

University of Groningen

PET/MR imaging of neoplastic and inflammatory lesions

Catalano, Onofrio Antonio

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Catalano, O. A. (2018). *PET/MR imaging of neoplastic and inflammatory lesions*. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 9

Summary in English

This thesis described the role of PET/MR in oncologic and inflammatory imaging. After an introduction on the advantages and disadvantages of PET/MR in the investigation of patients with inflammatory bowel diseases as well as body oncology (chapter 1), we describe the clinical advantages of PET/MR versus same day PET/CT in a heterogeneous population of 134 patients affected by several solid organ neoplasms in chapter 2.

We demonstrated that PET/MR was not inferior to PET/CT in whole body and local organ staging. Moreover, PET/MR detected findings not visible on PET/CT in 41% of patients, impacting patient management in 17.8% of them (detection of recurrent disease, identification of incidental malignancies, better assessment of local extension, and ascertaining the benign or malignant nature of lesions). On the contrary, PET/CT revealed findings missed on PET/MR in 4.5% of patients (all lung nodules <6mm in diameter), impacting patient management in 1.5% of the cases.

In chapter 3, we describe a comparison study in which we investigated the performance of CE-FDG-PET/CT and CE-FDG-PET/MR in the evaluation of osseous metastases in breast cancer patients. CE-FDG-PET/MR showed bony metastases in more patients (25 on CE-FDG-PET/MR and 22 on CE-FDG-PET/CT) and overall more lesions (141 metastases on CE-FDG-PET/MR and 90 on CE-FDG-PET/CT) than CE-FDG-PET/CT. In our population, we found PET-MR potentially able to overcome some of the limitations of PET/CT and MR alone. This translated into an estimated sensitivity of CE-PET/CT and CE-PET/MR of 0.8519 and 0.9630, respectively. The estimated specificity for CE-FDG-PET/MR was 0.9884. CE-FDG-PET/MR detected bony metastases in 12% of women deemed free of skeletal metastases on the grounds of CE-FDG-PET/CT.

Chapter 4 describes our experience in assessing the staging performance of whole-body DWI, PET/CT and PET/MRI in 51 patients affected by untreated invasive ductal carcinoma of the breast. WB-DWI, WB-PET/CT and WB-PET/MRI correctly and concordantly staged 33/51 patients: stage IIA in 7 patients, stage IIB in 8 patients, stage IIIC in 4 patients, and stage IV in 14 patients. WB-DWI, WB-PET/CT and WB-PET/MRI incorrectly and concordantly staged 1/51 patient as stage IV instead of IIIA in whom a benign area of hematopoietic bone marrow was misinterpreted as metastasis. Discordant staging was reported in 17/51 patients in whom PET/MR outperformed the other technologies. WB-PET/MRI improved staging when compared to WB-PET/CT (50 correctly staged on WB-PET/MRI versus 38 correctly staged on WB-PET/CT; McNemar's test, $p < 0.01$). Although WB-PET/MRI performed better than WB-DWI (50 versus 43 correct respectively), no statistically significant difference was demonstrated between them (McNemar's test, $p = 0.14$). Overall WB-PET/MRI was more accurate in the initial staging of breast cancer than WB-DWI and WB-PET/CT and should be considered for staging patients with invasive ductal breast carcinoma.

In chapter 5 we discuss our investigation of the staging performance of whole-body PET/CT and PET/MR in 26 patients affected by colorectal cancer who underwent same day evaluation with both technologies. PET/CT and PET/MR were in agreement and correct for 18/26 (69%) patients, and in agreement and incorrect for one patient (3.8%) in whom a reactive lymph node was misinterpreted as metastatic. PET/MR and PET/CT stages for the remaining 7/26 patients (27%) were discordant, with PET/MR staging being correct in all seven cases. PET/MR outperformed PET/CT in staging colorectal cancer patients ($P = 0.02$). PET/MR might allow accurate local and distant staging of colorectal cancer patients, both at the time of initial diagnosis and during follow-up evaluations.

In chapter 6, we explored the possibility of using PET/MR for oncologic applications beyond oncologic staging. In particular we investigated the possible correlation of PET/MR biomarkers and histological phenotype in invasive ductal breast cancer

(IDC). Along with stage of disease at presentation, differences in genetics and receptor expression (phenotypes) of IDC strongly impact on prognosis and treatment response. Immunohistochemistry (IHC) is currently the most commonly used technique for IDC phenotyping but it has several limitations such as invasiveness and the possibility of inadequate phenotype representation due to the reliance on sampling. Twenty-one IDC patients with IHC assessment of oestrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor-2 (HER2), and antigen Ki-67 (Ki67) underwent CE-FDG PET/MR. Magnetic resonance-perfusion biomarkers, apparent diffusion coefficient (ADC), and standard uptake value (SUV) were compared with IHC markers and phenotypes, using a Student's t-test and one-way ANOVA.

ER/PR negative tumours demonstrated higher Kep_{mean} and SUV_{max} than ER or PR positive tumours. HER2 negative tumours displayed higher ADC_{mean} , Kep_{mean} , and SUV_{max} than HER2 positive tumours. Only ADC_{mean} discriminated $Ki67 \leq 14\%$ tumours (lower ADC_{mean}) from $Ki67 > 14\%$ tumours. PET/MR biomarkers correlated with IHC phenotype in 13 out of 21 patients (62%; $P=0.001$). PET/MR might non-invasively help discriminate IDC phenotypes, helping to optimise individual therapy options.

Chapter 7 describes the possibility of using PET/MR in discriminating inflammatory strictures from fibrotic strictures in Crohn disease. PET/MR enterography images were evaluated in 19 patients with Crohn disease who had strictures and underwent surgical resection with pathologic confirmation. Signal intensity (SI) on T2-weighted images, apparent diffusion coefficient (ADC), SUV_{max} , SI on T2-weighted images x SUV_{max} , and $ADC \times SUV_{max}$ values were assessed on PET/MR at levels that corresponded to pathologic specimens. These biomarkers were compared in regard to their capacity to differentiate inflammatory from fibrotic strictures. Mixed-model regression analysis was used to compare the mean imaging parameters between groups; the P values were corrected for the five comparisons by using the Bonferroni method. SUV_{max} , SI on T2-weighted images x SUV_{max} , and $ADC \times SUV_{max}$, showed significant differences in the fibrosis group compared with the

fibrosis with active inflammation group and the active inflammation only group. The best discriminator between fibrosis and active inflammation was the hybrid PET/MR biomarker ADC x SUVmax that, at a cutoff of less than 3000, yielded accuracy, sensitivity, and specificity of 0.71, 0.67, and 0.73, respectively, for purely fibrotic strictures. PET/MR might be used for noninvasive differentiation of fibrotic strictures from mixed or inflammatory strictures. The hybrid biomarker ADC x SUVmax, that incorporates both MR and PET information, performed better for stricture evaluation than either modality alone.

In chapter 8, we report the performance of PET/MR versus each sub-modality alone in assessing for acute inflammation in Crohn disease. PET/MR proved to be more accurate than either PET or MR alone in the assessment of active inflammation in CD patients. In fact, PET/MR was able to improve the specificity of MR. MR alone suffers of a false-positive rate from 7 to 21%, as for example, in the case of collapsed bowel loops that might be mistakenly interpreted as pathologic due to the apparent bowel wall thickening/enhancement. The lack of FDG uptake in those same segments helped us correctly classify them as non-inflamed. On the other hand, MR alone may also suffer from false-negative findings (10-21%), as in cases of mild inflammatory bowel disease or over-distended bowel loops. FDG uptake information, as provided by PET, aided in the detection of active inflammation. On the other hand, lack of anatomic abnormalities improved the low specificity of PET alone (50-65%), related to non-specific intestinal FDG uptake.

Our study shows that PET/MR is more accurate than either sub-modality alone and more specific than PET alone in the detection of active inflammation. PET/MR might improve diagnostic accuracy in evaluating for active Crohn disease, and thereby potentially play a role in the management and treatment monitoring for these patients.

In conclusion PET/MR might be advantageous over PET/CT for oncologic staging. Moreover, it might provide additional insights into molecular and histologic features

of oncologic and inflammatory diseases that are difficult to achieve by other imaging modalities.

Summary in Dutch

In dit proefschrift wordt de rol van PET/MR beschreven als beeldvormende techniek voor oncologisch en ontsteking onderzoek. Na de introductie (hoofdstuk 1), waarin de voor- en nadelen van PET/MR voor onderzoek in patiënten met inflammatoire darmziekte en borst- of darmkanker worden besproken, beschrijven we in hoofdstuk 2 de klinische voordelen van PET/MR ten opzichte van PET/CT bij een heterogene populatie van 134 patiënten met verschillende solide orgaan tumoren. We hebben aangetoond dat PET/MR niet ondergeschikt is aan PET/CT voor toepassingen in hele lichaam en voor onderzoek in plaatselijke organen. Bovendien bleek dat in 41% van de patiënten bevindingen met behulp van PET/MR niet zichtbaar waren met PET/CT. Bij 17,8% van die patiënten beïnvloedden dit de behandeling (detectie van teruggekomen ziekte, identificatie van kwaadaardigheid, betere beoordeling van lokale uitgroei en het vaststellen van de goedaardige of kwaadaardige aard van de tumor). Aan de andere kant bleek dat bij 4,5% van de patiënten de PET/CT-bevindingen niet zichtbaar waren op PET/MR (allemaal longknopen, <6mm in diameter). Voor maar 1,5% van de gevallen had dit uiteindelijk invloed op de behandeling.

In hoofdstuk 3 wordt een studie beschreven waarin we de detectie prestaties vergeleken van CE-FDG-PET/CT en CE-FDG-PET/MR in de evaluatie van bot metastasen bij borstkankerpatiënten. Met CE-FDG-PET/MR werden bij meer patiënten bot metastasen gedetecteerd dan met CE-FDG-PET/CT (25 ten opzichte van 22). Daarnaast werden er ook in het geheel meer tumoren gevonden (141 met CE-FDG-PET/MR ten opzichte van 90 met CE-FDG-PET/CT). Verder vonden we dat in deze groep patiënten de PET-MR een aantal beperkingen kon overwinnen ten opzichte van PET/CT en MR apart. Dit met een geschatte gevoeligheid van 0.8519 voor CE-PET/CT en 0.9630 voor CE-PET/MR. De geschatte specificiteit voor CE-FDG-PET/MR was 0,9884. CE-FDG-PET/MR detecteerde bot metastasen

bij 12% van de vrouwen die op basis van CE-FDG-PET/CT vrij van skeletmetastasen werden beschouwd.

Hoofdstuk 4 beschrijft een studie waarin we de uitzaaing categorisering van DWI, PET/CT en PET/MRI behoordelen, toegepast in het hele lichaam bij 51 patiënten met onbehandelde invasieve ductaal carcinoom in de borst (IDC). WB-DWI, WB-PET/CT en WB-PET/MRI categoriseerde 33/51 patiënten correct en in overeenstemming: stadium IIA bij 7 patiënten, fase IIB bij 8 patiënten, stadium IIIC bij 4 patiënten en stadium IV bij 14 patiënten. Daarnaast categoriseerde ze ook in overeenstemming 1/51 patiënten foutief als stadium IV in plaats van IIIA doordat een goedaardig gebied van hematopoietische beenmerg gezien werd als metastase. Voor 17/51 patiënten leiden de verschillende methodes tot een verschil in categorisering, waar PET/MR uiteindelijk het beste bleek te presteren. WB-PET/MRI verbeterde de categorisering in vergelijking met WB-PET/CT (50 correct met WB-PET/MRI versus 38 correct met WB-PET/CT; McNemar's test, $p < 0,01$). Daarnaast leek WB-PET/MR beter te presteren dan WB-DWI (50 versus 43 correct), maar dit verschil was niet statistisch significant (McNemar test, $p = 0,14$). Over het algemeen was WB-PET/MRI nauwkeuriger bij de eerste fase van borstkanker vergeleken WB-DWI en WB-PET/CT en moet dus deze techniek dus sterk overwogen worden voor patiënten met IDC.

In hoofdstuk 5 beschrijven we ons onderzoek naar de geschiktheid van PET/CT en PET/MR in het categoriseren van uitzaaingen in het hele lichaam bij 26 patiënten met dikke darmkanker, die met beide technieken werden onderzocht. PET/CT en PET/MR waren in overeenstemming en correct voor 18/26 (69%) patiënten, en in overeenstemming en onjuist voor één patiënt (3,8%), waar een reactieve lymfeknoop geïnterpreteerd werd als een metastases. De overige 7/26 patiënten (27%) werden correct gecategoriseerd door PET/MR maar foutief door PET/CT. Daarmee overtreft PET/MR PET/CT bij het vaststellen van uitzaaingen voor patiënten met dikke darmkanker ($P = 0,02$). PET/MR kan mogelijk nauwkeuriger

plaatselijke en verre uitzaaiingen van dikke darmkankerpatiënten detecteren, zowel bij de eerste diagnose als tijdens verdere follow-ups.

In hoofdstuk 6 hebben we de mogelijkheid onderzocht om PET/MR te gebruiken voor oncologische toepassingen naast het detecteren van uitzaaiingen en uitbreidingen. In het bijzonder hebben we de mogelijke correlatie van PET/MR biomarkers met histologisch fenotypes in IDC onderzocht. Daarnaast hebben het stadium en de verschillende genetische en receptor uitingen (fenotypes) van IDC sterk invloed op prognose en het aanslaan van behandeling. Tegenwoordig is immuunhistochemie (IHC) de meest gebruikte techniek voor IDC-fenotypering. Deze techniek heeft verschillende beperkingen met onder andere een mogelijke een onbetrouwbare representatie door het gebruik van een steekproef en dat het lichamelijk ingrijpend is. Voor deze studie ondergingen 21 IDC patiënten met een IHC-beoordeling van oestrogeen receptor (ER), progesteron receptor (PR), menselijke epidermale groeifactor-2 (HER2) en antigeen Ki-67 (Ki67) een CE-FDG-PET/MR. Hier werden MR perfusie biomarkers, diffusie coëfficiënt (ADC) en de standaard FDG opname waarde (SUV) vergeleken met IHC markers en de fenotypes, met behulp van een student's t-test en one-way ANOVA.

ER/PR negatieve tumoren toonde hogere Kepmean en SUVmax dan ER of PR positieve tumoren. HER2 negatieve tumoren toonde hogere ADCmean, Kepmean en SUVmax dan HER2 positieve tumoren. Alleen ADCmean onderscheidde Ki67 <14% tumoren (lagere ADCmean) van Ki67 > 14% tumoren. Verdere correleerde de PET/MR biomarkers met de IHC fenotype bij 13 van de 21 patiënten (62%; P 1/4 0.001). PET/MR kan daarom op een niet-invasieve manier helpen om IDC-fenotypen vast te stellen, waardoor patiënt specifieke therapieën kunnen worden geoptimaliseerd.

In hoofdstuk 7 beschrijven we de mogelijkheid om PET/MR te gebruiken bij het onderscheiden van ontsteking gebaseerde stricturen van fibrotische stricturen bij de ziekte van Crohn. De PET/MR enterografie beelden van 19 patiënten met Crohn-ziekte met stricturen werden geëvalueerd voorafgaand aan chirurgische resectie.

Na afloop van de operatie kon de pathologie bevestigd worden. De signaalintensiteit (SI) op de T2-gewogen afbeeldingen, diffusie coëfficiënt (ADC) en SUVmax-waardes werden vastgesteld op PET/MR en die waardes kwamen overeen met pathologische waardes. De biomarkers werden vergeleken met betrekking tot hun capaciteit om ontsteking van fibrotische stricturen te differentiëren. Mixed-model regressieanalyse werd gebruikt om de gemiddelde PET/MR-parameters tussen de groepen te vergelijken; De P-waarden werden gecorrigeerd voor deze vergelijkingen door gebruik te maken van de Bonferroni-methode. SUVmax, SI op T2-gewogen beelden x SUVmax en ADC x SUVmax, toonden significante verschillen in de fibrose groep in vergelijking met de fibrose in combinatie met actieve ontstekingsgroep en alleen actieve ontsteking. De beste onderscheidingsfactor tussen fibrose en actieve ontsteking stricturen was de hybride PET/MR biomarker ADC x SUVmax die bij een cutoff van minder dan 3000 een nauwkeurigheid, gevoeligheid en specificiteit had van respectievelijk 0,71, 0,67 en 0,73. PET/MR kan gebruikt worden voor de niet-invasieve onderscheiding tussen zuiver fibrotische stricturen van gemengde of ontsteking stricturen. De hybride biomarker ADCxSUVmax, die zowel MR- als PET-informatie bevat, presteert beter voor het evalueren van stricturen dan diezelfde modaliteiten apart.

Daarom heeft PET/MR voordelen ten opzichte van PET/CT voor onderzoek naar oncologische uitzaaiingen en kanker progressie; Bovendien kan PET/MR extra moleculaire en histologische inzichten geven van oncologische en ontstekingsziekten die moeilijk te bereiken zijn bij gebruik van andere beeldvormende modaliteiten.

In hoofdstuk 8 rapporteren we de effectiviteit van PET/MR ten opzichte van de twee modaliteiten apart in het beoordelen van acute ontstekingen in de ziekte van Crohn. PET/MR bewees hier accurater te zijn dan PET of MR apart. PET/MR verbeterde zelfs de specificiteit van MR. MR apart heeft namelijk een false-positive rate van 7-21% doordat bijvoorbeeld ingeklapte darm lussen die geïnterpreteerd worden als een pathologische afwijking door de verdikking of vergroting van de darmwand,

abnormale MR signalen en soms ook in combinatie met ogenschijnlijke beperkte diffusie. Het wegblijven van FDG opname in diezelfde segmenten help ons deze ingeklapte darmlussen correct te categoriseren als niet ontstoken. Aan de andere kant kan MR apart ook last hebben van false-negatives (10-20%), bij bijvoorbeeld milde ontstekingen of extreem opgezwollen darm lussen. De FDG opname met PET helpt hier in het detecteren van de actieve ontstekingen. Verder heeft PET een gebrek anatomische informatie en zorgt de MR voor een verbetering van de lage specificiteit in PET alleen (50-65%) door de niet-specifieke FDG opname. Deze studie heeft laten zien dat PET/MR veel accurater is dan beide modaliteiten apart en specifiek is dan PET alleen in het detecteren van ontstekingen. PET/MR kan daarom de diagnose van actieve ziekte van Crohn verbeteren en kan eventueel ook een rol spelen in het monitoren en behandelen van deze patiënten.