

Epilepsiechirurgie; moet de epilepsie wel 'refractair' zijn?

Bron: Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 2012;53:51-7.

Door: K.P.J. Braun, kinderneuroloog, F.S.S. Leijten, neurofysioloog, P.C. van Rijen, neurochirurg, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Doel. Gangliogliomen (GG's) en dysembryoplastische neuroepitheliale tumoren (DNET's) zijn laag-gradige glioneuronale tumoren die zich meestal presenteren met epilepsie. Het bereiken van aanvalsvrijheid blijft ondergewaardeerd, hoewel tumorgereleerde epilepsie bij deze patiënten in belangrijke mate de kwaliteit van leven kan beïnvloeden.

Methoden. Er werd een systematische literatuurreview verricht naar het bereiken van aanvalsvrijheid na chirurgische resectie van GG's en DNET's bij patiënten met epilepsie. Uit 39 studies werden 910 patiënten geëvalueerd. De chirurgische uitkomst werd gestratificeerd naar verschillende mogelijke prognostische variabelen.

Bevindingen. In de totale groep werd 80% van de patiënten aanvalsvrij na chirurgie (Engel I). De kans op aanvalsvrijheid was significant hoger bij patiënten met een epilepsieduur van ≤ 1 jaar, in vergelijking met patiënten die preoperatief langer dan 1 jaar aanvallen hadden (OR 9.48, 95% CI 2.26-39.66), en bij patiënten die een totale resectie ondergingen, gedefinieerd als de afwezigheid van resttumor intraoperatief of op een postoperatieve MRI, in vergelijking met subtotale lesionectomieën (OR 5.34, 95% CI 3.61-7.89). Verder bleek de aanwezigheid van preoperatieve, secundair gegeneraliseerde aanvallen voorspellend voor een lagere kans op postoperatieve aanvalsvrijheid (OR 0.40, 95% CI 0.24-0.66). De kans op aanvalsvrijheid was niet verschillend tussen kinderen en volwassenen, temporale en extratemporale tumoren, GG's en DNET's, patiënten die refractaire epilepsie hadden en zij die medicamenteus behandelbaar waren, of tussen patiënten bij wie preoperatief electrocorticografie (ECoG) werd verricht en zij die zonder ECoG werden geopereerd. Een uitgebreide resectie van temporaalkwabtumoren, met hippocampectomie of corticectomie,

leverde een additioneel voordeel op.

Belang. Deze resultaten suggereren dat vroege chirurgische interventie en totale resectie van glioneuronale tumoren bij patiënten met epilepsie belangrijke factoren zijn voor het bereiken van postoperatieve aanvalsvrijheid en daarmee het verbeteren van kwaliteit van leven.

Commentaar.

Van oudsher wordt epilepsiechirurgie overwogen bij patiënten met medicamenteus onbehandelbare, ook wel 'refractair' genoemde epilepsie op basis van een focale structurele laesie. De afgelopen jaren is in Nederland een sterke stijging waarneembaar in het aantal kinderen dat epilepsiechirurgie ondergaat. Patiënten worden sneller verwezen voor prechirurgische evaluatie. Bij de meeste volwassen epilepsiechirurgiekandidaten debuteerde de epilepsie al op de kindertijd. Eerdere verwijzing zal dus leiden tot een verschuiving van volwassen- naar kinderepilepsiechirurgie. Ook technische ontwikkelingen, die het beter mogelijk maken om de epileptische haard te identificeren (zoals PET, SPECT, MEG, hoog-veld MRI en intracraniele registratietechnieken), dragen bij aan de stijging in het aantal kinderooperaties. Daarnaast zijn er nieuwe inzichten in de indicatiestelling. Zo wordt tegenwoordig chirurgie ook overwogen bij jonge kinderen met gegeneraliseerde EEG-afwijkingen, mits de MRI een duidelijke focale of hemisferale epileptogene laesie toont.

De vraag is of epilepsiechirurgie wel gezien moet worden als een last resort-behandeling. Is het wel nodig om te wachten tot de patiënt voldoet aan criteria voor medicamenteuze onbehandelbaarheid, als de epilepsie chirurgisch veilig behandelbaar is? De International League Against Epilepsy (ILAE) heeft onlangs farmacoresistentie gedefinieerd als het falen van twee goed gekozen, goed verdragen, en goed gedoseerde anti-epileptica.¹ Als hiermee geen aanvalsvrijheid van ten minste 1 jaar bereikt wordt, spreekt men van refractaire epilepsie. Bij jonge kinderen met een epileptische encefalopathie en een stagnerende ontwikkeling wordt uiteraard geen 12 maanden gewacht voordat chirurgie wordt overwogen. Wellicht is ook bij oudere kinderen en volwassenen met een chirurgisch behandelbare oorzaak van epilepsie een vroege operatie, nog voordat

de criteria van onbehandelbaarheid zijn bereikt, te verkiezen boven jarenlang antiepileptica-gebruik en de continue vrees van terugkerende aanvallen. Veel kinderen met een uiteindelijk als refractair geclasificeerde epilepsie hebben immers initieel onder antiepileptica een periode van remissie bereikt.² Moet een curatieve behandeling als chirurgie, die kan leiden tot zowel aanvalsvrijheid als het stoppen van alle medicatie, niet eerder worden overwogen?

Een belangrijk argument voor vroege chirurgie bij kinderen is de vaak aangetoonde relatie tussen duur van de epilepsie (het prechirurgische interval) en cognitieve uitkomst. Hoe korter de duur van de epilepsie, hoe beter de cognitieve herstelmogelijkheden. Het hier gerefereerde artikel voegt een belangrijk tweede argument toe aan het pleidooi voor vroege epilepsiechirurgie. Bij patiënten met een GG of DNET, de meest voorkomende tumoren bij refractaire epilepsie, is een korte epilepsieduur voorafgaande aan de operatie in hoge mate geassocieerd aan het bereiken van aanvalsvrijheid. Voor cavernomen was dit al langer bekend.³ Bij de afweging van voor- en nadelen van vroege chirurgie moeten uiteraard de complicaties van een operatie worden meegenomen. Uit eerdere grote cohortstudies blijkt dat de perioperatieve mortaliteit en permanente morbiditeit na resecties van glioneuronale tumoren bij epilepsiepatiënten bijzonder laag is.^{4,5} In ervaren handen is de operatie dus veilig. Daarnaast is het succespercentage van epilepsiechirurgie bij deze populatie uitermate hoog; 80% van hen wordt aanvalsvrij, ongeacht leeftijd, type en

lokalisatie van de tumor, en preoperatieve behandelbaarheid. Of een vroege operatie ook vanuit oncologisch perspectief gunstig is, werd hier niet onderzocht maar is wel voorstelbaar. Bij een klein deel van de patiënten met glioneuronale tumoren wordt tumorgroei, maligne ontanding, of een tumorrecidief gezien.^{4,5,6}

De bevindingen van deze studie rechtvaardigen een vroege verwijzing voor prechirurgische evaluatie van patiënten met epilepsie en de verdenking op een glioneuronale tumor. Als de laesie buiten eloquente gebieden ligt is epilepsiechirurgie een veilige en effectieve behandeling, ook wanneer de epilepsie met medicatie onder controle is. Vroege interventie verbetert de prognose.

Referenties

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
2. Berg AT, Vickrey BG, Teste FM, et al. How long does it take for epilepsy to become refractory? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006;60:73-9.
3. Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR. Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83:237-42.
4. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer* 2004;101:146-55.
5. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003;44:822-30.
6. Zaghoul KA, Schramm J. Surgical management of glioneuronal tumors with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurochir* 2011;153:1551-9.