

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Aportul imagisticii prin Rezonanță Magnetică în evaluarea tumorilor rectale

Doctorand **Anca-Raluca Ionescu (căs. Popița)**

---

Conducător de doctorat **Prof. dr. Radu Badea**

---

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	15
<b>1. Considerații generale</b>	17
1.1. Date epidemiologice	17
1.2. Factori de risc	19
<b>2. Stadializare și clasificare</b>	21
<b>3. Repere anatomice</b>	25
<b>4. Metode diagnostice</b>	27
4.1. Examen clinic	27
4.2. Endoscopia digestivă inferioară cu biopsie	27
4.3. Diagnosticul anatomo-patologic la biopsie	27
4.4. Examinările imagistice	28
4.4.1. Ultrasonografia transrectală (TRUS)	28
4.4.2. Tomografia Computerizată (CT)	29
4.4.3. Colonografia CT	29
4.4.4. Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM)	29
4.4.4.1. Secvențele și anatomia RM	29
4.4.4.2. Stadializarea RM inițială, preterapeutică	30
4.4.4.3. Stadializarea RM post-terapeutică	31
4.4.5. Tomografia cu emisie de pozitroni	32
4.4.5.1. PET-CT	32
4.4.5.2. PET-RM	33
4.5. Diagnosticul anatomo-patologic al piesei de rezecție chirurgicală	33
<b>5. Opțiuni terapeutice</b>	35
5.1. Tratamentul cancerului rectal localizat	35
5.1.1. Radioterapia și chirurgia ca metode complementare	37
5.1.2. Evaluarea răspunsului la tratamentul neoadjuvant	38
5.1.2.1. Răspunsul complet și aproape complet și strategia "watch-and-wait"	38
5.1.2.2. Răspunsul parțial/slab laterapia neoadjuvantă	39
5.2. Tratamentul cancerului rectal metastatic	39
5.3. Tratamentul recurenței locale	40

<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	<b>41</b>
<b>1. Ipoteza de lucru. Obiective</b>	<b>43</b>
<b>2. Metodologie generală</b>	<b>45</b>
<b>3. Studiul 1. Restadializarea preoperatorie prin Rezonanță Magnetică a tumorilor rectale avansate local, tratate neoadjuvant</b>	<b>49</b>
3.1. Introducere	49
3.2. Obiective	50
3.3. Material și metodă	50
3.4. Rezultate	55
3.5. Discuții	66
3.6. Concluzii	69
<b>4. Studiul 2. Evaluarea prin Rezonanță Magnetică a răspunsului complet al tumorilor rectale avansate local, tratate neoadjuvant</b>	<b>71</b>
4.1. Introducere	71
4.2. Obiective	72
4.3. Material și metodă	72
4.4. Rezultate	78
4.5. Discuții	86
4.6. Concluzii	90
<b>5. Studiul 3. Evaluarea prin Rezonanță Magnetică a răspunsului tumoral aproape complet la chimioradioterapia neoadjuvantă</b>	<b>91</b>
5.1. Introducere	91
5.2. Obiective	92
5.3. Material și metodă	92
5.4. Rezultate	95
5.5. Discuții	106
5.6. Concluzii	108
<b>6. Concluzii generale</b>	<b>109</b>
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>111</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>113</b>

**Cuvinte cheie:** cancer rectal, Imagistică prin Rezonanță Magnetică, stadializare RM, tumori rectale avansate local, chimioradioterapie neoadjuvantă, răspuns complet, răspuns aproape complet, variabilitate interobservațională.

## Introducere

Cancerul rectal este al treilea ca frecvență atât la femei cât și la bărbați împreună cu neoplaziile colonului, reprezentând a 2-a cauză de mortalitate de natură oncologică, la nivel mondial. În România, datele din Registrul Regional de Cancer din regiunea de Nord-Vest, în intervalul 2008-2013 prezintă cancerul rectal ca fiind al cincilea ca frecvență între neoplaziile nou diagnosticate la bărbați și pe locul opt ca frecvență la femei, cu creșterea ratei incidenței anuale a cancerului rectal și rectosigmoidian.

Diagnosticul acestei neoplazii se face pe baza examenului clinic și confirmării histopatologice prin endoscopie digestivă inferioară cu biopsie.

Examinarea RM permite aprecierea stadiilor T și N, a marginii circumferențiale de rezecție (CRM), a invaziei vasculare extramurale (EMVI) și depozitelor tumorale (N1c), mai precis a factorilor esențiali de prognostic, pe baza cărora pacienții sunt împărțiți în grupe de risc. Progresele tehnice obținute în Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM) au permis îmbunătățirea evaluării locale a neoplasmului rectal inițial și după chimioradioterapia neoadjuvantă (nCRT), utilizând secvențe morfologice – (secvențele în ponderație T2 cu rezoluție înaltă T2WI HR) și funcționale (difuzie DWI și contrast dinamic DCE, T1C).

Stadializarea inițială RM împarte pacienții în grupe de risc. Chimioradioterapia neoadjuvantă urmată de excizia totală mezorectală (TME), la 6-10 săptămâni de la terminarea radioterapiei, reprezintă actualmente tratamentul standard al tumorilor rectale cu risc intermediar sau crescut. După 2010, tot mai multe studii ale experților în cancer rectal sunt în favoarea unui tratament personalizat pentru pacienții cu răspuns complet la terapia neoadjuvantă, acesta nefiind însă practică standard. Includerea pacienților eligibili în programul „watch-and-wait” presupune efectuarea a 3 metode complementare: tușeu rectal, endoscopie și examinare RM, cu o acuratețe demonstrată de 98% în identificarea răspunsului complet. Tendința actuală este să se includă și pacienții cu răspuns tumoral aproape complet la RM și endoscopie, studiile arătând că intervale mai lungi de așteptare pot crește rata de răspuns tumoral.

Pentru a promova standardizarea modului de interpretare a examinărilor RM rectale, Societatea de Radiologie Abdominală și Gastrointestinală (ESGAR) și alte societăți radiologice naționale au propus raportarea rezultatelor examinărilor RM de rect într-un format structurat, pentru îmbunătățirea stadializării TNM radiologice și recomandări prin consensul experților, spre exemplu ca restadializarea RM după nCRT să se facă la aproximativ 8 săptămâni de la terminarea radioterapiei.

Scopul general al acestei teze de doctorat a fost evaluarea acurateții diagnostice a examinării RM în restadializarea cancerelor rectale avansate local după tratament neoadjuvant și în determinarea răspunsului tumoral post-terapeutic. Cercetarea a inclus trei studii observaționale prospective, în care au fost analizate datele provenite de la pacienți cu cancer rectal diagnosticat histopatologic, examinați imagistic prin RM în cadrul Institutului Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, în perioada

Martie 2017-Decembrie 2021. Cele trei studii au avut ca obiective corelația datelor obținute la evaluările RM de restadializare cu rezultatele histopatologice postoperatorii sau aspectele descrise la endoscopia digestivă inferioară la pacienții neoperați. Pe baza aspectelor RM am identificat subiecții cu răspuns bun și pacienții cu răspuns parțial/slab la terapia neoadjuvantă. Noutatea studiilor constă în prezentarea de date concrete în privința restadializării neoplaziilor rectale după nCRT pentru regiunea de Nord-Vest a României, în cadrul unor analize prospective, cu aplicabilitate clinică.

## Contribuția personală

### Studiul 1. Restadializarea preoperatorie prin Rezonanță Magnetică a tumorilor rectale avansate local, tratate neoadjuvant

**Scopul studiului.** Acest studiu a urmărit evaluarea performanței examinării RM preoperatorii, la pacienții cu tumori rectale avansate local, după nCRT.

**Material și metodă.** În cadrul unui studiu observațional, prospectiv, au fost analizate datele provenite de la pacienți cu adenocarcinoame rectale confirmate biptic, tratați neoadjuvant cu chimioradioterapie și operați. Toți pacienții au fost examinați imagistic prin RM rectal inițial și la restadializare, în intervalul Martie 2017–Decembrie 2021.

Investigațiile imagistice au fost realizate cu un aparat de RM de 1.5T, protocolul de examinare fiind identic pentru toți pacienții incluși în studiu. Interpretarea examinărilor RM s-a făcut prin completarea raportului standardizat de restadializare după nCRT de către un examinator iar standardul de referință a fost reprezentat de analiza histopatologică a piesei de rezecție totală mezorectală.

**Rezultate.** Un număr total de 80 pacienți, cu vârste cuprinse între 25 și 80 de ani, au îndeplinit criteriile de includere și au fost examinați prin RM în perioada anterior menționată. Tumorile rectale inferioare au fost prezente în 28,7% din cazuri. Dintre aceștia la patru pacienți s-a descris imagistic persistența invaziei sfincterului anal după nCRT, obținând o acuratețe RM în diagnosticul invaziei sfincteriene de 91,3%, cu VPN de 100% în excluderea acesteia. Din analiza statistică a restadializării T la RM (yrmT) a reieșit o stadializare corectă în 60,0% din cazuri, suprastadializarea fiind mai frecventă decât substadializarea. Acuratețea RM pentru restadializarea N a fost de 81,3%, substadializarea fiind mai frecventă. Toți parametrii RM evaluați la restadializare s-au corelat semnificativ statistic cu cei de la evaluarea histopatologică, mai puțin EMVI; coeficienții de corelație Spearman au arătat o corelație puternică pentru stadiul yT, CRM și gradul de regresie tumorală (TRG). Din totalul pacienților operați, examinarea RM a avut acuratețea cea mai mare pentru identificarea răspunsului complet și a identificat corect pacienții cu răspuns bun la nCRT cu o Se de

88,0%, Sp de 81,8%, VPN de 93,7%, VPP 68,7%, AUC 0,849 și o rată a acurateții de 83,75%.

**Concluzii.** Rezultatele studiului au arătat că Rezonanța Magnetică prezintă o acuratețe bună în restadializare a tumorilor rectale după nCRT, cu o corelație bună cu histologia în aprecierea stadiilor T, N, a CRM și în detecția depozitelor tumorale. Acuratețea și VPN crescute ale metodei permit excluderea invaziei sfincterului anal după nCRT. Examinarea RM permite aprecierea gradului de regresie tumorală și diferențierea pacienților cu răspuns bun față de categoria cu răspuns parțial/slab, cu acuratețea cea mai mare pentru identificarea răspunsului complet.

## **Studiul 2. Evaluarea prin Rezonanță Magnetică a răspunsului complet al tumorilor rectale avansate local, tratate neoadjuvant**

**Scopul studiului.** Obiectivul studiului a fost evaluarea performanței diagnostice a secvențelor RM morfologice și funcționale în identificarea răspunsului complet (CR) al tumorilor rectale tratate neoadjuvant, cu prezentarea variabilității interobservaționale.

**Material și metodă.** Au fost incluși în studiu pacienți consecutivi cu adenocarcinoame rectale tratate cu nCRT, cu răspuns bun la examinarea RM, la endoscopie și/sau în rapoartele histopatologice ale pieselor de rezecție chirurgicală. Am exclus pacienții care nu au efectuat RM de restadializare după nCRT, decesele de cauză non-oncologică și pacienții care nu au fost urmăriți cel puțin 6 luni de la terminarea radioterapiei. Doi examinatori au interpretat independent examinările RM de stadializare și restadializare după nCRT, raportând stadiile T și N, prezența depozitelor tumorale perirectale (N1c), EMVI și CRM. Fiecărei tumori tratate i s-a atribuit un scor, de la 0 la 4 pe secvențele T2WI, DWI și T1C; gradul RM de regresie tumorală (rmTRG) a fost dat de scorul cel mai mare al secvențelor individuale și comparat cu gradul patologic de regresie tumorală (pTRG; scorul Ryan modificat). Cei doi examinatori au notat în fiecare caz prezența sau absența semnului „split scar sign” (SSS), caracterizat printr-un aspect structurat, stratificat al fibrozei la nivelul tumorii tratate, vizibil pe secvențele T2WI HR.

Rezultatele RM au fost considerate „adevărat pozitive” pentru identificarea răspunsului complet (CR) dacă acest tip de răspuns a fost confirmat histopatologic (yrmTRG1;pTRG0) și „adevărat negative” dacă și medicul radiolog și medicul anatomopatolog au identificat alt tip de răspuns decât cel complet (nCR, yrmTRG2;pTRG1 sau răspuns parțial/slab yrmTRG3,4,5; pTRG2,3).

Pentru pacienții neoperați gold-standardul a fost reprezentat de endoscopie, de un interval liber de recurență locală mai mare de 6 luni și/sau biopsie.

**Rezultate.** 40 pacienți au îndeplinit criteriile de includere în studiu și au fost examinați prin RM în perioada Martie 2017-Decembrie 2021.

28 de pacienți au fost operați (70%). Tumorile au fost localizate la rectul inferior în 45% din cazuri. Trei pacienți au avut tipul mucinos de adenocarcinom rectal. Doisprezece pacienți neoperați au fost urmăriți conform strategiei „watch-and-wait” minim 6 luni după terminarea radioterapiei, 50% fiind cu CR susținut.

Analizând modul de interpretare al fiecărui examinator și contribuția secvențelor la detecția CR, a reieșit faptul că în cazul Examinatorului 1, cele mai mari valori pentru Se, VPP, VPN, AUC și rata acurateții au fost atribuite secvenței T2WI (85,7%, 90,0%, 85,0%, 0,876 și 87,5%). Examinatorul 2 a identificat CR cu Se și VPN cele mai mari pe secvența de difuzie (95,2%, 92,9%). Interpretând combinația de secvențe Examinatorul 2 a detectat CR cu cele mai mari Sp, VPP, AUC și rate ale acurateții (79,0%, 82,6%, 0,847 și 85,0%). Examinatorul 1 a interpretat rmTRG de tip CR cu o rată a acurateții de 82,5%, în timp ce Examinatorul 2 a obținut o rată a acurateții de 85%.

Studiul a arătat că examinarea RM a permis identificarea pacienților cu răspuns complet: reducerea semnificativă a tumorii și conversia la fibroză, cu prezența semnului „split scar sign” (SSS+) și rmTRG1. Nu au existat adenopatii cu dimensiuni > 5 mm sau depozite tumorale în mezorect. Prezența semnului SSS a avut Sp și VPP crescute în identificarea CR, de 89,5% și 90% pentru Examinatorul 1 și, respectiv, de 73,7% și 79,2% pentru Examinatorul 2.

Nu a existat o îmbunătățire semnificativă statistic a acurateții diagnostice a CR adusă de secvențele cu contrast dinamic interpretate calitativ.

Nivelul global al concordanței între examinatori, pentru detecția CR prin RM, a variat între 0,781 și 0,132. Concordanța a fost substanțială pentru identificarea CR pe secvența T2WI, moderată pentru combinația de secvențe și minimă pe secvența DWI. Am obținut o concordanță interobservațională substanțială cand semnul SSS pozitiv a fost folosit ca indicator pentru răspuns complet, cu coeficient Kappa-Cohen de 0,774.

**Concluzii.** Rezultatele acestui studiu au arătat că Rezonanța Magnetică este o metodă utilă în detecția răspunsului complet al cancerului rectal avansat local după nCRT, folosind combinația de secvențe morfologice și funcționale. Ambii examinatori au identificat răspunsul complet cu specificitate mare prin utilizarea „split scar sign”, având un nivel substanțial de corelație interobservațională.

### **Studiul 3. Evaluarea prin Rezonanță Magnetică a răspunsului tumoral aproape complet la chimioradioterapia neoadjuvantă**

**Scopul studiului.** Scopul acestui studiu a fost evaluarea performanței diagnostice a examinării RM rectale în detecția răspunsului aproape complet (nCR) al adenocarcinoamelor rectale după nCRT, cu determinarea variabilității interobservaționale.

**Material și metodă.** S-a efectuat un studiu observațional, prospectiv, privind evaluarea prin RM a răspunsului tumoral la tratamentul neoadjuvant, pe un lot de 45

de pacienți cu răspuns tumoral bun. Criteriile de excludere au fost lipsa examinării RM de restadializare, decesul de cauză non-oncologică sau o perioadă mai mică de 6 luni de urmărire după terminarea radioterapiei. Pacienții neoperați au fost urmăriți prin tușeu rectal, endoscopie și RM.

Toate investigațiile au fost interpretate de către doi medici radiologi cu opt și respectiv nouă ani de experiență în examinarea RM a rectului, care au atribuit un scor pe secvențele RM individuale și pe combinația de secvențe.

Răspunsul tumoral aproape complet a fost definit RM ca regresie dimensională semnificativă a tumorii primare față de examinarea inițială, cu îngroșare parietală de tip predominant fibrotic, aspectele având scorul 1 sau 2 pe fiecare secvență individuală, cu absența semnelui „split scar sign” (SSS-). S-a constatat regresie dimensională evidentă a adenopatiilor, în unele cazuri cu dimensiuni  $\geq 5$  mm.

Interpretările RM au fost „adevărat pozitive” pentru nCR dacă acest tip de răspuns a fost confirmat (yrmTRG2; pTRG1), și respectiv „adevărat negative” dacă s-a identificat alt tip de răspuns (yrmTRG1; pTRG0 sau yrmTRG3,4,5; pTRG2,3) la examinarea gold standardul, aceasta fiind reprezentată de datele histopatologice ale pieselor de TME și de endoscopie.

**Rezultate.** Examinatorul 1 a obținut valorile cele mai mari ale Sp, VPP și ratei acurateții în diagnosticarea nCR atribuite secvenței T2WI (78,6%, 62,5% și, respectiv 80,0%), în timp ce pentru Examinatorul 2 secvența de difuzie a avut cele mai mari valori ale acestor parametri statistici (92,9%, 77,8% și 82,5%), însă cu Se scăzută.

Examinatorul 1 a interpretat rmTRG de tip nCR cu o rată a acurateții de 70,0%, în timp ce Examinatorul 2 a obținut o rată a acurateții de 80,0%. Astfel, performanța examinării RM a fost mai slabă pentru identificarea acestui tip de răspuns.

Secvențele cu contrast dinamic interpretate calitativ nu au îmbunătățit statistic acuratețea diagnostică a răspunsului tumoral aproape complet.

Nivelul global al concordanței între examinatori, pentru detecția răspunsului aproape complet prin RM, a variat între 0,514 și 0,360, cu variabilitate mai crescută față de cea raportată pentru răspunsul complet, concordanțele fiind moderate la interpretarea combinațiilor de secvențe și a rmTRG.

**Concluzii.** Rezultatele studiului de față au arătat performanța examinării RM în identificarea răspunsului tumoral aproape complet după nCRT, cu o arie de sub curbă ROC variind între 0,690 și 0,762, având o concordanță interobservațională moderată, cu un coeficient Kappa-Cohen de 0,514. Ambii examinatori au identificat nCR cu o specificitate bună. Secvența DWI și combinația de secvențe T2WI+DWI au avut performanțe diagnostice egale sau inferioare secvenței T2WI, acuratețea RM fiind mai mică față de cea obținută pentru detecția răspunsului tumoral complet.



## **Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

Grație progreselor înregistrate în ultimele decenii, examinarea RM este în prezent recunoscută ca fiind metoda imagistică optimă pentru stadializare și restadializare a neoplaziilor rectale după terapia neoadjuvantă. Alături de examenul clinic și endoscopie, examinarea RM permite selecția pacienților cu răspuns bun la tratament și urmărirea lor în cadrul programului "watch-and-wait".

La nivel național, contribuția științifică adusă de lucrarea actuală constă în prezentarea și analiza performanței examinării RM în caracterizarea tumorilor rectale după tratamentul neoadjuvant, având ca standard de referință rapoartele histopatologice, justificată de lipsa unor astfel de studii în România.

Datele concrete prezentate reprezintă evidențe despre rolul RM în evaluarea cancerului de rect preterapeutic și după terapia neoadjuvantă, efectuată pe loturi de pacienți consecutivi, în cadrul unor studii prospective. Deși includ un număr relativ redus de pacienți, analizele realizate vor putea fi extinse în viitor la loturi mai mari de subiecți, pentru confirmarea datelor obținute.

În practica medicală din România, rezultatele prezentate – în concordanță cu datele raportate de studiile internaționale – au aplicabilitate clinică, putând justifica introducerea examinării RM în protocoalele standardizate pentru evaluarea pacienților cu cancer de rect. După chimioradioterapia neoadjuvantă, această metodă imagistică permite selecția cu acuratețe crescută a pacienților cu răspuns tumoral bun, în vederea unui tratament personalizat, cu posibilitatea prezervării rectului și creșterii funcționalității.

La nivel internațional, valoarea științifică adusă de lucrarea actuală constă în prezentarea acurateții diagnostice și a concordanței interobservaționale a examinării RM în evaluarea răspunsului tumoral la terapia neoadjuvantă. Pentru evaluarea post-terapeutică a pacienților, am propus folosirea unui sistem de scorizare pe secvențele RM și a semnul morfologic "split scar sign", în aprecierea gradului de regresie tumorală. Rezultatele obținute în cadrul studiilor efectuate au arătat performanța diagnostică bună a examinării RM în restadializarea cancerului de rect după tratamentul neoadjuvant, în identificarea răspunsului complet și aproape complet, cu un nivel substanțial și respectiv moderat de corelație interobservațională.

Creșterea experienței în utilizarea RM rectal, îmbunătățirea sistemelor de raportare și a protocoalelor de examinare imagistică vor putea crește pe viitor performanțele diagnostice ale acestei metode și concordanța între examinatori.

---

SUMMARY OF THE PhD THESIS

# Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Rectal Tumors

PhD Student **Anca-Raluca Ionescu (Popița)**

---

PhD Scientific Coordinator **Prof. dr. Radu Badea**

---

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	15
<b>1. General considerations</b>	17
1.1. Epidemiology	17
1.2. Risk factors	19
<b>2. Staging and classification</b>	21
<b>3. Anatomical landmarks</b>	25
<b>4. Diagnostic methods</b>	27
4.1. Digital rectal examination	27
4.2. Lower digestive endoscopy with biopsy	27
4.3. Pathological biopsy diagnosis	27
4.4. Imaging methods	28
4.4.1. Transrectal ultrasound (TRUS)	28
4.4.2. Computed Tomography (CT)	29
4.4.3. CT colonography	29
4.4.4. Magnetic Resonance Imaging (MRI)	29
4.4.4.1. MRI sequences and anatomy	29
4.4.4.2. Initial, pretherapeutic MR staging	30
4.4.4.3. Post-therapeutic MR staging	31
4.4.5. Positron Emission Tomography	32
4.4.5.1. PET-CT	32
4.4.5.2. PET-MR	33
4.5. Pathological diagnosis of the surgical resection specimen	33
<b>5. Treatment options</b>	35
5.1. Locally advanced rectal cancer treatment	35
5.1.1. Radiotherapy and surgery as complementary methods	37
5.1.2. Evaluation of response to neoadjuvant treatment	38
5.1.2.1. Complete and near complete response and "watch-and-wait" strategy	38
5.1.2.2. Partial/weak response to neoadjuvant treatment	39
5.2. Treatment of metastatic rectal cancer	39
5.3. Treatment of local recurrence	40

<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	<b>41</b>
<b>1. Work hypothesis/objectives</b>	<b>43</b>
<b>2. General methodology</b>	<b>45</b>
<b>3. Study 1. Preoperative MRI restaging after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer</b>	<b>49</b>
3.1. Introduction	49
3.2. Work hypothesis	50
3.3. Material and method	50
3.4. Results	55
3.5. Discussion	66
3.6. Conclusions	69
<b>4. Study 2. MRI evaluation of complete response after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer</b>	<b>71</b>
4.1. Introduction	71
4.2. Work hypothesis	72
4.3. Material and method	72
4.4. Results	78
4.5. Discussion	86
4.6. Conclusions	90
<b>5. Study 3. MRI evaluation of near complete response after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer</b>	<b>91</b>
5.1. Introduction	91
5.2. Work hypothesis	92
5.3. Material and method	92
5.4. Results	95
5.5. Discussion	106
5.6. Conclusions	108
<b>6. General conclusions</b>	<b>109</b>
<b>7. Originality and innovative contribution</b>	<b>111</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>113</b>

**Key words:** rectal cancer, Magnetic Resonance Imaging, MR staging, locally advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, complete response, near complete response, interobserver agreement.

## **Introduction**

Rectal cancer is the third in frequency in both women and men, together with colon neoplasia, representing the second cause of oncological mortality worldwide. The data between 2008-2013 from Cancer Report in North-Western region of Romania, show rectal cancer as the fifth most common newly diagnosed neoplasm in men and in eighth place in terms of frequency among women, with the increase in the annual incidence rate of rectal and rectosigmoid cancer.

The diagnosis of this neoplasia is made on the basis of clinical examination and histopathological confirmation by lower digestive endoscopy with biopsy.

The MR examination allows the assessment of T and N stages, of the circumferential resection margin (CRM), of extramural vascular invasion (EMVI) and tumoral deposits (N1c), precisely, the essential prognostic factors, based on which patients are divided into risk groups.

The technical advances obtained in Magnetic Resonance Imaging (MRI) allowed the improvement of the local evaluation of the rectal neoplasm initially and after neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT), using morphological (high-resolution T2 weighted sequences; T2WI HR) and functional sequences (diffusion DWI and dynamic contrast-enhanced DCE;T1C).

Initial MR staging divides patients into risk groups. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision (TME), 6-10 weeks after the end of radiotherapy, is currently the standard treatment for intermediate or high risk rectal tumors. Although not yet standard practice, after 2010, more and more studies by rectal cancer experts are in favor of personalized treatment for patients with a complete response to nCRT. The eligible patients are included in the "watch-and-wait" program on the basis of 3 complementary methods: digital rectal examination, endoscopy and rectal MRI, all together having a 98% accuracy rate in identifying the complete response (CR). The current trend is to include also patients with near complete response (nCR) on MRI and endoscopy, studies showing that longer waiting intervals can increase the tumor response rate.

To promote global standardization for rectal cancer imaging, the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) and other national radiological societies proposed structured report templates for improving the TNM MRI assessment and consensus recommendations such as MRI restaging after nCRT is optimal approximately 8 weeks after the end of radiotherapy.

The general aim of this thesis was to evaluate the diagnostic accuracy of MRI in restaging locally advanced rectal cancers after nCRT, highlighting the post-therapeutic tumor response. The research included three prospective observational studies, in which data from patients with histopathologically diagnosed rectal cancer, who undergo rectal MRI at the Oncological Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, during March 2017-December 2021, were analyzed.

The objectives of the three studies were the correlation of the data obtained from MR examinations with the postoperative histopathological results or the findings from lower digestive endoscopy, in patients who did not undergo surgery. We identified subjects with good response and those with partial/poor response to neoadjuvant therapy, based on MRI findings. The novelty of the studies consists in the presentation of concrete data regarding restaging rectal cancer after nCRT for the North-West region of Romania, within prospective analyses, with clinical applicability.

## Personal contribution

### Study 1. Preoperative MRI restaging after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer

**Objective.** This study aimed to evaluate the performance of preoperative MR examination in patients with locally advanced rectal tumors after nCRT.

**Material and method.** We analyzed the data from patients with biopsy-confirmed rectal adenocarcinomas, treated neoadjuvantly with chemoradiotherapy, who then had surgery, in an observational, prospective study. All patients underwent rectal MRI initially and at follow-up, between March 2017 and December 2021.

The imaging investigations were performed with a 1.5T MR machine, the examination protocol being identical for all patients included in the study. The interpretation of MR exams consisted of a standardized report of restaging after nCRT from one Reader, and the reference standard was represented by the histopathological analysis of the total mesorectal resection specimen.

**Results.** A total number of 80 patients, aged between 25 and 80, met the criteria for inclusion and were examined by MR during the previously mentioned period. Lower rectal tumors were present in 28.7% of cases. Among these, in four patients was reported the persistence of anal sphincter invasion after nCRT, obtaining an MRI accuracy in the diagnosis of sphincter invasion of 91.3%, with a NPV of 100% in its exclusion. For T restaging (y<sub>m</sub>rT) the statistical analysis showed accurate staging in 60.0% of cases, overstaging being more frequent than understaging. MRI accuracy was 81.3% for detecting N stage (y<sub>m</sub>rN), understaging being more frequent. All restaging MRI parameters were statistically significantly correlated with those from histopathological evaluation, except for EMVI; Spearman correlation coefficients showed a strong correlation for yT stage, CRM and tumor regression grade (TRG). Of all operated patients, MRI had the highest accuracy for identifying complete response and correctly identified patients with good response to nCRT with a Se of 88.0%, Sp of 81.8%, NPV of 93.7%, VPP 68.7%, AUC 0.849 and an accuracy rate of 83.75%.

**Conclusions.** The results of the study showed that MRI has a good accuracy in restaging rectal tumors after nCRT, having good correlation with histology in the assessment of T, N stages, CRM and in the detection of tumor deposits. The increased accuracy and NPV of the method allow the exclusion of anal sphincter invasion after nCRT. MRI allows the assessment of the degree of tumor regression and the differentiation of patients with a good response from the partial/weak response, with the highest accuracy for identifying complete response.

## **Study 2. MRI evaluation of complete response after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer**

**Objective.** The objective of the study was to evaluate the diagnostic performance of morphological and functional MR sequences in the identification of complete response (CR) of neoadjuvant treated rectal tumors, with the presentation of interobservational variability.

**Material and method.** Consecutive patients with rectal adenocarcinomas treated with nCRT, with a good response reported at MRI, endoscopy and/or histopathological reports from surgery, were included in the study. We excluded patients who did not have a restaging MRI after nCRT, deaths from non-oncological causes, or patients who were not followed up for at least 6 months after the end of radiotherapy. Two Readers independently interpreted staging and restaging MR exams after nCRT, reporting T and N stages, presence of perirectal tumor deposits (N1c), EMVI and CRM. Each treated tumor was assigned a score from 0 to 4 on T2WI, DWI and T1C sequences; MR tumor regression (mrTRG) was given by the highest score of the individual sequences and compared with the pathologic tumor regression grade (pTRG; Ryan modified score). The two Readers noted in each case the presence or absence of the "split scar sign" (SSS), characterized by a structured, layered appearance of fibrosis at the level of the treated tumor, visible on T2WI HR sequences. MR results were considered "true positive" for the identification of complete response (CR) if this type of response was histopathologically confirmed (ymrTRG1;pTRG0) and "true negative" if both the radiologist and the pathologist identified other type of response (nCR, ymrTRG2;pTRG1 or partial/weak response ymrTRG3,4,5; pTRG2,3).

For patients who did not have surgery, the gold standard was represented by endoscopy, a local recurrence-free interval of more than 6 months and/or biopsy.

**Results.** 40 patients met the criteria for inclusion in the study and were examined by MRI between March 2017 and December 2021.

28 patients (70%) underwent surgery. Tumors were located in the lower rectum in 45% of cases. Three patients had the mucinous type of rectal adenocarcinoma. Twelve non-operated patients were followed according to the "watch-and-wait" strategy at least 6 months after the end of radiotherapy, half of them having a sustained CR.

Analyzing the way of interpretation of each Reader and the contribution of the sequences to the detection of CR, it emerged that in the case of Reader 1, the highest values for Se, VPP, VPN, AUC and accuracy rate were attributed to the T2WI sequence (85.7%, 90.0%, 85.0%, 0.876 and 87.5%). Reader 2 identified CR with the highest Se and NPV on DWI (95.2%, 92.9%). Interpreting the combination of sequences Reader 2 detected the CR with the highest Sp, VPP, AUC and accuracy rates (79.0%, 82.6%, 0.847 and 85.0%). Reader 1 interpreted CR-type mrTRG with an accuracy rate of 82.5%, while Reader 2 achieved an accuracy rate of 85%.

The study showed that MRI allowed the identification of patients with CR: significant tumor reduction and conversion to fibrosis, with the presence of the "split scar sign" (SSS+) and rmTRG1. There were no adenopathies > 5 mm in size or tumor deposits in the mesorectum. The presence of the SSS sign had increased Sp and VPP in CR identification of 89.5% and 90% for Reader 1 and 73.7% and 79.2% for Reader 2, respectively.

There was no statistically significant improvement in the diagnostic accuracy of CR by adding qualitatively interpreted dynamic contrast sequences.

The global level of interobserver agreement for the detection of CR varied between 0.781 and 0.132. The agreement was substantial for CR identification on T2WI sequence, moderate for sequence combination and minimal on DWI sequence. We obtained substantial interobserver agreement when a positive SSS sign was used as an indicator for complete response, with a Kappa-Cohen coefficient of 0.774.

**Conclusions.** The results of this study showed that MRI is a useful method in the detection of complete response of locally advanced rectal cancer after nCRT, using the combination of morphological and functional sequences. Both Readers identified complete response with high specificity using the split scar sign, with a substantial level of interobserver agreement.

### **Study 3. MRI evaluation of near complete response after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer**

**Objective.** The aim of this study was to evaluate the diagnostic performance of rectal MRI in the detection of near complete response (nCR) of adenocarcinomas after nCRT, presenting the interobserver variability.

**Material and method.** This was a prospective, observational study regarding the MRI assessment, on a group of 45 patients with good tumor response to chemoradiotherapy. Exclusion criteria referred to lack of restaging MRI, death from non-oncological causes or a follow-up period of less than 6 months after the end of radiotherapy. Patients who did not undergo surgery were followed by digital rectal examination, endoscopy and MRI. All investigations were interpreted by two radiologists with eight and nine years experience in rectal MRI, who assigned a score on each individual and on combination of MR sequences.



Near complete response was defined on MRI as significant dimensional regression of the primary rectal tumor compared to the initial examination, with predominantly fibrotic parietal thickening, aspects scored 1 or 2 on each individual sequence, with the absence of the „split scar sign” (SSS-). Obvious dimensional regression of the adenopathies was found, in some cases still measuring  $\geq 5$  mm.

MR interpretations were “true positive” for nCR if this type of response was confirmed (ymrTRG2;pTRG1) and, respectively “true negative” for nCR, if another type of response (ymrTRG1; pTRG0 or ymrTRG3,4,5; pTRG2,3) was identified by the histopathological data of TME or by endoscopy.

**Results.** Reader 1 obtained the highest values of Sp, VPP and accuracy rate in the diagnosis of nCR attributed to the T2WI sequence (78.6%, 62.5% and 80.0%), while for Reader 2, these statistical parameters were higher on diffusion (92.9%, 77.8% and 82.5%), although the Se was low for this sequence.

Reader 1 interpreted nCR-type mrTRG with an accuracy rate of 70.0%, while Reader 2 achieved an accuracy rate of 80.0%. Thus, the MRI diagnostic performance was poorer for identifying this type of response.

Qualitatively interpreted dynamic contrast sequences did not statistically improve the diagnostic accuracy of near complete response.

The overall level of interreader agreement, for the detection of nCR on MRI, varied between 0.514 and 0.360, with greater variability compared to that reported for complete response, concordance being moderate when interpreting sequence combinations and mrTRG.

**Conclusions.** The results of the present study highlight the MR performance in identifying near complete tumor response after neoadjuvant treatment, with an area under the ROC curve varying between 0.690 and 0.762, having a moderate interobserver agreement, with a Kappa-Cohen coefficient of 0.514. Both Readers identified nCR with good specificity. The DWI and the combination of T2WI+DWI sequences had diagnostic performance equal to or inferior to the T2WI sequence, the MR accuracy being lower than that obtained for detection of complete response.

## Originality and innovative contribution

Magnetic Resonance Imaging is currently recognized as the optimal imaging method at baseline and for reassessment of rectal neoplasias local staging after neoadjuvant therapy, due to the progress registered in the last decades. The combination of digital rectal examination, endoscopy and MRI allows the selection of patients with a good response to treatment and their follow-up within the “watch-and-wait” program.

The scientific contribution brought by the current work at the national level consists in the presentation and analysis of the MRI performance in characterizing rectal tumors after neoadjuvant treatment, with histopathological reports as the reference standard, justified by the lack of such studies in Romania.

Concrete data on the role of pretherapeutic and posttherapeutic rectal MRI are presented, representing evidence-based, prospective studies, on consecutive patient groups. Although they include a relatively small number of patients, the analyzes conducted may be extended to larger groups of subjects in the future, for strengthening the data obtained.

For the medical practice in Romania, the presented results – in accordance with the data reported by other international authors – have clinical applicability, being able to justify the introduction of MRI in the standardized protocols for the evaluation of patients with rectal cancer. This imaging method allows the selection with increased accuracy of patients with a good tumor response to nCRT, valuable for choosing a personalized treatment, with the possibility of rectal preservation, thus increasing functionality.

The scientific contribution of this thesis at the international level, is to present the diagnostic accuracy and the interobserver variability of the MR examination in the evaluation of tumor response to nCRT. For the post-therapeutic evaluation of patients, we proposed the use of a scoring system on MR sequences, along with the morphological "split-scar-sign" in assessing the degree of tumor regression. The results obtained in the conducted studies showed the good diagnostic performance of MRI in identifying complete and near complete response to nCRT, with substantial and respectively moderate level of interobserver agreement.

Increasing experience in rectal MRI with improved reporting systems and imaging examination protocols may increase the diagnostic performance of this method and the inter-reader concordance in the future.