

Journal Scan

Neuro-imaging als bewaking van intracraniale medulloblastomen bij kinderen: hoe effectief, hoe vaak en voor hoe lang?

Bron: *Saunders DE, Hayward RD, Phipps KP, Chong WK, Wade AM. Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: how effective, how often, and for how long? J Neurosurg 2003;99:280-6.*

Door: *Prof. dr. W.P. Vandertop, neurochirurg, VU medisch centrum, Amsterdam.*

Doel: Het doel van deze studie was om bij kinderen met een medulloblastoom de risicofactoren voor een tumorrecidief te bepalen door retrospectief de beeldvorming van hersenen en ruggenmerg te bekijken. Tevens werd de impact bepaald van routinematige controlefoto's op de klinische uitkomst. **Materiaal en methoden:** Al het beeldvormend onderzoek en alle klinische gegevens van kinderen met een medulloblastoom, die zich presenteerden tussen januari 1987 en augustus 1998, werden retrospectief opnieuw bekeken. Beeldopnamen werden 'surveillance' genoemd als deze routinematig gemaakt waren in het kader van een poliklinische controle en werden 'symptom prompted' genoemd als deze waren uitgevoerd naar aanleiding van nieuwe symptomen. Eenhonderdenzeven patiënten (gemiddelde leeftijd 6 jaar en 3 maanden, spreiding 2 maanden–15 jaar en 6 maanden) werden in de studie geïncludeerd. Drieënvijftig kinderen hadden een recidief, waarvan 41 kinderen één recidief, 9 kinderen 2 recidieven en 3 kinderen 3 recidieven. **Resultaten:** Surveillanceopnamen lieten 10 van de eerste 53 recidieven en 15 van alle 68 recidieven zien. Indien het eerste recidief geïdentificeerd werd naar aanleiding van het optreden van symptomen (bij 42 patiënten), leken de kinderen een kortere tijd te overleven ('hazard ratio' 3,72; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,42–9,76; $p=0,008$) dan kinderen bij wie het eerste recidief ontdekt werd voor het verschijnen van de symptomen (bij 10 patiënten). De mediane overlevingstijd na een symptomatisch tumorrecidief was 4 maanden versus 17 maanden na surveillancerecidief. De mediaan

van de toegenomen overlevingstijd van patiënten met een asymptomatisch recidief was 13 maanden: meer dan de helft van de mediaan van de tijd tussen de opvolgende onderzoeken. Incomplete tumorresectie was geassocieerd met een significante reductie van 'time to recurrence' ($p=0,048$) en van het overlijden ($p=0,002$). Het aantal waargenomen recidieven was geassocieerd met een afname van de overlevingstijd ($p<0,001$).

Conclusie: Het maken van routinematige controlefoto's is geassocieerd met een toename van de overleving bij kinderen met medulloblastomen. Frequentere beeldvormende controle van kinderen met een incomplete tumorexcisie en een recidieftumor zal mogelijk de overlevingstijd verder verbeteren.

Commentaar:

De waarde van routinematige controlefoto's bij het vervolgen van kinderen met een medulloblastoom is nog steeds controversieel gebleken. Naast series waarin de waarde niet kon worden aangetoond, zijn ook series bekend waarin de waarde juist wordt benadrukt.

Hoewel er methodologisch wel het een en ander is aan te merken op deze studie, zoals de auteurs overigens zelf ook ruiterlijk toegeven, is dit wel de grootste, longitudinale cohortstudie tot nu toe uit een zeer gerenommeerd kinderneurochirurgisch centrum, zodat het duidelijk positieve effect dat aangetoond kon worden op de totale overlevingsduur toch tot nadenken stemt.

Proliferatie en aneusomie voorspellen de overleving van jonge patiënten met astrocytomen graad II.

Bron: Wessels PH, Hopman AH, Kubat B, Kessels AG, Hoving EW, Ummelen MI, et al. Proliferation and aneusomy predict survival of young patients with astrocytoma grade II. *Br J Cancer* 2003;89:128-34.

Door: Dr. M.J.B. Taphoorn, neuro-oncoloog, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag.

Achtergrond: Het ziektebeloop van patiënten met een astrocytoma graad II (AII) is sterk variabel en heeft geen correlatie met histopathologische kenmerken. Hoge leeftijd is een van de beste prognostische factoren voor een snelle progressie van AII. Patiënten die ouder zijn dan 35 jaar worden doorgaans agressief behandeld. Voor patiënten onder de 35 jaar is geen duidelijke richtlijn voor de behandeling voorhanden en daarom staat ook de noodzaak van histologische diagnostiek vaak ter discussie. In dit artikel worden de additionele prognostische waarde van de proliferatie-index en de detectie van genetische afwijkingen bij AII-patiënten bestudeerd.

Materiaal en methoden: Weefsel werd verkregen door middel van een stereotactische biopsie of tumorresectie. De patiënten werden in twee leeftijdsgroepen ingedeeld: 18-34 jaar (n=19) en ouder of gelijk aan 35 jaar (n=28). Onderzocht werden de proliferatie-index en de verschillende afwijkingen van chromosoom 1, 7 en 10 door middel van *in situ* hybridisatie (ISH).

Resultaten: De resultaten laten zien dat leeftijd een prognostische marker is, waarbij patiënten ouder dan 35 jaar een relatieve slechte prognose vertonen. Een subgroep met slechte prognose lijkt nauwkeuriger te worden geïdentificeerd door een toename van de proliferatie-index in de aanwezigheid van aneusomie, dan door de proliferatie-index alleen.

Conclusie: De auteurs concluderen dat histologisch geclassificeerde astrocytomen graad II een heterogene groep tumoren beslaan met verschillende biologische en genetische kenmerken, die een zeer variabel klinisch verloop vertonen. Immunohistologische kleuring voor Ki-67 in combinatie met

het aantonen van aneusomie met behulp van ISH, maakte het mogelijk een patiëntensubgroep te identificeren met snel progressieve AII. Dit is een extra argument om stereotactische biopsie niet uit te stellen bij jonge patiënten met een radiologische verdenking op AII.

Commentaar:

De behandeling van het laaggradig astrocytoma blijft een punt van discussie. Dit geldt zowel voor chirurgische als voor radiotherapeutische behandeling. Een mogelijke verbetering van overleving door operatie moet steeds worden afgewogen tegen eventuele neurologische schade door de ingreep. Recente gerandomiseerde studies in de VS en Europa hebben aangetoond dat een lagere bestralingsdosis niet minder effectief is dan een hoge dosis. Met een vroege bestraling wordt recidiegroei van het glioom in vergelijking met een afwachtend beleid weliswaar uitgesteld, maar de totale overleving in beide groepen is gelijk.

Lijkt vroege (radiotherapeutische) behandeling van de patiënt met een laaggradig astrocytoma dus weinig effectief, identificatie van subgroepen die wel gebaat zijn bij een vroege agressieve therapie is essentieel. Leeftijd boven de 35-40 jaar is een negatieve prognostische factor en rechtvaardigt vroege behandeling, zeker nu is gebleken dat de nadelige effecten van bestraling op cognitief functioneren van deze patiënten veel minder ernstig zijn dan aanvankelijk werd gedacht. Wessels *et al.* laten zien dat ook cytogenetische afwijkingen van het laaggradig astrocytoma in combinatie met een verhoogde proliferatie-index negatieve prognostische waarde hebben. Hoewel het een retrospectief onderzoek betreft en de aantallen patiënten relatief klein zijn, is dit een belangrijke bevinding. Het ondersteunt het verdere onderzoek naar het identificeren van subgroepen van laaggradige astrocytoma-patiënten die baat hebben bij vroege behandeling (ook in de groep jonger dan 35-40 jaar), naast onderzoek naar nieuwe behandelingen voor het laaggradig astrocytoma.

Totaal tau en Ptau-181 in liquor van patiënten met frontotemporale dementie ten gevolge van P301L- en G272V-tau-mutaties

Bron: Rosso SM, Van Herpen E, Pijnenburg YA, Schoonenboom NS, Scheltens P, Heutink P, et al. Total tau and phosphorylated tau 181 levels in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia due to P301L and G272V tau mutations. *Arch Neurol* 2003;60:1209-13.

Door: Prof. dr. Ph. Scheltens, neuroloog, VU medisch centrum, Amsterdam.

Achtergrond: Frontotemporale dementie (FTD) is een pathologische heterogene groep van preseniele neurodegeneratieve ziekten, met of zonder de afzetting van hypergefosforyleerd tau-eiwit in de aangedane gedeelten van de hersenen. Mutaties in het tau-gen zijn gevonden bij de familiale vorm van FTD, gekoppeld aan chromosoom 17q21-22. Deze tau gecorreleerde mutaties resulteren in verschillende ziektevormen. Het doel van deze patiënt gecontroleerde studie was het berekenen van de totale hoeveelheid tau, gefosforyleerd tau-181 (Ptau-181) en amyloïd- β_{1-42} in de liquor van FTD-patiënten, met speciale nadruk op FTD ten gevolge van tau-mutaties.

Materiaal en methoden: De hier beschreven studie werd uitgevoerd in twee poliklinieken Neurologie, in Rotterdam en Amsterdam. In deze studie werden 26 FTD-patiënten geïncludeerd (9 patiënten hadden tau-mutaties, waarvan 7 patiënten een P301L- en 2 patiënten een G272V-mutatie), 18 Alzheimer-patiënten en 13 niet-demente controles.

Totale hoeveelheden tau, Ptau-181 en amyloïd- β_{1-42} werden bepaald in liquor met behulp van een 'sandwich enzym-linked immunosorbent assay'. De patiënten werden gediagnosticeerd volgens de geldende criteria na klinisch onderzoek, neuropsychologische evaluatie en neuro-imaging. Verschillen tussen de patiëntengroepen werden statistisch geëvalueerd, waarbij gebruik werd gemaakt van niet-parametrische testen.

Resultaten: Hoewel de totale hoeveelheid tau in liquor licht verhoogd was bij FTD-patiënten in vergelijking met niet-demente controles ($p=0,05$) waren de mediane hoeveelheden tau in liquor in de

subgroep met tau-mutaties laag, in vergelijking met de hoeveelheden tau in liquor bij Alzheimer-patiënten. De hoeveelheden Ptau-181 en amyloïd- β_{1-42} in liquor waren niet verschillend bij FTD-patiënten, inclusief de patiënten met tau-mutaties, vergeleken met niet-demente controles.

Conclusie: De verschillende ziektevormen ten gevolge van P301L- en G272V-tau-mutaties lijken niet geassocieerd te zijn met een evidente toename van de hoeveelheden Ptau-181 in liquor bij FTD-patiënten met deze tau-mutaties, in tegenstelling tot bevindingen bij Alzheimerpatiënten.

Commentaar:

Het betreft hier een opvallende bevinding: immers juist bij patiënten met een tau-mutatie zou je kunnen verwachten dat er een grotere hoeveelheid gefosforyleerd tau wordt afgezet in de hersenen, leidend tot een hoger tau- en Ptau-gehalte in liquor. Deze bevindingen wijzen er nogmaals op dat de waarde van de de tau- en Ptau-bepalingen in liquor voor de diagnose FTD vooralsnog niet ondubbelzinnig zijn.

Biochemische diagnose van de ziekte van Alzheimer door middel van het bepalen van de verhouding gefosforyleerd tau-181/beta-amyloïd-42 in liquor

Bron: Maddalena A, Papassotiropoulos A, Muller-Tillmanns B, Jung HH, Hegi T, Nitsch RM, et al. Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42. *Arch Neurol* 2003;60:1202-6.

Door: Prof. dr. Ph. Scheltens, neuroloog, VU medisch centrum, Amsterdam.

Achtergrond: De speurtocht naar een goede biochemische marker voor de ziekte van Alzheimer

(AD) gaat door. De bepaling van biochemische markers in liquor, zoals totaal tau-eiwit en beta-amyloïd-42, laat sterke veranderingen zien die goed correleren met de klinische diagnose AD, maar over het algemeen ontbreekt voldoende diagnostische accuratesse. Het doel van deze studie was de combinatie gefosforyleerd tau-181 en beta-amyloïd-42 in liquor als biochemische markers voor AD te onderzoeken.

Materiaal en methoden: Bepalingen van gefosforyleerd tau-181 en beta-amyloïd-42 in liquor werden uitgevoerd bij 100 patiënten die onderzocht werden voor dementie en bij 31 gezonde controles.

Resultaten: De auteurs vonden dat de verhouding van gefosforyleerd tau-181/beta-amyloïd-42 in liquor significant was toegenomen bij AD-patiënten en een goede diagnostische voorspellende nauwkeurigheid opleverde voor het onderscheiden van AD-patiënten en gezonde controles (gevoeligheid 86%; specificiteit 97%), AD-patiënten en patiënten met non-AD-dementie (gevoeligheid 80%; specificiteit 73%) en voor het onderscheiden van AD-patiënten en patiënten met andere neurologische aandoeningen (gevoeligheid 80%; specificiteit 89%).

Conclusie: De diagnostische bruikbaarheid van de verhouding gefosforyleerd tau-181/beta-amyloïd-42

in liquor is beter dan het meten van de afzonderlijke waarden en kan worden aanbevolen als een hulp bij het beoordelen van personen die verdacht worden van dementie.

Commentaar:

Deze studie toont andermaal aan dat de bepalingen van beide genoemde markers waardevol zijn voor de diagnose AD. Met name toont de studie aan dat de combinatie van beide markers meer oplevert dan ieder afzonderlijk. De specificiteit van de bepalingen ten opzichte van andere vormen van dementie, zoals FTD, blijft echter problematisch. Een oorzaak kan zijn dat in vrijwel alle studies, zoals ook in deze, de groep Alzheimerpatiënten als een geheel wordt beschouwd en geen rekening wordt gehouden met de heterogeniteit, bijvoorbeeld de leeftijd bij ontstaan. In een volgend nummer zal een studie worden besproken die verrassende resultaten toont wanneer patiënten worden onderverdeeld naar leeftijd!