

<http://hdl.handle.net/1765/115317>



Summary / Samenvatting

SUMMARY

Gliomas encompass a spectrum of primary brain tumors with different prognoses based on the exact tumor type. Originally, patient prognosis was determined by the histological tumor grade. Grade I and II gliomas are considered low-grade and bear a better prognosis than high-grade (III and IV) gliomas. However, categorizing gliomas based on molecular characteristics instead of histology has been shown to significantly improve survival prediction. The most important molecular markers in glioma are of the chromosome arms 1p and 19q and the isocitrate dehydrogenase gene 1 and 2 (*IDH*) status.

IDH mutated (*IDHmt*) gliomas bear in general a better prognosis than *IDH* wild-type (*IDHwt*) gliomas and if a codeletion of 1p19q is present (i.e. oligodendroglioma) the prognosis is better as well. An association between these molecular characteristics and specific MRI measures has previously been described. In **Chapter 2** we investigated whether *IDHmt* could be predicted using imaging in 'presumed low-grade' gliomas, which show no enhancement on a T1-weighted image after the administration of intravenous contrast. Using a technique called Diffusion Tensor Imaging (DTI) we aimed to determine the molecular status of the tumor. Where invasive growth in *IDHwt* compared to *IDHmt* grade IV gliomas (i.e. glioblastoma) had previously been described, we found no such results in the presumed low-grade gliomas and were therefore unable to determine molecular status based on imaging alone.

Glioblastoma are grade IV gliomas that have a 5-year survival rate of approximately 10%. Initial treatment includes surgery, chemotherapy and radiotherapy. Further treatment can consist of re-surgery and different types of chemotherapy. Recently, the US Food and Drug Administration (FDA) approved bevacizumab (Avastin) for use in glioblastoma. Bevacizumab is an angiogenesis inhibitor and inhibits Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). VEGF is produced in high quantities by glioblastoma and induces angiogenesis resulting in an abnormal tumor vasculature with 'leaky' blood vessels. The abnormal blood vessels will partially normalize when VEGF signaling is inhibited resulting in a decrease of the abnormal leakiness.

The results of bevacizumab-treatment can be demonstrated on MRI. After administration of intravenous contrast, the tumor will 'enhance' due to the contrast-agent leaking out of the abnormal blood vessels. Since bevacizumab normalizes the vasculature, the enhancement of the tumor decreases and edema diminishes. Despite these changes on MRI suggestive of a decrease in tumor activity, the tumor activity may not have changed at all and these bevacizumab-induced changes on MRI imaging have been called 'pseudo-response' to reflect that. The main focus of the research presented in this thesis is on finding new and better ways to determine

treatment response in patients with recurrent glioblastoma treated with or without bevacizumab.

In **chapter 3.2** conventional 2D tumor measurements are compared with semi-automated volumetric methods. While measurements in tumor volume very accurately reflect changes, they didn't improve survival prediction. However, since we used volumetric thresholds set for determining progressive disease (PD) that are a direct extension of 2D thresholds, we considered that using different thresholds might improve survival prediction. In order to find the optimal threshold we looked at both enhancing tumor portion and non-enhancing abnormalities (including tumor, radiation effects and edema). The results, shown in **chapter 3.3**, include that early increase in enhancing (and non-enhancing) volumes is rare in patients treated with bevacizumab, but that lowering thresholds did improve survival prediction. In contrast, the occurrence of a new lesion early after the start of treatment was strongly associated with poor overall survival.

In addition to measuring tumor volumes, we also used a more advanced MRI method to determine treatment response in **chapter 3.4**. With Diffusion Weighted Imaging (DWI), the degree of movement of water molecules within a voxel can be measured. Enhancing portions of glioblastoma in patients treated with both bevacizumab and lomustine showed a clear decrease in minimal Apparent Diffusion Coefficient (ADC_{min}) in a subset of patients. These patients had a significantly better overall survival compared to patients without a decrease in ADC_{min} , making DWI a possible alternative for determining treatment response in this treatment group.

Other challenges in treatment response assessment come from radiotherapy treatment and include a phenomenon known as pseudo-progression. Gliomas (especially high-grade) and other intra-cranial tumors such as meningiomas and metastases are treated with radiotherapy. In **chapter 3.1**, different MRI and nuclear imaging techniques are discussed that play an important role in post-radiotherapy treatment response assessment.

SAMENVATTING

De meest voorkomende primaire hersentumoren zijn gliomen. De term glioom omvat een heel spectrum aan subtypen. Vroeger werd de prognose bij deze patiënten bepaald door de histologische tumorgradering waarbij laaggradige gliomen (graad I en II) een betere prognose hebben dan hooggradige gliomen (graad III en IV). Er is echter gebleken dat het indelen van gliomen op basis van moleculaire eigenschappen tot een veel betere voorspelling van de overleving leidt. De belangrijkste moleculaire eigenschappen bepalend voor de prognose zijn verlies van de chromosoomarmen 1p en 19q, en de status van het gen dat codeert voor isocitraat dehydrogenase 1 of 2 (*IDH*).

IDH gemuteerde (*IDHmt*) gliomen hebben een betere prognose dan *IDH* wild-type (*IDHwt*) gliomen. Een *IDHmt* tumor met codeletie van de chromosoomarmen 1p en 19q (diagnostisch voor een oligodendroglioom) heeft een betere prognose. In eerder onderzoek is er een associatie gevonden tussen deze moleculaire tumoreigenschappen en specifieke MRI-kenmerken. In **Hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of we *IDH* mutaties konden voorspellen met MRI bij 'waarschijnlijk laaggradige gliomen', welke zich kenmerken door een gebrek aan aankleuring na toediening van intraveneus contrast. Met een techniek genaamd Diffusion Tensor Imaging (DTI) hebben we geprobeerd de moleculaire status van de tumor te bepalen. Gezien de associatie gevonden in eerder onderzoek in een populatie van patiënten met hooggradige gliomen (graad IV), hoopten we vergelijkbare uitkomsten te genereren. Wij vonden echter geen associatie en hebben daarom moeten concluderen dat deze methode niet geschikt is als niet-invasieve methode voor het bepalen van moleculaire status.

Glioblastomen zijn graad IV gliomen met een 5-jaars overleving van ca. 10%. De behandeling bestaat uit chirurgische resectie, chemotherapie en radiotherapie. De tumor recidiveert altijd en wordt vervolgens opnieuw behandeld. Opties zijn o.a. re-resectie en chemotherapie. Sinds kort heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) gebruik van het middel bevacizumab (Avastin®) goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met een eerste recidief glioblastoom. Bevacizumab remt Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) wat in grote hoeveelheden geproduceerd wordt door het glioblastoom. VEGF induceert nieuwe, maar abnormale, lekkende bloedvaten in de tumor waardoor de tumor op de MRI scan 'aankleurt' na toediening van intraveneus contrast. Bevacizumab normaliseert de bloedvaten waardoor de tumor niet of minder aankleurt en ook het oedeem (zwellings) rondom de tumor neemt af. Echter, ondanks deze verbeteringen van de MR afwijkingen is de tumor vaak onveranderd aanwezig en deze door bevacizumab geïnduceerde veranderingen zijn als 'pseudo-response' betiteld. Het grootste deel van mijn onderzoek is gericht

op het vinden van een goede manier om behandelrespons te meten bij patiënten met een eerste recidief glioblastoom behandeld met bevacizumab en/of lomustine.

In **Hoofdstuk 3.2** hebben we 2D metingen vergeleken met volumemetingen. Ondanks dat volumemetingen een betere weerspiegeling zijn van de tumoromvang, verbeterde de overlevingsvoorspelling niet wanneer er volumes in plaats van 2D metingen werden uitgevoerd. We hebben echter hiervoor afkapwaarden gebruikt die zijn afgeleid van de 2D afkapwaarden voor het bepalen van tumorprogressie, mogelijk zijn andere afkapwaarden beter in staat de overleving te voorspellen. Daarom hebben we verschillende afkapwaarden getest voor zowel volumes aankleurende tumor en niet-aankleurende afwijkingen (bestaande uit tumor, bestralingseffecten en oedeem). De resultaten worden uiteengezet in **Hoofdstuk 3.3**. Een vroege toename in volume bij patiënten behandeld met bevacizumab bleek zeldzaam, maar het verlagen van de afkapwaarden verbeterde wel de overlevingsvoorspelling. Daarnaast vonden we dat het ontstaan van nieuwe afwijkingen na het starten van behandeling geassocieerd was met een significant slechtere overleving.

Ook hebben we een meer geavanceerde MRI methode gebruikt om behandelrespons te meten. In **Hoofdstuk 3.4** gebruiken we Diffusion Weighted Imaging (DWI) om de bewegingsvrijheid van watermoleculen te meten binnen een voxel. Bij een subset van de patiënten die zijn behandeld met de combinatie bevacizumab and lomustine bleek binnen het aankleurende deel van het glioblastoom er een duidelijke afname in minimale Apparent Diffusion Coëfficiënt (ADC_{min}) te zien. Deze patiënten bleken een significant betere overleving te hebben en het meten van ADC_{min} zou derhalve als alternatief kunnen dienen bij het meten van behandelrespons.

Andere uitdagingen bij het meten van behandelrespons worden behandeld in **Hoofdstuk 3.1**. Een belangrijke behandeling bij patiënten met hooggradige gliomen, maar ook meningiomen en metastasen, is radiotherapie. Naast tumorrespons op de radiotherapie kan er ook een fenomeen optreden bekend als pseudoprogressie. In dit hoofdstuk bespreken we verschillende MRI en nucleaire beeldvormende technieken bruikbaar bij het meten van behandelrespons na radiotherapie.