



Jasper Florie

Magnetic resonance imaging and computed tomography: applications in colorectal cancer surveillance and evaluation of Crohn's disease

BI	betrouwbaarheidsinterval
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CT	computed tomography
CTC	CT-colografie
FP	fout-positief
MRC	MRI-colografie
MRI	magnetic resonance imaging
NVW	negatief voorspellende waarde
PVW	positief voorspellende waarde

Door de vooruitgang in beeldvormende technieken is het mogelijk om de buik op een patiëntvriendelijke manier te visualiseren. De overgang naar deze patiëntvriendelijke technieken kan echter alleen plaatsvinden als de nauwkeurigheid gelijk blijft. In dit proefschrift worden twee verondersteld patiëntvriendelijke radiologische onderzoekstechnieken geëvalueerd: colografie (daarbij gebruikmakend van MRI of CT) voor de detectie van adenomateuze poliepen (voorstadia van dikkedarmkanker) en dikkedarmkanker, en MRI van de dunne en dikke darm voor de evaluatie van ziekteactiviteit bij de ziekte van Crohn.

Hoewel endoscopie goed in staat is om de dikke darm en het laatste deel van de dunne darm te onderzoeken, zijn de belasting van de noodzakelijke uitgebreide darmvoorbereiding en de pijn en het ongemak die ervaren worden tijdens het onderzoek bekende nadelen. Patiëntacceptatie van een onderzoek is een belangrijk punt, zeker wanneer het implementatie van een screeningonderzoek betreft. Ook bij de ziekte van Crohn speelt patiëntacceptatie een belangrijke rol, aangezien deze patiënten veelvuldig onderzocht worden om de ziekteactiviteit te evalueren.

MRI-colografie (MRC) en CT-colografie (CTC) voor het detecteren van poliepen was het onderwerp in het eerste deel van dit proefschrift. Het gebruik van MRI voor het bepalen van de ziekteactiviteit bij de ziekte van Crohn was onderwerp van het tweede deel van dit proefschrift.

Om MRC te onderzoeken vergeleken we drie verschillende MRC-strategieën waarbij gebruik werd gemaakt van beperkte darmvoorbereiding om de dikke darm op een patiëntvriendelijke manier te beoordelen. Bij de eerste strategie gebruikten we gadolinium als oraal contrastmiddel voor het aankleuren van ontlasting ('fecal tagging') en een gadolinium-watremengsel om de dikke darm via het rectum te vullen om zo de dikke darm te ontplooien ('bright lumen'-strategie). Bij de tweede strategie gebruikten we barium als oraal contrastmiddel en water als rectaal contrastmiddel; bij de derde strategie gebruikten we barium als oraal contrastmiddel en lucht rectaal. Bij strategie twee en drie (de 'dark lumen'-strategieën) werd gadolinium intraveneus toegediend. We concludeerden dat de beeldkwaliteit het best was bij de bright lumen-strategie, waarbij we oraal gadolinium gaven en rectaal vulden met het water-gadoliniummengsel, en de dark lumen-strategie, waarbij we barium als oraal contrastmiddel gaven en lucht rectaal inbliezen. Met het oog op patiëntacceptatie was de bright lumen-strategie het minst belastend. Met betrekking tot voorkeur voor MRC of coloscopie waren er geen verschillen tussen de drie strategieën. Bij alle drie de strategieën was er een duidelijke voorkeur voor MRC.

Uitgaande van deze resultaten hebben we de bright lumen-strategie in een relatief grote groep van 200 patiënten met een verhoogd risico van dikkedarmkanker (surveillance-populatie) onderzocht om

de diagnostische nauwkeurigheid van MRC te bepalen. Alle patiënten ondergingen MRC met beperkte darmvoorbereiding ongeveer twee weken voor coloscopie (kijkslangonderzoek van de dikke darm). Twee beoordelaars evalueerden de MRC-scans op de aanwezigheid van poliepen en dikkedarmkanker. Deze studie toonde een hoge specificiteit (95 tot 97%; respectievelijk 178 en 183 van de 188 patiënten zonder grote poliepen) maar een matige sensitiviteit (respectievelijk 58 tot 67%, 7 en 8 van de 12 patiënten met ten minste een poliep ≥ 10 mm) in een patiëntenpopulatie met een persoonlijke voorgeschiedenis of positieve familieanamnese voor darmpoliepen of dikkedarmkanker. Wanneer de resultaten van beide beoordelaars gecombineerd werden, werd 75% van de patiënten met een grote poliep (≥ 10 mm) herkend. Wanneer de poliepen gevonden met coloscopie op de MRC-onderzoeken werden teruggezocht, was 86% (19 van de 20) van de grote poliepen zichtbaar (Figuur 1). Bij alle patiënten die bij coloscopie ten minste één grote poliep hadden, kon ten minste één grote poliep op het MRC-onderzoek worden teruggevonden.

Aangezien patiëntacceptatie een belangrijke factor is bij het beslissen of een onderzoek bruikbaar is voor screening, werd ook de mening van patiënten met betrekking tot MRC met beperkte darmvoorbereiding onderzocht. Op verschillende tijdstippen gedurende de studie werden vragenlijsten ingevuld. De meeste patiënten (69%, $p < 0,001$) gaven de voorkeur aan MRC met beperkte darmvoorbereiding boven coloscopie direct na de beide onderzoeken, waarbij ze ervan uitgingen dat er een kans van 20% was dat ze na de MRC alsnog een therapeutische coloscopie moesten ondergaan. In een vragenlijst die vijf weken later thuis was ingevuld, gaf 65% van de patiënten de voorkeur aan MRC. De beperkte darmvoorbereiding die nodig was voor MRC en het feit dat de MRC minder pijnlijk was dan de coloscopie waren de belangrijkste redenen om voor MRC te kiezen. De belangrijkste nadelen van MRC waren het feit dat de darm met water gevuld moest worden en de veelvuldige adempauzes die nodig waren tijdens het scannen.

Voorgaande studies, meestal in patiëntengroepen met een hoog risico van dikkedarmkanker, toonden goede resultaten met betrekking tot poliepdetectie met CTC. Wij bestudeerden diagnostische waarden van CTC in een patiëntengroep ($n=249$) met een verhoogd risico van dikkedarmkanker (surveillancepopulatie). Deze studie toonde aan dat CTC een sensitiviteit heeft die vergelijkbaar is met coloscopie (respectievelijk 84%; 26 van de 31 en 81%; 25 van de 31) met betrekking tot de detectie van grote poliepen. Het relatief grote aantal vlakke laesies dat met CTC gemist werd vraagt echter om nader onderzoek. De specificiteit van CTC was hoog (92%; 200-201/218 patiënten zonder één grote poliep).

Hoewel de sensitiviteit en specificiteit van CTC goed waren, was bij deze techniek dezelfde uitgebreide darmvoorbereiding nodig als bij coloscopie. Daarom hebben we de diagnostische nauwkeurigheid en patiëntacceptatie van CTC met beperkte darmvoorbereiding onderzocht. Deze studie toonde een gemiddelde sensitiviteit bij patiënten met grote poliepen van 63% (respectievelijk 9 en 10 van de 15) per poliep en 67% (8 van de 12) voor patiënten met een grote poliep, met een beperkt aantal fout-positieve laesies. Op basis van de coloscopieresultaten konden 13 van de 15 (87%) grote poliepen teruggevonden worden. De specificiteit per patiënt was gemiddeld 88% (respectievelijk 41 en 45 van de 49 patiënten zonder grote poliep). De patiëntacceptatie was goed: 71% van de patiënten gaf de voorkeur aan CT met beperkte voorbereiding als vervolgonderzoek boven coloscopie ($p < 0,001$). Ook werd in deze studie het effect van het reduceren van de stralingsdosis bestudeerd. Reductie van de stralingsdosis tot 6 mAs (een tienvoudige reductie in vergelijking met de huidige scanprotocollen; ± 60 mAs) was mogelijk en toonde geen significant verschillende sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van grote poliepen. Met betrekking tot patiënten met poliepen ≥ 6 mm werd een significant lagere specificiteit ($p=0,003$) gevonden bij het gesimuleerde 6 mAs-niveau, in vergelijking met de originele data.

Aangezien verschillen in sensitiviteit in enkele grote studies deels verklaard werden door de beoordelingsmethode, werd een studie verricht die een primaire tweedimensionale (2D) beoordelingsmethode met een primaire driedimensionale (3D) beoordelingsmethode vergeleek met betrekking tot diagnostische nauwkeurigheid. Deze studie concludeerde dat hoewel een primaire 3D-beoordelingsmethode een trend toonde naar minder perceptieve fouten, er geen significante verschillen ($p=0,06$) werden gevonden in de detectie van grote poliepen tussen deze twee methoden. De 3D-beoordelingsmethode toonde een groter aantal fout-positieve bevindingen.

De volgende studies richtten zich op MRI als patiëntvriendelijke techniek bij het evalueren van de buik bij patiënten met de ziekte van Crohn. Aangezien de literatuur over de waarde van MRI bij het beoordelen van de ernst bij de ziekte van Crohn beperkt was, werd een studie verricht die stagering

van ernst op basis van ileocoloscopie en de Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) als gouden standaard gebruikte. Deze studie toonde aan dat de radiologische staging van de ziekteactiviteit matig tot goed overeenstemde met de endoscopische staging (gewogen χ^2 0,59-0,68), en dat deze matig tot sterk correleerde met de CDEIS ($r=0,61-0,62$; $p<0,001$). Patiënten gaven de voorkeur aan MRI boven coloscopie voor hun vervolgonderzoek, aangezien zowel de darmvoorbereiding (bij MRI alleen enkele bekertjes water drinken) als het onderzoek zelf als minder belastend ervaren werden. MRI heeft bovendien het voordeel dat ziekteactiviteit en mate van obstructie kunnen worden bepaald in alle darmsegmenten, inclusief dunne darmsegmenten, en dat het in staat is extra-intestinale manifestaties te visualiseren zonder gebruik te maken van radioactieve straling.

Twee belangrijke factoren bij het beoordelen van de ziekteactiviteit bij de ziekte van Crohn zijn darmwandverdikking en -aankleuring na intraveneus contrastmiddel. Aangezien de darmwand verdikt kan zijn zonder actieve ontsteking, zou aankleuring de meest nauwkeurige en objectieve indicator kunnen zijn voor de mate van ziekteactiviteit. Daarom werden verschillende parameters met betrekking tot aankleuring bestudeerd, waarbij gebruik gemaakt werd van dynamische MRI bij patiënten met de ziekte van Crohn. De resultaten van deze studie toonden aan dat de ratio van de darmwandaankleuring na intraveneus contrast ten opzichte van vóór contrast, en de wanddikte, beide gebaseerd op statische beelden, zwakke tot matige indicatoren zijn voor de ernst van de ziekte (correlatie respectievelijk $r=0,29$; $p=0,045$ en $r=0,47$; $p=0,003$). Dynamische aankleuringscurven hadden geen meerwaarde.

Het gebruik van MRI met een hogere veldsterkte (3,0T in plaats van 1,5T) bij de beeldvorming van de buik zou de nauwkeurigheid bij het bepalen van de ernst kunnen verbeteren, aangezien de hogere veldsterkte gebruikt kan worden om de beeldkwaliteit te verbeteren terwijl de patiëntacceptatie gelijk blijft. Echter, andere factoren zoals veldinhomogeniteit en artefacten kunnen de beeldkwaliteit verslechteren. 3T MRI bij de ziekte van Crohn toonde een matige tot goede overeenkomst met de endoscopische staging (gewogen χ^2 0,42-0,74). Er werd echter geen significante correlatie gevonden met de CDEIS. De studie toonde ook aan dat patiënten de voorkeur gaven aan MRI boven ileocoloscopie.

Wanneer we deze resultaten van de studies naar CTC en MRC combineren, kunnen we concluderen dat MRC met beperkte darmvoorbereiding een veilig en patiëntvriendelijk alternatief is voor coloscopie. De sensitiviteit voor de detectie van patiënten met poliepen, onderzocht bij 200 patiënten, is echter matig (58-75%, *Tabel 1*); CTC na uitgebreide darmvoorbereiding toont in een andere studie bij 249 patiënten betere resultaten met betrekking tot diagnostische nauwkeurigheid (sensitiviteit 84%, specificiteit 92%). Hiervan is de sensitiviteit voor de detectie van patiënten met grote poliepen vergelijkbaar met die van coloscopie (sensitiviteit 81%). CTC met beperkte darmvoorbereiding heeft een matige sensitiviteit (67%), maar de patiëntacceptatie is goed (*Figuur 2*). Verlaging van de stralingsdosis bij CTC met beperkte darmvoorbereiding is zeer waarschijnlijk mogelijk zonder afname van de sensitiviteit.

Verschillen in sensitiviteit tussen MRC en CTC met beperkte darmvoorbereiding en CTC met uitgebreide darmvoorbereiding kunnen verklaard worden door verschillende factoren, zoals de toegepaste beperkte darmvoorbereiding (waardoor poliepen mogelijk bedekt worden en minder goed zichtbaar zijn), de gebruikte modaliteit (MRI versus CT) of de beoordelingsmethode (2D bij beperkte darmvoorbereiding en primair 3D bij uitgebreide darmvoorbereiding). Deze laatste verklaring is waarschijnlijk niet van grote betekenis, aangezien er geen statistisch significante verschillen gezien werden bij een directe vergelijking tussen een primaire 2D- en een primaire 3D-beoordelingsmethode (*Figuur 3*).

Zowel bij MRC als CTC met beperkte darmvoorbereiding konden relatief veel laesies die door de beoordelaars waren gemist alsnog teruggevonden worden met behulp van de coloscopieresultaten (retrospectief). Daarom denken we dat de matige sensitiviteit vooral door een interpretatieprobleem veroorzaakt is. Met betrekking tot MRC lijken het grote aantal series dat beoordeeld moet worden, de dikke plakken waarmee gescand wordt (waardoor poliepen in slechts een of twee plakken zichtbaar zijn) en darmbewegingsartefacten voor een belangrijk deel bij te dragen aan dit interpretatieprobleem. Bij CTC lijkt de inhomogeniteit van de ontlasting die in de darm aanwezig is, het relatief grote aantal (bij de initiële beoordeling) gemiste poliepen te verklaren. Ondanks het feit dat MRC werd verkozen boven coloscopie, denken we dat de implementatie van het gebruik (op grote schaal) van MRC met

beperkte darmvoorbereiding afhankelijk is van technische verbeteringen (bijvoorbeeld verbeteren van spatiale resolutie en het verkorten van scantijden). Op korte termijn is CTC met beperkte darmvoorbereiding waarschijnlijk een betere optie voor screening.

Op de korte termijn zou het onderzoek met betrekking tot CTC zich daarom moeten richten op verschillende strategieën met beperkte darmvoorbereiding. Hierbij zou de ontlasting waarschijnlijk zachter moeten worden (om een betere homogeniteit te bewerkstelligen), terwijl het aantal lucht-vloeistofspiegels geminimaliseerd wordt (de verdeling van de lucht door de darm gaat beter zonder vloeistof in de darm), om zo de diagnostische nauwkeurigheid te verbeteren. Deze aanpassingen maken het bovendien mogelijk om gebruik te maken van primair 3D-evaluatiemethoden, 'electronic cleansing' (elektronische darmreiniging: met behulp van software de resterende ontlasting/vloeistof maskeren) en van computerondersteunde poliepdetectie (de computer detecteert zelf afwijkingen die op poliepen lijken). Op deze manier is het waarschijnlijk mogelijk om de diagnostische nauwkeurigheid te verbeteren zonder dat de patiëntacceptatie zal afnemen. Vlakke laesies zijn een belangrijk probleem voor alle technieken omdat deze poliepen nagenoeg niet boven het niveau van de darmwand uitsteken en een signaalintensiteit hebben die vergelijkbaar is met die van normale darmwand, zelfs wanneer bekend is waar ze gelokaliseerd zijn. Hoewel deze poliepen soms met behulp van intraveneus contrast zichtbaar worden, wegen de nadelen van het routinematig gebruik van intraveneus contrast zeer waarschijnlijk niet op tegen het beperkte aantal extra poliepen dat gedetecteerd wordt. Een nieuwe techniek, moleculaire beeldvorming, stelt ons mogelijk in staat om adenomateuze poliepen of dikkedarmkanker selectief af te beelden of aan te kleuren. Deze techniek zou de detectie van alle poliepen, inclusief vlakke laesies, mogelijk vereenvoudigen.

Ten aanzien van de ziekte van Crohn toonde MRI (zonder gebruik te maken van een dunnedarmsonde) goede resultaten wat het bepalen van de ernst van de ziekte betreft. Dit was zowel het geval bij een veldsterkte van 1,5T (*Tabel II*) als bij 3T. Ook voor deze toepassing blijkt MRI een patiëntvriendelijke techniek. Helaas is MRI niet in staat het slijmvlies van de darmwand direct te visualiseren. Hoewel wandverdikking en versterkte aankleuring tekenen zijn van actieve ziekte, kunnen deze parameters niet als objectieve maat gebruikt worden om de ernst van de ziekte te bepalen.

Wij denken daarom dat onderzoek zich moet richten op het ontwikkelen van objectieve parameters voor ziekteactiviteit om deze techniek geschikt te maken om patiënten te vervolgen, met daarnaast een vergelijkbare diagnostische nauwkeurigheid als die van andere diagnostische technieken. Deze 'concurrerende' technieken zijn de camerapil – ook wel 'capsule endoscopy' (een camera in een pil die doorgeslikt wordt en beelden van het darmoppervlak doorstuurt naar een computer) of 'wireless endoscopy' geheten – en 'double balloon endoscopy' (een lange endoscoop met twee ballonnen die beurtelings worden opblazen, om zo door de hele darm opgevoerd te kunnen worden en het oppervlak in beeld te brengen).

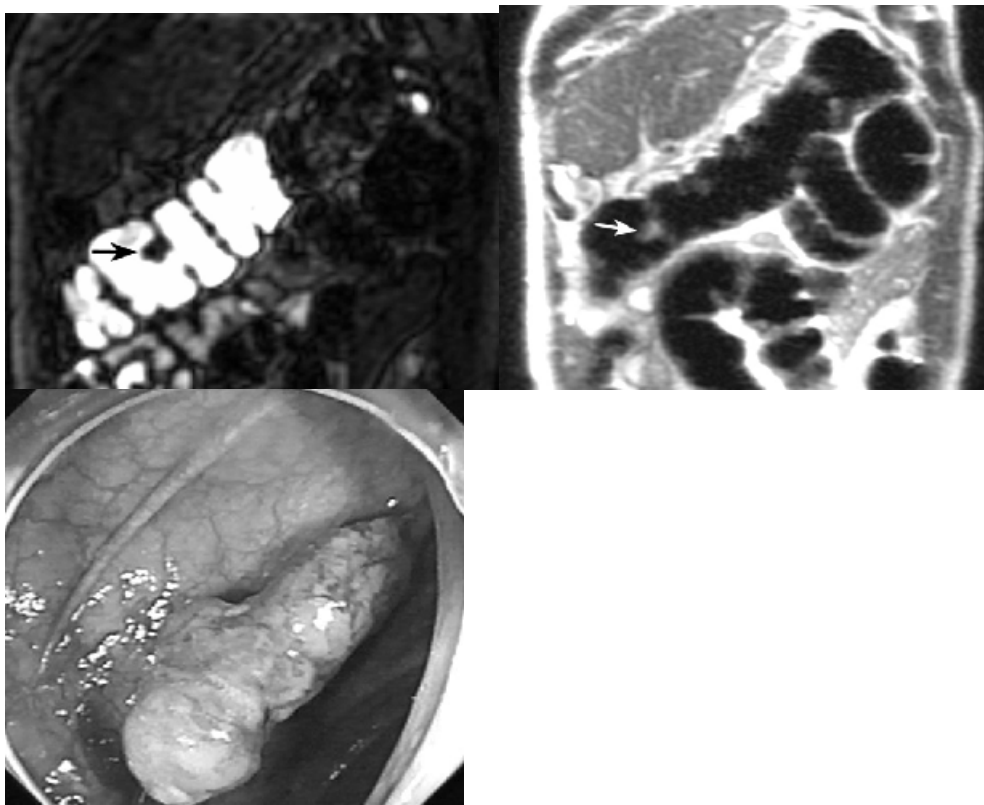
Hoewel studies hebben aangetoond dat (doppler)echografie, CT en leukocytenscintigrafie in staat zijn ziekteactiviteit te detecteren, is de rol van deze methoden tot op heden beperkt, aangezien nog niet goed is onderzocht of het mogelijk is de ernst van de ziekteactiviteit te bepalen met deze methoden. Daarnaast hebben deze technieken problemen met de detectie van buiten de darm gelokaliseerde ziekteverschijnselen (dit is het geval bij scintigrafie), de relatief grote afhankelijkheid van de kundigheid van de uitvoerder van het onderzoek (echografie), de lange tijdsduur en hoge kosten (scintigrafie) en de radioactieve straling waaraan de patiënt wordt blootgesteld (CT en scintigrafie). De camerapil en double balloon endoscopy, vaak in combinatie met coloscopie, zijn in staat de hele darm endoscopisch te visualiseren. MRI heeft het voordeel dat de hele buik op een patiëntvriendelijke manier beoordeeld kan worden. Als de diagnostische nauwkeurigheid van MRI kan worden verbeterd, kan het fungeren als een 'one-stop-shop'-techniek om zowel de dunne darm (*Figuur 4*), de dikke darm als de buiten de darm gelegen structuren in de buik te beoordelen.

Net als bij screening op dikkedarmkanker is moleculaire beeldvorming bij de ziekte van Crohn een veelbelovende techniek. In theorie is deze techniek in staat darmsegmenten die aangedaan zijn door de ziekte selectief aan te kleuren met contrastmateriaal of een radioactieve stof, en tegelijkertijd de aangedane gebieden selectief van medicijnen te voorzien. Dit zou de therapie ten goede komen, terwijl het aantal bijwerkingen gereduceerd wordt.

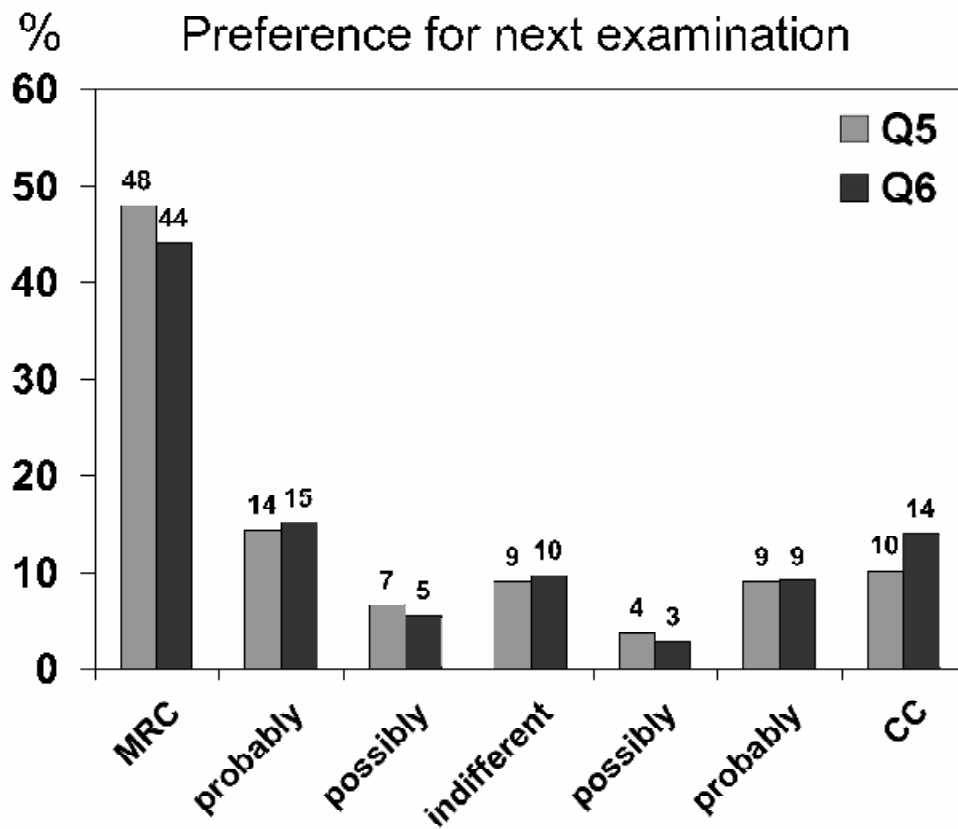
Conclusie

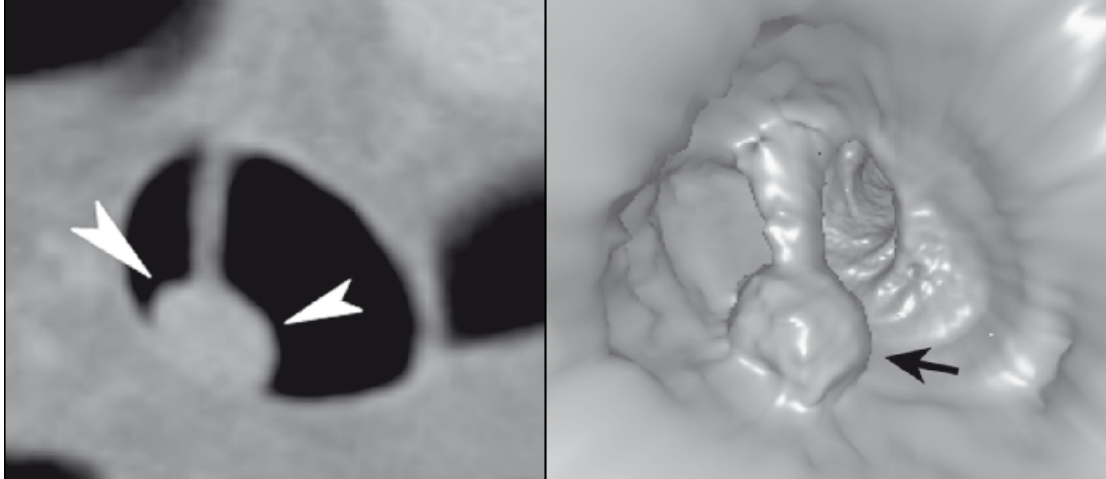
Recente radiologische ontwikkelingen maken het mogelijk de darm op een patiëntvriendelijke manier te beoordelen. Dit is vooral interessant voor het detecteren van colorectale poliepen en kanker, en voor de ziekte van Crohn. De sensitiviteit met betrekking tot de detectie van grote poliepen lijkt voor CTC na uitgebreide darmvoorbereiding gelijk aan die van coloscopie. Wij zijn van mening dat het grootschalige gebruik van CTC of MRC met beperkte darmvoorbereiding afhankelijk is van nieuwe ontwikkelingen. Mogelijk kan lage-stralingsdosis-CTC met beperkte darmvoorbereiding, na enkele kleine aanpassingen in de darmvoorbereiding, op korte termijn een patiëntvriendelijk en nauwkeurig alternatief zijn voor coloscopie. Wat de ziekte van Crohn betreft lijkt MRI een patiëntvriendelijk alternatief voor ileocoloscopie, en geeft MRI zelfs extra informatie over darmsegmenten die niet met ileocoloscopie beoordeeld kunnen worden. Hoewel er op dit moment geen objectieve parameters zijn, is MRI wel in staat de ernst van de ziekte van Crohn te bepalen.

Figuur 1. T1- en T2-gewogen opnamen en bijbehorende coloscopiebeelden van 20 mm grote poliep in het colon transversum. Als gevolg van het rectaal toegediende water-gadoliniummengsel is het colon hyperintens op T1-opnamen en hypo-intens op T2-opnamen.

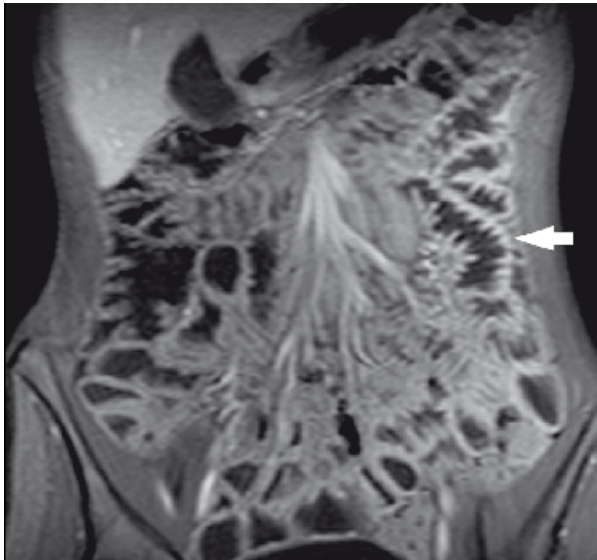


Figuur 2. De grafiek geeft de voorkeur aan van patiënten voor MRI of coloscopie, wanneer gevraagd in een vragenlijst direct na de onderzoeken (Q5) en wanneer gevraagd in een vragenlijst die na vijf weken werd thuisgestuurd (Q6). “Wat zou u kiezen voor uw volgend onderzoek wanneer in het geval u voor MRI kiest er een 20% kans is dat u alsnog voor coloscopie wordt opgeroepen als er een klinisch belangrijke poliep gevonden wordt?”





Figuur 3. Detail van originele 2D CTC-data van een 10 mm gesteelde poliep en het corresponderende 3D-beeld.



Figuur 4. Toegenomen aankleuring van de dunnedarmlissen, vooral jejunumlissen (pijl) na intraveneus contrast bij een 19-jarige man.

Tabel I. Beoordelingskarakteristieken van MRC met betrekking tot detectie van poliepen ≥ 10 mm, per beoordelaar en gecombineerd voor beide beoordelaars.

Variabele	≥ 10 mm		
	Beoordelaar:		
Analyse	1	2	1+2
Per patiënt	aantal/totaal aantal		
	%		
	[95% BI]		
Sensitiviteit	7/12	8/12	9/12
	58%	67%	75%
	[30-86]	[35-90]	[43-95]
Specificiteit	178/188	183/188	175/188
	95%	97%	93%
	[91-98]	[95-100]	[89-97]
PVW	7/17	8/13	9/22
	41%	62%	41%
	[18-65]	[35-88]	[20-61]
NVW	178/183	183/187	175/178
	97%	98%	98%
	[95-100]	[95-99]	[95-100]

Per poliep

Sensitiviteit	12/22	11/22	17/22
	55%	50%	77%
	[33-75]	[28-72]	[48-93]
FP	13	5	17
PVW	12/25	11/16	17/34
	48%	69%	50%
	[28-68]	[46-91]	[33-67]

PVW: positief voorspellende waarde; NVW: negatief voorspellende waarde; FP: fout-positief; BI betrouwbaarheidsinterval.

Tabel II. Vergelijking van gradering van de ziekte van Crohn tussen MRI en endoscopie.

MRI	Ileocolonoscopie				Totaal
	Remissie	Mild	Matig	Ernstig	
Remissie	6/5	0/2	0/ 1	0/0	6/8
Mild	3/4	4/3	3/2	1 /0	11/9
Matig	1 /1	3/1	3/2	5/1	12/5
Ernstig	0/0	1 /2	0/1	1/6	2/9
Totaal	10	8	6	7	31

Beoordelingen door de eerste MRI-beoordelaar staan links van de schuine streep (/), van de tweede beoordelaar rechts van de schuine streep. Discrepanties van meer dan één gradering tussen MR-beoordeling en beoordeling met ileocolonoscopie zijn **rood gemarkeerd**.

Amsterdam, 16 mei 2007

Dr. J. Florie

Promotoren:

Prof.dr. J. Stoker, radioloog

Prof.dr. P.M.M. Bossuyt, klinisch epidemioloog

AMC – Universiteit van Amsterdam

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.