



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Locally recurrent rectal cancer: improving radiation treatment

Piqueur, F.

Citation

Piqueur, F. (2025, March 11). *Locally recurrent rectal cancer: improving radiation treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4197385>

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/1887/4197385>

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

Chapter 11

Summary

Nederlandse samenvatting

SUMMARY

Chapter 2 describes the development of the first delineation guideline for locally recurrent rectal cancer (LRRC). This was achieved through multidisciplinary case discussions with leading LRRC experts, as well as delineations by radiation oncologists participating in the PelvEx II trial. The study provided a first insight into delineation variation for LRRC and underscored the value of multidisciplinary collaboration in determining target volumes. The developed delineation guideline has been implemented across all PelvEx II trial centres, as well as nationally in the Netherlands, marking the first step towards further standardization of LRRC care.

In **Chapter 3**, a comprehensive narrative literature review was conducted to develop a formal Dutch national guideline for management of LRRC. To our knowledge, this is the first national guideline established for LRRC patients. The guideline provides an overview of patient management, from diagnosis through surgery. Furthermore, it advocates for a coordinating role of expert centres in LRRC patient management, ensuring consistent, high-quality care. This expertise should be present across all disciplines involved in LRRC management, underscoring the need for multidisciplinary collaboration.

In **Chapter 4**, a multidisciplinary delineation study was conducted to follow up on the significant interobserver variation (IOV) in target volume delineations reported in Chapter 2. Fourteen cases of LRRC were delineated by both radiation oncologists and radiologists, revealing substantial IOV within each group. While multidisciplinary collaboration in target volume delineation did reduce IOV amongst radiation oncologists, this effect was limited to selected cases. Furthermore, the results suggest that the lack of a standard terminology amongst radiologists and radiation oncologists may have hampered the results, underscoring the need for further interdisciplinary efforts to improve quality of care. Lastly, this study provided insights into which recurrence types may be more prone to IOV, which may aid with guideline refinement.

The second chapter of this thesis concludes that enhanced understanding of local recurrences is necessary to comprehend disease behaviour and optimize delineation guidelines accordingly. In **Chapter 5**, an initial exploratory analysis of re-recurrences after curative treatment of LRRC is performed. This analysis suggests that suboptimal treatment, primarily due to inadequate target volumes, may have contributed to treatment failure in over half of the discussed cases. Recommendations for target volume improvements are

made. Confirmatory studies with larger sample sizes and a control cohort without re-recurrences are however necessary to draw definitive conclusions.

A prospective quality assurance (QA) program involving peer-review of target volume delineations is described in **Chapter 6**. This QA program aims to ensure homogeneous radiotherapy treatment within the PelvEx II trial and evaluate the applicability of and compliance to the established delineation guideline. The results reveal that target volumes are changed in nearly half of LRRC cases, underscoring the value of real-time peer-review. Based on these findings, adjustments have been made to the delineation guideline to improve protocol compliance and reduce the number of protocol deviations and ambiguities. By conducting this analysis while the PelvEx II trial is still ongoing, protocol modifications can be introduced and re-evaluated within the remaining trial duration.

In **Chapter 7**, the difference in postoperative complications before and after dose adaptation and escalation of intraoperative electron radiotherapy (IOERT) was evaluated. A previous comparison had suggested improved local re-recurrence-free survival (LrRFS) with intraoperative brachytherapy compared to IOERT, but at the expense of increased toxicity. It was hypothesized that this may be due to a higher surface dose with intraoperative brachytherapy. Therefore, the IOERT technique at the Catharina Hospital Eindhoven was modified to increase the radiation dose at the surface without increasing the dose at depth, with the aim of improving LrRFS without increasing toxicity. This initial analysis encouragingly showed no increase in postoperative complications despite the higher IOERT doses. As a result, the optimized IOERT technique remains in use. A comparison of LrRFS before and after IOERT dose adaptation will be performed once sufficient follow-up data is available.

Chapter 8 describes the difference in oncological outcomes between patients with and without a pathological complete response following LRRC treatment. In this retrospective cohort study, patients with a pathological complete response demonstrated statistically significantly higher overall survival, disease-free survival, and local recurrence-free survival compared to those without a pathological complete response. These findings suggest that pathological complete response may represent an important prognostic factor for patients with locally recurrent rectal cancer.

In **Chapter 9**, a retrospective review of the treatment of patients with re-recurrent rectal cancer is performed. Characteristics of patients undergoing treatment with curative and palliative intent are compared. Characteristics such as prior treatment, focality of disease, metastases at re-LRRC diagnosis and interval between local recurrence and re-recurrence seem to influence oncological outcome. These findings may give clinicians additional parameters to determine whether to go forward with curative or palliative intended treatment, beyond what is currently known and used.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In **Hoofdstuk 2** wordt de ontwikkeling van de eerste intekenrichtlijn voor het lokaal recidief rectumcarcinoom (LRRC) beschreven. Hiervoor werden multidisciplinaire besprekingen met LRRC-experts gepland, waarin tekeningen verricht door radiotherapeuten betrokken bij de PelvEx II studie werden besproken. In deze studie wordt inzicht gegeven in de mate van intekenvariatie tussen radiotherapeuten en wordt de waarde van multidisciplinaire samenwerking bij het bepalen van radiotherapeutische doelvolumes benadrukt. Deze intekenrichtlijn is zowel nationaal als in alle PelvEx II studiecentra geïmplementeerd. Deze intekenrichtlijn markeerde de eerste stap naar verdere standaardisatie van LRRC-zorg.

In **Hoofdstuk 3** werd een landelijke Nederlandse richtlijn voor de behandeling van het LRRC geschreven op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek. Voor zover bekend is Nederland het eerste land dat een formele richtlijn voor de behandeling van het LRRC doorvoert. In de richtlijn worden handvatten gegeven voor de gehele behandeling van het LRRC, van diagnose tot chirurgie. Bovendien pleit de richtlijn voor een coördinerende rol van expertcentra, met LRRC-specifieke kennis bij alle betrokken disciplines, voor alle LRRC-patiënten, om kwaliteit van behandeling voor alle LRRC-patiënten te borgen. Deze richtlijn onderschrijft dan ook het belang van multidisciplinaire samenwerking.

Naar aanleiding van de intekenvariatie dat werd gerapporteerd in hoofdstuk twee, is een multidisciplinaire intekenstudie verricht in **Hoofdstuk 4**. Veertien LRRC-casussen werden ingetekend door zowel radiotherapeuten als radiologen. Een grote intekenvariatie werd gerapporteerd bij zowel radiotherapeuten als radiologen, maar samenwerking tussen radiologen en radiotherapeuten leidde in geselecteerde gevallen wel tot een vermindering van intekenvariatie. Het gebrek aan een gemeenschappelijke benadering lijkt echter de effectiviteit van de multidisciplinaire samenwerking te hebben belemmerd. Deze studie gaf inzicht bij welke recidieven intekenvariatie meer of minder voorkomt, wat kan bijdragen aan verdere ontwikkeling van de bestaande intekenrichtlijn.

In het tweede hoofdstuk van dit proefschrift wordt onder andere geconcludeerd dat een beter inzicht in lokale re-recidieven nodig is om de intekenrichtlijnen te optimaliseren. In **Hoofdstuk 5** wordt daarom een eerste retrospectieve analyse uitgevoerd van re-recidieven na een curatieve behandeling voor het LRRC. Er wordt geconcludeerd dat in meer dan de helft van de besproken gevallen een suboptimale behandeling mogelijk een rol zou kunnen

hebben gespeeld bij het locoregionaal falen, voornamelijk ten gevolge van suboptimale doelvolumes. Suggesties voor aangepaste doelvolumes worden gedaan. Bevestigende studies met grotere cohorten en tevens een controlegroep zonder re-recidieven zijn echter nodig om hier definitieve conclusies uit te trekken.

De implementatie van een prospectieve kwaliteitscontrole van intekeningen, in de vorm van een intercollegiaal consult, wordt beschreven in **Hoofdstuk 6**. Het doel hiervan is om de homogeniteit van de radiotherapiebehandeling binnen de PelvEx II-studie te waarborgen, maar ook om de toepasbaarheid en naleving van de richtlijn te evalueren. Er wordt aangetoond dat de radiotherapie doelvolumes in bijna de helft van de LRRC-gevallen worden aangepast. Op basis van deze resultaten zijn aanpassingen in de intekenrichtlijn doorgevoerd, met als doel om de naleving van de richtlijn te verbeteren, maar ook het aantal redenen om af te wijken van de richtlijn en het aantal vragen naar aanleiding van de richtlijn te verminderen. Door een eerste analyse uit te voeren terwijl de PelvEx II-studie nog patiënten includeert, kunnen richtlijnaanpassingen worden geïntroduceerd en worden beoordeeld terwijl de trial nog loopt.

In **Hoofdstuk 7** wordt het verschil in postoperatieve complicaties vóór en na een dosisaanpassing van intra-operatieve elektronische radiotherapie (IOERT) geëvalueerd. Een eerdere vergelijkende studie suggereerde een verbeterde lokale re-recidiefvrije overleving (LrRFS) na intra-operatieve brachytherapie (IOBT) vergeleken met IOERT, ten koste van meer toxiciteit. Dit zou mogelijkverklard kunnen worden door een hogere oppervlaktedosis van IOBT. Daarom werd de IOERT-techniek in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven aangepast om de stralingsdosis aan de oppervlakte te verhogen, zonder de dosis in de diepte te verhogen. De verwachting was dat hiermee een verbetering van LrRFS zou optreden, zonder de toxiciteit te verhogen. Deze eerste analyse toonde aan dat er geen toename was in postoperatieve complicaties, ondanks een hogere dosis. Daarom wordt de geoptimaliseerde IOERT-techniek momenteel nog steeds gebruikt, en zal een nieuwe vergelijking van LrRFS vóór en na IOERT-dosisaanpassing worden uitgevoerd zodra de data dat toelaat.

Hoofdstuk 8 beschrijft het verschil in oncologische uitkomsten bij patiënten met en zonder een pathologisch complete respons (pCR) na behandeling van een LRRC. In deze retrospectieve cohortstudie werd een significant hogere algehele overleving, ziektevrije overleving en LrRFS gerapporteerd bij patiënten met een pCR, in vergelijking met patiënten

zonder pCR. Deze data introduceren het bereiken van een pCR als een aanvullende prognostische factor voor patiënten met LRRC.

In **Hoofdstuk 9** wordt een retrospectieve analyse verricht van patiënten met een re-recidief (re-LRRC) na curatieve behandeling voor een LRRC. Hierin worden karakteristieken van patiënten die een curatieve behandeling ondergaan voor het re-LRRC vergeleken met patiënten die een palliatieve behandeling ondergaan. Karakteristieken zoals eerdere behandelingen, aantal laesies in het kleine bekken, metastasen bij re-recidief diagnose en interval tussen lokaal recidief en re-recidief lijken allemaal van invloed op de oncologische uitkomsten van patiënten. Deze parameters zouden dan ook mogelijkwijs bij kunnen dragen bij de keus van behandelend artsen om wel of niet door te gaan met een curatief traject.