



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Treffsikkerhet ved MR-staging av rektumcancer i Nordlandssykehuset

En retrospektiv kvalitetssikringsstudie

John-Kristian Karlsen

Masteroppgave i profesjonsstudiet i Medisin, MED-3950, Mai 2021

Veileder: Hans Kristian Bø

Innhold

1	Innledning.....	1
1.1	Relevant anatomi.....	1
1.2	Utvikling av rektumcancer.....	2
1.3	Staging av rektumcancer	2
1.3.1	T-stadium.....	2
1.3.2	N-stadium.....	3
1.3.3	M-stadium	3
1.3.4	Nomenklatur	3
1.4	Utredning.....	3
1.5	Behandling.....	4
1.6	Preoperativ MR-staging ved rektumcancer	4
1.6.1	T-stadium.....	5
1.6.2	N-stadium.....	7
1.6.3	Avstand til den mesorektale fascien	9
	Ekstramural veneinnvekst.....	10
1.7	Restaging ved rektumcancer	10
1.8	Formål med oppgaven.....	13
2	Materiale og metode.....	14
2.1	Studiedesign	14
2.2	Innsamling av data.....	14
2.2.1	Skjema radiologi	14
2.2.2	Skjema patologi.....	14
2.3	Tolkning av data.....	15
2.3.1	T-stadium.....	15
2.3.2	N-stadium og antall maligne lymfeknuter	15

2.3.3	Avstand til MRF og predikert positiv CRM	16
2.3.4	EMVI	16
2.4	Statistikk og analyse	16
2.5	Formelle godkjenninger.....	17
3	Resultater	18
3.1	Studiepopulasjon	18
3.2	T-stadium.....	18
3.2.1	Primær kirurgi	18
3.2.2	Neoadjuvant behandling.....	19
3.3	Lymfeknuter.....	19
3.3.1	Antall lymfeknuter.....	19
3.4	Avstand til MRF/CRM	20
3.4.1	Korteste avstand mellom tumor og MRF/CRM.....	20
3.4.2	Differanse i avstand.....	20
3.4.3	Involvert CRM og R0.....	21
3.5	EMVI.....	21
4	Diskusjon	22
4.1.1	T-stadium.....	22
4.1.2	N-stadium	23
4.1.3	Avstand til MRF	24
4.1.4	EMVI	25
4.1.5	Svakheter.....	26
5	Konklusjon	28
6	Referanser	29
	Tabeller.....	33
	Figurer	35

Sammendrag av kunnskapsevaluering.....	1
--	---

Tabelliste

Tabell 1 – Krysstabell, T-stadium ved primær kirurgi	33
Tabell 2 – Krysstabell, T-stadium etter neoadjuvant behandling	33
Tabell 3 – Frekvenstabell, N-stadium.....	33
Tabell 4 – Krysstabell, lymfeknutemetastase	34
Tabell 5 - Frekvenstabell, differanse i antall maligne lymfeknuter mellom patologi og MR...	34
Tabell 6 - Frekvenstabell, minste avstand mellom tumor og MRF/CRM.....	34

Figurliste

Figur 1 - Spredningsplott, antall maligne lymfeknuter	35
--	----

1 Innledning

I Norge, og industriland generelt, er insidensen for kolorektal kreft den nest høyeste, bak prostatakreft for menn og bak brystkreft for kvinner. Av disse ligger nesten en fjerdedel i endetarm/rectosigmoid overgang (1, 2). I perioden 2014-2018 ble det i Norge registrert gjennomsnittlig 817 nye tilfeller hos menn, og 550 nye tilfeller hos kvinner, med en median alder ved diagnose på 71 år. Av disse ble henholdsvis 47 og 29 tilfeller i gjennomsnitt registrert i Nordland (2).

1.1 Relevant anatomi

Rektum utgjør den mest distale del av tykktarmen, og er sammen med analkanalen den mest distale delen av fordøyelseskanalen. Det finnes flere definisjoner for hva som markerer overgangen mellom colon sigmoideum og rektum: Anatomisk defineres overgangen der taenia coli sprer seg ut langs overflaten på tarmveggen. Dette skjer gradvis, og er vanskelig å kunne skille i en praktisk setting (3). For betegnelsen rektumcancer anbefaler norske retningslinjer anvendelse når distale begrensning til tumor er ≤ 15 cm, målt fra ytre analåpning med stivt rektoskop (4). Skillet mellom rektum og analkanalen defineres anatomisk ved linea dentata. Kirurgisk defineres overgangen ved puborektalisslyngen, sammen med øvre del av indre og ytre lukkemuskel. Rektum deles inn i tre forskjellige segmenter, hvor skillet er gitt ut fra avstand til ytre analåpning: Nedre, midtre og øvre rektum defineres ut fra avstander på henholdsvis < 6 cm, 7-11 cm, og 12-15 cm. Peritoneums nedre begrensning slutter i nivå med rektum, ved den peritoneale omslagsfolden. Dette betyr at øvre rektum og deler av midtre rektum dekkes av peritoneum anteriort, og øvre rektum dekkes også lateralt. Nedre rektum og hele lengden posterior er ekstraperitoneal. Rundt rektum finner man mesorektum. Dette er et lag som hovedsakelig består av fettvev, med lymfeknuter og kar. Rundt fettvevet ligger en bindevevshinne som kalles den mesorektale fascien (MRF). Mesorektum har varierende tykkelse, som videre medfører varierende avstander mellom tarmvegg og MRF. Anteriort er mesorektum tynnere enn lateralt og posterior, og tykkelsen langs hele omkretsen avtar skarpt inferiort, før den er så godt som borte i nivå med nedre rektum (3, 5).

1.2 Utvikling av rektumcancer

95-97% av all rektumcancer er adenokarsinomer (6). Kolorektal mucosa består av tre hovedelementer: sylinderepitel, lamina propria og muscularis mucosae. På overflaten av mucosa finner vi for det meste enterocytter og gobletceller; i de kolorektale kryptene finner vi i tillegg udifferensierte stamceller, spesialiserte endokrine celler og Paneth celler. Stamcellene ligger her i nedre 3/4 av kryptene, og vil normalt differensiere her før de migrerer mot overflaten. Hele prosessen tar normalt 4-6 dager. Feil i disse cellenes replikasjon og differensiering tenkes å være årsaken til utvikling av adenomatøse polypper (avgrensede klumper med dysplastisk epitel), primært ved at DNA-syntesen fortsetter i løpet av migrasjonsfasen. I de fleste tilfeller vil disse adenomatøse polyppene holde seg benigne og asymptomatiske, men noen vil kunne utvikle seg til å bli maligne. Denne prosessen kalles for adenom-karsinom-sekvens-teorien, og det tenkes at de fleste kolorektale karsinomer utvikles gjennom en slik malign forandring i disse polyppene (7).

1.3 Staging av rektumcancer

Staging av rektumcancer gjøres i henhold til TNM 8 (4, 8). Før oppdatering av nasjonalt handlingsprogram desember 2020 ble TNM 7 brukt (9). Det er ikke gjort noen forandringer for staging av T og N.

1.3.1 T-stadium

T-stadium beskriver primærtumor, og i hvilken grad den invaderer rektumveggen. Tis er definert som tumor in situ, og involverer mucosa, uten å vokse gjennom muscularis mucosae. T1 viser til vekst gjennom mucosa og inn i submucosa, men ikke videre. T2 viser vekst inn i muscularis propria. T3 gjelder ved ekstramural innvekst, tumor går gjennom muscularis propria og ut i perirektalt fettvev (8). TNM for kolorektal kreft inkluderer ingen subklassifisering av T3 tumor, men grad av gjennomvekst har vist seg å gi variasjon i prognose (10). Det anbefales derfor at man i praksis subklassifiserer T3-tumores med utgangspunkt i ekstramural tumordybde, T3a, b, c, d (T3a = < 1 mm; T3b = 1-5 mm; T3c = 5-15 mm; T3d = > 15 mm) (4). T4 viser til invasjon av visceral peritoneum (T4a) eller omkringliggende organer, som vagina, prostata, eller urinblære (T4b) (8).

1.3.2 N-stadium

N-stadium betegner, med unntak av N1c, spredning til lokoregionale lymfeknuter. N1 er definert som spredning til 1-3 regionale lymfeknuter (N1a = metastase til 1 regional lymfeknute; N1b = metastase til 2-3 regionale lymfeknuter), N2 er metastase til 4 eller flere regionale lymfeknuter (N2a = metastase til 4-6 regionale lymfeknuter; N2b = metastase til 7 eller flere regionale lymfeknuter). N1c gjelder spesifikt ved funn av tumorknuter (satelitter) (8).

1.3.3 M-stadium

M1 er definert som fjernmetastase. M1a gjelder for metastase til ett organ (ikke inkludert metastase til peritoneum). I TNM 7 gjelder M1b for metastase til mer enn ett organ, eller til peritoneum. Fra TNM 8 gjelder M1b for metastase til mer enn ett organ, og M1c for metastase til peritoneum, med eller uten metastase til andre organer (8).

1.3.4 Nomenklatur

Staging basert på klinisk og radiologisk undersøkelse kalles klinisk TNM og anføres med en liten «c» foran bokstaven, altså cT, cN og cM. Ved ren MR-staging anføres mr (mrT, mrN og mrM). Hvis staging er basert på patologisk undersøkelse bruker man på samme måte en liten p (pT, pN og pM). Hvis det er restaging etter neoadjuvant behandling bruker man en liten y (yT, yN, yM). Bokstavene kan også kombineres, f.eks. ypT, som da vil være patologisk staging etter neoadjuvant behandling (8).

1.4 Utredning

Det er indikasjon for utredning ved begrunnet mistanke om kreft i tykk- og endetarm. Begrunnet mistanke defineres ved pasient over 40 år med et eller flere av følgende symptomer eller funn: uavklart blødning fra tarm, funn av tumor eller polypp ved ano-/rektoskopi, eller endring av et ellers stabilt avføringsmønster i over fire uker (9). Ved mistanke skal det sendes henvisning merket «pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft». Primærdiagnostikk vil så gjøres. Ved kreft i endetarmen stilles som regel diagnosen ved rektoskopi med biopsi. Herunder vil man prøve å få et estimat av svulstens nedre begrensning i forhold til ytre analåpning, samt radiær utstrekning av svulsten, dens lengde,

og om den er fiksert eller ikke. Etter diagnose vil behandlingsstrategi legges på bakgrunn av den preoperative utredningen. Dette gjøres ved hjelp av endorektal ultralyd og/eller MR bekken. MR er generelt mest tilgjengelig og vil derfor som oftest være førstevalg. MR er god til å se på utbredelse av de mer avanserte stadiene T2-T4, men kan ikke sikkert differensiere mellom stadium T1 og T2. For disse ansees endorektal ultralyd som mest nøyaktig. I begge tilfeller er målet å identifisere den lokoregionale spredningen av kreft. CT thorax, abdomen og bekken brukes for å identifisere fjernmetastaser (9). Man får da en klinisk beskrivelse av kreften og en tentativ staging, som vil brukes som utgangspunkt til valg av behandling, samt legge grunnlaget for disseksjonsplanet som brukes ved kirurgi.

1.5 Behandling

I Norge skal alle pasienter som er diagnostisert med rektumcancer i utgangspunktet vurderes med tanke på kirurgi med radikal eller palliativ hensikt. Den anbefalte kirurgiske teknikken ved rektumcancer er total mesorektal eksisjon (TME). Dette innebærer en fjerning av primærtumor sammen med dens lymfatiske spredningsvei, med disseksjon langs MRF. Hvis tumor vokser ut over MRF, vil reseksjon utvides til affiserte organer så langt dette er teknisk mulig og medisinsk forsvarlig. Målet er her å få en makroskopisk og mikroskopisk fri reseksjonskant (R0-reseksjon; R1- og R2-reseksjon refererer henholdsvis til mikroskopisk og makroskopisk affeksjon av reseksjonskanten). Primært resektabel endetarmskreft gjelder for T2-3N0-2. Bruk av neoadjuvant stråleterapi i forkant av reseksjon anbefales primært ut fra tumor/satelittumor sin avstand til MRF på MR (≤ 2 mm) eller sikker malign lymfeknute sin avstand til MRF på MR (≤ 1 mm) (9).

1.6 Preoperativ MR-staging ved rektumcancer

Den preoperative MR-undersøkelsen har som formål å gi behandleren den informasjonen som er nødvendig for å bestemme behandling. Nasjonale retningslinjer anbefaler her en strukturert radiologisk rapport for en fullstendig vurdering. Herunder anbefales det blant annet at en MR-beskrivelse bør inneholde:

- Tumors lokalisasjon: inkluderer tumors lengde målt i tarmens lengderetning, avstand fra puborektalissyngen til tumors nedre begrensning, avstand fra analåpningen til

tumors nedre begrensning, tumors sirkumferensielle utbredelse, og beliggenhet i forhold til den peritoneale omslagsfolden.

- Tentativ TNM-klassifisering.
- Avstander og klokkeslett mellom tumor og lymfeknuter i forhold til MRF.
- Om det foreligger ekstramural veneinnvekst.

1.6.1 T-stadium

Grad av gjennomvekst er en uavhengig prognostisk faktor. I form av T-stadium er T1-T2 assosiert med god prognose, mens T4 er assosiert med dårlig prognose. T3 er prognostisk sett en svært heterogen gruppe, med store forskjeller i overlevelse, hvor en T3 med god prognose vil være sammenlignbar med en T2, mens en T3 med dårlig prognose vil ligne på en tumor med T4-stadium (10). Som nevnt tidligere vil en avgjørende faktor her være den ekstramurale dybden, og derfor anbefales en subklassifisering av T3 basert på dette (T3a til T3d) (4). Studier som har sett på prognose i relasjon til utstrekning har særlig funnet forskjell ved ekstramural dybde på under/over 5 mm, og følgende har mange satt et skille mellom god og dårlig prognose ved T3b og under, og T3c og over (10). Av norske retningslinjer er ikke T3-stadium i seg selv avgjørende for om man gir neoadjuvant behandling, men det spesifiseres at dette kan vurderes ved ekstramural dybde tilsvarende T3c og T3d, uavhengig av andre faktorer (4). Tumor sin relasjon til MRF er videre viktig, og gode marginer i resektatet gir signifikant bedre prognose (11). Avstand til MRF skal oppføres som eget mål, og har ikke noen direkte innvirkning på bestemmelse av T-stadium, men en nøyaktig vurdering av primærtumor er viktig for å kunne si noe om dette forholdet (4).

Bestemmelse av tentativt T-stadium baseres på at de forskjellige lagene i tarmveggen, mesorektum, og MRF gir forskjellig signalintensitet på MR. Normalt har man på T2-vektede sekvenser en hyperintens submucosa, hypointens muscularis propria og hyperintens perirektalt fettvev. MRF ligger rundt fettvevet som en tynn hypointens stripe. Tumorvev har en intermediær til høy signalintensitet, og vil vurderes opp mot øvrige strukturer (12).

Meta-analysen til Al-Sukhni et al. konkluderte med generelt god treffsikkerhet for vurdering av T-stadium ved MR, med sensitivitet på 87% og spesifisitet på 75% (13). Her ble vel og merke T3/T4 definert som positiv test, og T1/T2 som negativ test, og forteller lite om

forskjeller mellom forskjellige stadium. Zhang et al. så i sin analyse på hvert enkelt stadium og spesifikke endepunkter i form av gjennomvekst (14). For T-stadium ble høyeste sensitivitet funnet for T3, og høyeste spesifisitet for T1 og T4. I form av endepunkter var høyeste sensitivitet og laveste spesifisitet funnet for vurdering av vekst inn i muscularis propria, på 97% og 58%, med positive likelihood ratio (PLR) og negative likelihood ratio (NLR) på 2,74 og 0,08. For vekst gjennom muscularis propria og ut i perirektalt fettvev var sensitivitet og spesifisitet på 85% og 72%, med PLR og NLR på 2,83 og 0,20. For vekst inn i andre organer var sensitivitet og spesifisitet på 71% og 97%, med PLR og NLR på 10,43 og 0,40.

For vurdering av vekst inn i muscularis propria, altså å skille mellom T1 og T2, ser man som tidligere nevnt at MR ikke sikkert klarer å differensiere mellom disse to. Sensitiviteten er høy med lav NLR, altså er det sjeldent en T2 understages som T1, men med lav spesifisitet og PLR får man en indikasjon på at det ikke er uvanlig at T1 overstages som T2 (14). For å vurdere om det foreligger gjennomvekst til muscularis propria vil man se etter et lag av submucosa som skiller tumorkanten og muskellaget fra hverandre. Ved en overfladisk T1 vil dette være mulig, men utfordringen ligger i at man ser at dette synlige skillet forsvinner ved dypere vekst, uten at det nødvendigvis er gjennomvekst til muscularis propria. Som følge klarer man ikke sikkert å se forskjell på en dypere T1- og tidlig T2-tumor (15).

For vurdering av vekst gjennom muscularis propria, altså å skille mellom T2 og T3, ser man etter tumorsignal som går gjennom muskellaget og ut i det perirektale fettvevet. Også her foreligger en tendens til overstaging, som vist med en lavere spesifisitet og PLR (14). Overstagingen av T2 som T3 er oftest et resultat av desmoplastisk reaksjon, en benign inflammasjon og fibrose som ofte ses ved endetarmskreft. Dette kan strekke seg ut i det perirektale fettvevet, og vil på MR være vanskelig å skille fra reel tumorinfiltrasjon. (15, 16).

Subklassifisering av T3/vurdering av ekstramural tumordybde kan estimeres med god nøyaktighet på MR. Herunder sammenlignet MERCURY study group dybdemål ved MR og patologisk resektat, og fant en gjennomsnittlig forskjell på under 0,5 mm (17). Vel og merke er over- og underestimering ikke er uvanlig, og det er krevende å få nøyaktige mål, blant annet fordi billedtakingsplanet må stå helt vinkelrett på tarmveggen. Herunder var det for opp mot 12% av pasientene i studien en forskjell på 5 mm eller mer mellom MR og patologi.

I Cho et al. subklassifiserte to erfarne radiologer T3 hos 146 pasienter retrospektivt, og vurderte korrekt hos 78% av pasientene for vurdering av ekstramural dybde på over eller under 5 mm (18).

Vurdering av T4 baserer seg på om man ser tumorsignal som strekker seg ut til peritoneum eller andre nærliggende organer (15). Her vil forskjellige vurderinger gjøres basert på hvor man finner seg i rektum: For øvre og midtre rektumcancer vil vekst i anterior retning kreve en vurdering av peritoneum, livmor og blære. Vekst lateralt og posteriort krever en vurdering av henholdsvis bekkenvegg og sacrum. For lav rektumcancer vil vurderingen være utfordrende som følge av lite perirektalt fett og dermed korte avstander ut fra tarmveggen. Relevante strukturer for vurdering av innvekst vil her være m. levator ani, prostata, vagina, vesiculae seminales, sacrum og coccyx (12). Zhang et al. viste en generelt god spesifisitet for vekst inn i nærliggende organer, men laveste sensitivitet og NLR av samtlige endepunkter (14)

1.6.2 N-stadium

Radiologisk inndeling av N-stadium er vanskelig. Tidligere har vurdering av mesorektale lymfeknuter basert på størrelse alene vært mye brukt, hvor man måler lymfeknutens diameter i kortakse (19). Dette har vist seg å være et lite nøyaktig mål, da vi ser en betraktelig overlapp i diameter hos benigne og maligne lymfeknuter (20). Følgende er det uunngåelig at en enkel cutoff basert på størrelse fører til både over- og understaging av lymfeknutestatus. Cutoff ser ut til å måtte settes på opp mot 10 mm for at man her skal kunne sikre seg mot falske positive (20). I tillegg er det slettes ikke uvanlig at man finner maligne lymfeknuter som måler under 5 mm. Eksempelvis målte en tredjedel av maligne lymfeknuter i Kono et al. under 5 mm, med en gjennomsnittlig diameter på 4,4 mm (20). Park et al. fant i sin studie at 15% av lymfeknuter som målte < 3 mm i største diameter var maligne (21). For ekstramesorektale lymfeknuter virker størrelse å være mer egnet som kriterium, da man ikke her finner den samme overlappen i diameter mellom benigne og maligne lymfeknuter (22).

For mesorektum vil det derimot medføre stor usikkerhet hvis man tar utgangspunkt i størrelse alene. Som følge er det anbefalt at man i tillegg til størrelse, vurderer lymfeknuter ut fra signalintensitet og morfologiske kriterier, da det ser ut til å kunne bedre

testegenskapene. Kriteriene som definerer en mistenkelig lymfeknute inkluderer om lymfeknuten er rund, om den har et heterogent signal, og om den har en irregulær kontur (4). Herunder refereres det ofte til Brown et al. og Kim et al. (19, 23). Disse studiene evaluerte størrelse som testegenskap, samtidig som det ble sammenlignet opp mot kriterier basert på morfologi. Ved bruk av heterogent signal eller irregulær kontur fant Brown et al. i sin node-by-node sammenligning en overlegen sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 85% og 98%. Kim et al. fant videre at spikulert form eller utydelig kant var en god indikasjon på lymfeknutemetastase, med en PPV på 100% hos begge. Studier som i ettertid tatt utgangspunkt i å evaluere morfologiske kriterier har ikke vist like gode resultater (21, 24). Park et al. brukte lignende studiedesign som Brown et al. med node-by-node sammenligning (21). Kriteriene > 5 mm diameter kortakse, heterogent signal og utydelig kant ble brukt som positiv test ved MR. Sensitiviteten var her på 58%, og spesifisiteten var på 88%. Overstaging kan nok her til dels tilskrives størrelseskriteriet, men man så på tross av dette en stor andel falske negative ved bruk av morfologiske kriterier. Grone et al. fant beste treffsikkerhet ved bruk av heterogent signal og spikulert eller utydelig form, men dette var ikke høyere enn 76,7%, og var ikke signifikant bedre enn bruk av beste cutoff for størrelseskriteriet alene (24). Denne studien viste altså ingen bedring av treffsikkerhet ved bruk av de morfologiske kriteriene. I meta-analyser ligger sensitivitet mellom 66% og 77%, og spesifisitet mellom 71 og 77% (13, 25, 26). Her må det nevnes at ingen av disse evaluerte spesifikke kriterier. Internasjonalt er det manglende konsensus for hvordan lymfeknuter skal vurderes, og som følge er den samlede vurderingen av testegenskaper et resultat av studier hvor det brukes både forskjellige cutoff for størrelse, og forskjellig anvendelse av morfologiske kriterier.

Vi har altså ingen sikre kriterier for å skille benigne og maligne lymfeknuter. Norske retningslinjer tar utgangspunkt i denne usikkerheten rundt bruken av størrelse og morfologi, og anbefaler som følge at man karakteriserer lymfeknutene som usikre dersom dem ikke er åpenbart maligne, og videre at usikre lymfeknuter ikke skal ha avgjørende betydning for valg av preoperativ behandling (4). For den praktiske gjennomføringen av tolkning refererer veilederen til European Society of Gastrointestinal Radiology (ESGAR), hvor det anbefales at morfologiske kriterier anvendes ut fra lymfeknutens diameter i kortakse (27). Her er en mistenkelig lymfeknute definert ut fra: ≥ 9 mm diameter, 5-8 mm, med minst to

morfologiske kriterier, eller < 5 mm, med alle tre morfologiske kriterier (rund, irregulær kontur og heterogent signal).

1.6.3 Avstand til den mesorektale fascien

Den radiologiske beskrivelsen skal inneholde avstanden fra tumor og fra maligne lymfeknuter til MRF. Dette brukes som en potensiell avstand til den sirkumferente reseksjonsmarginen (CRM). Ved patologisk vurdering gjøres det en vurdering av avstand fra tumorceller til CRM, da avstanden her har vist seg å være en viktig positiv prognostisk faktor for redusert risiko for lokalt residiv, metastase, og bedre overlevelse, uavhengig av TNM-status for øvrig (28). Generelt ser man at jo større avstand det er til CRM, jo bedre er prognosen, men særlig har en sirkumferent margin på ≤ 1 mm vært signifikant koblet til forverring av prognose (11, 29). Liu et al. evaluerte mortalitet ved sammenligning av forskjellige intervaller opp mot 10 mm, og fant en signifikant økt risiko, på 99%, for kreftspesifikk død når man sammenlignet ≤ 1 mm med 1,1-2,0 mm (11). I norske retningslinjer anbefales det bruk av ≤ 1 mm avstand som cutoff for positiv CRM ved patologi. Ved MR anbefales bruk av avstand til MRF på ≤ 2 mm fra tumor/satelittumor eller ≤ 1 mm fra patologisk lymfeknute som cutoff for å predikere positiv CRM, og neoadjuvant behandling anbefales generelt ved positiv CRM, uavhengig av T-stadium (4).

Internasjonalt brukes forskjellige kriterier for å predikere positiv CRM ved MR, generelt mellom 0 og 5 mm avstand, og lymfeknuter/satelittumor brukes i varierende grad i vurderingen (13, 14, 30). Meta-analysene til Al-Sukhni et al. og Zhang et al. viste sensitivitet på 78% og 79%, og spesifisitet 93% og 94% (13, 14). Begge ekskluderte pasienter som fikk neoadjuvant behandling, men sammenlignet ikke bruk av forskjellige kriterier opp mot hverandre. Xie et al. sammenlignet bruk av forskjellige avstander. Sensitivitet og spesifisitet ved bruk av ≤ 2 mm for positiv CRM var her på henholdsvis 79% og 66% (30). Et interessant funn var at bruk av ≤ 1 mm som cutoff hadde overlegen spesifisitet på 88%, uten mye dropp i sensitivitet. Denne sammenligningen inkluderte vel og merke også data på pasienter som fikk neoadjuvant terapi, og hadde totalt sett lite data på bruk av ≤ 2 mm som cutoff. Enkeltstudier som har undersøkt ≤ 2 mm som cutoff for positiv CRM hos pasienter som ikke har fått neoadjuvant terapi har funnet sensitivitet mellom 80% og 89,5%, og spesifisitet mellom 83,3 og 96,3% (31-33).

Ekstramural veneinnvekst

Ekstramural veneinnvekst (EMVI) er definert som en tilstedeværelse av tumorceller i kar som ligger utenfor muscularis propria (12). EMVI er en viktig uavhengig prognostisk faktor, og er koblet til både økt risiko for lokalt residiv og metastaser (34, 35). Gu et al. så på prognostiske faktorer hos pasienter med T3-stadium (34). Studien kombinerte EMVI med en vurdering av ekstramural tumordybde og lymfeknutestatus. Samtlige faktorer var her koblet til signifikant dårligere 3-år overlevelse, men EMVI var den eneste som viste uavhengig signifikans ved multivariat analyse. På bakgrunn av prognostisk verdi anbefales det at EMVI inkluderes som standard i MR-beskrivelser, hvor dette klassifiseres som enten positiv eller negativ. EMVI brukes i utgangspunktet ikke som indikasjon for neoadjuvant behandling, men det presiseres at dette kan vurderes ved utbredt EMVI, uavhengig av andre faktorer (4).

EMVI er vanligere ved mer avansert kreft, og det tenkes at prevalensen hos pasienter med rektumcancer ligger på rundt 25%, men her er det store variasjoner mellom tidligere studier, fra 9% og opp til 61% (35). Treffsikkerheten for vurdering av EMVI ved MR viser i tidligere studier moderate testegenskaper, men også her ses det store variasjoner. For det meste ser man høy spesifisitet, men lav til moderat sensitivitet (36, 37). Meta-analysen til Kim et al. så spesifikt på diagnostiske egenskaper for vurdering av EMVI (38). Enkeltstudier hadde her sensitivitet mellom 28% og 56%, og spesifisitet mellom 56% og 99%. Analyse gav en sensitivitet på 61% og spesifisitet på 87%. Ut fra stor variasjon i både dokumentert prevalens og testegenskaper er det et par poenger som er viktig å trekke fram.

Det er en manglende standardisering av hva som definerer positiv EMVI, og dette gjelder både ved MR og ved patologi (38). Det er også variasjon i metode for farging ved patologi (35). Herunder ser man at bruk av elastinfarging som tillegg til standardfarging ved tvil, viser stor økning i deteksjon (35, 39, 40). Med fokus på evaluering av MR sin evne til å detektere EMVI skaper dårlig deteksjon ved patologi problemer, da lav sensitivitet på referansetesten kan føre til en underestimert av MR sin sensitivitet og PPV.

1.7 Restaging ved rektumcancer

Etter neoadjuvant behandling vil det gjøres ny MR for oppdatert staging før kirurgi. MR-undersøkelsen gjøres på samme måte som før behandlingen, men det i tillegg gjøres en vurdering av hvordan tumor har respondert.

Neoadjuvant behandling fører til forandringer i tumorvevet, med dannelse av ødem, nekrose og fibrose, hvor særlig fibrose er kjent for å føre til utfordringer under tolkningen. På T2-vektede bilder har fibrose en lav signalintensitet på MR, og er hypointens relativt til det intermediære signalet til tumor. Som tidligere nevnt har mesorektalt fett en høy signalintensitet, og er dermed hyperintens relativt til både tumorvev og fibrose. Fibrosen som dannes i overgangen mellom tumor og mesorektalt fett vil som følge kunne feiltolkes som viabelt tumorvev basert på signalintensiteten. Denne tolkningen blir ytterligere utfordrende da tumorvev og fibrose ofte vil ligget blandet inn mellom hverandre uten at det foreligger noen tydelig overgang (12, 41). Det er også slik at det fortsatt foreligger en risiko for at diffuse hypointense områder inneholder residuale tumorceller, altså mikroskopiske tumorceller i områder som basert på signalintensitet vil tolkes som fibrose på MR (42). Disse usikkerhetene og utfordringene legger grunnlag for at anbefalinger i dag går ut på at man hovedsakelig skal ta utgangspunkt i den primære MR-undersøkelsene ved planlegging av kirurgi (4). Når det kommer til testegenskaper, er MR kjent for å overstige T-stadium etter neoadjuvant behandling (41). En meta-analyse fant her en gjennomsnittlig sensitivitet på 50,4% og spesifisitet på 91,2% (43). I analysen var lavere T-stadium definert som positiv test, altså var det største problemet overstaging. Sensitiviteten var også signifikant dårligere enn den totale sensitiviteten når man så på komplett respons (T0 vs. T1-T4). For vurdering av involvert CRM gjelder samme utfordringer som for T-stadium, og man ser derfor særlig lav PPV ved vurdering av positiv CRM (44).

Ved restaging av lymfeknuter ser man generelt en reduksjon i størrelse, ofte til det punktet at de ikke lengre vil være synlige på MR (45). Dette ses både hos benigne og maligne lymfeknuter, og fører til at applikasjon av morfologiske kriterier blir vanskeligere (41). Treffsikkerheten ved vurdering av lymfeknuter etter neoadjuvant behandling er sammenlignbar med primær staging, hvor noen studier også viser til økt sensitivitet (45, 46). Dette tenkes å kunne tilskrives at størrelse som kriterie kan være mer egnet enn ved den primære stagingen, og at et lavere totalt antall synlige lymfeknuter fører til en lavere sannsynlighet for falske negative under vurderingen (41, 45). Meta-analysen til van der Paardt et al. fant her en gjennomsnittlig sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 76,5% og 59,8% for N-stadium, og 91,7% og 73,0% ved node-by-node sammenligning (43).

For vurdering av EMVI ved restaging har studier vist omtrent like testegenskaper som ved primær MR. Kim et. al fant i meta-analysen sin en sensitivitet på 59% og spesifisitet på 88% (38). Her foreligger samme problemer som ved primær kirurgi, med store variasjoner i deteksjon (35). I tillegg fører stråleindusert fibrose og ødeleggelse av endotelceller til ytterligere utfordringer ved den patologiske vurderingen (40). Herunder undersøkte Chand et al. prognose ved ymrEMVI og ypEMVI som selvstendige faktorer (47). Det var en signifikant forskjell i deteksjon mellom MR og patologi, på henholdsvis på 53% og 19%. Allikevel var det i begge gruppene en signifikant forskjell i residiv og overlevelse når man sammenlignet med pasienter hvor det var vurdert negativ EMVI. Videre var det, til tross for at det var vurdert langt flere med EMVI på MR, lignende tall for overlevelse og residiv sammenlignet med patologi, som tyder på at den økte deteksjonen ikke alene kan tilskrives falske positive ved MR.

Tumor regresjonsgrad (TRG) brukes for å vurdere hvordan tumor har respondert på neoadjuvant behandling. TRG er et patologisk graderingsystem som tar utgangspunkt i andel residualtumor og andel fibrose man ser ved patologisk undersøkelse etter reseksjon. Her anbefales det at det brukes et tredelt system, med inndeling basert på mengde karsinomceller i tumorområdet. mrTRG er videre utviklet for å kunne vurdere denne responsen preoperativt ved bruk av MR. Norske retningslinjer anbefaler her et femdelt system (4). Scoringen går fra mrTRG 1 (bare fibrose, ingen synlig tumorsignal) til mrTRG 5 (ikke synlig fibrose, uendret eller økt tumor signal). Respons på neoadjuvant behandling er i seg selv en uavhengig prognostisk faktor, og man har sett at særlig $mrTRG \leq 3$ (> 50% fibrose/mucin) kan gi signifikant bedre overlevelse når man sammenligner med $mrTRG \geq 4$ (48). Meta-analysen til Jang et al. så spesifikt på diagnostisk treffsikkerhet ved MR for vurdering av komplett eller nær komplett respons (definert ved komplett respons ved patologi og $\leq ypT1$) (49). Studien brukte oppdaterte kriterier fra MERCURY study group, hvor mrTRG 2 er definert som fibrose og ingen tydelig tumorsignal (tilsvarende mrTRG 1 i nasjonale retningslinjer), mens mrTRG 1 defineres ut fra en tilsynelatende normalisering av rektumveggen. I begge tilfellene ble det en tendens til overestimering, hvor mrTRG ≤ 2 hadde sensitivitet på 70% og 71%, og mrTRG 1 hadde sensitivitet på 32% og 32% for henholdsvis pCR og $\leq ypT1$. Til tross for lav sensitivitet hadde mrTRG 1 her overlegen

spesifisitet på 94% og 95% for henholdsvis pCR og \leq ypT1, sammenlignet med mrTRG \leq 2 som hadde spesifisitet på 62% og 68%.

1.8 Formål med oppgaven

Som klargjort for i innledningen er preoperativ staging og beskrivelse av rektumcancer utfordrende. Studier på emnet har vist varierende treffsikkerhet, oftest med en tendens til overstaging. Dette kan føre til at enkelte pasienter da får en mer aggressiv behandling enn de ellers ville fått. Formålet med studien var å undersøke samsvar mellom MR-staging og patologisk staging av rektumcancer ved Nordlandssykehuset, for så å kunne si noe om usikkerhet knyttet til staging av begge metodene. Videre hadde vi lyst til å se på hvordan utfallet for pasienten ble påvirket som resultat av dette.

2 Materiale og metode

2.1 Studiedesign

Dette er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie. Vi har gått gjennom pasienter som har fått gjort preoperativ MR-staging for rektumcancer ved Nordlandssykehuset i perioden 01.10.18-31.12.19, og som samtidig hadde patologibeskrivelse av reseksjonspreparatet tilgjengelig i DIPS. Vi har ekskludert pasienter under 18 år, og pasienter som har utført MR rektum på andre problemstillinger enn rektumcancer.

2.2 Innsamling av data

Pasientene er identifisert ved søk i røntgenavdelingens bildearkiv PACS (Picture Archiving and Communication system), før pasientlisten er gjennomgått i henhold til inklusjonskriteriene. Hver pasient fikk så et unikt pasientidentifikasjonsnummer (PID). Med de aktuelle variablene ble det utarbeidet eget scoringsskjema for radiologibeskrivelsen og eget scoringsskjema for patologi. Gjennomgang av MR-beskrivelser er gjort i PACS og gjennomgang patologibeskrivelsene i journalsystemet DIPS. Ved uklarheter i MR-beskrivelser ble MDT-notat gjennomgått.

2.2.1 Skjema radiologi

- PID
- Kjønn
- Undersøkelsesdato
- Neoadjuvant behandling, ja/nei
- T-stadium, T0/Tis/T1/T2/T3a/T3b/T3c/T3d/T4a/T4b
- Minste avstand fra tumor til MRF
- N-stadium, N0/N1a/N1b/N1c/N2a/N2b
- Antall maligne lymfeknuter
- Minste avstand fra malign lymfeknute til MRF
- M-stadium, M0/M1
- EMVI, positiv/negativ

2.2.2 Skjema patologi

- PID

- Kjønn
- Operasjonsdato
- T-stadium, T0/Tis/T1/T2/T3a/T3b/T3c/T3d/T4a/T4b
- Minste avstand fra tumor til MRF
- N-stadium, N0/N1a/N1b/N1c/N2a/N2b
- Antall maligne lymfeknuter
- Minste avstand fra malign lymfeknute til MRF
- M-stadium, M0/M1
- EMVI, positiv/negativ

2.3 Tolkning av data

2.3.1 T-stadium

Med unntak av for én pasient, var det i MR-beskrivelsene inkludert T-stadium med subklassifisering. For pasienten hvor spesifikt T-stadium ikke var framkom, ble dette tolket som T3 ut fra det som var beskrevet. Utstrekning fra muscularis propria kunne ikke tolkes. Bildet ble da gjennomgått retrospektivt av veileder for subklassifisering, hvor denne ble tolket som T3b. For én pasient var T-stadium beskrevet som «T3b, mulig T4a», denne er tolket som T3b ved sammenligning med patologi. Ved beskrivelser som «ingen synlig resttumor» og lignende, er T-stadium tolket som T0. Patologisk beskrivelse inkluderte T-stadium for samtlige pasienter, men inkluderte ikke subklassifisering av T3/informasjon om lengste utstrekning fra muscularis propria. Dette framkommer derfor ikke i resultater for patologi.

2.3.2 N-stadium og antall maligne lymfeknuter

Hos 12 pasienter hvor det var beskrevet maligne lymfeknuter ved MR var antallet klart beskrevet i MR-beskrivelsen. Hos resterende seks ble følgende tolkninger gjort: Hos to pasienter var antall maligne lymfeknuter beskrevet med «minst» etterfulgt av antall. Vi har tolket dette som dette minste antallet. En pasient ble staget N1, hvor «noen av fem lymfeknuter er sikker maligne». Dette er tolket som N1b, med 3 maligne lymfeknuter. For resterende 3 pasienter framkommer ikke noe antall på maligne lymfeknuter. Disse er staget som N2a, men ekskludert fra vurderinger av antall. Ved funn av tumorsatellitt i tillegg til maligne lymfeknuter, inngår ikke tumorsatellitt i N-stadium, men er beskrevet i tillegg. Ved

ingen maligne lymfeknuter, men funn av tumorsatellitt, er dette staget som N1c. Hos tre pasienter framkom ikke antall maligne lymfeknuter i MR-beskrivelsen, og er derfor her blitt ekskludert fra dataen.

2.3.3 Avstand til MRF og predikert positiv CRM

Hos noen pasienter var det beskrevet god/bevart avstand til MRF, uten at spesifikk avstand var inkludert. Disse er ekskludert fra dataen ved sammenligning av avstand, og tolket som CRM-. Hos noen pasienter var det beskrevet bevart avstand til MRF/fri CRM til tross for at det var beskrevet en avstand ≤ 2 mm til MRF. I oppgaven har vi tolket dette som positiv CRM ut fra den dokumenterte avstanden. Vurderingene som ble gjort oppsummeres så som eget punkt. Patologiske beskrivelser inkluderte minste avstand fra tumor til sirkumferent reseksjonsflate. Spesifikt mål for avstand mellom CRM og malign lymfeknute framkom ikke, og har derfor ikke blitt beskrevet spesifikt. Involvert CRM ved patologisk beskrivelse er tolket ved minste avstand fra tumor til sirkumferent reseksjonsflate ≤ 1 mm.

2.3.4 EMVI

Hos pasienter hvor EMVI-status ikke var nevnt spesifikt, var det hos en pasient beskrevet «tegn på vekst langs vener», hos en annen var det beskrevet «mulig EMVI». Disse er tolket som positiv EMVI. Ved patologi er «ikke påvist» tolket som negativ EMVI, og «kan ikke utelukkes» tolket som positiv EMVI.

2.4 Statistikk og analyse

Innsamlet data ble tolket og registrert i statistikkprogrammet IBM SPSS Statistics (Release 26.0.0.0). For samtlige variabler ble patologiske beskrivelser brukt som referansetest, som MR-beskrivelser så ble sammenlignet opp mot.

Numeriske variabler ble sammenlignet ved utregning av differanser. For maligne lymfeknuter ble absolutte tall brukt for å regne ut gjennomsnittlig forskjell mellom MR og patologi. For T- og N-stadium ble overenstemmelse analysert ved bruk av Kendall's Tau B, hvor r indikerer overenstemmelse, og $p < 0,05$ ble betraktet som signifikant. Disse variablene ble også testet for forskjeller i nivå av staging mellom MR og patologi ved bruk av Wilcoxon Signed Rank test. $p < 0,05$ ble betraktet som signifikant. Krysstabell med utregning av sensitivitet, spesifisitet og nøyaktighet ble brukt, med gitt terskel der hvor det ble betraktet

som egnet ut fra utvalget. Wilson score ble her brukt for utregning av 95% konfidensintervall.

2.5 Formelle godkjenninger

Man har sammen med veileder søkt personvernombudet ved Nordlandssykehuset om godkjenning for å innhente opplysninger fra pasientenes journaler for dette prosjektet. Søknaden er godkjent.

3 Resultater

3.1 Studiepopulasjon

Ved NLSH Bodø var det i perioden 01.10.2018-31.12.2019 totalt registrert 166 koder for MR rektum i Sectra. Av disse var det totalt 41 (n=41) MR-undersøkelser på aktuelle indikasjon med påfølgende kirurgi, 22 menn (54%) og 19 (46%) kvinner, med median alder på 72 år (fra 47 år til 90 år). 33 (80%) pasienter fikk primær kirurgi, 8 (20%) pasienter fikk kirurgi etter gjennomført neoadjuvant behandling. For pasientene som fikk primær kirurgi gikk det i gjennomsnitt 16 dager mellom MR-undersøkelse og operasjon (fra 1 til 35 dager). For pasientene som fikk kirurgi etter neoadjuvant behandling gikk det i gjennomsnitt 18 dager mellom siste MR-undersøkelse og operasjon (fra 9 til 30 dager). Hos 1 pasient var det vurdert mulig metastase/mulig primærtumor, hos resterende var det vurdert M0.

3.2 T-stadium

Ved patologi var det funn av følgende T-stadium: 3 pT0 (7,3%), 19 pT2 (46,3%), og 19 pT3 (46,3%). Det var ikke funn stadium T1 eller T4. T-stadium ved MR stemte overens med patologi hos 23 (56%) pasienter. Hos 3 (7%) pasienter ble T-stadium understaget ved MR. Resterende 15 (37%) pasienter ble overstaget. For gjennomvekst av muscularis propria (T3-T4 vs. T0-T2) hadde MR en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 0,90 [0,77-0,96] og 0,50 [0,35-0,65], med nøyaktighet på 0,68 [0,53-0,80]. Overenstemmelse mellom MR og patologi ved bruk av Kendall's Tau B var 0,479 ($p < 0,05$). Det var en signifikant forskjell i nivå av staging, Wilcoxon Signed-Rank Test, $p < 0,05$, med høyeste gjennomsnitt for MR, som indikerer høyere staging ved MR, sammenlignet med patologi.

3.2.1 Primær kirurgi

Krysstabell med T-stadium for MR og patologi ved primær kirurgi er presentert i tabell 1. Av de 33 (n=33) pasientene som fikk primær kirurgi var det vurdert likt stadium ved MR og patologi hos 21 (64%) pasienter. 1 pasient med pT3 ble understaget som mrT2. Resterende 11 (33%) pasienter ble overstaget: 9 pT2 ble overstaget som mrT3 (27%); 2 pT3 ble overstaget som mrT4a og mrT4a/T4b (6%). For gjennomvekst av muscularis propria (T3-T4 vs. T0-T2) hadde MR en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 0,94 [0,80-0,98] og 0,47 [0,31-0,64] med nøyaktighet på 0,70 [0,53-0,83]. Overenstemmelse mellom MR og patologi

ved bruk av Kendall's Tau B var 0,520 ($p < 0,05$). Det var en signifikant forskjell i nivå av staging, Wilcoxon Signed-Rank Test, $p < 0,05$, med høyeste gjennomsnitt for MR, som indikerer høyere staging ved MR, sammenlignet med patologi.

3.2.2 Neoadjuvant behandling

Krysstabell med T-stadium for MR og patologi ved restaging etter neoadjuvant behandling er presentert i tabell 2. Av de 8 pasientene som fikk neoadjuvant behandling var det vurdert likt stadium ved MR og patologi hos 2 (25%) pasienter. To (25%) pasienter ble understaget. I begge tilfeller var det ved MR beskrevet fibrose uten holdepunkt for resttumor. Fire (50%) pasienter ble overstaget. Hos én av disse ble det ved patologi vurdert patologisk komplett respons, hvor det var funn av tumorsignal på MR. Hos resterende 3 pasienter ble ypT2 og ypT3 staget som ymrT4 og ymrT3.

3.3 Lymfeknuter

Frekvenstabell med N-stadium for MR og patologi er presentert i tabell 3. Krysstabell med lymfeknutemetastase (N+) og N0 for MR og patologi er presentert i tabell 4. Av samtlige pasienter ($n=41$) ble det ved patologi påvist lymfeknutemetastase hos 20 (48,8%). For lymfeknutemetastase (N+ vs. N0) hadde MR en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 0,50 [0,35-0,65] og 0,62 [0,47-0,75] med nøyaktighet på 0,56 [0,41-0,70].

Hos 10 (24%) pasienter var det vurdert lymfeknutemetastase både ved MR og ved patologi. N-stadium var likt ved MR og patologi hos 3 pasienter (to N1a og én N1b). 2 pasienter ble understaget. 5 pasienter ble overstaget. Det var ikke overenstemmelse mellom MR og patologi ved bruk av Kendall's Tau B, 0,114 ($p = 0,402$). Det var ikke signifikant forskjell i nivå av staging, Wilcoxon Signed-Rank Test, $p = 0,79$.

3.3.1 Antall lymfeknuter

Antall lymfeknuter beskrevet på patologi og MR er plottet mot hverandre i figur 1. For pasientene hvor antall maligne lymfeknuter var tilgjengelig, og det var vurdert lymfeknutemetastase ved MR og/eller patologi ($n=24$) var det hos 2 (8%) pasienter vurdert likt antall maligne lymfeknuter mellom MR og patologi (begge N1a med én malign lymfeknute). Frekvenstabell med differanse mellom antall maligne lymfeknuter ved MR og patologi presenteres i tabell 5. Totalt ble det beskrevet 50 maligne lymfeknuter ved MR og

56 maligne lymfeknuter ved patologi. Med utgangspunkt i differansen var 34 av de maligne lymfeknutene som ble funnet ved MR falske positive, og 40 av de maligne lymfeknutene som ble funnet ved patologi falske negative ved MR. På det meste ble det ved MR funnet 7 flere maligne lymfeknuter enn det ble funnet ved patologi, og 9 flere lymfeknuter ved patologi enn det var beskrevet på MR. I gjennomsnitt var det en differanse på 3,1 maligne lymfeknuter mellom MR og patologi.

Hos 2 pasienter som fikk primær kirurgi ble det undersøkt < 12 lymfeknuter ved patologi (gjennomsnitt: 24,21; SD: 13,54). Hos 1 av pasientene som fikk neoadjuvant behandling var det ikke funn av noen lymfeknuter ved patologi. Hos resterende ble det undersøkt \geq 12 lymfeknuter (gjennomsnitt: 17,88; SD: 12,83).

3.4 Avstand til MRF/CRM

3.4.1 Korteste avstand mellom tumor og MRF/CRM

Frekvenstabell med minste avstand mellom tumor/lymfeknute og MRF/CRM presenteres i tabell 6. 3 pasienter ble ved patologi staget pT0, og har derfor ikke data for nærmeste avstand til CRM (n = 38). Ved patologi var korteste avstand til CRM 1,5 mm hos 1 pasient. Lengste avstand var 60 mm (median: 15,0 mm). Ved MR manglet data for tumors avstand hos 9 pasienter. For 5 pasienter var ikke spesifikk avstand angitt i MR-beskrivelse eller MDT-notat. 4 pasienter var staget mrT0 (n = 32). Hos 3 pasienter var det vurdert ingen avstand til/kontakt med MRF. Lengste avstand ved MR var 19,6 mm (median: 3,0 mm). Hos 10 (n=10) pasienter var det beskrevet korteste avstand mellom malign lymfeknute og MRF. Korteste avstand var hos 2 pasienter \leq 1 mm mellom malign lymfeknute og MRF. Lengste avstand var 15,0 mm (median: 2,3 mm).

3.4.2 Differanse i avstand

Hos 32 pasienter (n=32) var det data for både avstand fra tumor til MRF på MR, og avstand fra tumor til CRM ved patologi. For MR var det på det meste 9,6 mm lengre avstand til MRF, sammenlignet med avstand til CRM ved patologi. For patologi var det på det meste 59 mm lengre avstand til CRM, sammenlignet med avstand til MRF ved MR. Hos 6 (19%) pasienter ble det ved MR målt lengre avstand til MRF enn til CRM ved patologi. Hos 26 (81%) pasienter var avstand til CRM ved patologi lengre enn avstand til MRF på MR. Hos 6 (19%) pasienter var differansen mellom patologi og MR \leq 2 mm. I gjennomsnitt ble det målt 12,9 mm større

avstand mellom tumor og CRM ved patologi enn avstand mellom tumor og MRF på MR (SD: 15,2 mm).

3.4.3 Involvert CRM og R0

Samtlige pasienter hadde ved patologi ≥ 1 mm avstand mellom tumor og CRM. På MR var det beskrevet 2 pasienter med avstand fra malign lymfeknute til MRF på ≤ 1 mm, og 11 pasienter med avstand fra tumor til MRF på ≤ 2 mm. For disse 11 pasientene var korteste avstand mellom tumor og CRM 2,0 mm. Lengste avstand var 60 mm (median: 15,0 mm). For begge pasientene hvor det ble vurdert ≤ 1 mm avstand mellom lymfeknute og MRF, var korteste avstand mellom tumor og CRM 2 mm.

3.4.3.1 Valg av behandling på bakgrunn av avstander til MRF

Hos de 13 (n = 13) pasientene hvor avstand mellom tumor og MRF var ≤ 2 mm eller avstand mellom malign lymfeknute og tumor var ≤ 1 mm, hadde 2 (15%) fått neoadjuvant behandling i forkant, mens 11 (85%) fikk primær kirurgi etter MR. Hos 2 av disse pasientene var det beskrevet predikert positiv CRM, med begrunnelse for hvorfor man så bort fra neoadjuvant behandling i MDT-notatet (tumors beliggenhet, komorbiditet, forventet respons på neoadjuvant behandling). Hos 3 pasienter var det beskrevet fri MRF basert på bevart fett/intakt muscularis propria i det aktuelle området. Hos 1 pasient med 2 mm avstand mellom tumor og MRF var det beskrevet bevart avstand og ikke indikasjon på neoadjuvant behandling. Hos resterende 5 pasienter var ikke spesifikk vurdering journalført i MR-beskrivelse eller MDT-notat.

3.5 EMVI

Av 41 (n=41) pasienter ble det ved patologi vurdert positiv EMVI hos 1 (2%) pasient. Hos 4 pasienter var det ikke beskrevet EMVI (n=37). Positiv EMVI var beskrevet hos 4 (11%) pasienter. Pasienten som ble vurdert positiv ved patologi var også vurdert positiv ved MR.

4 Diskusjon

I denne kvalitetssikringsstudien har vi sett på treffsikkerheten til MR for vurderingen av rektumcancer ved Nordlandssykehuset. Dette er gjennomført med bruk av patologiske beskrivelser som referansetest/gullstandard, med fokus på stadium-inndeling og prognostiske faktorer som beskrives ved begge undersøkelser. Hovedfunnene i studien er at mrT-stadium overstager sammenlignet med patologi, men at T3 subklassifisering gjør at den prognostiske verdien likevel er god. Vi har ikke funnet noen sammenheng mellom N-stadium eller antall lymfeknuter i det hele tatt mellom MR og patologi. EMVI beskrives hyppigere på MR enn ved patologi, og det kan tyde på at dette er lettere å se og diagnostisere ved preoperativ bildediagnostikk enn i preparatet etter operasjon.

4.1.1 T-stadium

For rektumcancer er T-stadium en prognostisk indikator. Det er en kjent oppfatning i miljøet at MR ofte overstager sammenlignet med patologi, noe man også finner i tidligere studier (13, 14). Dette finner vi igjen i vårt materiale, hvor mrT-stadium hadde en moderat nøyaktighet og en signifikant tendens til overstaging. Likevel finner vi at staging av T-stadium er lik i over 50% av tilfellene og at den mest frekvente årsaken til ulik staging var overstaging av pT2 som mrT3a og mrT3b, og da særlig for gruppen som fikk primær kirurgi hvor dette stod for 9/12 tilfeller av feil staging. Dette gir en relativt høy sensitivitet på 90%, men lav spesifisitet på 50% for å påvise gjennomvekst ut i perirektalt fettvev. I praksis skiller ikke norske retningslinjer mellom T2 og T3 når det kommer til behandling. Bruk av neoadjuvant terapi er ikke anbefalt ut fra T-stadium alene, og når man vet at stadium T3a/b har tilnærmet lik prognose som T2 vil ikke dette medføre noen risiko for overbehandling basert på stadium alene (10). Men det viser også at subklassifisering av T3-tumorer på MR med vurdering av ekstramural dybde, kan spille inn på prognostisering og dermed vurderingen av behandling. Denne subklassifiseringen gjøres ikke ved patologibeskrivelser ved Nordlandssykehuset, men studier har vist god nøyaktighet ved MR og det kan være grunn til å vurdere om dette er noe man bør gjøre (17). På grunn av mangelen på subklassifisering i patologisk data har dette ikke vært mulig å sammenligne i dette utvalget.

Hos pasientene som fikk neoadjuvant behandling stemte T-stadium overens hos 2 pasienter, men fordi det var få pasienter ble det ikke gjort noen spesifikk analyse for gruppen. Til tross

for dette får man ut fra MR-beskrivelsene et inntrykk av utfordringer når det kommer til å skille mellom fibrose og viabelt tumorvev. Det var funn av residual tumor hos to pasienter hvor det var beskrevet ingen tumorsignal ved MR, og funn av tumorsignal hos en pasient hvor det ved patologi ble vurdert komplett respons. Dette er en kjente utfordringer ved MR (12, 41). Diffusjonsvektet MR (DWI) brukes som supplement, og har vist å gi en økt nøyaktighet for vurdering av resttumor (43). Det hører også med ny klinisk undersøkelse ved responseevaluering, med rektoskopi og palpasjon av tumorområdet. Funnene ved denne undersøkelsen er også med i vurderingen av ulike behandlingsalternativer. Det foreligger fortsatt usikkerhet rundt restaging og som følge anbefales det at den primære MR-undersøkelsen brukes som utgangspunkt ved planlegging av reseksjon etter neoadjuvant behandling (4). Differensiering av behandling, med organsparende kirurgi og se-og-vent antas å kunne være et alternativ i framtiden, men har ikke i dag noen plass som standardbehandling. Se-og-vent er for øyeblikket under utprøving nasjonalt (4). Når det gjelder mrTRG brukes ikke dette aktivt ved Nordlandssykehuset. TRG er en prognostisk faktor, og MR viser for vurderingen moderate testegenskaper, men avhengig av hvilke kriterier som brukes er det sett at man kan oppnå en høy PPV for prediksjon av komplett respons (49). Nasjonale retningslinjer anbefaler inklusjon av mrTRG, men slik behandlingen er lagt opp i dag vil ikke TRG i seg selv spille noen stor rolle preoperativ. Dette antas vel og merke å forandre seg dersom overnevnte differensiering av behandling innføres.

4.1.2 N-stadium

Påvisning av maligne lymfeknuter er vanskelig, og man har i mange år lett etter gode kriterier for å skille benigne og maligne knuter (19, 23). Også i vårt materiale finner vi igjen dette, hvor vurdering av om det forelå lymfeknutemetastase (N1 vs. N0) hadde både lav sensitivitet (50%) og spesifisitet (62%). Vi fant ingen signifikant korrelasjon mellom mrN og pN, og heller ingen systematisk over- eller understaging. Dette kan tyde på at dårlig overenstemmelse i N-stadium ikke stammer fra kriterier som fører til en generell over- eller understaging, men heller at kriteriene for vurdering av lymfeknutenes malignitetspotensiale ikke gjenspeiler det man prøver å påvise. Av de 31 pasientene hvor det var beskrevet minst en malign lymfeknute ved enten MR og patologi var det hos to pasienter vurdert likt antall maligne lymfeknuter. Hos resterende var det til dels store differanser hos flere av pasientene, totalt sett omtrent likt antall falske positive og falske negative maligne

lymfeknuter. Til tross for den kjente dårlige evnen MR har til å påvise maligne lymfeknuter, er MR per nå det beste man har for å kunne si noe om dette preoperativt, og er derfor gullstandard når det kommer til den tentative preoperative stagingen (4). Størrelse er kriteriet man tar utgangspunkt i, men selv om sannsynligheten for at lymfeknutemetastase øker med økende størrelse, vil det i mesorektum være stor overlapp mellom maligne og benigne lymfeknuter (20). For ekstramesorektale lymfeknuter ser det ikke ut til at man finner samme overlapp, og er som følge mer egnet der (22). Dette har vi ikke hatt fokus på i vår studie, men det var i vårt utvalg ikke beskrevet noen maligne lymfeknuter utenfor mesorektum. Nasjonale retningslinjer anbefaler at det brukes morfologiske kriterier i tillegg til størrelse, da noen studier her har vist at dette fører til bedring i den diagnostiske nøyaktigheten (19, 23). Det er også dette som brukes ved NLSH ved beskrivelse av MR-undersøkelsene. Dette til tross for at man i senere sammenligninger har vist svært varierende resultater, hvor det i noen tilfeller vises til ingen bedring ved bruk av morfologiske kriterier, sammenlignet med bruk av størrelseskriteriet alene (21, 24, 50). Selve applikasjonen av kriteriene er også utfordrende, og i størst grad ved de små lymfeknutene, der de kanskje spiller størst rolle. Dette gir ytterligere utfordringer da det uunngåelig vil føre til mer subjektive tolkninger og dermed utfordringer for reproduserbarheten (22). For utvalget er det ikke sett på bruken av forskjellige kriterier, og følgende kan det ikke kommenteres noe spesifikt om dette. Totalt framstod forholdet mellom klinisk og patologisk lymfeknutestaging som nærmest tilfeldig, og den kliniske lymfeknutestagingen vil dermed kunne føre til betydelig risiko for både over- og underbehandling dersom dette spiller en avgjørende rolle ved behandlingsvalg. Norske retningslinjer tar høyde for lav nøyaktighet ved vurdering av lymfeknuter, ved at N-stadium i utgangspunktet ikke anbefales bruket som indikasjon for neoadjuvant behandling. Videre vil TME sikre at falske negative lymfeknuter i mesorektum vil fjernes ved kirurgi. Unntaket vil her være dersom avstanden mellom en sikker malign lymfeknute ligger ≤ 1 mm til MRF.

4.1.3 Avstand til MRF

Som vi har sett over, har ikke T- eller N-stadium noen direkte betydning for om pasienten skal få neoadjuvant behandling, men sier mer om prognose og til en viss grad kirurgisk tilnærming. Neoadjuvant behandling avgjøres primært basert på om man preoperativt antar at man vil kunne få en fri reseksjonrand, altså avstand til MRF, som uttrykk for

disseksjonsplanet og altså CRM (4). Sammenligning av korteste avstand mellom tumor og MRF ved MR, og avstand mellom tumor og CRM ved patologi, viste varierende grad av overenstemmelse. Hos bare 6 (19%) pasienter var forskjellen ≤ 2 mm. Hos flestparten av pasientene var avstand mellom tumor og MRF kortere enn avstanden som ble funnet mellom tumor og CRM ved patologi, og den var tidvis nokså lang, med største differanse på 59 mm. Studier som har vurdert testegenskaper for MR i relasjon til MRF har i stor grad sett på nøyaktigheten av forskjellige cutoff når det gjelder å predikere CRM, hvor det er vist moderat nøyaktighet ved bruk av ≤ 2 mm som cutoff (13, 30). Når vi her ser denne relativt store differansen og har patologi som gullstandard, oppfattes MR som nokså dårlig til å predikere fri reseksjonsrand. Det kunne derfor være interessant i videre studier å sammenligne de patologiske resektatene med MR bildene og se hva som er målt ved de to undersøkelsene. Med store variasjoner, kan man tenke seg at man har målt ulike steder i tumor og at målene derfor ikke er direkte sammenlignbare. Siden disseksjonsplanet ved TME dannes av MRF, vil ufrie marginer være av prognostisk betydning når det kommer til lokalt residiv og overlevelse (11). Og, på samme måte som for T- og N-stadium, vil MR fortsatt være den mest presise måten å få en preoperativ staging og derfor av stor verdi, til tross for at vi her fant noe differanse fra de patologiske målene.

4.1.4 EMVI

Det ble vurdert positiv EMVI hos bare en pasient ved patologi, mens det ved MR ble det vurdert positiv EMVI hos 4 pasienter. Den ene som var positiv ved patologi ble korrekt vurdert med MR, men det var for lite data til å kunne si noe generelt om nøyaktighet her. Tidligere studier som har sett på MR sin treffsikkerhet har vist moderate resultater ved sammenligning med patologi, men det er også kjent at det er vanskelig å påvise veneinnvekst i patologiske preparater, og særlig etter neoadjuvant behandling (38, 40). Studier på prognose har vist at økt antall positiv EMVI ved MR, sammenlignet med patologi ikke kan tilskrives overstaging alene (51). Sammenlignet med patologi har MR fordeler ved at hele rektum lett kan visualiseres, samtidig som vurderingen gjøres i forkant av en kirurgi som kan virke forstyrrende på tumorsengen (35, 40). På denne måten kan man tenke seg at reell EMVI muligens er lettere å påvise på MR enn ved patologi, eller i vertfall at MR kan være et nødvendig supplement til å guide patologisk gjennomgang. EMVI har vist seg å være en betydelig og uavhengig prognostisk faktor og preoperativ påvisning vil derfor være viktig

(34). Når vi ser dårlig korrelasjon mellom MR og patologi for N-stadium, vil det kanskje være vel så viktig å ha fokus på EMVI ved MR-granskningen.

4.1.5 Svakheter

Denne kvalitetssikringsstudien har flere svakheter. Det brukes ikke standardiserte beskrivelser ved MR, som gjorde at det hos noen pasienter var vanskelig å finne informasjon. I enkelte tilfeller var beskrivelser uklare eller helt manglende, og noen pasienter har derfor måtte bli ekskludert fra enkelte variabler. I noen tilfeller var det nok data til å rettferdiggjøre en tolkning fra vår side, men her vil det alltid foreligge en risiko for feiltolkning. Dette er nok den største svakheten i vår vurdering av maligne lymfeknuter, da data hos flere pasienter enten måtte tolkes eller ekskluderes som følge av vage beskrivelser. Resultatene her var vel og merke såpass klare at vi føler oss trygge på vår konklusjon. Patologiske beskrivelser brukte standardiserte skjema lik malen man finner i nasjonale retningslinjer. Det er vel og merke noen variabler vi ønsket å sammenligne med MR, som ikke inkluderes i patologisk gjennomgang. Som følge av dette var det ikke mulig å gjøre noen sammenligning mellom ekstramural tumordybde eller spesifikke avstander til CRM når det gjelder tumor eller maligne lymfeknuter. For T-stadium foreligger det et seleksjonsbias. TME utføres ikke ved preoperativ staging av T1, og T4 opereres i utgangspunktet ikke ved NLSH. Som følge er disse ikke inkludert i studien, og analyser på treffsikkerhet for T-stadium omhandler derfor i stor grad T2 og T3. I tillegg er noen pasienter i perioden inkludert i den pågående nasjonale se-og-vent studien, hvor det forventes kirurgi for pasienter som har hatt god respons på neoadjuvant behandling. Altså har noen pasienter som har hatt god respons på neoadjuvant behandling ikke blitt inkludert. Noen pasienter hadde store sprik mellom avstand til MRF ved MR, og avstand til CRM ved patologi. Basert på det man vet fra tidligere studier er det vanskelig å tenke seg at dette kan tilskrives dårlig treffsikkerhet alene. Herunder har vi ikke gjennomgått operasjonsnotater, og som følge er ikke eventuelt utvidet/modifisert disseksjon blitt tatt høyde for. Det at patologibeskrivelsene bare inkluderte korteste avstand fra tumor til sirkumferensielle reseksjonsflate, gjorde at vi ikke kunne gjennomføre spesifikk sammenligning av tumor og malign lymfeknute sin avstand til MRF/CRM. Dette førte også til at differansen i avstand hos disse også var avhengig av om akkurat denne lymfeknuten vurderes som malign ved patologi. Herunder forsøkte vi å bruke både korteste avstand fra tumor til MRF, og den avstanden som var kortest av tumor eller malign lymfeknute til MRF.

Resultater var vesentlig like i begge tilfeller. For involvert CRM og for EMVI hadde vi ingen/få positive kasus ved patologi, og har som følge ikke kunne gjennomført noen statistiske analyser her.

5 Konklusjon

Vår studie har vist at MR har moderat nøyaktighet for vurderingen av T-stadium, men med en klar tendens til overstaging av pT2 som mrT3a/b. Da disse stadiene har tilnærmet lik prognose, og i utgangspunktet ikke vil medføre noen differensiering av behandling, mener vi dette er akseptabelt og gir en god preoperativ vurdering av tumor. For vurderingen av mesorektale lymfeknuter har MR generelt lav nøyaktighet. Basert på resultatene våre er det nær sagt ingen korrelasjon mellom MR og patologi når det gjelder N-stadium, og det er store differanser i antallet maligne lymfeknuter man finner ved de to undersøkelsene. Dette tyder på at MR, med kriteriene som i dag brukes, ikke er egnet til å vurdere hvor vidt lymfeknuter er maligne, og bør preoperativt vektlegges i så liten grad som mulig ved valg av behandling. Dersom mrN brukes til å styre behandling vil dette medføre betydelig risiko for feilbehandling. EMVI ble ved patologi påvist hos langt færre pasienter enn man skulle forvente ut fra antatt prevalens, og er muligens uegnet som referansetest i evalueringen av MR sine testegenskaper. MR har i tidligere studier vist seg å ha enkelte fordeler framfor patologi, og basert på litteraturen burde påvisning av mrEMVI kunne spille en rolle for prognostisering og behandling, ut over den rollen det allerede spiller preoperativt. Samlet sett ser vi at den preoperative MR-stagingen som gjøres ved Nordlandssykehuset kvalitetsmessig er på linje med det som beskrives i litteraturen.

Vi ser at innføring av et standardisert skjema for MR-beskrivelser vil kunne være av verdi og noe avdelingen kan jobbe videre med. Dette vil kunne være med på å sikre at all nødvendig informasjon kommer med i beskrivelsen, noe som er viktig for å kunne bestemme riktig behandling. Fullstendige data vil også være nyttig i senere kvalitets- og forskningsprosjekter. Et standardisert oppsett vil også gi enklere tilgang på informasjonen for de som skal lese beskrivelsen.

Ekstramural tumordybde er en viktig prognostisk faktor, og i vår gjennomgang tenker vi at det kan være nyttig å vurdere om dette kan inkluderes også ved patologisk gjennomgang av operasjonspreparatene.

6 Referanser

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2019.
3. Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G, Daniels IR, Heald RJ, Moran BJ. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Disease*. 2006;8(s3):5-9.
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. In: Helsedirektoratet, editor. Oslo2020.
5. Lee JM, Kim NK. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. *Ann Coloproctol*. 2018;34(2):59-71.
6. Matalon SA, Mamon HJ, Fuchs CS, Doyle LA, Tirumani SH, Ramaiya NH, et al. Anorectal Cancer: Critical Anatomic and Staging Distinctions That Affect Use of Radiation Therapy. *Radiographics*. 2015;35(7):2090-107.
7. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Digestive and Liver Disease*. 2001;33(4):372-88.
8. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition ed. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
9. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. In: Helsedirektoratet, editor. Oslo2019.
10. Siddiqui MRS, Simillis C, Bhoday J, Battersby NJ, Mok J, Rasheed S, et al. A meta-analysis assessing the survival implications of subclassifying T3 rectal tumours. *European Journal of Cancer*. 2018;104:47-61.
11. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study. *Cancer Medicine*. 2018;7(8):3673-81.
12. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2008;191(6):1827-35.
13. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmockler S, et al. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category, Lymph Node Metastases, and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2012;19:2212-23.
14. Zhang G, Cai YZ, Xu GH. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients With Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2016;59(8):789-99.
15. Wale A, Brown G. A practical review of the performance and interpretation of staging magnetic resonance imaging for rectal cancer. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2014;23(4):213-23.
16. Maas M, Lambregts DM, Lahaye MJ, Beets GL, Backes W, Vliegen RF, et al. T-staging of rectal cancer: accuracy of 3.0 Tesla MRI compared with 1.5 Tesla. *Abdominal Imaging*. 2012;37(3):475-81.
17. Extramural Depth of Tumor Invasion at Thin-Section MR in Patients with Rectal Cancer: Results of the MERCURY Study. *Radiology*. 2007;243(1):132-9.

18. Cho SH, Kim SH, Bae JH, Jang Y-J, Kim HJ, Lee D, et al. Prognostic Stratification by Extramural Depth of Tumor Invasion of Primary Rectal Cancer Based on the Radiological Society of North America Proposal. *American Journal of Roentgenology*. 2014;202(6):1238-44.
19. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic Predictors of Lymph Node Status in Rectal Cancer with Use of High-Spatial-Resolution MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology*. 2003;227(2):371-7.
20. Kono Y, Togashi K, Utano K, Horie H, Miyakura Y, Fukushima N, et al. Lymph Node Size Alone Is Not an Accurate Predictor of Metastases in Rectal Cancer: A Node-for-Node Comparative Study of Specimens and Histology. *American Surgeon*. 2015;81(12):1263-71.
21. Park JS, Jang Y-J, Choi G-S, Park SY, Kim HJ, Kang H, et al. Accuracy of Preoperative MRI in Predicting Pathology Stage in Rectal Cancers: Node-for-Node Matched Histopathology Validation of MRI Features. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2014;57(1):32-8.
22. Akasu T, Iinuma G, Takawa M, Yamamoto S, Muramatsu Y, Moriyama N. Accuracy of high-resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16(10):2787-94.
23. Kim JH, Beets GL, Kim M-J, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *European Journal of Radiology*. 2004;52(1):78-83.
24. Gröne J, Loch FN, Taupitz M, Schmidt C, Kreis ME. Accuracy of Various Lymph Node Staging Criteria in Rectal Cancer with Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018;22(1):146-53.
25. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. 2004;232(3):773-83.
26. Li X-T, Sun Y-S, Tang L, Cao K, Zhang X-Y. Evaluating local lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, endoluminal ultrasound and computed tomography in rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Disease*. 2015;17(6):O129-O35.
27. 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. *European Radiology*. 2018;28(4):1465-75.
28. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *BJS (British Journal of Surgery)*. 2002;89(3):327-34.
29. Nagtegaal ID, Quirke P. What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(2):303-12.
30. Xie H, Zhou X, Zhuo Z, Che S, Xie L, Fu W. Effectiveness of MRI for the Assessment of Mesorectal Fascia Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Surgery*. 2014;31(2):123-34.
31. Iannicelli E, Di Renzo S, Ferri M, Pillozzi E, Di Girolamo M, Saporì A, et al. Accuracy of high-resolution MRI with lumen distention in rectal cancer staging and circumferential margin involvement prediction. *Korean Journal of Radiology*. 2014;15(1):37-44.
32. Granero-Castro PMD, Muñoz EPD, Frasson MMDDP, García-Granero APD, Esclapez PPD, Campos SMD, et al. Evaluation of Mesorectal Fascia in Mid and Low Anterior Rectal

- Cancer Using Endorectal Ultrasound Is Feasible and Reliable: A Comparison With MRI Findings. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2014;57(6):709-14.
33. Rao S-X, Zeng M-S, Xu J-M, Qin X-Y, Chen C-Z, Li R-C, et al. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(30):4141-6.
 34. Gu C, Yang X, Zhang X, Zheng E, Deng X, Hu T, et al. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion, mesorectal extension, and lymph node status in clinical T3 mid-low rectal cancer. *Scientific Reports*. 2019;9(1):12523.
 35. Chand M, Siddiqui MRS, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(4):1721-6.
 36. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H, Thipphavong S, Assarzaghan N, Menezes RJ, Kennedy ED, et al. MRI Detection of Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: Correlation With Histopathology Using Elastin Stain. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2016;206(4):747-55.
 37. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *BJS*. 2008;95(2):229-36.
 38. Kim T-H, Woo S, Han S, Suh CH, Vargas HA. The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Extramural Venous Invasion in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *American Journal of Roentgenology*. 2019;213(3):575-85.
 39. Kirsch RMP, Messenger DEM, Riddell RHMD, Pollett AMD, Cook MM, Al-Haddad SM, et al. Venous Invasion in Colorectal Cancer: Impact of an Elastin Stain on Detection and Interobserver Agreement Among Gastrointestinal and Nongastrointestinal Pathologists. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013;37(2):200-10.
 40. Ale Ali H, Kirsch R, Razaz S, Jhaveri A, Thipphavong S, Kennedy ED, et al. Extramural venous invasion in rectal cancer: overview of imaging, histopathology, and clinical implications. *Abdominal Radiology*. 2019;44(1):1-10.
 41. Seo N, Kim H, Cho MS, Lim JS. Response Assessment with MRI after Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: Current Evidences. *Korean Journal of Radiology*. 2019;20(7):1003-18.
 42. Vliegen RFA, 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.
 43. 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.
 44. Kim KH, Park MJ, Lim JS, Kim NK, Min BS, Ahn JB, et al. Circumferential resection margin positivity after preoperative chemoradiotherapy based on magnetic resonance imaging for locally advanced rectal cancer: implication of boost radiotherapy to the involved mesorectal fascia. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016;46(4):316-22.
 45. 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? *International Journal of Colorectal Disease*. 2016;31(6):1157-62.

46. Kim IY, Cha SW, Ahn JH, Kim YW. Factors affecting the restaging accuracy of magnetic resonance imaging after preoperative chemoradiation in patients with rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015;41(4):493-8.
47. Chand M, Evans J, Swift RI, Tekkis PP, West NP, Stamp G, et al. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. *Annals of Surgery*. 2015;261(3):473-9.
48. Siddiqui MR, Bhoday J, Battersby NJ, Chand M, West NP, Abulafi AM, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(37):8414-34.
49. Jang JK, Choi SH, Park SH, Kim KW, Kim HJ, Lee JS, et al. MR tumor regression grade for pathological complete response in rectal cancer post neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis for accuracy. *European Radiology*. 2020;30(4):2312-23.
50. Grone J, Loch FN, Taupitz M, Schmidt C, Kreis ME. Accuracy of Various Lymph Node Staging Criteria in Rectal Cancer with Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018;22(1):146-53.
51. Chand M, Evans J, Swift RI. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. *Ann Surg*. 2015;261:473.

Tabeller

Tabell 1 – Krysstabell, T-stadium ved primær kirurgi

		Patologi			Totalt
		T0	T2	T3	
MR	T0	1	0	0	1
	T2	0	7	1	8
	T3	0	9	13	22
	T4	0	0	2	2
Totalt		1	16	16	33

Tabell 2 – Krysstabell, T-stadium etter neoadjuvant behandling

		Patologi			Totalt
		T0	T2	T3	
MR	T0	1	1	1	3
	T2	1	0	0	1
	T3	0	1	1	2
	T4	0	1	1	2
Totalt		2	3	3	8

Tabell 3 – Frekvenstabell, N-stadium

N-stadium	Totalt, n = 41 (%)		Primær kirurgi, n = 33 (%)		Neoadjuvant behandling, n = 8 (%)	
	MR	Patologi	MR	Patologi	MR	Patologi
N0	23 (56%)	21 (51%)	17 (52%)	16 (48%)	6 (75%)	5 (63%)
N1a	4 (10%)	7* (17%)	4 (12%)	7* (21%)	0 (0%)	0 (0%)
N1b	7 (17%)	7* (17%)	7 (21%)	6* (18%)	0 (0%)	1 (13%)
N1c	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
N2a	5 (12%)	3 (7%)	4 (12%)	1 (3%)	1 (13%)	2 (26%)
N2b	2 (5%)	2 (5%)	1 (3%)	2 (6%)	1 (13%)	0 (0%)

* I tillegg funn av tumorsatellitt hos én pasient

Tabell 4 – Krysstabell, lymfeknutemetastase

		Patologi		Totalt
		N+	NO	
MR	N+	10	8	18
	NO	10	13	23
Totalt		10	21	41

Tabell 5 - Frekvenstabell, differanse i antall maligne lymfeknuter mellom patologi og MR.

Differanse	Frekvens, n = 24 (%)
-7	2 (8,3%)
-4	2 (8,3%)
-3	1 (4,2%)
-2	3 (12,5%)
-1	3 (12,5%)
0	2 (8,3%)
1	2 (8,3%)
2	3 (12,5%)
3	2 (8,3%)
4	1 (4,2%)
5	1 (4,2%)
8	1 (4,2%)
9	1 (4,2%)

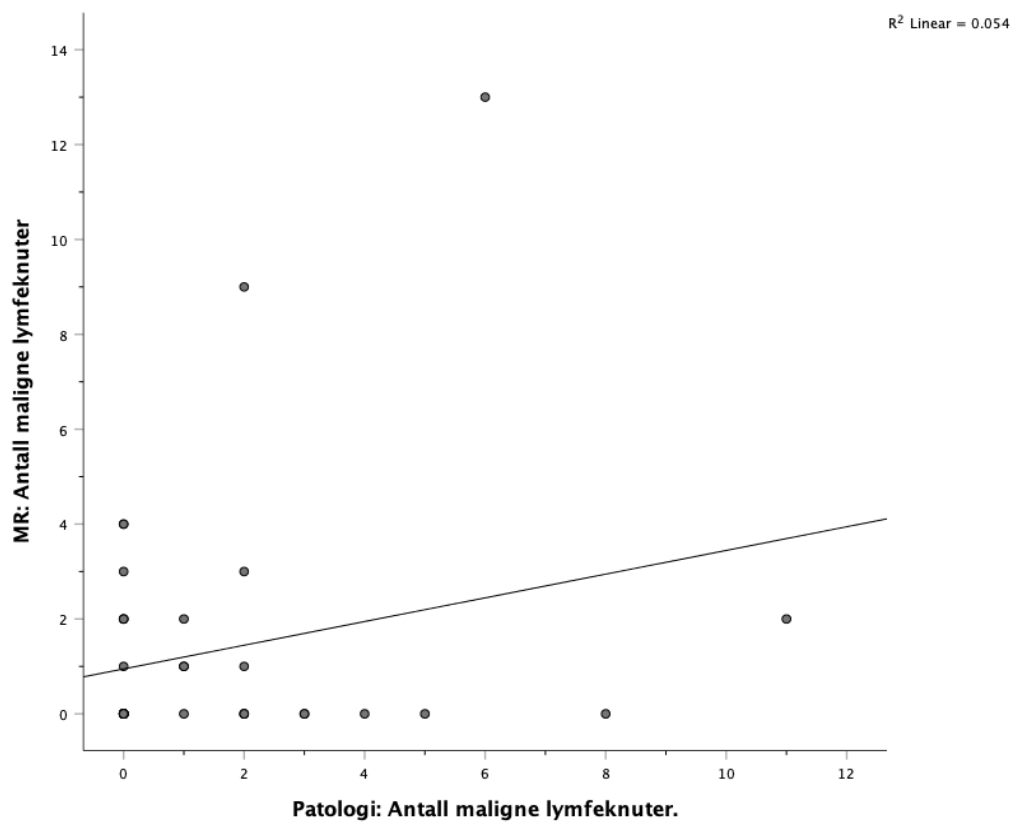
Negativ tilsvarer funn av flere maligne lymfeknuter ved MR enn ved patologi.

Tabell 6 - Frekvenstabell, minste avstand mellom tumor og MRF/CRM

Minste avstand mellom tumor og MRF/CRM	MR – tumor, n = 32 (kumulativ %)	MR – Lymfeknute, n = 10 (kumulativ %)	Patologi, n = 38 (kumulativ %)
≤ 1 mm	5 (16%%)	2 (20%)	0 (0%)
1,1-2,0 mm	6 (34%%)	2 (40%)	3 (8%)
2,1-3,0 mm	7 (56%%)	1 (50%)	2 (13%)

3,1-4,0 mm	1 (59%)	1 (60%)	2 (18%)
4,1-5,0 mm	0 (59%%)	1 (70%)	4 (29%)
5,1-10,0 mm	9 (88%%)	2 (90%)	4 (40%)
10,1-20,0 mm	4 (100%)	1 (100%)	13 (74%)
20,0-50,0 mm	0	0	9 (97%)
> 50 mm	0	0	1 (100%)
Mangler/TO/NO	9	31	3

Figurer



Figur 1 - Spredningsplott, antall maligne lymfeknuter

Sammendrag av kunnskapsevaluering

<p>Referanse: Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. <i>Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category, Lymph Node Metastases, and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.</i> Annals of surgical oncology. 2012;19:2212-23.</p>		<p>Design: systematisk oversikt/metaanalyse</p>	
		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Magnetic resonance imaging (MRI) is increasingly being used for rectal cancer staging. The purpose of this study was to determine the accuracy of phased array MRI for T category (T1–2 vs. T3–4), lymph node metastases, and circumferential resection margin (CRM) involvement in primary rectal cancer.</p>	<p>Litteratursøk: søk i Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Database og Systematic Reviews. Søket inkluderte begreper relatert til MRI, rectal cancer, neoplasm staging og diagnostic assessment.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier: bruk av phased array coil MR; histopatologi brukt til sammenligning; tilgjengelig rådata. Pasienter som fikk preoperativ radiokjemoterapi eller langvarig stråling ble ekskludert (pga. downstaging). I studier hvor deler av utvalget ikke møtte kriteriene ble disse alene ekskludert dersom det var mulig.</p>	<p>Hovedfunn: T-stadium: sensitivitet på 87% (81-92); spesifisitet på 75% (68-80); DOR på 20,4 (11,1-37,3)</p> <p>Maligne lymfeknuter: sensitivitet på 77% (69-84); spesifisitet på 71% (59-81); DOR på 8,3 (4,6-14,7)</p> <p>CRM: sensitivitet på 77% (57-90); spesifisitet på 94% (CI 88-97); DOR på 56,1 (15,3-205,8).</p> <p>Spesifisitet for involvering av CRM signifikant høyere enn for T-kategori og lymfeknutemetastaser. DOR signifikant høyere for CRM sammenlignet med lymfeknutemetastase.</p> <p>Bifunn: Bildetolkning: for T-stadium hadde studier som brukte konsensus mellom flere signifikant høyere sensitivitet og DOR, sammenlignet med selvstendig tolkning. Feltstyrke: studier som brukte maskiner med 3-T hadde signifikant høyere spesifisitet ved MR, sammenlignet med 1-T og 1,5-T.</p>	<p>Er formålet klart formulert? Ja</p> <p>Søkte forfatterne etter relevante typer studier? Ja, formålet var å finne treffsikkerhet til MR ved rektumcancer, ved T-stadium, lymfeknutemetastaser og CRM. Søket var her egnet for å besvare dette spørsmålet.</p> <p>Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Ja. QUADAS ble brukt. Inkluderer vurdering av sammenlignbarhet, referansetest, tid mellom tester, delvis verifisering, blinding av tester, klinisk informasjon, rapportering av resultater som ikke kunne tolkes, forklaring ved frafall, metode ved MR- og patologisk vurdering.</p> <p>Vurdering av kvalitet: variasjon mellom studier hvor vidt dem var blindet. Jevnt over dårlig dokumentasjon i studier når det gjelder metode ved MR- og histopatologisk vurdering.</p> <p>Uforklart heterogenitet eller threshold effect? Nei</p> <p>Styrker: strenge inklusjonskriter. Statistisk tilnærming som inkorporerer heterogenitet i estimater. Bruk av validert verktøy for vurdering av kvalitet. Eksklusjon av pasienter som fikk neoadjuvant behandling.</p> <p>Svakheter: heterogenitet i inkluderte studier: forskjell i definisjoner, erfaring, MR-protokoll, metodologisk kvalitet. De fleste studiene hadde ikke inkludert data om metode ved histologi. Ekskluderte pasienter som fikk neoadjuvant behandling (fører til eksklusjon av pasienter som ble overstaget).</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</p>
Konklusjon			
<p>MRI has good accuracy for both CRM and T category and should be considered for preoperative rectal cancer staging. In contrast, lymph node assessment is poor on MRI.</p>	<p>Datagrunnlag: 21 studier. 18 studier (1986 pasienter) for T-stadium; 12 studier (1249 pasienter) for vurdering av lymfeknuter; 10 studier (986 pasienter) for vurdering av CRM. Data ble hentet ut av to personer ved bruk av standardiserte skjema. Hver artikkel ble diskutert, og QUADAS ble brukt for å vurdere kvaliteten på de inkluderte studiene.</p>		
Land			
Canada	<p>Statistiske metoder: bivariate random effects modeling ble brukt for sensitivitet og spesifisitet. HSROC modeling ble brukt for å estimere DOR for hvert outcome.</p>		
År data innsamling			
Inkluderte studier mellom januar 2000 til mars 2011.	<p>Analyse av kovarians ble brukt for vurdering av heterogenitet mellom studier for hvert outcome (f.eks. om < 1 mm eller < 2 mm ble brukt som definisjon for fri CRM).</p>		

Referanse: Zhang G, Cai YZ, Xu GH. <i>Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients With Rectal Cancer: A Meta-Analysis.</i> Diseases of the Colon & Rectum. 2016;59(8):789-99.		Design: Meta-analyse	
		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>The purpose of this study was to evaluate the diagnostic performance of MRI in tumor staging and circumferential resection margin involvement in rectal cancer.</p>	<p>Litteratursøk: MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Web of Science database.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Staging (etter TNM) og/eller vurdering av MRF; patologi ble brukt som referansetest; inneholdt rådata; sample size > 10; engelske artikler; phased-array MR coil ble brukt. Pasienter som fikk neoadjuvant behandling ble ekskludert.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>T-stadium</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1: sensitivitet 0,58 (0,49-0,66), spesifisitet 0,97 (0,96-0,98). - T2: sensitivitet 0,62 (0,58-0,67), spesifisitet 0,81 (0,79-0,84). - T3: sensitivitet 0,80 (0,78-0,82), spesifisitet 0,74 (0,71-0,77). - T4: sensitivitet 0,71 (0,63-0,79), spesifisitet 0,97 (0,96-0,98) <p>Vekst inn i/gjennom</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vekst inn i muscularis propria: sensitivitet 0,97 (0,96-0,98), spesifisitet 0,58 (0,51-0,66), PLR 2,74 (1,73-4,35), NLR 0,08 (0,05-0,12). - Gjennomvekst muscularis propria: sensitivitet 0,85 (0,83-0,87), spesifisitet 0,72 (0,69-0,74), PLR 2,83 (2,39-3,34) NLR 0,20 (0,16-0,25). - Vekst inn i sideliggende organer: sensitivitet 0,71 (0,63-0,79), spesifisitet 0,97 (0,96-0,98), PLR 17,58 (12,87-24,02), NLR 0,40 (0,31-0,52). - Involvert CRM: sensitivitet 0,78 (0,72-0,83), spesifisitet 0,93 (0,92-0,95), PLR 10,43 (6,59-16,51), NLR 0,22 (0,13-0,36). <p>Heterogenitet: $p < 0,05$ og $I^2 > 50\%$ for vurdering av muscularis propria, gjennomvekst av muscularis propria, og involvert CRM. Ingen threshold effect. Følgende årsaker for heterogenitet ble funnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vekst inn i muscularis propria: feltstyrke og bruk av HRMR. - Gjennomvekst muscularis propria: studiedesign, bruk av kontrast, feltstyrke. - CRM: studiedesign. 	<p>Er formålet klart formulert? Ja</p> <p>Søkte forfatterne etter relevante typer studier? Ja, brukte relevante søkeord ut fra formålet.</p> <p>Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Ja. QUADAS-2 ble brukt, med standardiserte kriterier. Dette inkluderer vurdering av pasientseleksjon, indekstest, referansestandard og timing.</p> <p>Studier og kvalitet: åtte retrospektive, 27 prospektive. Generelt god kvalitet. 32/35 inkluderte info om en/to ble brukt for tolkning. 10/35 var dobbelblindet. MR var blindet i samtlige studier.</p> <p>Uforklart heterogenitet eller threshold effect? Nei</p> <p>Publikasjonsbias? Nei.</p> <p>Styrker: strenge inklusjonskriter. Bruk av validert verktøy for vurdering av kvalitet. Eksklusjon av pasienter som fikk neoadjuvant behandling.</p> <p>Svakheter: bare engelske studier. Eksklusjon av pasienter som fikk neoadjuvant behandling. Ingen threshold effect funnet, men fikk ikke analysert selvstendig effekt av forskjellige kriterier. Analyserte ikke N-stadium.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</p>
Konklusjon	<p>Datagrunnlag: 35 studier. 30 studier evaluerte T-stadium (mellom 858-1878 pasienter for hvert T-stadium). 13 studier evaluerte CRM (1110 pasienter).</p> <p>Utfall: Sensitivitet, spesifisitet, PLR og NLR for innvekst i muscularis propria (T2: T2/T3/T4 vs T1), gjennomvekst muscularis propria (T3: T3/T4 vs T1/T2), innvekst i sideliggende organer (T4: T4 vs T1/T2/T3) og involvert CRM.</p> <p>Statistiske metoder: Bivariat random-effects modeling. SROC med areal under kurven ble brukt for å evaluere hvert outcome ved MR. QUADAS-2 ble brukt for vurdering av kvalitet. Heterogenitet ble testet ved Cochrane Q og I^2 for grad. $P < 0,1$ og $I^2 > 50\%$ indikerte betydelig heterogenitet. Spearman korrelasjon ble brukt for å vurdere threshold effect.</p>		
Land	Nederland, England		
År data innsamling	Inkluderte studier mellom 2000 og 2016.		

Referanse: Gu C, Yang X, Zhang X, Zheng E, Deng X, Hu T, et al. <i>The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion, mesorectal extension, and lymph node status in clinical T3 mid-low rectal cancer.</i> Scientific Reports. 2019;9(1):12523.			Studiedesign: Kohortestudie, retrospektiv.
			Grade - kvalitet Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
This study aimed to determine the prognostic significance of extramural venous invasion (EMVI) after chemoradiotherapy (CRT) by both magnetic resonance imaging (MRI) (y _{mr} EMVI) and histopathology (y _p EMVI)	Rekruttering: søk i database som inkluderte pasienter fra 6 forskjellige sykehus som potensielt skulle gjennomgå kurativ reseksjon av rektumcancer. 580 pasienter ble diagnostisert og behandlet i perioden. Inklusjons-/eksklusjonskriterier: over 18 år, som hadde gjennomgått CRT for lokalavansert kreft uten mistanke om metastase. Tegn til EMVI på MR i forkant av neoadjuvant behandling, og gjennomgått TME. Flere tumores, inkomplett neoadjuvant behandling, ikke-kurativ kirurgi og pasienter hvor det var akutt presentasjon ble ekskludert. Datagrunnlaget: 188 pasienter. Eksponeringsvariabler: y _{EMVI+} /y _{EMVI-} . Videre oppdeling ut fra y _{mr} EMVI+, y _p EMVI+, og y _{mr} EMVI+ og y _p EMVI-.	Hovedfunn DFS var signifikant redusert for pasienter som var vurdert EMVI+, uavhengig av om det var ved MR eller ved patologi. Det var signifikant forskjell i deteksjon mellom MR og patologi (hhv. 36 og 99 EMVI+). 3-year disease-free survival (DFS): sammenligning av y _{mr} EMVI+ og y _{mr} EMVI-, og y _p EMVI+ og y _p EMVI- viste signifikant verre DFS i begge tilfeller. Sammenligning mellom y _{mr} EMVI+ og y _p EMVI+, og y _{mr} EMVI- og y _p EMVI- viste ingen signifikante forskjeller mellom hverandre. Residiv: signifikant forskjell i residiv mellom EMVI- og EMVI+, både ved MR og ved patologi. Andel pasienter som fikk residiv for EMVI-, og EMVI+ viste likheter mellom MR og patologi (y _p EMVI- og y _{mr} EMVI- var hhv. 23,9% og 25,8%; y _p EMVI+ og y _{mr} EMVI+ var hhv. 41,7% og 40,4%). For pasientene som var y _{mr} EMVI+ men y _{mr} EMVI- var det observert residiv hos 39,4% av pasienter.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ikke tatt opp spesifikt. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? • Var studien prospektiv? Nei • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja • Tror du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja Hva diskuterer forfatterne som: Styrker: første studie som kombinerer m _r EMVI, ekstramural tumordybde og m _r N for prediksjon av prgonose. Svakheter: inklusjonskriterier førte til at pasienter som ikke fikk MR før operasjon ble ekskludert, treffsikkerhet på MR avhenger av radiologens erfaring.
Konklusjon	Detection of EMVI post-CRT is prognostically significant whether detected by MRI or histopathology. EMVI status after treatment may be used to counsel patients regarding ongoing risks of metastatic disease, implications for surveillance, and systemic chemotherapy.		
Land	England		
År data innsamling	2006-2013		
	Statistiske metoder: Forskjeller mellom grupper: Kji-kvadrat test og Fisher exact test. Survival analysis mellom y _{mr} EMVI og y _p EMVI med rate of recurrence, time to recurrence og 3-year disease-free survival ved Kaplan Meier product-limit, sammenlignet ved Mantel-Cox log-rank test. P < 0,05 indikerte signifikans. Konfunderende faktorer: Cox's proportional hazard models ble lagd for å teste invirkning av konfunderende faktorer på overlevelse		

Referanse: <i>Extramural Depth of Tumor Invasion at Thin-Section MR in Patients with Rectal Cancer: Results of the MERCURY Study.</i> Radiology. 2007;243(1):132-9.			Design: Diagnostisk studie, prospektiv.
			Dokumentasjonsnivå III
			GRADE Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>To prospectively evaluate the accuracy of magnetic resonance (MR) imaging in depicting the extramural depth of tumor invasion in patients who have rectal cancer, with histopathologic results as the reference standard.</p>	<p>Rekruttering av deltakere:</p> <p>Inklusjon-/eksklusjonskriterier: 18 år og eldre, diagnostisert med rektumcancer. Ekskluderte pasienter med tidligere kreft, strålebehandling eller kirurgi i bekkenet. Pasienter som hadde fått CRT.</p> <p>Datagrunnlag: 428 resektat, med dybde 0-5 cm hos 137, 5,1-10 cm hos 152, større enn 10,1 cm hos 105. 34 manglet mål. 311 fikk primær kirurgi.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Mål ved MR og patologi var tilgjengelig hos 295/311.</p> <ul style="list-style-type: none"> - MR og patologi: gjennomsnittlig dybde var hhv. 2,80 mm (SD: \mp 4,60) og 2,81 mm (SD: \mp 4,28). - Differanse: gjennomsnittlig forskjell mellom MR og patologi av dybde var -0,05 \mp 3,85 (95%CI: -0,49 mm, 0,40 mm). <p>Årsaker til over- og underestimering</p> <p>Hos 273/295 var det \leq 5 mm forskjell mellom MR og patologi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Overestimering av dybde ved MR: 22 pasienter. Hos 4 var det sannsynlig underestimering ved patologi. Hos 7 var sannsynlig feil i tolkning av MR-bilder. Hos 11 var det feil vinkling av bildeplanet. - Underestimering av dybde ved MR: 13 pasienter. Hos 8 ble det oversett vekst langs vener. Hos 5 var det feil i tolkning som følge av bevegelsesartifakter. 	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Er referansetesten egnet? Ja • Er sykdomsstatus for pasientpopulasjonen klart beskrevet? Ja • Fikk alle deltakerne begge testene? Ja • Ble testene utført adskilt/blindet slik at testresultat ikke var kjent? Ikke nevnt. • Ble testene utført iht protokoll for utførelse? Ja • Er «gullstandard» validert (krit pos test.)? Ja • Resultater – Sens/Spes/PPV/NPV; konfidensintervall: Nei <p>Svakheter: potensiale for over- eller underestimering av tumordybde med mindre må stå ortogonalt på veggen, nødvendig for å reprodusere treffsikkerhet.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Demonstration of accurate measurement of the depth of extramural tumor spread in the MERCURY Study enabled accurate preoperative prognostication.</p>	<p>Metode: MR ble brukt til lokal tumorstaging. 18 radiologer brukte validerte kriterier for vurdering av dybde. 27 kirurger med 7-30 års erfaring. TME ble brukt hos alle. 18 patologer med 5-25 års erfaring målte maksimal ekstramural dybde. Dette ble brukt som referansestandard, som MR ble sammenlignet med.</p>		
<p>Land</p> <p>England</p>	<p>Statistiske metoder: end-point var likhet mellom ekstramural dybde på MR og ved patologi. Overenstemmelse var definert ved at 95%CI av gjennomsnittlig forskjell var innenfor 0,5 mm av hverandre.</p>		
<p>År data innsamling</p> <p>2002-2003</p>	<p>For overenstemmelse ved kategorisk vurdering av tumor-stadium ble weighted kappa brukt.</p>		

Referanse: Gröne J, Loch FN, Taupitz M, Schmidt C, Kreis ME. <i>Accuracy of Various Lymph Node Staging Criteria in Rectal Cancer with Magnetic Resonance Imaging.</i> Journal of Gastrointestinal Surgery. 2018;22(1):146-53.		Design: Diagnostisk studie																																																													
		Dokumentasjonsnivå	III																																																												
		GRADE	Lav																																																												
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																												
<p>The accuracy of pretherapeutic staging of lymph nodes (LN) in rectal cancer by MR imaging (MRI) is still limited. The aim of the study was to determine the sensitivity and specificity of different morphological criteria in nodal staging.</p>	<p>Studiedesign: retrospective single-center studie.</p> <p>Inklusjonskriterier: rektumcancer. MR-bekken i forkant av TME.</p> <p>Eksklusjonskriterier: pasienter som fikk neoadjuvant terapi, hadde IBD-assosiert kreft, eller som tidligere hadde gjennomgått kirurgi eller stråling i området ble ekskludert.</p>	<p>Størrelse: kortakse diameter på 3-4 mm så man med stor frekvens i begge grupper. > 5 mm var mer frekvent i lymfeknute positiv gruppe. > 9 mm så man kun i lymfeknute positiv gruppe. 7,2 mm hadde høyest treffsikkerhet. Signifikant (p = 0,01) assosiert med lymfeknutemetastase ved diameteren.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cutoff</th> <th>Sensitivitet (95% CI)</th> <th>Spesifisitet (95% CI)</th> <th>Nøyaktighet (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 mm</td> <td>92,0% (75,0; 97,8)</td> <td>2,9% (0,5; 14,5)</td> <td>40% (28,6; 52,6)</td> </tr> <tr> <td>5 mm</td> <td>72,0% (52,4; 85,7)</td> <td>45,7% (30,5; 61,8)</td> <td>56,7 (44,1; 68,4)</td> </tr> <tr> <td>7 mm</td> <td>32,0% (17,2; 51,6)</td> <td>88,6% (74,1; 95,5)</td> <td>65,0 (52,4; 75,8)</td> </tr> <tr> <td>7,2 mm</td> <td>32,0% (17,2; 51,6)</td> <td>94,3% (81,4; 98,4)</td> <td>68,3 (55,8; 78,7)</td> </tr> <tr> <td>9 mm</td> <td>8,0% (2,2; 25,0)</td> <td>100% (90,1; 100)</td> <td>61,7 (49,0; 72,9)</td> </tr> <tr> <td>10 mm</td> <td>8,0% (2,2; 25,0)</td> <td>100% (90,1; 100)</td> <td>61,7 (49,9; 72,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Morfologiske kriterier: inhomogent signal, altered border contour, lobulated border og kombinasjon av inhomogent signal og altered border contour var ofte til stede i lymfeknutepositiv gruppe. Spiculated/indistinct border, alene, og i kombinasjon med inhomogent signal var mindre vanlige funn, men signifikant assosiert med lymfeknutemetastase (p < 0,01).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kriterie</th> <th>Sensitivitet (95% CI)</th> <th>Spesifisitet (95% CI)</th> <th>Nøyaktighet (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inhomogeneous</td> <td>84% (65,2; 93,6)</td> <td>31,4% (18,6; 48,0)</td> <td>53,3% (40,9; 65,4)</td> </tr> <tr> <td>Altered border contour</td> <td>88% (70,0; 95,8)</td> <td>22,9% (12,1; 39,0)</td> <td>50,0% (37,3; 62,3)</td> </tr> <tr> <td>Lobulated</td> <td>84% (65,35; 93,6)</td> <td>28,6% (16,3; 45,1)</td> <td>51,7% (39,3; 63,8)</td> </tr> <tr> <td>Spiculated and/or indistinct</td> <td>56% (37,1; 73,3)</td> <td>85,7% (70,6; 93,8)</td> <td>73,3% (61,0; 82,9)</td> </tr> <tr> <td>Inhomogeneous and altered border contour</td> <td>84% (65,4; 93,6)</td> <td>45,7% (30,5; 61,8)</td> <td>61,7 (49,0; 72,9)</td> </tr> <tr> <td>Inhomogeneous and lobulated</td> <td>76% (56,6; 88,5)</td> <td>48,6% (33,0; 64,4)</td> <td>60,0% (47,4; 71,4)</td> </tr> <tr> <td>Inhomogeneous and spiculated and/or indistinct</td> <td>56% (37,1; 73,3)</td> <td>91,4% (77,6; 97,0)</td> <td>76,7% (64,6; 85,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sammenligning: Inhomogen signalintensitet og spiculated/indistinct border hadde høyeste treffsikkerhet (8,4% mer enn høyeste for størrelse alene), men var ikke signifikant (p = 0,096). I begge tilfeller var det god spesifisitet men lav sensitivitet.</p>	Cutoff	Sensitivitet (95% CI)	Spesifisitet (95% CI)	Nøyaktighet (95% CI)	3 mm	92,0% (75,0; 97,8)	2,9% (0,5; 14,5)	40% (28,6; 52,6)	5 mm	72,0% (52,4; 85,7)	45,7% (30,5; 61,8)	56,7 (44,1; 68,4)	7 mm	32,0% (17,2; 51,6)	88,6% (74,1; 95,5)	65,0 (52,4; 75,8)	7,2 mm	32,0% (17,2; 51,6)	94,3% (81,4; 98,4)	68,3 (55,8; 78,7)	9 mm	8,0% (2,2; 25,0)	100% (90,1; 100)	61,7 (49,0; 72,9)	10 mm	8,0% (2,2; 25,0)	100% (90,1; 100)	61,7 (49,9; 72,9)	Kriterie	Sensitivitet (95% CI)	Spesifisitet (95% CI)	Nøyaktighet (95% CI)	Inhomogeneous	84% (65,2; 93,6)	31,4% (18,6; 48,0)	53,3% (40,9; 65,4)	Altered border contour	88% (70,0; 95,8)	22,9% (12,1; 39,0)	50,0% (37,3; 62,3)	Lobulated	84% (65,35; 93,6)	28,6% (16,3; 45,1)	51,7% (39,3; 63,8)	Spiculated and/or indistinct	56% (37,1; 73,3)	85,7% (70,6; 93,8)	73,3% (61,0; 82,9)	Inhomogeneous and altered border contour	84% (65,4; 93,6)	45,7% (30,5; 61,8)	61,7 (49,0; 72,9)	Inhomogeneous and lobulated	76% (56,6; 88,5)	48,6% (33,0; 64,4)	60,0% (47,4; 71,4)	Inhomogeneous and spiculated and/or indistinct	56% (37,1; 73,3)	91,4% (77,6; 97,0)	76,7% (64,6; 85,6)	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Er referansetesten egnet? Ja • Er sykdomsstatus for pasientpopulasjonen klart beskrevet? Ja • Fikk alle deltakerne begge testene? Ja • Ble testene utført adskilt/blindet slik at testresultat ikke var kjent? MR-tolkning var blindet. • Ble testene utført i henhold til protokoll for utførelse? Ja • Er «gullstandard» validert (kritisk pos test)? Ja • Resultater – Sens/Spes/PPV/NPV; konfidensintervall. Ja • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Vil kunnskapen fra testresultatet forbedre pasienthåndteringen/pasientens velvære/prognose. Ja <p>Diskusjon: <5 mm ble med stor frekvens sett i begge grupper.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som. Styrke: standardisert tolkning av MR, bruk av en enkelt erfaren radiolog, TME utført av definert antall kirurger.</p> <p>Svakhet: retrospektivt studiedesign – gjorde at studiedesign med node-by-node sammenligning ikke var mulig.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</p>
Cutoff	Sensitivitet (95% CI)	Spesifisitet (95% CI)	Nøyaktighet (95% CI)																																																												
3 mm	92,0% (75,0; 97,8)	2,9% (0,5; 14,5)	40% (28,6; 52,6)																																																												
5 mm	72,0% (52,4; 85,7)	45,7% (30,5; 61,8)	56,7 (44,1; 68,4)																																																												
7 mm	32,0% (17,2; 51,6)	88,6% (74,1; 95,5)	65,0 (52,4; 75,8)																																																												
7,2 mm	32,0% (17,2; 51,6)	94,3% (81,4; 98,4)	68,3 (55,8; 78,7)																																																												
9 mm	8,0% (2,2; 25,0)	100% (90,1; 100)	61,7 (49,0; 72,9)																																																												
10 mm	8,0% (2,2; 25,0)	100% (90,1; 100)	61,7 (49,9; 72,9)																																																												
Kriterie	Sensitivitet (95% CI)	Spesifisitet (95% CI)	Nøyaktighet (95% CI)																																																												
Inhomogeneous	84% (65,2; 93,6)	31,4% (18,6; 48,0)	53,3% (40,9; 65,4)																																																												
Altered border contour	88% (70,0; 95,8)	22,9% (12,1; 39,0)	50,0% (37,3; 62,3)																																																												
Lobulated	84% (65,35; 93,6)	28,6% (16,3; 45,1)	51,7% (39,3; 63,8)																																																												
Spiculated and/or indistinct	56% (37,1; 73,3)	85,7% (70,6; 93,8)	73,3% (61,0; 82,9)																																																												
Inhomogeneous and altered border contour	84% (65,4; 93,6)	45,7% (30,5; 61,8)	61,7 (49,0; 72,9)																																																												
Inhomogeneous and lobulated	76% (56,6; 88,5)	48,6% (33,0; 64,4)	60,0% (47,4; 71,4)																																																												
Inhomogeneous and spiculated and/or indistinct	56% (37,1; 73,3)	91,4% (77,6; 97,0)	76,7% (64,6; 85,6)																																																												
Konklusjon	<p>Datagrunnlag: 60 av 271 pasienter møtte inklusjonskriterier. Radiologen fant lymfeknuter på MR hos 57 av disse.</p> <p>Metode: bilder ble analysert på nytt av en enkelt radiolog med over 20 års erfaring, som var blindet for det histopatologiske svaret. For hver pasient ble hver synlig lymfeknute karakterisert ut fra størrelse og morfologiske kriterier (inhomogent signal og irregulær kontur av forskjellige typer). cN+ ble satt ved funn av ett av disse kriteriene. Det originale histopatologiske svaret ble analysert, og videre karakterisert som enten pN+ eller pN-.</p>																																																														
Land																																																															
Tyskland																																																															
År data innsamling																																																															
2007-2016	<p>Statistisk metode: sensitivitet, spesifisitet og treffsikkerhet ved forskjellig cut-off for størrelse og morfologiske kriterier. Konfidensintervall ved bruk av Wilson.</p> <p>Korrelasjon mellom cN og pN ble kalkulert ved kji-kvadrat test, og treffsikkerheten til forskjellige kriterier ble sammenlignet med T-test.</p>																																																														

