

# Ultra low-field strenght intraoperative MRI for glioblastoma surgery

## Citation for published version (APA):

Kubben, P. L. (2014). *Ultra low-field strenght intraoperative MRI for glioblastoma surgery*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140206pk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2014

## DOI:

[10.26481/dis.20140206pk](https://doi.org/10.26481/dis.20140206pk)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## 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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



7

# SUMMARY SAMENVATTING

# SUMMARY

Increased extent of tumor resection (EOTR) is associated with prolonged survival for glioblastoma patients. Conventional neuronavigation can be helpful in planning the surgical approach but can become unreliable during surgery due to “brain shift”, which is caused by tumor resection, loss of cerebrospinal fluid and brain tissue edema. Intraoperative MRI (iMRI) has been developed to correct for brain shift during surgery, and to offer the neurosurgeon updated images for neuronavigation. This should lead to increased EOTR without causing (additional) neurological deficit. This thesis evaluates the added value of the PoleStar N20 (0.15T) iMRI system with local Faraday shielding (using a “Star-Shield”® tent) on glioblastoma surgery.

The quality of the existing literature up to 2011 was limited due to several forms of bias, as explained in chapter 2. Of these, especially attribution bias was present in many studies. The old Latin proverb “post hoc ergo propter hoc” ends with a question mark: after which, so caused by? The conclusion that iMRI scanning demonstrated residual contrast enhancement (suspect to be tumor) at the moment the neurosurgeon “would have stopped resection” otherwise, is unreliable. The opportunity for intraoperative control seems to lead to a more conservative approach regarding tumor resection, which in return “causes” at least part of the residual enhancement. This question can only be solved by a randomized controlled trial (RCT).

One of the challenges in reporting study outcome after tumor resection is to use a valid endpoint. There are many validated scales to report patient outcome. In contrast, technical outcome of neurosurgical treatment is often expressed in residual tumor volume or resection percentage, which has not been validated yet. In chapter 3 we report the results for intraobserver and interobserver agreement for tumor volumetry (focused on glioblastoma). Both preoperative and postoperative tumor volumetry have high intraobserver agreement. But in contrast to preoperative tumor volumetry, postoperative tumor volumetry has low interobserver agreement. Therefore, residual tumor volume cannot be reliably estimated. Still, if one observer is performing the measurements, a comparison between two groups can be made to demonstrate a trend in the data. Absolute numbers on performed or desirable EOTR cannot be provided yet, as a valid method for measurement is lacking. This is a serious limitation for comparative studies and for other studies that aim to describe a minimally required EOTR to improve survival.

Furthermore, in chapter 4 we report a study that examined the correlation between intraoperative contrast enhancement and histopathology. Iatrogenic damage to the blood-brain barrier during surgery might influence the contrast enhancement pattern of glioblastoma, compared to the pre-operative situation. Intraoperative contrast enhancement has not systematically been examined to what extent it correlates to tumor presence. Still, this is considered as the gold standard during glioblastoma surgery. In our Borderzone Sampling trial we could quantify the correlation between contrast enhancement on iMRI and glioblastoma presence on histology. Clear contrast enhancement does correlate with tumor presence, but absence of contrast enhancement does not correlate with absence of tumor tissue in circa 50% of the cases.

Up to date, two RCT's on glioblastoma surgery have been performed using ultra low-field strength iMRI: one by Senft et al. (2011), and the study by our group (2013) which is reported in chapter 5. The Senft study is considered as class I evidence that iMRI-guided resection of glioblastoma leads to an increased percentage of gross total resection compared to conventional navigation-guided resection (96% versus 68% respectively). Critical in this context is the definition of gross total resection, which was defined as “less than 0.175 cm<sup>3</sup> residual contrast enhancement”. Comparing secondary study endpoints of the Senft trial, the results are less convincing: median residual tumor volume in the iMRI-group was 0.00 cm<sup>3</sup> whereas median residual tumor volume in the control group was 0.03 cm<sup>3</sup>. Also 6 months progression-free survival did not differ between both groups. In our study we could not demonstrate any statistically significant difference between the iMRI group and the control group using conventional neuronavigation with respect to EOTR, clinical performance or survival.

The results of these RCTs should be seen in the light of two complicating factors: the absence of a valid method for postoperative tumor volumetry, and the limited correlation between contrast enhancement on iMRI and tumor presence on histology.

Therefore, we consider (ultra) low-field strength iMRI-guided glioblastoma surgery not to be significantly more effective than standard treatment. The previously published literature has too many quality flaws to demonstrate the added value, EOTR cannot yet be measured in a reliable manner, imaging-based tumor definition is still troublesome with limited correlation between iMRI contrast enhancement and histology, and health-related quality of life does not show a trend towards a relevant difference.

For now, neither ultra low-field strength iMRI nor a minimally required 98% EOTR should be considered as a gold standard for glioblastoma surgery. For the future we need to develop a clear definition on what to consider as glioblastoma based on imaging characteristics and a valid method to measure EOTR in order to evaluate to what extent EOTR has added value in patient treatment. All this should be seen in the context of a surgically incurable disease, for which the principle “primum non nocere” (first do not harm) is as old as it is wise.

# SAMENVATTING

Een toegenomen mate van tumorresectie (MVTR) wordt in verband gebracht met een langere overleving voor patiënten met een glioblastoom. Standaard neuronavigatie kan helpen bij het plannen van de operatieve benadering, maar kan tijdens een operatie onnauwkeurig worden ten gevolge van “hersenverschuiving” veroorzaakt door tumorresectie, verlies van hersenvocht, en zwelling. Intraoperatieve MRI (iMRI) is ontwikkeld om tijdens de operatie te corrigeren voor deze hersenverschuiving, en om de neurochirurg actuele beelden te geven voor neuronavigatie. Dit beoogt te zorgen voor een toegenomen MVTR zonder toegenomen neurologische uitval. Dit proefschrift onderzoekt de toegevoegde waarde van de PoleStar N20, een 0.15 Tesla iMRI systeem met lokale Faraday-kooi (in de vorm van de Starshield® tent) bij glioblastoomchirurgie.

De kwaliteit van de bestaande literatuur tot 2011 was beperkt ten gevolge van verschillende soorten vertekening (bias), zoals uitgelegd in hoofdstuk 2. Van deze vormen van vertekening, met name zogeheten “attributie-bias” was aanwezig in veel studies. Het oud Latijns gezegde “post hoc ergo propter hoc” eindigt met een vraagteken: erna, dus erdoor? De conclusie dat iMRI scans restankleuring toonden (verdacht voor tumorrest) op het moment dat de neurochirurg aangaf anders “gestopt te zijn met de operatie” is onbetrouwbaar. De mogelijkheid om tijdens de operatie te kunnen controleren of restankleuring aanwezig was, lijkt te leiden tot een meer terughoudende benadering aangaande tumorresectie. Dit kan (een deel van) deze restankleuring verklaren. Dit probleem kan alleen opgelost worden middels een gerandomiseerde studie.

Een van de uitdagingen in het rapporteren van studie-uitkomsten na tumorresectie is het gebruik van een valide uitkomstmaat. Er zijn veel gevalideerde schalen beschikbaar om het functioneren van patiënten na een behandeling te meten. Echter als uitkomstmaat voor een technische handeling zoals een tumorresectie wordt vaak resttumorvolume of resectiepercentage gebruikt. Hiervoor is geen valide uitkomstmaat beschikbaar. In hoofdstuk 3 rapporteren wij de resultaten aangaande intra-beoordelaar en interbeoordelaar overeenstemming voor tumor volumetrie (gericht op het glioblastoom). Zowel preoperatieve als postoperatieve tumorvolumetrie hebben hoge intraobserver overeenstemming. Echter in tegenstelling tot preoperatieve volumetrie heeft postoperatieve volumetrie een lage interobserver overeenstemming. Daarom kan resttumorvolume niet betrouwbaar beoordeeld worden. Op dit ogenblik is het wel mogelijk om een trend in de meetwaarden aan te tonen, maar niet om harde getallen te geven aangaande een verrichte danwel gewenste MVTR. Dit is een forse

bepanking voor vergelijkende studies en voor studies die beogen een minimaal vereiste MVTR te beschrijven die moet leiden tot een betere overleving.

In hoofdstuk 4 rapporteren we een studie die de relatie beschrijft tussen intraoperatieve contrastaankleuring en histopathologie. Iatrogene schade aan de bloed-hersenbarrière tijdens operatie kan het aankleuringspatroon van het glioblastoom beïnvloeden, in vergelijking met de preoperatieve situatie. Er is nooit systematisch onderzoek in welke mate intraoperatieve contrastaankleuring overeenkomt met aanwezigheid van tumor. Nochtans wordt dit wel beschouwd als gouden standaard tijdens glioblastoomchirurgie. In onze Borderzone Sampling studie konden we een kwantitatief verband leggen tussen contrastaankleuring op iMRI en histopathologische aanwezigheid van glioblastoom. Duidelijke contrastaankleuring komt overeen met aanwezigheid van tumor, echter afwezigheid van contrastaankleuring correleert niet met afwezigheid van tumor in circa 50% van de gevallen.

Tot op heden zijn er twee gerandomiseerde studies verricht binnen de glioblastoomchirurgie die gebruik maken van ultra lage-veldsterkte iMRI: een door Senft et al. (2011) en onze studie (2013) die beschreven staat in hoofdstuk 5. De Senft-studie wordt beschouwd als klasse 1 bewijs dat iMRI-geleide resectie van het glioblastoom leidt tot een toegenomen percentage van maximale resectie in vergelijking met standaard navigatie-geleide resectie (respectievelijk 96% en 68%). Belangrijk in dit verband is de definitie van “maximale resectie”, namelijk minder dan 0.175cm<sup>3</sup> restaankleuring. De overige uitkomstmaten van de Senft-studie zijn niet overtuigend: mediaan resttumorvolume in de iMRI groep bedroeg 0.00cm<sup>3</sup> terwijl mediaan resttumorvolume in de controlegroep 0.03cm<sup>3</sup> bedroeg. Progressie-vrije overleving na 6 maanden verschilde niet tussen beide groepen. In onze studie konden we geen statistisch significant verschil aantonen tussen de iMRI groep en de controlegroep (standaard neuronavigatie) met betrekking tot MVTR, klinisch functioneren van de patiënten of overleving.

De resultaten van deze gerandomiseerde studies moeten gezien worden in het licht van twee complicerende factoren: de afwezigheid van een valide manier om postoperatief tumorvolume te meten, en de beperkte relatie tussen contrastaankleuring op iMRI en histopathologische aanwezigheid van tumor.

Om deze redenen beschouwen wij (ultra) lage-veldsterkte iMRI-geleide resectie van het glioblastoom niet als bewezen effectiever dan de standaardbehandeling. De voordien gepubliceerde literatuur

kent teveel methodologische beperkingen om de toegevoegde waarde aan te tonen, MVTR kan niet betrouwbaar gemeten worden, de definitie van tumor op basis van beeldvorming is onvoldoende duidelijk met een beperkte relatie tussen contrastaankleuring en histopathologie, en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven toont geen duidelijke trend richting een relevant verschil.

Voor nu, noch ultra lage-veldsterkte iMRI noch een minimaal vereiste 98% MVTR dienen beschouwd te worden als een gouden standaard voor glioblastoomchirurgie. Voor de toekomst moeten we een duidelijke definitie ontwikkelen van wat te beschouwen als tumor op basis van beeldvorming en een valide manier om MVTR te meten, om te kunnen beoordelen in welke mate MVTR toegevoegde waarde heeft in de behandeling van patiënten met een glioblastoom. Al dit moet gezien worden in de context van een chirurgisch niet te genezen ziekte, waarbij het principe “primum non nocere” (in de eerste plaats, doe geen kwaad) even oud is als wijs.