

**Titel:**

Multicenter implementation of MR imaging studies in children with retinoblastoma for assessment of response to chemotherapy and early detection of pineoblastoma and cranio-facial second primary malignancies

**Participanten VU medisch centrum, Amsterdam**

Prof.dr. J.A.Castelijns,	Radiologie en Nucleaire geneeskunde
Dr. P. de Graaf	Radiologie en Nucleaire geneeskunde
Prof. dr. A.C. Moll	Oogheelkunde
Dr. P.J.W. Pouwels	Fysica en Medische technologie
Prof.dr. P. van der Valk	Pathologie
Drs. W.A. Kors	Kinderoncologie

**Collaborating centers in ERIC:**

1. Prof.dr. J.A. Castelijns, Dr P. de Graaf. Afd. Radiologie en Nucleaire geneeskunde. VUmc, Amsterdam.
2. Dr H.J. Brisse, Departement of Radiology, Institut Curie, Paris, Frankrijk
3. Dr P. Galluzzi, Neuroimaging and Neurointervention NINT, Azienda Ospedaliera e Universitaria Santa Maria alle Scotte, Siena, Italie
4. Dr S. Görcke. Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Hospital, Essen, Duitsland
5. Prof.dr. P. Maeder, Department of Radiology and Interventional Radiology, CHUV, Lausanne, Zwitserland

**Inhoud en doel van het onderzoek**

Intraveneuze systemische chemotherapie en meer recent selectieve intra-arteriële infusie van chemotherapie (middels Mephalan) hebben een belangrijke plaats verworven bij de behandeling van retinoblastoom. Echter soms dient chemotherapie helaas toch gevolgd te worden door bestraling of enucleatie (verwijdering van het oog) als gevolg van tumor progressie.

Op dit moment zijn er geen beeldvormings-parameters beschikbaar om te kunnen voorspellen welke patiënten geschikt zijn voor een behandeling met chemotherapie en voor vroege detectie van "aanslaan" van de therapie. Uit eerder onderzoek van De Graaf en Rodjan blijkt dat toepassing van nieuwe MRI-technieken, en wel MR-diffusie en MR-perfusie, bij retinoblastomen deze beeldvormings-parameters mogelijk wel kunnen leveren, waarbij gedacht wordt aan respectievelijk tumor cellulariteit en tumor vasculariteit en necrose metingen. Deze MRI-technieken kunnen aldus dienen voor predictie en monitoring van uitkomst van chemotherapie, zowel voor als tijdens behandeling.

Patiënten met erfelijk retinoblastoom hebben een risico van 5-15% op het ontwikkelen van een hersentumor (PNET). Behandeling is moeilijk en de prognose is slecht. Vroege detectie verbetert de prognose. Uit een studie van Rodjan blijkt dat de meerderheid van vroege pineoblastomen een cysteus aspect hebben en soms moeilijk zijn te onderscheiden van goedaardige pinealiscysten. Follow-up hiervan middels MRI lijkt belangrijk voor vroege detectie en zal leiden tot toename in overleving.

Overlevers van erfelijk retinoblastoom na bestraling hebben een hoog risico op het ontwikkelen van een tweede primaire maligniteit bij adolescenten, met name tot ontwikkeling van botkanker en weke-delen tumoren en zoals uit een studie van Rodjan blijkt met specifieke CT- en MRI-karakteristieken. Deze tumoren hebben vaak een infauste prognose doordat de tumoren reeds in een vergevorderd

stadium zijn. Screening middels MRI zou kunnen leiden tot een vroege detectie van deze tweede primaire tumor in een nog curabel stadium, hetgeen de mortaliteit sterk kan verminderen.

Doelstellingen van deze studie:

1. Evaluatie van de mogelijkheden van diffusie- en perfusie MRI om te komen tot een optimale behandelingskeuze en monitoring van response op behandeling met chemotherapeutica;
2. Evaluatie van de waarde van MRI-screening van het brein, met bij twijfel verdere follow-up van eenvoudige en gecompliceerde pinealis cysten, voor vroege detectie van pineoblastomen en evaluatie of screening de mortaliteit vermindert;
3. Evaluatie van de waarde van MRI-screening bij bestraalde erfelijke retinoblastoom patiënten voor vroege detectie van secundaire primaire maligniteiten en evaluatie of deze screening leidt tot verlenging van levensduur van patiënten.

Onderzoeksplan

Alle 3 onderzoeken zullen worden uitgevoerd in een door ons geïnitieerd en gecoördineerd Europees netwerk (ERIC), waarbinnen multicentrische studies worden uitgevoerd. In dit samenwerkingsverband worden 150 nieuwe patiënten per jaar gezien, terwijl in Nederland 10-15 patiënten per jaar worden gezien.

Studie naar bovengenoemde doelstellingen zullen als volgt worden uitgevoerd:

1. Diffusie en Perfusie MRI zal in het MRI-protocol worden geïncorporeerd bij alle nieuwe patiënten. Na de eerste behandelingssessie met chemotherapie zal dit onderzoek worden herhaald om voorspellende parameters te identificeren. Resultaten worden onafhankelijk beoordeeld door 2 observers;
2. Bij elke nieuwe patiënt wordt een baseline MRI uitgevoerd. Indien er een (cysteuze) laesie zichtbaar is welke waarschijnlijk of mogelijk een pineoblastoom betreft wordt er een strikt MRI follow-up protocol ingezet totdat er duidelijkheid (wel/geen pineoblastoom) bestaat;
3. Patiënten met een bestraald erfelijk retinoblastoom tussen 8 en 18 jaar in Nederland (30 patiënten; in ons Europees netwerk 100-125 patiënten) ondergaan 4 jaar lang elk jaar een MRI naast reguliere poliklinische controle en ook een MRI indien er een klinische indicatie bestaat.

Alle bovengenoemde onderzoeksmethoden zijn gebaseerd op toepassingen en interpretatie van eerder door ons uitgevoerd en door de ODAS-stichting gefinancierd onderzoek. Door samenwerking in Europees verband worden genoeg data verkregen om de bevindingen in multicentrische studie te verdiepen en te evalueren. De samenwerking zal implementatie van de bevindingen in Europa en daardoor wereldwijd bevorderen.