

# Organ-preservation in rectal cancer : can new MRI-techniques improve patient selection?

## Citation for published version (APA):

Martens, M. H. (2015). *Organ-preservation in rectal cancer : can new MRI-techniques improve patient selection?*. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20151204mm>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20151204mm](https://doi.org/10.26481/dis.20151204mm)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

## Summary

The aims of this thesis were to evaluate the oncological outcome of organ-preservation in rectal cancer management, to investigate how to improve patient selection by means of modern MRI techniques, and assess the feasibility of a novel MRI technique to predict the response before the onset of treatment.

### **PART I: Organ preservation**

In *chapter 2*, the oncological results of our initially promising pilot results on watch-and-wait were investigated in a larger cohort. The second aim was to update the selection and inclusion criteria. Patient selection was performed with digital rectal examination, endoscopy, and state-of-the-art MRI. Patients with a clinical complete response were included in the watch-and-wait regimen. Patients with a near clinical complete response were offered 3 options: standard surgical resection, TEM, or a second assessment 3 months later. One-hundred patients were included in an organ-preservation treatment, either watch-and-wait (n=85), or a TEM (n=15). The median follow-up was 38 months. Fifteen patients developed a local regrowth, all salvageable and all within 25 months. Five patients had distant metastases and four patients died. Three-year local regrowth free survival was 84% and overall survival was 96%. Functional outcome was good since only 1/22 patients in the watch-and-wait group suffered from major incontinence. Therefore, organ-preservation appears oncologically safe for selected rectal cancer patients.

### **PART II: Response assessment after therapy**

*Chapter 3* reviews the available literature on tumor size and volume measurements based on standard T2-weighted MRI for response assessment after chemoradiotherapy. Based on the results of this review we prospectively validated the cut-offs from the reviewed studies in a multicenter cohort and determined the optimal cut-offs to predict response. In total 14 papers reported three different measurement methods (length, 3D-size, and whole volume), and three different study outcomes (complete tumor response, tumor regression grade 1-2, and tumor-downstaging). Tumor length and 3D-size were not helpful to assess the tumor response. Whole volume measurements were promising, especially for assessing a complete tumor response with an overall accuracy of up to 80%. However, since sensitivities remained low (14-21%), its application in daily clinics remains limited.

*Chapter 4* explores the potential of the novel MR technique “magnetization transfer” (MT) imaging to differentiate between residual tumor and fibrosis after neoadjuvant chemoradiotherapy. Regions-of-interest were measured on the MT images and correlated with the histopathology. This proof-of-principle showed a significantly higher MT ratio in regions of fibrosis (38%) compared to regions of residual tumor (30%,  $p < 0.001$ ). The sensitivity and specificity were 88% and 90% for detecting fibrosis with MT. Therefore, MT ratio could be a promising tool to differentiate between fibrosis and residual tumor.

In *chapter 5*, we evaluated the value of MT imaging to differentiate between patients with a good and a poor response after neoadjuvant therapy. The mean MT ratio showed an AUC of 0.65 and 0.87 for two readers. However, the 95<sup>th</sup> percentile of the MT ratio rendered an AUC of 0.75-0.88 with a good interobserver agreement (ICC 0.80). Magnetization transfer imaging seems a promising tool, but it should be further explored in a larger patient cohort.

### **PART III: Response prediction before therapy**

*Chapter 6* focuses on the performance of dynamic contrast enhanced (DCE) MRI to predict tumor response before the onset of neoadjuvant treatment. Thirty patients underwent DCE-MRI before and after neoadjuvant chemoradiotherapy. Several kinetic parameters were derived from the time-enhancement curves both before and after therapy, and their relative difference between pre- and post-therapy was calculated. Only the parameter ‘late slope’ measured before the onset of therapy could predict a good response (tumor regression grade 1-2) with a sensitivity of 92% and specificity of 82%.

In *Chapter 7* the macroscopic and microscopic parameters of the mesorectal vasculature before therapy and its relation to tumor response is investigated. This showed that the macroscopic vasculature was enhanced in the mesorectum adjacent to the tumor compared to mesorectal vasculature surrounding the normal rectal wall. Macrovasculature was also enhanced in node-positive disease compared to node-negative patients. Furthermore, good responders showed an enhanced macroscopic vasculature compared to poor responders. Thus, DCE-MRI shows a potential for response prediction, but further validation in larger patient cohort is warranted to confirm the diagnostic value.



## **Samenvatting**

## Samenvatting

De doelstellingen van deze thesis waren het evalueren van de oncologische uitkomst van orgaan-preservering als behandeling van het rectumcarcinoom, onderzoeken op welke manier de patiënten selectie verbeterd kan worden met behulp van moderne MRI technieken en het evalueren van de potentie van een nieuwe MRI techniek ter voorspelling van de respons voorafgaand aan de start van de therapie.

### DEEL I: Orgaan-preservatie

In *hoofdstuk 2* werden de oncologische resultaten van onze eerste veelbelovende studie onderzocht in een groter cohort. Het tweede doel was het updaten van de selectie en inclusie criteria. De selectie van patiënten werd verricht door middel van een rectaal toucher, endoscopie en state-of-the-art MRI. Patiënten met een klinisch complete respons werden geïnccludeerd in het ‘watch-and-wait’ stramien. Patiënten met een bijna klinisch complete respons werden 3 opties aangeboden: standaard operatie, TEM of een tweede beoordeling na 3 maanden. Honderd patiënten werden geïnccludeerd in een orgaan-preserverende behandeling; watch-and-wait (n=85) of een TEM (n=15). De mediane duur van opvolgen was 38 maanden. Vijftien patiënten kregen een lokale teruggroei (allen binnen 25 maanden), welke in alle gevallen nog geopereerd konden worden. Vijf patiënten hadden metastasen op afstand en vier patiënten zijn overleden. Drie-jaars lokale teruggroei-vrije overleving was 84% en de totale overleving was 96%. Slechts één van de 22 ondervraagde patiënten uit de watch-and-wait groep, had last van ernstige incontinentie. Derhalve is orgaan-preservatie een oncologisch veilige optie voor geselecteerde patiënten met een rectumcarcinoom.

### DEEL II: Respons evaluatie na therapie

*Hoofdstuk 3* geeft een overzicht van de beschikbare literatuur over tumor grootte en volume metingen gebaseerd op standaard T2-gewogen MRI voor respons evaluatie na chemoradiotherapie. Uit dit overzicht werden grootte- en volume-afkapwaardes afgeleid, welke vervolgens prospectief werden gevalideerd in een multicenter cohort waarmee de optimale afkapwaarden werden geïdentificeerd. In totaal waren er 14 artikelen die 3 verschillende meetmethodes (lengte, 3D-grootte en totaal volume) en 3 verschillende uitkomstmaten gebruikten (complete tumor respons, tumor regressie graad 1-2 en tumor-downstaging). Tumor lengte en 3D-grootte bleken niet behulpzaam voor tumor respons evaluatie. Totale volume metingen waren veelbelovend, met name voor het evalueren van een complete tumor respons met een accuratesse tot 80%. Echter, aangezien de sensitiviteit laag bleef (14-21%) lijkt de applicatie in de dagelijkse praktijk beperkt.

*Hoofdstuk 4* onderzoekt het potentieel van de nieuwe MRI techniek “magnetization transfer” (MT) imaging voor het differentiëren van resttumor en fibrose na neoadjuvante chemoradiotherapie. ‘Regions-of-interest’ werden gemeten op de MT beelden en gecorreleerd

met de histopathologie. Dit toonde een significant hogere MT ratio in regio's met fibrose (38%) vergeleken met resttumor (30%,  $p < 0.001$ ). De sensitiviteit en specificiteit waren 88% en 90% voor het detecteren van fibrose met MT. Derhalve zou MT imaging veelbelovend kunnen zijn om te differentiëren tussen fibrose en resttumor.

In *hoofdstuk 5* hebben we de waarde van MT imaging geëvalueerd om te differentiëren tussen patiënten met een goede en een slechte respons na neoadjuvante therapie. De gemiddelde MT ratio toonde een AUC van 0.65 en 0.87 voor twee observanten. Echter, de 95<sup>e</sup> percentiel van de MT ratio toonde een AUC van 0.75-0.88 met een goede interobservant overeenkomst (ICC 0.80). Magnetization transfer imaging lijkt een veelbelovende modaliteit, maar verder onderzoek in een grotere patiëntengroep is nodig.

### **DEEL III: respons predictie vooraf aan therapie**

*Hoofdstuk 6* richt zich op 'dynamic contrast enhanced' (DCE) MRI voor het voorspellen van de tumor respons voorafgaand aan de start van neoadjuvante therapie. Dertig patiënten kregen DCE-MRI voorafgaand en na de neoadjuvante chemoradiotherapie. Een aantal kinetische parameters werden afgeleid van de 'time-enhancement' curves zowel vooraf als na de therapie en het relatieve verschil tussen pre- en post-therapie werd berekend. Enkel de parameter 'late slope' gemeten vooraf aan de therapie, kon een goede respons (TRG 1-2) voorspellen met een sensitiviteit van 92% en specificiteit van 82%.

In *hoofdstuk 7* werden de macroscopische en microscopische parameters van de mesorectale vasculatuur vooraf aan therapie onderzocht, en hun relatie tot de tumor respons. Dit toonde dat the macroscopische vasculatuur was toegenomen in het mesorectum rondom de tumor vergeleken met het mesorectum rondom de normale rectum wand. Macrovasculatuur was ook toegenomen in klier-positieve ziekte vergeleken met klier-negatieve patiënten. Daarbij hadden goede responders toegenomen macrovasculatuur vergeleken met slechte responders. Dus, DCE-MRI heeft potentieel voor het respons predictie, maar verdere validatie in een grotere patiëntengroep is nodig om de diagnostische waarde vast te stellen.