



Toelichting stroomdiagram

- 1) Ten minste bestaande uit een neuroloog met oncologische expertise, neurochirurg, radiotherapeut, oncoloog, patholoog en neuroradioloog.
- 2) Aankleuring op MRI wijst op een hooggradig glioom, indien er op MRI geen aankleuring is blijkt er in 20-30% van de gevallen toch sprake te zijn van een histologisch of moleculair hooggradig glioom.
- 3) Laat meewegen in de beslissing als hoog risico factoren: leeftijd > 40-45 jaar, tumor > 4-6 cm, tumoruitbreiding over de middenlijn, eloquente lokalisatie, groei van de tumordiameter van $\geq 6-8$ mm per jaar, haalbaarheid van veilige uitgebreide resectie, neurologische uitval of invaliderende epilepsie.
- 4) Iom neurochirurg: laat meewegen lokalisatie, uitgebreidheid en co-morbiditeit. Zinnvolle resectie is in het algemeen >50-80%. Indien er op MRI-cerebrum aanwijzingen zijn voor een laaggradig glioom kan er voor 'watchful waiting' gekozen worden, maar vroege resectie (indien veilig mogelijk en naar verwachting uitgebreid) verdient de voorkeur.
- 5) Vervolgen bijvoorbeeld door na 3 maanden een MRI te herhalen en indien klinisch en radiologisch stabiel dan MRI a 6 maanden.
- 6) Historisch worden diffuse gliomen ingedeeld naar graad (WHO graad 2-4) en type (astrocytoom versus oligodendroglioom versus glioblastoom). De huidige glioom classificatie (WHO 2021) is vooral gebaseerd op moleculaire parameters (zie verderop), met name IDH-mutaties en co-deletie van 1p/19q.
- 7) Het momenteel gebruikte neuropanel bestaat o.a. uit: 1p, 19q, 9, 10q, chr7, EGFR-amplificatie, PTEN, TP53, ATRX, TERT, IDH1+2, CIC, FUBP1, BRAF, CDKN2A/B en dMMR-genen
- 8) Een histon H3K27M mutatie definieert een diffuus midline glioom, H3K27M mt, WHO-graad 4. Patiënten hebben een zeer beperkte prognose. We behandelen deze patiënten met monotherapie radiotherapie, bij patiënten in een goede conditie en bij wie de grootte en locatie van de tumor het toelaat: 30x2Gy. Er is geen plek voor chemotherapie.
- 9) Moleculaire aanwijzingen glioblastoom zijn: gliale tumor, IDHwt met mutaties in de promotor regio van TERT zonder 1p19q verlies, en/of EGFR-amplificatie, en/of verlies van chromosoom 10q gecombineerd met chromosoom 7 trisomie. Diffuse gliomen met H3F3A mutatie gelden ook als graad 4.
- 10) Ongunstige prognostische factoren zijn leeftijd $\geq 40-50$ jaar, geen 1p/19q co-deletie, grootste diameter $\geq 4-6$ cm, expansie van $\geq 6-8$ mm per jaar, tumor uitbreiding over de middenlijn, eloquente

lokalisatie, KPS ≤ 80 , slechts beperkte resectie, en aanwezigheid van neurologische functiestoornis. Over het algemeen geldt dat bij een of meer ongunstige prognostische factoren een behandeling geadviseerd wordt. Ook invaliderende/medicamenteus refractaire epilepsie is een reden voor behandeling (in plaats van 'watchful waiting').

11) Bij patiënten met een histologisch glioblastoom, met een IDH-mutatie, gebruiken we de term "Astrocytoom, IDH-mutant(mt), graad 4". Dezelfde term wordt gebruikt bij patiënten met een histologisch laaggradige tumor, IDH-mutant, met een homozygote CDKN2A/B deletie. Zij worden op dezelfde manier behandeld

12) Voor deze groep patiënten zijn geen gegevens over de optimale dosering van radiotherapie/chemotherapie beschikbaar. Radiotherapie geven we in het Erasmus MC analoog aan de patiënten met een histologisch graad 3 glioom, IDHmt: 33x1,8 Gy. Voor het bepalen van het optimale chemotherapeutische behandelregime gebruiken we de data uit de moleculaire update van de CATNON studie: Er is vooralsnog onvoldoende bewijs voor ook concomitant temozolomide bij deze patiënten. Temozolomide geven we adjuvant 12 keer.

13) Ongunstige prognose is <4-5 mnd. Deze wordt m.n. bepaald door de postoperatieve KPS (KPS ≤ 60), hogere leeftijd, uitgebreid van resectie, MMSE, MGMT-status, dexamethason gebruik. Bij prognose tussen 5 mnd en 1 jaar ontstaat er een grijs gebied, waarin ook MGMT-promotor methylering bepaald kan worden om een keuze tussen verkorte radiotherapie met of zonder temozolomide of alleen temozolomide te maken.

14) De standaardbehandeling voor patiënten met een glioblastoom, IDHwt bij patiënten in een goede klinische conditie is radiotherapie 30x2 Gy met concomitant en adjuvant temozolomide chemotherapie, op basis van de EORTC 22981/26981 studie.

15) Uit de RTOG 9802 studie bleek dat het toevoegen van adjuvante PCV-chemotherapie aan radiotherapie bij patiënten met een laaggradig glioom een significante verbetering in mediane overleving liet zien (7,8 jaar vs 13,3 jaar).

16) Risicofactoren zijn: aanzienlijke resttumor, hoge leeftijd en KPS ≤ 60 .

17) In uitzonderlijke gevallen, bijvoorbeeld bij jonge patiënten met een slechte KPS (≤ 60) en sterke behandelwens, of bij oudere patiënten die om uiteenlopende redenen niet in aanmerking kunnen komen voor een (kort) schema chemoradiatie, kan gekozen worden voor monotherapie verkorte radiotherapie of monotherapie temozolomide aan de hand van MGMT-promotor methylering status.

18) Bij anaplastische oligodendrogliomen hebben 2 studies een significante verbetering laten zien in mediane overleving na toevoeging van PCV aan radiotherapie (RTOG-9402: 14,7 jaar vs 7,3 jaar en EORTC-26951: mediane overleving niet bereikt vs 112 maanden). De winst wordt vooral gezien bij patiënten met een tumor met IDHmt of MGMT-promotor methylering.

19) Bij IDH gemuteerde astrocytomen is de aanwezigheid van microvasculaire proliferatie, necrose of een CDKN2A/B homozygote deletie sterk geassocieerd met een slechte uitkomst. Deze tumoren worden nu “Astrocytoom, IDH gemuteerd, graad 4” genoemd.

20) Voor deze groep patiënten zijn geen gegevens over de optimale dosering van radiotherapie/chemotherapie beschikbaar. Radiotherapie geven we in het Erasmus MC analoog aan de patiënten met een histologisch graad 3 glioom: 33x1,8 Gy. Voor het bepalen van het optimale chemotherapeutische behandelregime gebruiken we de data uit de moleculaire update van de CATNON studie: Er is vooralsnog onvoldoende bewijs voor ook concomitant temozolomide bij deze patiënten. Temozolomide geven we adjuvant 12 keer.

21) Bij ouderen (leeftijd >65-70 jaar) is een verkort schema radiotherapie met hogere dosering per fractie waarschijnlijk net zo effectief als een lang schema en wordt beter verdragen. Toevoegen van temozolomide aan het verkorte schema radiotherapie biedt overlevingswinst bij oudere glioblastoom patiënten, vooral bij aanwezigheid van MGMT promotor methylering. Zonder MGMT promotor methylering was er echter ook enige winst. Daarom is de standaard bij patiënten boven de 65-70 jaar in een minder goede conditie een kort schema radiotherapie in combinatie met temozolomide.

22) Graad 2 en 3 astrocytomen, IDHwt zijn een moleculair heterogene groep met een variabele prognose, waarbij kliniek, radiologie en nadere moleculaire diagnostiek verder informatie kan geven. Uitgebreidere diagnostiek is vaak aangewezen. Overweeg methyleringsarray.

23) Op basis van de CATNON studie is de standaardbehandeling radiotherapie gevolgd door adjuvant temozolomide (12 cycli dag 1-5 elke 4 weken temozolomide 150–200 mg/m²). Of concomitante temozolomide gunstig is, is nog niet bekend en zal volgen uit de langere follow up van de patiënten in de CATNON studie.

24) Temozolomide geven we in opzet 12 kuren a 4 weken. Hiermee houden we de duur van de behandeling van de NOA-08 studie aan.

*De gebruikte dosering PCV is lomustine 110mg/m² op dag 1 (max 200 mg), procarbazine 60mg/m² op dag 8-21, vincristine 1.4 mg/m² (max 2 mg) iv op dag 8 en 29. Bijwerkingen van PCV zijn (vaak asymptomatische maar) cumulatieve beenmergsuppressie en malaiseklachten.

** De gebruikte dosering temozolomide (TMZ) tijdens de radiotherapie (concomitant) is 75 mg/m²/dag. Adjuvant TMZ betekent 200 mg/m²/dag op dag 1-5 elke 4 weken. De *eerste* kuur bij *niet* chemo-naïeve patiënten wordt gedoseerd op 150 mg/m²/dag. Tussen concomitant en adjuvant TMZ wordt 4 weken rust aangehouden. Adjuvant bij graad 2 en 3 IDHmt astrocytomen is 12 kuren, bij glioblastomen 6 kuren.

Gliomen:

In deze richtlijn worden alleen graad 2/3/4 gliomen besproken. Pilocytaire astrocytomen (graad 1) en ependymomen vallen buiten deze richtlijn, evenals gliomen in de nervus opticus, hersenstam of ruggenmerg en gliomen in kinderen.

Historisch worden gliomen pathologisch ingedeeld naar graad en type. Een graad 2 glioom is 'laaggradig', een graad 3 glioom wordt 'anaplastisch' genoemd en een graad 4 glioom is meestal een 'glioblastoom'. De huidige glioom classificatie (WHO2021)(1) is echter gebaseerd op moleculaire parameters. Op grond van moleculaire typering wordt er een onderscheid gemaakt tussen graad 2/3 astrocytomen met een IDH-mutatie (IDHmt) en IDH wildtype (IDHwt), en oligodendrogliomen (per definitie zowel IDHmt en 1p/19q co-deletie); ook glioblastomen worden onderverdeeld in IDHwt en IDHmt.

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 1000-1200 mensen een glioom (incidentie 6 per 100.000); 80% hiervan is hooggradig (graad 3 en 4). Graad 2/3/4 gliomen zijn niet curatief te behandelen.(2) De 5-jaars overleving voor laaggradige gliomen is ongeveer 70%, die voor hooggradige gliomen ongeveer 10%. De mediane overleving van laaggradige gliomen is 5-15 jaar, van glioblastomen is deze 15 maanden.(3) Oligodendrogliomen hebben een betere prognose dan astrocytomen IDHmt.

Kliniek:

Klinisch presenteert een glioom meestal met geleidelijk ontstane centrale uitval, (laat) debuterende epilepsie, nieuwe (ochtend) hoofdpijn, of als toevallsbevindingen op beeldvorming.

Aanvullend onderzoek:

Om de uitgebreidheid van de tumor, de gradering (aankleuring of niet) en de respons op behandeling te kunnen meten is een MRI-cerebrum noodzakelijk (T1 met en zonder gadolinium, diffusie, T2 en T2 FLAIR). Bij de initiële MRI-cerebrum kan aanvullend nog een diffusie gewogen opname gemaakt worden om infectie/abces en ischemie uit te sluiten. Een aankleurende laesie op MRI-cerebrum heeft een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 65% voor aanwezigheid van hooggradigheid.

Neurochirurgie:

Laaggradig glioom: Indien er op MRI-cerebrum aanwijzingen zijn voor een laaggradig glioom kan er voor 'watchful waiting' gekozen worden, maar vroege resectie (indien veilig en uitgebreid mogelijk) verdient de voorkeur. Er zijn uit retrospectieve studies duidelijke aanwijzingen naar voren gekomen dat een vroege en meer uitgebreide resectie de tijd tot tumorprogressie en de levensverwachting kunnen verlengen (bewijsklasse 2).(4-14) Indien er ongunstige prognostische factoren aanwezig zijn (met name leeftijd > 40 jaar, uitvalsverschijnselen, massa effect, tumordiameter groter dan 4-6 cm),(15) is er reden nabehandeling in te stellen, ook als uitgebreide resectie niet mogelijk is. Daarbij moeten de risico's op morbiditeit en mortaliteit van een resectie worden overwogen, eventueel moet worden volstaan met een diagnostisch biopt.

In het geval van gliomatosis cerebri of een uitgebreide of diep gelokaliseerde tumor is de verwachting dat er maar beperkte mate van resectie mogelijk is; dan kan er voor een biopt gekozen worden. Een (stereotactisch) biopt dient bij voorkeur in het gebied van aankleuring gedaan te worden. Bij niet-aankleurende laesies kan een MRI-perfusie overwogen worden voor het bepalen van de biopt lokalisatie.

Hooggradig glioom: Bij aankleurende laesies op MRI-cerebrum zal er indien technisch mogelijk geprobeerd worden de tumor zo volledig mogelijk te verwijderen ('maximal safe resection') aangezien

er aanwijzingen zijn dat een uitgebreide resectie de levensduur verlengt en dat de mate van resectie een onafhankelijke gunstige prognostische factor is (16) (bewijslevel 2). Een resectie leidt in 5-10% van de patiënten tot complicaties en bij <2% tot postoperatieve mortaliteit. Lokalisatie in eloquent gebied, multifocale gliomen, gliomatosis cerebri en bilaterale uitbreiding van een glioom zijn redenen om te volstaan met een biopt.

Neuropathologie:

De diagnostiek van gliale tumoren vindt momenteel plaats aan de hand van histologische kenmerken in combinatie met moleculaire parameters. Er wordt gekeken naar delingsactiviteit, microvasculaire proliferatie en necrose. De niet-strikte definities alsmede de tumorheterogeniteit zorgen voor een inter- en intraobserver variabiliteit. Het meest maligne gedeelte van de tumor is bepalend voor de prognose. Hierdoor kan bij kleine biopten de gradering onderschat worden.

Moleculaire diagnostiek:

Moleculaire parameters zijn beter gecorreleerd met overleving dan histopathologie. Moleculaire diagnostiek wordt in het Erasmus MC ingezet bij alle kinderen (neuropanel en methyleringsarray). Bij volwassenen wordt het zg. neuropanel ingezet bij alle als graad 2 en 3 beoordeelde tumoren, en alle gliale tumoren bij patiënten tussen de 18 en 55 jaar. Boven de 55 jaar kan bij astrocytaire histologie worden volstaan met immunohistochemie voor de IDH R132H mutatie. De MGMT-promotor methyleringsstatus wordt onderzocht bij alle patiënten met een glioblastoom. Het neuropanel onderzoekt onder andere 1p, 19q, 10q, chr7, EGFR-amplificatie, PTEN, TP53, ATRX, TERT, IDH1+2, NOTCH, CDKN2A/B, CIC, FUBP1, BRAF, H3F3A en MMR-genen.

Hieronder zullen de belangrijkste moleculaire parameters besproken worden. Zie ook figuur 1.

IDH1/2 mutaties:

IDH1 of IDH2 mutaties zijn vroege mutaties in de tumorgenese en ze komen voor in zowel astrocytomen als oligodendrogliomen. Minder dan 10% van de histologische glioblastomen is IDHmt; deze worden tegenwoordig astrocytoma, IDHmt, graad 4 genoemd. Gliomen met een IDH-mutatie hebben een betere prognose dan vergelijkbare gliomen zonder IDH-mutatie. Veruit de meeste mutaties zijn IDH1R132H mutaties en hiertegen is een antilichaam beschikbaar. IDH1 en IDH2 mutaties worden in het Erasmus MC via DNA sequencing bepaald, en standaard indien het een graad 2 of graad 3 glioom betreft (voor adequate diagnostiek), of jonge patiënten (<56 jaar) met een glioblastoom (die meer kans hebben op een IDH-mutatie).

1p/19q co-deleties:

Verlies van 1p en 19q in combinatie met een IDHmt is vereist voor de diagnose van een oligodendroglioma. De prognose van een patiënt met een oligodendroglioom is beter dan die van een patiënt met een astrocytoma, IDHmt. Voor alle diffuse gliale tumoren is duidelijk dat er een meerwaarde is van de combinatie radiotherapie met chemotherapie boven alleen radiotherapie. (Bewijsklasse 1).

MGMT-promotor methylering:

Patiënten met een glioblastoom, IDHwt met een MGMT promotor methylering hebben na behandeling met temozolomide een langere overleving dan patiënten zonder deze methylering.(17) Ook bij patiënten boven de 60-65 jaar met een gemethyleerde MGMT promotor is er een langere overleving na behandeling met alleen temozolomide in vergelijking met behandeling met alleen radiotherapie (60 Gy

in 30 fracties) (HR 0,53; p=0,01), voor de patiënten met een ongemethyleerde MGMT promotor gold het omgekeerde (HR 1,95, p=0,01) (bewijsklasse 1)(18). Recent is bij oudere glioblastoom patiënten aangetoond dat een kort schema radiotherapie in combinatie met temozolomide vooral overlevingswinst biedt ten opzichte van een kort schema radiotherapie bij aanwezigheid van MGMT promotor methylering, zonder MGMT promotor methylering was er echter ook enige winst.(19) Daarom is de standaard bij patiënten boven de 65-70 jaar in een redelijke of goede conditie een kort schema RT in combinatie met temozolomide.

In uitzonderlijke gevallen, bijvoorbeeld bij jonge patiënten met een slechte KPS (≤ 60) en sterke behandelwens, of bij oudere patiënten die om uiteenlopende redenen niet in aanmerking kunnen of willen komen voor een (kort) schema chemoradiatie, kan er gekozen worden voor monotherapie verkorte radiotherapie of monotherapie temozolomide aan de hand van de MGMT promotor methylerings status.(18)

Verlies van 10q, trisomie 7, EGFR-amplificatie en TERT-mutaties:

Glioblastomen worden gekenmerkt door ontbreken van IDH-mutaties, en vaak verlies van 10q, trisomie van chromosoom 7, EGFR-amplificatie of door TERT-mutaties zonder 1p/19q verlies. Soms worden deze afwijkingen bij histologisch laaggradige of anaplastische IDHwt gliomen gevonden, deze patiënten hebben een veel slechtere prognose in vergelijking met IDH1/2 gemuteerde laaggradige tumoren. Deze laaggradige gliomen worden daarom behandeld als glioblastomen.

CDKN2A/B homozygote deletie:

Uit multipale retrospectieve studies blijkt dat de homozygote deletie van CDKN2A/B geassocieerd is met een kortere overleving bij patiënten met een IDHwt astrocytoom.(20)

H3F3A mutatie: Bepaalde mutaties in Histon H3.3 (H3F3A) of H3.1 (HIST1H3BC) in gliomen definiëren biologisch gedrag en verwachte respons op behandeling, en zijn in de WHO2021 classificatie ook opgenomen als een aparte entiteit:

Een histon H3K27M mutatie definieert een diffuus midline glioom, H3K27M mt, WHO graad 4. Deze tumoren komen voor op kinderleeftijd en bij volwassenen, bevinden zich typisch in de hersenstam, thalamus of spinaal en hebben over het algemeen een ongemethyleerde MGMT-promotor. Het zijn agressieve tumoren en de levensverwachting is met een mediane overleving van 8-12 maanden zeer beperkt.(21)

We behandelen deze patiënten met radiotherapie (indien haalbaar: 30x2Gy). Er zijn voor deze patiënten geen aparte studies die het effect van chemotherapie onderzoeken. Gezien de ongemethyleerde MGMT-promotor is er weinig effect te verwachten van temozolomide. Studies naar DIPG (niet exclusief H3K27M) in kinderen, laten inderdaad geen toegevoegde waarde van chemotherapie zien.(21) We behandelen deze tumoren daarom met monotherapie radiotherapie.

Een histon H3.3 G34R/V mutatie definieert een diffuus hemisferisch glioom, H3.3G34-mutant, WHO graad 4. Deze tumoren komen voor bij jongvolwassenen, zijn supratentorieel hemisferisch gelokaliseerd en de MGMT-promotor is vaak gemethyleerd. De prognose is vergelijkbaar met een glioblastoom, IDHwt. Deze tumoren zijn waarschijnlijk geïnccludeerd in de studies naar glioblastomen, IDHwt. Gezien de prognose, vaker MGMT besluiten we deze patiënten als een glioblastoom, IDHwt te behandelen (radiotherapie 30x2Gy met concomitant en 6 keer adjuvant temozolomide). We volgen daarmee de internationale richtlijn.(22)

Laaggradig glioom

Prognostische factoren:

Meerdere ongunstige prognostische factoren zijn aangetoond: leeftijd ≥ 40 -50 jaar, IDHwt, geen 1p/19q co-deletie, grootste diameter ≥ 4 -6 cm, expansie van ≥ 6 -8 mm per jaar, tumor over de middenlijn, eloquente lokalisatie, KPS ≤ 80 , aanwezigheid van neurologische functiestoornis,(15) aankleuring op de peroperatieve scan en (vooral bij astrocytaire tumoren) een grotere tumorrest na operatie. Over het algemeen geldt dat bij een of meer ongunstige prognostische factoren een postoperatieve nabehandeling geadviseerd wordt (bewijsklasse 3). Ook neurologische uitval (tenzij als gevolg van de operatie) of invaliderende epilepsie is een reden voor behandeling (in plaats van 'watchful waiting').(15)

Behandeling

Vanwege de relatief lange overleving (vergeleken met hooggradige gliomen) is het van belang neurocognitieve schade door postoperatieve behandeling uit te stellen indien dat veilig mogelijk is. Indien er ongunstige risicofactoren aanwezig zijn is meestal nabehandeling gewenst (bewijsklasse 3).(15) Een bestralingsdosis van $28 \times 1,8$ Gy is even effectief met minder nadelig effect op de kwaliteit van leven in vergelijking met hogere doses per fractie (bewijsklasse 1).(23, 24) De MRI-cerebrum die gebruikt wordt voor het intekenen van het doelgebied mag niet ouder zijn dan 6 weken. Uit de RTOG 9802 studie bleek dat het toevoegen van PCV chemotherapie aan radiotherapie in deze groep met ongunstige prognostische factoren een significante verbetering in mediane overleving liet zien (7,8 jaar vs 13,3 jaar) (bewijsklasse 1).(25, 26) In deze studie geen onderscheid gemaakt tussen astrocytomen en oligodendrogliomen. Op basis van resultaten van studies naar de behandeling met chemotherapie van anaplastische gliomen, is in het Erasmus MC gekozen om dit wel te doen. Patiënten met een laaggradig of anaplastisch oligodendroglioom worden na behandeld met PCV-chemotherapie, en patiënten met een laaggradig of anaplastisch astrocytoom IDHmt worden na behandeld met temozolomide chemotherapie.

Follow-up

Follow up gebeurt middels MRI-cerebrum T1 voor en na gadolinium en T2 en T2 FLAIR. Het doel is om tumorgroei op te sporen voordat patiënt klachten ervaart, aangezien het succes van een vervolgbehandeling vaak afhankelijk is van de performance status van de patiënt en uitvalsverschijnselen over het algemeen niet verbeteren (ook niet bij een goede tumor respons). Indien er (nog) geen behandeling geweest is dienen patiënten regelmatig radiologisch vervolgd te worden, er is geen consensus over de frequentie (bijvoorbeeld iedere 6 maanden en indien langer stabiel eventueel uitbreiding naar 9 maanden). Na behandeling zal er bij graad 2 gliomen met IDH1/2 mutaties of 1p/19q co-deletie post-RT na 4 maanden een controle MRI gemaakt worden, daarna iedere 6 maanden, met op termijn uitbreiding naar iedere 9 maanden. Bij klinische verdenking op progressie is een MRI geïndiceerd.

Recidief

De voorkeur gaat uit naar behandeling in studieverband. Afhankelijk van eerdere behandeling kan re-resectie, re-irradiatie, temozolomide, het PCV schema of lomustine single agent worden overwogen (bewijsklasse 3).

Anaplastisch glioom, IDHmt

Behandeling

Anaplastische gliomen worden behandeld met radiotherapie (33x1,8 Gy (totaal 59,4 Gy)) in combinatie met chemotherapie. Bij anaplastische oligodendrogliomen hebben 2 studies een significante verbetering laten zien in mediane overleving na toevoeging van PCV chemotherapie aan radiotherapie (RTOG 9402: 14,7 jaar vs 7,3 jaar(27) en EORTC 26951: mediane overleving niet bereikt vs 112 maanden(28)) (bewijsklasse 1). De winst lijkt vooral gezien te worden bij patiënten met een tumor met IDHmt of MGMT-promotor methylering. De CATNON-studie heeft de toegevoegde waarde van adjuvante temozolomide na radiotherapie laten zien bij anaplastische gliomen zonder 1p/19q co-deletie.(29) Indien er een erg groot doelvolumen voor bestraling is kan overwogen worden patiënten alleen met chemotherapie na te behandelen, er is geen verschil in progressievrije overleving tussen nabehandeling met monotherapie radiotherapie, PCV of temozolomide (bewijsklasse 1).(30)

Bij IDH gemuteerde astrocytomen is de aanwezigheid van microvasculaire proliferatie, necrose of een CDKN2A/B homozygote deletie sterk geassocieerd met een slechte uitkomst. Deze tumoren worden nu "Astrocytoom, IDH gemuteerd, graad 4" genoemd. Voor patiënten met een astrocytoom, IDHmt graad 4 zijn geen gegevens over de optimale dosering van radiotherapie/chemotherapie beschikbaar. Radiotherapie geven we in het Erasmus MC analoog aan de patiënten met een histologisch WHO-graad 3 glioom: 33x1,8 Gy.

Voor de chemotherapeutische behandeling van astrocytomen, IDHmt, graad 4 beroepen we ons op de 2^e interim analyse van de CATNON studie(31). De studiepopulatie van CATNON komt niet geheel overeen met "Astrocytoom, IDHmt graad 4": geïnccludeerde patiënten moesten een histologisch WHO-graad III astrocytoom zonder 1p19q codeletie hebben. Een aanzienlijk deel van hen zal geen microvasculaire proliferatie, necrose of CDKN2A/B homozygote deletie hebben.

Er is in de CATNON studie een overtuigend overlevingsvoordeel voor 12 kuren adjuvant temozolomide vergeleken met geen adjuvante behandeling in IDHmt tumoren (5-jaars overleving 81.6% vs 62.0%, HR, 0.48 (95%BI 0.35-0.67), p<0.0001). Gezien de biologische overlappende entiteit en omdat er een biologisch mechanisme bestaat dat het waarschijnlijk maakt dat IDH gemuteerde gliomen in het bijzonder gevoelig zijn voor temozolomide, (32) geven we aan patiënten met een astrocytoom, IDHmt graad 4 na de radiotherapie 12 kuren adjuvant temozolomide.

Er is in de CATNON studie geen overtuigend overlevingsvoordeel voor ook concomitante behandeling met temozolomide in IDH gemuteerde tumoren (5-jaars overleving 73.9% vs 70.6%, HR, 0.80 (95%BI 0.58-1.10), p=0.17) en er zijn onvoldoende andere aanwijzingen dat concomitante behandeling effectief is bij het astrocytoom, IDHmt graad 4. We geven in het Erasmus MC daarom geen concomitante temozolomide, en volgen daarmee de landelijke consensus.

Follow up

Bij patiënten met anaplastische oligodendrogliomen is de follow up gelijk aan die van graad 2 gliomen met IDH1/2 mutaties of 1p19q co-deletie. De prognostisch iets ongunstigere groep patiënten met een astrocytoom IDHmt krijgen post-RT een controle MRI-scan, vervolgens 2 jaar lang iedere 4 maanden een MRI, daarna iedere 6 maanden en indien langer stabiel eventueel uitbreiding naar 9 maanden.

Glioblastoom, IDHwt

Behandeling

Vanwege het palliatieve karakter van de behandeling van het glioblastoom moet de beoogde overlevingswinst afgewogen worden tegen de morbiditeit van de behandeling en het effect op kwaliteit van leven. Postoperatieve radiotherapie geeft een winst in mediane overleving van 5 maanden in vergelijking met resectie alleen. Doseringen van 60 Gy (doorgaans in 30 fracties) blijken het meest effectief (bewijsklasse 1).(33, 34) Toevoeging van concomitante en adjuvante temozolomide levert zowel bij jongere als bij oudere patiënten een overlevingswinst.(19, 34, 35) Hogere doseringen temozolomide leiden niet tot een beter resultaat.

Bij oudere patiënten (leeftijd boven de 65) en aanwezigheid van ongunstige prognostische factoren (KPS < 70, MMSE duidelijk afwijkend, alleen biopsie ondergaan) is de overleving vaak zeer beperkt (≤4-5 maanden). In deze prognostisch slechte groep weegt de beperkte overlevingswinst door behandeling vaak niet op tegen de belasting hiervan en treedt doorgaans geen wezenlijke verbetering van het functioneren op (bewijsklasse 3). Indien behandeling wel geïndiceerd is wordt vaak een gehyphofractioneerd bestralingsschema (kort schema met hogere dosering per fractie, 40 Gy in 15 fracties) gekozen, in combinatie met concomitant en adjuvant temozolomide. Bij deze kleefijds groep blijken deze korte bestralingsschema's even effectief en worden beter verdragen (bewijsklasse 1).(23, 36) Indien bij oudere patiënten ook een kort schema radiotherapie gecombineerd met concomitant en adjuvant temozolomide minder geschikt lijkt (bijvoorbeeld (maar niet uitsluitend) door een uitgebreide tumor die een groot bestralingsveld vereist), is aan de hand van de MGMT promotor status monotherapie chemotherapie of radiotherapie te overwegen. Bij oudere patiënten met een MGMT promotor methylering is behandeling met temozolomide alleen beter dan behandeling met radiotherapie (60 Gy in 30 fracties) alleen (HR 0,53; p=0,01) (bewijsklasse 1).(19)

NB: Een glioblastoom, IDHwt wordt nu "astrocytoma, IDHwt graad 4" genoemd. De behandeling van deze tumor staat beschreven onder anaplastisch glioom.

Follow up

Patiënten met een glioblastoom worden 3-maandelijks vervolgd met een MRI, behalve als hier geen klinische consequenties meer aan verbonden zijn.

Recidief hooggradig glioom

Bij een recidief glioblastoom dienen radiotherapie, chemotherapie en chirurgie overwogen te worden. Factoren die meewegen in de beslissing zijn klinische conditie, interval tussen initiële behandeling en diagnose van recidief, uitgebreidheid en lokalisatie van het recidief. Ook dient de mogelijkheid van pseudoprogressie of radionecrose overwogen te worden (bij glioblastomen wordt tijdens de chemoradiatie bij 20-30% van de patiënten op MRI-cerebrum pseudoprogressie waargenomen). De kans op pseudoprogressie is het grootst in de eerste 3 maanden na radiotherapie. Perfusie opnamen kunnen helpen bij het differentiëren tussen tumorprogressie en pseudoprogressie. Een hoge rCBV (> 2.3) past beter bij tumorprogressie. Met name bij nieuwe symptomatologie kan heroperatie overwogen worden (alleen bewijsklasse 3). Indien er een recidief is geniet het de voorkeur patiënten in studieverband te behandelen aangezien de aanwezige opties van beperkte effectiviteit zijn. Er kan een re-resectie overwogen worden indien de patiënt een KPS >80, een tumorvolume < 50 ml en een niet eloquente

tumorlokalisatie heeft (bewijsklasse 2). Re-irradiatie wordt in de regel met name overwogen indien er een minimaal bestralingsinterval van 12 maanden is en de aankleurende tumor op T1 niet groter is dan 5 cm (bewijsklasse 3). Het doelgebied wordt alleen bepaald door het gebied met contrast aankleuring op T1 met een marge van 0,5-1 cm. Tweedelijns-chemotherapie met PCV, lomustine alleen of temozolomide kan effectief zijn, ook wanneer patiënten eerder met chemotherapie behandeld zijn en dan met name als er een behandelingsvrij interval van meer dan drie maanden is of bij MGMT promotor methylering (bewijsklasse 2).

Symptoombestrijding gliomen

Dexamethason

Tumor-geassocieerd vasogeen oedeem kan behandeld worden met dexamethason welke een lange halfwaardetijd heeft (36 uur) en een geringe mineralocorticoïde werking. Vanwege deze lange halfwaarde tijd is een dosering 1 dd mogelijk. Gebruikelijke begindoseringen zijn 4-8 mg per dag. Mn bij hooggradige gliomen is er sprake van oedeem. Ook rondom een biopt kan dexamethason postoperatief oedeem reduceren. Daarnaast is het effectief in de behandeling van klachten door radiotherapie. Bijwerkingen zijn onder andere hyperglycaemie, osteoporose, gewichtstoename, bijnierschorsinsufficiëntie, myopathie, slapeloosheid, ontremming, psychotische ontregeling, tremor, visusklachten en een verhoogd risico op opportunistische infecties. Ook zijn er interacties beschreven met anti-epileptica, chemotherapeutica en is er mogelijk negatieve invloed op tumorgroei maar hierover bestaan tegenstrijdige rapporten (bewijsklasse 2).(37, 38) In verband met deze bijwerkingen moet regelmatig geprobeerd worden de dexamethason af te bouwen. Indien het korter dan 10 dagen gebruikt wordt mag dit snel, anders (zeer) langzaam, met name de laatste stappen waarbij fysiologische doseringen bereikt worden (0,5 mg/dag tot 1,5 mg /dag tijdens stress), dit om het herstel van het adrenerge systeem te bevorderen. Bij verwacht gebruik van dexamethason > 3 maanden >2,25 mg is osteoporoseprofylaxe geïndiceerd. Vanwege de verhoogde kans op opportunistische infecties kan een pneumocystis jirovecii pneumonie profylaxe gewenst zijn. Er zijn geen optimale dexamethason doserings- of afbouwschema's bekend.

Anti-epileptica

Insulten bij patiënten met gliomen komen veel voor (incidentie laaggradige gliomen 65-85%, hooggradige gliomen 30-62%).(38) Er wordt geen profylactische behandeling geadviseerd (bewijsklasse 1).³⁷ Bij de keuze voor een anti-epilepticum moeten anti-epileptica die het cytochrom P450-co-enzymstelsel induceren (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine en topiramaat) in verband met interacties met onder andere chemotherapeutica en dexamethason vermeden worden.

Terminale fase

In de terminale fase zijn de belangrijkste symptomen bij patiënten bewustzijnsdaling, dysfagie, onrust, verwardheid, toename focale neurologie, progressieve cognitieve stoornissen, hoofdpijn en insulten. (Ophogen van) dexamethason kan de symptomen veroorzaakt door oedeem verminderen, maar als dit binnen enkele dagen niet effectief is kan worden teruggedaald naar de oude dosering. Bij gedaald bewustzijn lijkt dexamethason niet meer zinvol. Bij dysfagie kan dexamethason eventueel ook parenteraal toegediend worden in dezelfde dosering. (Bewijsklasse 3)

Een derde van de patiënten maakt in de laatste week insulten door, derhalve wordt geadviseerd anti-epileptica tot aan het overlijden te continueren. Bij dysfagie of bewustzijnsdaling (bewijsklasse 3) is een

goed alternatief voor orale medicatie is een adequate dosis benzodiazepinen, zoals clonazepam druppelvloeistof 2,5 mg/ml buccaal of sublinguaal; met als startdosis 1-2 mg en vervolgens als onderhoudsdosering 2-4 mg per dag.

Bijlagen

A: tabel 1. WHO-classificatie gliomen 2021

B Karnofsky Performance Status

C: definitie gebruikte bewijsklassen

Table 1 Diffuse gliomas in WHO CNS 5

	CNS WHO grade
Adult-type diffuse gliomas	
Astrocytoma, IDH-mutant	2/3/4
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted	2/3
Glioblastoma, IDH-wildtype	4
Pediatric-type diffuse low-grade gliomas	
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> -or <i>MYBL1</i> -altered	1
Angiocentric glioma	1
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young	1
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	NA
Pediatric-type diffuse high-grade gliomas	
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	4
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	4
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype	4
Infant-type hemispheric glioma	NA

NA not assigned

KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS SCALE DEFINITIONS,

RATING (%), CRITERIA.

Able to carry on normal activity and to work; no special care needed.	100	Normal no complaints; no evidence of disease.
	90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amount of assistance needed.	70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs.
	50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly.	40	Disabled; requires special care and assistance.
	30	Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent.
	20	Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary.
	10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
	0	Dead

Definitie bewijsklassen:

- Bewijsklasse I berust op prospectief, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek;
- Bewijsklasse II is gebaseerd op prospectief of retrospectief onderzoek, zoals case-control studies of cohortonderzoeken;
- Bewijsklasse III berust op overige publicaties, op klinische ervaring gebaseerde afspraken en op meningen van deskundigen.

Referenties

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
2. Ho VKY GJGISS, Sonke G, De Raaf A, Jansen M. *Kankerzorg in beeld.* Utrecht: IKNL.
3. (LWNO) LRG.
4. Wijnenga MMJ, French PJ, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Atmodimedjo PN, Kros JM, et al. The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro Oncol.* 2018;20(1):103-12.
5. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg.* 2001;95(5):735-45.
6. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery.* 2008;63(4):700-7; author reply 7-8.
7. Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics.* 2009;6(3):478-86.
8. Ahmadi R, Dictus C, Hartmann C, Zurn O, Edler L, Hartmann M, et al. Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151(11):1359-65.
9. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1338-45.
10. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer.* 2005;103(6):1227-33.
11. Ius T, Isola M, Budai R, Pauletto G, Tomasino B, Fadiga L, et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: clinical article. *J Neurosurg.* 2012;117(6):1039-52.
12. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1157-68.
13. Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgard G, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA.* 2012;308(18):1881-8.
14. Jakola AS, Unsgard G, Myrmet KS, Kloster R, Torp SH, Losvik OK, et al. Surgical strategy in grade II astrocytoma: a population-based analysis of survival and morbidity with a strategy of early resection as compared to watchful waiting. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(12):2227-35.

15. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2076-84.
16. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1460-9.
17. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003.
18. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):707-15.
19. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1027-37.
20. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020.
21. Green AL, Kieran MW. Pediatric brainstem gliomas: new understanding leads to potential new treatments for two very different tumors. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(3):436.
22. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-86.
23. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2267-76.
24. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(3):549-56.
25. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1344-55.
26. van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2014;16(12):1570-4.
27. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337-43.
28. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):344-50.
29. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017;390(10103):1645-53.
30. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5874-80.

31. van den Bent MJ TC, Wick W et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2021.
32. Lu Y, Kwintkiewicz J, Liu Y, Tech K, Frady LN, Su YT, et al. Chemosensitivity of IDH1-Mutated Gliomas Due to an Impairment in PARP1-Mediated DNA Repair. *Cancer Res*. 2017;77(7):1709-18.
33. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer*. 1991;64(4):769-74.
34. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
35. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459-66.
36. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):916-26.
37. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):421-30.
38. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54(10):1886-93.