit heeft geleid tot 577.000 sterfgevallen van patiënten met coloncarcinoom en 339.000 sterfgevallen van patiënten met rectumcarcinoom.[1] In Nederland werd in 2020 bij 8.100 patiënten coloncarcinoom vastgesteld en bij 3.100 patiënten rectumcarcinoom. De incidentie nam in de loop van de tijd toe met een piek in 2014 na de introductie van het bevolkingsonderzoek[2], en een daling in 2020, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van de COVID-19-pandemie [3] (figuur 1).

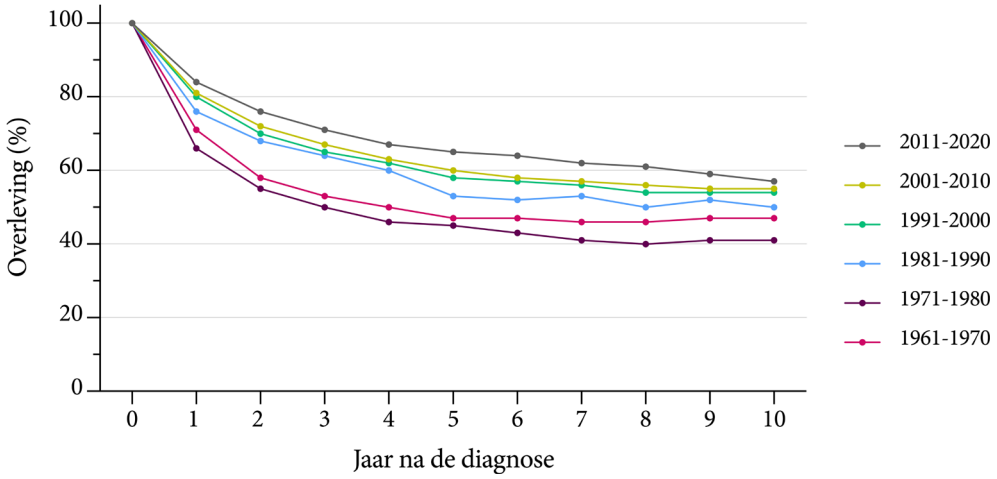
Door verbeteringen in diagnostiek en behandeling is de algehele overleving in de loop der jaren toegenomen, met de grootste winst voor rectumcarcinoom (figuur 2).

Het colon en het rectum verschillen wat betreft embryologische oorsprong, anatomie en functie. Als gevolg hiervan is er verschil in de behandeling van colon- en rectumcarcinoom.[4-6]



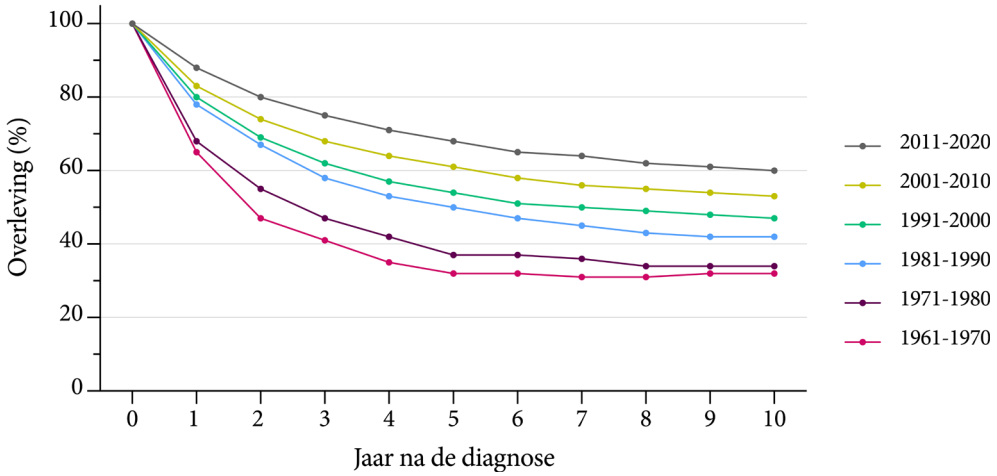
Figuur 1 Incidentie van colon-en rectumcarcinoom in Nederland.

De gegevens van 2021 en 2022 zijn voorlopig. Coloncarcinoom omvat ook kanker van de blinde darm. Bron: NKR, www.iknl.nl, geraadpleegd op 26 maart 2023.



Figuur 2a Overleving na de diagnose coloncarcinoom in Nederland.

Bron: NKR, www.iknl.nl, geraadpleegd op 26 maart 2023.



Figuur 2b Overleving na de diagnose rectumcarcinoom in Nederland.

Bron: NKR, www.iknl.nl, geraadpleegd op 26 maart 2023.

Bovendien kunnen factoren zoals voeding, roken en lichaamsbeweging een ander effect hebben; een gezonde levensstijl lijkt minder impact te hebben op het voorkomen van rectumcarcinoom in tegenstelling tot coloncarcinoom.[5]

Chirurgie

Chirurgie blijft de hoeksteen in de behandeling van colon- en rectumcarcinoom. Voor rectumcarcinoom is een operatie een uitdaging vanwege het smalle bekken. Het rectum zelf bevindt zich in het achterste bekken en wordt omgeven door de mesorectale fascie die het perirectale vet omhult. Het mesorectum wordt strak begrensd door het sacrum en de bijbehorende sacrale zenuwen aan de achterkant, de iliacale vaten en takken van de sacrale zenuwen aan de zijkant en de urogenitale structuren aan de voorkant. De introductie van een totale mesorectale excisie (TME), zoals voor het eerst beschreven in 1979 door prof. Heald [7] heeft het lokaal recidiefpercentage bij rectumcarcinoom drastisch verminderd en lijkt suggestief voor de overlevingswinsten zoals te zien in figuur 2b. Deze techniek omvat een scherpe circumferentiële resectie tussen de viscerale en pariëtale lagen van de mesorectale fascia, inclusief het rectum, tumor en lymfovasculair vetweefsel rondom het rectum, om zo radicale resectie en zenuwbehoud mogelijk te maken. Voor coloncarcinoom werd een complete mesocolische excisie (CME) geïntroduceerd in een poging dezelfde principes over te nemen. De toegevoegde waarde ervan staat echter nog ter discussie.[8,9] Voor zowel colon- als rectumcarcinoom heeft de introductie van minimaal invasieve chirurgie aanzienlijk bijgedragen aan het verminderen van de morbiditeit na chirurgie en is oncologisch gezien minstens even veilig als open chirurgie.[10-12]

Neoadjuvante en adjuvante behandeling

Als behandeling voor cT4N0-2M0 coloncarcinoom kan volgens de Nederlandse landelijke richtlijn neoadjuvante (chemo)radiotherapie worden overwogen.[13] Daarnaast wordt momenteel de meerwaarde van neoadjuvante chemotherapie bij lokaal gevorderd coloncarcinoom onderzocht.[14] Patiënten met stadium III (pT1-4N1-2M0) coloncarcinoom komen in aanmerking voor behandeling met drie

maanden adjuvante chemotherapie. Bij patiënten met hoog-risico stadium II (pT4N0M0) coloncarcinoom dient adjuvante chemotherapie te worden besproken. Indien geïndiceerd, wordt adjuvante chemotherapie bij voorkeur binnen 4-8 weken na de operatie gestart.

Rectumcarcinoom kan worden ingedeeld in vroege (cT1-3b, N0, M0, geen aantasting van de mesorectale fascia), intermediaire (cT3c-dN0 of cT1-3 (geen aantasting van de mesorectale fascia) N1) en lokaal gevorderd rectumcarcinoom (cT4 en/of betrokkenheid van de mesorectale fascia en/of N2). Vroege rectumcarcinoom vereist geen neoadjuvante behandeling. Lokale (endoscopische) excisie voor T1-tumoren of directe chirurgie is de voorkeursbehandeling. Voor intermediair rectumcarcinoom wordt preoperatieve kortdurende radiotherapie met 5x5 Gy geadviseerd. Momenteel wordt voor lokaal gevorderd rectumcarcinoom chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie volgens TME-principes na 6-8 weken aanbevolen. In tegenstelling tot het succesvolle gebruik ervan bij coloncarcinoom heeft adjuvante chemotherapie geen overtuigende invloed gehad op het aantal recidieven of de overleving bij rectumcarcinoom.[15] Gerandomiseerde onderzoeken hebben aangetoond dat adjuvante chemotherapie slecht wordt verdragen, wat mogelijk de afwezigheid van een effect verklaart.[16] Daarom wordt het gebruik van adjuvante chemotherapie in de landelijke Nederlandse richtlijnen niet aanbevolen. Echter, in sommige landen, zoals België en Zweden, maakt adjuvante chemotherapie wel deel uit van de standaard behandeling.

Een andere belangrijke verandering is de introductie van de multidisciplinaire aanpak, inclusief het multidisciplinair overleg (MDO), voor het eerst beschreven in 1975.[17] Patiënten worden individueel besproken door meerdere zorgspecialisten van verschillende medische specialismen die betrokken zijn bij de behandeling. In het geval van colon- en rectumcarcinoom zijn dat maagdarmlever-artsen, radiologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, chirurgen en pathologen. Deze MDO's faciliteren kennisuitwisseling tussen verschillende medisch specialisten en geven meer inzicht in de behandelmogelijkheden van andere medische specialismen. De meest actuele diagnostische mogelijkheden en therapeutische opties worden besproken om de beste behandeling voor elke individuele patiënt te garanderen. Een systematische review over de effectiviteit van MDO's liet een verandering in diagnose zien bij 18-27% van de geëvalueerde patiënten en een verandering in de behandeling bij 23-42% van de geëvalueerde patiënten.[18]

Klinische stadiëring

Om te beslissen welke behandelingsstrategie voor elke specifieke patiënt moet worden gekozen is nauwkeurige diagnostiek en stadiëring essentieel. Endoscopie is de eerste stap in de diagnostiek en kan worden uitgevoerd door middel van sigmoïdoscopie of, bij voorkeur, een totale colonoscopie. Een

biopsie van de laesie kan worden uitgevoerd, de exacte locatie van de tumor kan worden bepaald en in het geval van colonoscopie kan de aan- of afwezigheid van synchrone (pre) maligne laesies worden beoordeeld. Bovendien kan preoperatieve endoscopische markering helpen bij het lokaliseren van platte, kleine of subtiele colonlaesies die tijdens de operatie moeilijk te identificeren zijn.[19]

Daarnaast wordt voor locoregionale stadiëring van grotere colontumoren gebruik gemaakt van een CT-abdomen.[20] Om onderscheid te maken tussen cT1- en T2- rectumtumoren heeft een EUS (Endoscopic UltraSound) de voorkeur; hiermee zijn alle individuele darmwandlagen zichtbaar. Het vereist echter expertise en is niet in elk ziekenhuis aanwezig. Bovendien is het minder nauwkeurig voor het stadiëren van grotere tumoren, in tegenstelling tot MRI.[21] MRI is tegenwoordig gestandaardiseerd voor de stadiëring van rectumcarcinoom. Met de huidige MRI-technieken worden veranderingen in tumorperfusie en microstructuur vastgelegd, nog voordat morfologische veranderingen zichtbaar zijn.[22] Naast de beoordeling van tumorgrootte zijn een CT voor coloncarcinoom en een MRI voor rectumcarcinoom de meest accurate diagnostische methoden om lymfeklier betrokkenheid te beoordelen. Primaire lymfeklier stadiëring door middel van beeldvorming blijft echter moeilijk. Dit zou kunnen leiden tot overstadiëring, met mogelijke overbehandeling van patiënten met rectumcarcinoom als gevolg. Voor patiënten met coloncarcinoom lijkt er geen direct klinisch effect van mogelijke overstadiëring aangezien dit geen onmiddellijk gevolg voor de behandeling zal hebben gezien preoperatieve behandeling niet gebruikelijk is.[23,24]

Na neoadjuvante behandeling is restadiering belangrijk voor het plannen van verdere behandeling en het plannen of zelfs achterwege laten van een operatie. Een waardevolle troef bij restadiering na neoadjuvante behandeling is diffusie gewogen MRI (DWI), waarbij diffusie van watermoleculen wordt geanalyseerd. Weefsels met een hoge cellulariteit zoals tumoren en lymfeklieren hebben een beperkte diffusie (hoog signaal), terwijl normaal weefsel en fibrose

leidt tot vrije diffusie (laag signaal).[25]

Klinische auditing

Klinische auditing heeft gezorgd voor een verbetering van de zorg door middel van een systematische en kritische analyse van de kwaliteit van medische zorg. Dit is inclusief de procedures die worden gebruikt voor diagnose en behandeling en het resultaat voor de patiënt, uitgevoerd door degenen die persoonlijk betrokken zijn bij de betreffende activiteit. Aan het begin van de twintigste eeuw beschreef dr. Ernest Amory Codman de principes van klinische auditing en voerde de eerste klinische audit uit.[26] Hedendaags zijn er verschillende nationale klinische audits opgezet die hebben geleid tot merkbare verbetering in de patiëntenzorg.[27-30] De jaarverslagen zijn opgesteld met transparantie voor patiënten en verzekeringsmaatschappijen. Auditing werkt gedeeltelijk als gevolg van een reactie op het besef geobserveerd te worden, waardoor gedragsverandering optreedt.[31]

Inhoud proefschrift

EURECCA

Het EURECCA-platform (EUropean REgistry of Cancer CAre) vormde de basis voor **deel I** van dit proefschrift. EURECCA begon in 2007 als een initiatief van de European Society of Surgical Oncology. Er werd opgemerkt dat er in Europa aanzienlijke variatie bestond in behandeling van kanker en de uitkomst daarvan. Hierdoor ontstond de behoefte aan transparante, uniforme internationale dataverzameling en -analyse, om alle aspecten van kankerzorg te monitoren en hiervan te leren, en om feedback en educatie te bewerkstelligen. Het doel van EURECCA is het bereiken en het garanderen van hoge kwaliteit multidisciplinaire kankerzorg in Europa met behulp van een internationaal multidisciplinair platform van clinici en epidemiologen. Gezamenlijk zijn zij gericht op het verbeteren van de kwaliteit van kankerzorg door gegevensregistratie, feedback, het opstellen van verbeterplannen en het delen van kennis en wetenschap. Met de auditstructuur, waarbij gebruik wordt gemaakt van anonieme patiëntgegevens en die voldoet aan de nationale en internationale wetgeving, kan de kwaliteit van de kankerzorg worden geoptimaliseerd. Het uiteindelijke doel van deze

professionele ondersteuningsstructuur is om verschillen in kankerzorg tussen Europese landen te minimaliseren.

Sinds de oprichting van EURECCA zijn er verschillende EURECCA studies uitgevoerd en gepubliceerd. Hieruit komt een grote diversiteit aan behandelstrategieën in Europese landen naar voren.[32-37] Bovendien zijn er verschillen tussen landen met betrekking tot overleving voor colon- en rectumcarcinoom gevonden.[38]

Voor **hoofdstukken 2 en 3** werd gebruik gemaakt van gegevens van de nationale kankerregistraties van België, Nederland, Noorwegen en Zweden. Tussen januari 2007 en december 2016 werden 314.062 patiënten gediagnosticeerd met stadium I-III colon- of rectumcarcinoom. Er werden gegevens geanalyseerd van alle volwassen patiënten die een chirurgische behandeling ondergingen, welke werd gedefinieerd als chirurgische verwijdering van het tumor dragende darmsegment, ongeacht curatieve of palliatieve intentie. Aan de inclusiecriteria werd voldaan door 53.071 patiënten uit België (64,3%), 88.784 patiënten uit Nederland (66,9%), 25.548 patiënten uit Noorwegen (64,3%) en 38.621 patiënten uit Zweden (66,1%). Aangezien deze landen vergelijkbare verwachte sterftecijfers hebben in alle leeftijdscategorieën, zijn eventuele verschillen tussen de landen interessant omdat ze het gevolg kunnen zijn van verschillen in behandelingsstrategie.

30-dagen mortaliteit wordt meestal als uitkomstmaat gekozen om het postoperatieve beloop te evalueren bij patiënten die een operatie ondergaan voor colon- en rectumcarcinoom. Echter, de oversterfte - sterfte gecorrigeerd voor verwachte sterfte in de algemene bevolking - in het eerste postoperatieve jaar na chirurgie is een betere afspiegeling van het postoperatieve risico, vooral voor oudere patiënten.[39,40] De impact van sterfte in het eerste jaar op de overleving op lange termijn is groot en zal ook gevolgen hebben voor kanker-gerelateerde uitkomsten.

In **hoofdstuk 2** werden behandelstrategieën en postoperatieve mortaliteit na 30-dagen en na 1-jaar vergeleken. In alle landen nam het gebruik van chemotherapie toe met het stadium en nam het af met de leeftijd. Patiënten met coloncarcinoom in België werden vaker behandeld met adjuvante chemotherapie. Patiënten met rectumcarcinoom in Nederland en Zweden kregen vaker neoadjuvante radiotherapie, terwijl patiënten in België en Noorwegen vaker neoadjuvante chemoradiotherapie kregen. Bovendien werd de behandeling in België, en in mindere mate in Zweden, vaker aangevuld met adjuvante chemotherapie. In alle landen nam

de 30-dagen- en 1-jaars-oversterfte in de loop der jaren af voor colon- en rectumcarcinoom. De 1-jaars-verwachte sterfte bleef door de jaren heen stabiel en was vergelijkbaar voor de onderzochte landen. Ondanks vaker (neo)adjuvante therapie in België, was de oversterfte voor oudere patiënten met colon- en rectumcarcinoom interessant genoeg hoger dan in de andere landen. Dit kan wijzen op de mogelijkheid van overbehandeling. Patiënten in de jongste leeftijdscategorie hadden een vergelijkbare mortaliteit na één jaar na verschillende behandelingsstrategieën, wat wijst op het hoge compenserende vermogen van jongere patiënten.

Aangezien oudere patiënten over het algemeen kwetsbaarder zijn en meer comorbiditeit hebben, is de algehele overleving bij oudere patiënten lager dan bij jongere patiënten. Echter, om betrouwbare uitspraken te doen over de overleving na colon- of rectumcarcinoom zou de kanker-gerelateerde overleving moeten worden geanalyseerd in plaats van de totale overleving. Hiervoor wordt de relatieve survival berekend waarbij algehele overleving wordt gecorrigeerd voor de normale levensverwachting op basis van de sterftetafels naar leeftijd en geslacht. Verschillende Nederlandse studies hebben geconcludeerd dat de relatieve overleving van oudere patiënten met colon- en rectumcarcinoom is verbeterd, wat heeft geleid tot bijna vergelijkbare kanker-specifieke overleving in vergelijking met de jongere populatie na het overleven van het eerste postoperatieve jaar.[41,42] Hiermee wordt het belang van het eerste postoperatieve jaar benadrukt. Of het effect van verdwijnen van leeftijdsverschillen ook op nationaal niveau aanwezig is voor colon- en rectumcarcinoom in andere Europese landen, is niet eerder onderzocht.

De resultaten van de analyses (voor colon- en rectumcarcinoom apart) van relatieve overleving na 1-jaar en relatieve overleving na 1-jaar met de voorwaarde om het eerste jaar te overleven in België, Nederland, Noorwegen en Zweden werden beschreven in **hoofdstuk 3**. Op deze manier werd onderzocht of leeftijd gerelateerde verschillen verdwenen na het overleven van het eerste postoperatieve jaar.

Afname in overleving van oudere patiënten tijdens het eerste postoperatieve jaar was het duidelijkst in België, gevolgd door Nederland, en het minst in Noorwegen en Zweden. Na het overleven van het eerste postoperatieve jaar was de overleving van chirurgisch behandelde

oudere patiënten gelijk aan die van hun jongere tegenhangers (< 65 jaar), behalve voor patiënten met stadium III ziekte. Hierdoor kan geconcludeerd worden dat de overlevingskloof tussen jonge en oudere patiënten na chirurgische resectie van colon- en rectumcarcinoom grotendeels gebaseerd is op vroege (eerstejaars) sterfte. De sleutel tot het overbruggen van deze overlevingskloof tussen jonge en oudere patiënten zou een evenwicht zijn tussen onder- en overbehandeling kunnen zijn. Dit is met name belangrijk voor patiënten met stadium III-ziekte. Hierbij is aandacht op het voorkomen van vroege sterfte essentieel.

RAPIDO

De onderzoeker-aangestuurde, internationale, gerandomiseerde RAPIDO-studie (Rectal cancer And Pre-operative Induction therapy followed by Dedicated Operation) werd besproken in **deel II**. Er werd verondersteld dat het preoperatief toedienen van chemotherapie na radiotherapie (een totale neoadjuvante therapie) de therapietrouw zou verhogen en metastasen op afstand zou verminderen zonder de locoregionale controle in gevaar te brengen bij patiënten met lo kaal gevorderd rectumcarcinoom.

De RAPIDO-studie was gebaseerd op de Nederlandse M1-studie [43] waarbij patiënten met primair gemetastaseerd rectumcarcinoom kortdurende radiotherapie kregen, gevolgd door zes cycli capecitabine, oxaliplatine en bevacizumab, en een operatie na 6-8 weken. Therapietrouw aan chemotherapie was 84% (42 van de 50 patiënten kregen alle zes cycli) en in 47% van de gevallen werd de tumor kleiner (20 van de 43 patiënten die een operatie ondergingen). Bovendien werd een pathologische complete respons van de primaire tumor gerapporteerd bij 11 van de 43 patiënten (26%) die een operatie ondergingen.[43]

De optimale radiotherapiefractionering en het interval tussen radiotherapie en chirurgie werden onderzocht in de Stockholm III studie.[44] De studiedeelnemers werden willekeurig toebedeeld aan ofwel 5 × 5 Gy (kortdurende radiotherapie) en een operatie binnen 1 week of na 4-8 weken danwel 25 × 2 Gy (langdurige radiotherapie) en een operatie na 4-8 weken. Er werd geconcludeerd dat de drie verschillende behandelgroepen leiden tot dezelfde oncologische resultaten. Kortdurende radiotherapie heeft als voordeel, uiteraard, dat het

een kortere behandelduur heeft vergeleken met langdurige radiotherapie. Daarnaast waren er minder postoperatieve complicaties bij een langere periode tussen radiotherapie en een operatie, waardoor kortdurende radiotherapie en een operatie na 4-8 weken geprefereerd werd. [44]

Het RAPIDO-regime bestond uit kortdurende radiotherapie (5x5 Gy) gevolgd door 18 weken chemotherapie (zes cycli CAPOX of negen cycli FOLFOX4) gevolgd door TME binnen 2-4 weken. Het werd vergeleken met de standaard behandeling voor lokaal gevorderd rectumcarcinoom: langdurige chemoradiotherapie (28 x 1,8 Gy of 25 x 2,0 Gy, met gelijktijdig tweemaal daags oraal capecitabine) gevolgd door TME binnen 6-10 weken. Als adjuvante chemotherapie deel uitmaakte van het beleid van de deelnemende ziekenhuizen, was adjuvante chemotherapie met 8 kuren CAPOX of 12 kuren FOLFOX4 toegestaan. Het primaire eindpunt was Disease-related Treatment Failure (DrTF), gedefinieerd als het eerste optreden van locoregionaal falen, metastasen op afstand, een nieuwe primaire colorectale tumor of overlijden als gevolg van de behandeling. Locoregionaal falen omvatte lokaal progressieve ziekte die leidde tot een inoperabele tumor, lokale R2-resectie of lokaal recidief na een R0-R1-resectie.

In **hoofdstuk 4** werden de resultaten van het primaire eindpunt van de RAPIDO studie gerapporteerd en besproken. Na een mediane follow-up van 4,6 jaar (IQR 3,5–5,5) daalde de cumulatieve kans op DrTF, 3 jaar na randomisatie, van 30% in de groep met standaardbehandeling tot 24% in de groep met de experimentele behandeling, voornamelijk als gevolg van een afname van metastasen op afstand.

Aangezien de belangrijkste focus van de RAPIDO-studie het verminderen van metastasen op afstand was, richtte **hoofdstuk 5** zich op verschillen in metastaseringspatroon tussen de twee behandelgroepen. Hiermee werd een beter begrip van de klinische aard van lokaal gevorderd rectumcarcinoom nagestreefd en werd onderzocht of deze wordt beïnvloed door verschillende behandelingen. Een veranderd metastaseringspatroon met minder metastasen door minder levermetastasen in de experimentele behandeling werd waargenomen. De afname van metastasen op afstand is waarschijnlijk te danken aan een betere therapietrouw preoperatief en wellicht aan de eerdere behandeling van micrometastasen in het behandeltraject. Een ziekenhuisbeleid voor adjuvante chemotherapie had geen invloed op het ontstaan van

metastasen op afstand. Hoewel patiënten met metastasen op afstand in de experimentele groep een slechtere overleving hadden dan patiënten in de standaardbehandeling groep, bleef de cumulatieve kans op overleving op basis van de behandeling vergelijkbaar voor beide behandel groepen; 82% voor de experimentele groep en 80% voor de standaardbehandeling groep (HR 0.91 [95%CI 0.70-1.19];P=0.50) 5 jaar na randomisatie.
Verder verdubbelde met de experimentele RAPIDO-behandeling het pathologische complete responspercentage van 14% naar 28%. Als de patiënten met een klinisch complete respons kunnen worden geïdentificeerd tijdens de herbeoordeling na neoadjuvante therapie, kan een operatie achterwege blijven. Dit werd verder toegelicht in **deel III**.

IWWD

Chirurgie is altijd de hoeksteen geweest van de behandeling van rectumcarcinoom. Er is echter, zoals beschreven in **deel III**, een trend in de richting van een orgaan-sparende behandeling. Patiënten met een klinisch complete respons tijdens restadiering na neoadjuvante behandeling kunnen afzien van onmiddellijke chirurgie en een strikte surveillancestrategie ondergaan, een zogenaamde watch-and-wait (W&W)-benadering.

Na een internationale consensusbijeenkomst in 2014 over W&W voor rectumcarcinoom heeft een netwerk van experts van over de hele wereld de International Watch & Wait Database (IWWD) opgericht onder de paraplu van EURECCA en de Champalimaud Foundation in Lissabon.[45] De IWWD is een internationale, multicenter, deels retrospectieve en deels prospectieve cohort database, opgezet om alle beschikbare gegevens te verzamelen om zo inzicht te krijgen in de risico's en voordelen van W&W na het bereiken van een klinisch complete respons na neoadjuvante behandeling. De data verzameling is gestart in april 2015. Het uiteindelijke doel van deze prospectieve informatie is om het platform te worden voor het ontwikkelen van best practice-richtlijnen voor orgaan-sparende behandeling.
De afgelopen decennia is naast de toename bij oudere patiënten de incidentie van colon- en rectumcarcinoom wereldwijd toegenomen bij jonge patiënten (jonger dan 50 jaar).[46] De incidentie van rectumcarcinoom bij volwassen patiënten jonger dan 50 jaar in Europa, is tussen

1990 en 2016 jaarlijks met 1,6-3,5% gestegen.[47] Tegen 2030 zal bijna een op de vier diagnoses van rectumcarcinoom worden gesteld bij patiënten jonger dan 50 jaar.[48] Voor het eerst beschreven door Habr-Gama en collega's [49] en gevolgd door verschillende cohort reeksen,[50-52] is de veiligheid en haalbaarheid van W&W bevestigd bij patiënten met een klinisch complete respons na neoadjuvante therapie. Toch is het de vraag of deze benadering oncologisch veilig is voor jongere patiënten gezien zij over het algemeen een langere levensverwachting hebben. Het lijkt erop dat er meer aarzeling bestaat onder artsen om W&W te starten bij jonge patiënten met een klinisch complete respons in tegenstelling tot bij oudere patiënten. Om deze gedachte te onderzoeken, gezien dit nog niet eerder onderzocht was voor deze specifieke groep, werden gegevens uit de IWWD geanalyseerd. In **hoofdstuk 6** werden de resultaten beschreven. Er werd geen verhoogd oncologisch risico gevonden bij patiënten jonger dan 50 jaar in vergelijking met oudere patiënten die waren gestart met een W&W-strategie met een adequate follow-up na een klinisch complete response. Dit opent de deur voor potentieel orgaanbehoud. Daarom moet W&W worden overwogen en minstens worden besproken met de patiënten met een klinisch complete respons.

Samengevat

In de hedendaagse geneeskunde staat de patiënt centraal in de behandeling. Alle aspecten, van een poging tot preventie, tot het zo vroeg mogelijk en zo nauwkeurig mogelijk diagnosticeren van de tumor, van cel tot macroscopisch niveau, hebben geleid tot optimalisatie van de behandeling van colon- en rectumcarcinoom. Verschillende (medische) disciplines hebben hun krachten gebundeld om voor elke individuele patiënt de meest geschikte behandeling samen te stellen, rekening houdend met tumorkenmerken en patiëntvoorkeuren, balancerend tussen onder- en overbehandeling. Met shared-decision-making zijn al veel stappen gezet. Het is belangrijk om niet alleen samen te beslissen over de behandeling, maar ook om te verdiepen in wat de patiënt echt wil. Wellicht worden andere eindpunten belangrijker dan de bekende oncologische eindpunten zoals overleving en recidiefkans.[53] Kwaliteit van leven staat bij veel patiënten ook voorop. Hierbij staat een open gesprek met de patiënt centraal. Elke patiënt verdient immers een behandeling op maat, want kanker is net zo uniek als de persoon die ertegen vecht.

Referenties

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71(3): 209-49.
2. Bronzwaer MES, Depla A, van Lelyveld N, et al. Quality assurance of colonoscopy within the Dutch national colorectal cancer screening program. Gastrointest Endosc 2019; 89(1): 1-13.
3. Kortlever TL, de Jonge L, Wisse PHA, et al. The national FIT-based colorectal cancer screening program in the Netherlands during the COVID-19 pandemic. Prev Med 2021; 151: 106643.
4. Hong TS, Clark JW, Haigis KM. Cancers of the colon and rectum: identical or fraternal twins? Cancer Discov 2012; 2(2): 117-21.
5. Tamas K, Walenkamp AM, de Vries EG, et al. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. Cancer Treat Rev 2015; 41(8): 671-9.
6. Paschke S, Jafarov S, Staib L, et al. Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer. Int J Mol Sci 2018; 19(9).
7. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. Br J Hosp Med 1979; 22(3): 277-81.
8. Dimitriou N, Griniatsos J. Complete mesocolic excision: Techniques and outcomes. World J Gastrointest Oncol 2015; 7(12): 383-8.
9. Crane J, Hamed M, Borucki JP, El-Hadi A, Shaikh I, Stearns AT. Complete mesocolic excision versus conventional surgery for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2021; 23(7): 1670-86.
10. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD003432.
11. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(3): 210-8.
12. Chaouch MA, Dougaz MW, Bouasker I, et al. Laparoscopic Versus Open Complete Mesocolon Excision in Right Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. World J Surg 2019; 43(12): 3179-90.
13. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/colorectaal_carcinoom_crc/primaire_behandeling_rectumcarcinoom_bij_crc.html. Accessed on 11th Nov 2022.
14. Cheong CK, Nistala KRY, Ng CH, et al. Neoadjuvant therapy in locally advanced colon cancer: a meta-analysis and systematic review. J Gastrointest Oncol 2020; 11(5): 847-57.
15. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2015; 16(2): 200-7.
16. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. Ann Oncol 2015; 26(4): 696-701.

17. Murphy ML. The multidiscipline team in a cancer center. Cancer 1975; 35(3 suppl): 876-83.
18. Basta YL, Bolle S, Fockens P, Tytgat K. The Value of Multidisciplinary Team Meetings for Patients with Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review. Ann Surg Oncol 2017; 24(9): 2669-78.
19. 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.
20. van de Velde CJ, Boelens PG, Borras JM, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. Eur J Cancer 2014; 50(1): 1 e- e34.
21. Boot J, Gomez-Munoz F, Beets-Tan RGH. Imaging of rectal cancer. Radiologe 2019; 59(Suppl 1): 46-50.
22. Haak HE, Maas M, Trebeschi S, Beets-Tan RGH. Modern MR Imaging Technology in Rectal Cancer; There Is More Than Meets the Eye. Front Oncol 2020; 10: 537532.
23. Brouwer NPM, Stijns RCH, Lemmens V, et al. Clinical lymph node staging in colorectal cancer; a flip of the coin? Eur J Surg Oncol 2018; 44(8): 1241-6.
24. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol 2016; 207(5): 984-95.
25. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI--a potential new biomarker of response to cancer therapy. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5(4): 220-33.
26. Codman EA. The classic: A study in hospital efficiency: as demonstrated by the case report of first five years of private hospital. Clin Orthop Relat Res 2013; 471(6): 1778-83.
27. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. Br J Surg 2007; 94(10): 1285-92.
28. Wibe A, Moller B, Norstein J, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer--implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. Dis Colon Rectum 2002; 45(7): 857-66.
29. Van Leersum NJ, Snijders HS, Henneman D, et al. The Dutch surgical colorectal audit. Eur J Surg Oncol 2013; 39(10): 1063-70.
30. Leonard D, Penninckx F, Kartheuser A, Laenen A, Van Eycken E, Procare. Effect of hospital volume on quality of care and outcome after rectal cancer surgery. Br J Surg 2014; 101(11): 1475-82.
31. Wickstrom G, Bendix T. The "Hawthorne effect"--what did the original Hawthorne studies actually show? Scand J Work Environ Health 2000; 26(4): 363-7.
32. Claassen YHM, Vermeer NCA, Iversen LH, et al. Treatment and survival of rectal cancer patients over the age of 80 years: a EURECCA international comparison. Br J Cancer 2018; 119(4): 517-22.
33. Vermeer NCA, Claassen YHM, Derks MGM, et al. Treatment and Survival of Patients with Colon Cancer Aged 80 Years and Older: A EURECCA International Comparison. Oncologist 2018; 23(8): 982-90.
34. Claassen YHM, Bastiaannet E, van Eycken E, et al. Time trends of short-term mortality for

octogenarians undergoing a colorectal resection in North Europe. Eur J Surg Oncol 2019; 45(8): 1396-402.

35. Breugom AJ, Bastiaannet E, Boelens PG, et al. Adjuvant chemotherapy and relative survival of patients with stage II colon cancer - A EURECCA international comparison between the Netherlands, Denmark, Sweden, England, Ireland, Belgium, and Lithuania. Eur J Cancer 2016; 63: 110-7.
36. Breugom AJ, Bastiaannet E, Boelens PG, et al. Oncologic treatment strategies and relative survival of patients with stage I-III rectal cancer - A EURECCA international comparison between the Netherlands, Belgium, Denmark, Sweden, England, Ireland, Spain, and Lithuania. Eur J Surg Oncol 2018; 44(9): 1338-43.
37. Breugom AJ, Bastiaannet E, Guren MG, et al. Treatment strategies and overall survival for incurable metastatic colorectal cancer - A EURECCA international comparison including 21,196 patients from the Netherlands and Norway. Eur J Surg Oncol 2020; 46(6): 1167-73.
38. Pilleron S, Charvat H, Araghi M, et al. Age disparities in stage-specific colon cancer survival across seven countries: an ICBP SURVMARK-2 population-based study. Int J Cancer 2020.
39. 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.
40. Dekker JW, Gooiker GA, Bastiaannet E, et al. Cause of death the first year after curative colorectal cancer surgery; a prolonged impact of the surgery in elderly colorectal cancer patients. Eur J Surg Oncol 2014; 40(11): 1481-7.
41. Bos A, Kortbeek D, van Erning FN, et al. Postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer: The impact of age, time-trends and competing risks of dying. Eur J Surg Oncol 2019; 45(9): 1575-83.
42. 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.
43. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. Ann Oncol 2013; 24(7): 1762-9.
44. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2017; 18(3): 336-346.
45. Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, van de Velde CJ. A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWD). Eur J Surg Oncol 2015; 41(12): 1562-4.

46. Saad El Din K, Loree JM, Sayre EC, et al. Trends in the epidemiology of young-onset colorectal cancer: a worldwide systematic review. BMC Cancer 2020; 20(1): 288.
47. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. Gut 2019; 68(10): 1820-6.
48. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. JAMA Surg 2015; 150(1): 17-22.
49. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg 2004; 240(4): 711-7; discussion 7-8.
50. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol 2011; 29(35): 4633-40.
51. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. Lancet Oncol 2016; 17(2): 174-83.
52. 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.
53. https://connect.ichom.org/patient-centered-outcome-measures/colorectal-cancer/. Accessed on 11th Nov 2022.