

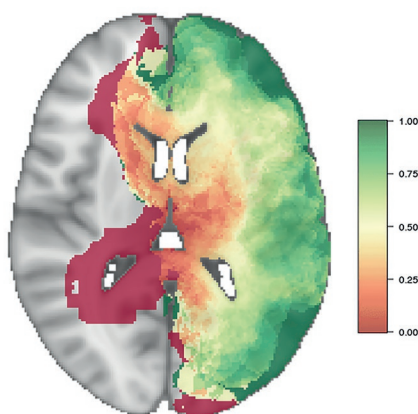
NEDERLANDSE SAMENVATTING

Gliomen zijn primaire hersentumoren vernoemd naar “gliacellen”, wat normale cellen van het brein zijn. De kwaadaardigheid van de tumor wordt geclassificeerd middels een graderingssysteem van de World Health Organization, waar graad I de minst kwaadaardige is en graad IV de meest kwaadaardige. De laatste omvat het glioblastoom, welke het meest voorkomt en onderwerp is van dit proefschrift. Per jaar krijgen in Nederland ongeveer 600 mensen een glioblastoom, waarbij de incidentie over de jaren toeneemt. De prognose is slecht en patiënten hebben een gemiddelde overleving van 12-15 maanden na diagnose. Eén van de hoofdredenen dat de overleving slecht is, is dat een glioblastoom functioneel hersenweefsel infiltreert en daardoor nooit volledig te behandelen is. Het glioblastoom blijft dan ook altijd ten dele aanwezig en recidiveert snel.

De standaardbehandeling van het glioblastoom omvat als eerste een neurochirurgische operatie. Maximalisering van het verwijderen van de tumor (resectie) is geassocieerd met een verlengde overleving en daarom het doel van de neurochirurg. Het dilemma voor neurochirurgen is dat patiëntuitkomsten afhangen van de beslissing waar gestopt wordt met het verwijderen van de tumor. Indien te vroeg gestopt, dan is er te weinig tumor verwijderd en wordt de tumor eerder progressief, wat de overleving van patiënten weer verkort; indien er te laat gestopt wordt met verwijderen van de tumor kunnen er beschadigingen in de hersenen optreden, welke voor neurologische uitval en een verminderde kwaliteit van leven kunnen zorgen. Selectie van patiënten voor meer uitgebreide en minder uitgebreide behandeling is daarom ontzettend belangrijk.

Er zijn geen standaarden voor chirurgische besluitvorming en deze wordt doorgaans geleid door opgedane ervaring van de neurochirurg en zijn/haar team. Deze ervaring varieert tussen neurochirurgen en groepen neurochirurgen, wat resulteert in verscheidene behandeluitkomsten in patiënten. Deze behandelvariatie moet worden onderzocht om de chirurgische besluitvorming beter te kunnen begrijpen, te evalueren, maar ook te verbeteren voor toekomstige patiënten. Omdat de tumorlocatie de sleutel vormt in chirurgische besluitvorming zou deze een vertrekpunt kunnen zijn om behandelvariatie te onderzoeken. Om tumorlocaties te vergelijken zijn zogeheten “probability maps”, ofwel hersenkaarten ontwikkeld, waarbij MRI’s van patiënten voor en na chirurgische behandeling pixel-voor-pixel vergeleken kunnen worden (Figuur 1). Deze techniek is nog niet toegepast voor glioblastoom.

Het doel van dit proefschrift is de chirurgische besluitvorming in patiënten met een glioblastoom te evalueren door middel van hersenkaarten.



Figuur 1. Deze dwarsdoorsnede van een hersenkaart bestaat uit een aggregaat van 729 patiënten die een resectie van een glioblastoom hebben ondergaan voor tumorlocaties in de linker hemisfeer. Pixels met een waarde van 1,0 (groen) zijn locaties waarbij de tumor altijd is verwijderd; pixels met een waarde van 0,0 (rood) zijn locaties waar de tumor nooit is verwijderd. Pixels met de waarden hier tussenin zijn locaties waarbij tumoren soms wel en soms niet zijn verwijderd. In het grijs is het onderliggende standaard brein om visuele interpretatie mogelijk te maken.

Hoofdstuk 1 bevat een algemene introductie en een beschrijving van het doel en de opzet van dit proefschrift. Een overzicht van chirurgische besluitvorming komt ter sprake, welke omvat wordt door de tumorlocatie, belangrijke patiënt-gerelateerde factoren in besluitvorming voor en tijdens operatie, discussie van gerapporteerde behandelvariatie in chirurgische besluitvorming en een voorstel voor evaluatie van chirurgische beslissingen door hersenkaarten. Dit hoofdstuk eindigt met de doelen en opzet van dit proefschrift: het evalueren van chirurgische besluitvorming voor patiënten met glioblastoom door middel van hersenkaarten, inclusief het evalueren van preoperatieve chirurgische beslissingen en postoperatieve chirurgische resultaten, en een kritische kijk op de methodologie, omdat hersenkaarten voor glioblastoom een innovatieve techniek omvatten.

De neurochirurg determineert zijn besluitvorming vaak aan de hand van de tumor zijn 'eloquentie': locaties in de hersenen welke beschouwd worden als essentieel voor het functioneren van de hersenen. Het kan behulpzaam zijn tijdens de besluitvorming een maat voor hersenfunctie te hebben. In **hoofdstuk 2** worden het 'verwachte resttumorvolume' en de 'verwachte mate van tumorverwijdering' beschreven, welke afgeleid zijn van hersenkaarten waarin informatie van voorgaande behandelingen opgeslagen zit. Deze maten worden vergeleken met de historische Sawaya classificatie van eloquentiegradering in de voorspelling van patiëntuitkomsten. We laten zien dat het verwachte resttumorvolume

en de verwachte mate van tumorverwijdering de beslissing tot biopt, resectabiliteit en overleving beter voorspellen dan de eloquentiegradering. We concluderen dat het verwachte resttumorvolume en de verwachte mate van tumorverwijdering als adjunct aan klinische factoren kan fungeren om beslissingen tot biopt of de verwachte mate van tumorverwijdering te geleiden.

De impact van de tijd tussen de radiologische diagnose glioblastoom en chirurgie op patiëntuitkomsten is onbekend. In **Hoofdstuk 3** relateren we deze tijd met de mate van resectie, resttumorvolume, functionele statusverandering en overleving, en identificeren we de patiënten die urgente chirurgie verkregen. We vinden een gelijke mate van resectie, resttumorvolume, functionele status en overleving bij verschillende wachttijden. We vinden daarnaast dat patiënten die werden geselecteerd voor urgente chirurgie een lagere functionele status en een groter tumor volume hadden. Omdat het grootste deel van de patiënten geopereerd werd binnen een maand na radiologische diagnose stellen wij voor dat een wachttijd van een maand tussen radiologische diagnose en operatie maximaal acceptabel is.

In evaluatie van neurochirurgische besluitvorming tussen multidisciplinaire teams is de bias van heterogeniteit van de tumorlocatie vaak niet geadresseerd. In **Hoofdstuk 4** introduceren wij een proof-of-concept om patronen van patiëntselectie en chirurgische beslissingen per locatie in de hersenen van twee multidisciplinaire teams te expliciteren door middel van hersenkaarten. Hierin vinden wij een gelijke besluitvorming voor beslissingen tot biopt, maar een verschillend verwijzingspatroon voor tumoren in de linker frontaalkwab en een verschillende besluitvorming voor resectie van tumoren in de rechter nucleus caudatus. Deze behandelvariatie blijft onbekend wanneer de teams werden vergeleken door gebruikelijke uitkomstmaten zoals de mate van resectie en resttumorvolume. Hiermee concluderen wij dat hersenkaarten een geschikt adjunct of zelfs alternatief kunnen zijn voor deze maten.

Gezien het voorgaande hoofdstuk behandelvariatie in chirurgische beslissingen laat zien tussen twee teams is er een noodzaak tot het evalueren van meerdere teams op een grotere schaal om benchmarks te creëren. In **Hoofdstuk 5** kwantificeren en vergelijken we chirurgische beslissingen van twaalf multinationale teams door middel van hersenkaarten. We laten zien dat de teams meistens overeenkomstige besluiten welke delen van tumorinfiltratie te biopteren dan wel te reseceren en verstrekken hiermee benchmark hersenkaarten van biopten en resecties. Twee voorbeelden van behandelvariatie worden geëxploreerd, waarmee de teams van objectieve informatie worden voorzien om nieuwe beslissingen te begeleiden.

Het chirurgisch resultaat van glioblastoomresecties wordt meestal beoordeeld door middel van volumetrische metingen, wat impliceert dat afwezigheid van resttumor de norm is. Om chirurgische besluiten van andere patiënten te integreren

in deze beoordeling wordt een kwantificatie van de deviatie van de hersenkaart van glioblastoomresecties geïntroduceerd in **Hoofdstuk 6** en wordt de associatie tussen deze deviatie en de functionele status verandering en overleving geëxploreerd. We vinden dat resecties met weinig deviatie geassocieerd zijn met een langere overleving. Meer deviatie gaat niet gepaard met veranderingen in functionele status. Deze observaties bevestigen het concept van een optimale glioblastoomresectie, tot waar een langere overleving niet meer kan worden nagestreefd en een performance status niet kan worden aangetast.

Manuele segmentatie is een subjectief proces en kan daardoor leiden tot interobserver variatie, wat de reproduceerbaarheid van de hersenkaarten kan beïnvloeden. In **Hoofdstuk 7** exploreren we dan ook de interobserver variatie van segmentaties van glioom op longitudinale MRI. Voor glioblastoom vinden we een uitstekende overeenkomst tussen experts in het segmenteren van aankleuring op preoperatieve scans en een redelijke overeenkomst voor segmentaties van aankleuring op postoperatieve scans. Voor beginnende medici is de overeenkomst redelijk in het segmenteren van preoperatieve aankleuring en matig voor postoperatieve aankleuring. We concluderen dat de betrouwbaarheid van hersenkaarten nauwelijks in het gedrang komt door onzekerheden van preoperatieve segmentaties doordat er een hoge overeenkomst is gevonden, maar dat het uitblijven van een hoge overeenkomst voor postoperatieve segmentaties bias kan introduceren.

Registreren van tumor segmentaties tezamen met hersendeformaties naar standaard brein ruimte kan gecompliceerd zijn en resulteren in minder betrouwbare hersenkaarten. In **Hoofdstuk 8** exploreren we dan ook de accuratesse van registraties van MRIs naar standaard brein ruimte door middel van lineaire en niet-lineaire transformaties door gebruik te maken van verwachte registratieuitkomsten van glioom gesegmenteerd door een expert en anatomische landmarks, voor zowel pre- als postoperatieve scans, door zes vaak gebruikte registratiesoftwarepakketten. We vinden geen overtuigend verschil in accuratesse door deze pakketten. We vinden tevens dat lineaire transformaties geschikt zijn om locaties van glioom weer te geven in standaard brein ruimte, welke onze gebruikte niet-lineaire methode zou kunnen vervangen. Desalniettemin concluderen we van deze studie dat er geen algoritme betere resultaten genereert dan de gebruikte registratiemethode in dit proefschrift en hiermee concluderen wij vervolgens dat de gebruikte methodologie volgens de standaarden verloopt.

Hoofdstuk 9 omvat de discussie van dit proefschrift waar de meest belangrijke bevindingen van dit proefschrift worden besproken en implicaties voor de klinische praktijk worden geschetst. Tevens worden overwegingen voor toekomstig onderzoek verstrekt.