

Verscheidende PI3K-inhibitoren worden momenteel onderzocht bij diverse subgroepen en in diverse combinaties bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom. Deze groep middelen maakt vooralsnog geen onderdeel uit van de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom. Er zijn geen data beschikbaar over toepassing bij patiënten met PHTS en derhalve wordt deze groep middelen niet geadviseerd.

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn die ondersteunen dat PI3K-remmers een plaats hebben in de reguliere behandeling van PHTS.

[[Yardley 2013¹⁹¹](#)]

De werkgroep is van mening dat een mTOR-inhibitor everolimus, die inmiddels onderdeel is van de reguliere behandeling van patiënten met een hormoongevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom, in deze hoedanigheid ook voor vrouwen met PHTS en hormoongevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom te overwegen is.

Overwegingen:

Verscheidende onderzoeksgroepen hebben de relatie onderzocht tussen de activatie van de PI3K-siginaaltransductieroute en respons op een mTOR-inhibitor in combinatie met hormonale therapie. Diverse onderdelen van de PI3K/AKT-route zijn hierbij onderzocht, waaronder de PIK3CA mutatie-status. PTEN is in deze analyses niet meegenomen. Hoewel de aantallen patiënten klein zijn, geven deze publicaties geen aanleiding om een hogere effectiviteit te verwachten bij patiënten met een upregulatie van de PI3K/AKT-route, hetgeen hypothetisch ook voor patiënten met PHTS zou gelden.

Behalve op hypothetische gronden zijn er vooralsnog geen andere aanwijzingen dat patiënten met PHTS gemetastaseerd mammacarcinoom exclusief baat hebben bij mTOR- of PI3K-remmers.

Operatie bij Lhermitte Duclose Disease (LDD)

Uitgangsvraag

Leidt behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) bij Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS vergeleken met een afwachtend beleid?

Uitgangsvraag

Leidt behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) bij Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS vergeleken met een afwachtend beleid?

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat progressieve klinische symptomen bij LDD bij patiënten met PHTS een indicatie kunnen vormen voor een operatieve behandeling.

De werkgroep is van mening dat per patiënt met LDD en PHTS een afweging moet worden gemaakt tussen de voordelen en de risico's van een operatie afhankelijk van:

- de klinische symptomen,
- snelheid van progressie van klinisch symptomen,
- plaats en grootte van de LDD,
- de behoefte aan zekere PA-diagnose,
- het geschatte risico op ontstaan van een obstructiehydrocefalus en
- de wens van de patiënt.

De werkgroep is van mening dat bij LDD bij patiënten met PHTS waarbij een afwachtend beleid wordt gekozen, afhankelijk van de kliniek, elke 6-12 maanden follow-up neurologisch onderzoek en MRI verricht dient te worden.

De werkgroep raadt follow-up na operatie aan in de vorm van neurologisch onderzoek en periodieke MRI-scans.

De werkgroep is van mening dat een operatie dient plaats te vinden in een centrum waar de

neurochirurgen voldoende ervaring hebben in het verrichten van operaties aan het cerebellum.

Literatuurbespreking:

Leidt behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) bij Lhermitte Duclos Disease (LDD) bij patiënten met PHTS vergeleken met een afwachtend beleid?

Lhermitte Duclos Disease (LDD) is de naam voor een cerebellaire afwijking die bestaat uit dysplastische ganglioncellen. Deze ganglioncellen kunnen toenemen in grootte en kunnen zich daarom gedragen als een laesie die zich bevindt tussen een hamartoom en tumor. Uitgaand van de vraag of behandeling (operatie) tot een betere prognose (overleving, kwaliteit van leven, morbiditeit) leidt bij LDD bij patiënten met PHTS vergeleken met een afwachtend beleid zijn er in de literatuur alleen case-reports, kleine cohortstudies en reviews van meerdere case-reports te vinden. Er is geen evidence based conclusie te trekken. LDD is een langzaam groeiende tumor die enerzijds geleidelijk cerebellaire problematiek geeft door verdringing van normaal cerebellair weefsel en anderzijds in vrij kort tijdsbestek kan zorgen voor het ontstaan van een obstructiehydrocefalus leidend tot intracranieële drukverhoging en indien niet behandeld tot cerebellaire inklemming en mogelijk overlijden [[Nowak 2002¹⁹⁵](#), [Zou YH 2012¹⁹⁸](#)].

Goto beschrijft een patiënt waarbij een expectatief beleid is gevoerd en waarbij de verdubbelingstijd 42 maanden bedroeg [[Goto 2010¹⁹⁴](#)].

Afshar-Oromieh adviseert om bij patiënten met een cerebellaire tumor verdacht voor LDD zonder neurologische symptomen te kiezen voor een stereotactisch biopsie om zo een zekere PA-diagnose te verkrijgen. Bij zekere PA-diagnose zonder neurologische klachten wordt een wait-and-see-strategie geadviseerd met MRI scans om de 6-12 maanden. Bij groei wordt een operatie geadviseerd waarbij een complete resectie met smalle marge rondom de tumor wordt geadviseerd [[Afshar-Oromieh 2010¹⁹³](#)]. In een artikel van Zou wordt ook beschreven dat operatie de behandeling van keuze is, maar dat in bepaalde omstandigheden ook gekozen kan worden voor een afwachtend beleid [[Zou YH 2012¹⁹⁸](#)].

Indien er wel neurologische symptomen aanwezig zijn dan wordt geadviseerd meteen te opereren en daarbij ook te streven naar radicale resectie met een smalle marge [[Afshar-Oromieh 2010¹⁹³](#)]. Nowak en Prabhu beschrijven in hun review artikelen dat chirurgie de behandeling van keuze is. Nowak (2002) beschrijft dat meestal gekozen wordt voor de suboccipitale benadering, eventueel in combinatie met een al dan niet tijdelijke ventriculoperitoneale drain [[Nowak 2002¹⁹⁵](#), [Prabhu 2004¹⁹⁷](#)].

Radicale resectie kan lastig zijn omdat er vaak tijdens de operatie geen scherpe grens is tussen tumorweefsel en normaal hersenweefsel [[Abel 2005¹⁹²](#), [Afshar-Oromieh 2010¹⁹³](#)]. Het lijkt aannemelijk dat een subtotaal resectie een grotere kans heeft op recidief tumorgroei [[Abel 2005¹⁹²](#), [Perez-Nunez 2004¹⁹⁶](#)].

Radiotherapie als behandeling is tweemaal toegepast bij patiënten met LDD, bij de ene patiënt gevolgd door een langdurige klachtenvrije periode en bij de andere patiënt gevolgd door neurologische verslechtering [[Nowak 2002¹⁹⁵](#), [Perez-Nunez 2004¹⁹⁶](#)]. Gezien het langzaam groeiende karakter van de tumor en de potentiële bijwerkingen van de radiotherapie op lange termijn en de mogelijkheid om de tumor in toto te verwijderen heeft chirurgische behandeling duidelijk de voorkeur en is er voor radiotherapie geen plaats [[Nowak 2002¹⁹⁵](#)]. Daarnaast lijkt er in de tumor geen sprake te zijn van celdeling, het mechanisme waar radiotherapie op aangrijpt, zodat radiotherapie ook pathofysiologisch niet de juiste behandeling van keuze lijkt [[Perez-Nunez 2004¹⁹⁶](#)].

Bij een deel van de patiënten wordt aangroei van de tumor gezien na een operatie. In een review van Abel [[Abel 2005¹⁹²](#)] was dit bij 4 van de 13 patiënten met langere follow-up na operatie, variërend van 4 tot 11 jaar na de eerste operatie. In de review van Prabhu [[Prabhu 2004¹⁹⁷](#)] was er sprake van recidief tumor bij 6 van de 34 patiënten. Dit betrof meestal patiënten met een subtotaal resectie.

Maligne degeneratie van LDD wordt niet beschreven [[Prabhu 2004](#)].

Bij de meeste patiënten met LDD wordt geen aanwezige PTEN-activiteit gevonden en wel een daarbij passende verhoogde activiteit van p-AKT en mTOR. Mogelijk biedt dit in de toekomst behandelmogelijkheden voor LDD met mTOR-inhibitoren zoals rapamycine [[Abel 2005](#)].

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met LDD en PHTS een operatie geïndiceerd is indien er sprake is van progressieve klinische symptomen.

[[Afshar-Oromieh 2010¹⁹³](#), [Nowak 2002¹⁹⁵](#), [Prabhu 2004¹⁹⁷](#)]

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met LDD en PHTS er naar een zo radicaal mogelijke resectie gestreefd moet worden met een zo gering mogelijke kans op toename van symptomen als gevolg van de operatie.

[[Afshar-Oromieh 2010¹⁹³](#)]

De werkgroep is van mening dat indien bij patiënten met LDD en PHTS niet gekozen wordt voor een operatie maar voor een afwachtend beleid, de patiënt vervolgd dient te worden middels neurologisch onderzoek in combinatie met vervolg MRI-scans.

[[Zou YH 2012¹⁹⁸](#)]

Overwegingen:

Bij langzaam progressieve cerebellaire problematiek (balansproblemen, stemmingsproblemen of geheugenproblemen) bij patiënten met PHTS moet gedacht worden aan de aanwezigheid van LDD en wordt geadviseerd een MRI van het cerebrum te verrichten.

Risico's van een operatie bestaan uit het optreden van:

- nieuwe cerebellaire problematiek (balansproblemen, intentietremor, geheugenproblemen en stemmingsproblemen).
- al dan niet tijdelijk cerebellair mutisme.
- algemene risico's van een operatie zoals infectie of bloeding.
- patiënt specifieke risico's (zoals het voorkomen van hart- en vaatziekten).

Indien niet gekozen wordt voor een operatie zal afhankelijk van de klinische symptomen, plaats en grootte van de tumor en snelheid van groei van de tumor de frequentie van follow-up scans worden bepaald. Omdat na operatie recidief groei van LDD kan optreden, is het belangrijk om patiënten klinisch te vervolgen middels neurologisch onderzoek in combinatie met MRI-scans.

Centralisatie voor laag-volume zorg in het algemeen leidt tot kwalitatief betere zorg. Daarom wordt geadviseerd een operatie van LDD alleen in een gespecialiseerd centrum te verrichten.