

Rectal cancer imaging : staging and restaging

Citation for published version (APA):

Vliegen, R. F. A. (2008). *Rectal cancer imaging : staging and restaging*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20080618rv>

Document status and date:

Published: 01/01/2008

DOI:

[10.26481/dis.20080618rv](https://doi.org/10.26481/dis.20080618rv)

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

Chapter 2 gives a general overview of the role, performance, limitations and technique of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in rectal cancer. In conclusion, MRI is worldwide accepted as the modality of first choice for the diagnostic work-up of rectal cancer patients.

The study presented in **chapter 3** evaluates the value of gadolinium (Gd) enhanced T1-weighted MR images as a supplement to T2-weighted Fast Spin Echo (FSE) MR imaging sequences for the preoperative assessment of tumor invasion of the mesorectal fascia. The results showed that the addition of Gd enhanced T1-weighted images to T2-weighted FSE MR sequences did not improve the diagnostic accuracy of MRI.

An MR imaging protocol of T2-weighted FSE sequences alone performs well (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curves=AUCs of 0.90-0.96), and therefore should be considered as standard for rectal cancer staging. Gadolinium enhanced sequences can be omitted. This saves acquisition time, costs and prevents nephrogenic systemic sclerosis, a disease which has been recently linked to the use of gadolinium contrast media in patients with renal insufficiency.

Chapter 4 evaluates the accuracy of Multi-Dector row Computed Tomography (MDCT) for the prediction of tumor invasion of the mesorectal fascia (MRF). Our data demonstrated a poor accuracy (54-66%) of MDCT for the determination of tumor invasion of the MRF. Evaluation of the staging accuracy of MDCT at different tumor locations showed very poor staging results for the assessment of distally located rectal tumors (AUCs of 0.31-0.50). This poor performance significantly improved for the determination of MRF tumor invasion of proximally located tumors (AUCs of 0.84-0.88).

Our data demonstrate that MDCT can not be considered as a good alternative to MRI, especially not for staging distal tumors. Maybe one exception is when MRI is contra-indicated or unavailable and the tumor is expected to be located proximally in the rectum.

Chapter 5 assesses the performance of MRI for predicting tumor invasion of the mesorectal fascia (MRF) in locally advanced rectal cancer patients treated with chemoradiation therapy (CRT), and determines morphologic MR criteria for tumor invasion of the MRF after CRT.

Our data showed a high sensitivity of 100%, a high negative predictive value of 100%, but a moderate specificity (32-59%) and a moderate positive predictive value (57-68%) of postCRT MRI for the prediction of tumor invasion of the MRF. The moderate specificity appeared to be almost exclusively related to the limitation of postCRT MRI to differentiate between diffuse fibrotic tissue with and without small tumor nests, beyond any detection level of MRI.

The results showed four different types of morphologic tissue patterns identified on MRI, associated with tumor invasion of the MRF at histology, in an upclimbing order from 0% to 90%.

Our data demonstrate that despite limitations, postCRT MRI is able to identify patients with tumors that have regressed from the mesorectal fascia with a high negative predictive value. Based on the identified morphological MR patterns, surgeons get informed whether there is a high, intermediate or low risk to obtain a tumor positive circumferential resection margin when a resection plane is chosen along the mesorectal fascia. It is obvious that this is important information for planning the extent of the operation. Therefore, MRI is recommended as standard examination in the pre-operative work-up of rectal cancer patients undergoing long courses of CRT.

Chapter 6 evaluates the value of integrated 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) for the prediction of tumor regression from the mesorectal fascia (MRF) in locally advanced rectal cancer patients treated with neo-adjuvant combined chemo- and radiotherapy (CRT). For this purpose, patients were scanned with a PET-CT before and on average 6.3 weeks after CRT. The Standard Uptake Values (SUVmax) measured in the tumor volume and the shortest distance between the automatically outlined tumor volume and the mesorectal fascia were registered.

The results showed a statistical significant correlation between SUVmax changes and pathological tumor response expressed by tumor regression grades (TRG) which confirmed previous studies. This finding implies that chemoradiation induced tumor cell killing, expressed by TRG can be monitored by PET-CT. This may have important clinical implications as it suggests that adjustments of the neo-adjuvant therapy regime can be contemplated in non responders identified at an early stage by PET.

However, the pathologically verified tumor regression from the mesorectal fascia was not correlated with neither any tested SUV parameters nor with the shortest distance between the residual tumor and the mesorectal fascia. This suggests that PET-CT is not a useful tool for the evaluation of anatomical tumor changes in rectal tumors and therefore not accurate for the prediction of tumor regression from the mesorectal fascia. This suggests that the role of PET-CT as a planning tool for more conservative (less extensive) surgical resections is limited.

Samenvatting

Rectumtumor is een vorm van kanker die zich afspeelt in het laatste deel van de dikke darm ook wel endeldarm genoemd. In de endeldarm verzamelt zich de ontlasting die via de anus het lichaam verlaat.

De behandeling van patiënten met een rectumtumor is afhankelijk van factoren die de prognose ongunstig beïnvloeden. Eén van de meest belangrijke factoren is de aanwezigheid van tumorgroei in de mesorectale fascia. Deze bindweefselplaat bakent het gebied af waarin het rectum gelegen is en dient als snijvlak voor de operatieve behandeling van tumoren gelegen binnen deze begrenzing. Deze vorm van operatieve behandeling wordt Totale Mesorectale Excisie (TME) genoemd en wordt in de regel voorafgegaan door een korte voorbestraling. Dit om het risico op een lokale terugkomst van de tumor in het bekken te beperken. Echter, deze behandeling is niet afdoende voor uitgebreidere tumoren met tumoordoorbraak in de mesorectale fascia. De huidige trend is, om deze gevorderde tumoren agressief te behandelen met een combinatie van chemo- en radiotherapie voorafgaande aan de operatie. Het doel van deze agressieve voorbehandeling is een afname van het hoge risico op een lokale terugkomst van de tumor te bewerkstelligen. Daarnaast bestaat er in toenemende mate interesse voor een beperking van het operatiegebied, afhankelijk van de mate van reactie van de tumor (tumorrespons) op de agressieve voorbehandeling. Deze laatste trend wordt met name gestimuleerd door recent beschikbare effectieve combinaties van chemo- en radiotherapie die de kans op een tumorrespons aanzienlijk hebben doen toenemen.

Het spreekt voor zich dat voorafgaande aan de operatie een nauwkeurige voorspelling van de mate van tumoruitbreiding voor het bepalen van het type voorbehandeling en de mate van tumorrespons na voorbehandeling, ook wel staging en re-staging genoemd, noodzakelijk is voor een dergelijke behandelingsstrategie toegespitst op de individuele situatie van de patiënt. Het voorliggende proefschrift onderzoekt de rol die moderne beeldvormende technieken zoals Magnetische Resonantie Imaging (MRI), Multi Detector Row Computed Tomography (MDCT) en Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) in het kader van staging en re-staging zouden kunnen vervullen.

Hoofdstuk 2 beschrijft de rol van Magnetische Resonantie Imaging (MRI) in het behandelingstraject van patiënten met een rectumtumor. In dit hoofdstuk komen de nauwkeurigheid en beperkingen van deze techniek aan bod. Concluderend kan gesteld worden dat MRI thans wereldwijd wordt gezien als beeldvormende techniek van eerste keuze voor het bepalen van een behandelingsplan bij patiënten met een rectumtumor.

De studie in **hoofdstuk 3** onderzoekt de aanvullende waarde van T1-gewogen MRI-afbeeldingen na intra-veneuze toediening van gadolinium contrastmiddel, toegevoegd aan een standaardprotocol van T2-gewogen Fast

Spin Echo (FSE) MRI-afbeeldingen, voor het voorspellen van tumorgroei in de mesorectale fascia.

De resultaten van dit onderzoek tonen geen toegevoegde waarde aan van T1-gewogen MRI-afbeeldingen na gadolinium contrastmiddel. Een standaardprotocol bestaande uit alléén T2-gewogen FSE MRI-beelden geeft een nauwkeurige voorspelling van de tumorgroei in de mesorectale fascia, bespaart kosten en voorkomt potentiële complicaties samenhangend met gadolinium contrastmiddelen.

Hoofdstuk 4 onderzoekt de nauwkeurigheid van Multi-Detector row Computed Tomography (MDCT) voor het voorspellen van tumorgroei in de mesorectale fascia.

De resultaten van dit onderzoek tonen een Area Under the Receiver Operating Curves (AUC) van 0.62-0.71 aan, hetgeen een zeer matige nauwkeurigheid van deze techniek betekent voor het voorspellen van tumorgroei in de mesorectale fascia. De nauwkeurigheid van MDCT blijkt sterk af te hangen van de tumorlokatie in het rectum. De AUC voor het beoordelen van tumoren gelokaliseerd aan de voorzijde en het uiteinde van het rectum dichtbij de sluitspier, zogenaamde lage tumoren, bedraagt slechts 0.31-0.51. Echter, statistisch significante betere resultaten worden vastgesteld voor de beoordeling van tumoren gelokaliseerd aan het begin van het rectum hoog in het bekken, zogenaamde hoge tumoren (AUC= 0.84-0.88).

Dit betekent dat MDCT geen goed alternatief is voor MRI, de huidige techniek van eerste keuze voor de beoordeling van tumorgroei in de mesorectale fascia. Dit geldt met name voor lage tumoren aan de voorzijde van het rectum. Indien er een contra-indicatie bestaat voor het gebruik van MRI, bijvoorbeeld een pacemaker, vormen hoge rectum tumoren misschien een uitzondering op deze bevinding.

Hoofdstuk 5 onderzoekt de nauwkeurigheid van MRI voor het voorspellen van tumorgroei in de mesorectale fascia bij patiënten met gevorderde rectumtumoren die voorbehandeld zijn met chemo- en radiotherapie (CRT). In dit hoofdstuk worden tevens MRI-criteria bepaald voor het voorspellen van tumorgroei in de mesorectale fascia na voorbehandeling met CRT.

De MRI-resultaten tonen een hoge sensitiviteit (100%), een hoge negatief voorspellende waarde (100%) maar een matige specificiteit (32-59%) aan voor het voorspellen van tumorgroei in de mesorectale fascia na CRT. Deze matige specificiteit is een gevolg van een op basis van MRI onmogelijk te maken onderscheid tussen littekenweefselvorming (ontstaan in het tumorgebied door de CRT) met tumorresten en littekenweefselvorming zonder tumorresten. Deze kleine tumorresten ingebed in littekenweefsel gaan in feite het onderscheidend vermogen van de MRI te boven.

Verder laten de resultaten van het onderzoek vier verschillende MRI-patronen van weefselinvasie zien die in opklimmende mate samenhangen met tumorgroei in de mesorectale fascia na CRT. Dit variërend van 0% tot 90%.

Onze studie laat ondanks ondervonden beperkingen van de MRI zien dat het mogelijk is om tumorregressie van de mesorectale fascia (tumorrespons waarbij de tumor zich terugtrekt van de mesorectale fascia) te voorspellen met een hoge negatief voorspellende waarde. Aan de hand van MRI patronen worden chirurgen geïnformeerd of er een hoog, gemiddeld of laag risico bestaat op tumorgroei in de mesorectale fascia na voorbehandeling met CRT. Dit is een belangrijke bijdrage in de keuze te opereren volgens het TME principe langs de mesorectale fascia of een meer uitgebreide operatie. Het uiteindelijke doel van de chirurgische behandeling is immers een vrije (niet met tumor besmette) snijrand. Daarom is een MRI-onderzoek aan te bevelen bij iedere patiënt die voorbehandeld is met CRT.

Hoofdstuk 6 onderzoekt de waarde van Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) voor het voorspellen van tumorregressie van de mesorectale fascia (tumorrespons zodat de tumor zich terugtrekt van de mesorectale fascia) bij patiënten met gevorderde tumoren voorbehandeld met een combinatie van chemo- en radiotherapie (CRT). Voor dit doel wordt de SUVmax gemeten in het tumorvolume aan de hand van PET-CT onderzoeken vóór en na CRT. De SUVmax (maximal Standard Uptake Value) is een maat voor de stofwisselingsactiviteit in de tumor. Verder wordt de afstand gemeten tussen het automatisch (met behulp van een computer programma) omliggende tumorvolume en de mesorectale fascia op de PET-CT beelden na CRT. Deze metingen worden in verband gebracht met de bevindingen van het pathologisch anatomisch onderzoek van de operatiepreparaten.

De resultaten laten een statistisch significant verband zien tussen het percentage afname van de gemeten SUVmax en pathologische tumorrespons uitgedrukt in tumor regressie graden (TRG), hetgeen eerdere PET studies bevestigt. Dit betekent, dat de mate van tumorcel versterf ten gevolge van CRT, in feite uitgedrukt door de tumor regressie graad (TRG), voorspeld kan worden aan de hand van PET-CT. Deze bevindingen hebben mogelijk belangrijke klinische implicaties. Patiënten met slecht reagerende tumoren op CRT zouden in een vroeg stadium voor de operatie door PET-CT geïdentificeerd kunnen worden. Dit maakt een vroege aanpassing van het type CRT mogelijk.

Echter, de onderzoeksresultaten tonen geen statistisch verschil aan tussen patiënten met en zonder tumorregressie van de mesorectale fascia, zowel aan de hand van SUVmax metingen alsmede door middel van software die de tumor aflijnt. Dit suggereert dat in feite anatomische tumorregressie van de mesorectale fascia niet betrouwbaar kan worden voorspeld door middel van PET-CT. De rol van PET-CT als modaliteit voor het plannen van minder uitgebreide operaties voor patiënten met een goede reactie op CRT, is derhalve beperkt.