

Multi-modality imaging for treatment response evaluation in rectal cancer

Citation for published version (APA):

Janssen, M. H. (2011). *Multi-modality imaging for treatment response evaluation in rectal cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20110914mj>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20110914mj](https://doi.org/10.26481/dis.20110914mj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

In Europe, rectal cancer is one of the most common malignancies. Rectal cancer can be divided into non-locally advanced rectal cancer (NLARC) and locally advanced rectal cancer (LARC), based on the margin between the tumor and the mesorectal fascia (MRF). For NLARC, short course hypofractionated radiotherapy (RT), followed by surgery with a total mesorectal excision (TME), is the treatment of choice, whereas LARC is most often treated with combined long course chemo-radiotherapy (CRT), also followed by a TME.

Prior to treatment, (multi-modality) medical imaging is often used to obtain information about the location, size and stage of the tumor. Nowadays, a combination of anatomical imaging with computed tomography (CT) and functional imaging with positron emission tomography (PET) and/or perfusion-CT (pCT) is often used for characterization of malignancies. For PET-imaging, fluorodeoxyglucose (FDG) is most often chosen as PET-tracer. The concentration of the FDG represents the metabolic activity of the imaged tissue, often quantified in standardized uptake values (SUVs).

In this thesis, the potential of functional imaging for the evaluation of treatment related tumor responses was investigated. The correlation between changes in the different functional processes was studied, as well as the correlation between changes in the functional processes and the pathological treatment response. This, to study the possibility of medical imaging based modifications of the treatment protocol, which can ultimately result in the development of patient specific treatment approaches.

Part I: FDG-PET-CT based treatment response evaluation and prediction

In **Chapter 2** we studied the metabolic treatment response of rectal tumors to pre-operative treatment with respectively short course hypofractionated RT or combined long course CRT. For the patients treated with hypofractionated RT, two FDG-PET-CT scans were performed: prior to the start of RT and at the day of the fifth RT fraction, whereas for the patients treated with CRT, FDG-PET-CT imaging was performed prior to the start of treatment and one week after the onset of CRT. For the patients referred to pre-operative treatment with CRT, a significant reduction of the FDG uptake level was observed already one week after the onset of treatment, whereas pre-operative treatment with RT alone did not result in significant changes of the metabolic activity of rectal tumors, despite the higher applied RT dose.

In **Chapter 3** of this thesis, the metabolic treatment response of tumors pre-operatively treated with CRT was correlated to the pathological treatment response evaluated from the resected specimen. To study the best PET-based predictor of the pathological treatment response, FDG-PET-CT imaging was performed at multiple time points during and after pre-operative treatment: once prior to the start of treatment, one and two weeks after the onset of treatment and prior to surgery.

The percent decrease of the maximum FDG uptake (SUV_{max}) within rectal tumors after two weeks of pre-operative treatment with CRT was found to result in the most accurate prediction of the tumor regression grade (TRG). A cut-off threshold of 43% SUV_{max} decrease resulted in a sensitivity of 77% and a specificity of 93%.

Since the quantification of PET-data is known to be dependent on many factors, the influence of changes in the FDG uptake period as well as fluctuations in the patient's blood glucose level (BGL) on PET-based predictions of the pathological treatment response are studied in **Chapter 4**. For the patient's BGL, measured shortly before FDG injection, strong (day-to-day) inter- and intra-patient fluctuations were found. When correlating the percent reduction of SUV_{max} 2 weeks after the onset of CRT with the pathological treatment response, a significant increase in the area under the curve (AUC) of ROC-curve analysis was found when normalizing the PET-data for the measured BGLs, indicating an increase of the predictive strength of the response predictive model. Also, a SUV_{max} time-dependency of 1.30 ± 0.66 every 10 min. (range: 0.39 to 2.58) was found during the first 60 minutes of PET-acquisition. These results strongly underline the necessity of BGL-normalization of (sequential) FDG-PET-data and a precise time-management between FDG-injection and the start of PET-acquisition when using sequential FDG-PET-CT imaging for PET-based predictions of the pathological treatment response.

For further development and clinical usefulness of PET-based response predictive models, a validation of the model, with patients not included in the patient group on which the model is based, should be performed. In **Chapter 5**, the PET-based model for the prediction of the pathological treatment response, as presented in Chapter 3 and 4, was validated with a secondary patient group, treated and imaged identical to the patients on which the predictive model was based. A cut-off value of 48% SUV_{max} decrease two weeks after the onset of treatment resulted in a sensitivity and specificity of respectively 64 and 100% for the initial patient group, and a sensitivity and specificity of 83 and 93% for the second (validation) patient group, with one pathological non-responding patient being false positively predicted as a pathological responder.

Part II: Perfusion-CT imaging during short course hypofractionated radiotherapy

In Chapter 2, no significant metabolic treatment response was observed early after pre-operative treatment with short course hypofractionated RT. Therefore, in **Chapter 6** of this thesis, the perfusion of non-locally advanced rectal tumors was studied during treatment with hypofractionated RT using pCT imaging. Twenty-three patients diagnosed with NLARC were included, which underwent pCT-imaging prior to and after pre-operative treatment with hypofractionated RT. Perfusion was quantified with three pharmacokinetic parameters using the extended Kety-model: K^{trans} , v_e and v_p . Perfusion differences between tumor and muscle tissue and changes of perfusion over time were evaluated for each patient. Overall, the median K^{trans} values were signifi-

cantly higher for tumor than for muscle tissue on the pre-treatment scan as well as on the post-treatment scan. For tumor tissue, the median K^{trans} values significantly increased from the pre-treatment to the post-treatment situation, whereas for muscle tissue stable perfusion levels were found.

In **Chapter 7**, the intratumoral FDG uptake and perfusion of rectal tumors were studied prior to and after hypofractionated RT to study possible correlations between the two imaging modalities. All patients underwent FDG-PET-CT and pCT-imaging prior to the start of hypofractionated RT and at the day of the last RT-fraction. The mean and maximum FDG-uptake (SUV), assessed from PET-imaging, and the transfer constant (K^{trans}), assessed from pCT-imaging, were correlated. Also, the tumor was subdivided into 8 sub-regions. For each sub-region, the mean and maximum SUVs and K^{trans} values were assessed and correlated. Furthermore, the mean FDG-uptake in voxels presenting with the lowest 25% of perfusion was compared to the FDG uptake in the voxels with the 25% highest perfusion. The mean and maximum K^{trans} values positively correlated with the corresponding SUVs ($\rho=0.596$, $p=0.001$ and $\rho=0.779$, $p<0.001$). Positive correlations were also found for the K^{trans} values and SUVs within the sub-regions of the tumor (mean: $\rho=0.413$, $p<0.001$ and max: $\rho=0.540$, $p<0.001$). Also, the mean FDG uptake in the 25% highest perfused tumor regions was significantly higher compared to the 25% lowest perfused regions ($10.6\pm 5.1\%$, $p=0.017$).

Part III: Validation of automatic PET-based tumor delineation

In **Chapter 8** of this thesis, the automatically generated tumor contour resulting from SUV-thresholding of PET-images was validated with the tumor volume calculated from pathological examination of the specimen resected from the patient after pre-operative treatment with hypofractionated RT. Automatic SUV-thresholding tumor delineation resulted in an average tumor volume of 16.2 ± 11.3 cm³ (range: 7.7 to 38.7 cm³), whereas pathological analysis of the resected specimens resulted in an average tumor volume of 16.0 ± 11.5 cm³ (range: 7.8 to 36.5 cm³), with a correlation coefficient of 0.964 ($p<0.001$). Comparison of the tumor volumes resulted in an average difference of -0.2 ± 2.0 cm³ (range: -2.2 to 3.0 cm³). The strong correlation between the tumor volumes resulting from SUV-thresholding and pathological examination of the surgical specimen demonstrates the accuracy of automated PET-based tumor delineations for rectal cancer.

Samenvatting

In Europa is endeldarmkanker één van de meest voorkomende vormen van kanker. Endeldarmkanker wordt onderverdeeld in het lokaal beperkt endeldarmcarcinoom (non-locally advanced rectal cancer (NLARC)) en het lokaal gevorderd endeldarmcarcinoom (locally advanced rectal cancer (LARC)) op basis van de marge tussen de tumor en de mesorectale fascia. NLARC wordt meestal behandeld met hypogefractioneerde radiotherapie (RT), gevolgd door chirurgie (totale mesorectale excisie (total mesorectal excision, TME)), terwijl LARC behandeld wordt met een combinatie van langdurige chemo-radiotherapie (CRT), ook gevolgd door een TME.

Voor aanvang van behandeling wordt medische beeldvorming gebruikt om informatie te verkrijgen over de locatie, afmeting en stagering van de tumor. Tegenwoordig wordt vaak een combinatie van anatomische beeldvorming (computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)) en functionele beeldvorming (positron emission tomography (PET), perfusie-CT (pCT)) gebruikt om de tumor te karakteriseren. Voor PET-beeldvorming wordt binnen de oncologie meestal gebruik gemaakt van een glucose-analoog (fluorodeoxyglucose (FDG)) als tracer. De concentratie van het FDG weerspiegelt de metabole activiteit van de weefsels, vaak weergegeven als een gestandaardiseerde opname waarde (standardized uptake value (SUV)).

In dit proefschrift worden de toepassingen en mogelijkheden van functionele beeldvorming voor de evaluatie van behandeling gerelateerde veranderingen binnen de tumor onderzocht. Veranderingen van diverse processen binnen de tumor werden onderling gecorreleerd, maar ook werd de correlatie gevonden met de pathologische respons. Dit is noodzakelijk, om de mogelijkheid en nauwkeurigheid van medische beeldvorming gebaseerde responsvoorspellingen te onderzoeken, welke uiteindelijk kunnen bijdragen in de ontwikkeling van patiënt specifieke behandelplannen.

Deel I: FDG-PET-CT gebaseerde respons evaluatie en predictie

In **Hoofdstuk 2** hebben we de verandering in metabole activiteit van endeldarmtumoren bestudeerd gedurende pre-operatieve behandeling met hypogefractioneerde RT en gecombineerde CRT. Voor de patiënten behandeld met hypogefractioneerde RT werden twee FDG-PET-CT scans gemaakt: één keer voor de start van behandeling en één keer op de dag van de vijfde en laatste radiotherapie fractie, terwijl voor de patiënten behandeld met gecombineerde CRT, FDG-PET-CT beeldvorming verkregen werd voor aanvang van behandeling en na de eerste week van behandeling. Een statistisch significante afname van het FDG opname niveau binnen de tumor werd gevonden voor de patiënten die preoperatief behandeld werden met gecombineerde CRT, terwijl pre-operatieve behandeling met hypogefractioneerde RT niet resulteerde in significante veranderingen in de metabole activiteit van de tumoren, ondanks de hogere radiotherapie dosis.

In **Hoofdstuk 3** van dit proefschrift hebben we de metabole respons van de tumor gedurende pre-operatieve behandeling met langdurige CRT gecorreleerd aan de pathologische respons bepaald uit het pathologische preparaat verkregen na chirurgie.

Ter bestudering van de meest nauwkeurige voorspelling van de pathologische respons zijn er voor iedere patiënt FDG-PET-CT beelden gemaakt op meerdere tijdstippen: voorafgaande, gedurende en na afloop van de pre-operatieve behandeling met CRT. De FDG-PET-CT beelden werden verkregen op de volgende tijdstippen: voor aanvang van de behandeling, na afloop van de eerste en tweede behandelweek en kort voor de geplande chirurgie. Het percentage afname van de maximale FDG opname binnen de tumor (SUV_{max}) na twee weken van behandeling resulteerde in de meest nauwkeurige predictie van de pathologische respons. Een afkapwaarde van 43%, om de pathologische responders te onderscheiden van de pathologische niet-responders, resulteerde in een sensitiviteit van 77% en een specificiteit van 93%.

De quantificatie van FDG-PET-data is afhankelijk van een groot aantal factoren. De invloed van fluctuaties in zowel de opname tijd van het FDG als ook de bloedglucose-spiegel van de patiënt op de nauwkeurigheid van PET-gebaseerde respons voorspellingen zijn bestudeerd in **Hoofdstuk 4**. Voor de patiënten binnen dit onderzoek werden sterke inter- en intra-patiënt fluctuaties waargenomen voor de bloedglucosespiegels gemeten kort voor injectie van het FDG. Normalisatie van de herhaalde PET-data voor de gemeten bloedglucosespiegel resulteerde in een significante toename in de oppervlakte onder de ROC-curve in vergelijking met de niet genormaliseerde PET-data. Een voorspelling van de pathologische respons, gebaseerd op PET-data verkregen na twee weken van behandeling, werd significant nauwkeuriger wanneer de PET-data genormaliseerd werd voor de gemeten bloedglucosespiegel. Ook werd er een gemiddelde tijdsafhankelijkheid van 1.30 ± 0.66 per 10 minuten (0.39 tot 2.58) gevonden voor de bepaling van de FDG opname in de tumor gedurende de eerste 60 minuten na FDG injectie. Deze resultaten benadrukken de noodzakelijkheid van gestandaardiseerde PET-protocollen wanneer herhaalde PET-data gebruikt wordt voor voorspellingen van de pathologische respons.

Het PET-gebaseerde model voor de voorspelling van de pathologische respons, zoals gepresenteerd in Hoofdstuk 3 en 4 van dit proefschrift, werd in **Hoofdstuk 5** gevalideerd met behulp van een tweede patiëntgroep voor wie zowel beeldvorming als behandeling identiek heeft plaatsgevonden als de patiënten waarop het model gebaseerd is. Voor de verdere ontwikkeling en klinisch toepassing van dergelijke modellen is validatie noodzakelijk. Voor de patiënt groep waarop het model gebaseerd werd resulteerde een 48% afname van de maximale FDG opname (SUV_{max}) in de tumor in een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 64 en 100%. Voor de patiënt groep waarmee het model gevalideerd werd resulteerde de 48% SUV_{max} afname in een sensitiviteit van 83% en een specificiteit van 93%, met één pathologische niet-responder die vals positief geïdentificeerd werd als pathologische responder.

Deel II: Perfusie-CT beeldvorming gedurende hypogefractioneerde radiotherapie

In Hoofdstuk 2 werd voor patiënten preoperatief behandeld met hypogefractioneerde RT geen significante verandering van de metabole activiteit van de tumor gevonden na analyse van de herhaalde PET-data. Om voor deze patiëntgroep toch een mogelijke vroege behandelrespons waar te nemen werd in **Hoofdstuk 6** van dit proefschrift de perfusie van de tumor bestudeerd met behulp van herhaalde perfusie-CT beeldvorming. Voor dit onderzoek werden 23 NLARC patiënten ge-includeerd, welke perfusie-CT onderzoeken ondergingen voorafgaande aan de behandeling en op de dag van de laatste radiotherapie fractie. Perfusie werd gequantificeerd op basis van drie farmacokinetische parameters verkregen met behulp van het Kety-model: K^{trans} , v_e en v_p . Voor elke patiënt werden perfusie verschillen tussen tumor en spierweefsel en perfusie veranderingen gedurende pre-operatieve behandeling bestudeerd. Voor beide scans, pre- en post-therapie, werden in tumor weefsel hogere gemiddelde perfusie waardes waargenomen in vergelijking met spierweefsel. Gedurende pre-operatieve behandeling met hypogefractioneerde RT werd een significante stijging van de perfusie waargenomen binnen de tumor, terwijl voor spierweefsel constante perfusie-niveaus werden waargenomen.

Om de correlatie tussen tumor perfusie en de FDG opname in rectum tumoren te onderzoeken, werd in **Hoofdstuk 7** van dit proefschrift de perfusie en FDG opname in rectum tumoren bestudeerd op intra-tumor niveau zowel voor aanvang van behandeling als op de laatste dag van de behandeling met hypogefractioneerde RT. Op tumor niveau werden de gemiddelde en maximale FDG opname in de tumor (SUV_{mean} , SUV_{max}) en de perfusie waardes (K^{trans}) gequantificeerd en gecorreleerd. Vervolgens werd de tumor in 8 sub-regio's verdeeld. Ook voor elk van de 8 subregio's werden de gemiddelde en maximale FDG opname en perfusie waardes bepaald en gecorreleerd. Verder werd de gemiddelde FDG opname in de voxels met de 25% laagste perfusie waardes vergeleken met de FDG opname in de voxels met de 25% hoogste perfusie waardes. Op tumor niveau werd er zowel voor de gemiddelde als maximale FDG opname en tumor perfusie een positieve correlatie gevonden ($\rho=0.596$, $p=0.001$ en $\rho=0.779$, $p<0.001$). Ook op intra-tumor niveau werden deze correlaties gevonden ($\rho=0.413$, $p<0.001$ en $\rho=0.540$, $p<0.001$). De gemiddelde FDG opname in de voxels met de 25% hoogste perfusie waardes was significant hoger in vergelijking met de gemiddelde FDG opname in de voxels met de 25% laagste perfusie waardes ($10.6\pm 5.1\%$, $p=0.017$).

Deel III: Validatie van geautomatiseerde PET-gebaseerde tumor delinatie

In **Hoofdstuk 8** van dit proefschrift werd de automatisch gegenereerde tumor contour, gebaseerd op SUV-iso-contouring, gevalideerd met behulp van het tumor volume bepaald aan de hand van pathologisch onderzoek van het preparaat na pre-operatieve behandeling met hypogefractioneerde RT.

Automatische PET gebaseerde tumor contouring resulteerde in een gemiddeld tumor volume van $16.2 \pm 11.3 \text{ cm}^3$ (7.7 tot 38.7 cm^3), terwijl pathologisch onderzoek van de preparaten een gemiddeld tumor volume van $16.0 \pm 11.5 \text{ cm}^3$ (7.8 tot 36.5 cm^3) opleverde, met een onderlinge correlatie coëfficiënt van 0.964 ($p < 0.001$). Een gemiddeld verschil van $-0.2 \pm 2.0 \text{ cm}^3$ (-2.2 tot 3.0 cm^3) werd gevonden wanneer de PET gebaseerde tumor volumes vergeleken werden met de pathologische tumor volumes. De sterke correlatie tussen de twee tumor volumes demonstreert dat automatische tumor contouring gebaseerd op PET-beeldvorming resulteert in een nauwkeurige delineatie van rectum tumoren.