

# KURATIV STRÅLEBEHANDLING AV ENDETARMSKREFT. DEN NORSKE WATCH AND WAIT-STUDIEN STOPPET. FORSKNINGSSVIKT. HØSTMØTESYMPOSIET AVLYST.

I november 2020 ble den norske Watch and Wait-studien stanset. Fagrådet for tykk- og endetarmskreft fattet vedtaket etter henstilling fra studiegruppen, som bestod av representanter fra studiesykehusene. Bakgrunnen var at flere pasienter ved et av sykehusene som deltok i studien hadde utviklet metastaser i «vent og se» perioden samtidig med gjenvekst av primærsvulsten i rektum. Det var et uventet og uønsket funn: en farlig «failure». Ifølge internasjonale resultater skal ikke dette skje dersom rett inklusjon er gjennomført (1,2). Sykehuset hadde uventet også inkludert for mange pasienter sammenlignet med de andre sykehusene og utfra hva som var beregnet i studieoppsettet. Hva hadde skjedd?

HANS H. WASMUTH

EN AV INITIATIVTAGERNE TIL DEN NORSKE WATCH AND WAIT-STUDIEN OG MEDLEM AV NORWAITS SKRIVEGRUPPE

## BAKGRUNN FOR WATCH AND WAIT-STUDIEN.

Gruppen til Habr-gama viste i sin tid at man kan unngå operasjon etter strålebehandling for endetarmskreft dersom man oppnådde klinisk komplett respons (cCR) (1,2); størst effekt var det for de lave T-stadiene, men de fant også effekt opp mot 10-15% ved T3- og T4-svulster. cCR vurderes endoskopisk og karakteriseres av at svulstvev og sår ikke ses ved endoskopi, men er erstattet av et flatt hvitt arr, oftest med utvikling av telangiektasier (Fig 1). Samlet for alle T-stadier vil likevel 30-40% av alle pasienter måtte opereres på grunn av lokal gjenvekst. Den positive prediktive verdien for cCR med hensyn til sann komplett respons (CR) (det vil si ingen femårs lokal gjenvekst) er derfor omkring 70%. Pasienter med gjenvekst får ikke metakrone metastaser i særlig grad, eller prognosetap ved initialt å avstå fra kirurgi (1,2). Forutsetningen for

dette er hyppige kontroller i «vent og se» perioden for å oppdage gjenvekst så tidlig som mulig.

To norske retrospektive studier avdekket at henholdsvis omlag 12% og 8% av kurativt opererte, preoperativt bestrålte T3- og T4-svulster, ikke lenger hadde spor av maligne celler i preparatet (ypCR) (3,4). Dette utgjorde omlag 50 pasienter hvert år. Med andre ord var maligniteten eradikert før operasjonen. Det viste seg også at disse strålesensitive svulstene i svært liten grad ga metakrone metastaser (4).

I 2015 tok kollegaer fra St. Olavs Hospital og Akershus Universitetssykehus initiativ til en norsk Watch and Wait-studie (5). Pasienter med endoskopisk cCR 8 eller 12 uker etter avsluttet strålebehandling skulle inviteres.



**FIGUR 1:** Klinisk komplett respons (cCR) med fravær av tumor, avflatning, hvit overflate og med telangektasier. Ved diagnosepunktet var dette en stor T3-tumor.

De syv studiesykehusene ville dekke hele Norges populasjon. Studien skulle knyttes til Kreftregisteret og ville være en populasjonsbasert studie. Studien skulle avsluttes og gjøres opp når man hadde inkludert omlag 100 pasienter. Nasjonalt register for tykk- og endetarmskreft ville avdekke de pasienter som ikke oppnådde cCR, men som likevel hadde ypCR i preparatet etter operasjon, altså de falske negative. Styrken i den norske studien lå følgelig i at alle felter i en 2X2-tabell nå kunne fylles ut (5): Ikke bare positiv prediktiv verdi kunne slik regnes ut, men sensitivitet og spesifisitet og liknende ville nå bli mulig å beregne. Dette var studiens styrke og svært få studier har vist liknende. Studien hadde også en MR-modul. MR skulle imidlertid ikke inngå i inklusjonen, med unntak av de tilfellene der MR likevel viste sikker tumor hos pasienter med cCR. Disse måtte opereres fordi vi anså situasjonen som usikker og risikofylt for pasienten. For øvrig var MR underordnet inklusjonskriteriet cCR (5).

Studien ble forankret i fagrådet med nåværende fagrådsleder som prosjektleder. En STROBE-protokoll ble godkjent av REK vest (5,6). Kreftregisteret og alle studiesykehusene var kollektivt forskningsansvarlige med Stavanger Universitetssykehus som koordinerende.

### STUDIENS GANG

På oppstartmøtet i Oslo 2018 ble det fremhevet at dette kunne være en «farlig» studie. Den ville kreve disiplin med hensyn til protokollen. Nødvendigheten av endoskopisk billedokumentasjon ble presisert. Inklusjonen måtte kontinuerlig kvalitetssikres ved deling av inklusjonsbilder for diskusjon blant studiesykehusene. Konsensus måtte råde. Prognosestap måtte unngås. Studiens varighet

### Foreløpige konklusjoner

- NORWAIT studien er så langt gjennomført etter intensjon; analyse av andel ypT0 i CRC-registeret er ikke del av interimanalysen
- Høyere andel pasienter med gjenvekst enn forventet
- En subgruppe med kombinasjon av gjenvekst og metastaser, som er karakterisert av høyere N-status (N1c, N2 a/b) og positiv EMVI-status ved diagnose og ved MR-evaluering
- Denne subgruppen har signifikant dårligere behandlingsresultater
- Disse funn er viktig ved avgjørelsen om studien skal åpnes igjen, og om inklusjonskriteria bør endres

**FIGUR 2.:** Figuren viser slides nummer 42 av analysene gjort av prosjektleder november 2020. Risikofaktorer for gjenvekst med metastasering beregnet på alle inkluderte er uthevet av undertegnede (n=88).

tilsa at det største studiesykehuset neppe ville inkludere flere enn 25 pasienter (5).

Protokollen anga monitorering etter ett år. REK presiserte spesielt at endoskopiske bilder skulle tas av stråletomter ved inklusjon og ved kontroller (6). Uten billedokumentasjon ville studien rimeligvis ikke kunne ettergås eller gjøres opp ved studieslutt.

Etter 2 ¼ år i studien, 13.11.20, ble det innkalt til et ad hoc-møte i studiegruppen. Ett sykehus hadde uventet mange pasienter som hadde utviklet både metastaser og gjenvekst i «vent og se» tiden. Sykehuset hadde også uventet inkludert tre til fire ganger flere pasienter enn andre studiesykehus, tilsvarende 38% av alle i studien, mot forventet nær 12%. Utregningen av risikofaktorer ble gjort med alle inkluderte pasienter i studien (Fig 2), men uten «sykehus» som risikovariabel, som ville vært riktig. Studien ble stoppet på grunn av disse utregnede risikofaktorene. Det har også kommet fram at det aktuelle sykehuset kun hadde endoskopiske inklusjonsbilder på noen fåtalls pasienter. De fleste herfra vil følgelig ikke være vurderbare med tanke på korrekt inklusjon i studien eller kunne inngå i valide analyser (4). Forsikringer om rett inklusjon vil selvfølgelig ikke være nok da det uansett vil foreligge protokollbrudd. De andre sykehusene hadde bilder ved inklusjon.

Prosjektleder med flere mente at de statistisk signifikante risikofaktorene for metastasering og samtidig gjenvekst, funnet på MR-bilder, raskt måtte publiseres. Risikofaktorene måtte inn som eksklusjonskriterier i en ny protokoll v.1.3, slik at studien kunne åpnes på trygg grunn. Noen få

andre mente derimot at analysen av de alvorlige «failures» ikke kunne gjøres gyldige før man hadde gjennomgått studien der avviket hadde oppstått med hensyn til korrekt inklusjon. Var inklusjonen korrekt, ville funnet selvfølgelig være meget alvorlig. En uavhengig gjennomgang kunne også finne grunnen til at så mange pasienter hadde blitt inkludert. Det var ikke nok at hvert sykehus undersøkte seg selv, som foreslått på fagrådsmøtet 19.11.20.

Disse to frontene sto mot hverandre. Etter fem måneders drakamp ble monitorering likevel vedtatt, men nå for alle studiesykehusene. Monitorering i studien kom altså først etter 3 ½ år, men da dessverre som utløst av uønskede hendelser. Protokollen krevde imidlertid regelmessig monitorering hvert år for blant annet å forbygge slike hendelser.

Tre studierepresentanter, som også sitter i fagrådet, skulle gjennomføre monitoreringen og én av studierepresentantene var fra sykehuset som hadde inkludert uventet mange pasienter. Monitoreringen er ferdig nå, og har vist at det manglet de nevnte påkrevde bilder. Rapporten burde være ferdig i god tid før Høstmøtet, nær ett år etter studiestans. Resultatene skulle legges fram for de norske kirurger på symposiet.

#### NOE Å LÆRE?

Det bør være en selvfølge at protokollen og REK-vedtak følges, ellers vil ikke studien være vitenskapelig gyldig. Dette tilhører også prosjektleders overvåkningsansvar for studien ifølge Helseforskningsloven (7). Dette er likevel ikke nok for en prospektiv og nasjonal multisenter-studie. Fra erfaring vet man at regelmessige møter må avholdes, årlige som et minimum. Studieleidelsen må reise rundt, veilede, studere bilder og opprette til-litsbasert disiplin og bevare entusiasmen. Det bør være regelmessig fagmøter med klinikerne som inkluderer. Eierskap gjort rett gir samhold og mulighet for pålagt åpenhet og konsensus. Slike nødvendige forutsetninger er ikke ukjente, men var fraværende i denne studien.

Kravene som loven stiller til prosjektleder er omfattende. Det dreier seg ikke bare om åpenhet og forsvarlighet i forskningen, men «Prosjektlederen skal omgående gi skriftlig melding til tilsynsmyndighetene om alvorlige samt uønskede og uventede medisinske hendelser som antas å ha sammenheng med forskningen» (§23) (7). Dette er uavhengig av at enhver lege, avdeling og/eller sykehus skal varsle om uønskede og uventede alvorlige hendelser for pasienter under behandling (om de er med i en studie eller ikke).

Forskningsansvarlige har også plikter. Kreftregisteret er forskningsansvarlig (6) og har deltatt i denne prosessen. Direktør har kontinuerlig blitt informert. Forskningsansvarlig har ikke tatt grep. I fagrådet har de forholdt seg tause i den langvarige drakampen om nødvendigheten av uhildet gjennomgang. Kreftregisteret burde hatt vitenskapelig kompetanse nok til å se av resultatene som ble presentert november 2020, at en gjennomgang av inkluderingen umiddelbart var nødvendig. Forskningsansvarliges plikter er å overvåke og sikre studien, blant annet ved å gripe fatt i slike avvik.

De forskningsansvarlige på de fleste studiesykehusene har vært uvitende, i likhet med flere andre. De har ikke blitt informert eller gitt tilstrekkelig eller nødvendig opplysninger av prosjektleder.

Når noe havarerer må det selvsagt granskes uhildet. Dette gjøres ikke bare for å unngå bias eller avgjøre hva som var grunnen og konsekvensene av protokollbruddet, men også for analyse av aktørenes ulike reaksjoner på avviket. At denne studien feilet bør være en vekker for kirurgene, Kreftregisteret og fagrådet. Mange pasienter har nok blitt utsatt for unødvendig økt helserisiko ved at de ikke ble operert som andre, men inkludert i studien. Fagrådet har bestemt at deres eget høstmøtesymposium om Watch and Wait-studien blir avlyst. Det burde det ikke ha vært noen grunn til.

#### REFERANSER:

- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin Wet al. Operative ver-sus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711–7; discussion 7–8.
- Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, Castro I, Raffaele D. Management of the Complete Clinical Response. *Clin Colon Rectal Surg*. 2017 Nov;30(5):387–394. doi: 10.1055/s-0037-1606116. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29184475
- Åsti LM, Johannesen TB, Myklebust TÅ, Møller B, Eriksen MT, Guren MG. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer and impact on outcomes - A population-based study. *Radiother Oncol* 2017 Jun;123(3):446–453. doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.012. Epub 2017 May 5.
- Wasmuth HH, Rekdal LC, Tranø GT. The outcome and the frequency of pathological complete response after neoadjuvant radiotherapy in curative resections for advanced rectal cancer: a population-based study. *Colorectal Dis*. 2016 Jan;18(1):67–72. doi: 10.1111/codi.13072
- NORWAIT protokoll v.1 og v.2. Fås ved henvendelse til Kreftregisteret eller til Prosjektleder. [Clinicaltrials.gov #NCT03402477](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03402477).
- REK-West godkjenninger. [https://helseforskning.etikk.no/prosjekterirek/prosjektregister/prosjekt?p\\_document\\_id=847261&p\\_parent\\_id=863977&\\_ikbLanguageCode=n](https://helseforskning.etikk.no/prosjekterirek/prosjektregister/prosjekt?p_document_id=847261&p_parent_id=863977&_ikbLanguageCode=n)
- Helseforskningsloven: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44>. Og: <https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/lover-retningslinjer/forskningsansvarlig-ihht-helseforskningsloven/>