

Medulloblastomen en ependymale tumoren

Impact van translationeel onderzoek op behandelingsmogelijkheden

H.J. Gilhuis

Op 3 oktober 2006 promoveerde drs. H.J. Gilhuis aan de Radboud Universiteit Nijmegen op het promotieonderzoek, getiteld 'Medulloblastomas and ependymal tumours. The impact of translational research on treatment perspectives', onder begeleiding van de promotor prof. dr. G.W.A.M. Padberg en de copromotoren dr. A.C. Kappelle en dr. P Wesseling. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van zijn onderzoek.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:42-3)

Inleiding

Tumoren van het centrale zenuwstelsel zijn de belangrijkste doodsoorzaak bij kinderen met kanker. Deze tumoren verschillen in histopathologische kenmerken, lokalisatie en het beloop op de volwassen leeftijd. Medulloblastomen (MB's) en ependymale tumoren (ET's) vormen het belangrijkste deel (21-42%).^{1,2}

De behandeling van deze tumoren is moeilijk omdat de mentale en lichamelijke ontwikkeling nog niet voltooid zijn en deze nadelig kunnen worden beïnvloed door de therapieën. Hoewel de mortaliteit de afgelopen 30 jaar flink is afgenomen, is de 5-jaarsoverleving van MB- en ET-patiënten slechts 66 en 60%, respectievelijk.^{3,4} Vooruitgang in de behandeling van MB's en ET's kan alleen bereikt worden door de ontwikkeling van een stratificatiesysteem dat gebaseerd is op prognostische factoren van deze tumoren. Een dergelijke classificatiesysteem bestaat uit een combinatie van klinische, histopathologische, moleculair-genetische en vasculaire kenmerken.

De studies in dit proefschrift hebben zich gericht op het identificeren van nieuwe moleculaire, morfologische en klinische kenmerken van deze tumoren en hun relatie met de prognose. Hiervoor is onder andere

gebruikt gemaakt van 'comparative genomic hybridisation' (CGH), 'fluorescence in situ hybridisation' (FISH), DNA-ploidie en 3D reconstructies van de vasculatuur.

CGH is een moleculair-genetische techniek waarbij een overzicht wordt verkregen van amplificaties en deleties groter dan 10-12 Mb. Bij FISH wordt enkelstrengs DNA of RNA gelabeld met een fluoresceïnmarker die zich vervolgens bindt aan een stuk DNA of RNA in morfologisch intacte structuren, zoals chromosomen of cellen. DNA-ploidie is een maat voor de genetische instabiliteit. Een normale cel heeft 2 kopieën van elk chromosoom en is diploïd, een tetraploïde cel heeft 4 kopieën, et cetera.

Medulloblastomen

De meest voorkomende genetische afwijking bij MB's is een deletie van chromosoom 17p. In ongeveer 30% van de gevallen gaat dit gepaard met een isochromosoom 17q. Een isochromosoom is een chromosoom met 2 identieke armen ten gevolge van verlies van p- of q-arm. Chromosoom 17p bevat waarschijnlijk een tumorsuppressorgen.⁵ Een relatie tussen verlies van 17p en prognose is voorsnog niet

Auteur: dr. H.J. Gilhuis, neuroloog, afdeling Neurologie, Reinier de Graaf Ziekenhuis, Reinier de Graafweg 3-11, 2625 AD Delft, tel: +31 (0)15 260 37 51, e-mailadres: gilhuis@rdgg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Ontvangen 30 oktober 2006, geaccepteerd 3 januari 2007.

duidelijk. CGH-studies hebben tot dusver geen verband kunnen leggen tussen het patroon van genetische afwijkingen en prognose.⁶ Wel is een associatie tussen *MYCC*- en *MYCN*-expressie en prognose aangetoond.⁷ Moleculair-genetische afwijkingen worden tot nu toe niet in risicostratificatieschema's opgenomen. In het promotieonderzoek werd CGH verricht op 11 MB's. Een amplificatie op chromosoom 8q24 kwam overeen met het bekende *MYCC*-gen. Twee tumoren hadden een amplificatie op 2p21-24 van het *MYCN*-gen. Een specifiek patroon van genetische veranderingen kon niet worden geassocieerd met bepaalde klinische tumorkarakteristieken. Verder is gekeken naar de relevantie van 'insuline-like growth factors' (IGF's) in 14 MB's. Alle tumoren toonden expressie van IGF-I-mRNA. Negen tumoren vertoonden IGF-II-expressie. In deze tumoren was het hybridisatiesignaal gelokaliseerd in microglia-cellen met een vertakte morfologie. De inductie van IGF-II-mRNA-expressie zou mitogene en anti-apoptotische effecten kunnen geven op ernaast gelegen cellen. Onze bevindingen ondersteunden het idee dat IGF-I en -II betrokken zijn bij de ontwikkeling en groei van MB's. Het IGF-systeem is een potentieel therapeutische doelwit. De 3D vaatreconstructies van de MB's toonden een vol, dicht patroon van irreguliere vaten in het klassieke en grootcellige MB. In het desmoplastische MB en het MB met extensieve noduli waren de vaten echter ongelijker verdeeld en georganiseerd rondom de nodulaire gebieden.

Ependymale tumoren

Ook bij ET's spelen moleculair-genetische afwijkingen nog geen rol bij het bepalen van de behandelingsstrategie. Ongeveer 30% van de ET's heeft monosomie van chromosoom 22. Specifieke genetische afwijkingen zijn niet geassocieerd met prognose.⁸ In het onderzoek is met CGH een studie verricht naar het genetische patroon van 20 ET's in correlatie met leeftijd van de patiënt en lokalisatie van de tumor. De frequentst gevonden afwijkingen waren verlies van chromosomen 22q, 10q, 21 en 16p. Bij de volwassenen hadden de spinale ET's relatief vaak winst van chromosoom 22, fossa posterior ET's verlies van chromosoom 22 en supratentoriële ET's verlies van chromosoom 9. In een ander onderzoek werd het verband tussen het aantal genetische afwijkingen (met CGH en ploïdiermeting) en maligniteitsgraad bij ET's onderzocht. Aneu- of tetraploïdie kwam vaker voor bij myxopapillaire ependymomen (mpE's) en minder frequent

bij laaggradige ependymale tumoren (lgE's) en anaplastische ependymomen (aE's). CGH toonde het hoogste aantal genetische afwijkingen aan in de mpE's, een lager aantal in lgE's en het laagste aantal in aE's. De bevindingen suggereren dat lgE's, aE's en mpE's elk een ander genetisch patroon hebben. Daarnaast werd bevestigd dat uitgebreide genetische afwijkingen en aneuploidie op zich geen tekenen zijn van klinisch maligne eigenschappen of duiden op een slechte prognose.

De 3D reconstructies van de vaten van de ET's lieten zien dat lgE's minder doch grotere vaten hadden in vergelijking met aE's. Het vaatpatroon van mpE's was complex en irregulier. Het subependymoom (subE) had slechts enkele, doch regelmatige vaten.

Conclusie

De studies in dit proefschrift hebben aangetoond dat MB-subtypes onderling verschillen met betrekking tot vaatpatroon en dat IGF-I en -II van belang zijn voor de tumorgroei. Met uitzondering van *MYCC* en *MYCN* zijn er geen specifieke genetische afwijkingen gerelateerd aan de prognose.

Bij de histopathologische ET-subtypes kwam naar voren dat deze tumoren verschillen met betrekking tot de genetische afwijkingen, ploïdie en vaatpatroon. Deze bevindingen kunnen aanknopingspunten vormen voor verdere studies naar betere classificatiesystemen voor MB's en ET's.

Referenties

1. Roberts RO, Lynch CF, Jones MP, Hart MN. Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991;50:134-44.
2. Goldwein JW, Leahy JM, Packer RJ, Sutton LN, Curran WJ, Rorke LB, et al. Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1497-502.
3. Aldosari N, Bigner SH, Burger PC, Becker L, Kepner JL, Friedman HS, et al. *MYCC* and *MYCN* oncogene amplification in medulloblastoma. A fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections from the Children's Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:540-4.
4. Good CD, Wade AM, Hayward RD, Phipps KP, Michalski AJ, Harkness WF, et al. Surveillance neuroimaging in childhood intracranial ependymoma: how effective, how often, and for how long? *J Neurosurg* 2001;94:27-32.
5. Cogen PH, Daneshvar L, Metzger AK, Duyk G, Edwards MS, Sheffield VC. Involvement of multiple chromosome 17p loci in medulloblastoma tumorigenesis. *Am J Hum Genet* 1992;50:584-9.
6. Gilhuis HJ, Anderl KL, Boerman RH, Jeuken JM, James CD,

Raffel C, et al. Comparative genomic hybridization of medulloblastomas and clinical relevance: eleven new cases and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;102:203-9.

7. Gajjar A, Hernan R, Kocak M, Fuller C, Lee Y, McKinnon PJ, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of

prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2004;22:984-93.

8. Hamilton RL, Pollack IF. The molecular biology of ependymomas. *Brain Pathol* 1997;7:807-22.

Duodopa® intestinale gel 20 mg/ml + 5 mg/ml. Indicatie: Behandeling van gevorderde ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyper-/dyskinesie wanneer andere beschikbare combinaties van geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson geen bevredigend resultaat gegeven hebben. **Dosering:** De totale dagelijkse dosis Duodopa® is samengesteld uit drie individueel aangepaste doses: ochtenddosis, continue onderhoudsdosis en extra bolus doses. **Ochtenddosis:** totaal doorgaans 5-10 ml (100-200 mg levodopa). Totaal maximaal 15 ml (300 mg levodopa) **Continue onderhoudsdosis:** tussen 1-10 ml/uur (20-200 mg levodopa/uur) doorgaans 2-6 ml/uur (40-120 mg levodopa/uur). **Extra bolusdosis:** tussen 0,5-2,0 ml. Bij meer dan 5 keer/dag continue onderhoudsdosis verhogen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor levodopa, carbidopa of één van de hulpstoffen; nauwe-kamerhoek glaucoom; ernstige nier- en leverinsufficiëntie; ernstige hartstoesen; ernstige hartaritmie; plots hartenval; feochromocytoom, hyperthyroïdie en syndroom van Cushing. Niet-selectieve MAO-remmers en selectieve MAO type A inhibitoren moeten minstens twee weken gestopt zijn. **Waarschuwingen en voorzorgen: de volgende groepen patiënten dienen allen zeer zorgvuldig te worden geobserveerd:** Patiënten met een (eerdere) psychose, met ernstige cardiovasculaire of pulmonaire ziekten, astma bronchiale, renale-, hepatische- of endocriene stoornissen, geschiedenis van maagzweren of convulsies. Patiënten met residuale atriale nodale of ventriculaire aritmieën. Alle patiënten vanwege mentale veranderingen, depressie met zelfmoordneigingen en andere ernstige gedragsveranderingen. Gebruikers van antipsychotica met dopamine receptor blokerende eigenschappen, in het bijzonder D2- receptor antagonist i.v.m. verlies van het antiparkinson-effect of verslechtering van de Parkinson symptomen. Gebruikers van geneesmiddelen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken. Gebruikers van antihypertensiva, antidepressiva, anticholinergica, COMT inhibitoren, amantadine, sympathicomimetica, antacida of een proteïne-rijk dieet. Bij patiënten die plotseling stoppen of bij dosisverlaging i.v.m. Neuroleptisch Malignant Syndroom (NMS). Bij autorijden/besturen van machines i.v.m. slaperigheid en plots aanval van slaaperperiodes. Periodieke evaluatie van de hepatische, hematopoietische, cardiovasculaire en nierfuncties is aanbevolen tijdens langdurige behandeling. Eerdere chirurgische ingreep in het bovenste gedeelte van het abdomen kan moeilijkheden veroorzaken bij het uitvoeren van gastrostomie of jejunostomie. Plots of graduele verslechtering van bradykinesie kan wijzen op een obstructie van het systeem en dient onderzocht te worden. Het is mogelijk dat de dosis Duodopa meerwaarts aangepast moet worden om dyskinesie veroorzaakt door levodopa te vermijden. **Bijwerkingen:** Vaak: Anorexie; Hallucinaties, verwarring, nachtmerries, slaperigheid, vermoeidheid, slapeloosheid, depressie met zeer zelden zelfmoordpogingen, euforie, dementie, psychotische episodes, gevoel van stimulatie, dyskinesie, choreatische bewegingen en dystonie, "ON-OFF" episodes, duizeligheid. Hartkloppingen, onregelmatige hartslag, orthostatische hypotensie, flauwvallen, syncope. Misselijkheid, braken, droge mond, bittere smaak. Zelden o.a. leucopenie, anemie en thrombocytopenie, plots slaapaanvallen, Neuroleptisch kwaadaardig syndroom, blefaropasme, angiooedeem, gastrointestinale bloedingen, duodenale ulceraties, urine incontinentie, priapisme. **Verpakking:** RVG nummer 30589. **Vergunninghouder:** Solvay Pharmaceuticals GmbH, Duitsland. **Voor inlichtingen en correspondentie:** Solvay Pharma BV; Postbus 501, 1380 AM Weesp. Tel.: 0800-0233800.



Solvay Pharma B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
1385 GP Weesp
Tel: 0800-0233800

Nieuw

Portable-Monotherapie

Duodopa®
Meer doen met Parkinson

TIJDSCHRIFT VOOR

NEUROLOGIE & NEUROCHIRURGIE

Wilt u een artikel inzenden aan de hoofdredactie van het Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie of heeft u mededelingen voor de agenda?

Neemt u dan voor verdere informatie contact op met:

Mw. L. Smit

Ariez Medical Publishing

Kruislaan 419

1098 VA Amsterdam

Tel.: 020 561 20 70

E-mail: tnn@ariezmp.nl

Plaatsingen van ingezonden artikelen, mededelingen of brieven zijn onder voorbehoud van goedkeuring door de hoofdredactieraad en uitgever.

Diagnose: In de differentiaaldiagnose werd onder andere gedacht aan een primaire stoornis van het calcium-metabolisme of een prenatale infectie als toxoplasmose. Na uitvoeren van de CT-scan bij de moeder van de patiënt werd de diagnose syndroom van Fahr snel gesteld. Het betreft hier een zeldzame aandoening die gepaard gaat met diffuse calcificaties in de basale ganglia, de cerebellaire hemisferen (voornamelijk de nuclei dentati) en de cortico-subcorticale overgangszones. Zowel een autosomaal dominante overerving als sporadisch voorkomen werden beschreven. Klinisch uit deze aandoening zich voornamelijk als een extrapyramidale bewegingsstoornis met cognitief verval (gaande tot dementie) en gedragsstoornissen. Bij serologisch onderzoek wordt bij een groot deel van de patiënten een stoornis in het parathyroidhormoon- en calcitriolmetabolisme gevonden (meestal hypothyroidie), doch dit is niet altijd aanwezig. Een causale behandeling bestaat niet.