



# Nederlandse samenvatting

*In dit proefschrift evalueerden we de incidentie en de ernst van cognitieve stoornissen bij patiënten met meningeomen (N = 261) en gliomen (N = 285), door de cognitieve prestaties van patiënten te vergelijken met de prestaties van gezonde Nederlandse controlepersonen (N = 158). Daarnaast werden modellen met sociodemografische, klinische, neuro-anatomische, en (neuro)psychologische voorspellers van cognitief functioneren na operatie geconstrueerd en besproken.*

## SAMENVATTING VAN DE BEVINDINGEN

De populariteit van gecomputeriseerde neuropsychologische testbatterijen (CNT), om het cognitief functioneren van verschillende patiëntgroepen in kaart te brengen, is de afgelopen jaren toegenomen. Hoewel CNTs niet gelijk zijn aan de formele standaard van een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, verstrekken ze in relatief korte tijd informatie over prestaties in een breed scala aan cognitieve domeinen. Wij hebben patiënten met een primaire hersentumor (PHT) neuropsychologisch onderzocht met behulp van de gecomputeriseerde testbatterij CNS Vital Signs (CNS VS). In **Hoofdstuk 2** presenteerden we Nederlandse normatieve data voor de CNS VS batterij, aangezien de oorspronkelijke Amerikaanse normen meer dan een decennium geleden werden opgesteld (namelijk in 2010), en enkel corrigeerden voor effecten van leeftijd op cognitieve prestaties. De gemiddelde score van de Nederlandse normgroep (N = 158) bleek significant hoger te zijn op drie van de zeven domeinen in vergelijking met de scores van de oorspronkelijke Amerikaanse normgroep. Naast effecten van leeftijd op de neuropsychologische prestaties, vonden we effecten van opleiding en geslacht op CNS VS scores. Vervolgens hebben we op regressies gebaseerde normatieve formules opgesteld die gebruikt kunnen worden om genormeerde scores (dat wil zeggen, gecorrigeerd voor effecten van leeftijd, opleiding en geslacht) te berekenen voor prestaties op de cognitieve domeinen van CNS VS voor Nederlandse personen. We concludeerden dat gebruikers voorzichtig moeten zijn bij het interpreteren van prestaties op CNS VS testen en domeinen op basis van de oorspronkelijke Amerikaanse normen, en benadrukten de behoefte aan meer actuele populatie-gebaseerde normen en correcties voor effecten van sociodemografische variabelen.

Een voortzetting van de evaluatie van de CNS VS batterij werd gepresenteerd in **Hoofdstuk 3**: bestaand uit het onderzoeken van de psychometrische eigenschappen van de neuropsychologische testbatterij in relatie tot herhaalde metingen over tijd. Bij het in kaart brengen van veranderingen in prestaties op neuropsychologische testen over de tijd, zou rekening gehouden moeten worden met vaak voorkomende fenomenen gerelateerd aan herhaald meten, zoals oefeneffecten en imperfecte test-hertestbetrouwbaarheden.

Wanneer de invloed van deze factoren genegeerd wordt, kunnen er onjuiste conclusies getrokken worden over het verloop van een aandoening, bijvoorbeeld resulterend in een onderschatting van cognitieve stoornissen in patiënten. Hoewel gesuggereerd werd dat CNS VS geschikt is voor het herhaaldelijk meten van cognitief functioneren over tijd door het aanbieden van alternatieve vormen van de willekeurig gepresenteerde stimuli<sup>1</sup>, onthulden onze resultaten significante oefeneffecten bij gezonde Nederlandse controlepersonen op drie van de zeven cognitieve domeinen ten tijde van een hertest drie maanden na de eerste meting (N = 133). Er werden geen oefeneffecten aangetoond tussen de latere drie en twaalf maanden meting (N = 77). Tevens vonden we heterogene test-hertest betrouwbaarheidscoëfficiënten, waardoor de stabiliteit van scores op herhaalde metingen slechts gedeeltelijk werd ondersteund. Deze bevindingen benadrukken de behoefte aan methoden die de interpretatie van prestaties op CNS VS over tijd mogelijk maken, waarbij rekening gehouden kan worden met de hierboven beschreven methodologische fenomenen. Hiertoe hebben wij betrouwbare-verandering-index (*reliable change indices, RCIs*) formules opgesteld voor het bepalen van betrouwbare veranderingen in prestaties over de tijd gemeten in individuele patiënten, die rekening houden met de effecten van de methodologische fenomenen. Samen met de normatieve formules worden deze RCI formules gebruikt bij het evalueren van cognitieve veranderingen met betrekking tot onze Nederlandse patiëntstudies, en worden de formules heden ten dage gebruikt in de klinische neuro-oncologische praktijk in het Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis.

Een recente meta-analyse concludeerde dat operatie bij glioompatiënten een verbetering van de prestaties tot gevolg heeft op alle cognitieve domeinen die werden beoordeeld, behalve voor executief functioneren waarop prestaties na de operatie verslechterden. De auteurs poogden directe en langere termijn (tot 6 maanden na operatie) postoperatieve veranderingen te kwantificeren bij patiënten met een glioom.<sup>2</sup> Elf studies werden uiteindelijk door hen geanalyseerd – met in totaal 313 glioompatiënten (55% LGG, 45% HGG). Hoewel deze meta-analyse aandacht genereert voor het belangrijke feit dat operatie bij glioompatiënten gepaard kan gaan met veranderingen in het cognitieve functioneren, wat naadloos aansluit bij de patiëntstudies die in dit proefschrift beschreven worden, hebben we een aantal bedenkingen met betrekking tot de meta-analyse beschreven in **Appendix I**. Samenvattend representeren de resultaten van de meta-analyse zeer waarschijnlijk een overschatting van de cognitieve prestaties van patiënten met een glioom na operatie, omdat er niet gecorrigeerd wordt voor de effecten van methodologische fenomenen, gerelateerd aan de problemen die zijn beschreven in Hoofdstuk 2 en 3 van het huidige proefschrift, en een substantieel aantal relevante studies niet in overweging zijn genomen. Men moet daarom zeer voorzichtig zijn met het overbrengen van de beschreven resultaten naar de klinische neuro-oncologische praktijk.

Het cognitief functioneren van patiënten met een LGG (N = 77) werd voor en na de operatie routinematig geëvalueerd als onderdeel van de klinische neuro-oncologische

zorg, en de verzamelde neuropsychologische data werd meer specifiek gebruikt om te onderzoeken of de hemisferische tumorlocatie en/of het type operatie (met of zonder intraoperatieve stimulatiemapping (*intraoperative stimulation mapping, ISM*) voor motor en/of taalfuncties) gerelateerd was aan cognitieve prestaties (zoals beschreven in **Hoofdstuk 4** van dit proefschrift). Zoals verwacht vertoonden patiënten cognitieve stoornissen in vergelijking met normatieve controles, ongeacht de hemisferische locatie van de tumor, echter, patiënten met linkszijdige laesies vertoonden over de tijd een significante verslechtering van de prestaties op groepsniveau. We vonden dat patiënten met ISM slechter presteerden in vergelijking met patiënten zonder ISM, en ook dat ISM patiënten significant verslechterden over tijd op groepsniveau voor de wisselende aandachttest en de volgehouden aandachttest. Toekomstige studies zijn nodig om het gebruik intraoperatieve neuropsychologische testen systematisch te onderzoeken, waarbij wij sterk aanraden om niet enkel naar de directe (intra-operatieve) cognitieve prestaties te kijken, maar ook de lange termijn effecten op het cognitief en sociaal-professioneel functioneren van patiënten te evalueren. Idealiter zou de resectie gestopt moeten worden wanneer dit functioneren bedreigd wordt. We erkennen echter dat het een uitdaging is om een cognitieve taak te construeren die door een patiënt tijdens de operatie uitgevoerd kan worden, en die tevens in staat is om het cognitief functioneren van die patiënt in het dagelijks leven te weerspiegelen. We concluderen dat er ruimte is voor verbetering van het cognitief functioneren bij chirurgisch behandelde patiënten met een LGG. ISM van cognitieve functies met behulp van specifieke intra-operatieve neuropsychologische testen kan mogelijk de functionele uitkomst van deze patiënten verbeteren - maar er is verder onderzoek nodig om dit te bestuderen, en daarnaast moet de functionele uitkomst na operatie afgewogen worden tegen de oncologische uitkomst.

Cognitieve stoornissen kunnen bijdragen aan een lagere kwaliteit van leven van PHT-patiënten.<sup>3,4</sup> Daarnaast is gebleken dat cognitief disfunctioneren een waardevolle indicator kan zijn voor de ernst van de ziekte, en mogelijk zelfs voor tumorprogressie.<sup>5,6</sup> Als gevolg daarvan groeit de interesse in evaluaties van cognitieve prestaties in de klinische neuro-oncologische behandeling van PHT-patiënten. Eerdere studies rapporteerden echter hoofdzakelijk resultaten over (veranderingen in) cognitieve prestaties op het niveau van de gehele patiëntengroep, terwijl deze resultaten (veranderingen in) prestaties van individuele patiënten kunnen maskeren - waardoor studieresultaten moeilijk vertaald kunnen worden naar de klinische praktijk. In **Hoofdstuk 5** hebben we ons gericht op de vergelijking van groeps- versus individuele veranderingen in cognitieve prestaties van patiënten met een GBM van pre- (N = 125) tot postoperatief (N = 82). We vonden uitgebreide (dat wil zeggen, gemiddelde z scores variërend van -0.69 tot -2.89 over domeinen) pre- en postoperatieve cognitieve stoornissen voor patiënten met een GBM op groepsniveau. Overeenkomstig vertoonde de overgrote meerderheid van de individuele patiënten (>80%) pre- en postoperatief verminderde prestaties (dat wil zeggen, 1.5 standaardafwijking

onder het gemiddelde van de Nederlandse normgroep) op ten minste één cognitief domein. Echter, terwijl de groepsanalyses over tijd slechts minimale veranderingen in de cognitieve prestaties aantoonde, vonden we met de RCIs dat de meeste patiënten (89%) significante veranderingen in prestaties vertoonden op ten minste één cognitief domein. De helft van deze individuele patiënten vertoonde enkel verbeteringen, een kwart enkel verslechtingen, en een ander kwart vertoonde zowel verbeteringen als verslechtingen van prestaties over tijd. Deze bevindingen benadrukken duidelijk dat groepsresultaten inderdaad veranderingen in prestaties van individuele patiënten kunnen maskeren – daarom zouden meer studies (ook) een individuele patiëntbenadering moeten hanteren om de kennisoverdracht naar de klinische praktijk te verbeteren.

In een vervolgonderzoek bij een groter aantal patiënten met een GBM (N = 208) hebben we risicofactoren onderzocht die het mogelijk maken om patiënten met een verhoogd risico op cognitieve stoornissen na de operatie te identificeren. Lage preoperatieve cognitieve prestaties, en in mindere mate vrouwelijk geslacht verhoogden het risico op cognitieve stoornissen drie maanden na de GBM-operatie (**Hoofdstuk 6**). Deze resultaten kunnen helpen om patiënten en klinici te informeren over cognitieve uitkomsten na operatie in een vroeg stadium van de PHT-behandeling. Bovendien kan kennis over risicofactoren voor cognitief disfunctioneren na glioomchirurgie het onderwerp cognitie nog meer introduceren en benadrukken als een specifiek aandachtsgebied dat moet worden erkend, geëvalueerd en actief aangepakt in het klinische beleid rondom patiënten met een GBM.

We onderzochten cognitief functioneren met behulp van de CNS VS batterij bij patiënten met een meningeoom één dag voor (N = 261) en drie (N = 229) en twaalf maanden (N = 82) na de operatie (**Hoofdstuk 7**). Patiënten demonstreerden op alle drie de tijdstippen omvangrijke (met gemiddelde z scores variërend van -0.35 tot -1.53 over domeinen) gestoorde prestaties op alle zeven cognitieve domeinen in vergelijking met de Nederlandse normgroep. Hoewel de prestaties van patiënten op respectievelijk 3 en 4 van de 7 cognitieve domeinen van T0-T3 en T3-T12 op groepsniveau significant verbeterden, bleven de cognitieve scores significant lager dan in de Nederlandse normgroep. Op het niveau van de individuele patiënt bleef de prestatie bij de meerderheid van de meningeoom patiënten stabiel. Lagere preoperatieve cognitieve stoornissen, en in mindere mate hoge leeftijd, vrouwelijk geslacht en een lager opleidingsniveau waren voorspellend voor slechtere latere cognitieve prestaties (dat wil zeggen, 12 maanden na de operatie). Deze resultaten kunnen helpen om patiënten en klinici in een vroeg stadium te informeren over de latere cognitieve status. Bovendien laten de resultaten van onze studie het belang van de implementatie van routinematige neuropsychologische onderzoeken in de klinische zorg van PHT-patiënten zien, om veelvoorkomende en ernstige cognitieve stoornissen te monitoren en behandelen, en de kwaliteit van leven evenals onafhankelijkheid van de patiënt in de thuis-, werk-, en sociale setting te maximaliseren.

*Het cognitief functioneren van 158 gezonde Nederlandse controlepersonen, 261 patiënten met een meningeoom, 77 patiënten met een LGG, en 208 patiënten met een GBM werd, herhaaldelijk over tijd, geëvalueerd in de context van het huidige proefschrift. Dit onderzoeksproject is uniek in het evalueren van het cognitief functioneren van PHT-patiënten als onderdeel van de standaard klinische neuro-oncologische zorg met behulp van een gecomputeriseerde neuropsychologische testbatterij.*

*De studieresultaten hebben inzicht gegeven in de omvangrijke en veelvoorkomende pre- en postoperatieve cognitieve stoornissen van PHT-patiënten, wat suggereert dat een gestoord cognitief functioneren moet worden overwogen en onderzocht in de klinische zorg rondom patiënten met meningiomen en gliomen. Ook hebben we inzicht verkregen in de individuele (veranderingen in) cognitieve prestaties van patiënten. Over het algemeen bleef de prestatie van meningeoom- en glioompatiënten stabiel van voor tot na de operatie. Veranderingen over de tijd op zowel het groeps- als individuele niveau bij LGG patiënten waren het grootst en meest voorkomend op tests van geheugen, aandacht en cognitieve flexibiliteit. Veranderingen over de tijd in zowel meningeoom als GBM patiënten, op het groeps- en individuele niveau, waren het grootst en meest frequent voor reactietijd, psychomotore snelheid, complexe aandacht en cognitieve flexibiliteit. Men moet in gedachte houden dat een verbetering van cognitieve prestaties niet altijd betekent dat de prestatie terugkeert naar een ongestoord, normaal niveau van cognitief functioneren.*

*We hebben risicofactoren onderzocht die het mogelijk maken om preoperatief patiënten te identificeren die een verhoogd risico lopen op cognitieve stoornissen na de operatie: lage preoperatieve cognitieve prestaties bij patiënten met een meningeoom of GBM, en in mindere mate sociodemografische factoren (hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht, en een lager opleidingsniveau bij patiënten met een meningeoom, en vrouwelijk geslacht bij patiënten met een GBM) verhoogden het risico op cognitieve stoornissen na de operatie.*

*De kennis die werd gepresenteerd in het huidige proefschrift kan bijdragen aan de informatievoorziening van patiënten en klinici in een vroeg stadium van de behandeling van PHT-patiënten. Daarnaast benadrukt het werk gepresenteerd in dit proefschrift het belang van het herkennen, onderzoeken, en actief omgaan met cognitief functioneren in de klinische neuro-oncologische behandeling van PHT-patiënten.*

