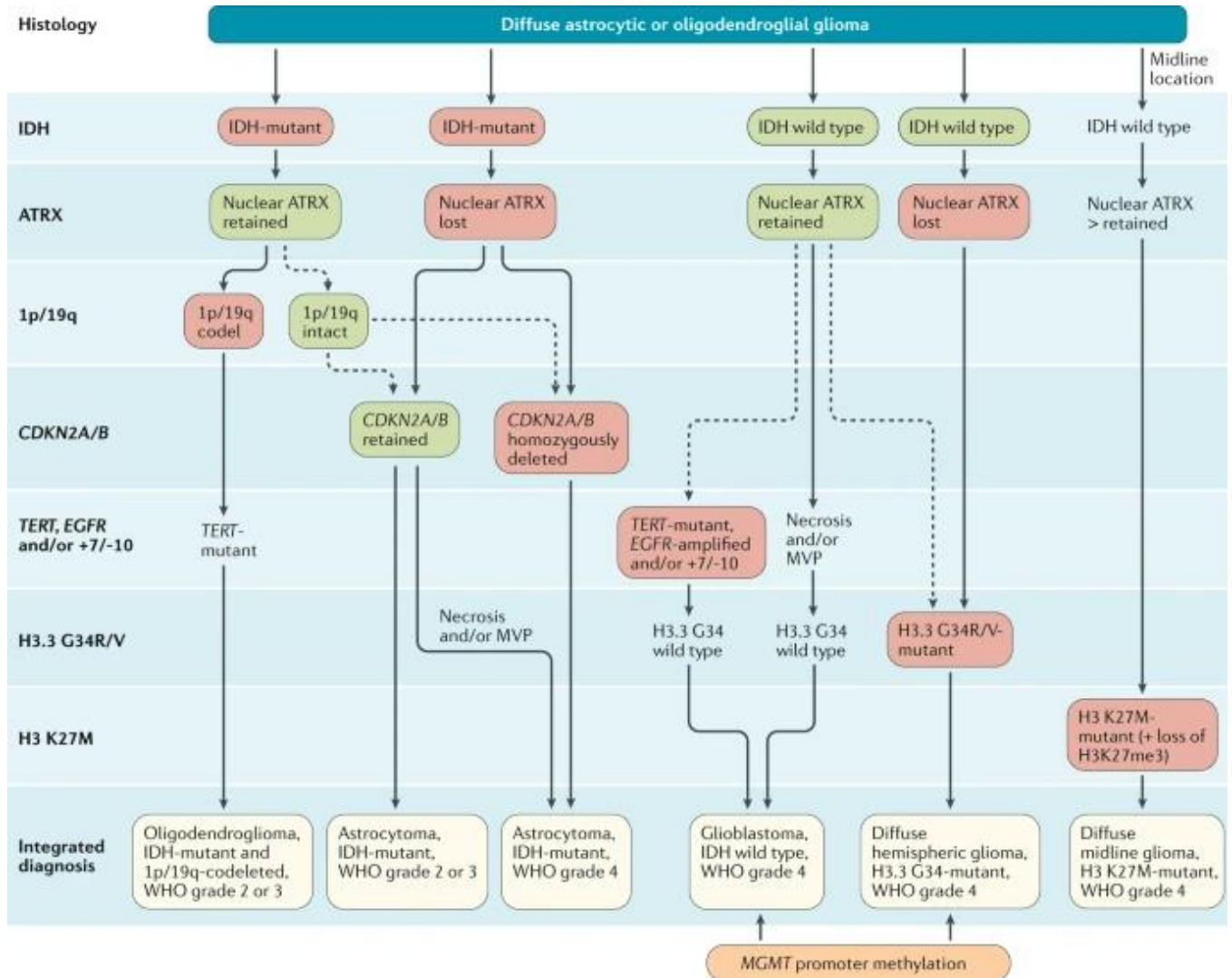


Beleid GLIOMA

Nieuwe classificatie van hersentumoren



Hierin spelen moleculaire markers een belangrijke rol:

Table 1 Molecular markers for the diagnosis and management of gliomas

From: [EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood](#)

Molecular marker	Biological function of affected genes	Diagnostic roles
IDH1 R132 or IDH2 R172 mutation	Gain-of-function mutation	Distinguishes diffuse gliomas with IDH mutation from IDH-wild-type glioblastomas and other IDH-wild-type gliomas
1p/19q codeletion	Inactivation of putative tumour suppressor genes on 1p (such as <i>FUBP1</i>) and 19q (such as <i>CIC</i>)	Distinguishes oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted from astrocytoma, IDH-mutant
Loss of nuclear ATRX	Cell proliferation and promotion of cellular longevity by alternative lengthening of telomeres	Loss of nuclear ATRX in an IDH-mutant glioma is diagnostic for astrocytic lineage tumours
Histone H3 K27M mutation	Histone H3.3 (<i>H3F3A</i>) or histone H3.1 (<i>HIST1H3B/C</i>) missense mutation affecting epigenetic regulation of gene expression	Defining molecular feature of diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant
Histone H3.3 G34R/V mutation	Histone mutation affecting epigenetic regulation of gene expression	Defining molecular feature of diffuse hemispheric glioma, H3.3 G34-mutant
<i>MGMT</i> promoter methylation	DNA repair	None, but is a predictive biomarker of benefit from alkylating chemotherapy in patients with IDH-wild-type glioblastoma
Homozygous deletion of <i>CDKN2A/CDKN2B</i>	Encode cyclin-dependent kinase inhibitors 2A and 2B and tumour suppressor ARF, which function as regulators of Rb1 and p53-dependent signalling	A marker of poor outcome and WHO grade 4 disease in IDH-mutant astrocytomas
<i>EGFR</i> amplification	Cell proliferation, invasion and resistance to induction of apoptosis	<i>EGFR</i> amplification occurs in ~40–50% of glioblastoma, IDH wild type Molecular marker of glioblastoma, IDH wild type, WHO grade 4 (ref. ³)
<i>TERT</i> promoter mutation	Cell proliferation; promotes cellular longevity by increasing <i>TERT</i> expression	<i>TERT</i> promoter mutation occurs in ~70% of glioblastoma, IDH wild type and >95% of oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted Molecular marker of glioblastoma, IDH wild type, WHO grade 4 (ref. ³)
+7/–10 cytogenetic signature	Gain of chromosome 7 (harbouring genes encoding, among others, PDGFA and EGFR) combined with loss of chromosome 10 (harbouring genes including <i>PTEN</i> and <i>MGMT</i>)	Molecular marker of glioblastoma, IDH wild type, WHO grade 4 (ref. ³)
<i>BRAF</i> ^{V600E} mutation	Oncogenic driver mutation leading to MAPK pathway activation	Rare in adult diffuse gliomas but amenable to pharmacological intervention

Graad IV tumoren

Inleiding: algemeen

- Meest frequent glioom: glioblastoom.
- Slechte prognose: overleving zonder therapie gemiddeld slechts 14 weken.
- De gemiddelde overleving wordt verlengd tot 14 maand dankzij agressieve therapie bestaande uit maximale chirurgische resectie + postoperatieve radio-chemotherapie. Langdurige overleving (> 4 jaar) is mogelijk maar zeldzaam (14% met combinatie-therapie).
- Prognostische factoren die gepaard gaan met een gunstigere prognose zijn
 - jongere leeftijd
 - goede performance status preop en postop.
 - maximale chirurgische resectie

- afwezigheid van necrosis
- MGMT methylatie (bij non MGMT methylatie zal het effect van chemo gering zijn).
- Tumorrecidief is meestal lokaal en beperkt tot hersenen.
- Bij recidief kan overleving verlengd worden door heroperatie, chemotherapie en evt. herbestraling zo klein recidief.

Spreiding en metastasering

Diffuse invasie in de omgevende hersenstructuren.

Zeer zeldzame invasie van de subarachnoidale ruimte -> zelden spreiding naar het CS vocht

Uiterst zelden hematologische spreiding (meta `s).

Soms multifocaal ontstaan.

Pathologie

Moleculaire kenmerken zijn belangrijk geworden (cfr supra):

Glioblastoma is een astrocytic glioom zonder mutaties in de IDH genen noch histone H3 genen en wordt gekenmerkt door microvasculaire proliferatie, necrose en/of specifieke moleculaire kenmerken, waaronder TERT promotor mutatie, EGFR genversterking en/of een +7/-10 cytogenetische signatuur.

IDH-mutant glioblastoom wordt nu IDH-mutant astrocytome genoemd, WHO graad 4.

Homozygote deletie van CDKN2A/B locus is een moleculaire marker van WHO graad 4 in IDH-mutante astrocytomen.

Histone H3.3 G34-mutant diffuse hemisferische gliomen vormen een nieuwe glioom entiteit die overeenkomt met WHO-graad 4.

Stadiëring

Bij CNS tumoren wordt de TNM -classificatie niet toegepast.

Diagnose

- Klinisch neurologisch onderzoek
- Radiologie: MRI en zo nodig functionele MRI
- Blinde screening is niet zinvol.

Behandeling

1. CHIRURGIE

Zo volledige mogelijke chirurgische resectie met zo beperkt mogelijke morbiditeit.

Zo inoperabel: stereotactische biopsie voor het bekomen van weefseldiagnose.

5ALA Kleuring.

Zo nodig wake up en/of neuro monitoring.

2. RADIO- CHEMOTHERAPIE

Steeds postoperatieve behandeling.

Ook bij inoperabele letsels

Radiotherapiedosis:

Standaard: 30 x 2 Gy.

Bij slechte algemene/neurologische toestand of oudere patiënten: hypofractionatie (40 Gy/15 fracties).

Chemotherapie concomitant met de radiotherapie:

Temodal 75 mg/m² gedurende 6 weken van de bestraling gevolgd door 3 cycli (200mg/d x 5 dagen met een interval van 4 weken) uit te breiden naar 6 cycli zo geen progressie. Bij krimpende of stabiele belangrijke tumorrest kan het aantal cycli verder opgevoerd worden.

Bij inoperabele patiënten in slechte algemene toestand (PS 3-4), zijn palliatieve zorgen zonder antitumorale behandeling te overwegen (cfr. ook de prognostische factoren).

3. BIJ RECIDIEF

Re- resectie indien mogelijk.

Chemotherapie: Temodal zo tumorvrij interval van minstens 3 maanden. Beeldvorming voorzien om de 3 maanden. Maximaal 12 (24) maanden therapie.

Mag dan herhaald worden bij progressie na interval van minstens 3 maanden.

2e Lijns chemo met het CVP schema bij "fitte" patiënte of Lomustine mono/

(Gefractioneerde) stereotactische radiochirurgie na voorafgaande externe bestraling: op voorwaarde dat recidief \leq 3 cm en goed afgelijnd is.

Bij jonge fitte patiënten in 3e lijn angiogenese remmer bevacizumab.

Follow-up

3- tot 6-maandelijks CT of NMR schedel of in functie van klinische/neurologische evolutie en tijd na ingreep (eerste 2 jaar 3 maandelijks).

DD recidief ↔ radionecrose kan gesteld worden dmv. MRI spectroscopie Fet- PET scan en zo nodig biopsie, maar blijft erg moeilijk.

Bij onzekerheid wordt de systemische therapie verder gezet.

Graad II-III tumoren

Behandeling

Zo volledige mogelijke chirurgische resectie met zo beperkt mogelijke morbiditeit.

Zo inoperabel: stereotactische biopsie voor het bekomen van weefseldiagnose.

Nabehandeling

Afhankelijk van moleculaire merkers en andere prognostische factoren (Cfr. algoritme hieronder)

Sommige moleculaire markers zijn specifiek voor glioblastoom en maken van een histologische gr 2-3 tumor toch een graad IV tumor (cfr. supra).

Radiotherapie dosis:

Graad 2 tumoren: 54 Gy in 30 fracties

In geval van IDH wildtype eventueel dosis escaleren tot 60 Gy.

Graad 3 tumoren: 59.4-60 Gy in 30-33 fracties

Chemotherapie:

Graad 2 tumoren: Adjuvant PCV na radiotherapie of in geselecteerde gevallen

Temozolomide adjuvant na radiotherapie

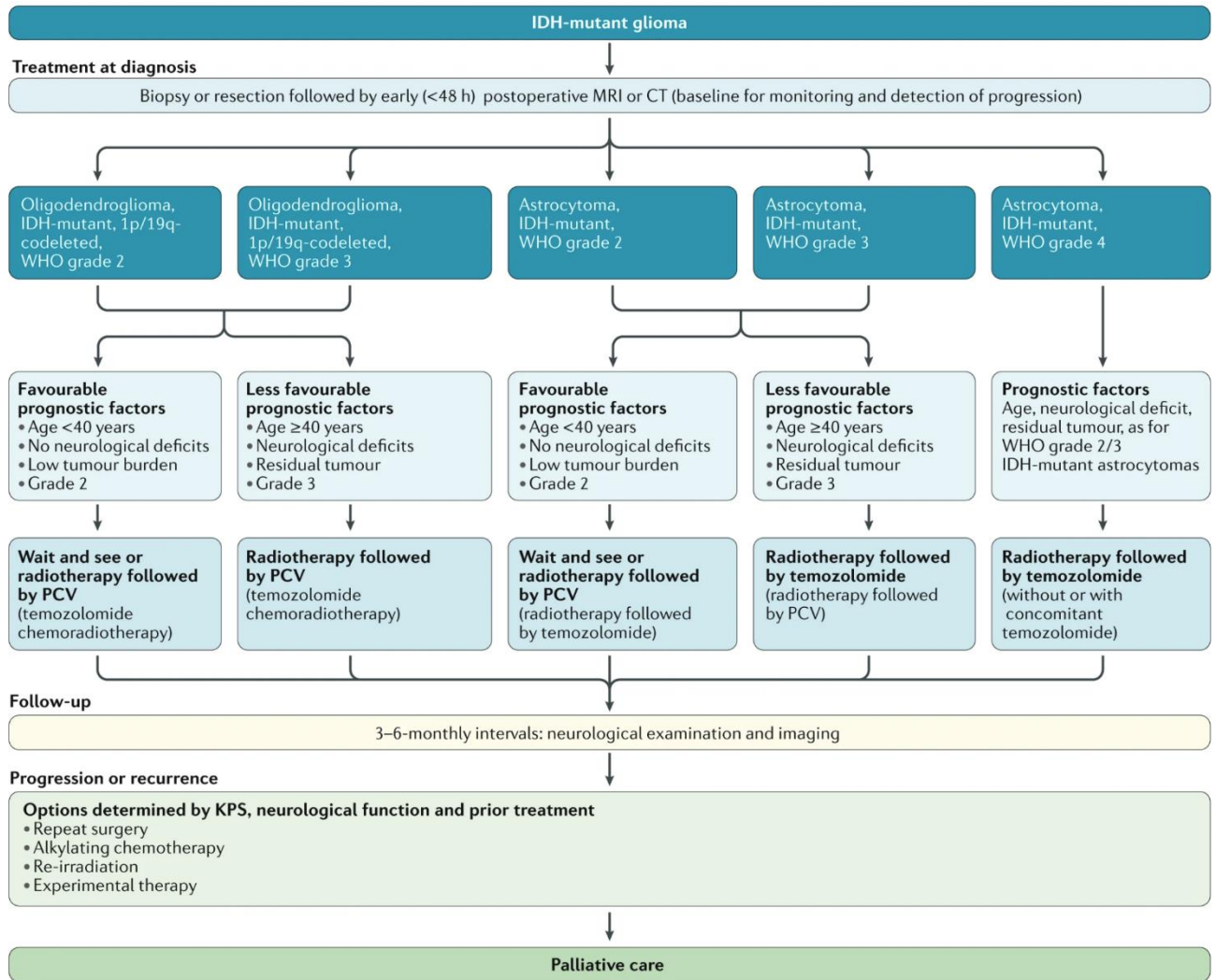
Graad 3 tumoren: Adjuvant PCV indien 1p19q codeletie aanwezig. Anders adjuvant

Temozolomide na radiotherapie.

Concomitante radiochemotherapie (met Temozolomide) gevolgd door adjuvant

Temozolomide te overwegen in prognostisch ongunstige astrocytoma graad III.

Overzicht behandelingsalgoritme



KPS, Karnofsky performance status; PCV, procarbazine, lomustine and vincristine.

Details

From: EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood

Tumour type ^a	Treatment at diagnosis ^b	Treatment at progression or recurrence ^{c,d}	Comments
Astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2, including gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2 (cIMPACT-NOW, previously diffuse astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2)	Wait-and-see or radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV (or temozolomide chemoradiotherapy)	Temozolomide (or nitrosourea)	RTOG 9802 (ref. ⁷⁵) and per extrapolation from WHO grade 3 tumours ⁸⁸
Diffuse astrocytoma, IDH wild type, WHO grade 2 ^{a,e}	Wait-and-see (?); radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions); radiotherapy followed by PCV or temozolomide chemoradiotherapy (by MGMT status?)	Temozolomide; nitrosourea; bevacizumab ^f	Heterogeneous group of tumours awaiting further subclassification ^e
Diffuse astrocytoma, NOS ^g , WHO grade 2	See astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2	See astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2	Per extrapolation because most of these tumours carry IDH mutations
Astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 3 (cIMPACT-NOW, previously anaplastic astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 3)	Radiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by temozolomide (or wait-and-see)	Nitrosourea; temozolomide rechallenge	⁸⁸
Anaplastic astrocytoma, IDH wild type, WHO grade 3	Radiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions); temozolomide chemoradiotherapy, by MGMT promoter methylation status (?)	Temozolomide rechallenge; nitrosourea; bevacizumab ^f	Per extrapolation from IDH-wild-type glioblastoma ^{32,59}
Anaplastic astrocytoma, NOS, WHO grade 3	See astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 3	Nitrosourea; temozolomide rechallenge	Per extrapolation because most of these tumours carry IDH mutations
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 2	Wait-and-see; radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV	Temozolomide	Per extrapolation from WHO grade 3 tumours ^{79,80} and RTOG 9802 (ref. ⁷⁵)
Oligodendroglioma, NOS, WHO grade 2	See oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 2	See oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 2	Per extrapolation because most of these tumours carry IDH mutations
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 3 (cIMPACT-NOW, previously anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 3)	Radiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV (or wait-and-see)	Temozolomide	^{79,80}
Anaplastic oligodendroglioma, NOS, WHO grade 3	See oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 3	See oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 3	Per extrapolation because most of these tumours carry IDH mutations
Oligoastrocytoma, NOS, WHO grade 2	Wait-and-see; radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV	Temozolomide	Per extrapolation from WHO grade 3 tumours ^{79,80} and RTOG 9802 (ref. ⁷⁵)
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS, WHO grade 3	Radiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV (or wait-and-see)	Temozolomide	^{79,80}
Astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 4 (cIMPACT-NOW, previously glioblastoma, IDH-mutant, WHO grade 4)	Temozolomide chemoradiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions) (potentially without concomitant temozolomide)	Nitrosourea; temozolomide rechallenge; bevacizumab ^f	Per extrapolation from IDH-mutant anaplastic astrocytoma ⁸⁸ or from glioblastoma ⁵⁹
Glioblastoma, IDH wild type, WHO grade 4; giant cell glioblastoma; gliosarcoma; epithelioid glioblastoma	Temozolomide chemoradiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions); for patients aged >65–70 years and MGMT unmethylated tumours, radiotherapy (40 Gy in 2.67 Gy fractions); for patients aged >65–70 years and MGMT methylated tumours, temozolomide chemoradiotherapy or temozolomide ^h	Nitrosourea; temozolomide rechallenge; bevacizumab ^f ; radiotherapy (for patients not previously treated with radiotherapy)	^{59,94,96–98}
Glioblastoma, NOS, WHO grade 4	Temozolomide chemoradiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions); for patients aged >65–70 years and MGMT unmethylated tumours, radiotherapy (40 Gy in 2.67 Gy fractions); for patients aged >65–70 years and MGMT methylated tumours, temozolomide chemoradiotherapy or temozolomide	Nitrosourea; temozolomide; rechallenge; bevacizumab ^f ; radiotherapy (for patients not previously treated with radiotherapy)	⁵⁹
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant, WHO grade 4	Radiotherapy (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions); temozolomide chemoradiotherapy	Nitrosourea; temozolomide rechallenge; bevacizumab ^f	Per extrapolation ⁵⁹
Diffuse hemispheric glioma, H3.3 G34-mutant, WHO grade 4	Temozolomide chemoradiotherapy	Nitrosourea; temozolomide rechallenge; bevacizumab ^f	Per extrapolation ⁵⁹

Nota bron: vorige beleidslijnen ZOL +
EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood
<https://www.nature.com/articles/s41571-020-00447-z>

Goedgekeurd op MCO 30 november 2021