

Nodal staging in head and neck squamous cell carcinoma by combining different imaging techniques

Citation for published version (APA):

de Koekkoek-Doll, P. K. (2023). *Nodal staging in head and neck squamous cell carcinoma by combining different imaging techniques*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230403pk>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20230403pk](https://doi.org/10.26481/dis.20230403pk)

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.

Download date: 14 Sep. 2024

English Summary

Summary per Chapter

Chapter 1 (Introduction of the Thesis): Squamous cell carcinoma of the head and neck is globally the seventh most common malignancy. The presence of cervical lymph nodes is one of the most important predictors for survival. Exact N-staging is most important for prediction of survival and individualised treatment planning. Clinically examination generally overlooks 30-40% of the metastatic lymph nodes. Interpretation of anatomical images is mainly based on lymph node size and shape and signs of infiltration of surrounding tissues. CT and MRI have a moderate sensitivity and specificity. US and USgFNAC are generally used and especially USgFNAC has a high specificity. Clinically node-negative necks are challenging. 30% of lymph nodes with micro-metastases have a minimal axial diameter below 3 mm. Nodes with a minimal axial diameter of 2-3 mm and larger should be aspirated to get a high sensitivity. Functional imaging techniques enable detection of metabolic alterations and are an important modality for oncological imaging. With Power Doppler ultrasound (PDUS) on ultrasound macro-vascular flow pattern of tumours can be visualized. PET is a very sensitive functional imaging technique to assess metabolic changes in tumours and an important imaging tool for staging in head and neck cancer but in small PET-positive lymph nodes it is very difficult to distinguish between reactive and malignant nodes. Diffusion weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) has an increasing importance in head and neck imaging. It has been shown that it has a better diagnostic performance in detecting lymph node metastases than turbo spine-echo MRI. Micro flow imaging (MFI) is a new imaging technique for ultrasound to visualize micro flow patterns in tumour vascularisation.

New fusion technologies technology enables real time image fusion (MRI, CT or PET-CT) with live ultrasound. Fusion enables detection of the location of lesions on ultrasound and provides the possibility to guide the needle route for percutaneous interventional procedures.

Aim of the scientific work in this thesis was assessment of the diagnostic performance of new imaging tools in N-staging of HNSCC and its possible added diagnostic and therapeutic value.

Chapter 2: We investigated the feasibility of real time ultrasound image fusion with FDG PET-CT. We were able to show that real time image fusion of FDG PET-CT and ultrasound with head and neck nodes is feasible and allows accurate US identification of FDG PET positive nodes. Due to fusion additional PET positive nodes were recognized on ultrasound. Fused USgFNAC enabled a higher detection rate of malignancy in nodes. N-stage was upgraded in 9% of the patients. Although a higher rate of malignant PET positive nodes was found, the detection rate from malignant PET-positive nodes increased only from 51% to 53%, which was not significant. This may largely be explained by the small size of the additional Fused USgFNAC nodes indicating an increase in sensitivity in small nodes. In small PET-positive nodes with low SUV_{max} uptake it is difficult to distinguish between reactive and malignant nodes. Ultrasound of these PET-positive nodes may well show a normal anatomy. Image fusion can help to detect this PET- positive nodes to perform Fused USgFNAC and therefore increase sensitivity of USgFNAC.. Because image fusion of the head and neck is time consuming it mainly should be used as a problem solving tool in small borderline FDG PET-positive nodes which are difficult to identify on routine USgFNAC.

Chapter 3: For treatment decisions exact nodal stage (N-stage) of HNSCC is most important. If the risk of occult lymph node metastases is very low elective treatment will not be necessary. FDG-PET CT and ultrasound guided fine needle aspiration cytology (USgFNAC) are commonly used for nodal staging in HNSCC. Distinction between malignant small PET-positive nodes with low FDG uptake and reactive nodes can be difficult. Real time image fusion helps to identify these borderline nodes for guided FNAC (Fused-USgFNAC). The aim of chapter 3 was to determine optimal SUV_{max} values to select nodes for USgFNAC to improve USgFNAC sensitivity. In our study only 7% of the aspirated nodes were PET-negative and none of these nodes was malignant at cytology.

Generally a node with a SUV_{max} value above 4.5 may be considered to be metastatic. In our study all nodes below a SUV_{max} value of 2.87 were benign and all nodes above a SUV_{max} value of 10.6 were malignant. A SUV_{max} value between 2.87 and 4.5 will provide the major clinically problem in this cases and also up to a SUV_{max} value of 10.6 Fused-USgFNAC might be a helpful problem-solving imaging tool. Nodes with a SUV_{max} below 2.87 could be considered to be benign and with a SUV_{max} above 10.6 to be malignant and puncture would not be necessary.

In HPV related nodes the mean SUVmax values were slightly lower but this was statistically not significant.

Chapter 4: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI), 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) and ultrasound guided fine needle aspiration cytology (USgFNAC) are commonly used for nodal staging (N-staging) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). The specificity of USgFNAC is always in the order of 100% as false positive cytology is rare. The differences in sensitivity mainly depend on the selection of nodes to aspirate and aspiration technique. PET-CT has a good performance in nodal staging for HNSCC but differentiation of small PET-positive malignant from small PET-positive reactive nodes is still a problem. Therefore node selection especially for these nodes to be aspirated is still challenging. The aim of this chapter is, to examine if DW-MRI may be helpful to detect nodal metastases. An inverse relationship between the apparent diffusion coefficient (ADC) (=quantitative analyses of DWI) and FDG uptake has been shown. Aim of this study was to investigate if ADC will be helpful to distinguish PET-positive malignant from PET-positive reactive nodes and so improve node selection for puncture. We found a negative correlation between SUVmax and ADC values. ADC was significantly higher in PET-negative reference nodes than in PET-positive nodes. Generally ADC values of PET-positive malignant nodes did not differ significantly from PET-positive benign (reactive) nodes, but in the subgroup of non-HPV related nodes PET-positive malignant nodes had significantly lower ADC values than PET-positive benign nodes. These significant findings indicate that the measurement of ADC might be helpful to differentiate between small malignant non-HPV-related PET-positive and reactive non-HPV-related PET-positive nodes, and this implies that if a node is PET-positive, then DW-MRI will improve node selection for puncture.

Chapter 5: Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (USgFNAC) has a high specificity in the order of 100% as false positive cytology is rare. It is commonly used for N-staging in HNSCC-patients. We investigated different ultrasound features as size, hilum sign, restive index (RI) and peripheral vascularization obtained by micro-flow imaging as a predictor of malignancy in lymph nodes of HNSCC. Micro-flow

imaging is a new technique to visualize not only macro-flow but also micro-flow vascular patterns. Aim of this study was to improve the selection criteria for nodes to be aspirated. We demonstrated that the positive predictive value (PPV) for malignancy at cytology was 83% if peripheral vascularization was present as assessed by MFI and 82% if an absent hilum sign was present. If both features were present the PPV proved to be 94%. We concluded that next to size, the combination of a absent fatty hilum sign and present peripheral vascularization should be used as an additionally criteria to select neck nodes for fine needle aspiration in HNSCC-patients .

Chapter 6: For treatment planning in HNSCC exact nodal staging is essential and still, mainly in cN0 necks, very challenging. Treatment should be as effective as possible but treatment damages should be minimized. FNAC is generally used for nodal-staging in HNSCC but node selection for nodes to be punctured is challenging. In our research we wanted to observe if available new imaging techniques such as MFI and real time image fusion of ultrasound and PET-CT are available, will help to improve node selection criteria of nodal staging and will improve sensitivity.

Using MFI we were able to show that peripheral vascularization combined with absent hilum has a high PPV for malignancy in USgFNAC nodes. In cN0 necks the presence of peripheral vascularization has a remarkable higher PPV (94%) than absent fatty hilum sign (82%) and minimal axial diameters at a threshold of 5.5mm and 4mm (22% and 19%, respectively).

We were able to show that real time image fusion of PET-CT and ultrasound is feasible in HNSCC and image fused guided FNAC improves the detection rate of malignant PET-positive nodes which should improve sensitivity. We established cut-off values for nodes to be punctured and found that nodes with a SUVmax value lower than 2.87 were all benign and higher than 10.6 were all malignant. Nodes between a SUVmax of 2.87 and 10.6 must be punctured.

We found a mild inverse relationship between ADC values and SUVmax values and significant lower ADC values in PET-positive than in PET-negative nodes but in generally we were not able to distinguish between malignant and reactive PET-positive nodes. Remarkable, in the subgroup of non HPV-related nodes, we found

lower ADC values in malignant PET-positive nodes compared to benign PET-positive nodes.

We conclude that peripheral vascularization in cNO can have a high PPV for malignancy in cNO nodes and should be helpful in node selection for punctures, and it can easily be added to the routine-work-up.

Real time image fusion is feasible in HNSCCC and fused guided FNAC can be used as a problem-solving tool to puncture small PET-positive nodes with normal anatomical features. Using SUVmax-cut off values can help to limit unnecessary node punctures. In non HPV-related nodes we found a significant lower ADC values in malignant PET-positive than in benign PET-positive nodes. This indicates that ADC could be added to node selection criteria's for puncture of PET-positive nodes. As the non HPV-related group was performed in a small group of patients research in a larger group should be performed in future.

Nederlandse samenvatting

Samenvatting per hoofdstuk

Hoofdstuk 1 (Introductie van de Thesis): Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied is wereldwijd de zevende meest voorkomende maligniteit. De aanwezigheid van cervicale lymfeklieren is een van de belangrijkste voorspellers voor overleving. Exacte N-stadiëring is het belangrijkste voor het voorspellen van overleving en geïndividualiseerde behandelplanning.

Bij klinisch onderzoek wordt over het algemeen 30-40% van de metastasen over het hoofd gezien. Interpretatie van anatomische beeldvorming is voornamelijk gebaseerd op grootte, vorm van de klieren, centrale necrose in klieren en tekenen van infiltratie van het omringende weefsel. CT en MRI hebben een matige sensitiviteit en specificiteit. Echografie (US) en in het bijzonder echogeleide punctie cytologische punctie (USgFNAC) worden over het algemeen gebruikt voor diagnostiek en hebben een hoge specificiteit. Diagnostiek van halzen die bij klinische onderzoek geen palpabele klieren tonen is problematisch. De minimale axiale diameter van 30% van de klieren met micro-metastasen is kleiner dan 3 mm. Om een hoge sensitiviteit te krijgen moeten klieren met een minimale axiale diameter van groter/ gelijk dan 2-3 mm geaspireerd worden.

Functionele beeldvormingstechnieken kunnen metabole veranderingen weergeven en zijn een belangrijk hulpmiddel voor oncologische beeldvorming. Met Doppler-echografie kan het macro-vasculaire stroompatroon van tumoren worden gevisualiseerd.

PET is een zeer gevoelige functionele beeldvormingstechniek om metabole veranderingen in tumoren te beoordelen en een belangrijk beeldvormend hulpmiddel voor stadiëring bij hoofd-hals carcinomen, maar in kleine PET-positieve lymfeklieren is het erg moeilijk om onderscheid te maken tussen reactieve en maligne klieren.

Diffusie gewogen MRI-beeldvorming wordt steeds belangrijker bij beeldvorming van hoofd en hals. Er werd aangetoond dat het betere diagnostische mogelijkheden

heeft voor detectie van lymfekliermetastasen dan MRI-beeldvorming met de turbo-Spin Echo techniek.

Microflow-beeldvorming is een nieuwe beeldvormingstechniek om middels ultrasound micro-vasculaire patronen in tumorvaten te visualiseren.

Nieuwe technologie voor beeldfusie maakt real-time beeldfusie met MRI, CT of PET-CT enerzijds met real-time echografie anderzijds mogelijk. Fusie kan helpen om locatie van klieren op echografie te detecteren en biedt de mogelijkheid om de naaldroute voor percutane interventionele procedures te begeleiden.

Het doel van het wetenschappelijk werk in dit proefschrift was het beoordelen van de diagnostische mogelijkheden van nieuwe beeldvormende modaliteiten in N-stadiëring van HNSCC en de mogelijke toegevoegde diagnostische en therapeutische waarde ervan.

Hoofdstuk 2: In dit hoofdstuk hebben we de haalbaarheid van real-time ultrasound beeldfusie met FDG PET-CT onderzocht. We konden aantonen dat real-time beeldfusie van FDG PET-CT en echografie van klieren in de hals mogelijk is en een nauwkeurige identificatie van FDG PET-positieve klieren mogelijk maakt. Door fusie werden extra PET-positieve klieren op echografie herkend en kan een Fusie-geleide USgFNAC (Fusie-USgFNAC) plaatsvinden, wat tot een hoger aantal detecteerde maligne klieren leidde. N-stadium werd bij 9% van de patiënten opgevaardeerd. Hoewel een hoger percentage maligne PET-positieve klieren werd gevonden nam het detectiepercentage van maligne PET-positieve klieren slechts toe van 51% tot 53% wat niet statistisch significant is. Dit kan grotendeels worden verklaard door de geringe afmeting van de extra Fused-USgFNAC-klieren, wat op een toename in sensitiviteit in kleine klieren wijst. In kleine PET-positieve klieren met een lage SUVmax-opname is het moeilijk om middels echografie onderscheid te maken tussen reactieve klieren en maligne klieren; deze tonen op echografie meestal een normale anatomie. Beeldfusie kan helpen om deze PET-positieve klieren te detecteren en om een Fused-USgFNAC uit te voeren. Middels Fused-USgFNAC kan de sensitiviteit van USgFNAC verhoogd worden. Omdat beeldfusie van hals klieren tijdrovend is, moet het vooral als een probleemoplossend hulpmiddel in kleine

borderline FDG PET-positieve klieren, die moeilijk te identificeren zijn op routine USgFNAC, worden gebruikt.

Hoofdstuk 3: Voor therapeutische beslissingen is het exacte klier stadium (N-stadium) van HNSCC het belangrijkste. Als de kans op occulte lymfekliermetastasen erg laag is, is een electieve behandeling niet (altijd) nodig. FDG-PET CT en echogeleide cytologische aspiratie (USgFNAC) worden vaak gebruikt voor lymfklier stadiëring in de hals bij patiënten met HNSCC. Het differentiëren tussen kleine maligne PET-positieve klieren met lage FDG-PET-opname enerzijds en kleine reactieve PET-positieve klieren anderzijds kan moeilijk zijn. Real-time beeldfusie helpt bij het identificeren van deze klieren voor Fused-USgFNAC. Het doel van hoofdstuk 3 was om optimale SUVmax-waarden te bepalen om klieren voor USgFNAC te selecteren en de sensitiviteit voor USgFNAC te verbeteren. In onze studie was slechts 7% van de geaspireerde klieren PET-negatief en geen van de PET-negatieve klieren was cytologisch maligne. We konden aantonen dat onder een SUVmax-waarde van 2,87 geen van de geaspireerde PET-positieve klieren maligne was en boven een SUVmax-waarde van 10,6 geen van de klieren benigne was.

In HPV-gerelateerde klieren waren de gemiddelde SUVmax-waarden iets lager, maar dit was statistisch niet relevant.

Over het algemeen wordt een klier met een SUVmax-waarde boven 4,5 als een mogelijke kliermetastase beschouwd. In ons studie waren onder een SUVmax waarde van 2,87 waren alle klieren benigne en boven een SUV max waarde van 10,6 alle klieren maligne. Een SUVmax-waarde tussen 2,87 en 4,5 vormt in deze gevallen het belangrijkste diagnostische probleem en ook tot een SUVmax-waarde van 10,6 kan een Fused-USgFNAC een nuttig hulpmiddel zijn om problemen op te lossen. Klieren met een SUVmax-waarde lager dan 2,87 zouden als benigne en boven 10,6 als maligne beschouwd kunnen worden en derhalve zou er geen punctie gedaan hoeven worden.

Hoofdstuk 4: Diffusie-gewogen magnetische resonantie beeldvorming (DW-MRI), 18F-fluorodeoxyglucose positron emissie tomografie (FDG-PET) en echogeleide (fijne naald) aspiratie cytologie (USgFNAC) zijn belangrijke vaak gebruikte beeldvormingen voor het stadiëring van lymfeklier metastasen (N-stadiëring) in

plaveiselcelcarcinoom in het hoofd en halsgebied (HNSCC). De specificiteit van USgFNAC is altijd in de orde van 100%, aangezien vals-positieve cytologie zeldzaam is. Het verschil in sensitiviteit hangt voornamelijk van de selectie van de te aspireren klieren en de aspiratie-techniek af. . PET-CT heeft een goede diagnostische mogelijkheden voor N-statging bij HNSCC, maar het onderscheid tussen kleine PET-positieve maligne enerzijds en kleine PET-positieve reactieve klieren anderzijds is nog steeds een probleem. Daarom is selectie van de aan te prikken klieren nog steeds een probleem . DW-MRI kan bij selectie van aan te prikken klieren helpen. Er is een omgekeerde relatie tussen de apparente diffusie coëfficiënt (ADC) (=kwantitatieve analyses van DWI) en FDG-opname aangetoond. Het doel van deze studie was om te onderzoeken of het bepalen van ADC-waardes kan helpen om PET-positieve maligne van PET-positieve reactieve klieren te onderscheiden en daarmee de selectie van aan-te-prikken klieren voor te verbeteren. We vonden een negatieve correlatie tussen SUVmax en ADC-waarden. ADC was significant hoger in PET-negatieve klieren dan in PET-positieve klieren. Over het algemeen verschilden de ADC-waarden van PET-positieve maligne klieren niet significant van PET-positieve goedaardige (reactieve) klieren, maar in de subgroep van niet-HPV-gerelateerde klieren hadden PET-positieve maligne klieren significant lagere ADC-waarden dan PET-positieve goedaardige klieren. Deze significante bevindingen geven aan dat de meting van ADC nuttig kan zijn om onderscheid te maken tussen kleine kwaadaardige niet-HPV-gerelateerde PET-positieve en kleine reactieve PET-positieve klieren, en dit impliceert dat als bij deze subgroep een klier PET-positief is, DW-MRI de klierselectie voor punctie zal verbeteren.

Hoofdstuk 5: Echogeleide fijne naald aspiratie cytologie (USgFNAC) heeft een hoge specificiteit in de orde van 100% aangezien vals-positieve cytologie zeldzaam is. Het wordt vaak gebruikt voor N-stadiëring in hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (HNSCC). In hoofdstuk 5 onderzochten we verschillende echografisch detectie criteria van klieren, zoals grootte, aanwezige of afwezige hilus, resistieve index (RI) en perifere vascularisatie verkregen door micro-flow imaging (MFI) als een voorspeller van maligniteit in lymfeklieren van HNSCC. MFI is een nieuwe techniek om niet alleen macroflow patronen maar ook microflow patronen te visualiseren. Het doel van het onderzoek was om de selectiecriteria voor de aspiratie van klieren te verbeteren. We toonden aan dat de positieve voorspellende waarde (PPV) voor

maligniteit bij aanwezigheid van perifere vascularisatie 83% is, bij een afwezig hilus-teken 82% is en de combinatie van beide kenmerken 94% is. We concludeerden dat naast de grootte van klieren het afwezige hilus-teken en aanwezige perifere vascularisatie, aanvullende criteria zijn voor selectie van aan-te-prikken hals klieren bij patiënten met een HNSCC.

Hoofdstuk 6: Voor behandel planning in HNSCC is een exacte nodale stadiëring essentieel en vooral in cN0-halzen, zeer uitdagend. De behandeling moet zo effectief mogelijk zijn, maar de schade door de behandeling moet tot een minimum worden beperkt. FNAC wordt over het algemeen voor stadiëring gebruikt maar de selectie of klieren voor punctie is een probleem. In ons onderzoek wilden we onderzoeken of beschikbare nieuwe beeldvormingen als realtime-imagefusie van PET-CT en echografie en nieuwe echografie technieken, zoals MFI kunnen helpen om de selectie criteria voor te punteren klieren om te punteren kunnen verbeteren en helpen om de sensitiviteit voor stadiëring te verbeteren.

Met behulp van MFI konden we aantonen dat perifere vascularisatie in combinatie met de afwezige hilus een hoge PPV voor maligniteit in USgFNAC-klieren heeft. In cN0-halzen heeft de aanwezigheid van perifere vascularisatie een opmerkelijk hogere PPV (94%) dan de afwezige vette hilus (82%) en minimale axiale diameters bij een drempel van 5,5 mm en 4 mm (respectievelijk 22% en 19%).

We konden aantonen dat real-time beeldfusie van PET-CT en echografie in HNC haalbaar is en dat real time image fused-geleide FNAC de detecties van kwaadaardige PET-positieve klieren verbetert, wat de sensitiviteit zou moeten verbeteren. Wij konden SUV_{max} afkapwaarden voor het punteren van klieren definiëren en alle klieren met een SUV_{max} -waarde lager dan 2,87 waren benigne en alle klieren met een SUV_{max} waarde hoger dan 10,6 waren maligne. Klieren tussen een SUV_{max} van 2,87 en 10,6 moeten worden gepuncteerd.

We vonden een milde omgekeerde relatie tussen ADC-waarden en SUV_{max} -waarden en significant lagere ADC-waarden in PET-negatieve dan in PET-positieve klieren, maar in het algemeen waren we niet in staat om tussen maligne en reactieve PET-positieve klieren te onderscheiden. Opmerkelijk is dat we in de subgroep van niet HPV-gerelateerde PET-positieve maligne klieren significant lagere ADC-waarden vonden dan benigne PET-positieve klieren.

We concluderen dat perifere vascularisatie in cNO een hoge PPV heeft voor maligniteit en een hulp rijke selectie criteria is. Het kan gemakkelijk routinematig worden toegevoegd.

Real-time image fusie in HNC is mogelijk en fused-geleide FNAC kan als een probleemoplossend hulpmiddel om kleine PET-positieve klieren voor punctie te selecteren gebruikt. Het gebruik van SUVmax-cut-off-waarden kan helpen om onnodige klier puncties te beperken. Wij vonden in de groep van niet HPV-gerelateerde klieren significant lagere ADC-waarden van maligne PET-positieve dan in benigne PET-positieve klieren, dit geeft aan dat ADC als selectie criteria voor punctie van PET-positieve klieren kan worden toegevoegd. Aangezien de subgroep of niet HPV gerelateerde klieren klein was, dient onderzoek in een grotere groep te worden uitgevoerd.