

## Leiden associatiestudies tot een betere hersentumorbehandeling?

Editorial bij de proefschriftbespreking van H.J. Gilhuis

L.J. Vanopdenbosch

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:41)*

De belangrijkste recente vooruitgang in de oncologie is de behandeling met monoklonale antistoffen gericht tegen tumorspecifieke elementen. Trastuzumab (Herceptin®) is een monoklonale antistof gericht tegen het Her2-eiwit dat in 20% van de borsttumoren wordt teruggevonden. Borsttumoren met overexpressie van Her2 hebben een slechtere prognose door een hoger recidiefpercentage. Trastuzumab na chemotherapie in de vroegtijdige fase van borstkanker verdubbelt de kans om na 1 jaar zonder recidief of metastase te zijn.<sup>1</sup> Een hele reeks van dergelijke monoklonale antistoffen tegen tumorspecifieke membraaneiwitten hebben de test van klinische studies reeds doorstaan of worden momenteel getest. Hersentumoren zijn moeilijk behandelbaar en hebben een hoge mortaliteit en morbiditeit. Gerichte vernietiging van tumorcellen bij hersentumoren is extra aantrekkelijk omdat zij in niet-wegsnijdbaar eloquent gezond hersenweefsel kunnen infiltreren. Daarom wordt gezocht naar specifieke eiwitten van hersentumoren die verantwoordelijk zijn voor kwaadaardigheid, infiltratie of resistentie voor radio- en chemotherapie. Het uitschakelen van deze eiwitten met gerichte antistoffen kan leiden tot vernieuwde controle van de celcyclus of tot betere gevoeligheid voor radio- en chemotherapie. In dit nummer van TNN beschrijft H.J. Gilhuis in zijn proefschriftbespreking specifieke kenmerken van medulloblastomen en ependymale tumoren die geassocieerd zijn met de prognose.<sup>2</sup> Associaties hoeven echter niet causaal te zijn. Tot nu toe is het grootste deel van de gerapporteerde associaties niet causaal gebleken. Associatiestudies zijn methodologisch en statistisch moeilijk.<sup>3</sup> Daarnaast is het niet noodzakelijk dat gerichte behandeling tegen deze specifieke kenmerken leidt tot een betere prognose. Tot op heden heeft geen enkele studie aangetoond dat behandeling van hersentumoren 'op maat' leidt tot een betere overleving. Een eerste fase 3-studie bij kwaadaardige hersentumoren waarbij de behandeling zich richt op een

associatie met een veronderstelde causaliteit is gestart (RTOG0525/EORTC26052-22053). In een retrospectieve cohortanalyse waarbij glioblastomen behandeld werden met radiotherapie al dan niet in associatie met temozolomide (Temodal®), stelde men een associatie vast tussen de gevoeligheid voor temozolomide en een gemethyleerde promotor van het gen voor O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT).<sup>4</sup> MGMT neutraliseert het effect van alkylerende chemotherapie, zoals temozolomide. Als de promotor gemethyleerd is, wordt er minder MGMT geproduceerd en is de tumor bijgevolg gevoeliger voor de chemotherapie. In de nieuwe trial hoopt men met frequente dosering van temozolomide het MGMT uit te putten en hierdoor de gevoeligheid voor de behandeling te laten toenemen. Op die manier zou het subtype glioblastoom met overexpressie van MGMT ook een betere prognose moeten krijgen.<sup>5</sup> Heel wat andere monoklonale antistoffen voor de behandeling van glioblastomen zitten in fase 1- en 2-onderzoek.<sup>6</sup>

Leiden associatiestudies tot een betere hersentumorbehandeling? Hopelijk wel.

### Referenties

1. Piccard-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
2. Gilhuis HJ. Medulloblastomen en ependymale tumoren. De impact van translationeel onderzoek op behandelingsmogelijkheden. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2007;108:42-4.
3. Abou-Sleiman PM, Hanna MG, Wood NW. Genetic association studies of complex neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1302-4.
4. Hegi MG, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, De Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.
5. Stupp R, Hegi ME. Neuro-oncology: oligodendroglioma and molecular markers. *Lancet Neurol* 2007;6:10-12.
6. Norden AD, Wen PY. Glioma therapy in adults. *Neurologist* 2006;12:279-92.

Auteur: dr. L.J. Vanopdenbosch, dienst Neurologie, AZ Sint-Jan AV, Ruddershove 10, 8000 Brugge, België, tel: +32 (0)50 45 23 70, e-mailadres: ludo.vanopdenbosch@azbrugge.be  
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.