

## Neurotoxiciteit: de keerzijde van hersentumorbehandeling

Editorial bij de bijdrage van S.E. Korsse, C.A. van Es en P.H. Wessels

M.J.B. Taphoorn

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:381-2)*

Ongewenste effecten van tumorbehandeling op het zenuwstelsel kunnen ernstig en van blijvende aard zijn, zoals de casusbeschrijving van Korsse en medeauteurs laat zien.<sup>1</sup> Vooral de late effecten van bestraling op het gezonde zenuwstelsel zijn berucht omdat ze pas na een interval van meerdere maanden tot jaren optreden en irreversibele, vaak progressieve schade kunnen aanrichten.

Aantasting van het centrale zenuwstelsel door late bestralingsschade uit zich vooral in cognitieve achteruitgang, hetgeen in ernstige gevallen in een dementie-syndroom kan uitmonden.<sup>2</sup> Verslechtering van cognitieve functies die zich in de loop van de ziekte bij hersentumorpatiënten voordoet, blijkt echter niet alleen door bestraling te worden veroorzaakt; de tumor zelf, andere behandelingen dan bestraling (anti-epileptica, chemotherapie) en psychologische effecten spelen hierbij evenzeer een rol.<sup>3</sup>

Aantasting van het perifere zenuwstelsel (perifere zenuwen, hersenzenuwen) als gevolg van tumorbehandeling is vooral bekend van systemische chemotherapie en meestal reversibel. Bovendien treedt het tijdens of kort na behandeling op. Het bekendst zijn klachten en verschijnselen als gevolg van een door chemotherapie veroorzaakte polyneuropathie. Partiële uitval van meerdere hersenzenuwen als laat gevolg van gecombineerde radio- en chemotherapie van een hersentumor is, zoals Korsse en medeauteurs beschrijven, uitermate zeldzaam en alleen al daardoor het vermelden waard. Nog belangrijker is dat deze casus laat zien dat een tot nu toe succesvolle tumorbehandeling ook tot ernstige invaliditeit kan leiden.

Dat het stellen van de diagnose 'late complicatie van tumorbehandeling' niet eenvoudig is en pas na uitsluiting van andere, wellicht meer voor de hand liggende oorzaken gebeurt, wordt ook goed door deze patiëntbeschrijving gedemonstreerd. Er zijn

immers geen specifieke markers voor deze diagnose bij laboratorium- of beeldvormend onderzoek. Progressieve leuko-encefalopathie al dan niet in combinatie met atrofie van hersenweefsel kan, hoewel niet specifiek voor radiotherapiegeïnduceerde toxiciteit, de verdenking hierop ondersteunen. In andere gevallen leidt beeldvormend onderzoek echter tot verwarring; locale contrastlekkage op de MRI's als gevolg van bestraling van een hersentumor kan gemakkelijk aangezien worden voor progressieve tumorgroei.<sup>4</sup>

De pathofysiologie van schade aan het zenuwstelsel door bestraling en/of chemotherapie is maar ten dele opgehelderd. Hoewel zenuwweefsel veel minder gevoelig is voor schade aan het DNA dan de snel delende cellen in bijvoorbeeld het beenmerg of het darmepitheel, treedt schade aan gezond zenuwweefsel door tumorbehandeling wel degelijk op. Glia- en endotheelcellen delen in tegenstelling tot neuronen namelijk wel, voor neuronen beperkt zich dit tot de neuronale stamcellen in de hippocampus die daardoor extra gevoelig voor bestralingsschade zijn.<sup>5</sup> Demyelinisatie, door schade aan oligodendrogliale cellen, en ischemie door endotheelschade spelen beide een rol in het ontstaan van bestralingsschade. Onduidelijk is nog de rol van een genetische predispositie van de patiënt in het ontstaan van schade aan het zenuwstelsel door tumorbehandeling.

Behandeling van met name de late bestralingsschade aan het centrale zenuwstelsel is tot nu toe weinig succesvol gebleken. Behandeling met orale anti-coagulantia, hyperbare zuurstof en medicamenteuze behandeling met methylfenidaat of cholinesteraseremmers heeft geen of maar weinig effect.<sup>6-9</sup> Preventie van late behandelschade, enerzijds het zoveel mogelijk sparen van gezond zenuwweefsel door toepassing van nieuwe behandeltechnieken en anderzijds door het vroeg in de behandeling medicamenteus beschermen van nog gezond zenuwweefsel is mogelijk meer succesvol.

Door verbeterde diagnostiek (beeldvormende tech-

Auteur: dhr. prof. dr. M.J.B. Taphoorn, neuroloog, afdeling Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam, en afdeling Neurologie, Medisch Centrum Haaglanden, postbus 432, 2501 CK Den Haag, e-mailadres: m.taphoorn@mchaaglanden.nl  
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

nieken) en behandeling, zowel in de neurochirurgie (neuronavigatie, 'awake craniotomy') als in de radiotherapie (stereotactische respectievelijk 'image guided' radiotherapie) neemt de kans op schade aan gezond hersenweefsel steeds meer af. Bij hersentumorpatiënten lukt het door intensieve (combinatie) therapie echter steeds beter recidiefgroei uit te stellen en ten dele hen ook langer in leven te houden.<sup>10</sup> Juist bij degenen die geruime tijd zonder actieve ziekte in leven blijven, zullen late complicaties van behandeling vaker en duidelijker optreden. Bovendien is er binnen de oncologie in bredere zin groeiende aandacht voor deze problemen van 'survivorship'. Het is daarom terecht dat in toenemende mate in klinische trials bij hersentumoren aandacht wordt gegeven aan uitkomstmaten als cognitief functioneren en kwaliteit van leven.

## Referenties

1. Korsse SE, Van Es CA, Wessel PH. Hersenzenuwuitval als late complicatie van gecombineerde behandeling van radiotherapie met radiosensitizer en chemotherapie. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2007;108:383-8.
2. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-96.
3. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, Van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, et al. Effect of radiotherapy and other treatment related-factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; 360:1361-8.
4. De Wit MC, De Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevs Smitt PA, Van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004;63:535-7.
5. Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol* 2003;16:129-34.
6. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC Jr. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994;44:2020-7.
7. Hulshof MC, Stark NM, Van der Kleij A, Sminia P, Smeding HM, Gonzalez Gonzalez D. Hyperbaric oxygen therapy for cognitive disorders after irradiation of the brain. *Strahlenther Onkol* 2002;178:192-8.
8. Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD, Levin VA. Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2522-7.
9. Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RB Jr, Lovato J, Naughton MJ, Robbins ME, et al. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol* 2006;24:1415-20.
10. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.

# Vragen over epilepsie?



**Bel de Epilepsie Infolijn**

**0900 - 821 24 11**

(10 cent per minuut)

- voorlichting en advies
- hulpmiddelen
- informatiemateriaal
- verwijzing en adressen



Nationaal Epilepsie Fonds

