

MRI for personalised treatment in oesophageal cancer

Citation for published version (APA):

Vollenbrock, S. (2020). *MRI for personalised treatment in oesophageal cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ipskamp Printing BV. <https://doi.org/10.26481/dis.20201209sv>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201209sv](https://doi.org/10.26481/dis.20201209sv)

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.

APPENDICES

Summary

Locally advanced oesophageal cancer patients are currently treated by chemoradiotherapy followed by surgery. In 29% of the patients, no residual cancer cells are detected in the resected specimen. These patients are called 'complete responders'. Accurate response assessment after chemoradiotherapy is likely to impact clinical decision making, as many experts state that patients with a clinical complete response could be deferred from surgery. The aim of this thesis was to investigate whether diffusion-weighted MRI (DW-MRI) is able to improve the clinical selection after chemoradiotherapy of patients who are eligible for organ preservation. Also, the potential for MRI in radiotherapy treatment planning was investigated.

The visual response assessment on DW-MRI by three oncologically specialised radiologists in 51 patients was explored in Chapter 2. A high sensitivity for the detection of residual tumour was found, implicating a low risk of missing complete responders. At the same time, the specificity was low, which means that the risk of overstaging a patient with a complete response was considerable. Thus with subjective response evaluation, radiologists tended to err on the "safe side" and rather overstaged than understaged the primary oesophageal tumour after chemoradiotherapy.

From DW-MRI the apparent diffusion coefficient (ADC) can be calculated. The ADC is a quantitative, and thereby potentially objective, measurement of the diffusivity of water molecules in tissues. In Chapter 3 the value of quantitative DW-MRI was explored by performing a systematic review. Fourteen studies comprising 516 patients calculated the ADC before, during and after chemoradiotherapy. It was found that the relative increase in ADC (delta ADC) during, compared to before chemoradiotherapy, can potentially differentiate between good and poor responders. For response assessment after chemoradiotherapy, ADC values seem inadequate because the region of interest size and placement is hampered by small or absent tumour in good/complete responders. Therefore, response after chemoradiotherapy may rather be assessed visually.

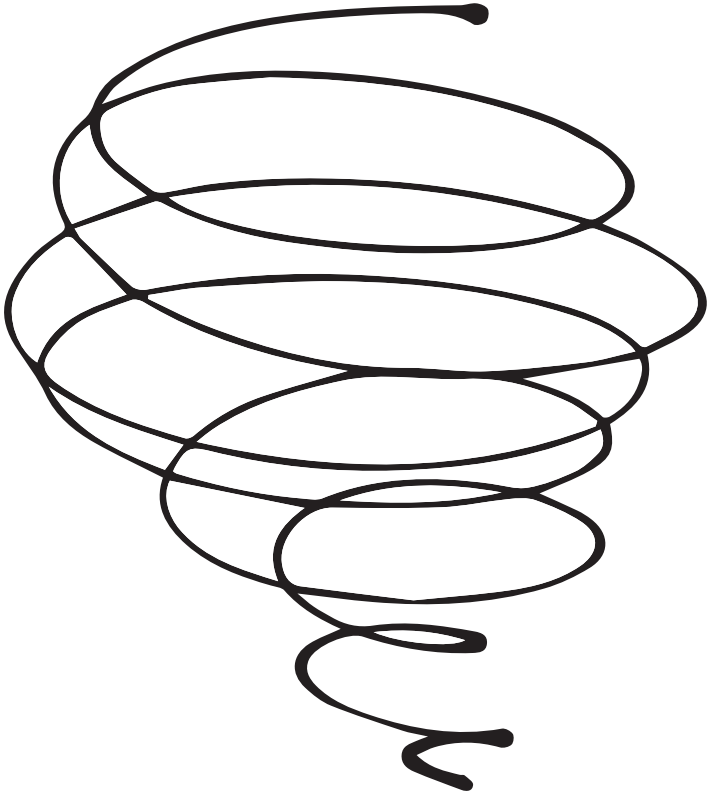
Another widely used cancer imaging technique is computed tomography combined with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET/CT). Although FDG-PET/CT is used for the staging of distant metastases and lymph nodes in oesophageal cancer, it is also increasingly explored for its role in local restaging after chemoradiotherapy. Chapter 4 compared DW-MRI to FDG-PET/CT for this purpose in 33 patients and it was found that MRI resulted in a more accurate response assessment as compared to FDG-PET/CT. The most important finding was the higher sensitivity on DW-MRI as compared to FDG-PET/CT.

If DW-MRI can become the main imaging modality in response assessment of oesophageal cancer after chemoradiotherapy, it is important to understand its potential benefit to endoscopy and endoscopic ultrasound (EUS). Previous studies found that a considerable proportion of residual tumours is currently missed based on the biopsies and aspirates taken by endoscopy and EUS.

In Chapter 5 the addition of DW-MRI to endoscopy/EUS with fine needle aspiration (FNA) led to a higher detection rate of patients with residual tumour in 22 patients. It was also found that the clinical perception of the gastroenterologist did not add to the pathological assessment of biopsies: complete response neither always presented as residual fibrosis, nor did ulceration always implicate residual tumour at 4 to 6 weeks after chemoradiotherapy.

Simultaneously, the development of an MRI-scanner with linear accelerator for radiotherapy has led to the possibility of MRI guidance of radiotherapy. Potential advantages of MRI guidance are reduced margins, plan adaptation and reducing the fractions of radiotherapy. In Chapter 6, ten observers delineated the radiotherapy target region of the primary oesophageal tumour in six patients on DW-MRI, using FDG-PET/CT as the reference standard. Delineation on DW-MRI was feasible with interobserver variability comparable to that of FDG-PET/CT.

To conclude, by exploring the role of DW-MRI in a multimodal approach, this thesis contributes to the movement towards organ saving treatment for locally advanced oesophageal cancer patients with a clinical complete response to chemoradiotherapy.



APPENDICES

Samenvatting

Patiënten met lokaal gevorderde slokdarmkanker worden op dit moment behandeld met chemoradiatie gevolgd door een operatie. Na de operatie vindt de patholoog in 29% van de patiënten geen tumorcellen meer in de slokdarm, dit wordt ook wel een 'complete respons' genoemd. Bij deze patiënten wordt overwogen om de chirurgie na chemoradiatie achterwege te laten: orgaansparende behandeling. Om te bepalen wie in aanmerking komt voor orgaansparende behandeling na chemoradiatie is een goede selectiemethode belangrijk.

Technologische ontwikkelingen hebben ervoor gezorgd dat het mogelijk is om goede afbeeldingen van de slokdarm te maken met magnetic resonance imaging (MRI). MRI biedt tevens de mogelijkheid om functionele beeldvorming, zoals diffusie-gewogen MRI, te combineren met anatomische beelden (DW-MRI). In dit proefschrift wordt onderzocht of DW-MRI de selectie van patiënten voor orgaansparende behandeling na chemoradiatie kan verbeteren en of het veilig is om DW-MRI voor het bestralingsplan van slokdarmkanker te gebruiken.

In Hoofdstuk 2 wordt de aanwezigheid van tumor op DW-MRI na chemoradiatie onderzocht door 3 onafhankelijke radiologen in 51 patiënten. Er werd een hoge sensitiviteit voor de detectie van residuele tumoren gevonden, wat betekent dat er een laag risico was om residuele tumoren te missen. Tegelijkertijd was de specificiteit laag, dus er was wel een relatief grote kans op het overstadiëren van complete respons.

Vanuit de DW-MRI kun je een kwantitatieve waarde berekenen: de apparent diffusion coefficient (ADC). Dit is een objectieve parameter voor de diffusie van watermoleculen in weefsels. In Hoofdstuk 3 wordt de waarde van ADC onderzocht in een systematisch literatuuronderzoek. Veertien artikelen met 516 patiënten werden geïnccludeerd. De relatieve stijging van ADC (delta ADC) tijdens chemoradiatie vergeleken met vóór start van chemoradiatie lijkt onderscheid te kunnen maken tussen goede en slechte responders. Voor de waarde van ADC voor restadiëring na neo-adjuvante chemoradiatie, liepen de resultaten uiteen. Dit komt waarschijnlijk doordat het moeilijk is om te bepalen in welk gebied de ADC-meting gedaan moet worden als een slokdarm geen, of bijna geen, residueel tumorgebied meer heeft.

Voor het bestralingsplan wordt gebruik gemaakt van 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography – computed tomography (18F-FDG-PET/CT) om de precieze locatie en vorm van de tumor in te tekenen. Ook wordt FDG-PET/CT in steeds grotere mate onderzocht voor de selectie van complete responders na chemoradiatie. In Hoofdstuk 4 worden DW-MRI en FDG-PET/CT vergeleken voor de lokale restadiëring van de slokdarmtumor in 33 patiënten. DW-MRI resulteerde in een betere responsbeoordeling vergeleken met FDG-PET/CT, waarbij voornamelijk de sensitiviteit op DW-MRI hoger was dan op de FDG-PET/CT.

Met behulp van een endoscoop kan de maag-darm-lever arts (MDL-arts) de slokdarm beoordelen en bipten afnemen. De endoscopische echo (EUS) kan hieraan worden toegevoegd: middels echo wordt vanuit het lumen van de slokdarm door de wand van de slokdarm heen gekeken. Met behulp van EUS kunnen aanvullend puncties van lymfeklieren genomen worden. Eerdere onderzoeken suggereren dat er met endoscopie/EUS na chemoradiatie een hoge kans is op vals-negatieven. Indien dit gebruikt wordt voor de selectie van complete responders, zouden patiënten met residu tumor mogelijk onterecht worden onthouden van de operatie. In Hoofdstuk 5 werd de aanvullende waarde van DW-MRI bij endoscopie/EUS na chemoradiatie onderzocht in 22 patiënten. Alle patiënten ondergingen een MRI-scan en endoscopie/EUS onderzoek vóór en na chemoradiatie. De aanvullende beoordeling van de radioloog op DW-MRI aan de bipten en puncties van endoscopie/EUS leidde tot een hogere detectie van patiënten met residuele tumor. Daarnaast bleek het lastig voor de MDL-arts om een klinische inschatting te maken van de verdenking op residuele tumor op basis van visuele beoordeling tijdens het endoscopie/EUS-onderzoek.

Tegelijkertijd heeft de ontwikkeling van een MRI met lineaire versneller voor radiotherapie geleid tot de mogelijkheid van MRI-begeleiding tijdens de bestraling. Mogelijke voordelen van MRI-begeleiding zijn verminderde marges, directe aanpassing van het bestralingsplan en het verminderen van de fracties van radiotherapie. Omdat MRI op dit moment nog niet wordt gebruikt voor het bestralingsplan van slokdarmkanker is het allereerst belangrijk om te kijken of het veilig zou zijn om MRI te gebruiken voor het intekenen van slokdarmkanker (Hoofdstuk 6). Tien artsen hebben de slokdarmtumor ingetekend op PET-CT en op MRI en er werd een vergelijkbare interobserver-variantie voor beide modaliteiten gevonden. Hoewel verder onderzoek in een grotere groep nodig is, waren de resultaten veelbelovend.

Concluderend werd in dit proefschrift de rol van DW-MRI onderzocht voor de selectie van patiënten die een orgaansparende behandeling zouden kunnen ondergaan na chemoradiatie. Daarmee draagt dit proefschrift bij aan de ontwikkeling van orgaansparende behandeling voor patiënten met slokdarmkanker en een complete respons na chemoradiatie.

