

# Technological innovations in diagnosis and treatment of glioblastoma

Citation for published version (APA):

Compter, I. (2021). *Technological innovations in diagnosis and treatment of glioblastoma*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211013ic>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20211013ic](https://doi.org/10.26481/dis.20211013ic)

## 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.

## Summary

Gliomas are the most common type of primary malignant tumors of the central nervous system in adult patients, with an annual incidence of approximately 1200 patients in the Netherlands. Patients with a glioblastoma (GBM), the most aggressive type of glioma, are presented with a dismal prognosis. Despite aggressive multimodality regimens including surgical resection, radiation therapy and chemotherapy curative cannot be achieved, recurrence is inevitable and median overall survival is only 15 months. The prognosis for patients with a GBM has not improved significantly over the last 15 years, despite extensive research on how to tackle inter- and intratumoral heterogeneity. In this thesis several innovations in the diagnosis and treatment of GBM are investigated.

Part I considers methods to monitor and predict treatment response which can be included into clinical decision support systems, which are developed in order to aid physicians and patients to choose an optimal treatment strategy. Decision support systems can include all available medical data such as patient demographics and comorbidities, tumor characteristics (both phenotypical and molecular) and treatment characteristics. Chapter 2 discusses the already established approaches as well as future diagnostics used for monitoring and prediction of treatment response in patients with a GBM, introducing the “noninvasive glioblastoma testing” (NIGT) platform. The NIGT platform consists of a multimodal diagnostic approach which tries to capture the complexity and heterogeneity of GBM with the use of conventional images techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) and nuclear imaging, enhanced by computational approaches, and the development of circulating biomarkers. Upon initial presentation, standard imaging approach of GBM patients consists of both CT and MRI imaging. The advantages of CT scans over MRI imaging are that CT scans are relatively fast, cheap and widely available. In Chapter 3 a CT radiomics signature for survival in GBM patients treated by radiotherapy is described. This model was compared to two models based on important clinical parameters. The clinical model based on age and WHO performance status and radiomics model both demonstrated a comparable discriminative signature, which merits research to establish the additive value of CT radiomics. Using methods such as radiomics integrated in the NIGT platform, decision support models for GBM can be created both in the primary and the recurrent setting. This can guide clinicians in selecting the appropriate treatment strategy for patients with a GBM, so-called personalized medicine.

Part II discusses relevant technical aspects of 7 Tesla (T) MRI for GBM and the necessary steps to integrate this into radiation treatment planning. Ultra-high field strength MRI result in a higher contrast-to-noise ratio compared to conventional high-field strength MRI at 1.5T or 3T that is widely available in diagnostic radiology. Chapter 4 reports on a preparatory study in which the technical feasibility of incorporating 7T

MRI into the neurosurgical navigation and radiation treatment planning systems was investigated. The MRI scans were well tolerated by the volunteers. Regional loss of signal and contrast could be minimized by the use of dielectric pads. Image transfer and processing did not degrade image quality. However, susceptibility artefacts were observed in both the cortex and subcortical white matter at close proximity to air-tissue interfaces. The system-related spatial uncertainty of geometrical distortion-corrected MP2RAGE pulse sequences was  $\leq 2$  mm. In conclusion, the integration of high-quality and geometrically-reliable 7T MR images into neurosurgical navigation and radiation treatment planning software is technically feasible and safe.

The geometrical accuracy of 7T MRI was further investigated in Chapter 5. This study aimed to investigate the clinical applicability of anatomical 7T MRI in comparison to 3T MRI and CT for reliable high-precision radiotherapy by evaluating the magnitude and location of hardware-related geometrical distortion. Three methods were applied: 1) global mean absolute deviation, 2) local mean absolute deviation and 3) Euclidean distances directly between the point of interest-coordinates in the image. System related geometrical distortion was present in all 3T and 7T MRI and increased with increasing distance from the magnetic isocentre, even though vendor provided correction methods and 2nd order 3D shimming were applied. Geometrical distortion of  $\leq 1$ mm could be assured near the magnetic isocentre, but was larger in peripheral regions. This implies that 7T MRI can be applied for high-precision radiation treatment planning in central brain regions with clinically acceptable levels of spatial uncertainty, under the assumption that tissue-related geometrical distortion can be ignored. For peripheral regions, applying 7T MR protocols for radiation treatment planning should incorporate geometrical distortion in tumour-site specific planning target volume margins for treatment uncertainties.

In Part III treatment aspects, specifically the safety of autophagy inhibition through the addition of chloroquine to chemoradiation for GBM in a phase Ib trial, are discussed. The lysomotropic drug, chloroquine, inhibits autophagy by blocking its final degradative step. This results in a reduction of hypoxic regions within a tumor, making the cells more susceptible to radiation treatment. Chapter 6 presents the results of a phase I trial in which chloroquine concurrent to radiotherapy and temozolomide is investigated in patients with a newly diagnosed GBM. Thirteen patients were included in the study. A total of 44 reversible adverse events, possibly related to chloroquine, were registered; including electrocardiogram QTc prolongation, irreversible blurred vision and nausea/vomiting. Median overall survival was 16 months, with the longest survival rates seen in EGFRvIII + mutated GBM. A daily dose of 200 mg chloroquine was determined as the maximum tolerated dose when combined with radiotherapy and concurrent temozolomide for newly diagnosed GBM. EGFRvIII was identified as a potential predictive biomarker. Favorable toxicity and promising survival in EGFRvIII + patients supports further clinical studies in GBM.

## Samenvatting

Gliomen zijn de meest voorkomende primaire hersentumoren bij volwassenen met een jaarlijkse incidentie van 1200 patiënten in Nederland. Patiënten met een glioblastoom (GBM), de meest agressieve vorm van hersentumoren, hebben een slechte prognose. Ondanks een uitgebreide behandeling bestaande uit een resectie, radiotherapie en chemotherapie hebben zij een mediane overleving van slechts 15 maanden. Sinds 2005 is de prognose van deze patiënten, ondanks uitgebreid onderzoek, nauwelijks verbeterd. In dit proefschrift worden verschillende diagnostische en therapeutische innovaties onderzocht. Het proefschrift is opgebouwd uit 3 delen.

In deel I worden verschillende methoden beschreven waarmee de effecten van een behandeling op de overleving kunnen worden voorspeld, en de behandeling geëvalueerd kan worden. Deze informatie kan worden opgenomen in beslismodellen, waardoor in de toekomst de optimale behandeling voor de individuele patiënt kan worden gekozen. In hoofdstuk 2 worden deze methoden uitgebreid beschreven en wordt het “noninvasive glioblastoma testing” (NIGT) platform gepresenteerd. Het NIGT-platform is een multimodale benadering waarin de heterogeniteit van het GBM als geheel kan worden beoordeeld middels conventionele beeldvorming zoals magnetic resonance imaging (MRI) en positronemissietomografie-scans, geavanceerde computermodellen en bloed biomarkers. Ten tijde van de diagnose krijgen de meeste patiënten met een verdenking op een hersentumor een Computed Tomography (CT)-scan. CT-scans zijn relatief snel, goedkoop en wereldwijd beschikbaar. Daarom wordt in hoofdstuk 3 een CT radiomics model beschreven, waarmee een voorspelling kan worden gedaan van de overleving van patiënten met een GBM na radiotherapie. Dit model wordt vergeleken met 2 andere modellen bestaande uit de meest belangrijke klinische parameters. Het CT radiomics model presteerde vergelijkbaar met het beste klinische model, wat aanleiding geeft tot verder onderzoek. Door de integratie van beeldvorming, geavanceerde computermodellen zoals radiomics en biomarkers in het NIGT-platform kunnen beslismodellen worden gemaakt voor patiënten met een GBM. Met deze beslismodellen kan de besluitvorming rondom een behandeling voor patiënten met een GBM worden ondersteund en op maat worden gemaakt: personalized medicine.

In deel II is onderzocht op welke wijze de 7 Tesla (T) MRI kan worden geïntegreerd binnen de radiotherapie en worden enkele belangrijke technische aspecten hierbij besproken. MRI-scanners met een ultrahoge veldsterkte hebben een hogere ruimtelijke resolutie in vergelijking met de momenteel klinisch gebruikte 1.5T en 3T MRI-scanners. In hoofdstuk 4 wordt een voorbereidende studie beschreven waarin de technische haalbaarheid van de integratie van de 7T MRI in zowel neurochirurgische navigatie software als een radiotherapie planningsysteem is onderzocht. Voor deze studie hebben 3 vrijwilligers een 7 T MRI-scan ondergaan. De scans werden goed verdragen. Het verlies van signaal kon worden geminimaliseerd

door middel van het gebruik van di-electrische kussens en het inlezen en verwerken van de MRI-beelden in de planningsoftware had geen invloed op de kwaliteit van de beelden. Echter, in de nabijheid van holtes gevuld met lucht werden susceptibiliteits artefacten geobserveerd zoals bijvoorbeeld ter plaatse van de frontaalkwab nabij de sinussen. De geometrische onzekerheden veroorzaakt door het MRI-systeem waren na correctie  $\leq 2$  mm. De conclusie van deze studie is dat 7 T MRI-beelden veilig, met een hoge kwaliteit en geometrisch betrouwbaar gebruikt kunnen worden in zowel neurochirurgische als radiotherapeutische planningssystemen. De geometrische nauwkeurigheid van 7T MRI is verder onderzocht in hoofdstuk 5. Deze studie beoogde de klinische toepasbaarheid van anatomische 7T MRI te onderzoeken in vergelijking tot 3T MRI en CT als hulpmiddel voor precisie radiotherapie, door de omvang en locatie van hardware gerelateerde geometrische distorsie te evalueren. Voor deze analyse werd gebruik gemaakt van drie methodes: 1) globale gemiddelde absolute afwijking, 2) lokale gemiddelde absolute afwijking en 3) euclidische afstanden gemeten tussen de "point of interest"-coördinaten. Ondanks het toepassen van geometrische correctiemethoden en tweede en derde orde shimming was systeemgerelateerde geometrische distorsie aanwezig in alle 3T en 7T MRI-beelden. Deze nam toe wanneer de afstand van het magnetisch isocentrum groter werd. Een geometrische distorsie van  $\leq 1$  mm kon worden gegarandeerd nabij het magnetisch isocentrum, maar was groter in de periferie. Dit betekent dat 7T veilig en met klinisch acceptabele hoeveelheden geometrische onzekerheid kan worden toegepast bij hoge-precisie radiotherapie in de centrale hersengebieden. Voor perifeer gelegen laesies is het noodzakelijk om rekening houdende met de geometrische distorsie aangepaste planning target volume-marges te hanteren.

In deel III worden innovaties in de behandeling van GBM besproken. Het betreft specifiek een studie waarin de veiligheid van chloroquine als toevoeging aan chemoradiatie bij GBM wordt onderzocht. Chloroquine inhibeert autofagie door de laatste stap van het autofagie proces te blokkeren. Dit resulteert in een vermindering van de hypoxische regio in een tumor, wat de cellen kwetsbaarder maakt voor radiotherapie. In hoofdstuk 6 worden de resultaten van een fase Ib studie gepresenteerd, waarin chloroquine wordt toegevoegd aan de radiotherapeutische behandeling met temozolomide bij patiënten met een nieuw vastgesteld GBM. In totaal werden 44 bijwerkingen, welke mogelijk aan chloroquine toe te wijzen zijn, vastgesteld. Hierbij was onder meer sprake van QTc-tijd verlenging, permanent roebel zicht en misselijkheid en/of braken. De mediane overleving voor het totale cohort was 16 maanden. Een dagelijkse dosis van 200 mg chloroquine werd vastgesteld als de maximale veilige dosis, wanneer deze gecombineerd wordt met radiotherapie en temozolomide. EGFRvIII werd geïdentificeerd als potentiële voorspellende biomarker. De vastgestelde beperkte toxiciteit en veelbelovende overleving voor patiënten met een EGFRvIII mutatie geven aanleiding tot verder onderzoek.