

## Sluttmelding for NORWAIT-studien

“Watch and Wait” in patients with complete clinical response (cCR) after neo-adjuvant chemoradiotherapy for primary locally advanced rectal cancer. Open population-based observational study on behalf of the Norwegian Gastro-Intestinal Cancer Group – Colorectal (NGICG-CR)”

REK-vest 2017/935  
Clinicaltrials.gov #NTC03402477

Sammendrag	side 2
Innledning	side 4
Pasienter og metode	side 4
Resultater	side 8
Diskusjon	side 10
Litteratur	side 13

Tabell 1-5

Figur 1-9

STROBE checklist

## Sammendrag

### Bakgrunn

Om lag 40 % av pasienter med endetarmskreft får preoperativ strålebehandling (neoadjuvant behandling) før operasjon med helbredelse som mål. Hos 10–15 % av disse resulterer behandlingen i at svulsten ikke gjenfinnes ved klinisk undersøkelse (klinisk komplett respons; cCR). Flere studier har vist at klinisk observasjon i et tett oppfølgingsprogram, kalt «Watch and Wait (W&W)», kan være et alternativ til operasjon, som kan medføre til dels betydelige komplikasjoner og senvirkninger. Studiene viste at om lag 30% av pasientene med cCR får gjenvekst av svulsten og kan da opereres med gode resultater, og at det er ikke økt forekomst av metastaser. Dette behandlingsalternativet er imidlertid ikke tilstrekkelig dokumentert, og litteraturen har vært preget av høy grad av seleksjon og varierende kriterier for bruk av neoadjuvant behandling internasjonalt. NORWAIT-studien hadde som mål å undersøke om W&W ved klinisk komplett respons kan være et behandlingsalternativ for pasienter med cCR etter neoadjuvant behandling i Norge.

### Metode

Prospektiv nasjonal kohortstudie utgående fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe Colorectal (NGICG-CR). Inklusjonskriterier var pasienter >18 år med histologisk påvist adenocarcinom i rectum med cCR etter neoadjuvant behandling vurdert 6–8 uker etter avsluttet behandling, og revurdert etter 12–14 uker ved nær-cCR etter 6–8 uker. Pasienter i W&W ble fulgt opp i et standardisert oppfølgingsprogram bestående av klinisk undersøkelse, endoskopi med bildetaking, MR og CEA, samt standard oppfølging for metastaser. Klinisk vurdering ble utført annenhver måned 1. år, hver 3. måned 2. år, hvert halvår 3. år, etter 4 og 5 år, og deretter i henhold til nasjonale retningslinjer opp til 8 år. Det primære endepunktet var gjenvekstraten hos pasienter med cCR som ble fulgt med W&W, for å beregne positiv prediktiv verdi av diagnosen cCR. Blant sekundære endepunkter var raten av metastaser og overlevelse. Studien ble gjennomført ved alle norske universitetssykehus og Sørlandet sykehus.

Studien ble stoppet tidligere enn planlagt på grunn av uventet høy forekomst av gjenvekst kombinert med metastaser. Det ble funnet avvik fra protokollen ved ett studiested, som førte til en tilsynssak som konkluderte med at resultater fra dette studiestedet ikke kunne benyttes til analyse av resultater.

### Resultater

97 pasienter ble vurdert for inklusjon, hvorav 86 ble inkludert i studien. Av disse ble 31 pasienter ekskludert etter pålegg fra Statens helsetilsyn, og de 55 gjenværende inkluderte pasienter danner grunnlaget for denne analysen.

Hos 32 pasienter ble det funnet klinisk mistanke om gjenvekst. Alle ble operert, 31 med rektumreseksjon, og en med lokal fjernelse av svulsten. Hos 29 av de 32 pasienter ble det histologisk bekreftet resttumor, dvs. at 53 % av pasientene hadde gjenvekst. Av de 28 som fikk utført rektumreseksjon, fikk 26 en radikal operasjon (R0).

Ni pasienter (16%) utviklet metastaser, hvorav 7 var i kombinasjon med gjenvekst. Fem av pasientene med metastaser hadde positivt funn av ekstramural vaskulær innvekst (EMVI) ved primærdiagnosen.

Estimert 5 års totaloverlevelse var på 83.4 %, og sykdomsspesifikk overlevelse på 96 %.

Analyse av en tilsvarende nasjonal kohort med endetarmskreft i stadium I-III som fikk neoadjuvant behandling etterfulgt av operasjon viste forekomst av metastaser på 26.7 %, og blant pasienter uten resttumor i operasjonspreparatet var forekomsten 8.2 %. Det var en tydelig sammenheng mellom positivt funn av EMVI og utvikling av metastaser, ved diagnose i den nasjonale kohorten (HR 1.49, 95% CI 1.08 – 2.06), i operasjonspreparatet i den nasjonale kohorten (HR 2.09, 95% CI 1.29 – 3.40) og hos pasienter i NORWAIT studien (HR 5.58, 95% CI 1.22 – 25.52). Det var lavere estimert 5 års totaloverlevelse (77 %) og sykdomsspesifikk overlevelse (85 %) i den nasjonale kohorten.

### Konklusjon

Resultater fra NORWAIT studien viser en høyere forekomst av gjenvekst (53 %) enn forventet. Dette kan ha sammenheng med at norske kriterier for neoadjuvant behandling i større grad er forbeholdt pasienter i høyere sykdomsstadier sammenlignet med publiserte studier. Pasienter som utviklet metastaser (16 %) fikk det ofte i kombinasjon med gjenvekst. Det var en signifikant sammenheng mellom positivt funn av EMVI ved diagnose og forekomst av metastaser både i NORWAIT og i den nasjonale kohorten. Diagnosen cCR basert på klinisk undersøkelse i kombinasjon med MR-bildedagnostikk synes å ha en lav diagnostisk treffsikkerhet. Det ser ikke ut til at overlevelsen var dårligere i NORWAIT enn hos pasienter som fikk standard behandling i Norge i denne tidsperioden. Det er behov for store prospektive studier for denne pasientgruppen.

## Innledning

Kirurgisk behandling av kreft i endetarmen er grunnleggende for potensielt kurativ behandling, men innebærer et stort kirurgisk inngrep i bekkenet. Om lag 40 % av pasientene får varig utlagt tarm (permanent stomi), eller får betydelige endringer i endetarmsfunksjonen når endetarmsåpningen bevares (1). I tillegg kan vannlatings- og seksualfunksjon påvirkes. Dette kan ha betydelig innvirkning på livskvalitet.

Omtrent 35–40 % av pasientene som vurderes for kurativ behandling av endetarmskreft har behov for strålebehandling før operasjonen, ofte kombinert med kjemoterapi (neoadjuvant kjemoradioterapi, heretter referert til som «neoadjuvant behandling»), med mål om å redusere forekomst av lokalt tilbakefall etter operasjon (2). Neoadjuvant behandling gis etter bestemte kriterier, basert på svulstens utbredelse, dybdevekst, spredning til lymfeknuter eller andre risikofaktorer (3), og kriteriene for neoadjuvant behandling varierer mellom ulike land. Hos en del pasienter går svulsten helt tilbake, og en publikasjon med data fra Kreftregisteret har vist at man ikke fant rester av svulstvev hos 10 % av de opererte som hadde fått neoadjuvant behandling, såkalt *patologisk komplett* respons (pCR, ypT0N0) (4). Hos 10–15 % av pasientene er det ikke påvisbar tumor ved den kliniske evalueringen etter neoadjuvant behandling, såkalt *klinisk komplett* respons (cCR, ycT0). I løpet av de siste 20 årene har en rekke publiserte studier vist at en subgruppe av pasienter med cCR kan unngå en omfattende operasjon, og heller inngå i et oppfølgingsprogram med regelmessige undersøkelser (5-7). Dette behandlingsprinsippet er kjent som «Watch & Wait» (W&W), eller «non-operative management». På denne måten bevares endetarmen. Dersom det tilkommer gjenvekst av svulstvev blir pasienten operert, i utgangspunktet etter samme metode som var planlagt før observasjonsperioden.

Motforestillingene mot organbevarende behandling har vært risikoen for gjenvekst og for fjernspredning, og vurderingen om behandlingen er trygg, likeverdig og kan benyttes i en balansert risiko-gevinst vurdering i klinisk praksis.

Litteraturen om W&W består i stor grad av selekterte pasientserier med usikre opplysninger om utvelgelse og oppfølging av studiekohortene (8-10). Studiene har ofte inkludert en relativ høy andel pasienter med lavere sykdomsstadier, og disse pasientene gis ikke neoadjuvant behandling i Norge. Når denne studien ble planlagt var det internasjonal enighet om at W&W skulle tilbys innenfor kliniske studier, og W&W var ikke en del av etablerte anbefalinger (11).

NORWAIT studien skulle undersøke om W&W kan tilbys som et behandlingstilbud til pasienter med klinisk komplett respons etter neoadjuvant behandling som alternativ til operasjon.

## Pasienter og metode

### Studiepopulasjon og endepunkter

Studien ble faglig forankret i fagrådet for Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft i Kreftregisteret, som også fungerte som styringsgruppe.

Studiens hovedmål var å estimere andelen med gjenvekst blant pasienter med lokalavansert endetarmskreft etter neoadjuvant behandling og klinisk komplett respons, og dermed den positive prediktive verdien av klinisk komplett respons i en nasjonal kohort.

Det primære endepunktet var andelen som fikk gjenvekst blant pasienter med cCR som fulgte W&W protokollen etter neoadjuvant behandling.

Sekundære endepunkter var

- andel pasienter med klinisk komplett respons etter preoperativ kjemoradioterapi
- beregne diagnostisk treffsikkerhet av klinisk diagnose komplett respons
- forekomst av metakrone metastaser hos pasienter i W&W program
- forekomst av metakrone metastaser og lokalt tilbakefall hos pasienter med ypCR
- samlet og sykdomsspesifikk overlevelse hos pasienter i W&W og hos pasienter med ypCR etter operasjon for gjenvekst
- estimere andel pasienter som ellers ville ha fått utført en rectumamputasjon
- helse-relatert livskvalitet og endetarmsfunksjon ved organbevarende behandling
- estimere kostnadene ved W&W og ved standard kirurgisk behandling
- undersøke den diagnostiske treffsikkerheten av MR-undersøkelse for diagnosen cCR.

Studien ble designet som en åpen prospektiv nasjonal populasjonsbasert kohortstudie og protokollen ble godkjent av REK-vest (referanse # 2017/935).

Med antatt forekomst av 10 % pCR hos pasienter etter neoadjuvant behandling, og om lag 1000 pasienter som får neoadjuvant behandling over et tidsrom på 3 år, ble et inklusjonsmål på 115 pasienter med cCR satt for å kunne beregne den positive prediktive verdien av den kliniske diagnosen cCR ved hjelp av tall fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft.

### Definisjoner

cCR ble definert etter de såkalte Habr-Gama-kriteriene (5). Det innebar fravær av synlig tumor eller ulcerasjon (obligatorisk), og hvitaktig farge i tarmvegg tilsvarende tumortomten eller utvikling av teleangiektasier (ikke obligatorisk). Pasienter med ikke fullstendig cCR, men mer enn 75 % tilbakegang av svulsten ble klassifisert som nær-komplett respons, ncCR.

### Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier

- Histologisk verifisert adenocarcinom i rectum opp til 15 cm fra analåpningen målt med stivt rektoskop
- Neoadjuvant behandling etter kriteriene i nasjonale retningslinjer, som radioterapi eller kjemo-radioterapi (25x2 Gy, minst 40 Gy), eller 5x5 Gy med eller uten systemisk kjemoterapi (protokollendring v. 1.2, 2020)
- Alder  $\geq 18$  år
- Skriftlig informert samtykke
- Stadium I-III endetarmskreft, eller pasienter med begrenset spredning til lever og som har fått kurativ reseksjon av metastaser uten adjuvant kjemoterapi

Eksklusjonskriterier var

- Fravær av cCR
- Manglende samtykkekompetanse
- Tumorvekst vurdert med MR etter neoadjuvant behandling
- Samlet stråledose <40Gy for pasienter med planlagt CRT 2x25Gy
- Metastatisk sykdom ved diagnosen og som ikke kan revideres med kurativ hensikt
- Tidligere malign sykdom i bekkenet behandlet med kjemo- og/eller radioterapi

### Inklusjon og oppfølging

Studien ble åpnet i januar 2018 i forbindelse med et nasjonalt oppstartsmøte for alle deltakende sykehus. Neoadjuvant behandling ble anbefalt i henhold til nasjonale retningslinjer. Pasientene var til reponseevaluering 6–8 uker etter avsluttet neoadjuvant behandling med ny MR og klinisk undersøkelse som inkluderte digital rektal undersøkelse og rektoskopi med stivt skop, og endoskopisk bildedokumentasjon ved inklusjon og videre oppfølging. MR ble vurdert med «tumor regression grade» og en vurdering av sannsynlighet for komplett respons. Diagnosen cCR var basert på tilstedeværelse av de obligatoriske kriteriene, og vurdering av MR-respons på multidisiplinært team møte (MDT). Pasienter med cCR ble invitert til å delta i NORWAIT-studien, og inkludert av to dedikerte kirurger på studiestedet. Pasienter med ncCR ble invitert til en ny vurdering med de samme undersøkelsene 12–14 uker etter avsluttet neoadjuvant behandling, med mulighet for inklusjon i studien dersom det da var cCR. Pasienter som ikke oppnådde cCR ble anbefalt operasjon. Pasienter der rektal eksplorasjon eller MR antydte svulst, selv om det for øvrig var cCR, ble tilbudt kirurgi og inkludert i studien uten W&W. CEA ble tatt ved inklusjon.

Pasienter i W&W ble fulgt opp i et standardisert oppfølgingsprogram bestående av klinisk undersøkelse, endoskopi med bildetaking, MR og CEA, samt standard oppfølging for metastaser. Klinisk vurdering var annenhver måned 1. år, hver 3. måned 2. år, hvert halvår 3. år, deretter med MR 4. og 5. år, og forøvrig i henhold til til nasjonale retningslinjer opp til 8 år. Studiedata ble samlet på et papirbasert klinisk registreringsskjema på hvert studiested. Livskvalitet og endetarmsfunksjon ble registrert i form av EORTC-QLQ C30 spørreskjemaer og LARS<sup>1</sup>-skår, dvs. måling av endetarmsfunksjon etter lav fremre reseksjon (12).

### Neoadjuvant behandling i Norge i studieperioden

I løpet av studieperioden 01.01.2018–13.11.2020 fikk 675 pasienter i Norge neoadjuvant behandling for endetarmskreft, Figur 1. Beslutningen om å gi neoadjuvant behandling og responseevaluering etter neoadjuvant behandling ble foretatt i multidisiplinære team (MDT) møter ved institusjonene. Vurdering av klinisk respons i Helse Nord, Helse Midt-Norge og Helse Vest ble foretatt ved fire universitetssykehus. I Helse Sør-Øst (HSØ) ble pasienter ved Sørlandet sykehus HF tilbudt neoadjuvant behandling og vurdert for cCR lokalt. De øvrige pasientene i helseregionen ble vurdert for neoadjuvant behandling ved Oslo universitetssykehus (OUS) med MDT møter på Ullevål og Radiumhospitalet. Responseevaluering ble foretatt ved lokalsykehus eller ved OUS. Radiumhospitalet fulgte sin egen rutine for responseevaluering 4 uker etter avsluttet neoadjuvant behandling, og 166 av 339 (49 %) pasienter i HSØ ble selektert til operasjon ved Radiumhospitalet uten vurdering av cCR. De resterende pasientene var aktuelle for vurdering for inklusjon i NORWAIT. Prosessen for evaluering etter neoadjuvant behandling og vurdering for mulig inklusjon i

<sup>1</sup> LARS = Low Anterior Resection Syndrome

NORWAIT-studien ble således håndtert nasjonalt på ulike måter, med mulighet for en seleksjonsbias i HSØ RHF.

#### Studiens forløp og stans av inklusjon

I oktober 2020 rapporterte et studiested en høyere forekomst av gjenvekst i kombinasjon med metastaser enn forventet. Dette førte til at inklusjon i studien ble stanset så snart det var mulig og før inklusjonsmålet ble nådd, samt til at det ble utført en intern gjennomgang av studiedata. Denne tydet på en mulig sammenheng mellom tumorkarakteristika som indikerer mer aggressiv sykdom (N1c [tumor avsetninger i mesorectum], EMVI [ekstramural vaskulær innvekst]) og gjenvekst/metastaser.

Det ble videre gjennomført en stedlig monitorering av inklusjonen på hvert sykehus, som avdekket protokollbrudd på studiestedet som hadde meldt høyere forekomst av gjenvekst kombinert med metastaser. Dette utløste en tilsynssak ved Statens helsetilsyn<sup>2,3</sup>. En konsekvens av tilsynssaken ble at pasientdata fra det aktuelle studiestedet ikke kan brukes til analyser av resultater sammen med resultater fra de øvrige institusjonene.

Fagrådet for kvalitetsregisteret for kreft i tykk- og endetarm har som styringsgruppe for studien og i samråd med forskningsansvarlige og prosjektleder besluttet at studien skal avsluttes med sluttmelding til REK-vest. REK-vest har satt som krav at sluttmeldingen skal utformes i et vitenskapelig format.

#### Analyse av studiedata

Sluttmeldingen utformes i samsvar med STROBE-retningslinjer for observasjonsstudier (13). Inklusjons- og eksklusjonsprosess angis for hele studiekohorten ved å beskrive kliniske karakteristika for gruppen som ble vurdert for inklusjon, gruppen som ble inkludert i studien, og den resterende gruppen til sluttrapporten etter eksklusjon i henhold til pålegg fra Statens helsetilsyn. Denne studiekohorten danner grunnlaget for analyse av resultatene av studiens målsettinger.

Studiens primære endepunkt, andel med gjenvekst og beregnet positiv prediktiv verdi av cCR i en nasjonal kohort med cCR etter neoadjuvant behandling, kan ikke besvares, da studien ble stoppet før inklusjonsmålet på 115 deltakere ble nådd og etter eksklusjon av ett studiested. Denne analysen fokuserer derfor på følgende endepunkter:

- Gjenvekstraten etter neoadjuvant behandling

---

<sup>2</sup> Statens helsetilsyn. Avgjørelse i tilsynssak om Norwait-studien – brudd på helseforskningsloven (Stavanger universitetssjukehus). Brev 10. november 2022.

Internettlenke: <https://www.helsetilsynet.no/tilsyn/tilsynssaker/2022/avgjoerelse-i-tilsynssak-om-norwait-studien-brudd-paa-helseforskningsloven-stavanger-universitetssjukehus/>

<sup>3</sup> Statens helsetilsyn. Avgjørelse i tilsynssak om Norwait-studien – brudd på helseforskningsloven og pålegg om stansing av forskningsprosjekt (Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus). Brev 10. november 2022. Internettlenke: <https://www.helsetilsynet.no/tilsyn/tilsynssaker/2022/avgjoerelse-i-tilsynssak-om-norwait-studien-brudd-pa-helseforskningsloven-og-paalegg-om-stansing-av-forskningsprosjekt-helse-bergen-haukeland-universitetssjukehus/>

- Forekomst av metakrone metastaser hos pasienter i W&W program
- Samlet og sykdomsspesifikk overlevelse hos pasienter i W&W og hos pasienter med ypCR etter operasjon for gjenvekst

I tillegg analyseres det mulige relasjoner mellom definerte utfall og kliniske karakteristika.

Resultatene settes også i en nasjonal sammenheng med tall for en pasientkohort som fikk standardbehandling med kurativ kirurgi etter neoadjuvant behandling for endetarmskreft stadium I-III i tidsperioden fra 2015–2022. Det vises tall for forekomst av metastaser og sykdomsspesifikk og total dødelighet. De samme analysene ble utført også for pasienter som ikke hadde resttumor i operasjonspreparatet (ypTON0).

Opplysningene ble registrert av lokale prosjektmedarbeidere (lokale utprøvere) på seks av de syv deltakende studiesteder i en elektronisk database (Viedoc), basert på variabler fra papirbasert registrerings skjema og predefinerte variabler for MR-besvarelser. Eventuelle uklarheter i datasettet ble avklart med de aktuelle prosjektmedarbeidere som utførte rettelser i Viedoc databasen. Aggregerte opplysninger som er nødvendig for beskrivelse av inklusjons- og eksklusjonsprosessen ble hentet inn fra studiestedet som er ekskludert fra resultatanalysen. MR-variabler ved primærdiagnose ble brukt i analysen som grunnlag for beslutning for neoadjuvant behandling. MR-resultater for evaluering etter neoadjuvant behandling er ikke revurdert av uavhengig radiolog og kan være beheftet med en betydelig feilmargin, og ble derfor kun brukt deskriptivt.

Arbeidet med sluttmeldingen ble utført av prosjektleder i samarbeid med representanter fra fagrådet. Statistiske resultatanalyser ble gjort av statistiker ved Kreftregisteret.

### Statistiske metoder

Kliniske variabler ble beskrevet ved hjelp av vanlige deskriptive metoder, herunder median og min-max for kontinuerlige variabler og frekvensfordeling for kategoriske variabler. Oppfølgingstid ble beskrevet ved hjelp av median og interkvartil range (IQR). Kji-kvadrat test ble brukt for å vurdere forskjeller mellom grupper på kategoriske variabler. For å vurdere forskjeller mellom grupper på kontinuerlige variabler ble det brukt Mann-Whitney test på bakgrunn av en ikke-parametrisk fordeling. Kumulativ insidens ble estimert ved hjelp av Aalen-Johansen estimatoren som tar hensyn til konkurrerende hendelser. Ved estimering av kumulativ insidens for død av endetarmskreft ble død av andre årsaker behandlet som konkurrerende hendelse. Ved estimering av andre utfall enn død så ble død uavhengig av årsak behandlet som konkurrerende hendelse. For å vurdere en mulig sammenheng mellom klinisk og patologisk EMVI og risiko for fjernmetastaser estimerte vi univariable og multivariable Cox regresjonsmodeller. De multivariable modellene ble estimert med det formål å justere for potensielle konfunderende effekter av pasientens kjønn og alder, i tillegg til tumorhøyde og klinisk TNM-stadium. P-verdier  $<0.05$  ble betraktet som statistisk signifikant. Alle analyser ble utført i STATA versjon 18.0 og SPSS versjon 29.

## Resultater

### Inklusjon og eksklusjon

I løpet av studieperioden ble 97 pasienter vurdert for cCR, og 86 pasienter ble inkludert. Av disse ble 31 pasienter ekskludert i henhold til Helsetilsynets pålegg, og de gjenværende 55



pasientene utgjør kohorten for analyse av resultater (Figur 2). Pasient- og tumorkarakteristika og fordeling av disse ved vurdering for cCR (n=97), inklusjon (n=86) og etter eksklusjon (n=55) er beskrevet i Tabell 1. Etter eksklusjon var det en signifikant høyere andel av menn (p=0.044), høyere andel med lav komorbiditet (ASA 1; p=0.014), og lavere andel med svulster i øvre del av endetarmen (p=0.044) i pasientgruppen i Helse Sør-Øst sammenlignet med de øvrige regionene. To studiedeltakere ønsket å begrense oppfølgingen til færre kontroller i forløpet av studien, uten å trekke seg formelt fra studien. Pasientene ble fulgt opp med hensyn til ulike utfall (gjenvekst, metastaser, død) frem til 30.06.2023, noe som gir en potensiell oppfølgingsstid på 66 måneder for de som ble inkludert tidligst og 32 måneder for de som ble inkludert sist.

### Neoadjuvant behandling av studiekohorten

Neoadjuvant behandling og MR-funn ved evaluering etter neoadjuvant behandling er beskrevet i Tabell 2. De fleste pasientene, 48 av de resterende 55, fikk kjemoradioterapi. Om lag en tredjedel ble inkludert etter første vurdering 6–8 uker etter avsluttet behandling. Alle pasienter ble fulgt opp i henhold til protokollen. Pasienter som ble operert for gjenvekst ble fulgt opp i henhold til nasjonale anbefalinger for oppfølging.

### Gjenvekst

Hos 32 av 55 pasienter i W&W oppfølging var det klinisk mistanke om gjenvekst. Alle ble operert, hvorav 31 med en formell reseksjon av endetarmen og en med transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM), Tabell 3A og Figur 3. Tjueni (53 %) hadde histologisk påvist gjenværende svulstvev, median tid 4.7 måneder (IQR: 2.5–8.1) etter inklusjon. Hos 3 av de opererte ble det ikke funnet resttumor (ypTON0). Det ble oppnådd en radikal reseksjon (R0) hos 26 av 28 pasienter med rektumreseksjon, og to hadde tegn til mikroskopisk resttumor (R1). Det ble utført rektumamputasjon hos 19, og lav fremre reseksjon hos 12 pasienter. Det var ingen statistisk signifikant sammenheng mellom forekomst av gjenvekst og pasient- eller tumorkarakteristika ved diagnose. To pasienter fikk et lokalt residiv etter R0-reseksjon for gjenvekst.

Tabell 3B viser tumorkarakteristika ved diagnose hos de resterende 23 pasienter med vedvarende klinisk komplett respons (ycT0) ved siste observasjon og hos 3 med pCR etter operasjon for mistenkt gjenvekst (ypTON0), og tilsvarende for 176 pasienter med ypTON0 i nasjonal kohort. På bakgrunn av kodepraksis i registeret og/eller manglende innrapportering kan tallene ikke sammenlignes direkte.

### Metastaser

Ni pasienter (16%) utviklet metastaser, median tid 14.7 måneder (IQR: 6.3–31.3) etter inklusjon, Figur 4. Syv av ni pasienter utviklet metastaser i kombinasjon med gjenvekst, 5 synkront og 2 metakront, mens to deltakere fikk metastaser uten påvisning av gjenvekst. Lokalisasjon av metastaser og relasjon til kliniske karakteristika er angitt i Tabell 4a.

### Overlevelse

Fem års overlevelse, eller sannsynligheten for å være i live etter 5 år, er estimert til 83.4 % (95 % CI 68.9–91.6). Sannsynligheten for å dø av endetarmskreft i løpet av de 5 første årene er estimert til 4.0 % (95 % CI 0.8–12.2), tilsvarende 5 års sykdomsspesifikk overlevelse på 96 %. Sannsynligheten for å dø av andre årsaker i samme tidsrom er estimert til 12.6 % (95 % CI

4.9–24.1), svarende til 5 års sykdomsfri overlevelse på 88.4 %. Dette tyder på at de fleste dødsfallene var relatert til andre årsaker enn endetarmskreft.

### Nasjonale bakgrunnstall og studiekohorten

Kreftregisteret etablerte en nasjonal kohort bestående av pasienter som fikk neoadjuvant behandling for endetarmskreft stadium I-III etterfulgt av reseksjon med kurativ intensjon i tidsrommet 2015–2022, som tilsvarer standardbehandling for endetarmskreft med behov for neoadjuvant behandling (Figur 5 og Tabell 5). Av 1655 pasienter med stadium I-III som fikk neoadjuvant behandling og operasjon, hadde 176 (10.6 %) patologisk komplett respons (ypTONO). Tallene danner basis for nasjonale tall for forekomst av metastaser og dødelighet som utgjør bakgrunnsinformasjon for resultater i NORWAIT-kohorten.

Figur 6a viser kumulativ insidens for metastaser opp til 5 år hos pasienter operert for endetarmskreft etter neoadjuvant behandling. I den nasjonale kohorten var sannsynligheten for metastaser ved 5 år 26.7 % for pasienter i stadium I-III (95% CI 24.1–29.4). For pasienter med patologisk komplett respons var sannsynligheten 8.2 % (95% CI 3.8–14.7). I Norwait-kohorten var sannsynligheten for metastaser ved 5 år 17.4 % (95% CI 8.5–28.9). Figur 6b viser dødeligheten relatert til kreftsykdommen i studiekohorten og nasjonal kohort, og Figur 6c dødelighet relatert til andre årsaker i studiekohorten og i nasjonal kohort. Mens den kreft-relaterte dødeligheten i den nasjonale kohorten var vesentlig høyere enn dødeligheten av andre årsaker, var dødeligheten i NORWAIT-kohorten hovedsakelig relatert til andre årsaker enn endetarmskreft.

Fra NORWAIT-kohorten viser Figur 7a forekomst av metastaser i forhold til positivt funn av EMVI ved diagnose, mens Figur 7b viser dødelighet av endetarmskreft og figur 7c dødelighet av andre årsaker i forhold positivt funn av EMVI ved diagnose. Av 9 pasienter som utviklet metastaser, hadde 5 et positivt funn på EMVI ved diagnose og fikk metastaser i kombinasjon med gjenvekst. Fire av disse utviklet metastaser i løpet av det første året.

Figur 8 viser estimat for forekomst av metastaser og dødelighet i nasjonal kohort stratifisert for klinisk EMVI-status ved diagnose. Figur 9 viser tilsvarende estimater for pasienter i nasjonal kohort basert på histologisk diagnose etter operasjon. Multivariabel analyse viste at pasienter med positiv EMVI-status ved diagnosetidspunkt hadde signifikant høyere risiko for utvikling av metastaser både i den nasjonale kohorten og i NORWAIT-kohorten, Tabell 4b. Det var ingen signifikant sammenheng mellom øvrige kliniske karakteristika og utvikling av metastaser.

### Diskusjon

Denne sluttmeldingen er basert på analyser foretatt etter vitenskapelige prinsipper i henhold til vedtak som er gjort av REK-Vest i forbindelse med tidligere sluttmelding som var utformet etter standard i offentlig forvaltning. Sluttmeldingen er også utformet i henhold til krav fra Statens helsetilsyn om at analyse av studieresultater bare kan baseres på data fra seks virksomheter etter eksklusjon av studiestedet med protokollbrudd. For å tilfredsstille vitenskapelige krav til rapportering av kohortstudier på en transparent måte i form av STROBE-guidelines (13) er det gjort grundig rede for pasienter som ble vurdert for inklusjon, pasienter som ble inkludert, og pasientgruppen som står igjen for analyse av resultater etter eksklusjon, med tilsvarende endringer i sammensetningen av pasientkarakteristika i denne

prosessen (STROBE statement). Dette resulterte i en kohort med 55 pasienter, der en nasjonal gjennomgang av inklusjon har konkludert med at pasientene er inkludert i henhold til protokollen. Karakteristika og resultater fra disse 55 pasientene er nærmere beskrevet i sluttmeldingen (Tabell 1). Resultatene baserer seg på et totalt antall som er betydelig lavere enn det som var beregnet å være nødvendig for å besvare det primære endepunktet, og resultatene som beskrives er dermed basert på små tall med tilsvarende vide konfidensintervaller. Det må derfor utvises forsiktighet med fortolkning av funn.

Et av de sekundære endepunktene var forekomst av cCR. Vurdering for inklusjon i studien ble håndtert i henhold til andre rutiner for pasientflyt i Helse Sør-Øst enn i de øvrige regionene (Figur 1). Dette medfører med stor sannsynlighet en seleksjonsbias, og antallet inkluderte pasienter kan ikke legges til grunn for noe estimat av forekomst av cCR.

Andelen pasienter som ble diagnostisert med gjenvekst var høyere enn forventet på bakgrunn av tilgjengelig litteratur da studien ble planlagt. Alle pasienter med mistenkt gjenvekst ble operert i henhold til protokoll, og 29 av 32 opererte hadde histologisk bekreftet svulstvev i operasjonspreparatet. Denne høyere andelen gjenvekst kan skyldes at pasienter som etter nasjonale retningslinjer er aktuelle for neoadjuvant behandling, og dermed var aktuelle for inklusjon i et W&W-program, har et høyere sykdomsstadium sammenlignet med stadiefordelingen i publiserte studier som beskriver W&W. Denne litteraturen har i det vesentlige vært basert på kohorter fra enkelte institusjoner (14) eller internasjonale databaser med heterogen sammensetning av pasienter og relativt høyere andel av pasienter med tidligere sykdomsstadier, og uten tilgjengelig informasjon for å vurdere seleksjon (10). I denne sluttrapporten er det imidlertid også gjort rede for hele pasientpopulasjonen i Norge som fikk neoadjuvant behandling i denne tidsperioden som bakteppet for fortolkningen av resultatene, og andelen pasienter som ble inkludert i NORWAIT og fulgt med W&W-program (Figur 1).

Den høyere forekomsten av gjenvekst enn forventet tyder på at den kliniske vurderingen av klinisk komplett respons er usikker, selv når den også baserer seg på MR funn og CEA slik det var beskrevet i protokollen. Nyere litteratur tyder på at det er store forskjeller mellom hvordan klinikere vurderer klinisk komplett respons basert på endoskopiske bilder (15). Respons på neoadjuvant behandling er også en viktig faktor, og Hole og medarbeidere (16) viste i et materiale fra Radiumhospitalet at responsevaluering etter neoadjuvant behandling kan overestimere regress av svulsten, da det kan ligge gjenværende øyer av tumorceller i bestrålt vev. Dette kan ha vært en medvirkende faktor for høyere insidens av gjenvekst i Norwait-kohorten, der pasientene hadde mer avansert sykdomsutbredelse enn i andre publikasjoner (10).

Det var en uventet høy forekomst av metastaser i den analyserte studiekohorten sammenlignet med andre publiserte studier om W&W (10), eller hos pasienter med histologisk påvist patologisk komplett respons (4). Hos syv av de ni pasientene som fikk metastaser så var det i kombinasjon med gjenvekst, hvorav fem synkront med gjenvekst. Analysen viste at forekomst av ekstramural vaskulær innvekst (EMVI) ved diagnosetidspunkt var en uavhengig risikofaktor for utvikling av metastaser (Tabell 4a og b). Denne sammenhengen mellom EMVI og risiko for metastaser kom også frem i nasjonale tall for pasienter som ble operert etter neoadjuvant behandling (Figur 8 og 9). Dette kan tyde på at

det er flere faktorer enn primærbehandlingen av svulsten som er knyttet til utvikling av metastaser. Den prognostiske betydningen av EMVI var uklar da studien ble planlagt, men EMVI har først nå i ettertid blitt etablert som en prediktor for metastatisk sykdom (17, 18). I nåværende retningslinjer er dette en faktor som taler for mer intensiv kjemoterapi ved primærbehandlingen (19). Denne sammenhengen kom også frem ved den nasjonale gjennomgangen av foreløpige studieresultater etter stans av inklusjon. I en nyere pågående studie for organbevarende behandling av endetarmskreft i tidlig stadium er EMVI et eksklusjonskriterium (20). Det gjenstår å se i hvilken grad nye behandlingsalgoritmer kan bidra til å redusere andel pasienter som utvikler metakrone metastaser etter radikal behandling for endetarmskreft.

Smith et al (21) publiserte en retrospektiv kohort av pasienter med cCR i et W&W-program, og pasienter med pCR. Det var gjenvekst hos 22 av 113 pasienter i W&W-programmet, og 8 (36 %) av dem fikk metastaser. Forfatterne fremmer hypotesen om at en subgruppe av pasienter med cCR kan ha en mer aggressiv tumorbiologi med økt risiko for metastaser, og antyder at lokal tumorrespons og potensialet for fjernspredning er to uavhengige biologiske prosesser. Denne observasjonen synes å falle sammen med funn i NORWAIT-kohorten.

I en annen amerikansk publikasjon av W&W-tilnærmingen hos pasienter med klinisk komplett respons og som ikke ønsket operativ behandling, beskriver Beard et al (22) en sammenheng mellom høy forekomst av metastaser og gjenværende tumormanifestasjoner i mesorectum ved kun endoskopisk diagnostisert cCR etter neoadjuvant behandling («*unaddressed mesorectal disease*»), men uten nærmere definisjon av dette begrepet. Det taler for at MR kan gi viktig tilleggsinformasjon for vurdering av cCR, selv om også MR-diagnostikk etter neoadjuvant behandling kan ha relativt dårlig diagnostisk treffsikkerhet (23). Den kliniske diagnosen av komplett respons etter neoadjuvant behandling fremstår fortsatt som vanskelig. Det er også publisert studier som viser betydningen av tumorbiologiske faktorer. El Sissy et al (24) fant samsvar mellom immunrespons i svulstvev og effekt av neoadjuvant behandling. Mulige fremtidige studier med tanke på W&W ved komplett respons etter neoadjuvant behandling som del av et kurativt behandlingsmål bør antagelig baseres på flere diagnostiske vurderinger/kriterier enn visuell vurdering av klinisk komplett respons og MR funn.

Overlevelsen i NORWAIT-kohorten var tilsynelatende høyere enn i det nasjonale materialet (Figur 6b+6c). De fleste dødsfall i NORWAIT var relatert til andre årsaker enn endetarmskreft, og den sykdomsspesifikke overlevelsen i NORWAIT var bedre enn i den nasjonale kohorten.

Denne sluttmeldingen viser at pasientene som var inkludert i NORWAIT-studien hadde høyere forekomst av gjenvekst enn forventet, og pasientene ble operert i henhold til protokoll. Dette kan tyde på at den kliniske vurderingen av komplett respons har større usikkerhet enn tidligere antatt, og det er behov for helhetlig vurdering inkludert bedre biomarkører for å vurdere klinisk komplett respons etter neoadjuvant behandling for lokalt avansert endetarmskreft. Forekomsten av metastaser var høyere enn forventet, og så ut til å ha en sammenheng med tumorbiologiske faktorer. Det ser ikke ut til at overlevelsen var dårligere i NORWAIT enn hos pasienter som fikk standard behandling i Norge i denne tidsperioden.

Om organbevarende behandling av endetarmskreft ved cCR etter neoadjuvant behandling kan være et godt behandlingstilbud, og for hvilken pasientgruppe, er fortsatt et viktig spørsmål. Det er også aktualisert ved nyere behandlingsmetoder som immunterapi for selekterte pasientgrupper (25). For å besvare dette spørsmålet er det nødvendig med store prospektive studier med bedre seleksjon av pasienter basert på bred vurdering av risikofaktorer, bedre kriterier for vurdering av cCR, og optimal oppfølging av pasientgruppen.

## Litteratur

1. Årsrapport for tykk og endetarmskreft 2022. Kreftregisteret; 2023.
2. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687-94.
3. Helsedirektoratet. Kreft i tykk- og endetarm - handlingsprogram 2022 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram>].
4. 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 Dis*:2016;18(1):67-72.
5. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*: 2010;53(12):1692-8.
6. Habr-Gama A, Perez RO, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(3):234-9.
7. Appelt AL, Ploen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jorgensen JC, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):919-27.
8. Fernandez LM, Sao Juliao GP, Figueiredo NL, Beets GL, van der Valk MJM, Bahadoer RR, et al. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):43-50.
9. Pozo ME, Fang SH. Watch and wait approach to rectal cancer: A review. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(11):306-12.
10. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, 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.
11. 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*: 2018;29(Suppl 4):iv263.

12. Karliczek A, Furnes B, Pfeffer F. Kartlegging av plager etter endetarmskirurgi. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2016;136(3):212.
13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
14. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, 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.
15. Stijns RCH, Leijten J, de Graaf E, Bach SP, Beets G, Bremers AJA, et al. Endoscopy and MRI for restaging early rectal cancer after neoadjuvant treatment. *Colorectal Dis* 2023; 25(2):211-221.
16. Hole KH, Larsen SG, Groholt KK, Giercksky KE, Ree AH. Magnetic resonance-guided histopathology for improved accuracy of tumor response evaluation of neoadjuvant treatment in organ-infiltrating rectal cancer. *Radiother Oncol*. 2013;107(2):178-83.
17. Mc Entee PD, Shokuhi P, Rogers AC, Mehigan BJ, McCormick PH, Gillham CM, et al. Extramural venous invasion (EMVI) in colorectal cancer is associated with increased cancer recurrence and cancer-related death. *Eur J Surg Oncol*:2022;48(7):1638-42.
18. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29-42.
19. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram for kreft i tykk- og endetarm. 2023.
20. Bach SP, Star-Trek Collaborative. Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal surgery following (chemo)Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC)? Protocol for the international, multicentre, rolling phase II/III partially randomized patient preference trial evaluating long-course concurrent chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy organ preservation approaches. *Colorectal Dis* 2023;24(5): 639-651.
21. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):e185896.
22. 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. *J Am Coll Surg* 2020;231(6):681-692
23. El Khababi N, Beets-Tan RGH, Tissier R, Lahaye MJ, Maas M, Curvo-Semedo L, et al. Sense and nonsense of yT-staging on MRI after chemoradiotherapy in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2023;25(9):1878-87.
24. El Sissy C, Kirilovsky A, Van den Eynde M, Musina AM, Anitei MG, Romero A, et al. A Diagnostic Biopsy-Adapted Immunoscore Predicts Response to Neoadjuvant Treatment and Selects Patients with Rectal Cancer Eligible for a Watch-and-Wait Strategy. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5198-207.
25. Zhang X, Wu T, Cai X, Dong J, Xia C, Zhou Y, et al. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol*. 2022;13:795972.

## Legende

### Figur 1

Flytdiagram for 675 pasienter som fikk neoadjuvant behandling for endetarmskreft i stadium I-III med tanke på kurativ behandling i Norge, med fordeling over de fire regionale helseforetak. I Helse Sørøst ble 49 % av bestrålte pasienter selektert til operasjon ved Radiumhospitalet uten vurdering for komplett klinisk respons etter avsluttet behandling.

### Figur 2

Flytdiagram for inklusjon i Norwait studien. Av 97 vurderte pasienter ble 86 inkludert til oppfølging med Watch & Wait programmet. Av disse ble 31 pasienter ekskludert etter pålegg fra Statens helsetilsyn, og de gjenværende 55 pasienter representerer studiekohorten for analyse av resultater.

### Figur 3

Kumulativ insidens av histologisk påvist gjenvekst av primærtumor hos 29 pasienter etter antatt klinisk komplett respons etter neoadjuvant behandling for endetarmskreft hos 55 pasienter i Watch & Wait program.

### Figur 4

Kumulativ insidens av metastaser hos 9 av 55 pasienter observert i W&W program etter antatt klinisk komplett respons etter neoadjuvant behandling for endetarmskreft.

### Figur 5

Flytdiagram for definisjon av nasjonal kohort med neoadjuvant behandling og kurativ kirurgi for kreft i endetarmen i stadium I-III i tidsrommet 2015–2022.

### Figur 6

Forekomst av metastaser (6A), dødelighet relatert til kreftsykdom (6B), og dødelighet av andre årsaker (6C) for pasienter operert for endetarmskreft i nasjonal kohort (blå linje; cTNM I-III), med patologisk komplett respons (rød linje, cTNM I-III, ypTON0) og i NORWAIT-kohorten (sort linje, n=55).

### Figur 7

Forekomst av metastaser (7A), dødelighet relatert til kreftsykdom (7B), og dødelighet av andre årsaker (7C) for 55 pasienter inkludert i W&W-program etter antatt klinisk komplett respons stratifisert for klinisk EMVI-status ved diagnose (blå linje, cEMVI negativ; rød linje, cEMVI positiv).

### Figur 8

Forekomst av metastaser (8A), dødelighet relatert til kreftsykdom (8B), og dødelighet av andre årsaker (8C) i nasjonal kohort stratifisert for klinisk EMVI-status ved diagnose (cEMVI; blå linje, cEMVI negativ; rød linje, cEMVI positiv). cEMVI ble meldt inn til Kreftregisteret for 812 av 1655 pasienter.

**Figur 9**

Forekomst av metastaser (9A), dødelighet relatert til kreftsykdom (9B), og dødelighet av andre årsaker (9C) i nasjonal kohort stratifisert for patologisk EMVI-status (pEMVI; blå linje, pEMVI negativ; rød linje, pEMVI positiv). pEMVI ble meldt inn til Kreftregisteret for 442 av 1655 pasienter.



**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

Stig Norderval

Overlege PhD, gastrokirurgisk avdeling, UNN  
Professor, UiT

Aina Balto

Rådgiver MSc, datamanager kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft, Kreftregisteret

Statistiske analyser av resultater ble utført av Tor Åge Myklebust, Forsker PhD, statistiker  
Kreftregisteret

**Tabell 1**

Demografiske og kliniske karakteristika av pasienter vurdert for inklusjon (n=97), inkludert til W&W (n=86) og etter eksklusjon av 31 pasienter (n=55). Tabellen angir endringer av sammensetningen av pasient- og tumorkarakteristika i forhold til in- og eksklusjonsprosessen.

	Vurdert for inklusjon N=97	Inklusjon W&W N=86	Etter eksklusjon N=55
<b>Pasientkarakteristika</b>			
Kjønn			
Menn	65	59	37 <sup>a</sup>
Kvinner	32	27	18
Alder, median (min-maks)	68 (38–85)	67 (38–85)	66 (41–85)
ASA			
1	55	52	30 <sup>b</sup>
2	27	22	17
3	12	9	7
Missing	3	3	1
ECOG			
0	80	72	46
1	11	8	7
2	4	4	2
Missing	2	2	0
<b>Tumorkarakteristika</b>			
CEA median (min-maks)	2.5 (0–67)	2.6 (0–67)	3 (0–28)
Tumornivå			
Nedre (0–5 cm)	48	42	30 <sup>c</sup>
Midtre (6–10 cm)	38	34	20
Øvre (>10 cm)	10	9	5
Missing	1	1	0
Klinisk T			
T1/2	16	15	12
T3a/b	53	46	30
T3c/d	17	15	6
T4a	5	5	4
T4b	6	5	3
Klinisk N			
N0	42	39	27
N1	25	22	18
N2a+b	17	12	10
Missing <sup>d</sup>	13	13	0
N1c positiv	20	18	5
EMVI positiv	32	18	11
Avstand MRF, mm, median (min-maks)	0 (0–25)	0 (0–25)	0 (0–6)
Klinisk M			
M0	95	84	53
M1 <sup>e</sup>	2	2	2

<sup>a</sup> Signifikant flere menn i Helse Sør-Øst, p=.044 (etter eksklusjon):

	HSØ	HRV/M/N	Totalt
Menn	23	14	37
Kvinner	6	12	18
Totalt	29	26	55

<sup>b</sup> Signifikant flere pasienter med ASA 1 - status i Helse Sør-Øst,  $p=.014$  (etter eksklusjon)

	HSØ	HRV/M/N	Totalt
ASA 1	21	9	30
ASA 2	4	13	17
ASA 3	4	3	7
Ukjent	0	1	1
Totalt	29	26	55

<sup>c</sup> Signifikant lavere tumornivå i Helse Sør-Øst: ingen øvre mot 5 øvre tumores utenfor DNR-området,  $p=.044$  (etter eksklusjon)

	HSØ	HRV/M/N	Totalt
Nedre	18	12	30
Midtre	9	11	20
Øvre	0	5	5
Totalt	29	26	55

<sup>d</sup> 13 pasienter rapportert som N1c positiv som eneste opplysning om klinisk N-stadium

<sup>e</sup> Behandlet med kurativ metastasekirurgi

**Tabell 2**

Neoadjuvant behandling og MR-vurdering etter avsluttet neoadjuvant behandling ved inklusjon, for alle inkluderte pasienter (n=86) og de resterende 55 etter eksklusjon av 31 pasienter. De radiologiske vurderingene er kun av deskriptiv karakter, da de ikke er revurdert av uavhengige radiologer, og kan ikke benyttes for nærmere analyse.

	Ved inklusjon N=86	Etter eksklusjon N=55
Kjemoradioterapi 2 Gy x 25	72	48
Strålebehandling 5 Gy x 5 + kjemo	3	2
Strålebehandling 5 Gy x 5	7	4
Strålebehandling 2 Gy x 25	4	1
Klinisk y <sup>f</sup>		
T0	40	34
T1/2	20	13
T3a/b	19	6
T3c/d	4	1
T4a	1	1
T4b	1	0
Ukjent	1	0
Klinisk yN		
N0	72	50
N1	11	4
N2a+b	0	0
Ukjent	3	1
Klinisk yN1c+		
Positiv	1	1
Klinisk yEMVI		
Positiv	6	1
Ukjent	2	1
Tumor-regressgrad (TRG) basert på MR <sup>g</sup>		
1	37	33
2	29	16
3	13	3
4	3	0
Ukjent	4	3
Tidspunkt inklusjon		
6–8 uker	37	17
12–14 uker	49	38
Tid, dager; median (min-maks)		
Diagnose til inklusjon	134 (188–224)	139 (100–220)
Varighet neoadj. beh.	34 (5–123)	35 (5–123)
Slutt behandling til inklusjon	67 (38–149)	74 (38–149)

<sup>f</sup> Prefikset y indikerer klinisk vurdering etter strålebehandling

<sup>g</sup> TRG 1 – radiologisk komplett respons

TRG2 – sannsynligvis ingen gjenvekst

TRG3 – usikker om det foreligger gjenvekst eller ikke

TRG4 - sannsynligvis gjenvekst

TRG5 - gjenvekst radiologisk påvist

**Tabell 3A**

Kliniske karakteristika hos pasienter med gjenvekst. Av 32 av 55 pasienter med klinisk mistanke om gjenvekst ble 31 pasienter operert med formell rektumreseksjon, og en pasient med transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM), med fri margin som resultat. Hos 29 pasienter ble det påvist histologisk resttumor, mens 3 pasienter hadde ingen resttumor (ypT0N0). Tabellen viser resultater for pasienter med formell rektumreseksjon. Det var ingen statistisk signifikante assosiasjoner mellom kliniske karakteristika og gjenvekst.

	<b>ypT+</b> N=28	<b>ypT0N0</b> N=3
cT-status ved diagnose		
T1/2	7	0
T3a/b	15	1
T3c/d	2	0
T4a	2	2
T4b	2	0
cN-status ved diagnose		
N0	15	1
N1	8	1
N2	5	1
N1c-status ved diagnose		
Positiv	1	0
EMVI-status ved diagnose		
Positiv	6	0
Tumor-nivå		
Nedre	17	1
Midtre	8	0
Øvre	3	2
Avstand til MRF <sup>h</sup>		
<2 mm	25	3
>2 mm	3	0
Operasjon for gjenvekst		
Lav fremre reseksjon	10	2
Amputasjon	18	1
Radikalitet		
R0	26	-
R1	2	-

<sup>h</sup> MRF=mesorektal fascie

**Tabell 3B**

Tumorkarakteristika ved diagnose hos 26 pasienter inkludert i NORWAIT studien med vedvarende klinisk (n=23, ycTONx<sup>i</sup>) eller patologisk komplett respons (n=3, ypT0N0), og hos 176 pasienter i nasjonal kohort stadium I-III operert etter neoadjuvant behandling uten påvisbar primærtumor (ypT0N0). På bakgrunn av kodepraksis i Kreftregisteret og/eller mangelfull innrapportering foreligger det kun opplysninger for cT3 uten undergrupper, og tallene for N1c- og EMVI-status er usikre. De nasjonale tallene må derfor betraktes kun som bakgrunnsopplysninger, og kan ikke sammenlignes direkte med data fra studiekohorten.

	ycT0/ypT0N0 N=26	ypT0N0 nasjonal kohort N=176
cT-status		
T1/2	5	32
T3a/b	14	102 <sup>h</sup>
T3c/d	4	-
T4a	2	20
T4b	1	22
cN-status		
N0	11	65
N1	10	66
N2	5	42
N1c-status		
Positiv	4	7 <sup>k</sup>
EMVI-status		
Positiv	5	35 <sup>l</sup>
Tumor-nivå		
Nedre	12	71
Midtre	12	73
Øvre	2	20
Ukjent	0	12
Avstand til MRF		
<2 mm	21	120
>2 mm	5	18
Ukjent	0	38

<sup>i</sup> ycN-status kan ikke fastslås med sikkerhet hos ikke-opererte pasienter med vedvarende respons.

<sup>h</sup> Kreftregisteret registrerer kun cT3 uten undergrupper

<sup>k</sup> Pasienter med både tumorknuter og lymfeknutemetastaser kodes N1-2-a eller N1-2b i registeret.

Registreringen av N1c kan av den grunn trolig være mangelfull. N1c-status var negativ eller ukjent hos 169 pasienter.

<sup>l</sup> EMVI blir ikke registrert dersom cN = 0. EMVI var negativ eller ukjent hos 141 pasienter.

**Tabell 4A**

Fordeling av kliniske karakteristika relatert til forekomst av metastaser hos pasienter som ble observert i W&W-program for antatt klinisk komplett respons etter neoadjuvant behandling for endetarmskreft.

	<b>Antall</b> N=9	<b>p-verdi</b>
Lokalisasjon		-
Lever	2	
Lunge	3	
Andre/flere steder	4	
cT-status ved diagnose		.480
T1/2	1	
T3a/b	6	
T3c/d	2	
T4a	0	
T4b	0	
cN-status ved diagnose		.183
N0	2	
N1	4	
N2	3	
N1c-status ved diagnose		.184
Positiv	2	
EMVI-status ved diagnose		.011
Positiv	5	
Tumor-nivå		.078
Nedre	2	
Midtre	5	
Øvre	2	
Avstand til MRF		.604
<2mm	7	
MR-regress grad		.588
1	5	
2	2	
3	1	
4	0	
5	0	
Ukjent	1	
Kombinasjon med gjenvekst		.193
Ja	7	

**Tabell 4B**

Uni- og multivariabel analyse av klinisk karakteristikum EMVI som risikofaktor for metastaser i studiekohorten.

Som bakgrunn for studien presenteres risiko basert på klinisk preoperativ EMVI-status, og patologisk EMVI-status i operasjonspreparater rapportert til Kreftregisteret (KRG) i tidsrommet 2015-2022.

	Univariabel		Multivariabel*	
	HR (95% CI)	p-verdi	HR (95% CI)	p-verdi
Norwait	7.95 (2.12–29.85)	0.002	5.58 (1.22–25.52)	0.027
KRG: klinisk EMVI	1.46 (1.07–1.98)	0.017	1.49 (1.08–2.06)	0.015
KRG: patologisk EMVI	2.05 (1.29–3.25)	0.002	2.09 (1.29–3.40)	0.003

\*Justert for kjønn, alder, cTNM og tumornivå



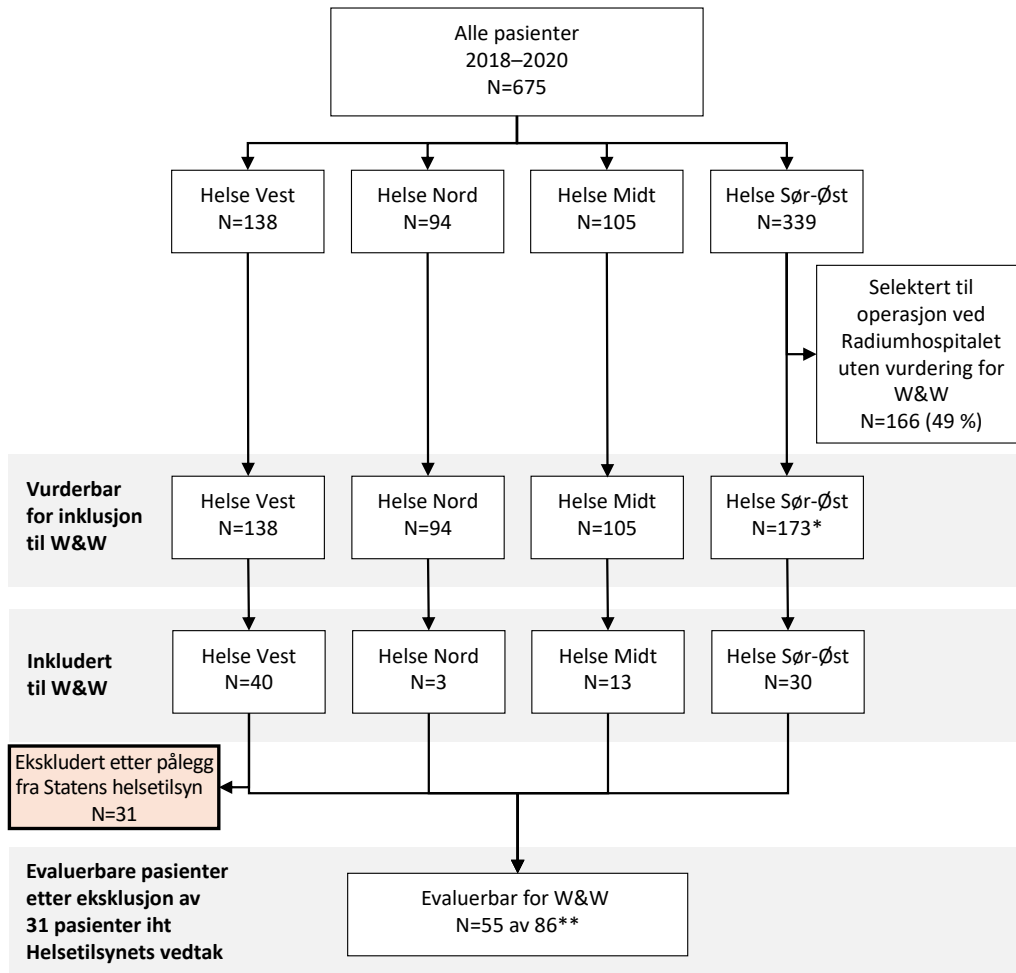
**Tabell 5**

Kliniske karakteristika av 1655 pasienter operert for rectumcancer stadium I-III etter neoadjuvant behandling i Norge i tidsrommet 2015–2022.

<b>KRG cTNM I–III</b>	
N=1655	
Alder, median (IQR)	67 (58–74)
	n (%)
Kjønn	
Kvinner	669 (40.4%)
Menn	986 (59.6%)
cTNM	
I	94 (5.7%)
II	499 (30.2%)
III	1062 (64.1%)
ASA	
1	134 (8.1%)
2	960 (58.0%)
3	452 (27.3%)
4	21 (1.3%)
Ukjent	88 (5.3%)
ECOG	
0	1002 (64.7%)
1	395 (25.5%)
2	58 (3.7%)
3	14 (0.9%)
4	2 (0.1%)
Ukjent	79 (5.1%)
Tumornivå	
Nedre	638 (38.6%)
Midtre	577 (34.9%)
Øvre	254 (15.4%)
Ukjent	186 (11.1%)

**Figur 1**

Flytdiagram for 675 pasienter som fikk neoadjuvant behandling for endetarmskreft i stadium I-III med tanke på kurativ behandling i Norge, med fordeling over de fire regionale helseforetak. I Helse Sørøst ble 49 % av bestrålte pasienter selektert til operasjon ved Radiumhospitalet uten vurdering for komplett klinisk respons etter avsluttet behandling.

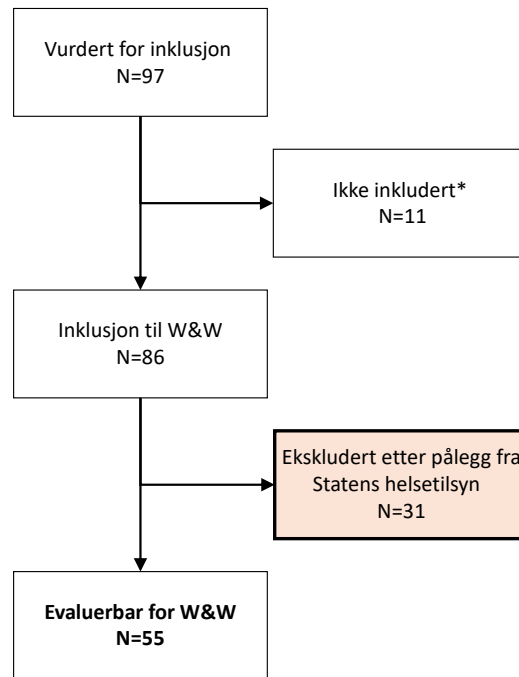


\* I Helse Sør-Øst var 173 av 339 (51 %) pasienter vurderbar for inklusjon. De resterende pasientene ble selektert til operasjon ved Radiumhospitalet uten vurdering for W&W

\*\*115 estimert som nødvendig for analyse

## Figur 2

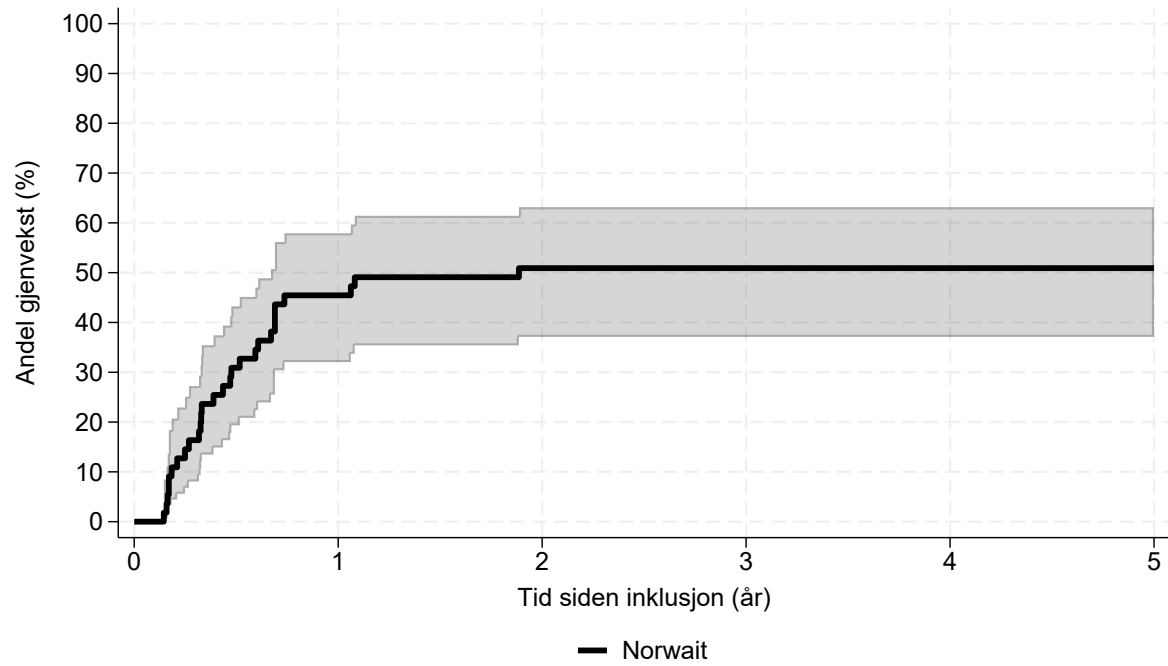
Flytdiagram for inklusjon i Norwait studien. Av 97 vurderte pasienter ble 86 inkludert til oppfølging med Watch & Wait programmet. Av disse ble 31 pasienter ekskludert etter pålegg fra Statens helsetilsyn, og de gjenværende 55 pasienter representerer studiekohorten for analyse av resultater.



\* Av de 11 som ikke ble inkludert i W&W, hadde 10 pasienter ikke cCR og 1 pasient ønsket ikke å delta i W&W

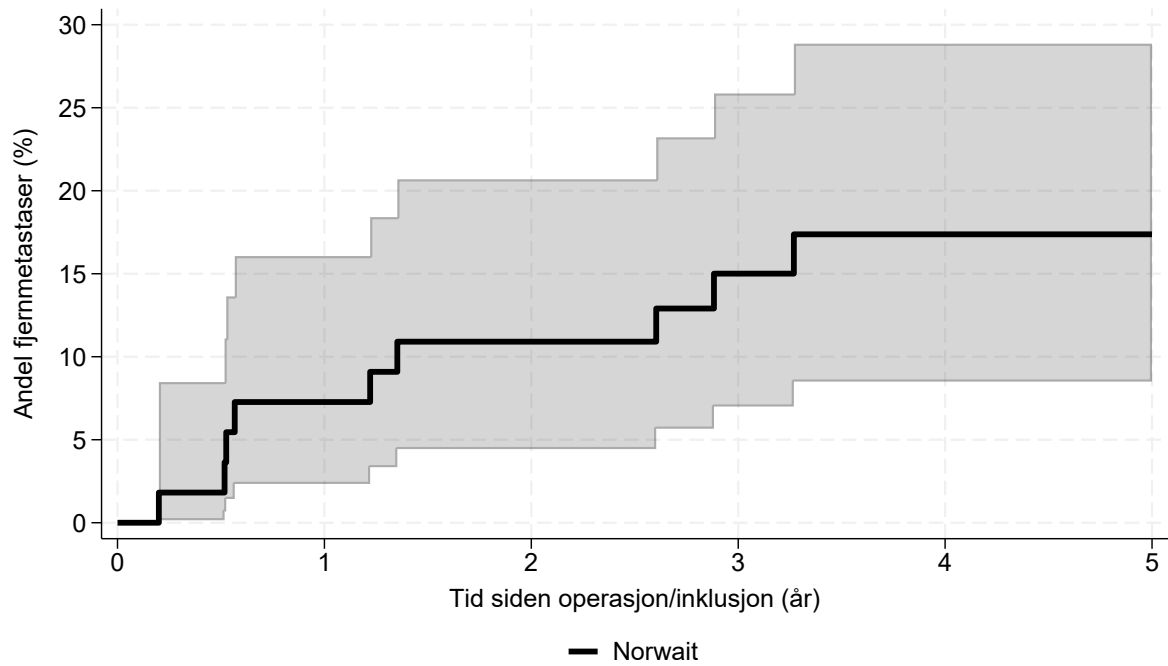
**Figur 3**

Kumulativ insidens av histologisk påvist gjenvekst av primærtumor hos 29 pasienter etter antatt klinisk komplett respons etter neoadjuvant behandling for endetarmskreft hos 55 pasienter i Watch & Wait program.



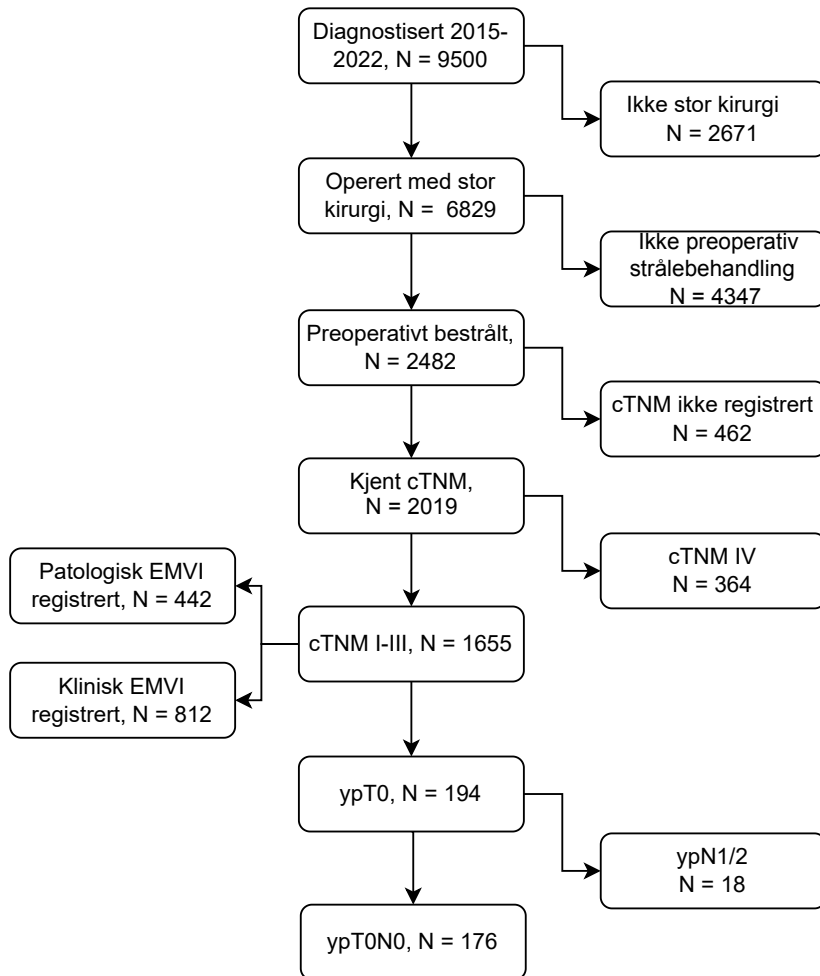
**Figur 4**

Kumulativ insidens av metastaser hos 9 av 55 pasienter observert i W&W program etter antatt klinisk komplett respons etter neoadjuvant behandling for endetarmskreft.



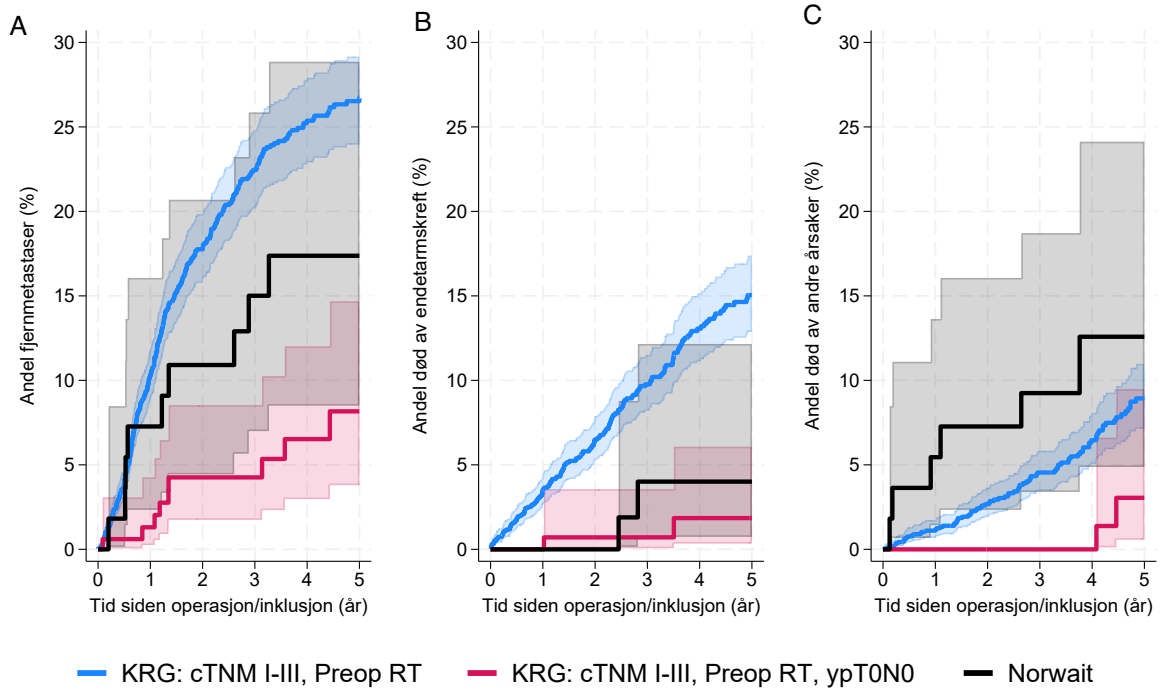
**Figur 5**

Flytdiagram for definisjon av nasjonal kohort med neoadjuvant behandling og kurativ kirurgi for kreft i endetarmen i stadium I-III i tidsrommet 2015-2022.



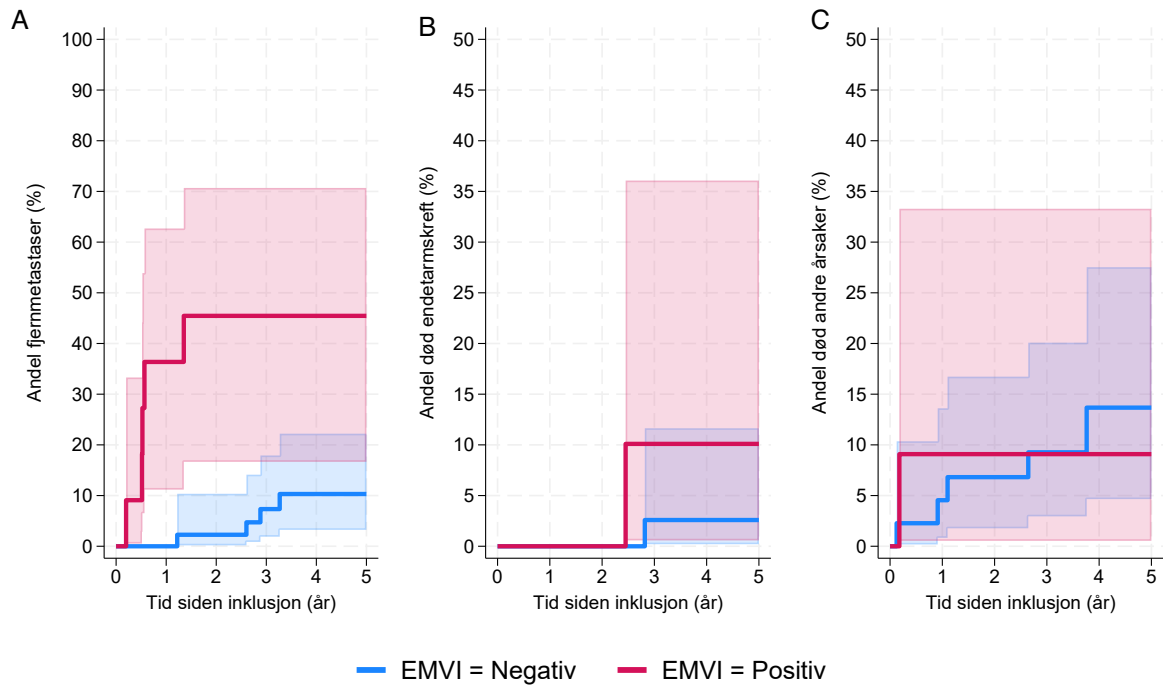
**Figur 6**

Forekomst av metastaser (6A), dødelighet relatert til kreftsykdom (6B), og dødelighet av andre årsaker (6C) for pasienter operert for endetarmskreft i nasjonal kohort (blå linje; cTNM I-III), med patologisk komplett respons (rød linje, cTNM I-III, ypT0) og i NORWAIT-kokorten (sort linje, n=55).



**Figur 7**

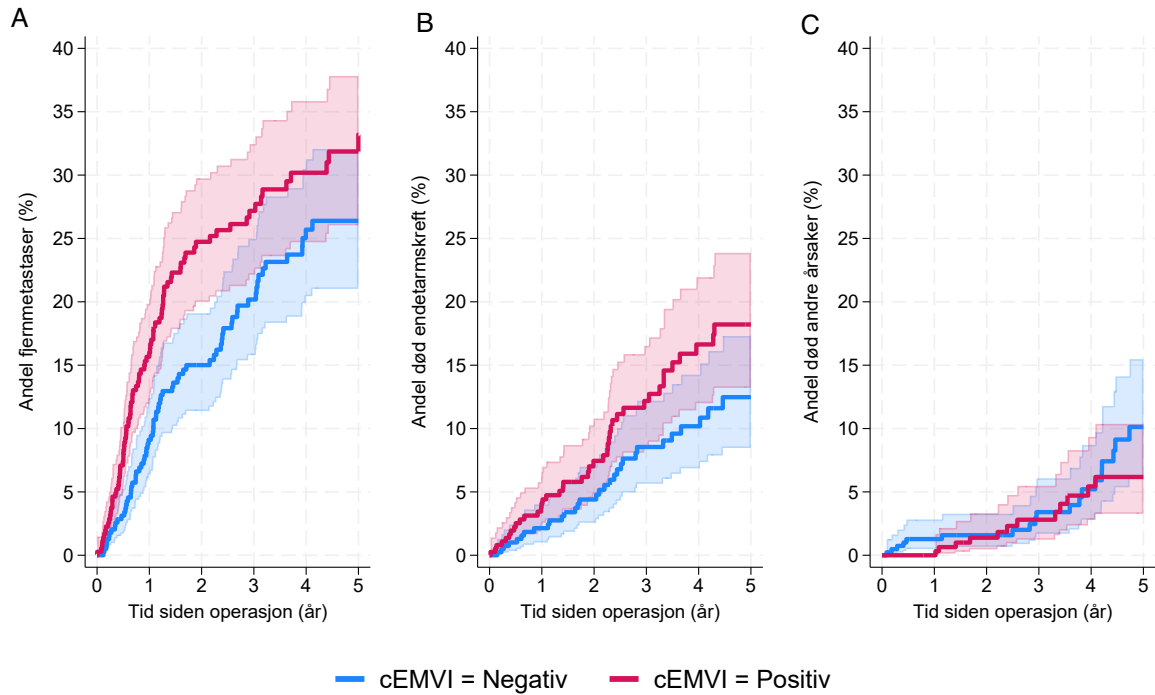
Forekomst av metastaser (7A), dødelighet relatert til kreftsykdom (7B), og dødelighet av andre årsaker (7C) for 55 pasienter inkludert i W&W-program etter antatt klinisk komplett respons stratifisert for klinisk EMVI-status ved diagnose (blå linje, cEMVI negativ; rød linje, cEMVI positiv).





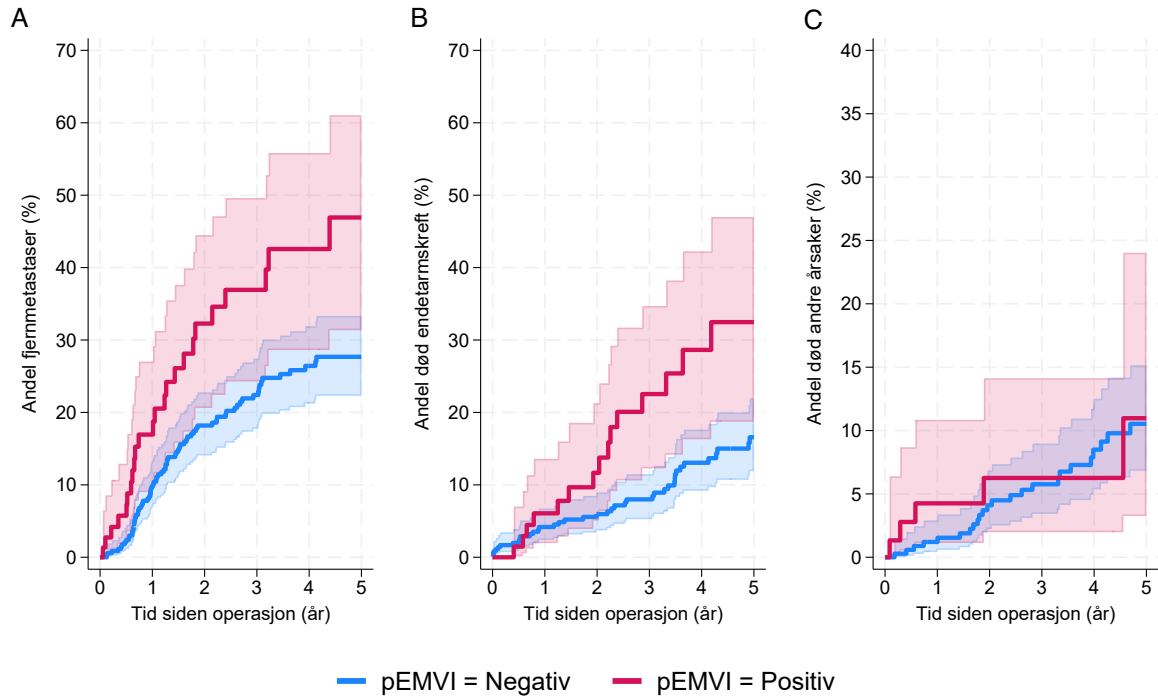
**Figur 8**

Forekomst av metastaser (8A), dødelighet relatert til kreftsykdom (8B), og dødelighet av andre årsaker (8C) i nasjonal kohort stratifisert for klinisk EMVI-status ved diagnose (cEMVI; blå linje, cEMVI negativ; rød linje, cEMVI positiv). cEMVI ble meldt inn til Kreftregisteret for 812 av 1655 pasienter.



**Figur 9**

Forekomst av metastaser (9A), dødelighet relatert til kreftsykdom (9B), og dødelighet av andre årsaker (9C) i nasjonal kohort stratifisert for patologisk EMVI-status ved diagnose (pEMVI; blå linje, pEMVI negativ; rød linje, pEMVI positiv). pEMVI ble meldt inn til Kreftregisteret for 442 av 1655 pasienter.



STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract <i>The title provides the required information</i> (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found <i>The abstract provides the required information</i>
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported <i>Explained on page 4</i>
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses <i>Explained on page 4</i>
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper <i>See section “Pasienter og metode”; National prospective unselected cohort study.</i>
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection <i>See section “Pasienter og metode” with subheadings</i>
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up. <i>Criteria for in- and exclusion are presented on page 5</i> (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>n.a.</i>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable <i>See information on these items on page 6</i>
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group <i>Variables for analysis of the Norwait study cohort are clearly described based on the study protocol and CRF, including criteria for assessment of clinical complete response. Variables describing the national cohort drawn from the cancer Registry of Norway are separately described. These two cohorts are analysed and described separately without direct comparisons.</i>
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias <i>Sources of bias are described in Figure 1 and Table 1. The exclusion process of 31 patients from one study site is described in a separate section on page 7/8.</i>
Study size	10	Explain how the study size was arrived at <i>See Figure 1 and 2</i>
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why <i>See subheading on statistics in the section “Pasienter og metode”. Variables describing the national cohort drawn from the cancer Registry of Norway are separately described. These two cohorts are analysed and described separately without direct comparisons, according to item 8.</i>
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding <i>See subheading on statistics in the section “Pasienter og metode”.</i> (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions

*See subheading on statistics in the section “Pasienter og metode”.*

(c) Explain how missing data were addressed

*The dataset of the Norway cohort is 100% complete.*

(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed

*n.a.*

(e) Describe any sensitivity analyses

*n.a.*

---

## Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed <i>See Figure 1 and 2, and Table 1</i> (b) Give reasons for non-participation at each stage <i>See Figure 1 and section “Resultater” on page 8</i> (c) Consider use of a flow diagram <i>Flow diagrams are provided (Figure 1 and 2)</i>
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders <i>These characteristics are given for the respective cohorts in Table 1, 2 and 5</i> (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest <i>n.a.</i> (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount) <i>Follow-up time is summarised by median of months and interquartile range.</i>
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>See results section and Tables 3 and 4, and Figures 3, 4, 6, 7, 8 and 9</i>
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included <i>See Table 4 b and results section</i> (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized <i>These are reported for tumor level in the rectum and distance to mesorectal fascia (Table 1)</i> (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period <i>n.a.</i>
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses <i>n.a.</i>
<hr/> <b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives <i>Key results are discussed, se pages 10-13</i>
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias <i>Types and sources of bias are clearly discussed</i>
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence <i>These aspects are discussed in the results section</i>
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

**Other information**

---

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based <i>The study was economically supported by the Folke Hermansens Fund (<a href="https://www.folke-fondet.org">https://www.folke-fondet.org</a>), grant # 424519.</i>
---------	----	--

---

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.