

MRI diagnostiek bij rectumcarcinomen in het kader van de watch-and-wait behandeling

Handleiding en teaching syllabus

Auteurs:

Dr. Doenja M.J. Lambregts, radioloog
Dr. Monique Maas, radioloog
Prof. Dr. Regina G.H. Beets-Tan, radioloog
Prof. Dr. Geerard Beets, chirurg (Nvvh)

Antoni van Leeuwenhoek – Nederlands Kankerinstituut

Financiering:

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon:

MRI diagnostiek bij rectumcarcinomen in het kader van de watch-and-wait behandeling - Handleiding en teaching syllabus

©2020 Nederlandse Vereniging voor Radiologie

p/a Domus Medica

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

Tel: 088 1102525

E-mail: nvvr@radiologen.nl

Website: www.radiologen.nl

Inhoud

Inleiding	4
Rol van de radioloog binnen het multidisciplinaire team	4
Doelstelling	5
DEEL 1 – Handleiding	6
I Aanbevelingen t.a.v. MRI protocollen	6
I.I MRI hardware	6
I.II Patiënt voorbereiding	6
I.III Sequenties en angulatie	7
II Aanbevelingen t.a.v. MRI interpretatie	8
II.I Interpretatie van T2-gewogen MRI	9
II.II Interpretatie van T2-gewogen en DWI patronen	11
II.III DWI artefacten en interpretatie valkuilen	11
II.IV Interpretatie van lymfeklieren	13
SAMENVATTENDE STAPSGEWIJZE AANPAK	14
III Aanbevelingen t.a.v. MRI verslaglegging	15
III.I Elementen van het verslag	15
III.II Formulering van eenduidige conclusie	15
III.III Voorbeeld verslag templates	17
DEEL 2 - Teaching syllabus	20
I Onderscheiden van goede, intermediate en slechte respons na CRT	21
I.I Goede respons	21
I.II Intermediate respons	22
I.III Slechte respons	23
II Morfologische T2-gewogen + DWI patronen	24
II.I Schematische weergave van respons patronen	24
II.II Voorbeeld patroon A	25
II.III Voorbeeld patroon B	26
II.IV Voorbeeld patroon C	27
III MRF interpretatie na CRT	28
IV DWI valkuilen	29
IV.I T2 shine through	29
IV.II T2 dark through	30

IV.III Luchtartefacten	31
IV.IV Samengevallen wand	32
Literatuurverwijzingen	33

Inleiding

De 'watch-and-wait' (W&W) behandeling heeft in de laatste jaren zijn intrede gedaan als potentiële behandeling voor rectumcarcinoom patiënten die na neoadjuvante chemoradiatie therapie zo goed hebben gerespondeerd dat er klinisch aanwijzingen zijn dat de tumor volledig in remissie is gegaan; een 'complete respons'. Bij de W&W behandeling worden patiënten met een complete respons niet langer geopereerd (de standaard behandeling), maar intensief vervolgd met beeldvorming en endoscopie waarbij alleen in het geval van een teruggroei van de tumor nog wordt overgegaan tot chirurgie. Initieel werd de W&W behandeling alleen toegepast in enkele sterk gespecialiseerde centra in de wereld binnen de kaders van klinische trials (1-5). Op dit moment wordt de toepassing van W&W wereldwijd verder uitgebreid, waarbij 47 centra uit 15 verschillende landen patiënten die behandeld worden volgens W&W registreren in de 'International W&W Database'(IWWD), welke als doel heeft een bepaalde mate van kwaliteit en controle te waarborgen met betrekking tot inclusie en follow-up. De recent gepubliceerde resultaten na de eerste >1000 registraties lieten zeer veelbelovende resultaten zien ten aanzien van de lange termijn overleving (6). De centra die deelnemen aan de IWWD registratie (waaronder o.a. het AVL-NKI en MUMC in Nederland) behandelen zelfstandig patiënten volgens W&W. Hiernaast loopt in Nederland een registratie en implementatie studie gefinancierd door de KWF welke als doel heeft de W&W behandeling in Nederland verder te verspreiden door het uitbreiden van het aantal expertise centra om zo in meerder regio's de behandeling te kunnen aanbieden. Met name voor centra die nog in de startfase van deelname aan W&W behandeling zijn, of centra die zelf geen W&W behandeling uitvoeren maar enkel patiënten doorverwijzen naar bestaande W&W expertise-centra, kan de selectie van de juiste patiënten een grote uitdaging vormen. De vereiste expertise van de radioloog in het multidisciplinaire behandel team en de vereiste kwaliteit van de diagnostiek en verslaglegging is van 'superspecialistische' aard gezien deze valt buiten het bestek van de tot nu toe gangbare richtlijnen. Een duidelijke handleiding met aanbevelingen hieromtrent ontbreekt dus ook in de tot nu toe beschikbare literatuur.

Rol van de radioloog binnen het multidisciplinaire team

De IWWD studie en eerdere klinische trials hebben aangetoond dat W&W veilig toegepast kan worden als alternatief voor chirurgie in patiënten met een klinisch complete response na chemoradiatie (6). Voor het veilig selecteren van W&W kandidaten heeft onderzoek aangetoond dat de combinatie van klinisch onderzoek, endoscopie en MRI beeldvorming de meest betrouwbare resultaten oplevert (7). In de meerderheid van de centra die deelnemen aan de IWWD werd dan ook een combinatie van deze methoden gebruikt om potentieel geschikte W&W kandidaten te identificeren (6). Hieruit volgt dat de beschikbaarheid van state of the art MRI en endoscopische modaliteiten, alsmede een ervaren multidisciplinair team van behandelaars, belangrijke voorwaarden vormen voor de veilige implementatie van de W&W behandeling. De radioloog neemt in dit multidisciplinaire team een belangrijke rol in.

Voor de beoordeling van de respons van de tumor aan de lumenale zijde van de darm (in de darmwand) speelt endoscopie de belangrijkste rol en dient MRI met name ter ondersteuning en

bevestiging van de diagnose. MRI heeft daarnaast een belangrijke rol bij het detecteren van eventuele resttumor en klieren aan de extraluminale (buitenzijde) van de darmwand en in het omliggende vet, welke niet kunnen worden waargenomen middels endoscopie.

Daarnaast kan beeldvorming een rol spelen om patiënten te helpen selecteren waarbij er nog maar een kleine tumorrest is achtergebleven in de darmwand. Voor deze patiënten kan beperkte resectie, bijvoorbeeld door middel van lokale verwijdering van de tumor via de anus een mogelijk alternatief zijn voor uitgebreide chirurgie (8). Patiënten met nog een substantiële tumorrest worden – conform de geldende richtlijnen – nog standaard behandeld met totale mesorectale excisie (TME) waarbij het rectum en het mesorectale compartiment volledig worden verwijderd (9).

Doelstelling

In het verleden speelde radiologische beeldvorming een beperkte rol bij de respons beoordeling van patiënten na chemoradiatie therapie. Omdat volgens de van oudsher geldende richtlijnen alle patiënten standaard werden geopereerd middels TME – ongeacht de respons op therapie – werd beeldvorming na chemoradiatie met name toegepast om als anatomische ‘landkaart’ te dienen voor de chirurgische planning. Een gedetailleerde evaluatie van de respons op therapie, inclusief het vaststellen of er wel of niet nog sprake is van resttumor, was van ondergeschikt belang en derhalve waren er tot op heden geen duidelijke richtlijnen beschikbaar ten aanzien van de radiologische interpretatie en verslaglegging van MRI beeldvorming na CRT. Met de introductie van de W&W behandeling is hier verandering in gekomen en is er een sterk toegenomen vraag ontstaan naar meer concrete handvaten ten aanzien van de acquisitie, interpretatie en verslaglegging van MRI beeldvorming na neoadjuvante behandeling.

Het **doel van dit document** is dan ook om als praktische handleiding te dienen met concrete aanbevelingen ten aanzien van de acquisitie (protocollen), interpretatie, en verslaglegging van MRI beeldvorming van rectumcarcinomen na neoadjuvante (chemo)radiatie therapie, ofwel in de herstadiërings-setting, met als specifieke focus het identificeren van potentiële kandidaten voor orgaan-sparende (W&W) behandeling.

Deze handleiding heeft als voornaamste doelgroep radiologen werkzaam in Nederlandse expertise centra die de W&W behandeling reeds aanbieden, of die als centrum een verwijzfunctie hebben naar samenwerkende expertise-W&W centra.¹ Deze handleiding stelt radiologen in staat om middels goede kwaliteit MRI beeldvorming, interpretatie en verslaglegging in het multidisciplinair team management een belangrijke bijdrage te leveren aan het selecteren van potentiële kandidaten voor orgaan-sparende behandeling.

Daarnaast is er een teaching syllabus gegenereerd waarin praktijkvoorbeelden en de belangrijkste potentiële valkuilen bij interpretatie en verslaglegging worden besproken en geïllustreerd.

¹ N.B. Welke centra in Nederland uiteindelijk beschouwd zullen worden als expertisecentra voor W&W dient nog nader bepaald te worden, middels een vanuit de vereniging van heelkunde (NVCO-NVGIC) te starten initiatief.

DEEL 1 – Handleiding

I Aanbevelingen t.a.v. MRI protocollen

De hieronder vermelde aanbevelingen ten aanzien van de MRI acquisitie in het kader van het herstadiëren van rectumcarcinomen na chemoradiatie therapie zijn conform de consensus richtlijn over MRI bij rectumtumoren van de European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) gepubliceerd in 2017 (10) en de scanprotocollen zoals gepubliceerd door de NVvR in het kader van het SKMS project “uniformering scanprotocollen abdominale radiologie”.

N.B. 1: Er bestaat in de literatuur geen duidelijke consensus over het optimale tijdstip (na afronden van de neoadjuvante therapie) om een herstadiërings-MRI te vervaardigen. Intervallen variërend tussen de 6 en 12 weken zijn gerapporteerd in de literatuur, waarbij er aanwijzingen zijn dat langere wachtintervallen leiden tot hogere aantallen geïdentificeerde complete responders (11, 12). In recente studies werden typisch wacht-intervallen van ca. 6-8 weken na afronden van CRT gehanteerd, een interval dat ook wordt geadviseerd in de recent geupdate Nederlandse richtlijn Colorectaalcarcinoom (9). Door de auteurs van deze handleiding wordt standaard een wachtinterval van 8 weken aangehouden.

N.B. 2: Wanneer er bij initiële respons beoordeling na 6-8 weken sprake is van een ‘bijna complete response’ (near-complete respons) kan optioneel nog worden gekozen voor een extra wachtinterval van ca. 6-12 weken, waarna de MRI kan worden herhaald voor definitieve respons-evaluatie. Onderzoek heeft aangetoond dat door deze strategie in tot wel 90% van de patiënten met een near-complete respons bij initiële respons evaluatie alsnog een complete respons kan worden bereikt bij de tweede respons evaluatie (13).

I.I MRI hardware

- **Veldsterkte:** MRI dient te worden verricht met behulp van een **1.5T of 3.0T MRI** scanner (waarbij er op basis van literatuur geen duidelijke voorkeur bestaat voor een van beide veldsterkten).
- **Spoel:** MRI dient te worden verricht met een **externe oppervlakte spoel**, MRI met een endorectale spoel wordt niet aanbevolen

I.II Patiënt voorbereiding

- Gebruik van **spasmolytica** (zoals Buscopan of glucagon) kan de beeldkwaliteit van rectale MRI bevorderen door het verminderen van artefacten gerelateerd aan beweging van het darmpakket. Het is doorgaans echter mogelijk om beelden van diagnostische kwaliteit te verkrijgen zonder het gebruik van spasmolytica. Het gebruik hiervan is derhalve niet strikt noodzakelijk.
 - N.B. Met name bij hoger gelegen tumoren en bij acquisitie op 3.0T (waar darmbewegingsartefacten doorgaans vaker voorkomen) heeft het gebruik van spasmolytica potentiële meerwaarde.

- **Endorectale vulling** (met behulp van echo gel of andere contrastmiddelen) wordt niet standaard geadviseerd, omdat dit leidt tot distensie van het rectum wat de beoordeling van de relatie tussen het rectum en omliggende anatomie nadelig kan beïnvloeden. Daarnaast brengt endorectale vulling een onnodige extra belasting voor de patiënt met zich mee. Bovendien kan het inbrengen van endorectale gel gepaard gaan met het ontstaan van luchtbelletjes tussen gel en darmwand, wat nadelige gevolgen kan hebben voor de kwaliteit van de DWI sequentie (zie ook volgende punt + [sectie II.III DWI artefacten en interpretatie valkuilen](#)).
- **Microklysma:** Recente literatuur heeft aangetoond dat het verminderen van de hoeveelheid lucht in het rectum door middel van een voorbereidend microklysma de kwaliteit van de MRI, in het bijzonder diffusie-gewogen sequenties, sterk kan verbeteren (zie ook [sectie II.III DWI artefacten en interpretatie valkuilen](#)) (14). Een micro-klysma heeft een korte werkingsduur en kan door patiënten zelf, kort (ca 5-20 min) voor aanvang voor de MRI worden ingebracht. Intern onderzoek in het AvL (door middel van patiënt vragenlijsten) heeft aangetoond dat de extra belasting die patiënten hierdoor ervaren minimaal is.
 - N.B. Als alternatief voor een microklysma kunnen ook andere methoden die de hoeveelheid lucht in het rectum verminderen worden overwogen, zoals laxerende zetpillen (Dulcolax of Bysocadyl).

I.III Sequenties en angulatie

- **T2-gewogen MRI:**
 - Een herstadiërings-protocol dient tenminste te bestaan uit 2D T2-gewogen sequenties in sagittale en axiale richting, waarbij de axiale opnamen dwars op de tumor-as dienen te worden geanguleerd.
 - Een additionele coronale opname (geanguleerd parallel aan de lengteas van de tumor) wordt tevens geadviseerd. Bij distale tumoren is informatie over de betrokkenheid van het anale sfinctercomplex van groot belang om te bepalen of een sfincter-sparende operatie veilig kan worden uitgevoerd. De coronale opnamen dienen dan parallel aan het anale kanaal te worden vervaardigd om de relatie van de tumor tot het anale sfinctercomplex optimaal te kunnen beoordelen.
 - De aanbevolen slice dikte is ≤ 3 mm, conform de ESGAR consensus richtlijnen
 - N.B. Op dit moment worden 3D T2-gewogen sequenties nog niet routine aanbevolen ter vervanging van 2D T2 sequenties
- **Diffusie-gewogen MRI (DWI):**
 - Literatuur heeft aangetoond dat de toevoeging van DWI leidt tot een significante verbetering in de diagnostische accuratesse van MRI voor het differentiëren tussen patiënten met een complete respons en patiënten met resttumor (15-17). In de herstadiërings-setting wordt een DWI sequentie dan ook standaard geadviseerd voor deze specifieke doelstelling.
 - N.B. In het geval van resttumor is er geen bewijs dat DWI ook van meerwaarde is voor het nader bepalen van het γ T-stadium, γ MRF status (behoudens een enkele publicatie in een kleine groep patiënten (18)), γ EMVI of sfincter invasie na CRT (19).
 - De ESGAR consensus richtlijnen adviseren een DWI sequentie die tenminste 1 hoge b-waarde van $\geq b800$ bevat.

- Apparent Diffusion Coefficient (ADC) maps dienen standaard te worden berekend en meegestuurd naar het PACS zodat deze gecombineerd met de DWI beelden visueel kunnen worden beoordeeld om hoog signaal veroorzaakt door diffusie restrictie (suspect voor tumor) te kunnen onderscheiden van hoog signaal veroorzaakt door zogeheten “T2 shine through” effecten (niet suspect voor tumor). Zie ook [sectie II.III DWI artefacten en interpretatie valkuilen](#).
- Kwantitatieve ADC metingen worden niet geadviseerd voor klinische beoordeling.
- DWI beelden dienen te worden vervaardigd in axiaal vlak, identiek aan de axiale T2-gewogen series (aldus haaks op de tumor-as) om optimale correlatie tussen de T2-gewogen en DWI beelden mogelijk te maken (sagittale DWI series kunnen optioneel worden vervaardigd voor planningsdoeleinden maar spelen geen rol bij de klinische interpretatie)
- (Dynamische) post-contrast MRI:
 - Het gebruik van dynamische contrast-MRI heeft op dit moment geen rol in de routine klinische beoordeling van rectumtumoren na neoadjuvante behandeling (en is voorbehouden aan de onderzoeks-setting)
 - Niet-dynamische T1-gewogen beeldvorming na toediening van gadolinium worden niet standaard geadviseerd
- Overige sequenties:
 - Aanvullende native T1-gewogen opnamen (met of zonder vetsuppressie) kunnen optioneel worden vervaardigd, met als voornaamste doel het genereren van een additioneel contrast ten behoeve van de karakterisering van eventuele nevenbevindingen (bijv. in het skelet of de overige bekkenorganen), en het verkrijgen van beelden met een groot FOV voor optimale beoordeling van locoregionale lymfeklieren.
 - T2-gewogen opnamen met vetsuppressie kunnen van toegevoegde waarde zijn wanneer er een verdenking bestaat op bijkomende fistelproblematiek.

II Aanbevelingen t.a.v. MRI interpretatie

Voor de uiteindelijke selectie van patiënten voor orgaan-sparende behandeling dienen de bevindingen van MRI te allen tijde in combinatie met de bevindingen van klinisch onderzoek (rectaal toucher) en endoscopisch onderzoek te worden beoordeeld. Deze combinatie levert de meest betrouwbare resultaten op voor de diagnose van een complete respons (7).

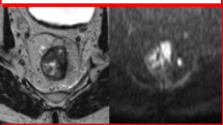
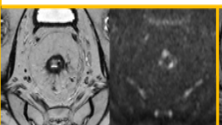

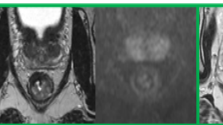
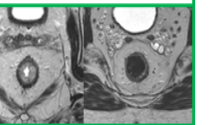
Recent onderzoek heeft aangetoond dat MRI op zichzelf wel al een waardevolle eerste selectie kan maken van patiënten met een slechte respons (substantiële tumorrest) die zonder meer zullen moeten worden geopereerd (20). In een gemiddelde populatie van locally advanced rectumcarcinomen zal deze subgroep na CRT typisch ca. 20% behelzen. Deze patiënten kunnen door radiologen met verschillende ervaringsniveaus reeds betrouwbaar worden geselecteerd op basis van alleen T2-gewogen MRI.

De resterende groep (ca. 80%) betreft de patiënten waarbij de tumor significant (doorgaans >75%) in volume is afgenomen en overwegend fibrotisch veranderd is. Binnen deze groep vallen zowel

patiënten met nog een relatief beperkte tumorrest (de intermediate responders) als de goede responders waarbij er sprake is van een bijna complete (“near-complete”) of complete respons. Met name bij deze groep van intermediate en goede responders is DWI van potentiële toegevoegde waarde om het risico op resterende tumor te helpen inschatten. Endoscopie blijft uiteindelijk de meest betrouwbare tool om de aanwezigheid van resttumor in de darmwand definitief te bevestigen dan wel uit te sluiten, en om te kunnen beoordelen of patiënten in aanmerking komen voor W&W (of eventuele lokale behandeling van een kleine tumorrest).

Een template om het onderscheid tussen slechte, intermediate en goede responders te kunnen maken op basis van MRI is recent gepubliceerd in een studie van Haak et al. (20):

Figuur 1 – Template voor het onderscheiden van slechte, intermediate en goede responders o.b.v. MRI

	Slechte response	Intermediate response		Goede response	
MRI patroon					
	- T2W: solide resttumor, intermediair signaal - (DWI: hoog signaal massa)*	- T2W: overwegend fibrose (irregulair, spiculair) zonder duidelijke solide tumor massa - DWI: geen of alleen kleine spots van hoog signaal	- T2W: overwegend fibrose (focaal, regulair) zonder duidelijke solide tumor massa - DWI: focaal hoog signaal binnen de fibrose	- T2W: overwegend fibrose (focaal, regulair) zonder duidelijke solide tumor massa - DWI: geen hoog signaal	- T2W: genormaliseerde rectumwand met (links) of zonder (rechts) oedeem. - DWI (niet afgebeeld): geen hoog signaal
Klinische correlatie	Hoog risico op resttumor Chirurgie noodzakelijk	Intermediate risico op resttumor (beperkte tumorrest) Chirurgie voor de meerderheid noodzakelijk		Near-complete of complete response potentiële kandidaten voor orgaan-sparende behandeling	

* Voor het vaststellen van een slechte response zijn DWI beelden niet noodzakelijk (de diagnose kan reeds betrouwbaar worden gesteld op basis van enkel T2-gewogen MRI), maar DWI kan het beeld wel bevestigen.

Daarnaast heeft eerder onderzoek laten zien dat er bepaalde morfologische en DWI signaal patronen zijn die kunnen helpen op MRI te onderscheid te maken tussen fibrose met of zonder vitale tumorrest (21). Deze patronen zullen in onderstaande [sectie II.II Interpretatie van T2-gewogen en DWI patronen](#) in meer detail worden beschreven en zijn ook met voorbeelden geïllustreerd in de [teaching syllabus](#).

II.I Interpretatie van T2-gewogen MRI

- **Solide rest:** zoals ook bovenstaand beschreven is er in ca. 20% van de bestraalde tumoren na CRT niet of nauwelijks sprake van fibrose en wordt er met name nog een solide tumorrest met intermediair signaal op T2W-MRI waargenomen (slechte respons). Dit is een betrouwbare voorspeller voor de aanwezigheid van resttumor (21). Progressie onder CRT wordt in zeer zeldzame (incidentele) gevallen waargenomen. Wanneer er nog sprake is van een duidelijk solide tumorrest, kan de resttumor worden geherstadiëerd op dezelfde wijze waarop de primaire stadiering van rectumtumoren plaatsvindt, inclusief gedetailleerde beschrijving van T-stadium, afmeting van de tumor, EMVI, MRF betrokkenheid en sfincterinvasie.
- **Complete normalisatie:** In een kleine groep van patiënten (ca 5%) is er na CRT een ogenschijnlijk volledige normalisatie van de rectumwand zichtbaar op MRI, zonder objectieveerbare tumorrest of fibrose. Dit komt met name voor wanneer relatief kleine tumoren neoadjuvant worden behandeld. Wanneer er op MRI sprake is van een complete

normalisatie van de rectumwand, is dit een betrouwbare voorspeller van een complete respons (21).

- **Fibrose:** In de overgrote meerderheid van de gevallen (ca 75%) zal de tumor grotendeels fibrotisch veranderen ten gevolge van de bestraling. In deze gevallen is het lastiger de mate van resttumor in kaart te brengen en is het gebruik van morfologische T2W patronen gecombineerd met DWI van waarde om de mate van resttumor nader in te schatten, zie [sectie II.II Interpretatie van T2-gewogen en DWI patronen](#). In het algemeen kan worden gesteld dat een meer homogene hypointense fibrose op T2W-MRI geassocieerd is met een hogere kans op een goede respons, terwijl een meer irregulaire en heterogene fibrose met nog aanwezigheid van intermediair signaal geassocieerd is met een hogere kans op resttumor.
 - N.B. De 'MRI tumor regressie graad' (mrTRG) is een in de literatuur gerapporteerde methode om de mate van fibrose te graderen op basis van MRI. De mrTRG is een adaptatie van vergelijkbare systemen om de mate van fibrotische respons te classificeren bij histopathologisch onderzoek (22). Gebruik en verslaglegging van de mrTRG wordt niet standaard aanbevolen in de ESGAR richtlijnen, onder andere doordat de mrTRG de bevindingen van DWI volledig buiten beschouwing laat.
- **Verdere stadiering in het geval van fibrose:**
 - Indien er op T2W-MRI met name sprake is van fibrose (zonder duidelijke solide tumorrest) wordt de betrouwbaarheid van MRI voor het nader bepalen van T-stadium, EMVI, MRF invasie en sfincterinvastie beperkt en is er een verhoogd risico op overstadiëring. Het is raadzaam dit ook als zodanig aan te geven in het radiologisch verslag en altijd te spreken van een maximaal tumorstadium.
 - Enkele nuttige handvaten bij de stadiering in het geval van fibrose:
 - Correleer de bevindingen na CRT altijd goed aan de bevindingen van de primaire MRI. Indien er sprake is van een goede respons met fibrose, zal het tumorstadium na CRT doorgaans lager of maximaal gelijk zijn aan het initiële stadium. Structuren die initieel niet door tumor waren aangedaan, zullen dit dus ook niet zijn na CRT wanneer de tumor fibrotisch is veranderd ten teken van respons.
 - Een studie van Vliegen et al. (23) heeft laten zien dat bepaalde patronen kunnen helpen het risico op MRF invasie na CRT in te schatten:
 - Indien er sprake is van een duidelijk herkenbaar vet-vlak van > 2 mm tussen tumorbed en MRF, of een vet-vlak met alleen enkele minimale spiculaire fibrotische uitlopers, is de kans op persisterende MRF invasie na CRT klein (zie figuur 8 in [teaching syllabus](#))
 - Indien er nog sprake is van diffuse infiltratie van de MRF op basis van solide resttumor, dan wel op basis van massale fibrose, dan is het risico op persisterende MRF invasie na CRT hoog (zie figuur 8 in [teaching syllabus](#))
- **Mucineuze tumor vs mucineuze transformatie:** Ca 5-20% van de adenocarcinomen in het rectum bestaan uit het mucineuze subtype (24). Deze tumoren hebben een uitgesproken hoog signaal op T2W-MRI, waardoor ze goed te onderscheiden zijn van niet-mucineuze (solide) type adenocarcinomen. Mucineuze tumoren hebben een slechtere prognose en reageren doorgaans minder goed op chemoradiatie (25). Daarnaast is het op MRI lastig de

respons van mucineuze tumoren te beoordelen, omdat er typisch maar een beperkte volume-afname optreedt en de tumoren hoog van signaal blijven, ongeacht of er na CRT sprake is van mucine (slijm) met of zonder vitale tumorcellen. Patiënten met mucineuze tumoren zullen derhalve doorgaans niet in aanmerking komen voor W&W behandeling.

- N.B. Een kleine minderheid van initieel solide type tumoren kan na CRT reageren met een mucineuze respons waarbij de tumor sterk in signaal toeneemt ten gevolge van therapie. In tegenstelling tot primair mucineuze tumoren (met een slechte prognose) is een dergelijke 'mucineuze transformatie' doorgaans een teken van een goede respons (26).

II.II Interpretatie van T2-gewogen en DWI patronen

- **Patronen op T2W + DWI:** onderzoek heeft aangetoond dat het combineren van bepaalde morfologische T2W en DWI signaal patronen van toegevoegde waarde kan zijn voor het differentiëren tussen complete responders en patiënten met resttumor (zie ook Figuur 4-7 in [teaching syllabus](#)) (21):
 - 1. In het geval van poliepeuze tumoren, gaat de poliep typisch in regressie na CRT waarbij er focale fibrose optreedt ter plaatse van de steel/aanhechting van de poliep in de wand. Indien er nog sprake is van tumorrest, zal het hoog DWI signaal typisch optreden ter plaatse van deze aanhechting (Figuur 7 in [teaching syllabus](#)).
 - 2. In het geval van semi-circulaire solide tumoren (typisch grotendeels scherp begrensd voor CRT) is er na CRT doorgaans sprake van een fibrotische wandverdikking in dezelfde circumferentiele locatie in de wand als de primaire tumor. Indien er sprake is van tumorrest, zal er typisch hoog signaal zichtbaar zijn op DWI uitgaande van de binnenrand (luminale zijde) van deze fibrose (Figuur 6 in [teaching syllabus](#)).
 - 3. In het geval van meer irregulair begrensde (spiculaire), vaak meer uitgebreid circulair groeiende tumoren, is er na CRT typisch ook sprake van slecht begrensde, irregulaire fibrose. In tegenstelling tot patronen 1 en 2 zal eventueel hoog diffusie signaal zich niet manifesteren als 1 duidelijk focus maar eerder zichtbaar zijn als kleine verspreide microfoci binnen de fibrose (Figuur 5 in [teaching syllabus](#)).

In het geval van de patroon 1 & 2 heeft MRI+DWI (indien van goede kwaliteit en beoordeeld door ervaren radiologen) een relatief hoge betrouwbaarheid om het onderscheid te maken tussen resttumor en een complete respons (accuratesse 86-92%). In het geval van patroon 3 (irregulaire fibrose) is het risico op resttumor hoog (ca 80%), ongeacht de bevindingen (wel/geen hoog signaal) op DWI. In dit laatste geval is DWI dus van beperkte toegevoegde waarde (accuratesse 74%) en kan het MRI beeld op basis van de bevindingen op T2-gewogen MRI best worden geïnterpreteerd als suspect voor resttumor, ongeacht de bevindingen op DWI (21).

II.III DWI artefacten en interpretatie valkuilen

- **Susceptibiliteitsartefacten:** DWI (met name echo planar imaging DWI, de meest gebruikte methode voor body DWI) is inherent gevoelig voor verschillen in magnetische susceptibiliteit. Ter plaatse van de overgang tussen weke delen en lucht (in het lumen van de darm) of

metaal (in het geval van bijv. heupprothesen of operatieclips) zullen grote verschillen in magnetische susceptibiliteit leiden tot geometrische distorsies en artificiële ophopingen ('pile up') van signaal. Wanneer deze effecten zeer uitgesproken zijn, zullen deze gemakkelijk kunnen worden herkend als artefacten. Meer subtiele artefacten kunnen – zeker wanneer deze zich over de darmwand projecteren – echter abusievelijk worden geïnterpreteerd als tumorsignaal (zie figuur 11 in [teaching syllabus](#)). Wanneer er een hoog signaal in de darmwand wordt waargenomen op DWI is het dan ook belangrijk om dit kritisch te correleren aan de locatie van de tumor. Wanneer een hoog signaal zich niet binnen de begrenzingen van het (fibrotisch veranderde) tumorbed bevindt, is het onwaarschijnlijk dat er sprake is van restrictief signaal op basis van tumor en moet de aanwezigheid van een artefact worden overwogen

- N.B. Onderzoek heeft laten zien dat – wanneer er geen maatregelen worden genomen om de hoeveelheid lucht in het rectum te verminderen d.m.v. bijvoorbeeld een microklysma – in ca ¼ van de rectum DWI onderzoeken artefacten kunnen optreden die zo ernstig zijn dat diagnostische beoordeling van de DWI beelden niet betrouwbaar mogelijk is (zie ook [sectie I.II Patient voorbereiding](#)) (14).
- N.B. 2 Indien er significante susceptibiliteits-artefacten ter hoogte van het tumorbed optreden die betrouwbare interpretatie bemoeilijken dient de DWI niet klinisch te worden beoordeeld.
- **DWI interpretatie valkuilen:** Er zijn in de literatuur – naast de reeds beschreven susceptibiliteitsartefacten – verschillende valkuilen beschreven die de interpretatie van DWI beelden van het rectum kunnen bemoeilijken (27):
 - T2 shine through: Omdat een DWI sequentie in de basis een T2-gewogen sequentie is, is het signaal niet alleen afhankelijk van diffusierestrictie, maar ook van de intrinsieke T2-relaxatietijd van het afgebeelde weefsel. Weefsels met een lange T2-relaxatietijd (zoals vocht) zullen een hoog T2-signaal vertonen, dat deels kan 'doorschijnen' op de DWI-beelden. Wanneer dit hoge signaal foutief wordt geïnterpreteerd als diffusierestrictie, kan dit leiden tot fout-positieve bevindingen. De DWI-beelden moeten om deze reden dan ook altijd tezamen worden bekeken met de begeleidende ADC-map. Als het hoge signaal wordt veroorzaakt door T2 shine through-effecten, zal het signaal namelijk op zowel de DWI-beelden als de ADC-map hoog zijn, terwijl er bij daadwerkelijke restrictieve diffusie juist sprake zal zijn van een hoog DWI-signaal en een laag signaal op de ADC-map (zie figuur 9 in [teaching syllabus](#))
 - T2 dark through: T2 dark through is min of meer het tegenovergestelde van T2 shine through. Structuren met een heel korte T2-relaxatietijd, zoals kalk, bloedproducten, maar ook zeer dense, collageenrijke fibrose, zullen een laag signaal tonen op alle typen MRI-sequenties, inclusief de DWI en ADC-map. Dit lage signaal is dus niet het gevolg van daadwerkelijke diffusierestrictie, maar van de intrinsieke signaalkarakteristieken van het betreffende weefsel. Op de ADC-map kan dit lage signaal soms abusievelijk worden geïnterpreteerd als tumor, met name wanneer er geen goede correlatie met de DWI-beelden plaatsvindt (zie figuur 10 in [teaching syllabus](#)).
 - Samengevallen rectumwand: Wanneer het rectum is samengevallen, kan er ten gevolge van het over elkaar 'projecteren' van het signaal van de mucosa van de

weerszijden van de darmwand een hoog signaal optreden op DWI. Hierdoor kan het lastig zijn om ter plaatse van een samengevallen rectumwand een kleine resttumor te onderscheiden. Deze valkuil komt met name voor bij hoger gelegen rectumtumoren, waar het rectum vaker is samengevallen (zie figuur 12 in [teaching syllabus](#)).

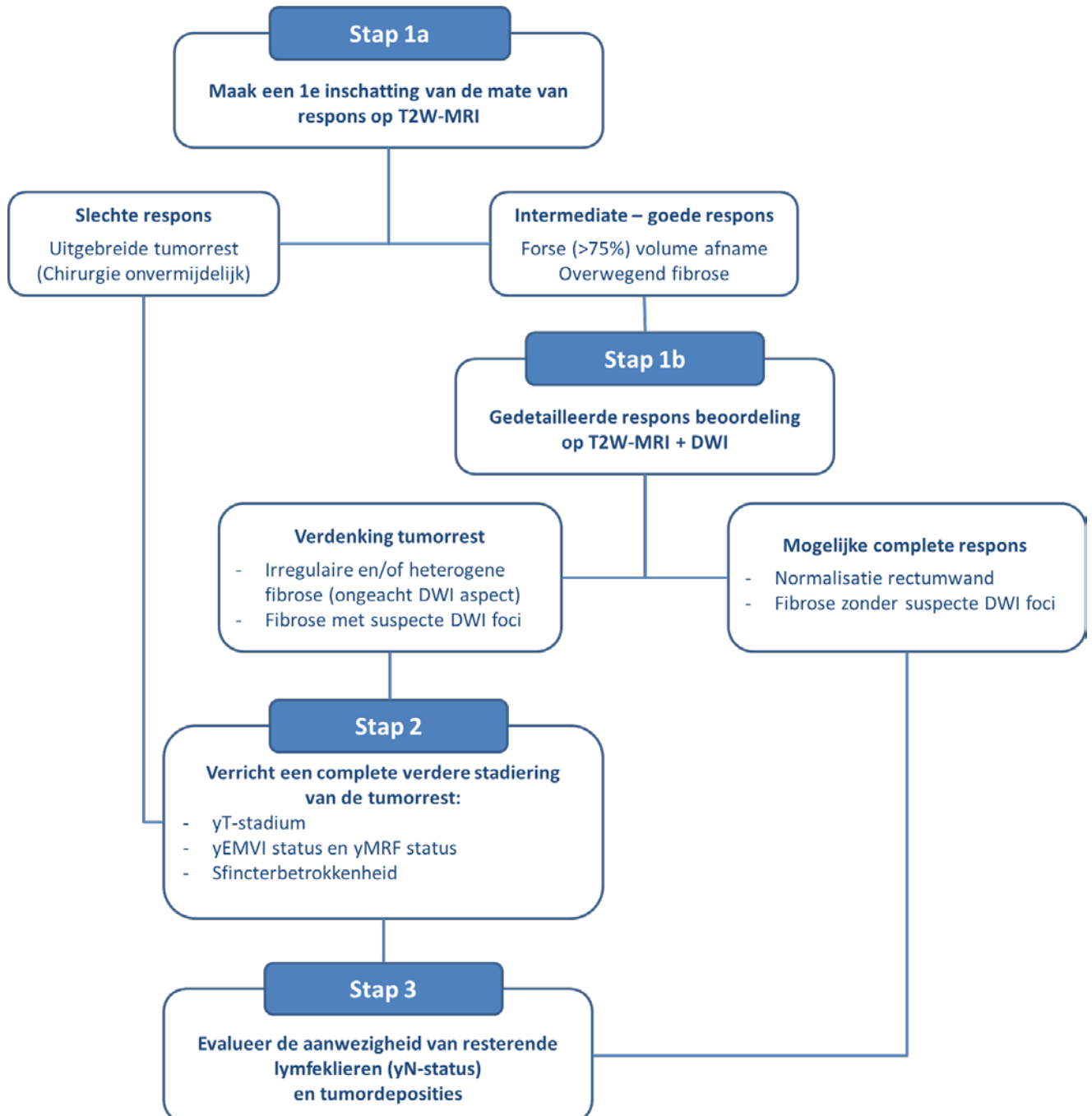
II.IV Interpretatie van lymfeklieren

- Het risico op resterende lymfekliermetastase na CRT is sterk afhankelijk van het γ T-stadium (7% in geval van γ T0 ziekte, 13% voor γ T1, 17% voor γ T2, 40% voor γ T3 en 46% voor γ T4 ziekte) (28)
- Het is bekend dat zowel N- als N+ klieren sterk in grootte afnemen ten gevolge van chemoradiatie therapie. Ook kunnen lymfeklieren – conform de tumor in de darmwand – fibrotische veranderingen ondergaan. Grillige fibrose wordt vaker gezien bij γ N+ klieren, maar kan ook voorkomen bij γ N- klieren en vormt derhalve (zeker bij kleinere lymfeklieren) geen betrouwbaar criterium.
- Onderzoek van Heijen et al. heeft aangetoond dat ca. 44% van de mesorectale lymfeklieren welke zichtbaar zijn bij initiële stadiering in het geheel niet meer zichtbaar zijn na CRT, dit betreffen met name lymfeklieren die bij primaire stadiering reeds klein waren (gemiddeld 3 mm). Deze klieren dienen beschouwd te worden als gesteriliseerd (29). Klieren die zich caudaal van het niveau van de tumor bevinden kunnen doorgaans ook worden beschouwd als N-, gezien onderzoek heeft aangetoond dat pathologische (γ N+) restklieren na CRT zich uitsluitend op het niveau, of proximaal van het niveau van de (rest)tumor in de darm bevinden (30).
- Omdat er geen bewezen accurate grootte cut-offs of morfologische criteria bestaan na CRT, adviseren de ESGAR richtlijnen als praktische richtlijn een afkapwaarde van ≥ 5 mm na CRT als criterium voor γ N+ mesorectale klieren.
- Recent internationaal multicenter onderzoek heeft aangetoond dat voor laterale (extramesorectale) klieren een afkapwaarde van ≥ 4 mm te adviseren is als criterium na CRT voor het vaststellen van γ N+ klieren langs de iliaca interna vasculatuur (met name voor klieren die voor neoadjuvante behandeling ≥ 7 mm meten) en ≥ 6 mm voor lymfeklieren in de obturatorloge en langs de iliaca externa (31).

N.B. Evidente resterende maligne klieren na CRT zijn in de klinische praktijk een reden om af te zien van een W&W-behandeling, ongeacht de respons van de tumor in de darmwand. In geval van een (near-)complete respons in de darmwand en duidelijke afname van de klieren, kan er bij twijfel over de klierstatus in bepaalde gevallen (in goed overleg met patiënt) voor worden gekozen om langer te wachten om deze klieren te vervolgen.

SAMENVATTENDE STAPSGEWIJZE AANPAK

De interpretatie van MRI na chemoradiatie therapie zoals bovenstaand beschreven, is in het kort in 3 belangrijke stappen samen te vatten:



III Aanbevelingen t.a.v. MRI verslaglegging

III.I Elementen van het verslag

De ESGAR consensus richtlijnen hebben een template gepubliceerd dat kan worden gebruikt voor de herstadiëring van rectumtumoren na neoadjuvante behandeling. Hierin worden de belangrijkste elementen beschreven die in een herstadiëring-verslag aan bod dienen te komen welke grotendeels in lijn zijn met de boven beschreven ‘**SAMENVATTENDE STAPSGEWIJZE AANPAK**’):

1. Algehele indruk van de mate van respons en het risico op significante resttumor

Om een overwogen besluit te kunnen maken tussen standaard chirurgische behandeling, minimaal invasieve lokale behandeling of watch-and-wait is het allereerst van belang een algehele risico-inschatting te maken van de aanwezigheid en mate van resttumor:

- Goede respons (mogelijk near-complete of complete respons)
- Intermediate respons (verdenking op tumorrest)
- Slechte respons (verdenking op uitgebreide tumorrest)

2. Indien resttumor → uitgebreide beschrijving lokale tumor status

Indien er een verdenking bestaat op een beperkte of meer uitgebreide tumorrest, dient er een gedetailleerde verdere tumorstadiëring te worden gerapporteerd. Hierbij dienen de volgende items aan bod te komen:

- yT-stadium: yT1-2 / yT3ab / yT3cd / yT4 (+ eventuele invasie van structuren/organen)
- Afstand van de anorectale overgang
- Lengte
- Kortste afstand tussen tumor en MRF (MRF vrij / betrokken)
- Locatie van MRF betrokkenheid (indien van toepassing)
- Sfincter betrokkenheid
- EMVI

N.B. Indien er met name sprake is van fibrose, dient te worden vermeld dat er bij de herstadiëring een risico bestaat op overstadiëring en dat het vermeld tumorstadium het maximale stadium betreft

3. Lymfeklieren (en tumor deposities)

Tot slot dient in het verslag melding te worden gemaakt van de respons van de lymfeklieren (zowel mesorectaal als extramesorectaal) en eventuele tumordeposities na CRT. Hierbij dient expliciet te worden vermeld tot welke diameter initieel suspecte lymfeklieren zijn gereduceerd.

III.II Formulering van eenduidige conclusie

Bij de verslaglegging van een herstadiëring-MRI na CRT is het van groot belang een eenduidige conclusie te formuleren welke een duidelijke risico inschatting meegeeft met betrekking tot de aanwezigheid en de mate van resttumor en klieren. Op basis hiervan kan de behandelaar namelijk

weloverwogen beslissen om direct over te gaan tot chirurgische behandeling (in het geval van een slechte respons met nog significante tumorrest), dan wel aanvullende respons evaluatie te verrichten middels endoscopie in het geval van een intermediate of goede respons. In centra waar geen watch-and-wait behandeling wordt aangeboden, zal deze informatie tevens de basis vormen om te beslissen of patiënten al dan niet voor verwijzing naar een W&W-expert centrum in aanmerking komen voor nadere evaluatie.

- N.B. Het louter geven van een γ TNM-stadium is onvoldoende als conclusie, omdat dit onvoldoende informatie geeft over de mate van respons en vaak gebaseerd is op het 'worst case scenario' wat (gezien het risico op overstadiëring in het geval van fibrose) kan leiden tot een overschatting van de mate van tumorrest (zie ook onderstaande voorbeelden).

Het ontbreken van een eenduidige conclusie is een belangrijke valkuil die de klinische bruikbaarheid van het radiologisch MRI verslag aanzienlijk kan beperken. Hieronder wordt dit aan de hand van enkele voorbeelden uit de dagelijkse praktijk geïllustreerd:

Voorbeelden van niet-eenduidige conclusie:

- *"Conclusie: duidelijke afname van de bekende rectumtumor"* (in dit geval is het voor de behandelaar niet duidelijk of en in welke mate er nog sprake is van tumorrest)
- *"Conclusie: fibrosering van het tumorbed na chemoradiatie"* (Ook hier is het onduidelijk of de mate en het aspect van de fibrose pleit voor een complete respons of eerder suggestief is voor resttumor)
- N.B. In beide gevallen is er niets vermeld over de klierstatus

Voorbeelden van conclusie zonder duidelijke inschatting van de mate van tumorrest:

- *"Conclusie: respons, γ TxNx"*
- *"Conclusie: γ T3N0 na chemoradiatie"* --> Deze conclusie zou op beide volgende scenario's van toepassing kunnen zijn (en geeft dus een beperkte inschatting van de mate van tumorrest):
 - Slechte respons met nog een grote solide restmassa met uitgebreide doorgroei in het mesorectum
→ In dit geval zal operatie zonder meer noodzakelijk zijn
 - Intermediate respons met een fibrotisch veranderd tumorbed zonder duidelijke solide restmassa, maar met mogelijk nog een kleine tumorrest (obv heterogene fibrose en/of focaal verhoogd DWI signaal), waarbij op basis van de onregelmatige begrenzing van de fibrose maximaal sprake zou kunnen zijn van een γ T3a tumorrest
→ In dit geval is nadere evaluatie middels endoscopie waardevol om de aanwezigheid en van resttumor te bevestigen en de uitgebreidheid verder in kaart te brengen

III.III Voorbeeld verslag templates

Onderstaande kaders beschrijven voorbeelden van herstadiërings-verslagen in de drie belangrijkste klinische scenario's (goede, intermediate en slechte respons).

Het hoofddoel van deze voorbeeldverslagen is het rapporteren van een eenduidige conclusie ten aanzien van het risico op en de uitgebreidheid van resttumor in de darmwand, en de aanwezigheid van resterende pathologische lymfeklieren:

SCENARIO 1 – GOEDE RESPONS

Verslag:

1. Algehele indruk van de mate van respons:

- T2W: Homogene hypointense fibrotische wandverdikking zonder solide tumorrest.
De fibrose bevindt zich op .. cm van de anorectale overgang, lengte ..cm
of
Normalisatie van de rectumwand zonder objectieveerbare fibrose of resttumor
- DWI: Geen focale diffusie restrictie

2. Lymfeklieren:

- Geen suspecte mesorectale klieren (enkel nog klieren < 5 mm resterend)
- Geen suspecte extramesorectale klieren

Conclusie:

Het MRI beeld kan passen bij een (near)complete respons
Correlatie met endoscopie wordt geadviseerd

SCENARIO 2 – INTERMEDIATE RESPONS

Verslag:

1. Algehele indruk van de mate van respons:

- Evidente afname in volume van de bekende rectumtumor
 - T2W: Homogene hypointense fibrotische wandverdikking zonder solide tumorrest
of
Fibrotische wandverdikking met nog heterogeen signaal en/of irregulair aspect
 - DWI: Nog wel/geen foci van diffusie restrictie binnen de fibrose
- Derhalve nog verdenking op tumorrest

2. Tumorstadium:

Indien aanwezigheid van resttumor wordt bevestigd, betreft het maximale tumor-stadium:

- yT1-2 / yT3ab / yT3cd / yT4 (+ eventuele invasie van structuren/organen)
- Afstand van de anorectale overgang: ... cm (was bij primaire stadiëring... cm)
- Lengte: ... cm (was bij primaire stadiëring ... cm)
- Kortste afstand tussen tumor en MRF: ... cm (vrij / betrokken)
- Locatie van MRF betrokkenheid (indien van toepassing):
- Sfincter betrokkenheid:
- EMVI: positief / negatief

3. Lymfeklieren:

- Resterende klieren > 5 mm:
- Resterende suspecte extramesorectale klieren:

Conclusie:

Het MRI beeld is nog verdacht voor beperkte resttumor (maximaal ycT...N...)

Overweeg nadere evaluatie middels endoscopie

SCENARIO 3 – SLECHTE RESPONS

Verslag:

1. Algehele indruk van de mate van respons:

- Beperkte afname in volume van de bekende rectumtumor met nog evidente solide tumorrest
- T2W: Nog beeld van solide tumorrest
- DWI: Duidelijke focale diffusie restrictie

2. Tumorstadium:

- yT1-2 / yT3ab / yT3cd / yT4 (+ eventuele invasie van structuren/organen)
- Afstand van de anorectale overgang: ... cm (was bij primaire stadiëring... cm)
- Lengte: ... cm (was bij primaire stadiëring... cm)
- Kortste afstand tussen tumor en MRF: ... cm (vrij / betrokken)
- Locatie van MRF betrokkenheid (indien van toepassing):
- Sfincter betrokkenheid:
- EMVI: positief / negatief

3. Lymfeklieren:

- Resterende klieren > 5 mm:
- Resterende suspecte extramesorectale klieren:

Conclusie:

MRI beeld van significante resttumor

Voorstel tot herstadiëring: ycT...N...

DEEL 2 - Teaching syllabus

In deze teaching syllabus zijn voorbeeldcasus opgenomen om de verschillende respons patronen en interpretatie valkuilen te illustreren welke beschreven zijn in **Deel 1 – Handleiding**. De casuïstiek en Figuren betreffen ten dele adaptaties van Figuren uit de volgende publicaties:

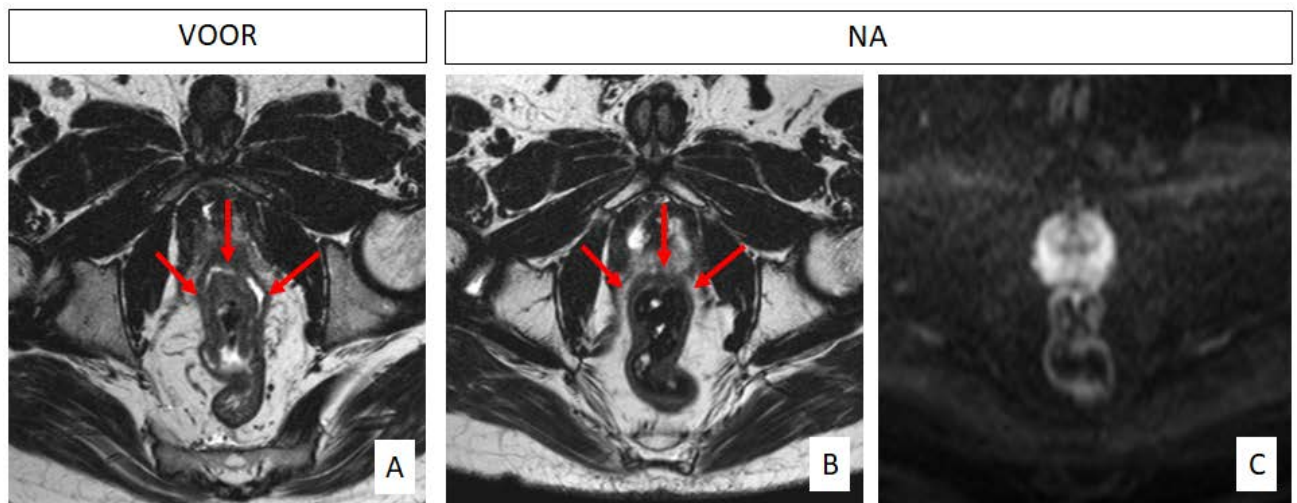
- Haak, H et al. Selection of patients for organ preservation after chemoradiotherapy: MRI identifies poor responders who can go straight for surgery. Ann Surg Oncol. 2020 (zie Figuur 1 van **Deel 1 - Handleiding**)
- Lambregts D, et al. A pattern-based approach combining tumor morphology on MRI with distinct signal patterns on diffusion-weighted imaging to assess response of rectal tumors after chemoradiotherapy. Dis Colon Rectum. 2018 (Figuur 4,5,6,7)
- Lambregts D, et al. Diffusion-weighted MRI to assess response to chemoradiotherapy in rectal cancer: main interpretation pitfalls and their use for teaching. Eur Radiol 2018 (Figuur 9,11)
- Lambregts D, et al. Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: a pictorial review. Insights Into Imaging 2019 (Figuur 8,10)

Deel van de figuren zijn bovendien gebaseerd op casus welke in detail behandeld worden in de case-based hands-on clinical workshop van de European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): “MR imaging of rectal cancer – all you want to know and how to interpret”. Deze workshop wordt op jaarlijkse basis door de auteurs van deze syllabus georganiseerd en gaat o.a. in detail in op de respons beoordeling van rectumcarcinomen na neoadjuvante behandeling. Voor meer informatie zie www.esgar.org

I Onderscheiden van goede, intermediate en slechte respons na CRT

Zoals beschreven in [Sectie II – Aanbevelingen t.a.v. MRI interpretatie](#) van de handleiding is het bij de beoordeling van een MRI rectum na chemoradiatie therapie allereerst van belang een inschatting te maken van de algehele mate van respons en een onderscheid te maken tussen patiënten met een goede respons, intermediate respons of slechte respons:

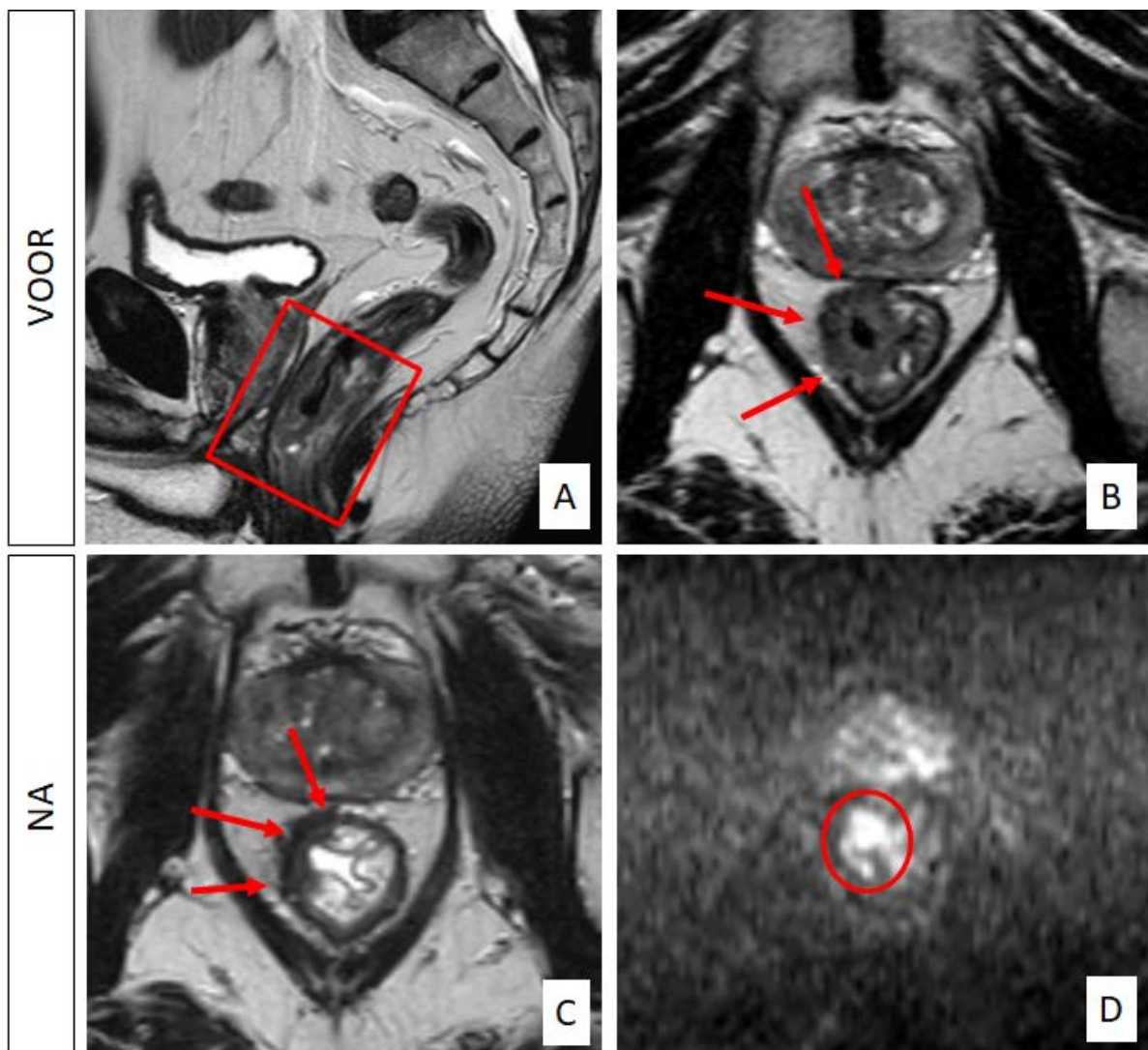
I.I Goede respons



Figuur 1. Voorbeeld van een patiënt met een goede respons na CRT. Voor behandeling is er sprake van een semi-circulaire wandverdikking in de anterieure wand van het distale rectum (pijlen in A). Na CRT wordt ter plaatse een ogenschijnlijk volledige normalisatie gezien van de rectumwand (pijlen in B) zonder objectiveerbare tekenen van fibrose of tumorrest. Op de corresponderende b1000 DWI beelden wordt ter plaatse een normaal, niet-verhoogd signaal gezien in de rectumwand. Een dergelijk MRI beeld van een complete normalisatie van de rectumwand is een sterke voorspeller van een complete respons.

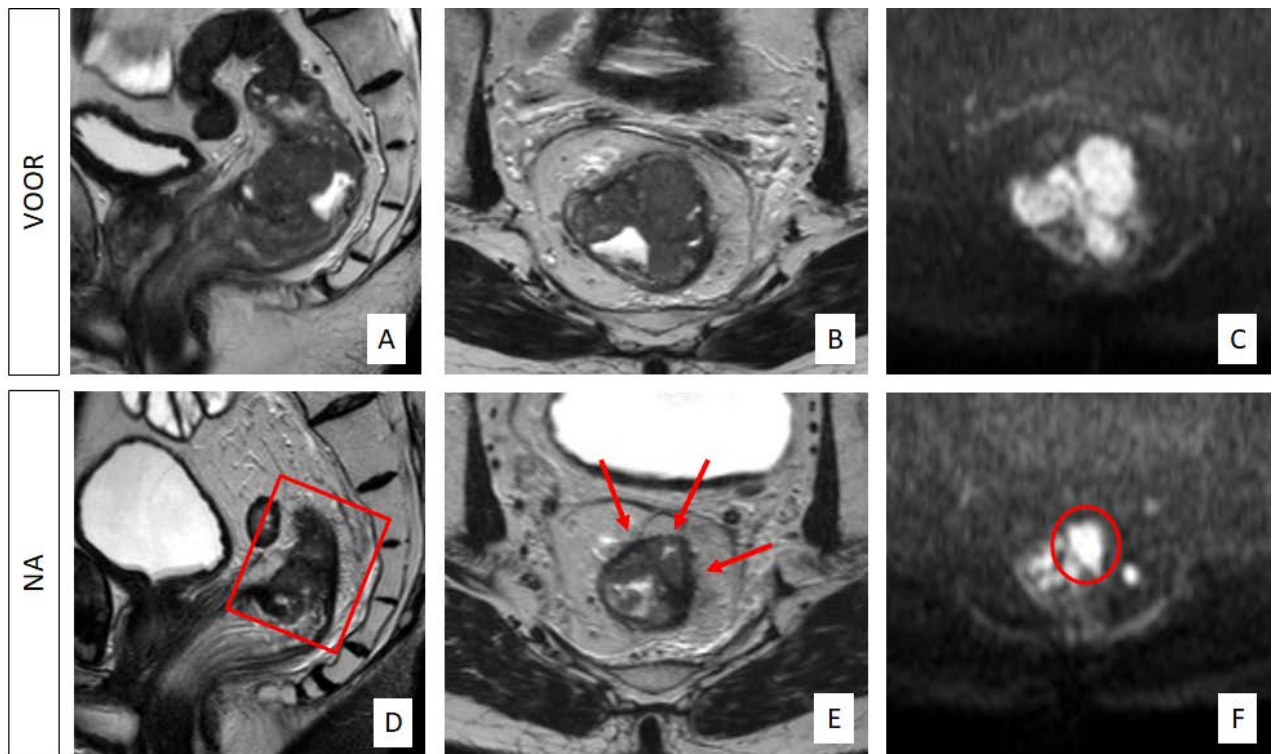
N.B. Figuur 6 A-C laat een ander voorbeeld zien van een goede respons op basis van MRI

I.II Intermediate respons



Figuur 2. Voorbeeld van een patiënt met een intermediate respons. Voor behandeling (A, B) is er sprake van een semicirculaire tumoreuze wandverdikking van ca. 8-12 uur in het distale rectum met ter plaatse een licht onregelmatige begrenzing van de rectumwand (cT3b) en betrokkenheid van de MRF op 12 uur. Na CRT (C, D) heeft er een evidente fibrotische transformatie plaatsgevonden van het tumorbed en is er op basis van de T2-gewogen opnamen sprake van vrij homogene, licht irregulair begrensde fibrose. Op de corresponderende b1000 DWI opnamen is er nog een evident focus met diffusierestrictie zichtbaar binnen de fibrose. Al met al is het beeld dus nog suspect voor beperkte tumorrest. Op basis van de irregulaire begrenzing van de fibrose is het maximale stadium na CRT nog steeds γ T3b. Gezien er enkel nog een minimale fibrotische uitloper wordt gezien tot aan de MRF, is de MRF waarschijnlijk vrij van tumor (zie ook Figuur 8)

I.III Slechte respons

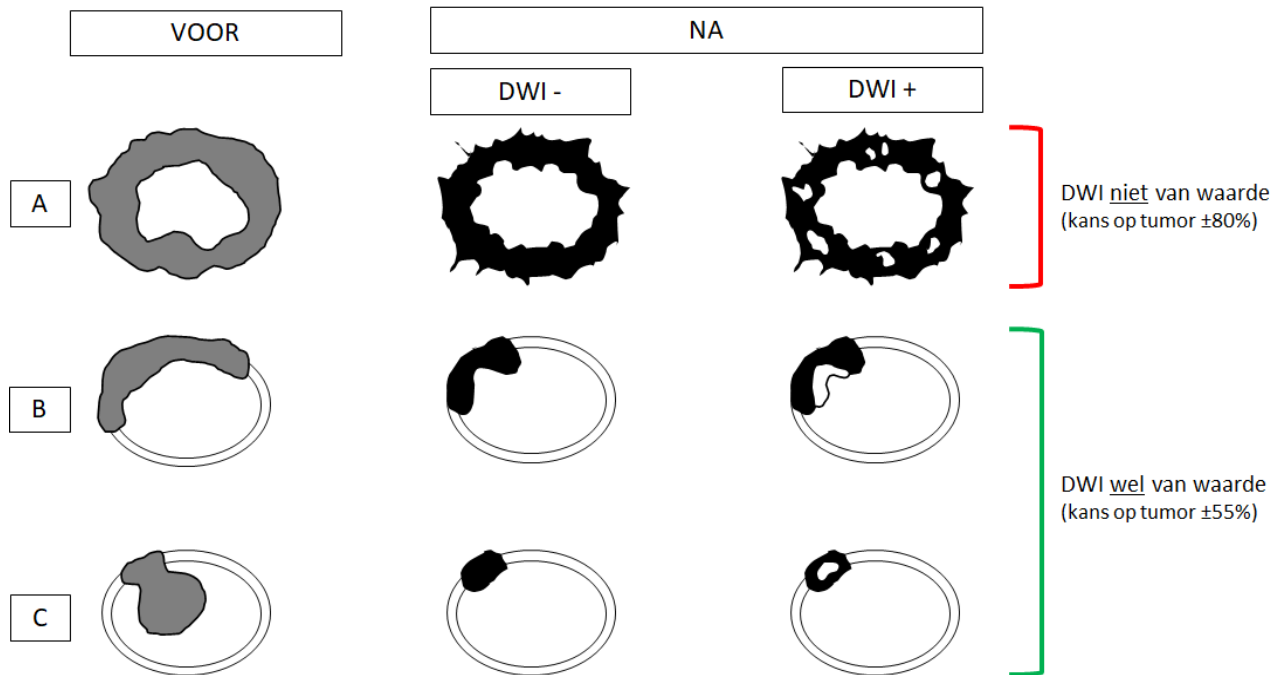


Figuur 3. Voorbeeld van een patiënt met een slechte tumor respons. Voor behandeling (A-C) is er een forse tumormassa zichtbaar uitgaande van de rectumvoorwand in het mid-rectum. Na CRT (D-F) is de tumor weliswaar duidelijk in volume afgenomen, maar is er nog een evidente solide tumormassa herkenbaar op de T2-gewogen opnamen (pijlen in E) met een corresponderende hoog signaal massa op de b1000 DWI beelden (cirkel in F). Er is nauwelijks sprake van fibrose. Op basis van dit MRI beeld is chirurgische resectie van de tumor onvermijdelijk.

II Morfologische T2-gewogen + DWI patronen

Zoals beschreven in [sectie II.II Interpretatie van T2-gewogen en DWI patronen](#) van de handleiding is het combineren van bepaalde morfologische T2W patronen met specifieke DWI signaal patronen na CRT behulpzaam om het risico op de aanwezigheid van resttumor na CRT beter te kunnen inschatten op basis van MRI.

II.I Schematische weergave van respons patronen



Figuur 4. Schematische weergave van de meest voorkomende morfologische tumorpatronen en de corresponderende patronen van fibrose en DWI signaal na CRT.

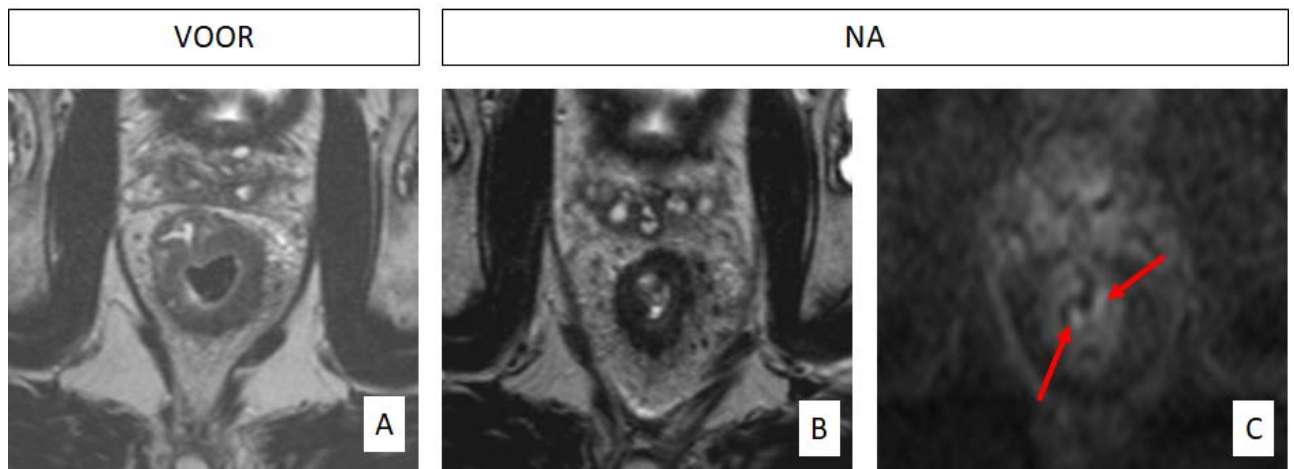
Patroon A behelst de groep van grotendeels of volledig circulair groeiende en onregelmatig begrensde tumoren, welke na CRT typisch een vergelijkbaar patroon van irregulair begrensde tot spiculaire fibrose laten zien. Wanneer er op DWI hoog signaal wordt waargenomen, betreft dit typisch kleine spotjes van DWI signaal verspreid door de fibrose. Het risico op resttumor is bij dit respons patroon hoog (ca 80%), ongeacht of er wel of niet sprake is van hoog signaal op DWI. De DWI beelden zijn bij dit patroon dus van beperkte toegevoegde waarde.

Patroon B behelst de meer scherp begrensde semicirculair groeiende tumoren, welke na CRT typisch een overwegend regulair begrensde fibrotische wandverdikking laten zien ter plaatse van het tumorbed. In het geval van resttumor, zal er op DWI typisch een duidelijk focus van diffusie restrictie zichtbaar zijn aan de binnenrand van de fibrose.

Patroon C betreft de meer poliepeuze tumoren die na CRT typisch in regressie gaan tot enkel nog een fibrotische wandverdikking ter plaatse van de aanhechting (steel) van de poliep in de rectumwand. In het geval van resttumor zal er typisch een focus van hoog signaal zichtbaar zijn in deze fibrotische rest.

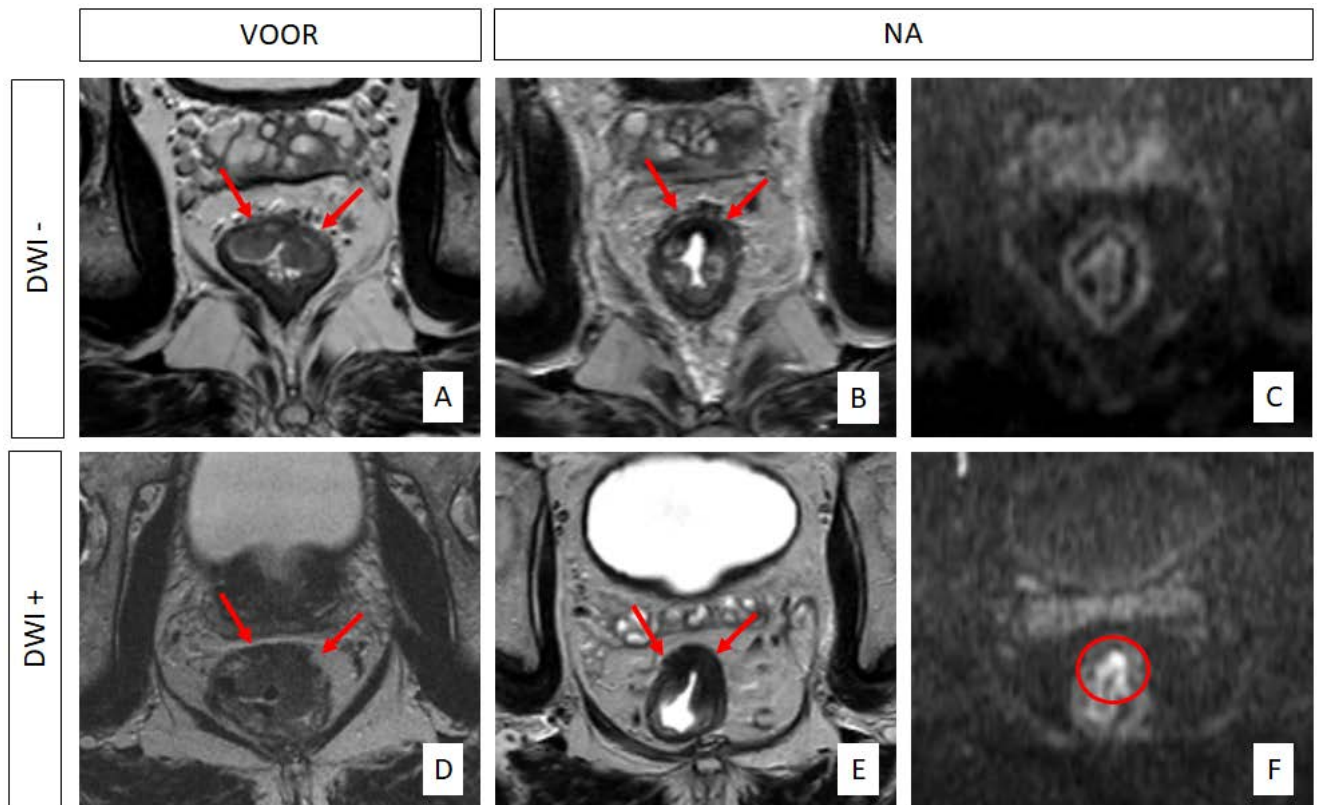
In patroon B en C is DWI wel van meerwaarde voor het onderscheid maken tussen een complete respons en resttumor.

II.II Voorbeeld patroon A



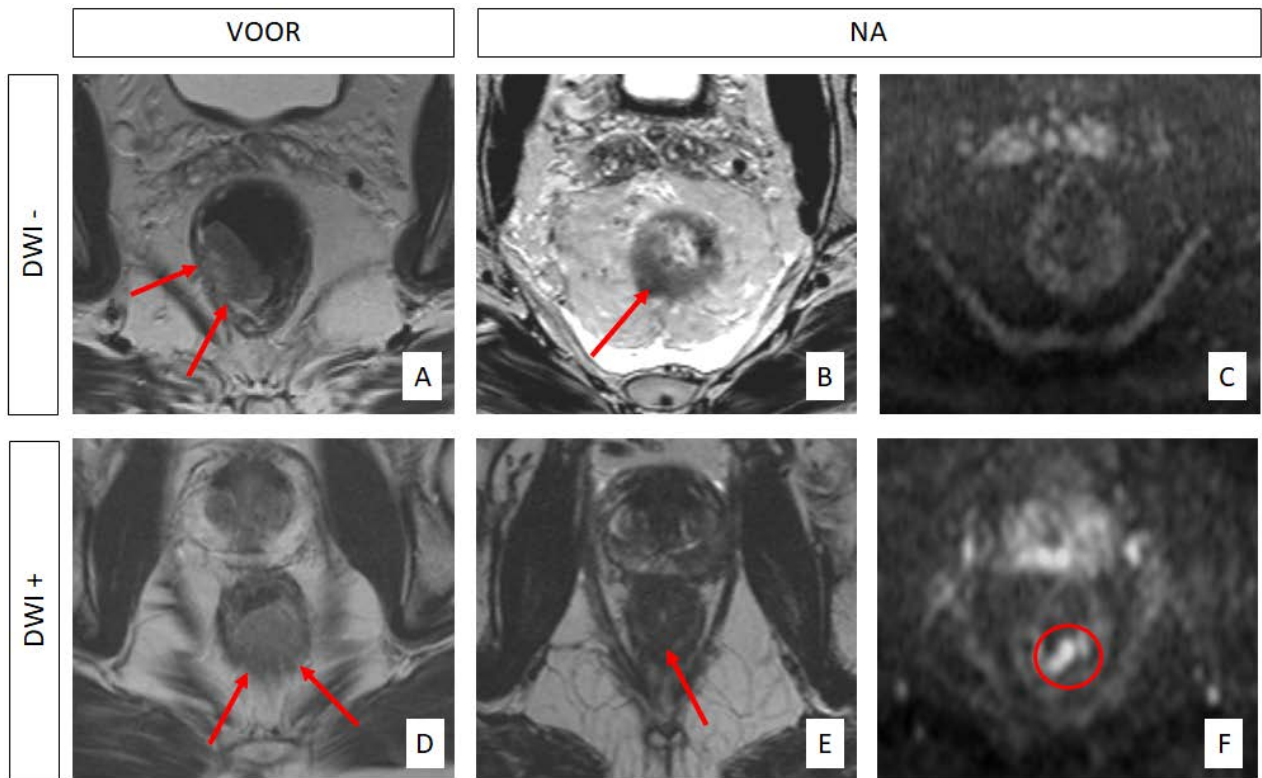
Figuur 5. Voorbeeld van patroon A (zie Figuur 4). Voor behandeling (A) is er sprake van een circulair groeiende irregulair begrensde cT3a tumor. Na CRT is het tumorbed deels fibrotisch veranderd maar is er nog sprake van een duidelijk heterogeen signaal binnen de fibrose en een irregulair begrensd aspect. Dit patroon van 'dirty' fibrose is zeer verdacht voor resttumor, ongeacht de bevindingen van DWI. Zoals ook te zien is in dit voorbeeld, zijn de DWI beelden in dit soort gevallen vaak ook lastig te duiden en zijn er enkel nog dubieus wat spotjes van hoog DWI signaal zichtbaar binnen de fibrose.

II.III Voorbeeld patroon B



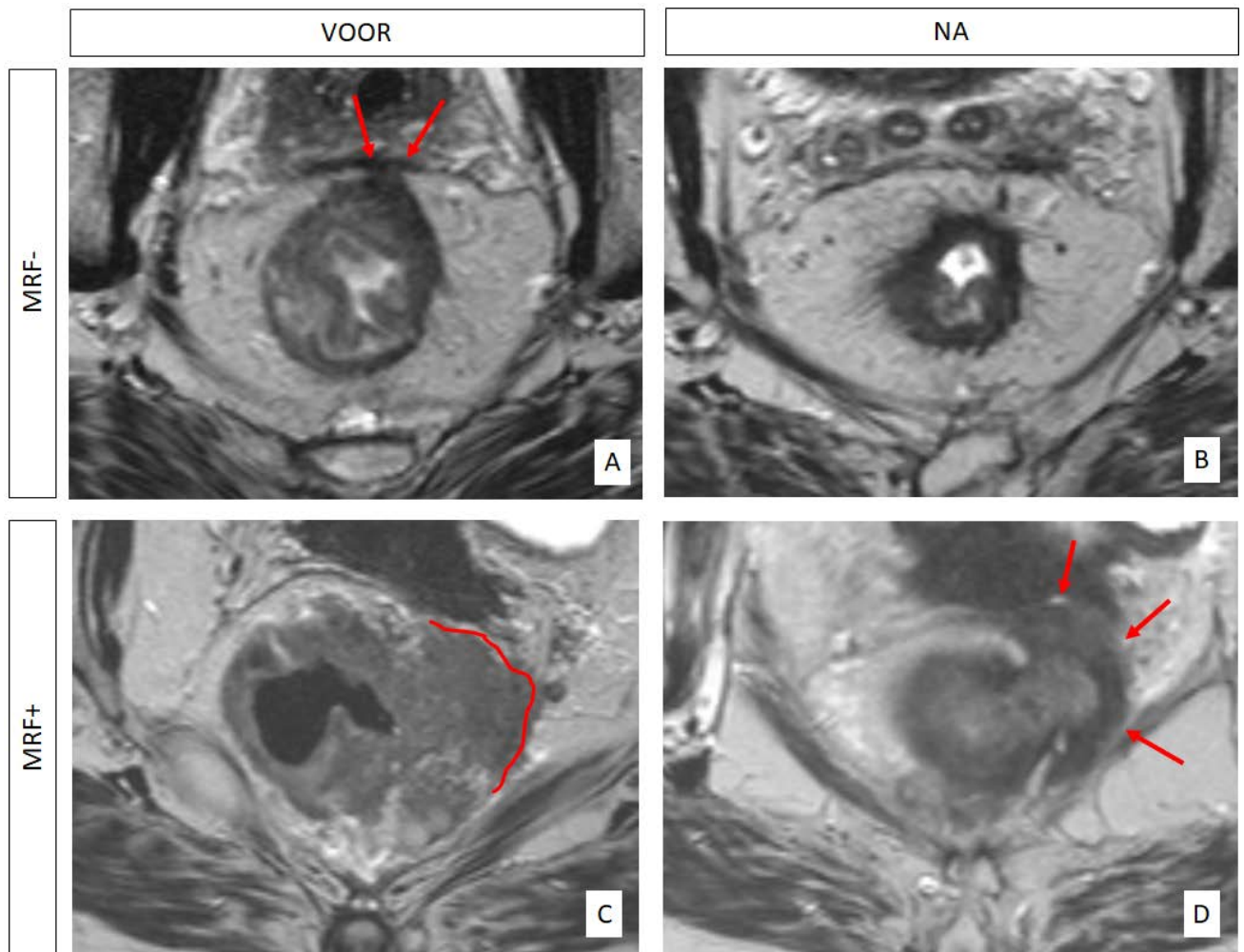
Figuur 6. Voorbeeld van patroon B (zie Figuur 4). Voor behandeling tonen zowel de patiënt van de bovenste als onderste rij een vergelijkbaar patroon van een regulair begrensd, semicirculair groeiende solide tumor uitgaande van de rectumvoorwand (pijlen in A, D). Na CRT is er in beide gevallen sprake van een volledige fibrotische transformatie van het tumorbed met een scherp begrensd en homogeen fibrotische wandverdikking ter plaatse van de initiële tumor (pijlen in B, E). Op de corresponderende b1000 DWI beelden zien we bij de bovenste patiënt een homogeen laag signaal van de rectumwand, zonder suspecte hoog signaal foci, een patroon dat sterk voorspellend is voor een complete respons. Bij de onderste patiënt is er wel nog duidelijk sprake van een focus van hoog DWI signaal aan de binnenrand van de fibrose, een patroon dat sterk voorspellend is voor de aanwezigheid van resttumor.

II.IV Voorbeeld patroon C



Figuur 7. Voorbeeld van patroon C (zie Figuur 4). Voor behandeling tonen zowel de patiënt van de bovenste als onderste rij een vergelijkbaar patroon van een poliepeuze tumor, focaal vastzittend aan de rectumachterwand (pijlen in A, D). Na CRT is in beide gevallen de poliep in regressie gegaan, waarbij er enkel nog een subtiele fibrotische wandverdikking zichtbaar is ter plaatse van de initiële aanhechting van de poliep in de rectumwand (pijlen in B, E). Op de corresponderende b1000 DWI beelden zien we bij de bovenste patiënt een homogeen laag signaal van de rectumwand ter plaatse, zonder suspect hoog signaal focus, een patroon dat sterk voorspellend is voor een complete respons. Bij de onderste patiënt is er wel nog duidelijk sprake van een focus van hoog DWI signaal ter plaatse van de fibrose, een patroon dat sterk voorspellend is voor de aanwezigheid van resttumor.

III MRF interpretatie na CRT



Figuur 8. Voorbeeld van twee morfologische patronen die de aan- of afwezigheid van MRF invasie na CRT kunnen helpen voorspellen.

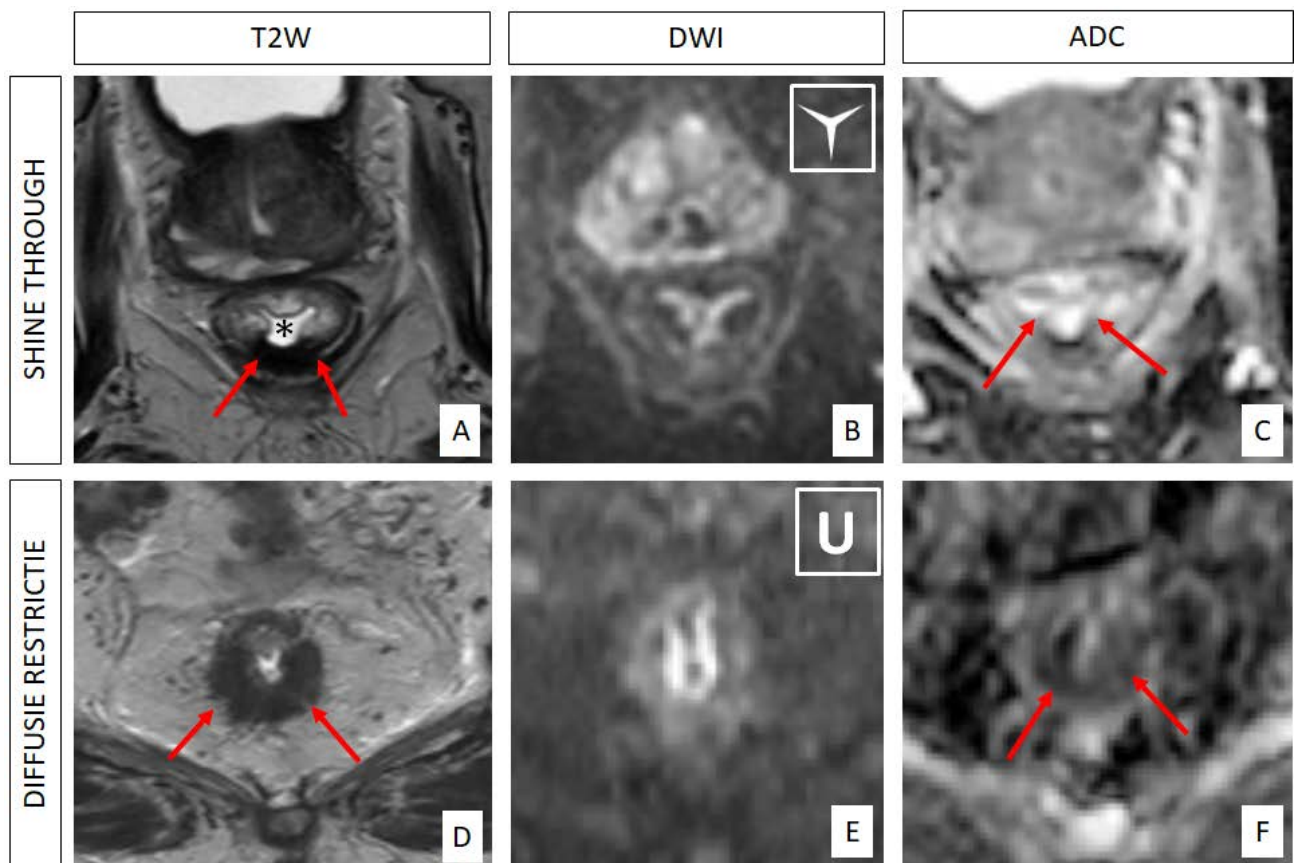
MRF- patroon: In de bovenste patiënt was er voor behandeling sprake van een cT3b tumor uitgaande van de rectumvoorwand met betrokkenheid van de MRF op 12 uur (pijlen in A). Na CRT (B) is er met name nog een fibrotische wandverdikking zichtbaar, waarbij er een duidelijk vetvlak is ontstaan tussen de fibrotische rest en de MRF met enkel nog wat minimale fibrotische uitlopers richting de MRF. Wanneer er na CRT sprake is van een vetvlak van > 2 mm tot de MRF met of zonder nog wat minimale fibrotische uitlopers, zoals het geval in deze casus, is dit een sterke voorspeller voor een tumor-vrije MRF.

MRF+ patroon: Bij de onderste patiënt was er voor behandeling sprake van uitgebreide betrokkenheid van de MRF van 1-4 uur (rode lijn in C). Na CRT is de tumor gedeeltelijk fibrotisch veranderd maar is er ook nog duidelijk sprake van een solide tumorrest (slechte respons). Er is persistent uitbreide betrokkenheid van de MRF (pijlen in D). Wanneer er, zoals bij deze casus, na CRT nog sprake is van solide, dan wel massale fibrotische betrokkenheid van de MRF, is dit een sterke voorspeller voor persistente tumorbetrokkenheid van de MRF bij PA.

IV DWI valkuilen

Zoals beschreven in [Sectie II.III - DWI artefacten en interpretatie valkuilen](#) van de handleiding zijn er verschillende typische artefacten en valkuilen die de interpretatie van DWI beelden na CRT kunnen bemoeilijken:

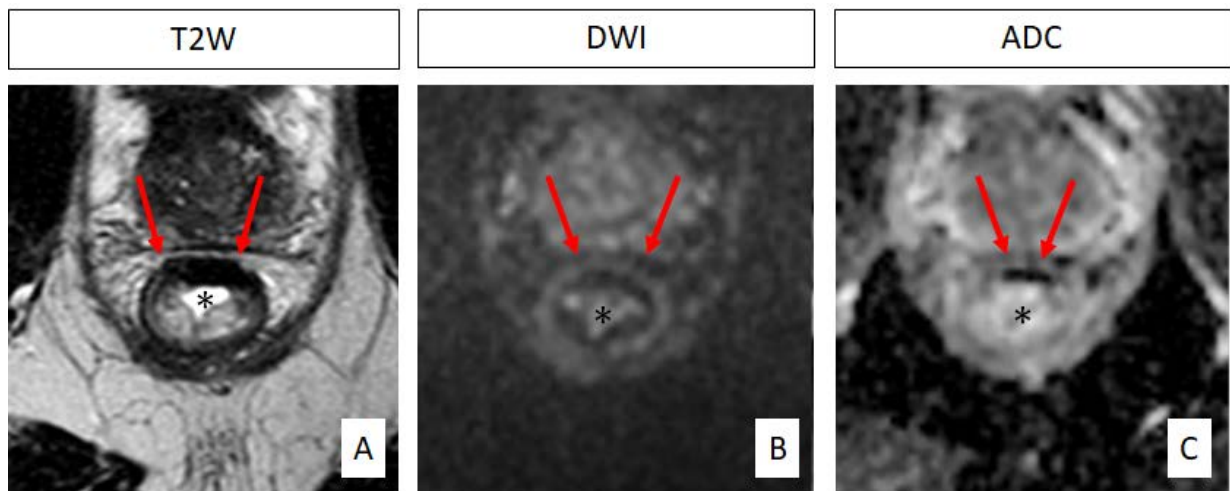
IV.I T2 shine through



Figuur 9. Voorbeeld van twee patiënten die na CRT een fibrotische wandverdikking laten zien in de rectumachterwand zonder duidelijk objectieerbare solide tumorrest (pijlen in A en D; zie ook patroon B in Figuur 4, en Figuur 6). In de bovenste patiënt laten de b1000 DWI beelden centraal in het rectum een stervormig hoog signaal zien ('omgekeerde Mercedes Benz' teken). Dit hoog signaal wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van vocht in het rectum lumen (* in A) dat een hoog T2-signaal heeft dat 'doorschijnt' in de DWI beelden. Dit stervormig hoog signaal is een typisch patroon van T2 shine through dat wordt bevestigd door een hoog signaal op de ADC-map ter plaatse (pijlen in C). Dit patroon is niet verdacht voor resttumor.

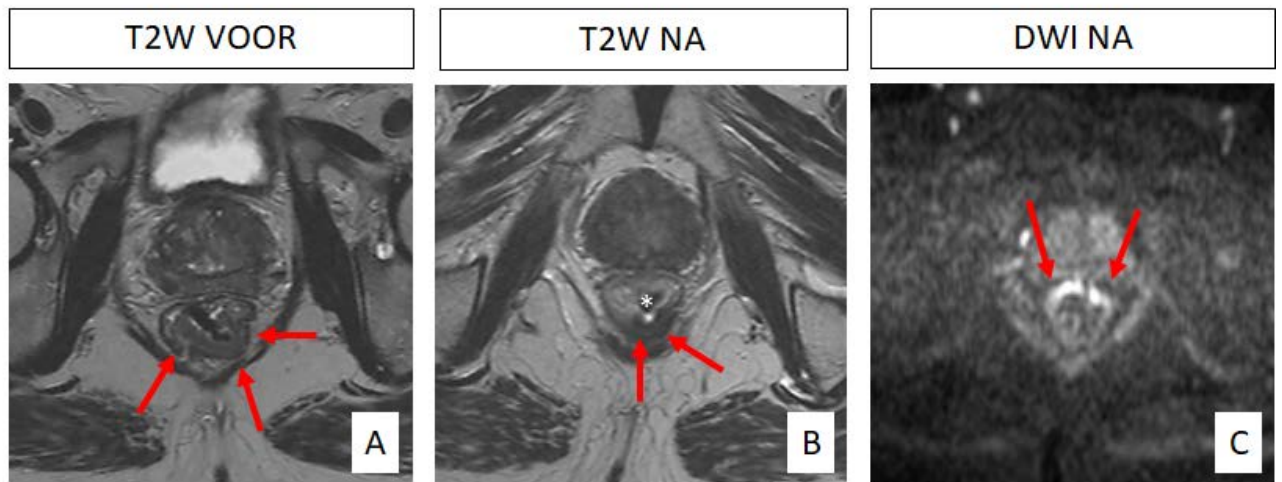
In de onderste patiënt is het hoog signaal op DWI niet stervormig, maar eerder U-vormig, en bevindt het signaal zich niet centraal in het lumen maar aan de binnenrand van de fibrose in de wand. Een dergelijk focaal of U-vormig hoog signaal patroon is wel verdacht voor resttumor, dat kan worden bevestigd door de aanwezigheid van corresponderend laag signaal op de ADC-map (pijlen in F).

IV.II T2 dark through



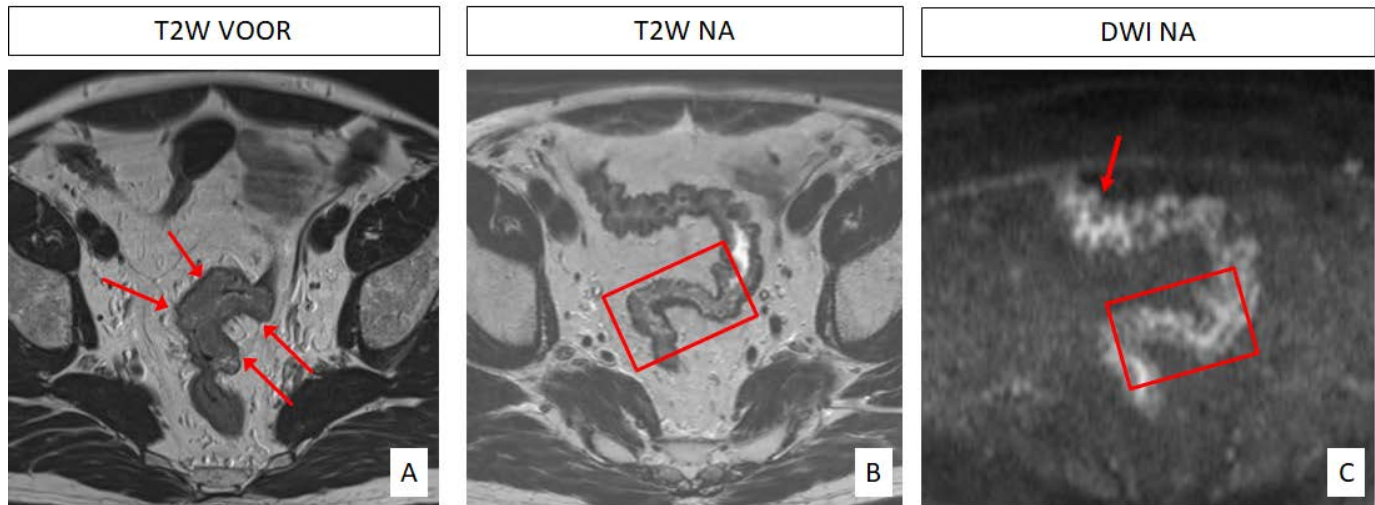
Figuur 10. Voorbeeld van een patiënt die na CRT op de T2-gewogen MRI een homogene, scherp begrensde fibrotische wandverdikking laat zien zonder duidelijk objectiveerbare tumorrest (pijlen in A). Op de corresponderende b1000 DWI beelden toont de rectumwand ter plaatse een homogeen niet-verhoogd signaal (pijlen in B). Op de ADC map is ter plaatse een uitgesproken laag signaal zichtbaar (pijlen in C). Dit laag signaal wordt niet veroorzaakt door diffusie restrictie, maar door de intrinsiek korte T2-relaxatietijd van het dense collageen in de fibrose. Dit veroorzaakt een laag signaal op de T2-gewogen, DWI maar ook ADC beelden, dat niet moet worden verward met laag signaal ten gevolge van diffusie restrictie. N.B. In dit voorbeeld is tevens sprake van T2 shine through veroorzaakt door de aanwezigheid van vocht in het lumen (*) dat een typisch stervormig hoog signaal veroorzaakt op de DWI beelden (zie ook Figuur 9).

IV.III Luchtartefacten



Figuur 11. Voorbeeld van een subtiel susceptibiliteitsartefact veroorzaakt door de aanwezigheid van lucht in het rectum (* in B). Op de T2W beelden voor behandeling (A) is te zien dat er bij deze patiënt sprake is van een semicirculaire tumor uitgaande van de rectumachterwand. Na CRT is ter plaatse een scherp afgrensbare fibrotische wandverdickking zichtbaar zonder duidelijk objectieveerbare tumorrest. Op de corresponderende b1000 DWI beelden is er in de rectumvoorwand een focaal verhoogd signaal zichtbaar. Dit wordt veroorzaakt door een artificiële ophoping ('pile up') van signaal, veroorzaakt door verschillen in magnetische susceptibiliteit tussen de rectumwand en het lucht in het rectum. Hoewel het onderscheid tussen dit soort artefacten en diffusie restrictie soms lastig kan zijn, is het in dit geval duidelijk dat we te maken hebben met een artefact omdat het signaal zich bevindt in de rectumvoorwand, terwijl de primaire rectumtumor zich bevond in de rectumachterwand. Bij twijfel over de aard van een hoog signaal in de darmwand dient dan ook te allen tijden de locatie van de primaire tumor te worden overwogen. Indien een hoog signaal qua locatie discrepant is met de lokatie van de primaire tumor (en fibrose) is het zeer onwaarschijnlijk dat er sprake is van diffusie-restrictie veroorzaakt door tumor.

IV.IV Samengevallen wand



Figuur 12. Voorbeeld van een circulair groeiende tumor in het proximale rectum (ter hoogte van de recto-sigmoïd overgang). Na CRT is de rectumwand samengevallen, waardoor het lastig is de aanwezigheid van resttumor op de voormalige tumorlocatie (rode rechthoek in B) te beoordelen. Op de corresponderende b1000 DWI beelden is zowel op de locatie van de tumor (rode rechthoek in C) als hierbuiten op meerdere plekken hoog signaal zichtbaar in de rectumwand. Dit wordt veroorzaakt door het over elkaar 'projecteren' van het signaal van de darm-mucosa van weerszijden van de samengevallen rectumwand. Hierdoor is het op de DWI beelden niet goed mogelijk een eventuele kleine resttumor in dit gebied te kunnen onderscheiden en is DWI bij de beoordeling van de respons van tumoren gelegen in het proximale rectum (welke vaker is samengevallen) dus vaak van beperkte meerwaarde.

Literatuurverwijzingen

1. Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DM, Leijtens JW, Stassen LP, et al. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(12).
2. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711-7; discussion 7-8.
3. Appelt AL, Ploen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jorgensen JC, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):919-27.
4. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg.* 2012;256(6):965-72.
5. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4633-40.
6. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018;391(10139):2537-45.
7. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3873-80.
8. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Baldarelli M, De Sanctis A, Lezoche G. Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg.* 2005;92(12):1546-52.
9. Federatie Medisch Specialisten. Landelijke richtlijn colorectaal carcinoom (2019), www.oncoline.nl.
10. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2018;28(4):1465-1475
11. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(3):279-86.
12. Sloothak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100(7):933-9.
13. Hupkens BJP, Maas M, Martens MH, van der Sande ME, Lambregts DMJ, Breukink SO, et al. Organ Preservation in Rectal Cancer After Chemoradiation: Should We Extend the Observation Period in Patients with a Clinical Near-Complete Response? *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):197-203.
14. van Griethuysen J, Bus E, Hauptmann M, Lahaye M, Maas M, ter Beek L, et al. Gas-induced susceptibility artefacts on diffusion-weighted MRI of the rectum at 1.5T - effect of applying a micro-enema to improve image quality. *Eur J Radiol.* 2018;99:131-7.

15. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;269(1):101-12.
16. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FC, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2224-31.
17. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology*. 2009;253(1):116-25.
18. Park MJ, Kim SH, Lee SJ, Jang KM, Rhim H. Locally Advanced Rectal Cancer: Added Value of Diffusion-weighted MR Imaging for Predicting Tumor Clearance of the Mesorectal Fascia after Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology*. 2011;260(3):771-80.
19. Schurink NW, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH. Diffusion-weighted imaging in rectal cancer: current applications and future perspectives. *Br J Radiol*. 2019;92(1096):20180655.
20. Haak H, Maas M, MJ L, Boellaard T, Delli Pizzi A, Muhl C, et al. Selection of patients for organ preservation after chemoradiotherapy: MRI identifies poor responders who can go straight for surgery. *Ann Surg Oncol*. 2020;Epub ahead of print.
21. Lambregts D, Delli Pizzi A, Lahaye M, van Griethuysen J, Maas M, Beets G, et al. A pattern-based approach combining tumor morphology on MRI with distinct signal patterns on diffusion-weighted imaging to assess response of rectal tumors after chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:328-337.
22. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-6.
23. Vliegen RF, Beets GL, Lammering G, Dresen RC, Rutten HJ, Kessels AG, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology*. 2008;246(2):454-62.
24. Chand M, Yu S, Swift RI, Brown G. Mucinous carcinoma of the rectum: a distinct clinicopathological entity. *Tech Coloproctol*. 2014;18(4):335-44.
25. Hugen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*. 2014;25(3):651-7.
26. Barbaro B, Vitale R, Leccisotti L, Vecchio FM, Santoro L, Valentini V, et al. Restaging locally advanced rectal cancer with MR imaging after chemoradiation therapy. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2010;30(3):699-716.
27. Lambregts DM, van Heeswijk MM, Delli Pizzi A, van Elderen SG, Andrade L, Peters NH, et al. Diffusion-weighted MRI to assess response to chemoradiotherapy in rectal cancer: main interpretation pitfalls and their use for teaching. *Eur Radiol*. 2017;27:4445-4454.
28. Peeters K, Beets G, Valentini V, Rodel C, Kuo L, Calvo F, et al. The incidence of nodal involvement after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: who might benefit from local excision? Results from a pooled analysis of 2386 patients. *Conference proceeding ASCRS 2012*.
29. Heijnen LA, Maas M, Beets-Tan RG, Berkhof M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Nodal staging in rectal cancer: why is restaging after chemoradiation more accurate than primary nodal staging? *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(6):1157-62.
30. Heijnen LA, Lambregts DM, Lahaye MJ, Martens MH, van Nijnatten TJ, Rao SX, et al. Good and complete responding locally advanced rectal tumors after chemoradiotherapy: where are the residual positive nodes located on restaging MRI? *Abdominal radiology*. 2016;41(7):1245-52.
31. Ogura A, Konishi T, Beets GL, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, et al. Lateral Nodal Features on Restaging Magnetic Resonance Imaging Associated With Lateral Local

Recurrence in Low Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy.
JAMA Surg. 2019:e192172.