

Sluttmelding Norwait-studien

Kort oppsummering av studiens bakgrunn, formål og design

Bakgrunn

Kirurgisk behandling av kreft i endetarmen innebærer et stort kirurgisk inngrep i bekkenet, der om lag 40% av pasientene får varig utlagt tarm (permanent stomi), eller får betydelige endringer i endetarmsfunksjonen når endetarmsåpningen kan bevares. I tillegg kan vannlatings- og seksualfunksjon påvirkes eller nedsettes. Dette kan føre til betydelig redusert livskvalitet.

Standard behandling ved endetarmskreft er operasjon. I tillegg får omtrent 40% av pasientene strålebehandling før operasjonen, ofte kombinert med cellegift (såkalt neoadjuvant kjemoterapi; heretter referert til som «neoadjuvant behandling»). Denne behandlingen gis etter bestemte kriterier, der svulstens størrelse, dybdevekst, spredning til lymfeknuter eller andre risikofaktorer gjør at man ønsker å forbehandle svulsten før operasjon. Hos en del (10-15%) pasienter går svulsten helt tilbake, og de oppnår det man kaller «klinisk komplett respons», dvs at det ikke er påvisbar tumor ved klinisk undersøkelse etter den neoadjuvante behandlingen. I løpet av de siste 20 årene er en rekke studier publisert som har vist at pasienter med klinisk komplett respons kan unngå en omfattende operasjon, og heller inngå i et kontrollopplegg med gjentatte undersøkelser. Dette behandlings-prinsippet ble etter hvert kjent som «Watch & Wait», eller «non-operative management». Dersom det tilkommer gjenvekst av svulstvev blir pasienten operert, i utgangspunktet etter samme metode som var planlagt før observasjonsperioden. Hovedargumentet for behandlingen med Watch & Wait (W&W) er muligheten for å unngå operasjon hos en andel pasienter, unngå stomi, og dermed bevare endetarmen og dens funksjon. Bekymringen og motargumentet har hele tiden vært risikoen for gjenvekst og for fjernspredning, og vurderingen om behandlingen er trygg, likeverdig og kan benyttes i en balansert risiko-gevinst vurdering.

Formål

Formålet med denne norske multisenterstudien var å tilby en systematisk observasjon av pasienter med komplett respons, og undersøke hvor ofte gjenvekst forekom, og sammenligne behandlingsresultater for pasienter som ble operert basert på tall fra nasjonalt kvalitetsregister for kreft i tykk- og endetarm. Studiens hovedmål var å estimere gjenvekstraten etter klinisk komplett respons (positiv prediktiv verdi) i en nasjonal kohort.

Organisering

Norsk Gastro-Intestinal Cancer Gruppe (NGICG) er en av de onkologiske faggruppene, som jobber ut fra mandat underlagt Helsedirektoratet. Faggruppene består av regionalt forankret og tverrfaglig personell og er drivkraften bak den faglige utviklingen av diagnostikk og behandling av kreftsykdommer i Norge. NGICG har siden 1980-tallet videreutviklet og kvalitetssikret behandlingstilbudet for kreft i mage-tarm-kanalen, og undergruppen NGICG-Colorektal (NGICG-CR) har ansvaret for kolorektal kreft. Fra 2010 har denne gruppen fått oppdraget av Helsedirektoratet å utarbeide nasjonale handlingsprogrammer for kreftsykdommer i tynntarm, tykktarm, endetarm og anus. NGICG-CR utgjør også fagrådet for Nasjonalt kvalitetsregister for kreft i tykk- og endetarm, som rådgivende organ for Kreftregisteret.

Studien ble organisert som en multisenterstudie og skulle foregå i alle helseregioner, som en nasjonal prospektiv kohortstudie med deltagelse av alle universitetssykehusene, samt Sørlandet sykehus i Kristiansand, som også tilbyr neoadjuvant behandling for endetarmskreft. Hvert studiested oppnevnte to dedikerte klinikere som sto for inklusjon og oppfølging, og de hadde én lokal studieleder. I alt åtte virksomheter var oppført som forskningsansvarlige institusjoner (7 sykehus og Kreftregisteret), og dette utgjorde studiegruppen. Helse Stavanger var koordinerende forskningsansvarlig, mens NGICG-CR som er fagråd for nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft, fungerte som faglig forankring og styringsgruppe. I tillegg var det definert en skrivegruppe for publikasjon av hoved-endeponktene, og som skulle ha ansvaret for prosessen fra data analyse til innsending av manuskript.

Materiale og metode

Alle pasienter som var diagnostisert og behandlet med neoadjuvant behandling for endetarmskreft kvalifiserte for deltakelse i studien. Alle pasienter som oppnådde komplett klinisk respons kunne bli forespurt om deltakelse i studien, og pasienter som ga samtykke til observasjon ble inkludert. Det forelå flere inklusjons- og eksklusjonskriterier, som er oppgitt i detalj i studieprotokollen. Studien ble fulgt opp i form av jevnlig rapporteringer/purringer på inklusjon av nye pasienter, forekomst av gjenvekst og operasjon for gjenvekst, metastaser, uønskete hendelser og dødsfall uansett årsak, samt studiemøte etter 18 måneders inklusjon. Tallene ble regelmessig presentert på alle fagrådsmøter for fagrådet/styringsgruppen.

Bakgrunn/begrunnelse for sluttmeldingen

Etter en faglig anbefaling fra fagrådet for kvalitetsregisteret for kreft i tykk- og endetarm, som er studiens styringsgruppe, på ekstraordinært fagrådsmøte 07.12.2022, har Helse Stavanger som koordinerende forskningsansvarlig institusjon i samråd med prosjektleder besluttet at studien skal sluttmeldes til REK Vest. Bakgrunnen for denne beslutningen redegjøres for i punktene nedenfor.

Studiens forløp

Studien inkluderte pasienter ved deltakende sykehus frem til slutten av oktober 2020. På dette tidspunkt viste en intern gjennomgang ved Haukeland universitetssykehus at det var en høy forekomst av lokal gjenvekst av svulsten i endetarmen i kombinasjon med metastaser (fjernspredning). Analysen viste også at kombinasjonen av gjenvekst med metastaser var assosiert med forekomst av risikofaktorene ekstramural karinnvekst (EMVI) og tumoravsetninger (N1c) ved den primære diagnostiske MR-undersøkelsen. Forekomst av gjenvekst i kombinasjonen med metastaser var kjent fra før, og i en systematisk oversiktsartikkel med en gjennomgang av tilgjengelig internasjonal litteratur, ble en lavere frekvens på om lag 6-7% beskrevet (1). Denne litteraturen er imidlertid basert på en stor andel pasienter med lavere sykdomsstadium.

På dette tidspunktet var det uklart om det forelå et viktig funn i studien, eller om det dreide seg om et tilfeldig avvik, dvs. pga. andre ukjente risikofaktorer. Det ble derfor vedtatt umiddelbar stopp (november 2020) i inklusjon av nye pasienter og en nasjonal gjennomgang av studiedata i styringsgruppen.

Resultater fra gjennomgang av nasjonale tall desember 2020/januar 2021 viste at andelen pasienter med risikofaktorene EMVI, N1c og N2, karakterisert som ugunstige risikofaktorer i analysen, ved primærutredningen var høyere i regionene Vest, Midt og Nord enn Sør-Øst, jfr. beskrivelse under pkt. om "forhold knyttet til inklusjon" og skjevfordeling av risikofaktorer mellom Helse Sør-Øst og de andre regionene, og at kombinasjonen gjenvekst og metastaser var assosiert med disse karakteristika.

Det ble også besluttet å granske (monitorere) inklusjonen ved alle studiesteder (februar 2021). I den forbindelsen kom det frem at det ikke var blitt tatt endoskopisk bildedokumentasjon hos alle pasienter som var blitt inkludert ved Helse Bergen HF.

På et ekstraordinært fagrådsmøte april 2021 ble monitoreringsgruppen etablert. Samtidig anbefalte prosjektleder å avslutte studien på grunn av studiens svakheter som var kommet frem i forhold til nyere litteratur med hensyn til risikofaktorene EMVI og N1c, samt betydningen av primær MR-diagnostikk for inklusjon til W&W.

Monitoreringen ble gjennomført så snart smittevernreglene rundt Covid-19 tillot helsepersonell å besøke andre helseforetak, i perioden mai-oktober 2021. Monitoreringsarbeidet konkluderte med avvik fra protokollen ved inklusjon hos 16 av 31 pasienter ved Helse Bergen, at det ikke var blitt tatt endoskopisk bildedokumentasjon ved inklusjon og oppfølging hos de fleste pasienter som var blitt inkludert ved Helse

Bergen HF, at 8 av 9 pasienter med nærkomplett respons ble inkludert uten ny klinisk kontroll med MR etter 6 uker slik protokollen tilsa, og at det var flere enn to kirurger involvert i oppfølgingen av inkluderte pasienter. Denne interne rapporten er så langt ikke validert eksternt. Disse forhold ble, mens monitoreringsarbeidet foregikk, meldt av initiativtakerne til REK Vest (juni 2021) og Statens Helsetilsyn (september 2021), og presentert i mediene med påstand om prognosetap for de aktuelle pasientene (oktober 2021). Statens Helsetilsyn utførte tilsyn mot Helse Bergen, Helse Stavanger og prosjektleder.

Helsetilsynet har i sine vedtak bl.a. satt spesifikke krav til prosjektet: "Ettersom flere pasienter ved Helse Bergen er inkludert i prosjektet i strid med forskningsprotokollen, kan det ikke festes lit til resultatene av forskningen som er gjennomført der. Forskningsresultater fra Helse Bergen kan dermed ikke inngå i rapporter/publikasjoner fra Norwait-studien." Dette innebærer at det kun gjenstår litt over halvparten av de pasientene som var ansett nødvendig for å kunne få pålitelige analyser. Dessuten mener Helsetilsynet at det mangler systemer for å gjennomføre slike multisenterstudier. Studiens primære forskningsspørsmål – den positive prediktive verdien av diagnosen klinisk komplett respons etter neoadjuvant behandling i en nasjonal kohort – vil av den grunn være umulig å besvare. Med bakgrunn i dette er det fagrådets syn at studien bør avsluttes.

Forhold som hadde betydning for utfallet

1) Organisering av studien

Initiering og gjennomføring av kliniske studier var ifølge NGICG's statutter en del av NGICG's mandat for den faglige utviklingen til beste for norske pasienter. Forslag til studien ble fremmet av to initiativtakere.

Planlegging og gjennomføring av studien var basert på den tillits- og dugnadsbaserte tradisjonen for klinisk forskning i Norge. Forsker-initiert klinisk forskning i spesialisthelsetjenesten har ikke tilgang til øremerkete offentlige midler, selv om forskning er et av oppdragene til spesialisthelsetjenesten. Som følge av det drives slike prosjekter, som fagrådsarbeidet for øvrig, i stor grad utenfor ordinær arbeidstid.

Forsker-initierte kliniske multisenterstudier innen kirurgi er meget sjelden i Norge. Tradisjonen for klinisk forskning i Norge bygger på den felles forståelsen i de kliniske forskningsmiljøene at man følger opp slik man har blitt enig om, og sier fra om det er utfordringer eller problemer – i tråd med god klinisk praksis for øvrig. Norwait-studien er en klinisk behandlingsstudie, der W&W-prinsippet ble lagt til som en ekstra «behandlingssløyfe» i det etablerte pasientforløpet for endetarmskreft i form av forskningsprotokollen, og det var en felles forståelse for et lokalt ansvar for gjennomføring av studien som del av behandlingsansvaret.

Forskningsprotokollen ble utformet som et felles samarbeid i fagrådet, som godkjente protokollen for innsending til Regional etisk komite (REK Vest), og ble lokalt forankret på de deltakende institusjonene. Initiativtakerne ønsket ikke å ta ansvar for protokollskrivning eller prosjektledelsen selv, og ba et annet fagrådsmedlem om å ta denne rollen.

Studien ble formelt åpnet for inklusjon i januar 2018, etter at alle nødvendige godkjenninger forelå.

2) Forhold knyttet til inklusjon

Ved enhver klinisk studie er inklusjon av pasienter en kompleks prosess, og inklusjon i Norwait-studien var særlig avhengig av en rekke faktorer:

- Oppmerksomhet på studien i en travel klinisk hverdag – i hvilken grad vurderes egnete pasienter for inklusjon, og tilbys deltakelse? I hvilken grad re-evalueres pasienten på nytt umiddelbart før planlagt operasjon?
- Hvordan informere konkret om studien utover informasjons- og samtykkeskjema, og i hvilken grad ønsker pasienter å delta?
- Til tross for åpenbart klare kriterier for inklusjon, er bedømmelse av klinisk komplett respons en kompleks og vanskelig prosess, der «inter-rater agreement» (systematiske eller tilfeldige forskjeller i vurderingen mellom ulike fagpersoner) og «intra-rater-agreement» (systematiske eller tilfeldige forskjeller i resultat av vurdering for den enkelte kliniker) er viktige faktorer. Nyere litteratur viser at den diagnostiske treffsikkerheten for diagnosen klinisk komplett respons varierer sterkt mellom

undersøkere, er lav og ligger mellom 60 og 70% (2). Det vil si, at for hver 10. pasient, kan 3 til 4 bedømmelser være 'feilvurdert', grunnet unøyaktige eller avvikende metoder for å målsette respons.

- Organisering av helsetjenesten som kan medføre systematiske forskjeller i inklusjon – i Helse Sør-Øst er gjennomføring av neoadjuvant behandling og i omtrent halvparten av tilfeller også evaluering etter gjennomført neoadjuvant behandling i hovedsak sentralisert til OUS, og dermed grunnleggende forskjellig sammenlignet med de øvrige regionene. Som det kommer frem i årsrapportene for kvalitetsregisteret for kreft i tykk- og endetarm opereres ca. 50% av alle pasienter i HSØ, og 25% av pasientene fra Ahus, etter neoadjuvant behandling ved Radiumhospitalet ([figur 1](#)). De har en grunnleggende forskjellig rutine for evaluering etter preoperativ strålebehandling (etter 4 uker) enn de andre sykehusene i HSØ og i Norge forøvrig (6-8 uker), og dermed en annen indikasjonsstilling for kirurgisk behandling. Kirurgene ved Radiumhospitalet opererer selv de pasientene som har de mest avanserte svulstene uansett om svulsten ikke er synlig etter stråling, (jfr. overlege Stein Larsen ved Radiumhospitalet). Radiumhospitalet deltok ikke aktivt i Norwait-studien. Følgelig var pasientpopulasjonen som kunne vurderes for inklusjon ved deltakende sykehus i HSØ i utgangspunktet en langt mer selektert pasientgruppe med bedre prognose enn pasienter fra deltakende sykehus fra de tre andre regionene. Dette medførte også at HSØ hadde relativt færre pasienter som var aktuelle for inklusjon f.eks. sammenlignet med andre regioner. Det er derfor vanskelig å sammenligne antall inkluderte pasienter direkte, eller sette en referansenorm for inklusjonstall.
- At inklusjonen vil variere på de ulike studiesentrene, og at ikke alle pasienter med komplett respons vil fanges opp, var lagt til grunn ved planlegging av studien. Derfor ble studien plassert i en nasjonal kontekst i form av nasjonalt kvalitetsregister for kreft i tykk- og endetarm, med mulighet for å beskrive studie-populasjonen i forhold til alle pasienter som behandles for endetarmskreft i Norge ([figur 2](#)). For dette designet ble studien i 2018 kåret av European Society of Coloproctology (ESCP; europeisk kolorektal-kirurgisk forening), til årets beste nye studie («Best new trial award»).

Andre viktige faglige forhold knyttet til sykdommen endetarmskreft

- Tumorbiologien ved endetarmskreft innebærer at forekomst av gjenvekst og metastaser skjer over et lengre tidsrom – 80% av metastaser forekommer innen 3 år etter diagnose og behandling. Det er vanlig å rapportere behandlingsresultater for endetarmskreft i form av 5 års overlevelse og sykdomsfri overlevelse, dvs. uten tilbakefall av sykdom, innen 3 år. Det er derfor ikke mulig å trekke valide konklusjoner om forekomst av gjenvekst og metastaser før en observasjonstid på minst 3 år ([figur 3](#)).
- Nyere kunnskap tilsier på at det finnes en undergruppe av pasienter som får preoperativ strålebehandling i Norge, som har spesielt høy risiko for utvikling av metastaser: ekstramural karinnvekst (EMVI, extramural vascular invasion) (3) og tumoravsetninger rundt endetarmen (tumor deposits, N1c) (4), og disse karakteristika ansees nå for å være uavhengige prediktive faktorer for utvikling av metastaser. I dag tilbys slike pasienter nye behandlingsregimer med mer kjemoterapi i tillegg til strålebehandling, noe som ikke var vanlig i 2018.
- Vurdering av komplett respons bør ifølge ny kunnskap skje ved å kombinere endoskopisk undersøkelse med MR-undersøkelse ved primærdiagnose og evaluering etter neoadjuvant behandling. Dette gir et mer komplett bilde, og høyest diagnostisk treffsikkerhet (2). Initiativtakere til studien ønsket imidlertid at klinisk komplett respons kun skulle bedømmes på bakgrunn av kliniske funn i endetarmen (endoskopi), uten å ta hensyn til MR-funn ved diagnose eller evaluering etter behandling, med mindre MR viste vekst under preoperativ behandling. Etter diskusjon i fagrådet ble MR likevel tillagt vekt ved vurderingen for inklusjon i studien. Ved utformingen av protokollen var betydningen av faktorene EMVI og N1c ved primærdiagnose som risikofaktorer for utvikling av metastaser ikke godt kjent. Nyere litteratur tyder på at pasienter med EMVI og N1c ved primærutredningen har økt forekomst av kombinasjon av gjenvekst og metastaser i forbindelse med et W&W-opplegg (5) ([figur 4](#)).

Resultater 5 år etter oppstart av inklusjon

Den siste oppdateringen av studieresultatene ble utført i løpet av oktober og november 2022, 5 år etter inklusjonsstart. Det var 88 inkluderte pasienter, hvorav det rapporteres 81 etter eksklusjon av pasienter med nærkomplett respons, og noen som hadde trukket seg fra studien. Oppfølgingstid er 2 ¼ – 5 år, og for de fleste over 3 år. For å ivareta personvern oppgis ikke tall på <10 på sykehusnivå (dette er i tråd med Kreftregisterets interne retningslinjer). Av den grunn er Sørlandet sykehus og OUS, og SUS og UNN slått sammen.

Tallene viser for hele pasientgruppen som ble fulgt med W&W en gjenvekstrate på 65%. Av alle pasientene ble det påvist metastaser hos 26%, hvorav 2/3 hadde metastatisk sykdom kombinert med gjenvekst. Hos 78% av disse var det påvist risikofaktorene EMVI og N1c på primær diagnostisk MR.

Sykehus	W&W program	Gjenvekst %	Metastaser %	Gjenvekst+ met. %
Ahus	17	65	18	0
OUS + Sørlandet	11	60	19	10
HUS	31	75	35	30
St. Olavs	12	67	17	8
SUS + UNN	10	50	30	20
Totalt	81	65	23	17

Av 81 inkluderte pasienter, døde 5% av kreftsykdommen, og 7% av andre årsaker som ikke var relatert til kreftsykdommen, med en samlet dødelighet på 12%.

Resultater i en nasjonal kontekst

For å sette tall fra studiegruppen i en nasjonal kontekst, har prosjektet mottatt aggregert statistikk for tidsrommet 2017-2021 fra Kreftregisteret for forekomst av metastaser og død for alle pasienter operert i Norge for kreft i endetarmen i stadium I-III, og stratifisert for operasjon etter neoadjuvant behandling, fravær av risikofaktorer ved diagnose (cN0/N1a/N1b), eller påviste risikofaktorer (cN1/EMVI/cN2).

Sammenligning av aggregerte resultater 5 år etter oppstart sammenlignet med standardbehandling (operasjon etter neoadjuvant behandling) tyder på at pasienter i studiegruppen har sammenlignbare behandlingsresultater som pasienter som fikk standardbehandling med operasjon.

Organbevaring

Kun 35% av pasientene i studiegruppen fikk bevart sin endetarm uten at det ble påvist gjenvekst, halvparten av forventet andel på 70%. Gjenvekst av svulsten innebærer som regel operasjon. Det foreligger ikke nasjonale tall for pasienter som fikk organbevarende behandling på individuelt grunnlag.

Metastaser

Forekomst av metastaser hos pasienter operert etter neoadjuvant behandling vises i [figur 5](#).

De nasjonale tallene viste at etter 2 år hadde ca 25% av de som ble operert etter neoadjuvant behandling fått metastaser og etter 4 år var andelen økt til 33%. I studiegruppen (hvor oppfølgingstiden var 2,25-5 år) hadde 26% fått metastaser da observasjonstiden ble avsluttet (oktober 2022).

Videre viser de nasjonale tallene at forekomst av metastaser blant pasienter med risikofaktorene EMVI, N1c og N2 er 33% etter 2 år og 38% etter 4 år. For hele studiegruppen er det 17% i hele studiegruppen, og 31% ved Helse Bergen. Forekomst av risikofaktorene N1c, EMVI eller N2 var ikke eksklusjonskriterier. Forekomst av metastaser blant pasientene uten påviste risikofaktorer var 8% i studiegruppen. Resultatene som er presentert her er ikke analysert med statistiske tester, men observasjonene tyder ikke på at det har vært en økt forekomst av metastaser for studiegruppen.

Overlevelse

Overlevelse (alle dødsårsaker) vises i [figur 6](#). To år etter standardbehandling er dødelighet blant pasienter som fikk standardbehandling (operasjon etter neoadjuvant behandling) på om lag 15%, og etter 4 år 28%. I studiegruppen er dødelighet etter 5 år på 12%, og er dermed langt lavere enn på nasjonalt nivå. Dette tyder ikke på at det har vært økt dødelighet blant pasienter inkludert i studien. Dette kan delvis ha sammenheng med at studiepasienter ikke ble utsatt for dødelighet knyttet til det kirurgiske inngrepet, som er om lag 3% (alle pasienter, med eller uten neoadjuvant behandling) i henhold til Norsk kvalitetsregister for gastrokirurgi (NORGAST).

ypT0

Begrepet patologisk komplett respons av tumor (ypT0) innebærer at det ikke ble funnet tegn til gjenværende svulst etter neoadjuvant behandling etterfulgt av operasjon. Tallet kan også si noe om forhold knyttet til inklusjon. Tabellen nedenfor er basert på tall fra kvalitetsregisteret for kreft i tykk- og endetarm og viser antall personer som er diagnostisert i 2018-2020 og preoperativt strålebehandlet og operert, per region og for de deltakende sykehus, tilsvarende inklusjonstiden for studien.

Opererende sykehus	Antall	% ypT0
Norge	1006	10
Helse Sør-Øst	539	9
Helse Vest	175	8
Helse Midt-Norge	166	7
Helse Nord	126	17
Ahus, Lørenskog	52	15
OUS, Radiumhospitalet	289	6
OUS, Ullevål	34	12
Sørlandet Sykehus	45	2
SUS	50	4
HUS	108	10
St. Olavs hospital	90	3
UNN, Tromsø	101	18

I løpet av studieperioden var andel pasienter som hadde komplett respons ved operasjon (ypT0) 10%, og dermed uendret i forhold til en tidligere undersøkelse av nasjonale tall (6). Andelen var høyere i Helse Nord sammenlignet med de øvrige regionene.

Det var stor spredning mellom deltakende sykehus, fra 2% ved Sørlandet til 18% ved UNN.

Over halvparten av pasientene i region HSØ ble operert ved Radiumhospitalet, som opererte om lag 1/3 av alle pasienter i Norge som fikk neoadjuvant behandling. Disse tallene er viktig for å vurdere forhold knyttet til inklusjon.

Estimering av måltall for inklusjon på 115 pasienter (100 + 15 for å kompensere for eventuelle dropout/eksklusjoner) i protokollen var basert på 1000 pasienter som fikk neoadjuvant behandling, og en inklusjonstid på 3-5 år ble lagt til grunn basert på en forventet komplett responsrate på 10% (6). Tallene fra Kreftregisteret viser at 1006 pasienter fikk denne behandlingen i tiden fra 2018-2020 der inklusjon pågikk. Med 88 pasienter inkludert i W&W program (81 evaluert ved siste oppdatering) ble det samlet sett inkludert færre pasienter i dette tidsrommet enn estimert i protokollen. Det er umulig å anslå det «sanne» tall for inklusjon som en referansenorm for inklusjonen, og et slikt tall kan ikke baseres på tall fra helseregion SØ eller en annen region alene.

Diskusjon/sluttcommentar

Fra starten har mange av studiene som rapporterte på W&W vært preget av ulik seleksjon av pasienter, usikkerhet rundt oppfølgingen (type undersøkelse brukt, intervall og bedømmingen av disse), og inkludering av en høy andel av pasienter med lavere sykdomsstadier (stadium II, T2 og en del T3 svulster), som ikke får neoadjuvant behandling etter norske retningslinjer. Inkludering av disse pasientene vil potensielt gjøre at behandlingen med W&W fremstår bedre, da det er pasienter som i utgangspunktet har svært lav risiko for spredning.

Frem til studiestart for NorWait har ikke W&W vært en nasjonal anbefaling i fagmiljøet. I tråd med den internasjonale utviklingen, og økende oppmerksomhet både blant helsepersonell og pasienter, ble det aktuelt å vurdere om W&W også bør tilbys norske pasienter med klinisk komplett respons, med tanke på å unngå overbehandling og redusert funksjon/livskvalitet. Det har vært knyttet skepsis til hvorvidt resultatene er overførbare til norske pasientgrupper som får neoadjuvant behandling. Internasjonale retningslinjer (bl.a. fra det europeiske ESMO) tilråder at W&W kun skal tilbys innenfor kliniske studier (7). Med den bakgrunnen ble det foreslått å initiere en klinisk studie i Norge med det primære formål å tilby dette og samtidig hindre en ukontrollert innføring av et nytt behandlingsopplegg. Dette var særlig viktig, da neoadjuvant behandling i Norge kun tilbys pasienter med høyere sykdomsstadium (stadium III, og avanserte T3 og T4 svulster) med tydelig spesifiserte krav for slik neoadjuvant behandling. Resultater fra andre studier i utlandet som var kjent ved studiens planlegging og oppstart var dermed ikke uten videre egnet til å kunne overføres direkte til norske forhold.

Langt flere pasienter ved alle deltakende sykehus, 65%, fikk gjenvekst av sin tumor enn forventet (30%), basert på tall fra aktuell litteratur. Dette kan forklares ut fra at pasientene inkludert i studien hadde mer avansert sykdomsstadium enn pasienter i tidligere internasjonale publikasjoner, men også utfordringer knyttet til den diagnostiske treffsikkerheten for diagnosen klinisk komplett respons. Det var imidlertid ikke økt forekomst av metastaser blant pasientene i studien enn det som ble observert etter standardbehandling nasjonalt. Forekomst av risikofaktorene EMVI, N1c og N2 var assosiert med økt forekomst av metastaser, og særlig i kombinasjon med gjenvekst, både blant pasienter i studien og ved nasjonal standardbehandling. Dødeligheten (alle årsaker) i studiegruppen var 12%. Alle pasientene var da observert i minimum 2,25 år. Blant pasienter som fikk standardbehandling med operasjon etter neoadjuvant behandling var dødeligheten 15% etter 2 år og 28% etter 4 år. Denne sammenligningen viser altså ingen høyere dødeligheten blant studiegruppen sammenlignet med pasienter som fikk standardbehandling med operasjon i Norge.

Inklusjon av pasienter med klinisk komplett respons (cCR) har i liten grad påvirket forekomst av ypT0 nasjonalt. Dette skyldes at andel pasienter med varig respons (inntil nå) er liten (35% av studiegruppen på 81 evaluerte etter 5 år), og sammenhengen mellom cCR og ypT0 er usikker.

Det ser ut til å ha vært en stor systematisk inklusjonsbias på bakgrunn av forskjeller i organiseringen av pasientforløpene i HSØ versus resten av landet. I tillegg er det åpenbart også en forskjell innenfor HSØ, der andel inkluderte pasienter ved Ahus i forhold til sykehusets opptaksområde er forholdsvis lav. Dettens skyldes mest sannsynlig en seleksjon av de mest avanserte pasientene til operasjon ved Radiumhospitalet. Ahus hadde en høy andel (15%) med ypT0. Man har inkludert svært få pasienter i Helse Nord, som hadde 18% ypT0 i studieperioden.

På bakgrunn av disse fakta kan en ikke fastslå med sikkerhet at det er noe forskjell i prognose for studiepasienter i forhold til standardbehandling. Det er umulig å estimere det «sanne», korrekte grunnlag/antall for korrekt inklusjon til W&W. Imidlertid er tallene små, og det må forventes en stor grad av variasjon for tallene (konfidensintervall).

Initiativet som ble lagt til grunn for Norwait-studien hadde 2 grunnleggende svakheter:

1. Initiativet tok ikke tilstrekkelig høyde for variasjoner i tumorbiologien og risiko for et mer aggressivt sykdomsforløp. Pasienter med EMVI, N1c og N2 burde ikke vært inkludert i studien, og ved videre studier som omfatter «non-operative management» bør en vise varsomhet ved denne pasientgruppen. Dette er

faktorer som er vanskelig å kartlegge ved utredningen, med en diagnostisk treffsikkerhet på 23% ved konvensjonell MR (8).

2. Evaluering av respons ble foretatt hovedsakelig på bakgrunn av endoskopiske funn. Forventningen til den diagnostisk treffsikkerhet av endoskopisk evaluering av tumorrespons er, sett i etterkant, ikke realistisk og har blitt vektlagt for mye.

3. Mangelen på endoskopisk dokumentasjon ved HUS gjør at det er vanskelig å vurdere hvor mange av pasientene der som er inkludert i henhold til protokollens intensjon med tanke på klinisk komplett respons. Imidlertid viser ny litteratur at vurdering av slik bildedokumentasjon er krevende og beheftet med stor grad av variasjon.

Følgende medlemmer av fagrådet for kreft i tykk- og endetarm har bidratt til sluttmeldingen:

Arne Wibe

Overlege dr. med., gastrokirurgisk avdeling, St. Olav hospital
Professor, NTNU

Tor Eyvind Bernstein

Overlege PhD, gastrokirurgisk avdeling, St. Olav hospital

Inger Kristin Larsen

Forsker PhD, Kreftregisteret

Marianne Guren

Overlege, onkologisk avdeling, OUS
Professor, UiO

Morten Brændengen

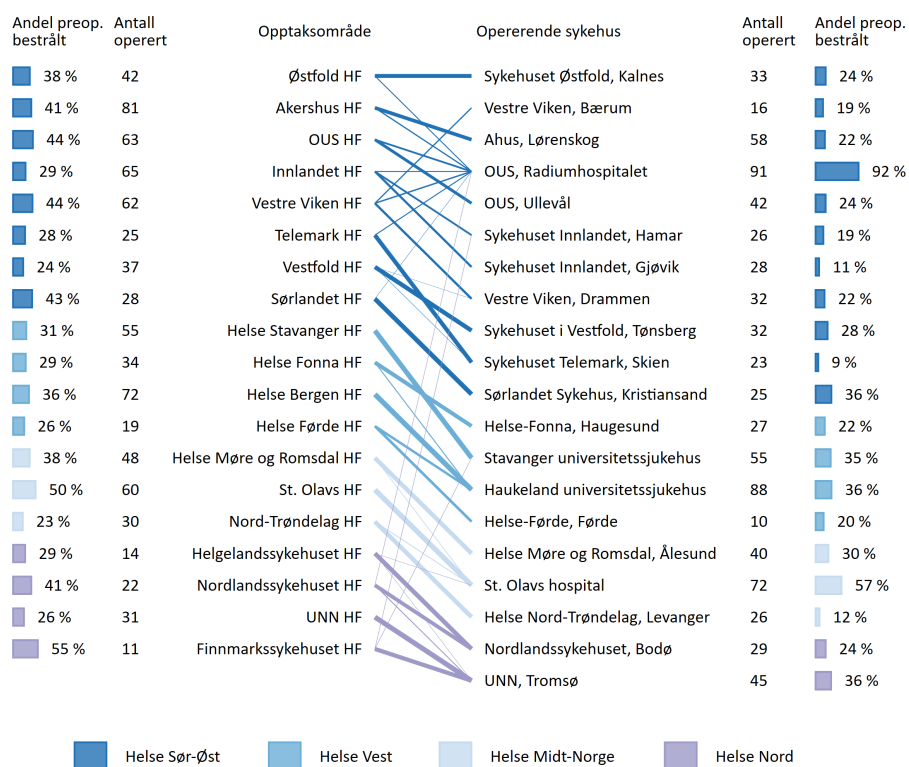
Overlege PhD, onkologisk avdeling, Diakonhjemmet sykehus

Stig Norderval

Overlege OhD, gastrokirurgisk avdeling, UNN
Professor, UiT

Figur 1

Fordeling av opererende sykehus i forhold til sykehusets opptaksområde. Fra Årsrapport for nasjonalt kvalitetsregister for kreft i tykk- og endetarm 2021. Av 144 pasienter fra opptaksområdet til Ahus og OUS, ble 44 operert ved Radiumhospitalet.



Figur 3.33: Pasientflyt preoperativ strålebehandling – vist på helseforetak (opptaksområde) og opererende sykehus – endetarmskreft

Figuren viser pasientflyt fra opptaksområde til opererende sykehus for pasienter med endetarmskreft som har fått preoperativ strålebehandling. Til venstre i figuren vises andel pasienter utfra helseforetakets opptaksområde (basert på pasientens bosted). Hensikten med figuren er å se om det er forskjeller i bruk av preoperativ strålebehandling avhengig av hvor pasient bor og hvilket sykehus som opererer. Det vil være større forskjeller i andel pasienter som får strålebehandling presentert på opererende sykehus i motsetning til andelen presentert på opptaksområde på grunn av seleksjon av pasienter til enkelte sykehus. For eksempel er det forventet at andelen pasienter som får strålebehandling før operasjon på OUS, Radiumhospitalet er høy.

Figur 3.33

Datkilde

- Kreftregisterets basisregister
- Stråledatabasen

Ekklusjon:

- Diagnoser basert på obduksjon eller dødsmelding

Inklusjon

- Endetarmskreft i stadium I–III
- Operasjonsår 2020–2021
- Operasjon av primærsvulst
- Sykehus med ≥ 10 operasjoner årlig

Dekningsgrad

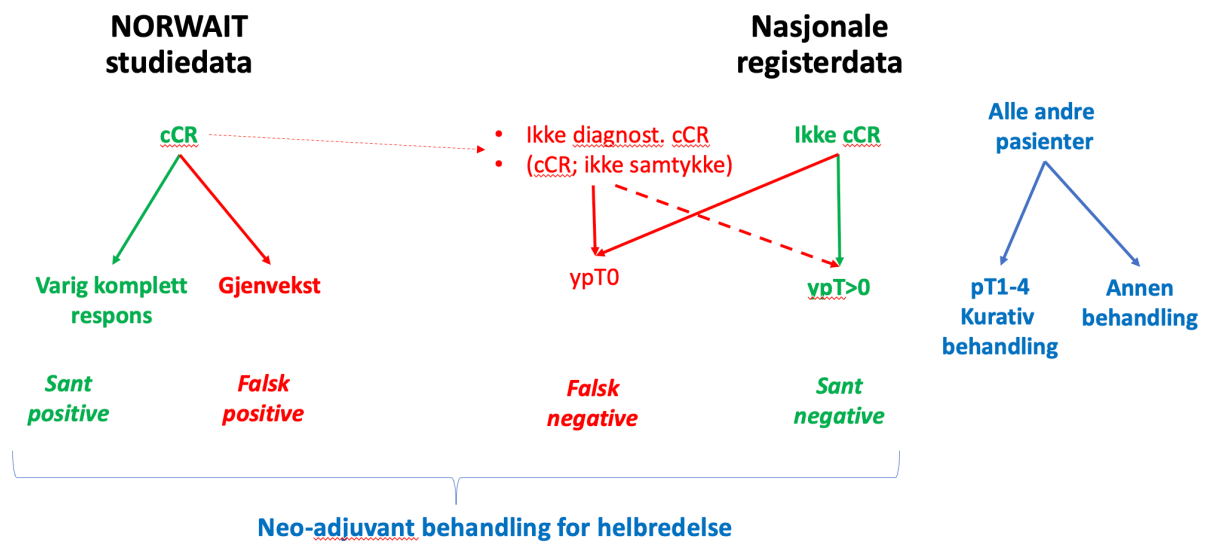
- Basisregister 99.9 %
- Stråledatabasen: Systematisk datafangst, nær komplett rapportering

Kvalitetsindikator

- Andelen pasienter som får preoperativ strålebehandling bør være mellom 20–40 %

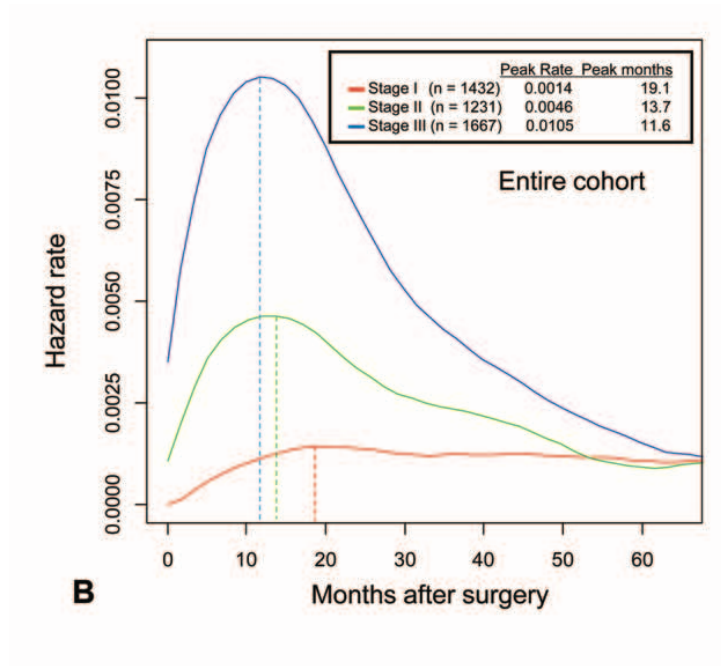
Figur 2

Design av Norwait-studien som setter studiedata i en nasjonal kontekst ved å kombinere data fra studien med et nasjonalt datasett fra Kreftregisteret. På denne måten kan man beskrive studiepopulasjonen i forhold til en nasjonal kohort som fikk standardbehandling med operasjon etter neoadjuvant behandling. Dette studieoppsett er også viktig for å besvare studiens hovedmål, som er definert som den positiv prediktive verdi – sannsynligheten for å stille en korrekt diagnose - av diagnosen klinisk komplett respons.



Figur 3

Figur 3 viser risiko for utvikling av metastaser etter behandling for kolorektal kreft over tid og i forhold til ulike sykdomsstadier. Risikoen er størst ved stadium III. Om lag 80% av metastasene opptrer innen 3 år etter behandling, og dette tilsier en observasjonstid på minst tre år for å kunne vurdere forekomst av metastaser.



Kudose et al. Ann Surg 2022

Figur 4

Forekomst av gjenvekst av tumor kombinert med metastaser ved klinisk evaluering av komplett respons med endoskopi alene (CER, complete endoscopic response; blå linje) eller endoskopi kombinert med MR-evaluering (cCR, clinical complete response; grønn linje). Figuren understreker betydningen av å identifisere pasienter med risikofaktorene EMVI, N1c og N2 ved vurdering av komplett respons etter neoadjuvant behandling.

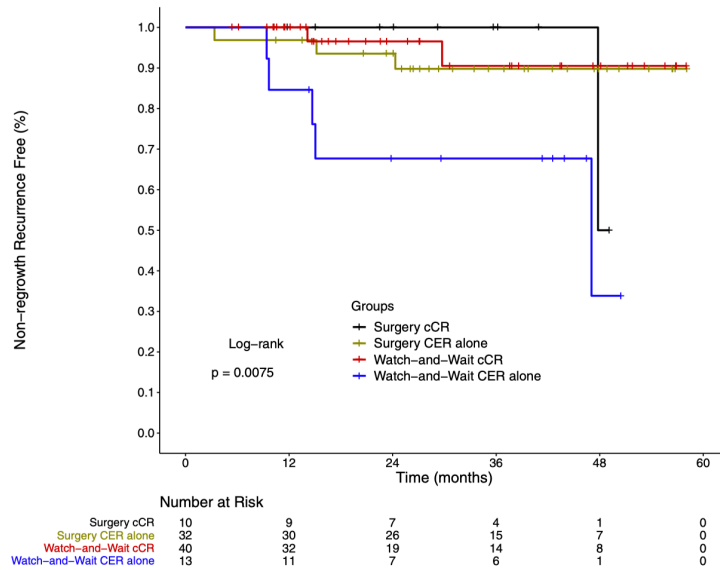


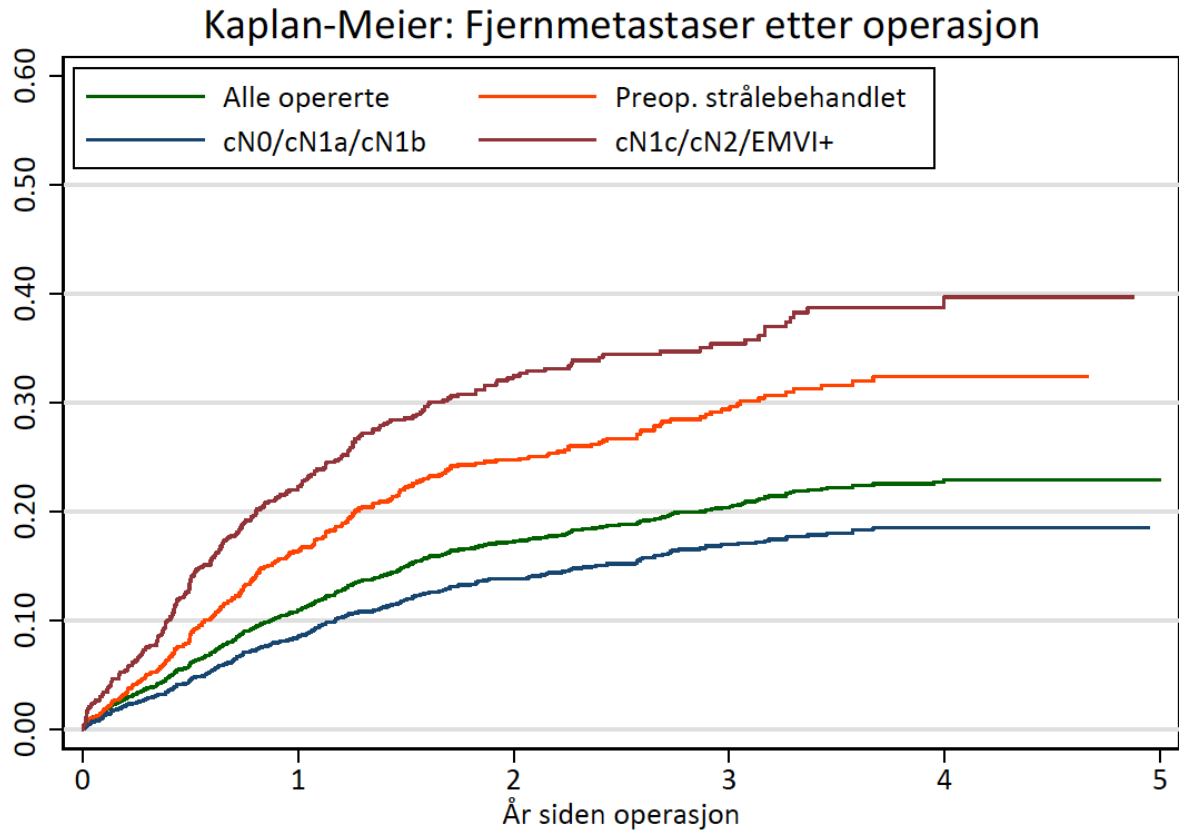
Figure 6. Kaplan-Meier curves showing freedom from nonregrowth recurrence (FFNRR) in surgery clinical complete response (cCR), surgery complete endoscopic response (CER), Wait-and-Watch (WW) cCR, and WW CER.

Beard et al. J Am Coll Surg, 2020

Figur 5

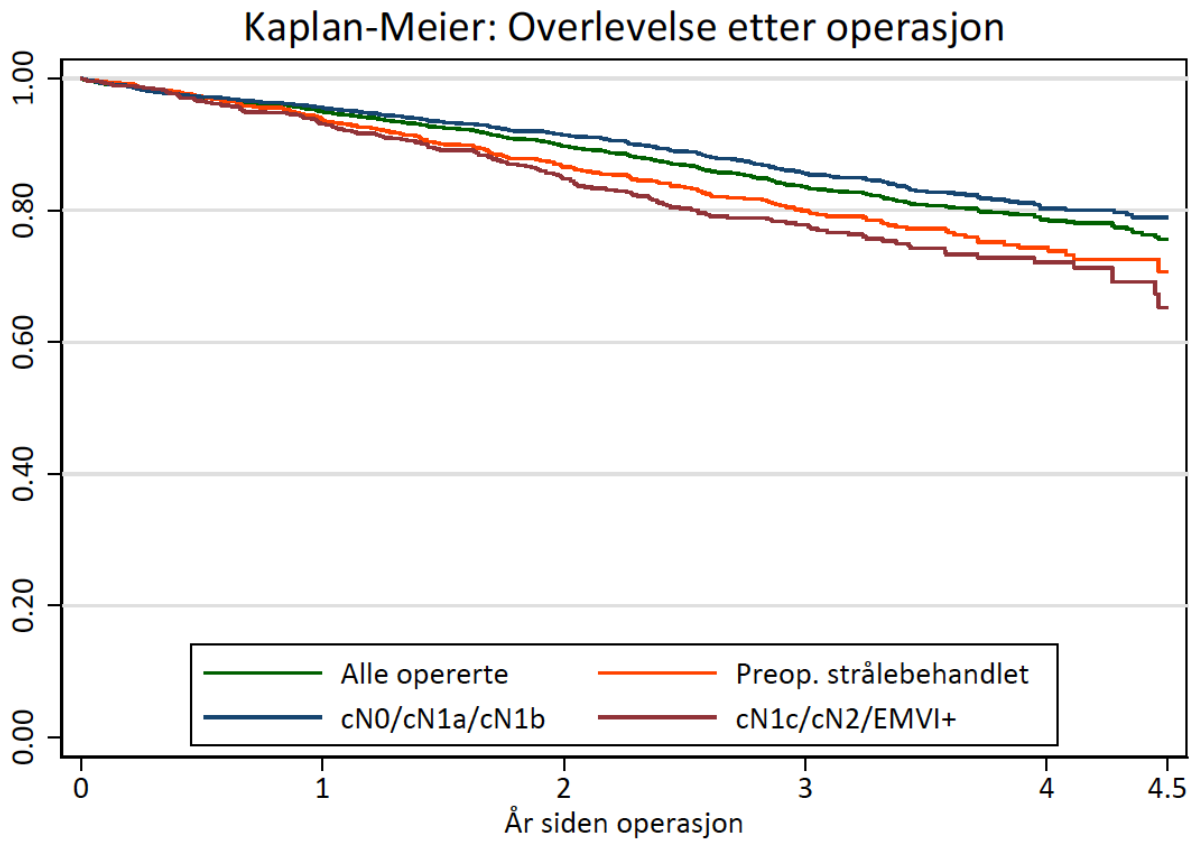
Forekomst av metastaser hos pasienter behandlet for rectumcancer i Norge i tidsrommet 2017-2021. Etter 4 år hadde ca. 23% av alle opererte pasienter fått metastaser (grønn linje), 33% av pasienter etter neoadjuvant behandling og operasjon (oransje linje), og 40% av pasienter med risikofaktorene EMVI og N1c tilstede (brun linje).

Kilde: Kreftregisteret



Figur 6

Overlevelse (alle dødsårsaker) blant pasienter behandlet for rectumcancer i Norge i tidsrommet 2017-2021. Etter 4 år var ca. 22% av alle opererte pasienter død (grønn linje), ca 28% etter neoadjuvant behandling og operasjon (oransje linje), og 29% av pasienter med risikofaktorene EMVI og N1c (brun linje).
Kilde: Kreftregisteret



Litteratur

1. Socha J, Kepka L, Michalski W, Paciorek K, Bujko K. The risk of distant metastases in rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy - A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2020;144:1-6.
2. Stijns RCH, Leijtens J, de Graaf E, Bach SP, Beets G, Bremers AJA, et al. Endoscopy and MRI for restaging early rectal cancer after neoadjuvant treatment. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2022.
3. Tan JJ, Carten RV, Babiker A, Abulafi M, Lord AC, Brown G. Prognostic Importance of MRI-Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: A Literature Review and Systematic Meta-Analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2021;111(2):385-94.
4. Bouquot M, Creavin B, Goasguen N, Chafai N, Tiret E, Andre T, et al. Prognostic value and characteristics of N1c colorectal cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2018;20(9):O248-O55.
5. Beard BW, Rettig RL, Ryoo JJ, Parker RA, McLemore EC, Attaluri V. Watch-and-Wait Compared to Operation for Patients with Complete Response to Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer. *Journal of the American College of Surgeons.* 2020.
6. Wasmuth HH, Rekstad LC, Trano G. The outcome and the frequency of pathological complete response after neoadjuvant radiotherapy in curative resections for advanced rectal cancer: a population-based study. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2016;18(1):67-72.
7. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2018;29(Suppl 4):iv263.
8. Fang J, Sun W, Wu D, Pang P, Guo X, Yu C, et al. Value of texture analysis based on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in preoperative assessment of extramural venous invasion in rectal cancer. *Insights into imaging.* 2022;13(1):179.