

# VU Research Portal

## Advanced Imaging in Glioma Treatment

Verburg, N.

2020

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

### **citation for published version (APA)**

Verburg, N. (2020). *Advanced Imaging in Glioma Treatment: Moving the Frontier*. [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](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

Diffuse gliomen zijn de meest voorkomende hersentumoren. Ze ontstaan uit de (voorlopers van) gliacellen die als functie hebben de zenuwcellen (neuronen) in de hersenen te ondersteunen. De mate van kwaadaardigheid wordt uitgedrukt in een graderingssysteem van de Wereldgezondheidsorganisatie, waarbij graad I de minst en graad IV de meest kwaadaardige tumoren zijn. Diffuse gliomen zijn er in graad II, III en IV, waarbij graad IV glioblastoom wordt genoemd. Per jaar krijgen ongeveer 1100 mensen in Nederland een diffuus glioom, hiervan betreft het in circa 60% van de patiënten een glioblastoom.

De behandeling van diffuse gliomen bestaat uit een operatie en - afhankelijk van de graad, leeftijd en conditie van patiënt - bestraling en chemotherapie. Het doel van de operatie is om zo veel mogelijk tumorweefsel te verwijderen zonder ernstige neurologische uitval bij de patiënt te veroorzaken. De 10-jaars overleving is ongeveer 17%, hierdoor staan diffuse gliomen in de top vijf van meest dodelijke kankersoorten. Eén van de redenen dat diffuse gliomen zo moeilijk te behandelen zijn is hun neiging om het omliggende gezonde hersenweefsel wijdverspreid te infiltreren. Hierdoor is het lastig om tijdens een operatie onderscheid te maken tussen de tumor en normaal hersenweefsel. Om te helpen dit onderscheid te maken wordt er gebruik gemaakt van beeldvorming. De meest gebruikte techniek is beeldvorming met behulp van magnetische resonantie (MRI). MRI beelden kunnen op verschillende manieren verkregen worden, zogenaamde sequenties. De T2-, FLAIR- en T1 met contrast-gewogen sequenties zijn de huidige standaard voor het afbeelden van de infiltratie van een diffuus glioom. Er zijn ook andere MRI-sequenties en andere beeldvormende technieken, zoals bijvoorbeeld positronemissietomografie (PET) waarvoor meerdere radioactief gemerkte stoffen (tracers) bestaan, beschikbaar voor het afbeelden van deze tumorinfiltratie. Het is echter nog onvoldoende duidelijk of deze alternatieven beter zijn dan de huidige standaard.

Dit proefschrift heeft als doel het beantwoorden van de vraag: “Welke MRI sequentie, PET-tracer, of combinatie van MRI-sequentie(s) en/of PET-tracer(s), is het meest nauwkeurig voor het afbeelden van diffuusglioom-infiltratie?”.

**Hoofdstuk 1** betreft een algemene introductie en een korte beschrijving van het doel en de opzet van dit proefschrift. In de algemene discussie wordt eerst de biologische en klinische achtergrond van diffuse gliomen beschreven. Vervolgens komt de moeilijkheid van het

detecteren van de infiltratie van diffuse gliomen aan de orde. De doelen van dit proefschrift zijn: bediscussiëren van de huidige literatuur omtrent beeldvorming voor het detecteren van de infiltratie van diffuus gliomen; ontwikkelen van PET beelden die gebaseerd zijn op metingen van de verdeling van de tracer [ $^{18}\text{F}$ ]FET, zogenaamde parametrische beelden; het vergelijken van de nauwkeurigheid van verschillende MRI-sequenties, PET-tracers, of combinatie van MRI-sequentie(s) en/of PET-tracer(s), voor het detecteren van de infiltratie van diffuse gliomen; en het kwantificeren van de diffuus glioom infiltratie met behulp van histologische, moleculaire en beeldvormende technieken.

**Hoofdstuk 2** bevat een systematische review van de literatuur over de diagnostische nauwkeurigheid van beeldvormende technieken voor het detecteren van diffuusglioom-infiltratie. Deze meta-analyse over 61 studies met 3,532 bipten in 1,309 patiënten leidde tot een aantal bevindingen. Ten eerste was de kwaliteit van rapporteren van de studies suboptimaal. Ten tweede, de diagnostische nauwkeurigheid voor het detecteren van diffuusglioom-infiltratie van standaard MRI, welke gebruikt wordt in de dagelijkse praktijk, is beter voor laaggradige dan hooggradige gliomen. Ten derde, de diagnostische nauwkeurigheid voor het detecteren van diffuusglioom-infiltratie van standaard MRI in hooggradige gliomen was minder dan die van magnetische resonantie spectroscopie en PET. Tot slot waren bipten zonder tumor uit gebieden zonder afwijkingen op de beeldvorming (echt negatieve bipten) ondervertegenwoordigd. Gebaseerd op deze bevindingen concluderen wij dat er een noodzaak is tot een prospectieve studie met directe vergelijking van beeldvormende technieken waarbij ook echt negatieve bipten worden verkregen.

In **hoofdstuk 3** bediscussiëren wij de literatuur omtrent de huidige beschikbare beeldvormende technieken voor het begeleiden van de resectie van diffuse gliomen en het lokaliseren van hersenfuncties en wittestofbanen. We concluderen dat er, ondanks de beschikbaarheid van meerdere beeldvormende technieken, weinig studies zijn die diffuusglioom-resecties op basis van verschillende beeldvormende technieken direct vergelijken. De resultaten van deze spaarzame studies suggereren dat het gebruik van andere beeldvormende technieken dan de huidige standaard MRI mogelijk zou kunnen leiden tot een verbeterde overleving van patiënten. Een andere conclusie is dat directe corticale stimulatie de goudstandaard blijft voor het lokaliseren van belangrijke hersenfuncties en wittestofbanen. Beeldvormende technieken zijn echter onmisbaar voor de chirurgische planning, inclusief de keuze voor een wakkere, versus niet-wakkere, operatie.

**Hoofdstuk 4** bevat een studie naar de nauwkeurigheid van een stereotactische boortechniek, welke lokaal is ontwikkeld, voor diagnostische biopten en het inbrengen van stereo-electroencefalografische diepte-elektroden. We includeerden zeven patiënten met 89 ingebrachte diepte-elektroden en vergeleken de preoperatieve neuronavigatieplanning met de uiteindelijke positie op de CT. Het verschil tussen de planning en uiteindelijke positie was 3.5 mm. Daarom concluderen we dat onze stereotactische boortechniek geschikt is voor diagnostische biopten.

**Hoofdstuk 5** beschrijft het studieprotocol van een monocentrische prospectieve diagnostische nauwkeurigheid studie voor de detectie van diffuus glioom-infiltratie. Inclusie zal bestaan uit volwassen patiënten met een nieuwgediagnosticeerd diffuus glioom die een chirurgische resectie ondergaan. Geavanceerde beeldvormende technieken worden toegevoegd aan het standaard MRI-protocol. Beide worden gebruikt voor het plannen van seriële neurogenavigeerde biopten in, en rondom, de grenzen van het glioom. Biopten worden direct voorafgaande aan de resectie verkregen en gebruikt om de histopathologische en moleculaire kenmerken te bepalen. Dit maakt vergelijking met kwantitatieve metingen van de beeldvormende technieken van het biopsie gebied mogelijk.

In **hoofdstuk 6** onderzoeken we verschillende kinetische modellen voor tracers om de [ $^{18}\text{F}$ ]FET-kinetiek te kwantificeren in zeven patiënten. Het doel van deze studie was het identificeren van het optimale volledige model met behulp van de data van de bloedafnames, alsmede het identificeren van het optimale versimpelde model, welke bloedafnames overbodig maakt. Het reversibele twee-weefsel compartimentmodel was het optimale volledige tracerkinetische model en liet een sterke correlatie zien met de 60-90 min tumor-brein ratio, waardoor deze ratio als het optimale versimpelde model werd geïdentificeerd. Ook vonden we een matige maar significante correlatie tussen de [ $^{18}\text{F}$ ]FET-kinetiek en cerebrale bloedstroom, zoals gemeten door middel van [ $^{15}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O PET. We concluderen dat de optimale versimpelde methode nauwkeurig genoeg is om de optimale volledige methode te vervangen.

In **hoofdstuk 7** vergelijken we in zeven patiënten meerdere [ $^{18}\text{F}$ ]FET PET parametrische beelden, alsmede tumor-brein ratio (TBR) beelden van verschillende [ $^{18}\text{F}$ ]FET PET intervallen. Om de nauwkeurigheid van de parametrische beelden te bepalen werd de gemiddelde waarde van het tumorvolume bepaald met behulp van de optimaal volledige

methode uit hoofdstuk 6. Deze gemiddelde waarde werd vervolgens vergeleken met de gemiddelde waarde van het tumorvolume van de verschillende parametrische beelden. De kwaliteit van de beelden werd bepaald door de ruis te bepalen, waarbij minder ruis een betere beeldkwaliteit geeft. De parametrische beelden op basis van de basis functie methode waren het meest nauwkeurig. De parametrische beelden op basis van de Logan grafische analyse hadden de minste ruis. De nauwkeurigheid en ruis van de TBR-beelden waren beter voor de latere tijdsintervallen.

**Hoofdstuk 8** bevat een studie met een directe vergelijking van [ $^{18}\text{F}$ ]FET en [ $^{11}\text{C}$ ]choline PET voor de detectie van diffuusglioombinfiltratie in 74 biopten van acht patiënten. De nauwkeurigheid van zowel de gestandaardiseerde opname waarde (SUV) als de TBR van [ $^{11}\text{C}$ ]choline en de verschillende tijdsintervallen van [ $^{18}\text{F}$ ]FET werden bepaald. Voor [ $^{18}\text{F}$ ]FET was de diagnostische nauwkeurigheid voor de detectie van diffuusglioombinfiltratie van de TBR hoger dan van de SUV voor de tijdsintervallen 40-60 min en 60-90 min. Voor [ $^{11}\text{C}$ ]choline was er geen verschil in de diagnostische nauwkeurigheid voor de detectie van diffuusglioombinfiltratie van de SUV en de TBR. Er was echter wel een significant verschil voor de SUV, maar niet voor de TBR, tussen tumor en normale samples. De diagnostische nauwkeurigheid van [ $^{18}\text{F}$ ]FET TBR 60-90 min was hoger dan die van [ $^{11}\text{C}$ ]choline SUV 20-40 min. We concluderen dat [ $^{18}\text{F}$ ]FET PET nauwkeuriger is dan [ $^{11}\text{C}$ ]choline PET voor de detectie van diffuusglioombinfiltratie.

In **hoofdstuk 9** presenteren we de resultaten van de directe vergelijking van de diagnostische nauwkeurigheid van meerdere MRI-sequenties, PET-tracers, en combinaties van MRI-sequentie(s) en/of PET-tracer(s), voor het detecteren van diffuusglioombinfiltratie in 174 biopten van 20 patiënten. In aankeurende gliomen bleek de combinatie van ADC met [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET de tumor beter te detecteren dan T1 met contrast-gewogen MRI en beter dan [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET. In niet-aankeurende gliomen was geen enkele combinatie beter in het detecteren van de tumor dan standaard MRI. FLAIR-gewogen MRI was nauwkeuriger dan [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET in niet-aankeurende gliomen. We construeerden een waarschijnlijkheidskaart voor de aanwezigheid van tumor, gebaseerd op de combinatie van ADC met [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET, waarbij elke voxel de waarschijnlijkheid van tumoraanwezigheid representeerde op een schaal van 0 tot 100%. We concluderen dat in aankeurende gliomen de combinatie van ADC met [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET de mate van diffuusglioombinfiltratie beter detecteert dan standaard MRI en [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET en dat dit kan leiden tot een betere lokale behandeling.

**Hoofdstuk 10** beschrijft een onderzoek waarin we diffuusglioombinfiltratie met behulp van verschillende technieken kwantificeren en de intratumorale epigenetische heterogeniteit in 133 biopten van 16 patiënten bepalen. Diffuusglioombinfiltratie werd gekwantificeerd als de mate van tumorpuurheid door middel van (epi)genetische, histologische en radiologische karakteristieken. Een epigenetische maat (PAMES) correleerde het beste met alle andere maten. Tumorpuurheid vertoonde een hoge mate van variatie binnen patiënten. Intratumorale epigenetische heterogeniteit werd geanalyseerd door de moleculaire epigenetische classificatie van alle samples te bepalen. Deze classificatie werd vervolgens vergeleken met de tumorpuurheid. We concludeerden dat ruimtelijke heterogeniteit in de moleculaire epigenetische classificatie meestal verklaard kan worden door de variatie in tumorpuurheid en niet het gevolg is van biologische variatie. Genoomwijde analyse van intratumorale epigenetische heterogeniteit bevestigde deze bevindingen.

In **hoofdstuk 11** presenteren we ten slotte de algemene discussie over de volgende onderwerpen: huidige standaard beeldvorming voor het detecteren van diffuusglioombinfiltratie; combinaties van beeldvorming voor het detecteren van diffuusglioombinfiltratie; en kwantificatie van diffuusglioombinfiltratie. Tevens bediscussiëren we de toekomstperspectieven van een nieuw standaardprotocol voor beeldvorming van diffuse gliomen en lokale behandeling voorbij de afwijkingen op de huidige standaard-MRI. Op basis van deze discussie den we suggesties voor toekomstig onderzoek.