

VU Research Portal

Minimally-invasive imaging of the small intestine

van Weyenberg, S.J.B.

2014

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Weyenberg, S. J. B. (2014). *Minimally-invasive imaging of the small intestine*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

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

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Chapter 12

Summary / Samenvatting



Summary

This thesis describes the results of several studies on two minimally-invasive modalities used to investigate the small intestine: magnetic resonance (MR) enteroclysis and video capsule endoscopy (VCE). Focus is on the use of these modalities in small-bowel neoplasms, refractory coeliac disease and midgastrointestinal bleeding. Additionally, this thesis highlights several aspects of quality in VCE, including safety and complication management, and assessment of bowel preparation.

Chapter 1 briefly summarizes the most important aspects of small-bowel anatomy and physiology. Additionally, the most important clinical conditions affecting the small bowel are introduced.

Part One: MR enteroclysis

Chapter 2 provides a review of radiological modalities that can be used to investigate the small intestine. These methods include more traditional methods, such as small-bowel follow through and conventional enteroclysis. These techniques are more and more being replaced by cross-sectional imaging techniques, such as computed tomography (CT) and MR imaging. The latter technique does not use ionizing radiation, which is an important advantage, especially when repeated examinations are needed. In order to achieve optimal imaging of both the small-bowel lumen and wall, luminal distension is a prerequisite. This can be achieved by oral contrast (enterography) or by contrast delivered through a nasojejunal catheter (enteroclysis). Although enteroclysis is a somewhat more invasive than enterography is, it allows better distension of especially the jejunum. The advantages and disadvantages of several radiological imaging methods for different small-bowel diseases are discussed and compared to VCE.

— *In part previously published in Gastrointest Endosc Clin N Am 2009;19:389–407.*

Chapter 3 describes the results of a study on the diagnostic accuracy of MR enteroclysis in the detection of small bowel neoplasms, with small-bowel endoscopy, surgery, histopathologic analysis and follow-up serving as standards of reference. Ninety-one MR enteroclysis studies performed to investigate or exclude the presence of small-bowel neoplasms were retrospectively evaluated by two radiologists. Imaging findings were compared with the results of invasive small-bowel tests or surgery, or with clinical follow-up for more than 18 months in case of normal imaging findings. Thirty-two patients had a small-bowel neoplasm. Eighty-six of 91 studies were correctly interpreted, resulting in an overall diagnostic accuracy of 0.95 for MR enteroclysis in the detection of small-bowel neoplasms. Sensitivity and specificity in the diagnosis of small-bowel neoplasms was 0.91 and 0.97, respectively, for the expert radiologist and 0.94 and 0.95, respectively, for the less experienced radiologist; the κ value was 0.95. Factors associated with malignancy were the presence of longer solitary nonpedunculated lesions, mesenteric fat infiltration, and the presence of enlarged mesenteric lymph nodes.

— *Radiology 2010;254:765–773.*

Chapter 4 reports on the use of MR enteroclysis in patients suspected of having refractory coeliac disease. We aimed to determine MR enteroclysis findings in patients with uncomplicated coeliac disease (CD), refractory coeliac disease type I (RCD I) and refractory coeliac disease type II (RCD II). Especially the latter subset of patients is at increased risk of developing lymphoma. One radiologist blinded to clinical details retrospectively evaluated quantitative and qualitative criteria of 28 studies obtained in symptomatic patients with CD. We developed a scoring-system using parameters identified in multivariate analysis to be associated with RCD II. The presence of less than 10 folds per 5 cm jejunum, mesenteric fat infiltration and bowel wall thickening were associated with RCD II. We defined a positive MR score as the presence of two or more of these features. This scoring system was then used by two radiologists to evaluate a second group of 40 symptomatic patients with CD. In the validation group, the MR score was positive in 13 of 15 patients with RCD II (sensitivity 0.87) and negative in 24 of 25 patients without RCD II (specificity 0.96). The 5-year survival rate was 95% in patients with a negative MR score and 56% in patients with a positive MR score ($p < 0.0001$). MR enteroclysis helped to identify the presence of seven of eight malignancies and to diagnose absence of malignancy in 58 of 60 studies. It was concluded that MR enteroclysis can be used to investigate the presence of RCD II or malignancy in symptomatic patients with CD.

— *Radiology 2011;259:151–161.*

Part Two: Video capsule endoscopy

Chapter 5 is a short review aimed to provide the reader with some basic knowledge concerning the latest developments in small-bowel endoscopy. An emphasis is on the way radiology and endoscopy may interact.

— *Submitted for publication.*

Chapter 6 concerns VCE findings in patients with CD and persisting or relapsing symptoms despite a gluten-free diet. Most of these patients with nonresponsive CD will have slow-responding, but otherwise uncomplicated, CD. A minority of patients will have true RCD, some of which may rapidly progress to lymphoma. Discrimination between these two extremes is difficult, especially because many abnormalities encountered in complicated CD are not within reach of conventional oesophagogastroduodenoscopy. We retrospectively analysed 48 VCE examinations performed in adult CD patients because of persisting or relapsing symptoms despite adherence to a gluten-free diet. Patients with either uncomplicated CD or RCD I were considered to have a good prognosis, whereas patients with RCD II or enteropathy-associated T-cell lymphoma were considered to have a poor prognosis. Multivariate analysis was performed to identify VCE findings independently associated with either good or poor prognosis. Proximal focal erythema (OR 6.7; 95% CI, 1.2–38.7; $p = 0.033$) and absence of progression of the capsule to the distal intestine (OR 16.5; 95% CI, 1.2–224.9; $p = 0.035$) were independently associated with poor prognosis. Of the 28 patients with none of these two features, none died during

follow-up, compared to 2 (13%) of the 15 patients with one of both features, and 4 (80%) of the 5 patients with both features. These results suggest that VCE could be of use in the identification of patients with nonresponsive CD who are at risk of poor prognosis. — *J Clin Gastroenterol* 2013;47:393–99.

Chapter 7 describes the results of a study on VCE performed to evaluate midgastrointestinal bleeding in patients using anti-thrombotic drugs. We carried out a retrospective study of 56 patients who underwent VCE for evaluation of previous overt midgastrointestinal during anti-thrombotic therapy. VCE examinations were re-evaluated by a gastroenterologist blinded to clinical details. A probable cause for gastrointestinal bleeding was identified in 28 (50%) of the 56 studies. Angioectasia were found in 19 patients. Twenty-two studies showed a possible cause in the small bowel. Multivariate logistic regression analysis showed that reinstitution of anti-thrombotic therapy before VCE was carried out was the only independent predictor of positive VCE findings (OR 8.61; 95% CI, 1.20–60.42; $p = 0.032$). These results suggest that in case of midgastrointestinal bleeding in patients using anti-thrombotic drugs, VCE should either be performed immediately, while the patients is still using these drugs, or at a later stage, but after these drugs have been restarted.

— *Dig Endosc* 2012;24:247–54.

Chapter 8 shows the results of a study aimed to determine the incidence and causes of capsule retention, which is a known complication of small-bowel video capsule endoscopy. Surgery is the most frequently used method of capsule retrieval. We performed a retrospective analysis of 904 small-bowel video capsule examinations performed in our centre and evaluated the outcome of double-balloon endoscopy as the first method used to retrieve entrapped video capsules. Capsule retention occurred in eight patients (incidence: 0.88%; 95% CI, 0.41%–1.80%), and caused acute small-bowel obstruction in six patients. We were able to remove all retained capsules successfully during double-balloon endoscopy. Five patients underwent elective surgery to treat the underlying cause of capsule retention and one patient required emergency surgery because of multiple small-bowel perforations. These results show that in our series the incidence of capsule retention is low, and that double-balloon endoscopy is a reliable method to remove retained capsules which may prevent unnecessary surgery. If surgery is required, pre-operative capsule retrieval allows for pre-operative diagnosis, adequate staging in case of malignancy and optimal surgical planning.

— *Gastrointest Endosc* 2010;71:535–41.

Chapter 9 introduces a novel computed scoring system able to assess bowel cleansing during VCE examinations of the small intestine. A score derived directly from the VCE images could be a reliable and objective method to describe mucosal visibility, which is an important part of the endoscopy report, since inadequate bowel preparation negatively influences the reliability of endoscopic examinations. We designed a computed assessment of cleansing score based on colour intensities of the tissue colour bar of the VCE reading software. This score was retrospectively tested in 24 VCE studies, and prospectively

in 40 VCE segments from 10 consecutive VCE studies. The correlation between the computed score and three existing subjective scores was good. This computed scale could be integrated in VCE reading software. We have named this scoring system the *Computed Assessment of Cleansing (CAC)* score.

— *Endoscopy* 2011;43:406–11.

Part Three: MR enteroclysis and video capsule endoscopy

Chapter 10 presents the results of a study performed to compare the diagnostic accuracy of MR enteroclysis and VCE. We retrospectively analysed data from 77 patients who underwent both MR enteroclysis and VCE, and compared the findings of these examinations with the findings of enteroscopy, surgery, or with the results of clinical follow-up for more than 2 years. Specificity of MR enteroclysis was higher than that of VCE (0.97 vs 0.84, $p = 0.047$), whereas sensitivity was similar (0.79 vs 0.74, $p = 0.591$). In 2/32 (6.3%) patients with both negative VCE and negative MR enteroclysis a positive diagnosis was established, compared to 5/11 (45.5%) patients in whom VCE was positive and MR enteroclysis was negative (likelihood ratio 8.1; $p = 0.004$), 9/11 (81.8%) patients in whom MR enteroclysis was positive and VCE was negative (likelihood ratio 23.5; $p < 0.0001$), and all 23 patients in whom both VCE and MR enteroclysis showed abnormalities (likelihood ratio 60.8; $p < 0.0001$). We concluded that VCE and MR enteroclysis are complementary modalities. In our study population, MR enteroclysis was more specific than VCE, while both produced the same sensitivity.

— *Abdom Imaging* 2013;38:42–51.

Appendix A: Case reports

Appendices A1 to A5 show examples of the use of MR enteroclysis and VCE in patients with rare small-intestinal diseases. These examples provide an additional insight in the diagnostic possibilities of both modalities.

— *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:e123.

— *Gastroenterology* 2012;142:e3–4.

— *Dig Liver Dis* 2012;44:355.

— *Dig Liver Dis* 2012;44:e20.

— *VJGIE* 2013;1:268.

Samenvatting

Dit proefschrift bevat de resultaten van enkele wetenschappelijke studies over magnetische resonantie (MR) enteroclyse en video capsule endoscopie (VCE). Deze twee minimaal-invasieve onderzoeksmethoden worden gebruikt om de aanwezigheid van aandoeningen van de dunne darm te onderzoeken. Het proefschrift richt zich voornamelijk op het gebruik van deze methoden in de diagnostiek naar goed- en kwaadaardige tumoren van de dunne darm, refractaire coeliakie en bloedingen in de dunne darm. Daarnaast is er aandacht voor kwaliteitsaspecten van VCE, waaronder veiligheid, behandeling van complicaties en beoordeling van de kwaliteit van darmvoorbereiding

Hoofdstuk 1 is een korte samenvatting van de belangrijkste aspecten van de anatomie en fysiologie (bouw en werking) van de dunne darm. Daarnaast worden de belangrijkste aandoeningen van de dunne darm kort besproken.

Deel Eén: MR enteroclyse

Hoofdstuk 2 bestaat uit een beschrijving van de radiologische modaliteiten waarmee de dunne darm kan worden onderzocht. Dit zijn onder meer de traditionele methoden, zoals dunne-darm-passage-foto's en conventionele enteroclyse. Deze methoden worden steeds vaker vervangen door beeldvormende technieken waarmee als het ware doorsnedes van het lichaam kunnen worden gemaakt, zoals computer tomografie (CT) en MR. MR heeft als groot voordeel dat er geen röntgenstraling bij wordt gebruikt. Dit is vooral belangrijk als er vaker onderzoek nodig is. Om goede radiologische afbeeldingen van de dunne darm te kunnen maken is het belangrijk dat deze wordt gevuld met een contrasterend vloeistof. Dit kan worden gedaan door de patiënt het contrastmiddel te laten drinken (enterografie), of door dit contrast door een sonde — die via de neus tot in het begin van de dunne darm loopt — te spuiten. Hoewel deze laatste methode meer invasief is, geeft het betere vulling van de dunne darm. Voor diverse aandoeningen van de dunne darm worden de voor- en nadelen van de verschillende radiologische technieken besproken en vergeleken met VCE. — *gedeeltelijk gepubliceerd in Gastrointest Endosc Clin N Am 2009;19:389–407.*

Hoofdstuk 3 beschrijft de resultaten van een onderzoek naar de betrouwbaarheid van MR enteroclyse bij patiënten met een mogelijke tumor in de dunne darm. In totaal werden 91 MR enteroclyse onderzoeken retrospectief geëvalueerd door twee radiologen. De bevindingen van de MR enteroclyse onderzoeken werden vergeleken met de uitkomsten van invasief onderzoek van de dunne darm of met chirurgische bevindingen. Als er geen afwijkingen waren gezien werd vergeleken met het klinisch beloop gedurende minimaal anderhalf jaar na de MR enteroclyse. Van de 91 patiënten hadden 32 patiënten een tumor in de dunne darm. Zesentachtig van de 91 MR enteroclyse studies waren correct beoordeeld. De diagnostische accuratesse van MR enteroclyse in het diagnosticeren van tumoren van de dunne darm was 0.95. De sensitiviteit en specificiteit van de beoordeling door de meest ervaren radioloog waren 0.91 en 0.97. De sensitiviteit en specificiteit

van de beoordeling door de minder ervaren radioloog waren 0.94 en 0.95. De mate van overeenstemming (κ) was 0.95. MR enteroclyse kon ook differentiëren tussen goed- en kwaadaardige tumoren. Kwaadaardige tumoren waren vaker geïsoleerd, langer en niet-gesteeld. Ook werd bij kwaadaardige tumoren vaker infiltratie van het mesenteriale vet en vergroting van de mesenteriale lymfeklieren gezien.

— *Radiology 2010;254:765–773.*

Hoofdstuk 4 gaat over de waarde van MR enteroclyse bij patiënten met mogelijk refractaire coeliakie. We hebben de MR onderzoeken van patiënten met ongecompliceerde coeliakie vergeleken met die van patiënten met refractaire coeliakie type I en type II. In het bijzonder deze laatste groep heeft een sterk vergroot risico op het ontwikkelen van een kwaadaardig lymfoom. Een radioloog heeft eerst 28 MR onderzoeken van patiënten met coeliakie beoordeeld aan de hand van vooraf gedefinieerde kwalitatieve en kwantitatieve criteria. We hebben een score-systeem samengesteld uit kenmerken die in multivariate analyse vaker voor bleken te komen bij patiënten met refractaire coeliakie type II. Dit betrof de aanwezigheid van minder dan 10 plooiën per 5 cm jejunum, infiltratie van het mesenteriale vet en darmwandverdikking. Als meer dan twee van deze kenmerken aanwezig waren noemden we de score positief. Twee radiologen hebben daarna deze score toegepast op een tweede groep MR enteroclyse onderzoeken die waren verricht bij patiënten met coeliakie en aanhoudende klachten. De score was positief in 13 van de 15 patiënten met refractaire coeliakie type II (sensitiviteit 0.87) en negatief in 24 van de 25 patiënten zonder refractaire coeliakie type II (specificiteit 0.96). De vijfjaarsoverleving van patiënten met een negatieve MR-score was 95%. Bij een positieve MR-score was deze 56%. Zeven van de acht maligniteiten werden door MR enteroclyse gedetecteerd. De afwezigheid van maligniteit werd correct vastgesteld in 58 van 60 studies. Concluderend kan MR enteroclyse worden gebruikt om de aanwezigheid van refractaire coeliakie type II vast te stellen.

— *Radiology 2011;259:151–161.*

Deel Twee: Video capsule endoscopie

Hoofdstuk 5 biedt een beknopt overzicht van de huidige stand van zaken van endoscopie van de dunne darm. De nadruk van dit hoofdstuk ligt op de interactie tussen radiologie en endoscopie.

— *Ingediend voor publicatie.*

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van een onderzoek naar de waarde van VCE bij patiënten met coeliakie en persisterende klachten ondanks een glutenvrij dieet. De meeste van deze patiënten hebben traag op het dieet reagerende, maar verder ongecompliceerde coeliakie. Een minderheid heeft echter refractaire coeliakie, een aandoening waarbij een verhoogde kans bestaat op het ontwikkelen van een lymfoom. Het onderscheid tussen ongecompliceerde en refractaire coeliakie kan lastig zijn, onder meer omdat afwijkingen van de dunne darm vaak niet kunnen worden gezien tijdens een standaard oesofagogastroduodenoscopie. We evalueerden 48 VCE onderzoeken die waren verricht

bij patiënten met coeliakie met aanhoudende of terugkerende klachten, ondanks een glutenvrij dieet. Patiënten met een uiteindelijke diagnose van ongecompliceerde coeliakie of refractaire coeliakie type I werden verondersteld een goed prognose te hebben. Patiënten met refractaire coeliakie type II of enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom werden beschouwd als patiënten met een slechtere prognose. We verrichtten multivariate analyse om VCE bevindingen te identificeren die geassocieerd waren met een uiteindelijk slechtere prognose. Proximaal focaal erytheem (OR 6.7; 95% CI, 1.2–38.7; $p = 0.033$) en afwezigheid van progressie van de capsule naar de meer distale dunne darm (OR 16.5; 95% CI, 1.2–224.9; $p = 0.035$) waren geassocieerd met een slechtere prognose. Van de 28 patiënten bij wie geen van deze twee factoren aanwezig waren, stierf niemand tijdens follow-up. Van de 15 patiënten bij wie één van deze factoren aanwezig was, stierven er twee (13%). Vijf patiënten hadden beide kenmerken. Van deze patiënten stierven er 4 (80%). Deze bevindingen suggereren dat VCE patiënten met coeliakie en een vergroot risico op een minder voorspoedig beloop kan identificeren.

— *J Clin Gastroenterol* 2013;47:393–99.

Hoofdstuk 7 gaat over de VCE bij patiënten met een midgastrointestinale bloeding tijdens het gebruik van antitrombotische therapie. We evalueerden de capsule onderzoeken van 56 patiënten die een dergelijke bloeding hadden doorgemaakt. De capsule onderzoeken werden opnieuw bekeken door een MDL-arts die niet op de hoogte was van de klinische gegevens. Bij 28 (50%) van de capsule onderzoeken werd een mogelijke oorzaak voor de bloeding gevonden. Bij 19 patiënten waren dit angioectasieën. Multivariate logistische regressie analyse toonde aan dat het gebruik van antitrombotische medicatie tijdens het capsule onderzoek de enige onafhankelijke voorspeller van positieve bevindingen was (OR 8.61; 95% CI, 1.20–60.42; $p = 0.032$).

Deze bevindingen suggereren dat bij midgastrointestinale bloedingen bij patiënten die antitrombotische medicijnen gebruiken, VCE waarschijnlijk het best zo snel mogelijk kan worden verricht, terwijl de patiënt deze medicatie nog gebruikt, of juist later, maar dan wel wanneer de antitrombotische medicatie weer is hervat.

— *Dig Endosc* 2012;24:247–54.

Hoofdstuk 8 beschrijft de resultaten van onderzoek verricht naar de incidentie en oorzaken van capsule retentie. Dit is een bekende complicatie van VCE, waar veelal chirurgisch ingrijpen noodzakelijk voor wordt geacht. We voerden een retrospectieve studie uit naar 904 VCE onderzoeken van de dunne darm en keken naar het resultaat van dubbele ballon endoscopie (DBE) als eerste methode om de vastgelopen capsules te verwijderen. Capsule retentie had zich bij acht patiënten voorgedaan (incidentie: 0.88%; 95% CI, 0.41%–1.80%), en veroorzaakte acute obstructie van de dunne darm in zes van hen. Bij alle acht patiënten was het gelukt de capsule middels DBE te verwijderen. Vijf patiënten ondergingen electieve chirurgie in een later stadium ter behandeling van de onderliggende oorzaak. Eén patiënt onderging een acute operatie in verband met multiële perforaties van de dunne darm.

Dit onderzoek toont aan dat in de VUmc-serie de incidentie van capsule retentie laag is, en dat DBE een betrouwbare methode is om vastgelopen capsules te verwijderen, waardoor mogelijk onnodige acute operaties kunnen worden vermeden. Als chirurgie nodig is kan het met DBE verwijderen van de capsule een preoperatieve diagnose vaststellen. In geval van maligniteit kan dan adequaat preoperatief stadiëringsonderzoek plaatsvinden en kan de operatie worden verricht onder optimale omstandigheden.

— *Gastrointest Endosc* 2010;71:535–41.

Hoofdstuk 9 introduceert een nieuw gecomputeriseerde score systeem om de kwaliteit van darmvoorbereiding bij VCE te bepalen. Een score die wordt afgeleid van de VCE-beelden zou een betrouwbare en objectieve methode kunnen zijn om de zichtbaarheid van het slijmvlies mee te beschrijven. Een dergelijke beschrijving is van groot belang, omdat matige darmvoorbereiding de betrouwbaarheid van VCE verlaagt. We ontwierpen een gecomputeriseerde wijze om de kwaliteit van darmvoorbereiding te beoordelen, die is gebaseerd op de kleureigenschappen van de kleurenbalk van de VCE-beoordelingssoftware. Deze score werd retrospectief getoetst in 24 capsule onderzoeken en prospectief in 40 segmenten van 10 opeenvolgende VCE onderzoeken. De correlatie tussen de gecomputeriseerde score en drie bestaande subjectieve scoresystemen was goed. De gecomputeriseerde score zou kunnen worden geïncorporeerd in de VCE beoordelingssoftware. Deze nieuwe score hebben we *Computed Assessment of Cleansing (CAC) score* genoemd.

— *Endoscopy* 2011;43:406–11.

Deel Drie: MR enteroclyse en video capsule endoscopie

Hoofdstuk 10 omvat de resultaten van een onderzoek dat werd verricht om de diagnostische accuratesse van MR enteroclyse en VCE te vergelijken. We verrichtten een retrospectieve analyse van 77 patiënten die zowel een MR enteroclyse als een VCE hadden ondergaan, en vergeleken de resultaten van deze onderzoeken met de uitkomsten van enteroscopie, chirurgie, of met het klinisch beloop in de twee jaar na de onderzoeken. De specificiteit van MR enteroclyse was hoger dan die van VCE (0.97 vs 0.84, $p = 0.047$), terwijl de sensitiviteit niet verschilde (0.79 vs 0.74, $p = 0.591$). In 2/32 (6.3%) patiënten met zowel een negatieve VCE als MR enteroclyse werden in latere instantie toch afwijkingen gevonden, vergeleken met 5/11 (45.5%) met een afwijkende VCE en normale MR enteroclyse (likelihood ratio 8.1; $p = 0.004$), 9/11 (81.8%) patiënten met een afwijkende MR enteroclyse maar normale VCE (likelihood ratio 23.5; $p < 0.0001$), en 23/23 (100%) patiënten met zowel een afwijkende VCE als MR enteroclyse (likelihood ratio 60.8; $p < 0.0001$). We concludeerden dat VCE en MR enteroclyse complementaire modaliteiten zijn. In onze patiëntenpopulatie was MR enteroclyse specifiekere dan VCE, maar was de sensitiviteit hetzelfde.

— *Abdom Imaging* 2013;38:42–51.

Appendix A: Casuïstiek

Appendices A1 tot A5 tonen voorbeelden van het gebruik van MR enteroclyse en VCE bij patiënten met zeldzame aandoeningen van de dunne darm. Deze voorbeelden geven een aanvullende kijk op de diagnostische mogelijkheden van beide modaliteiten.

— *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:e123.

— *Gastroenterology* 2012;142:e3–4.

— *Dig Liver Dis* 2012;44:355.

— *Dig Liver Dis* 2012;44:e20.

— *VJGIE* 2013;1:268.

