

Multimodality and multi-parametric imaging in abdominal oncology

Citation for published version (APA):

Min, L. A. (2022). *Multimodality and multi-parametric imaging in abdominal oncology: current and future strategies to harnessing the complementary value of PET/CT and MRI*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ipskamp Drukkers B.V., Enschede. <https://doi.org/10.26481/dis.20220607lm>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220607lm](https://doi.org/10.26481/dis.20220607lm)

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 aim of this thesis was to investigate the current status and possible future applications of combined PET(/CT) and MRI in abdominal cancer patients, both from a visual (qualitative) and quantitative perspective.

Chapter 2 reviews the main trends and evolutions observed in a decade of published literature on combined PET(/CT) and MRI in abdominal oncology, which were compared to trends observed during the same time period in our own comprehensive cancer centre. A major boost in multimodality research was observed after the introduction of hybrid PET/MRI scanners, which largely replaced the earlier retrospective image fusion and bed system-combined PET/MRI studies. There was a shift from predominantly visual image evaluation towards more quantitative image analysis and image biomarker studies. New, more tumour-specific PET-tracers, such as prostate specific membrane antigen (PSMA) for prostate cancer, were introduced and made their way into clinical practice. The tremendous increase in multimodality imaging research demonstrates a growing demand for multi-parametric information to guide oncological practice, which was also reflected by our institutional data that showed a similar increase in the multimodality use of PET/CT combined with MRI during the last decade.

In **Chapter 3** we investigated the effect of integrated (side-by-side) reading of PET/CT and MRI by a radiologist and nuclear medicine physician, compared to the conventional clinical approach of separate reading and reporting, in a cohort of 201 patients with different forms of abdominal cancer. In approximately one-third of the studied cases, integrated reading led to discrepant findings compared to the original separate reports, with potential clinical impact in 12% of the total study cohort. In addition, we saw a trend towards a small relative increase in diagnostic confidence and a decrease in the number of equivocal (inconclusive) findings, in particular for the evaluation of lymph nodes, in cervical cancer cases and to differentiate recurrent disease from benign post-treatment changes.

In chapters 4, 5 and 6 we focussed on combined PET/CT and MRI for (semi-)quantitative image analysis to predict treatment outcomes in three cohorts of rectal, cervical and anal cancer patients.

In **Chapter 4** we examined the value of multiparametric MRI combined with FDG-PET/CT to identify well-responding rectal cancer patients before the start of neoadjuvant chemoradiotherapy. From the baseline tumour volume of 61 locally advanced rectal cancer patients we extracted various MRI parameters ($T2W_{\text{volume}}$, $T2W\text{-signal}_{\text{entropy}}$, DWI_{volume} , ADC_{mean} , ADC_{entropy}) and PET parameters ($MTV_{42\%}$, SUV_{max} , SUV_{mean} , TLG, CT-HU). We combined these with baseline patient characteristics and staging variables (e.g., sex, age, T- and N-stage) to build multiparametric models to predict the final tumour regression grade (TRG) after completion of treatment. After comparing different combinations of variables, the best performing model to predict a good response to treatment (TRG1-2) had an area under the curve of 0.83 after internal cross-validation, and included baseline staging and MRI variables (T-stage, $T2W_{\text{volume}}$ and $T2W\text{-signal}_{\text{entropy}}$). PET/CT variables showed limited predictive performance and were not of added predictive value.

Chapter 5 describes our study exploring the potential of baseline (semi-)quantitative PET/CT and MRI variables, combined with clinical FIGO stage, as predictors of early response to concurrent chemoradiotherapy in a group of 46 locally advanced cervical cancer patients. Early response was defined as a reduction in tumour volume to $<10 \text{ cm}^3$ at interim image evaluation after 3-4 weeks of chemoradiotherapy. Multivariable analysis showed that mainly tumour volume measured on baseline MRI was a predictive variable for early response; SUV_{max} measured on PET was an additional independent predictor, albeit with less predictive power. The prediction model based on tumour volume and SUV_{max} resulted in a moderate predictive performance of AUC of 0.68 after internal cross-validation in this small exploratory dataset.

Chapter 6 explores the value of pre-treatment semi-quantitative variables derived from baseline PET/CT combined with clinical baseline variables (T- and N-stage, age, sex) and high-risk HPV-status, to predict locoregional treatment failure before the start of chemoradiotherapy treatment with curative intent in anal cancer patients. Treatment failure was defined as an incomplete response or local recurrence occurring within the first year after completion of treatment. A combined "clinical" model incorporating male sex, positive N-stage and negative high-risk HPV status showed the strongest predictive performance, with an AUC of 0.81 after internal cross-validation. Adding semi-quantitative PET/CT variables to this clinical model did not improve its predictive performance.



SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift was om de huidige status en mogelijke toekomstige toepassingen van gecombineerde PET(/CT) en MRI voor abdominale oncologie patiënten te onderzoeken, zowel vanuit een visueel (kwalitatief) als kwantitatief perspectief.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de belangrijkste trends en ontwikkelingen die werden gezien gedurende tien jaar gepubliceerde literatuur over gecombineerde PET(/CT) en MRI in abdominale oncologie. Deze bevindingen werden vervolgens vergeleken met de trends in dezelfde periode in ons eigen gespecialiseerde oncologisch centrum. Een grote impuls voor multimodaliteitsonderzoek werd gezien na de introductie van hybride PET/MRI-scanners, die de eerdere retrospectieve beeldfusie- en bedstysteemgecombineerde PET/MRI-onderzoeken grotendeels vervingen. Er was een verschuiving van voornamelijk visuele beeldevaluatie naar meer kwantitatieve beeldanalyse en studies naar zogenaamde 'imaging biomarkers'. Nieuwe, meer tumor-specifieke PET-tracers, zoals prostaat-specifiek membraanantigeen (PSMA) voor prostaatkanker, werden geïntroduceerd en vonden hun weg naar de klinische praktijk. De enorme toename van multimodale beeldvorming weerspiegelt een groeiende vraag naar multiparametrische informatie voor besluitvorming in de klinische oncologische praktijk. Dit bleek ook uit onze institutionele data, die een vergelijkbare toename lieten zien in het multimodaliteitsgebruik van PET/CT in combinatie met MRI gedurende het laatste decennium.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we het effect van geïntegreerde (side-by-side) beoordeling van PET/CT en MRI door een radioloog en nucleair geneeskundige, vergeleken met de conventionele klinische benadering van gescheiden beoordeling en verslaglegging, in een cohort van 201 patiënten met verschillende vormen van kanker in het abdomen. In ongeveer een derde van de onderzochte patiënten leidde de geïntegreerde beoordeling tot tegenstrijdige bevindingen in vergelijking met de oorspronkelijke afzonderlijke verslagen, met een klinische impact in 12% van het totale onderzoekscohort. Daarnaast zagen we een trend richting een kleine relatieve toename van diagnostisch vertrouwen en een afname van het aantal niet-conclusieve bevindingen, met name voor de evaluatie van lymfeklieren, bij baarmoederhalskanker en bij het onderscheid tussen recidief en goedaardige veranderingen als gevolg van de behandeling.

In hoofdstukken 4, 5 en 6 hebben we ons gericht op gecombineerde PET/CT en MRI voor (semi-)kwantitatieve beeldanalyse om behandeluitkomsten te voorspellen in drie cohorten van patiënten met rectum-, baarmoederhals- en anuscarcinoom.

In Hoofdstuk 4 onderzochten we de waarde van multiparametrische MRI in combinatie met FDG-PET/CT om goed reagerende rectumcarcinoompatiënten te identificeren vóór de start van neoadjuvante chemoradiotherapie. Uit het pre-therapie tumorvolume van 61 patiënten met lokaal gevorderd rectumcarcinoom extraheerden we verschillende MRI-parameters ($T2W_{\text{volume}}$, $T2W\text{-signal}_{\text{entropy}}$, DWI_{volume} , ADC_{mean} , ADC_{entropy}) en PET-parameters ($MTV_{42\%}$, SUV_{max} , SUV_{mean} , TLG, CT-HU). We combineerden deze met patiëntkenmerken en stadiëringsvariabelen (geslacht, leeftijd, T- en N-stadium) om multiparametrische predictiemodellen te genereren voor pathologische tumorregressiegraad (TRG) na het afronden van de behandeling. Na vergelijking van verschillende combinaties van deze variabelen, had het best voorspellende model voor een goede respons op behandeling (TRG1-2) een AUC van 0,83 na interne validatie, en omvatte stadiërings- en MRI-variabelen (T-stadium, $T2W_{\text{volume}}$ en $T2W\text{-signal}_{\text{entropy}}$). PET/CT-variabelen hadden beperkte voorspellende waarde en waren niet bijdragend voor de predictiemodel.

Hoofdstuk 5 beschrijft onze studie waarin de waarde van pre-therapie (semi-)kwantitatieve PET/CT- en MRI-variabelen, gecombineerd met het klinische FIGO-stadium, worden onderzocht als voorspellers van vroege respons op chemoradiotherapie, in een groep van 46 patiënten met lokaal gevorderde baarmoederhalscarcinoom. Vroege respons werd gedefinieerd als een vermindering van het tumorvolume tot $<10 \text{ cm}^3$ bij tussentijdse beeldvorming na 3-4 weken chemoradiotherapie. Multivariabele analyse wees uit dat vooral het tumorvolume gemeten op baseline MRI een voorspellende variabele was voor vroege respons. SUV_{max} gemeten op PET was daarnaast een onafhankelijke voorspeller, zij het met duidelijk minder voorspellende kracht. Het predictiemodel op basis van tumorvolume en SUV_{max} resulteerde in een matige voorspellende prestatie van de AUC van 0,68 na interne validatie in deze kleine, verkennende dataset.

Hoofdstuk 6 onderzoekt de waarde van semi-kwantitatieve variabelen die zijn afgeleid van pre-therapie PET/CT, in combinatie met klinische variabelen (T- en N-stadium, leeftijd, geslacht) en high-risk HPV-status, om locoregionaal behandelingsfalen te voorspellen vóór de start van in opzet curatieve chemoradiotherapie bij patiënten met anuscarcinoom. Falen van de behandeling werd gedefinieerd als een onvolledige



respons of lokaal recidief binnen het eerste jaar na voltooiing van de behandeling. Een gecombineerd "klinisch" model met daarin mannelijk geslacht, positief N-stadium en negatieve hoog-risico HPV-status had de beste voorspellende waarde, met een AUC van 0,81 na interne validatie. Het toevoegen van semi-kwantitatieve PET/CT-variabelen aan dit klinische model verbeterde de voorspellende prestaties niet.