

Rectal cancer imaging : how about the nodes?

Citation for published version (APA):

Heijnen, L. A. (2014). *Rectal cancer imaging : how about the nodes?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20141203lh>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20141203lh](https://doi.org/10.26481/dis.20141203lh)

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

The aims of this thesis were to investigate whether diffusion-weighted MRI (DWI) and the lymph node contrast gadofosveset trisodium can improve the diagnosis of lymph node metastases in rectal cancer and to gain insight into changes in the distribution and characteristics of lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy.

In **chapter 2** we investigated the diagnostic value of DWI to detect and characterise lymph nodes at primary rectal cancer staging. Two independent readers identified lymph nodes on high b-value diffusion-weighted images and analysed the signal intensity of each individual lymph node. Furthermore, they measured the mean ADC for each node and calculated the ADC of each node relative to the ADC of the primary rectal tumour. The use of DWI increased the overall detection of nodes, compared to routine T2-weighted MRI assessment. However, both visual evaluation of DWI and quantitative assessment of the ADC were of limited value for the differentiation between benign and metastatic lymph nodes: for assessment of nodal signal intensity AUCs were 0.45 and 0.50 for the two readers. Use of nodal ADC and the relative ADC resulted in AUCs in the range of 0.64-0.67. As such, DWI – although helpful for detection of nodes – on its own is not sufficiently accurate for lymph node assessment.

Aim of the study in **chapter 3** was to establish how the uptake of the contrast agent gadofosveset differs between benign and metastatic nodes and how this affects the appearance of the chemical shift artefact surrounding the lymph nodes. In 289 lymph nodes (in 33 patients), the signal intensity (SI) of the middle part of the node (mSI) and white rim of the chemical shift artefact encircling the node (wSI) were measured and compared between non-enhanced and gadofosveset-enhanced 3D-T1-weighted images (obtained 17 minutes after contrast administration). Results were compared with histology on a node-by-node basis. Benign lymph nodes showed a significant increase in signal intensity after gadofosveset injection, while metastatic nodes did not. On gadofosveset-MRI, the mSI and wSI were significantly higher for the benign than for the metastatic lymph nodes ($p < 0.001$), with an AUC for the identification of nodal metastases of 0.74 (mSI) and 0.73 (wSI). Using these criteria for visual assessment of lymph nodes, two independent readers were able to obtain AUCs of 0.86 and 0.92, respectively, for differentiation of metastatic lymph nodes.

In a previous pilot study with 68 patients, very promising results were reported for nodal staging and restaging in rectal cancer using the MR contrast agent gadofosveset.

Aim of the study in **chapter 4** was to prospectively confirm the promising diagnostic performance of gadofosveset MRI for nodal (re)staging in a second patient cohort. Seventy-one patients were prospectively included. In 13 patients, the primary staging gadofosveset-enhanced images were immediately compared with histology after surgery and in 58 patients a restaging MRI with gadofosveset was performed after neoadjuvant chemoradiotherapy, of which the results were compared with histology. Nodal status was scored as (y)cN0 or (y)cN+ on the gadofosveset images by two independent readers with different experience levels. Overall the more experienced reader reached a sensitivity, specificity and AUC of 94%, 79% and 0.89, and the relatively non-experienced reader a sensitivity of 50%, specificity of 83% and AUC of 0.74. After a learning curve of ± 60 patients, the non-experienced reader could achieve results similar to the expert reader with an AUC of 0.83.

In **chapter 5** we aimed to explore the effect of chemoradiotherapy on the number and size of lymph nodes to help understand why studies have reported better results, for nodal restaging on post-CRT MRI compared to primary nodal staging MRI. In 39 patients undergoing preoperative CRT, the number and size of all visible mesorectal nodes was analysed and compared before and after CRT. Forty-four percent of the nodes visualised at primary staging disappeared after CRT and 40% decreased in size. The 14/39 patients with a ypN+ status at histopathology had significantly larger nodes than ypN0-patients: 6.3 vs 3.6 mm before and 4.5 vs 2.3 mm after CRT. Nodes that disappeared or substantially decreased in size had a very low chance to harbour metastases. These findings can help explain the higher accuracy reported for nodal restaging than for primary staging: many of the small nodes that are typically difficult to evaluate at primary staging disappear. Furthermore, the prevalence of N+ nodes is low after CRT, leading to higher negative predictive values. Finally, when nodes remain visible and do not decrease in

size after CRT, they have a high chance of being malignant, making the criteria better applicable in the restaging setting.

In addition to the number and size of lymph nodes after CRT, **chapter 6** aimed to provide insight in the presence and distribution of persistent mesorectal lymph node metastases in the specific subgroup of patients with a good or complete response of their primary tumour (ypT0-2) after CRT. In ninety-six patients a detailed lesion-by-lesion comparison between restaging-MRI and histology was performed on the location and distribution of the persistent nodal metastases. Consistent with previous literature, the overall incidence of persistent metastatic mesorectal nodes after CRT in patients with a good tumour response after CRT was very low (8%). All persistent metastatic nodes were located at the level of or proximal to the primary tumour, at the ipsilateral circumference, of which the majority at a very close distance to the tumour bed. No persistent metastatic nodes occurred distal from the primary tumour level.

Nederlandse samenvatting

De doelstellingen van deze thesis waren om te onderzoeken of diffusie-gewogen MRI (DWI) en het lymfeklier-contrastmiddel gadofosveset trisodium een verbetering kunnen geven van de diagnose van lymfeklieruitzaaiingen bij endeldarmkanker. Ook werd getracht inzicht te krijgen van de veranderingen in lokalisatie en eigenschappen van lymfeklieren na preoperatieve chemoradiotherapie.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht wat de diagnostische waarde is van DWI om de mesorectale lymfeklieren te detecteren en om onderscheid te kunnen maken tussen benigne en maligne lymfeklieren tijdens de primaire stadiering van endeldarmkanker. Twee onafhankelijke beoordelaars hebben de lymfeklieren geïdentificeerd op diffusie-gewogen beelden van een hoge b-waarde en hebben vervolgens de signaal intensiteit van iedere lymfeklier geanalyseerd. Verder hebben ze tevens de gemiddelde ADC voor iedere klier en de ADC van de klier relatief aan de ADC van de tumor gemeten. Vergeleken met de standaard T2-gewogen MRI, zorgde het gebruik van DWI voor een verhoogde algehele detectie van lymfeklieren. Echter, zowel de visuele interpretatie van DWI als de kwantitatieve interpretatie van de ADC waren van gelimiteerde waarde voor het onderscheid tussen benigne en maligne lymfeklieren: voor de interpretatie van de signaal intensiteit waren de AUCs 0.45 en 0.50 voor de twee beoordelaars. Het gebruik van de ADC van de klieren en de ADC van de klier relatief aan de ADC van de tumor werden AUCs verkregen tussen de 0.64 en 0.67. Voor lymfeklierstadiering is DWI op zichzelf dus niet nauwkeurig genoeg, echter helpt het wel bij de detectie van klieren.

Het doel van de studie in **hoofdstuk 3** was om te bepalen hoe de opname van het contrastmiddel gadofosveset verschilt tussen benigne en maligne klieren en hoe dit het optreden van het chemical shift artefact rondom de lymfeklieren beïnvloedt. In 289 lymfeklieren (van 33 patiënten) werd de signaal intensiteit (SI) gemeten van het midden van de klier (mSI) en van de witte rand rondom de klier (wSI) op zowel de niet-versterkte en de contrast-versterkte beelden (verkregen 17 minuten na contrast toediening). Deze metingen werden vergeleken met de histopathologische bevindingen. Benigne klieren toonden een significante toename van signaal intensiteit na contrast toediening, terwijl maligne klieren dat niet deden. Op de gadofosveset-MRI beelden waren de mSI en wSI significant hoger voor de benigne klieren dan voor de maligne klieren ($p < 0.001$), met een AUC voor de identificatie van lymfeklier uitzaaiingen van 0.74 (mSI) en 0.73 (wSI). Middels het gebruik van deze criteria voor visuele interpretatie, behaalden twee onafhankelijke beoordelaars AUCs van 0.86 en 0.92 voor de differentiatie van maligne klieren.

In een voorgaand proefonderzoek met 68 patiënten werden zeer veelbelovende resultaten gerapporteerd voor lymfeklierstadiering en restadiering bij endeldarmkanker met behulp van het contrastmiddel gadofosveset.

Doel van de studie in **hoofdstuk 4** was om de diagnostische waarde van gadofosveset-versterkte MRI voor lymfeklier(re)stadiering in een tweede, onafhankelijk patiëntencohort prospectief te bevestigen. Hiertoe werden 71 patiënten prospectief geïnccludeerd. Voor 13 patiënten werd de primaire vervaardigde gadofosveset-versterkte MRI direct vergeleken met de histopathologie na chirurgie en voor 58 patiënten werd er een restadiëring MRI met gadofosveset vervaardigd na neo-adjuvante chemoradiotherapie, waarvan de resultaten vervolgens ook werden vergeleken met de histopathologie. De klierstatus werd gescoord als (y)cN0 of (y)cN+ op de gadofosveset beelden door twee onafhankelijke beoordelaars met verschillende niveaus van ervaring. De meest ervaren beoordelaar behaalde een sensitiviteit, specificiteit en AUC behaald van 94%, 79% en 0.89 en relatief onervaren beoordelaar behaalde een sensitiviteit van 50%, een specificiteit van 83% en een AUC van 0.74. Na een leercurve van ongeveer 60 patiënten kon de onervaren beoordelaar een AUC behalen van 0.83, hetgeen vergelijkbaar is met de ervaren beoordelaar.

In het **vijfde hoofdstuk** hebben we als doel gesteld om de invloed van chemoradiotherapie op het aantal en de grootte van lymfeklieren te onderzoeken, om zo beter te kunnen begrijpen waarom studies betere resultaten hebben laten zien voor lymfeklierstadiering met post-CRT MRI vergeleken met primaire lymfeklierstadiering met MRI. Hiertoe hebben we bij 39 patiënten het aantal en de grootte van alle zichtbare lymfeklieren geëvalueerd en

vergeleken met de MRI vóór en na chemoradiotherapie. Het bleek dat 44% van alle lymfeklieren volledig verdween na CRT en dat 40% van alle lymfeklieren kleiner werd. De 14/39 patiënten met een ypN+ status bij histopathologie hadden significant grotere klieren dan de ypN0 patiënten: 6.3 vs 3.6 mm vóór en 4.5 vs 2.3 mm na CRT. Klieren die verdwijnen of substantieel kleiner worden hadden een zeer lage kans op aanwezigheid van uitzaaiingen. Deze bevindingen kunnen de gerapporteerde hogere accuratesse voor lymfeklier restadiëring na CRT verklaren: veel van de kleine lymfeklieren die moeilijk te evalueren zijn tijdens de primaire stadiering verdwijnt. Tevens is de prevalentie van N+ klieren na CRT laag, wat leidt tot een hogere negatief voorspellende waarde. Tenslotte werd duidelijk dat de klieren die zichtbaar bleven en niet afnamen in grootte na CRT een hogere kans hadden op uitzaaiingen, wat de criteria beter toepasbaar maakt tijdens het restadiëren na CRT.

In navolging van het aantal en de grootte van lymfeklieren na CRT, had **hoofdstuk 6** het doel om inzicht te geven op de aanwezigheid en distributie van persisterende maligne lymfeklieren in die specifieke subgroep van patiënten die een goede of complete tumor respons (ypT0-2) na CRT hadden. Hiertoe werden 96 patiënten geïncludeerd waarbij de locatie en distributie van de individuele lymfeklieren nauwkeurig werd vergeleken tussen MRI en histopathologie. In lijn met de bestaande literatuur was de incidentie van persisterende maligne lymfeklieren na CRT in patiënten met een goede tumorrespons erg laag (8%). Alle blijvend maligne klieren waren gelokaliseerd op het niveau of proximaal van de tumor. Tevens ligt het merendeel van de blijvend maligne klieren dichtbij de tumor of het lumen van de darm.