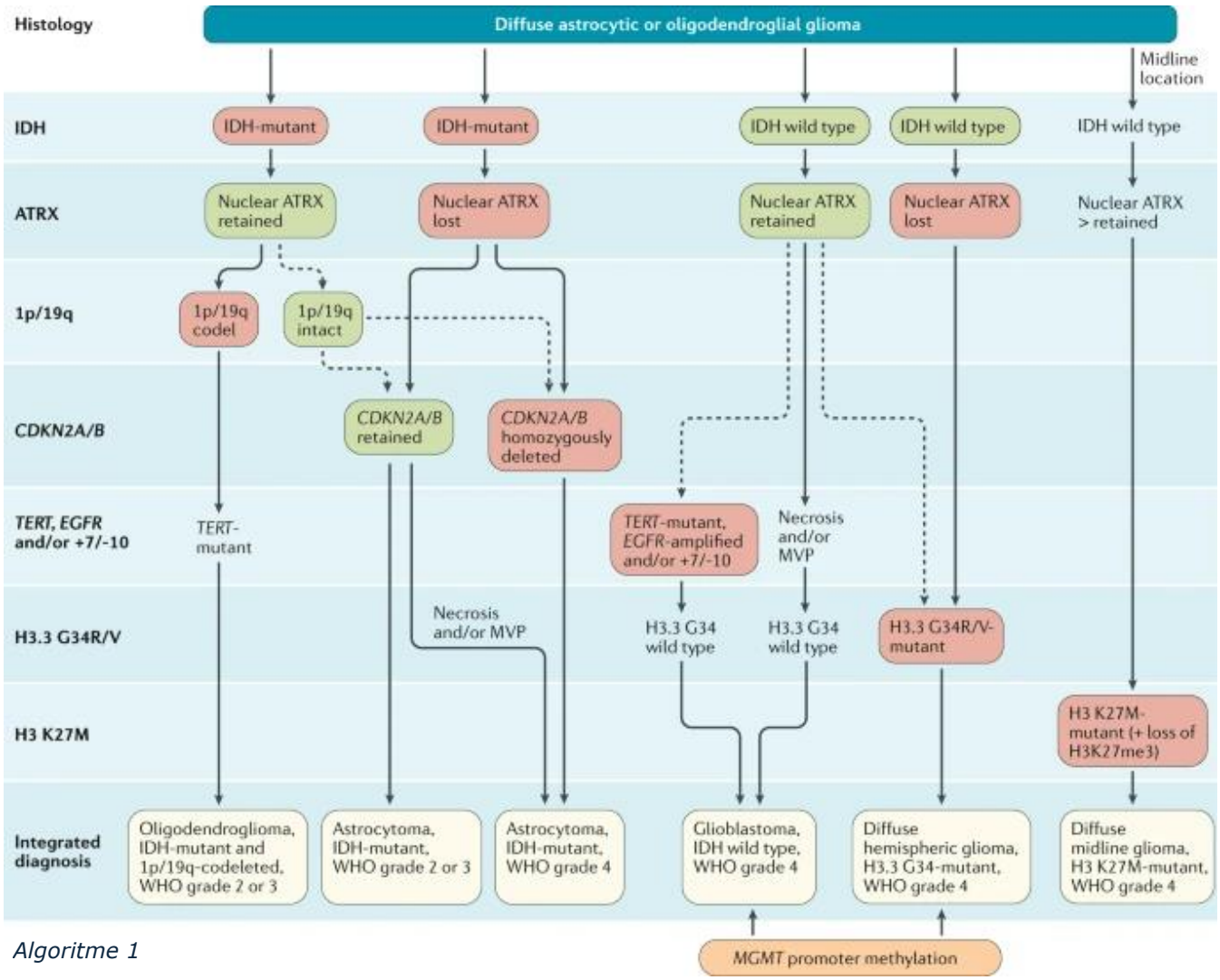
Beleid DIFFUSE GLIOMEN

1. Classificatie van diffuse gliomen



Algoritme 1

De diffuse gliomen worden onderverdeeld in gliomen met en zonder IDH-mutatie (zie algoritme 1). De IDH gemuteerde tumoren worden onderverdeeld in astrocytomen of oligodendrogliomen op basis van 1p/19q-status. Oligodendrogliomen en astrocytomen zijn per definitie IDH-gemuteerd. IDH-mutant astrocytomen worden verder onderverdeeld in verschillende gradiëring op basis van CDKN2A/B status en histologische kenmerken (microvasculaire proliferatie en necrose).

Goedgekeurd op MCO 24 maart 2025

Glioblastomen hebben per definitie geen IDH mutatie (IDH-wildtype). Patiënten met een graad 4, IDH-mutant astrocytoom hebben een significant betere overleving dan patiënten met een IDH wildtype glioblastoom.

Tabel 1

Diagnose	**Moleculaire kenmerken**
Oligodendroglioom WHO graad 2	IDH mutant, 1p/19q codeletie
Oligodendroglioom WHO graad 3	IDH mutant, 1p/19q codeletie
Astrocytoom, IDHmut, WHO graad 2	IDH mutant, CDKN2A/B wildtype, frequent ATRX en/of TP53 mutatie
Astrocytoom, IDHmut, WHO graad 3	IDH mutant, CDKN2A/B wildtype, frequent ATRX en/of TP53 mutatie
Astrocytoom, IDHmut, WHO graad 4	IDH mutant, CDKN2A/B homozygote deletie, frequent ATRX en/of TP53 mutatie
Glioblastoom, IDHwt	IDH wildtype, vaak TERT mutatie, EGFR amplificatie, +7/-10
Diffuus 'midline' glioom	IDH wildtype, H3K27 mutatie
Diffuus hemisferisch glioom	H3 G34-mutant

2. Epidemiologie

Gliomen zijn een relatief zeldzame vorm van kanker. Jaarlijks krijgen ongeveer 800 patiënten in België de diagnose van een glioom. Het IDHwt glioblastoom is het meest voorkomende subtype glioom (73% van alle gliomen), waarbij het aandeel toeneemt met de leeftijd van de patiënten: van 26% van alle gliomen voor de leeftijdsgroep 20-34 jaar tot 89% voor de leeftijdsgroep 80+ jaar.

Patiënten die gediagnosticeerd worden met een IDHwt glioblastoom hebben een zeer slechte prognose (de relatieve 10-jaarsoverleving is 2%, onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt). Het tweede en derde meest voorkomende subtype glioom zijn respectievelijk het astrocytoom (12% van alle glioom) en het oligodendroglioom (9% van alle glioom). De gemiddelde relatieve 10-jaarsoverleving (incidentiejaren 2004-2020) varieert van 20% (astrocytoom graad 3) en 28% (oligodendroglioom graad 3) tot 43% (astrocytoom graad 2) en 65% (oligodendroglioom graad 3).

Gliomen groeien vaak uitgebreid in het omliggende hersenweefsel, wat adequate behandeling bemoeilijkt. Metastasering naar andere delen van het lichaam komt vrijwel niet voor. Afhankelijk van het tumortype en de tumorgraad krijgen vrijwel alle patiënten te maken met een recidief na een eerste behandeling.

Goedgekeurd op MCO 24 maart 2025

3. Stadiëring

Bij CNS tumoren wordt de TNM -classificatie niet toegepast.

4. Diagnose

- Klinisch neurologisch onderzoek
- Beeldvorming
    a. MRI en zo nodig aanvullende functionele MRI
    b. In sommige omstandigheden kan een aanvullende FET-PET zinvol zijn
- Pathologisch onderzoek: geïntegreerde diagnose door combinatie van pathologische bevindingen en moleculair onderzoek (NGS DNA en methylatieprofilering)

5. IDH gemuteerd astrocytoom

5.1. Pathologie

IDH gemuteerde astrocytomen bestaan uit cellen die de voor astrocyten typische cytoplasmatische uitlopers of een meer afgeronde cytoplasmatische contour hebben. De celkern is daarbij vaak vergroot en kan een abnormale vorm hebben. Zodra de polymorfie en pleomorfie van de cellen sterker zijn en de astrocytaire kenmerken van astrocyten minder duidelijk zijn, veelal in combinatie met een hogere celrijkdom en tevens het frequent voorkomen van mitosen, is de diagnose astrocytoom graad 3 morfologisch van toepassing.

5.2. Moleculaire kenmerken

De meeste astrocytomen hebben naast de kenmerkende IDH-mutaties ook mutaties in TP53 en ATRX.

Een homozygote deletie van CDKN2A/B is een belangrijke diagnostische en prognostische marker in IDH-mutant astrocytomen. Patiënten met een homozygote deletie van CDKN2A/B hebben duidelijk een slechtere prognose. Indien een homozygote deletie van CDKN2A/B aanwezig is, gaat het per definitie om een IDH-mutant, WHO graad 4 astrocytoom, onafhankelijk van de histologische gradering. Indien er geen mutatie in CDKN2A/B aanwezig is, maar histologisch wel microvasculaire proliferaties en/of necrose, is het nog steeds een graad 4 tumor, maar is de prognose beter dan wanneer er wel een homozygote CDKN2A/B deletie aanwezig is.

Goedgekeurd op MCO 24 maart 2025

5.3. Behandeling

Er wordt gestreefd naar een zo volledig mogelijke chirurgische resectie met zo beperkt mogelijke morbiditeit. Om een zo maximaal mogelijke en veilige resectie van het tumorweefsel uit te voeren, kan zo nodig gebruik gemaakt worden van wake-up chirurgie en/of intra-operatieve neuromonitoring.

Indien de tumor als inoperabel beschouwd wordt, dient er een stereotactische biopsie uitgevoerd worden voor het bekomen van weefseldiagnose.

5.4. Nabehandeling

De keuze voor onmiddellijke nabehandeling of voor een afwachtend beleid hangt af van de geïntegreerde pathologische diagnose en andere prognostische factoren (zie algoritme 2).

IDHmt astrocytoom graad 2

- Radiotherapie (28-30 fracties van 1,8Gy; 50,4-54Gy)
- Gevolgd door 12 cycli temozolomide
    - Temozolomide 150mg/m² bij cyclus 1, 200mg/m² vanaf cyclus 2 indien goede hematologische tolerantie

IDHmt astrocytoom graad 3

- Radiotherapie (33 fracties van 1,8Gy; 59,4Gy)
- Gevolgd door 12 cycli temozolomide adjuvant
    - Temozolomide 150mg/m² bij cyclus 1, 200mg/m² vanaf cyclus 2 indien goede hematologische tolerantie.

IDHmt astrocytoom graad 4

- Concomitante radiotherapie (30 fracties van 2Gy) met temozolomide 75 mg/m² gedurende 6 weken van de bestraling
- Gevolgd door 6 cycli temozolomide adjuvant.
    - Temozolomide 150mg/m² bij cyclus 1, 200mg/m² vanaf cyclus 2 indien goede hematologische tolerantie.

6. IDH gemuteerd 1p/19q co-deleted oligodendroglioom

6.1. Pathologie

Oligodendrogliomen worden onderverdeeld in WHO-graad 2 en WHO-graad 3. Voor de morfologische diagnose oligodendroglioom graad 3 is het voorkomen van microvasculaire proliferatie nodig, al of niet vergezeld door gebieden met necrose.

6.2. Moleculaire kenmerken

Het oligodendroglioom wordt gedefinieerd als een glioom met zowel een IDH-mutatie als het verlies van zowel de hele korte arm van chromosoom 1 en de gehele lange arm van chromosoom 19 (gecombineerd 1p/19q-verlies). Daarnaast zijn mutaties in de TERT-promotor frequent aanwezig.

6.3. Behandeling

Er wordt gestreefd naar een zo volledig mogelijke chirurgische resectie met zo beperkt mogelijke morbiditeit. Om een zo maximaal mogelijke en veilige resectie van het tumorweefsel uit te voeren, kan zo nodig gebruik gemaakt worden wake-up chirurgie en/of intra-operatieve neuromonitoring.

Indien de tumor als inoperabel beschouwd wordt, dient er een stereotactische biopsie uitgevoerd worden voor het bekomen van weefseldiagnose.

6.4. Nabehandeling

De keuze voor onmiddellijke nabehandeling of voor een afwachtend beleid hangt af van de geïntegreerde pathologische diagnose en andere prognostische factoren (zie algoritme 2).

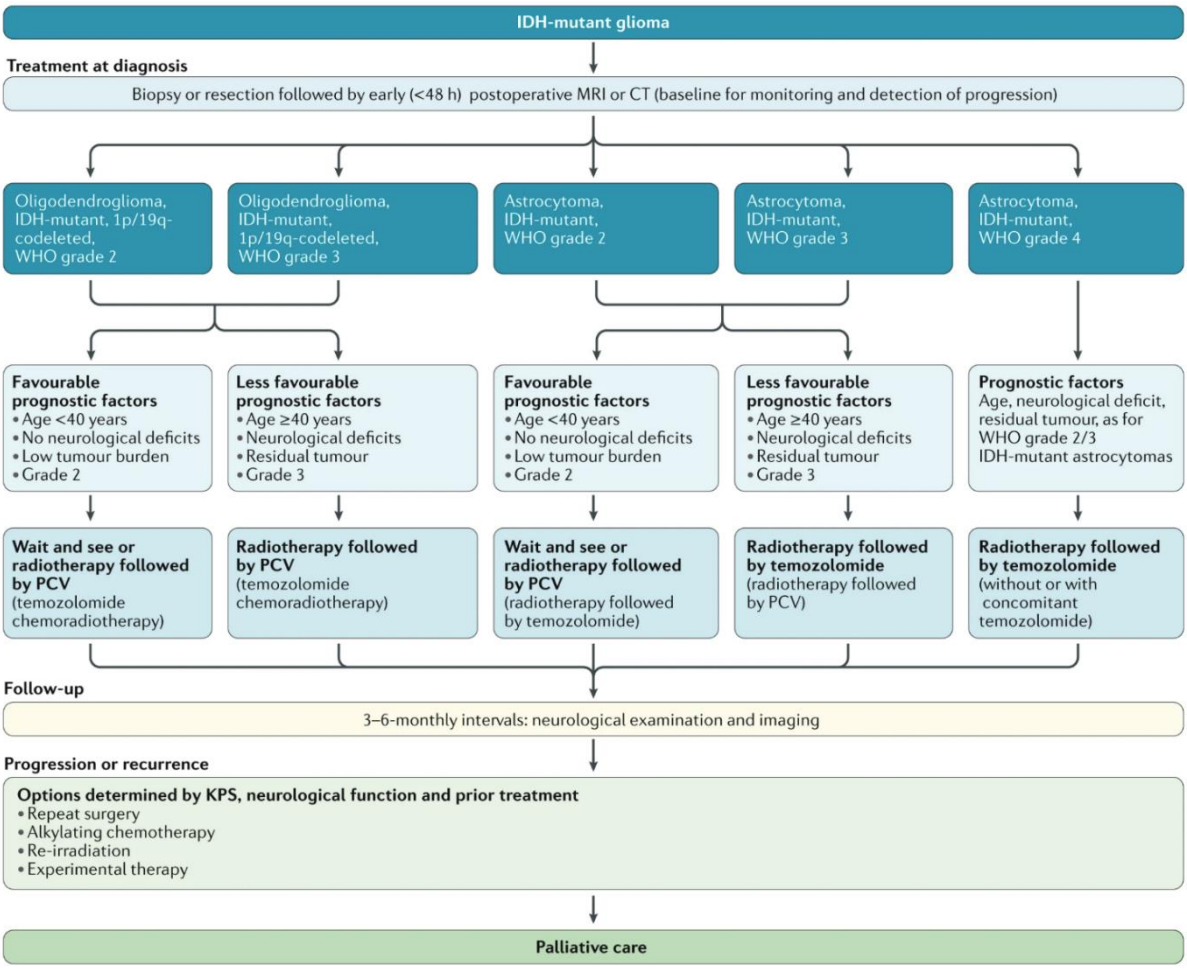
IDHmt, 1p/19q co-deleted oligodendroglioom graad 2:

- Radiotherapie (28-30 fracties van 1,8Gy; 50,4-54Gy)
- Gevolgd door 6 cycli PCV adjuvant (procarbazine, lomustine, vincristine)
    - Toediening q8w

IDHmt, 1p/19q co-deleted oligodendroglioom graad 3:

- Radiotherapie (33 fracties van 1,8Gy; 59,4Gy)
- Gevolgd door 6 cycli PCV adjuvant (procarbazine, lomustine, vincristine)
    - Toediening q6w

Goedgekeurd op MCO 24 maart 2025



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

Algoritme 2

7. IDH-wildtype glioblastoom graad 4

Het IDHwt glioblastoom graad 4 is een agressief glioom met een ongunstige prognose. Overleving zonder therapie is slechts 14 weken. De gemiddelde overleving kan worden verlengd tot 14 maand dankzij agressieve therapie bestaande uit maximale chirurgische resectie gevolgd door postoperatieve radio-chemotherapie.

Prognostische factoren die gepaard gaan met een gunstigere prognose zijn

- Jongere leeftijd
- Goede performance status pre- en post-operatief
- Maximale chirurgische resectie
- Afwezigheid van necrose
- MGMT methylatie

7.1. Spreiding en metastasering

IDHwt glioblastomen geven aanleiding tot diffuse infiltratie/invasie in de omgevende hersenstructuren. Multifocale aantasting is mogelijk. Zeldzaam kan er invasie van de subarachnoïdale ruimte ontstaan waardoor tumorale verspreiding via het liquor mogelijk is. Hematogene extracraniële metastasering is zéér zeldzaam.

7.2. Pathologie

Glioblastomen zijn diffuus infiltrerende astrocytomen. Kenmerkend zijn aanwezigheid van kernatypie, mitosen, microvasculaire proliferatie en necrose.

7.3. Moleculaire kenmerken

Volgens WHO 2O21 definitie geldt dat elk IDH-wildtype diffuse astrocytoom met aanwezigheid van een TERT promotor mutatie, en/of een EGFR gen amplificatie, en/of +7/-10 behoort tot een IDHwt glioblastoom graad 4. De diagnose glioblastoom, IDH-wildtype, WHO graad 4 kan worden gesteld in IDH-wildtype gliomen met aanwezigheid van necrose en/of microvasculaire proliferaties, en/of met aanwezigheid van één of meer van genoemde moleculaire afwijkingen

7.4. MGMT-promotor methylering

Aanwezigheid van MGMT promotor methylatie zorgt voor een gemiddeld langere overleving na behandeling met temozolomide t.o.v. patiënten zonder deze methylering. Ook bij patiënten zonder methylering van de MGMT-promotor wordt een verlenging van de mediane overleving waargenomen, echter veel minder uitgesproken. Methyleringsstatus van MGMT heeft dus zowel een prognostische als predictieve waarde

7.5. Behandeling

Chirurgie

Er wordt gestreefd naar een zo volledig mogelijke chirurgische resectie met zo beperkt mogelijke morbiditeit. Om een zo maximaal mogelijke en veilige resectie van het tumorweefsel uit te voeren, kan gebruik gemaakt worden van 5-ALA kleuring en zo nodig wake-up chirurgie en/of intra-operatieve neuromonitoring.

Indien de tumor als inoperabel beschouwd wordt, dient er een stereotactische biopsie uitgevoerd worden voor het bekomen van weefseldiagnose.

Radio- en chemotherapie

Bij een IDHwt glioblastoom is er in principe altijd een post-operatieve behandeling aangewezen. Bij inoperabele patiënten en/of patiënten in zwakke algemene toestand (ECOG 3-4), zijn palliatieve zorgen zonder nabehandeling te overwegen

Standaard schema ("Stupp protocol")

- Radiotherapie: 30 fracties van 2Gy (60Gy) in combinatie met dagelijks temozolomide 75 mg/m² gedurende 6 weken van de bestraling.
- Gevolgd door 6 cycli temozolomide adjuvant.
    - Temozolomide 150mg/m² bij cyclus 1, 200mg/m² vanaf cyclus 2 indien goede hematologische tolerantie.

Elderly schema

Dit schema wordt gebruikt bij patiënten ouder dan 70 jaar of bij patiënten met een zwakke algemene toestand (KPS < 70)

- Radiotherapie: 15 fracties x 2.67 Gy (40.05 Gy) in combinatie met dagelijks temozolomide 75 mg/m² gedurende 3 weken van de bestraling.
- Gevolgd door 6 cycli temozolomide adjuvant.
    - Temozolomide 150mg/m² bij cyclus 1, 200mg/m² vanaf cyclus 2 indien goede hematologische tolerantie.

7.6. Recidief glioblastoom

Patiënten met een recidief glioblastoom worden in het multidisciplinair neuro-oncologisch overleg besproken. Palliatieve behandelingen zoals chirurgie, radiotherapie, chemotherapie en deelname en klinische studies worden overwogen.

Goedgekeurd op MCO 24 maart 2025

Re-resectie

Een re-resectie kan overwogen worden bij een patiënt met gunstige prognostische factoren (oa lagere leeftijd, goede algemene toestand, lokalisatie tumor, lagere verwachte morbiditeit) en afhankelijk van de te verwachten resectiegraad.

Chemotherapie

- Rechallenge met temozolomide is mogelijk bij een tumorvrij interval van minstens 4 maanden. Bij een recidief binnen dit interval is een rechallenge met temozolomide niet zinvol. Behandeling met temozolomide wordt maximaal 12 maanden vergezet met nadien opnieuw inlassen van een therapiepauze.

- Bij progressie < 4 maanden of bij progressie na rechallenge met temozolomide, bestaat tweedelijnsbehandeling uit lomustine monotherapie (110mg/m²). Er is geen bewezen meerwaarde van behandeling met polychemotherapie o.v.v. PCV in deze setting.

- Er is geen bewezen meerwaarde van de behandeling met bevacizumab op de overleving bij (recidief) glioblastoom.
  NB: Behandeling met bevacizumab kan wel aangewezen zijn in het geval van symptomatische radionecrose met noodzaak aan (hoge dosis) corticosteroïden. Gebruik van bevacizumab kan corticoïdnood verminderen. Aanvraag voor bevacizumab in deze indicatie verloopt via 'stalen'.

Herbestraling

Herbestraling kan overwogen worden jonge patiënten, in een goede algemene toestand (KPS > 70) met voldoende lang interval tussen de vorige radiotherapie. Contra-indicaties voor een herbestraling zijn letsels groter dan 5-6cm, multifocaal progressieve letsels en leptomeningeale ziekte.

Dosis-fractionatieschema:

- Conventionele fractionatie:
  - 10 fracties van 3.5 Gy
  - Alternatief 21 fracties x 2 Gy
- Stereotactisch (bij volumes tot 5-15ml): Ifv grootte letsel
  - <2cm: 1x20 Gy
  - 2-3 cm: 3x9 Gy
  - >3 cm: 5x6 G

Goedgekeurd op MCO 24 maart 2025

8. Follow-up

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

9. Bronnen

1. Vorige beleidslijnen ZOL
2. Weller et al. "EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood." *Nature reviews. Clinical oncology* vol. 18,3 (2021): 170-186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z. Beschikbaar via: https://www.nature.com/articles/s41571-020-00447-z
3. Vanschoenbeek et al. Process and outcome indicators for the management of glioma (2016-2019). Beschikbaar via: https://kankerregister.org/sites/default/files/2025/report_gliomaindicators_2024_eng.pdf
4. Richtlijn 'gliomen' van het Nederlandse Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten. Beschikbaar via: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/gliomen/startpagina_-_gliomen_2023.html