



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Radiology of colorectal cancer with emphasis on imaging of liver metastases

Pijl, M.E.J.

Citation

Pijl, M. E. J. (2005, January 25). *Radiology of colorectal cancer with emphasis on imaging of liver metastases*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3487>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3487>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting en Conclusie

SAMENVATTING

Kanker van de dikke- en endeldarm (colorectaal) is, zoals beschreven in **hoofdstuk 1**, de derde doodsoorzaak van kanker in de wereld. De sterfte is direct gerelateerd aan het bestaan van uitzaaiingen in de lever. De radiologie van colorectale kanker, inclusief die van de uitzaaiingen is de laatste twintig jaar enorm veranderd. Het doel van dit proefschrift is:

1. het vergelijken van gevestigde en nieuw ontwikkelde magnetische resonantie (MR) sequenties voor de detectie van focale leverafwijkingen,
2. het onderzoeken van de kwantitatieve analyse van focale leverafwijkingen op MR beelden en haar gebruik in de ontwikkeling van MR sequenties,
3. het evalueren van computer tomografische (CT) beelden bij de diagnostiek van uitzaaiingen in de lever en het gebruik van CT bij het vervolgen van een behandeling voor leveruitzaaiingen.

In **hoofdstuk 2** wordt een studie beschreven, waarin twee ademgestuurde T2-gewogen MR sequenties, de “inversion-recovery gradient- and spin-echo” (IR GRASE) en de “fast spin-echo” (fast SE) worden vergeleken bij de diagnostiek van uitzaaiingen in de lever. In deze prospectieve studie beoordeelden twee radiologen onafhankelijk van elkaar de detectie van focale leverafwijkingen met de IR GRASE en “fast” SE MR beelden van 28 opeenvolgende patiënten met 186 (135 kwaadaardige en 51 goedaardige) bewezen focale leverafwijkingen. Als referentie standaard diende een combinatie van chirurgische bevindingen, per-operatieve echografie en histopathologisch onderzoek. Contrast-ruis verhoudingen (CNR) werden berekend voor 86 afwijkingen groter dan 10 mm. De sensitiviteit voor de detectie van leveruitzaaiingen was, onafhankelijk van de onderzoekende radioloog en de grootte van de afwijking, hoger voor de IR GRASE (55%) dan voor de “fast” SE (44%-50%) (radioloog 1, $P = 0,014$; radioloog 2, $P = 0,21$). De betrouwbaarheid van de observaties was hoger met de IR GRASE dan met de “fast” SE, maar niet significant ($P < 0,098$). Beide radiologen karakteriseerden de leverafwijkingen beter met de IR GRASE dan met de “fast” SE sequentie (radioloog 1, $P = 0,04$; radioloog 2, $P = 0,48$). De CNR tussen uitzaaiing en lever was significant hoger ($P = 0,012$) bij de IR GRASE sequentie. Concluderend, is de ademgestuurde IR GRASE een snel alternatief voor de ademgestuurde “fast” SE bij de evaluatie van uitzaaiingen in de lever.

In **hoofdstuk 3** worden twee T1-gewogen “magnetization-prepared gradient-echo” (MPGE) sequenties, één met dikke coupes gemaakt tijdens ademstilstand (breath-hold = BH) en de ander ademgestuurd (respiratory-triggered = RT) met dunne coupes, vergeleken voor de detectie van uitzaaiingen van colorectale kanker in de lever. In deze studie beoordeelden twee radiologen onafhankelijk van elkaar de detectie van focale leverafwijkingen van 16 opeenvolgende patiënten met de RT en BH T1-MPGE beelden. De acquisitieduur en coupedikte van de BH T1-MPGE was 19 seconden en 13 mm tegen circa 5 minuten en 5 mm voor de RT T1-MPGE. Bij alle patiënten was de referentie standaard een combinatie van chirurgische bevindingen en per-operatieve echografie. Subjectief scoorden beide radiologen de mate waarin de lever in zijn geheel werd afgebeeld, de aanwezigheid van ademhalingsbewegingen en het beeld contrast per sequentie bij elke patiënt. Geen significante verschillen werden gevonden tussen de BH en RT T1-MPGE sequentie voor beide radiologen qua sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van leveruitzaaiingen. De radiologen vonden de ademhalingsbewegingen voor beide sequenties vrijwel identiek. De lever werd vaker ($P \leq 0,046$) volledig en met een beter ($P \leq 0,023$) contrast afgebeeld met de BH sequentie. Concluderend kan worden gesteld dat de sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van colorectale leveruitzaaiingen vrijwel gelijk zijn voor de BH T1-MPGE met dikke coupes en de RT T1-MPGE met dunne coupes. In de klinische praktijk heeft de BH sequentie de voorkeur, omdat de acquisitietijd van de BH T1-MPGE vijftien maal korter is dan die van de RT T1-MPGE.

Op conventionele SE sequenties is gebleken dat de CNR milt-lever nauw overeenkwam met de CNR uitzaaiing-lever, en daarom is het zogenaamde milt-lever model regelmatig gebruikt om bij gezonde vrijwilligers verschillende T1-gewogen sequenties te optimaliseren. Meer recent is dit model ook gebruikt bij de ontwikkeling van nieuwe, meer complexe MR sequenties. De voorspellende waarde van de CNR milt-lever voor de CNR uitzaaiing-lever is tegelijkertijd ter discussie gesteld in andere publicaties waarin nieuwe “state-of-the-art” sequenties werden beschreven. In **hoofdstuk 4** is de waarde van het milt-lever model bij zeven MR sequenties statistisch geëvalueerd. Voor de optimalisatie van conventionele SE, BH T1-MPGE en “fat-frequency-selective presaturation inversion-recovery fast” SE kan het milt-lever model gebruikt worden. De CNR van milt-lever en uitzaaiing-lever verschilt echter significant ($P \leq 0,04$) bij de gebruikte T1-gewogen gradient-echo (GE) en de T2-gewogen

“fast” SE sequenties, al dan niet met vet-suppressie. Geconcludeerd wordt dat het milt-lever model van beperkte waarde is, vooral bij nieuwe en meer complexe MR sequenties, waarvan het contrastmechanisme van zoveel parameters afhankelijk is.

Tijdens het onderzoek naar het milt-lever model werden in de literatuur vele variaties in de methode van de kwantitatieve analyse aangetroffen. Het gebruik van verschillende formules om het contrast uit te rekenen en het ontbreken van uniforme technieken maakt het zo goed als onmogelijk om gegevens uit de literatuur te vergelijken. In **hoofdstuk 5** zijn de gevolgen van variaties in de analyse methode voor de “signal intensity difference-to-noise” (SDNR) tussen een tumor en het omringende weefsel op MR beelden beschreven. Uiteindelijk wordt er een gestandaardiseerde methode voor de kwantitatieve analyse van tumoren, zoals zichtbaar op MR beelden, voorgesteld. De signaalintensiteiten (SI) van 48 uitzaaiingen van colorectale kanker in de lever bij 20 patiënten, het omringende leverweefsel en de achtergrondruis werden gemeten op T2-gewogen MR beelden. Alle nummers van de jaargangen 2000 en 2001 van het “American Journal of Roentgenology”, “Journal of Magnetic Resonance Imaging”, “Magnetic Resonance Imaging” en “Radiology” werden nagezocht op artikelen met kwantitatieve analyses. SDNRs werden uitgerekend met de formules uit de gevonden artikelen en met verschillende posities van de “region of interest” (ROI) voor uitzaaiing en achtergrondruis SI. In de 34 gevonden publicaties, waarin de kwantitatieve analyse van focale afwijkingen werd beschreven, werden SDNRs uitgerekend met behulp van vier verschillende formules. De SDNRs in onze patiënten populatie, uitgerekend met de vier in de literatuur gerapporteerde formules verschilden sterk, zowel in getal als eenheid. De SDNRs voor de ROI die de hele uitzaaiing omvatte verschilden significant ($P = 0,034$) van de SDNRs voor de ROI in een homogeen gebied aan de rand van de uitzaaiing. Verschillen in SDNR tussen de diverse ruis ROI posities waren significant ($P \leq 0,022$). Concluderend blijkt dat ogenschijnlijk kleine variaties in de variabelen van de kwantitatieve analyse van tumoren grote effecten hebben op gerapporteerde SDNRs. Om dit te voorkomen wordt het gebruik van een gestandaardiseerde methode voor de kwantitatieve analyse op “magnitude” MR beelden voorgesteld waarbij één formule, een afwijking ROI in een homogeen gebied aan de rand van de tumor en een ruis ROI in de lucht langs de fase-as (inclusief systematische ruis) wordt gebruikt.

In **hoofdstuk 6** is de manier van beoordelen, op afgedrukte film (“hard-copy”) of op een

werkstation (“soft-copy”), van CT beelden vergeleken ten aanzien van de beoordelingsduur en de detectie van uitzaaïngen van colorectale kanker in en buiten de lever. De CT “data sets” van 20 patiënten met in de voorgeschiedenis colorectale kanker werden door twee radiologen onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Bij elke patiënt werden beide beoordelingsmethoden vergeleken voor (a) de blanco serie door de lever en (b) de series na toediening van intraveneus contrastmiddel door de lever en aansluitend door de rest van de buik. Met een stopwatch werd de beoordelingstijd gemeten. Met de referentie standaard – chirurgie, per-operatieve echografie en histologie – werden 92 uitzaaïngen in de lever en zes uitzaaïngen buiten de lever gevonden. Beide radiologen beoordeelden de serie door de lever na toediening van intraveneus contrastmiddel significant ($P = 0,026$ en $0,009$) sneller met de “soft-copy” methode. De serie na toediening van intraveneus contrastmiddel door de rest van de buik werd ook significant ($P = 0,010$ en $0,006$) sneller beoordeeld met de “soft-copy” beoordeling. De detectie van uitzaaïngen in en buiten de lever verschilde niet significant voor beide beoordelingsmethoden. De detectie van leveruitzaaiingen op de blanco serie en de serie na toediening van intraveneus contrastmiddel varieerde voor beide radiologen van 50% tot 80% (46-74 van 92) voor de “soft-copy” beoordeling en van 46% tot 75% (42-69 van 92) voor de “hardcopies”. De “interobserver agreement” was het hoogst voor de “soft-copy” beoordeling van de serie door de lever na toediening van intraveneus contrastmiddel. Geconcludeerd mag worden dat de “soft-copy” beoordeling van de series na toediening van intraveneus contrastmiddel voor de detectie van uitzaaïngen in en buiten de lever significant sneller is dan de “hard-copy” methode, met een minstens gelijke sensitiviteit en een uitstekende “interobserver agreement”.

De resultaten van een studie over de geïsoleerde lever perfusie (IHP) bij patiënten met uitzaaïngen van colorectale kanker die beperkt bleven tot de lever, is beschreven in **hoofdstuk 7**. Bij de IHP wordt de lever vasculair compleet geïsoleerd van de circulatie, waardoor behandeling met doses chemotherapie mogelijk wordt die bij systemische toediening toxisch zouden zijn. Drieënzeventig patiënten met irresectabele colorectale leveruitzaaiingen ondergingen IHP met een hoge dosis melphalan (200 mg) gedurende één uur. Toxiciteit werd gegradeerd volgens de “National Cancer Institute Common Toxicity Criteria” en de tumor respons, zoals zichtbaar op CT onderzoeken, werd gescoord volgens de criteria van de “World Health Organization”. Eenenzeventig patiënten werden volgens dit protocol

behandeld. Vier patiënten overleden binnen 30 dagen na IHP, dat resulteerde in een operatie mortaliteit van 5,6%. Zestien patiënten (22,5%) kregen in de eerste week na IHP levertoxiciteit graad 3 of 4, die binnen drie maanden bij allen verdwenen was. De tumor respons ratio (complete of partiële remissie) was 59%. Mediane tijd tot progressie was 7,7 maanden (bereik 2,3-31,4). Mediane overleving na IHP was 28,8 maanden met een 3-jaars overleving van 37%. Geconcludeerd wordt dat IHP bij irresectabele colorectale lever uitzaaiingen, die beperkt blijven tot de lever, een goede tumor respons en een lange overleving laat zien in een geselecteerde groep patiënten.

CONCLUSIE

Beeldvorming is een cruciaal onderdeel van de beleids- en prognosebepaling bij patiënten met uitzaaingen van colorectale kanker in de lever. Nieuwe MR sequenties worden ontwikkeld, en deze zullen vervolgens ook geëvalueerd moeten worden. De ademgestuurde IR GRASE sequentie is een snel alternatief voor de ademgestuurde “fast” SE sequenties bij de evaluatie van leveruitzaaiingen. “Breath-hold” T1-MPGE, ondanks de grote plakdikte, wordt in de praktijk verkozen boven de ademgestuurde T1-MPGE, omdat de acquisitie, bij vrijwel gelijke prestaties, veel sneller is.

Beeldvorming in het verleden, heden, en de toekomst moet kritisch beoordeeld worden, in het bijzonder ten aanzien van hun methode en referentie standaard. Het milt-lever model, in een voorspellende rol van SDNR uitzaaing-lever, is van beperkte waarde, vooral bij nieuwe en daarmee vaak complexe MR sequenties. De kwantitatieve analyse van focale afwijkingen op “magnitude” MR beelden moet uitgevoerd worden volgens een gestandaardiseerde methode waarbij één formule wordt gebruikt, de ROI van de afwijking in een homogeen deel van de rand van de afwijking wordt geplaatst en de ruis ROI langs de fase-as in de lucht, inclusief systematische ruis.

CT is in de meeste ziekenhuizen in de wereld het “werkpaard” bij de evaluatie van patiënten met uitzaaingen in de lever. Spiraal en multi-slice scanners genereren enorme hoeveelheden beelden die significant sneller, met minimaal gelijkwaardige sensitiviteit voor de detectie van leveruitzaaiingen, bekeken kunnen worden met een werkstation dan op film. CT is niet alleen een belangrijke diagnostische modaliteit maar ook een bewezen techniek bij de evaluatie van diverse kankerbehandelingen, zowel chirurgisch als oncologisch. Tegenwoordig kent CT nog een toepassing, namelijk beeldgestuurde lokaal ablatieve behandelingen, bijvoorbeeld radio-frequente ablatie, van levertumoren.

Als laatste rest mij twee klinisch relevante zaken binnen het beleid van patiënten met colorectale leveruitzaaiingen te melden. Ten eerste, moet pre-operatieve beeldvorming een hoge spatiale resolutie hebben, zoals CT of MR, zodat niet alleen de uitbreiding van de tumor zichtbaar wordt, maar ook de exacte localisatie van de uitzaaing binnen de lever in zijn algemeen en ten opzichte van de vaten en galwegen in het bijzonder. Daar [¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose positron emissie tomografie (FDG PET) weinig informatie geeft over anatomische structuren, is PET als alleenstaande modaliteit niet geschikt voor pre-operatieve planning. Grote impact echter, heeft PET bij de detectie van uitzaaingen buiten de lever zodat

patiënten met leveruitzaaiingen niet ten onrechte geopereerd worden, of waarbij de behandelingsstrategie veranderd van een min of meer locale benadering naar een systemische behandeling met chemotherapie [1].

Ten tweede, patiënten met uitzaaiingen van colorectale kanker in de lever verdienen het om behandeld te worden op basis van de gecombineerde kennis van toegewijde chirurgen, oncologen, gastro-enterologen, nucleair geneeskundigen en radiologen. De enige benadering van deze ziekte is multidisciplinair.

REFERENTIES

1. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical Applications of PET in Oncology. *Radiology* 2004; 231:305-332.

