

Het diffuse glioom: kliniek, moderne classificatie en behandeling

Van moleculaire markers naar maatwerk



Drs. E. van Kessel en dr. T.J. Snijders, Brain Center Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Samenvatting

Diffuse gliomen zijn progressieve primaire hersentumoren met een sterke impact op de kwaliteit van leven en levensverwachting van patiënten. Beschikbare behandelingen – operatieve resectie, radiotherapie en chemotherapie – zijn niet-curatief qua opzet. De classificatie van tumoren en het behandelbeleid zijn de laatste jaren sterk veranderd door de opkomst van moleculaire diagnostiek. Dit heeft tot een verbeterde prognose geleid voor verschillende groepen patiënten, zoals de patiënten met een glioom met 1p/19q-co-deletie en de oudere patiënten met een glioblastoom. Responseevaluatie na behandeling geschiedt met reguliere MRI en waar nodig met aanvullende technieken. Doelgerichte ('targeted') en immuungerichte behandelingen gaan in de komende jaren hopelijk de perspectieven verder verbeteren. De behandelstrategie hangt af van de vele prognostische factoren, vooral de klinische conditie van de patiënt, en van diens voorkeuren. Overleg in een multidisciplinaire neuro-oncologische werkgroep is daarom essentieel. De neuroloog heeft een grote rol in het begeleiden van patiënten bij het maken van individuele keuzes.

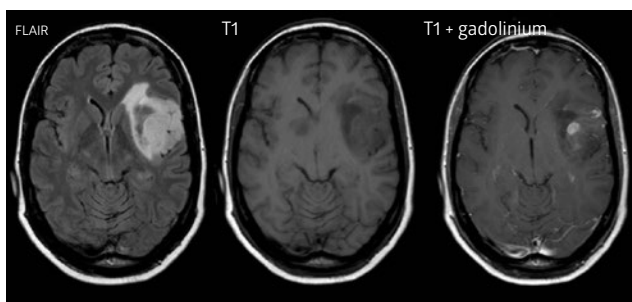
Leerdoelen

- prognose van de verschillende typen gliomen
- moderne classificatie van gliomen, gebaseerd op de combinatie van klassieke histopathologie en moleculair-genetische factoren
- de basale overwegingen in beoordeling van mri en andere beeldvormende technieken, bij eerste diagnose en bij follow-up tijdens en na behandeling
- de argumenten voor en tegen vroege (operatieve) behandeling van een diffuus laaggradig glioom
- de hoofdlijnen van de behandelopties bij hooggradige gliomen, en de toenemende rol van moleculaire factoren in de behandelkeuze

Casus

Mevrouw A, 38 jaar, met een blanco voorgeschiedenis, bezoekt de neuroloog in verband met klachten van het spreken. Zij blijkt terugkerende klachten te hebben van acute problemen met op het woorden komen, waarbij zij ook gesproken taal minder vlot begrijpt. Deze klachten duren twee tot drie minuten. Hier komen geen andere verschijnselen bij voor. De verschijnselen vallen achteraf al zeker drie maanden op, maar ze komen steeds vaker voor. Mevrouw A is rechtshandig. Bij neurologisch onderzoek vallen geen problemen van taal of spraak op en er is geen andere neurologische uitval. Onder de verdenking van epileptische aanvallen met taalstoornis als uiting (epileptische afasie) wordt een MRI-hersenen (*magnetic resonance imaging*) verricht (figuur 1). Hierop is een intracerebraal ruimte-innemend proces links fronto-insulair zichtbaar. Na toediening van gadolinium zijn enkele foci van nodulaire aankleuring in de laesie waarneembaar. Met patiënte wordt het vermoeden op een diffuus, waarschijnlijk hooggradig, glioom besproken, en zij start met anti-epileptische behandeling met levetiracetam.

Twee weken na de MRI-scan ondergaat mevrouw een *debulking* van de afwijking, waarbij zij tijdens de operatie deels wakker is om functietests te ondergaan van taal en motoriek van de rechter lichaamshelft. Postoperatief heeft zij tijdelijk een milde afasie, die binnen een week herstelt. Verder voelt zij zich fit. De *Karnofsky performance score* (KPS) is 90. Een postoperatieve MRI toont een resectieholte waarbij het aankleurende weefsel volledig verwijderd is. Weefselonderzoek toont een anaplastisch oligo-astrocytoom (mengglioom). Bij aanvullende moleculaire diagnostiek worden een IDH1-mutatie en een codeletie van 1p en 19q in het tumorweefsel aangetoond. Op basis hiervan adviseert de multidisciplinaire tumorwerkgroep tot nabehandeling met radiotherapie (33 fracties van 1,8 gray), gevolgd door chemotherapie volgens het PCV-schema (procarbazine, lomustine/CCNU, vincristine), met een maximum van zes cycli.



Figuur 1 MRI-beelden van mevrouw A uit de casus: FLAIR-sequentie (*fluid attenuated inversion recovery*), T1-gewogen sequentie, T1-gewogen sequentie na toediening van intraveneus gadolinium. Hierop is een ruimte-innemend proces links fronto-insulair zichtbaar, hyperintens (en iets heterogeen) op de FLAIR, hypo-intens op de T1-gewogen opname. Na toediening van gadolinium is nodulaire aankleurung in een deel van de laesie zichtbaar. Er is uitbreiding van FLAIR-signaal richting de basale kernen en capsula interna en enig massaffect ter plaatse.

Inleiding

Van alle primaire kwaadaardige hersentumoren vormen de diffuse gliomen het grootste deel. Gliomen ontstaan uit gliale (voorloper)cellen of uit stamcellen die gliale kenmerken ontwikkelen. De meeste gliomen van de volwassen leeftijd zijn diffuse gliomen, gegradeerd als graad II, III of IV volgens de WHO (*World Health Organization*). Deze tumoren worden gekarakteriseerd door diffuse infiltratieve groei in gezond hersenparenchym. Graad I gliale en glioneuronale tumoren, ependymomen, spinale gliomen en gliomen bij kinderen blijven buiten beschouwing. Een diffuus glioom is een ernstige aandoening en de diagnose heeft vaak een enorme impact op het leven van een patiënt en diens naasten. Dat komt ten eerste

door de invloed van deze tumoren op de hersenen, met gevolgen zoals neurologische en cognitieve uitval, epilepsie en tekenen van verhoogde intracranieële druk. Daarnaast zijn gliomen zelden of nooit curatief te behandelen en verkorten ze de levensverwachting van patiënten aanzienlijk. Hoewel primaire hersentumoren slechts 2% van alle primaire tumoren uitmaken, veroorzaken ze 7% van alle verloren levensjaren aan kanker vóór de leeftijd van 70 jaar. Het grootste deel van deze gliomen zijn glioblastomen, waarbij de vijfjaarsoverleving nog altijd minder dan 10% is. In dit artikel bespreken wij de belangrijkste aspecten van epidemiologie, kliniek, classificatie en tumorgerichte behandeling van de diffuse gliomen. Hierbij ligt de nadruk op de recente ontwikkelingen in de moleculair-pathologische en radiologische diagnostiek, en hoe deze ontwikkelingen de praktijk ingrijpend veranderen. Vooral de behandeling is beter geworden en daarmee ook de vooruitzichten van de patiënten.

Epidemiologie en prognose

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 1100 mensen een glioom vastgesteld (inclusief de gliomen van graad I), iets vaker bij mannen dan bij vrouwen. Laaggradige gliomen (graad II) worden veelal tussen de 25 en 45 jaar gediagnosticeerd, de groep patiënten met een hooggradig glioom is meestal ouder bij presentatie. De levensverwachting voor patiënten in alle groepen diffuse gliomen is duidelijk verkort en hangt samen met veel factoren, waaronder de graad van de tumor – en de bijbehorende moleculaire veranderingen, waarover later meer – en de conditie van de patiënt.

- Bij een diffuus laaggradig glioom (WHO-graad II) varieert de levensverwachting tussen de zeven en vijftien jaar. De beste prognose hebben de oligodendrogliale tumoren, met ook uitschieters van boven vijftien jaar.
- Bij een anaplastisch glioom (WHO-graad III) is er een sterk verschil per subtype, van minder dan vijf jaar bij typische astrocytomen tot veertien jaar of meer bij oligodendrogliale tumoren met bijbehorende moleculaire veranderingen.
- De grootste groep zijn de glioblastomen (WHO-graad IV), die meestal primair als graad IV tumor ontstaan, maar soms uit een laaggradige tumor voortkomen. Bij goede conditie en optimale behandeling is de mediane overleving circa twaalf à zestien maanden, waarbij 20–30% van de patiënten langer dan twee jaar leeft en 5–10% meer dan vijf jaar. Oudere patiënten en patiënten in matige conditie leven meestal minder dan een jaar.

De beschikbare cijfers vormen mogelijk een onderschatting, omdat ze – vooral voor tumoren van graad II en III – nog stammen uit een tijd dat de behandeling anders was dan de huidige standaarden.

Symptomatologie

De symptomen van een glioom worden veroorzaakt door ingroei in, of compressie van gezond hersenweefsel, waardoor focale uitval kan ontstaan zoals een parese of een gezichtsvelddefect. Ook kan verhoogde intracranieële druk ontstaan door het directe massaffect van de tumor of door omliggend oedeem, vooral bij snelgroeiende (hooggradige) gliomen. Deze verhoogde druk kan tot hoofdpijn, misselijkheid en bewustzijnsstoornissen leiden. Daarnaast komen cognitieve klachten en epilepsie veel voor bij patiënten met een glioom. Bij laaggradige gliomen is epilepsie dikwijls het eerste symptoom, soms met cognitieve klachten, maar meestal nog zonder tekenen van uitval of intracranieële drukverhoging. Steeds vaker worden laaggradige gliomen ook bij toeval ontdekt op een MRI, bijvoorbeeld als een MRI wordt vervaardigd in een diagnostisch centrum bij een patiënt zonder klachten. Bij hooggradige gliomen staan tekenen van drukverhoging en uitval veelal meer op de voorgrond.

Tussen 30 en 75% van alle glioompatiënten krijgt in het ziektebeloop epilepsie. Elders in dit tijdschrift bespreekt collega Koekkoek de optimale medicamenteuze symptoombehandelingen, in het bijzonder voor epilepsie en verhoogde intracranieële druk. Naast symptoomgerichte medicatie kan ook de behandeling van de tumor zelf tot afname van epilepsie leiden. Dit geldt voor radiotherapie en operatieve resectie, en vermoedelijk ook voor chemotherapie met temozolomide.

Cognitieve klachten, en bijbehorende stoornissen bij neuropsychologisch onderzoek, komen bij het merendeel (50-70%) van patiënten met een diffuus glioom voor, zowel bij hoog- als laaggradige tumoren.

Cognitieve klachten beïnvloeden de kwaliteit van leven vaak fors en kunnen zich op veel verschillende manieren uiten. Het gaat hierbij vooral om geheugenklachten, problemen met taal, problemen met planning of veranderingen in gedrag. De klachten zijn niet enkel afhankelijk van de locatie van de tumor. Deze locatieafhankelijke cognitieve gevolgen berusten waarschijnlijk op een verstoring van de efficiëntie van hersenbrede neurale netwerken door de tumor: hoe meer afwijkend de netwerkorganisatie van de hersenen is, des te meer cognitieve problemen optreden. Naast cognitieve klachten komen symptomen van angst of depressie veel voor. Zo wordt bij circa 15-20% van de patiënten

in de eerste maanden na vaststelling van het glioom een depressie gevonden.

Diagnostiek

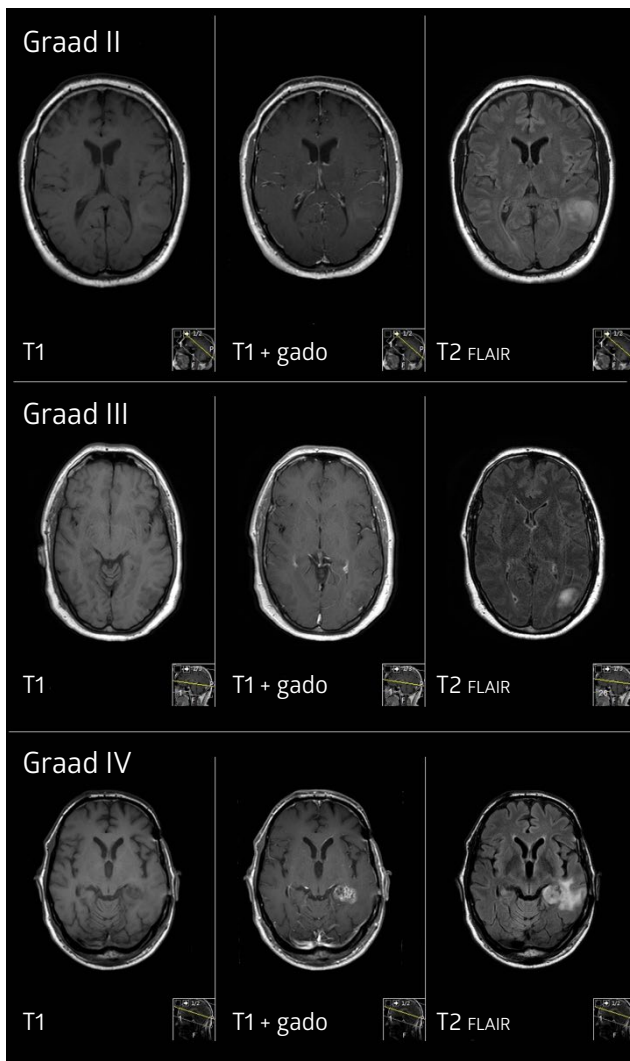
Radiologie

Bij verdenking op een hersentumor is MRI de beeldvormende techniek van eerste keuze. Naast de gevoeligheid om de tumor zelf aan te tonen, is de mate van oedeem en aankleuring beter te bepalen dan op een CT-scan (computertomografie). Het MRI-protocol bij patiënten met hersentumoren bevat in ieder geval een T2-, de FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*, een T2-gewogen MRI-sequentie met onderdrukking van liquorsignaal) en een T1-gewogen opname voor en na contrast. Een volledig protocol is te vinden in de landelijke richtlijn Gliomen (zie http://www.oncoline.nl/richtlijn/bijlage.php?bijlage_id=13). Figuur 2 bevat typische voorbeelden van MRI-beelden van gliomen van graad II tot en met IV.

Het bepalen van de maligniteitsgraad en uitgebreidheid van een diffuus glioom blijft met beeldvorming moeilijk. Hooggradige tumoren vertonen meestal aankleuring na gadolinium, maar tot 30% van de niet-aankleurende tumoren blijkt toch hooggradig te zijn. Ook binnen een tumor kan heterogeniteit bestaan met verschil in maligniteitsgraad tussen deelgebieden van de tumor. Aanvullende beeldvormende technieken hebben hierin mogelijk een aanvullende waarde. Perfusie-gewogen MRI-technieken kunnen bijvoorbeeld hooggradige tumorregio's identificeren, omdat zich in hooggradige (delen van) gliomen abnormale bloedvaten vormen. Nucleair-geneeskundige technieken, vooral positronemissietomografie (PET), kunnen metabole processen in beeld brengen, zoals het verhoogde verbruik van glucose (met 18F-fluorodeoxyglucose, FDG-PET) en verhoogd transport van aminozuren als tyrosine en methionine (FET- of MET-PET) in gliomen van verschillende graden. In de voorbereiding van een operatie maken neurochirurgen daarnaast regelmatig gebruik van beeldvormende technieken om de relatie van de tumor met functioneel belangrijke hersengebieden in kaart te brengen. Met behulp van functionele MRI (fMRI) kunnen cortexgebieden voor taal, motoriek en andere structuren geïdentificeerd worden; wittestofbanen zijn met *diffusion tensor imaging* te visualiseren.

Pathologie

Histopathologisch onderzoek vormt de gouden standaard voor het stellen van de diagnose glioom. Voor een definitieve diagnose wordt de klinische en radiolo-



Figuur 2 MRI-kenmerken van diffuse gliomen per tumorgraad. Van boven naar beneden zijn graad II t/m IV zichtbaar, van links naar rechts telkens de volgende MRI-sequenties, in transversale richting: T1-gewogen opname zonder gadoliniteum (T1), T1-gewogen opname met gadoliniteum (T1 + gado), T2 FLAIR.

- Graad II tumoren zijn typisch onscherp begrenste tumoren met een beperkt massa-effect. Ze zijn meestal T2-hyperintens, T1-hypo-intens en niet-aankleurend na contrasttoediening.
- Graad III tumoren vertonen vaak, maar niet altijd, enige mate van (heterogene/plaatselijke) aankleuring binnen de T2-hyperintense massa.
- Graad IV tumoren kleuren meestal grillig aan na contrasttoediening en vertonen veel massa-effect door snelle groei en oedeem, zichtbaar op T2 FLAIR-opnamen.

gische context meegewogen. In de WHO 2007-criteria zijn de verschillende histopathologische diagnoses in detail beschreven. Op de rol van moleculair genetisch onderzoek bij de classificatie, prognose en behandeling wordt later uitgebreider ingegaan.

Weefsel voor diagnostiek dient verkregen te worden uit

de locatie van de tumor met de hoogste tumorgraad, middels een biopsie of een ruimere operatie (*debulking* of resectie). De locatie van het biopsie kan in principe met de genoemde MRI-sequenties nauwkeurig worden bepaald en gericht worden op de aankleurende gebieden. Desondanks is er bij een klein biopsie een risico op *sampling error*, waarbij het biopsie niet het meest maligne deel van de tumor representeert. Eventueel kan gebruikgemaakt worden van technieken als perfusie-MRI of MRI-spectroscopie om de plaats te bepalen waar de tumor vermoedelijk de hoogste gradering heeft, vooral bij niet-aankleurende tumoren.

Klassieke histopathologie: gradering en celtype

De WHO 2007-classificatie deelt gliomen in op basis van cytologische kenmerken en kwaadaardigheid (gradering). De diffuse gliomen (WHO graad II-IV) moeten hierin onderscheiden worden van de graad I gliomen; deze laatste groep betreft langzaam groeiende, welomschreven tumoren, met het pilocytair astrocytoma als belangrijkste voorbeeld. Deze tumoren zijn vaak curatief te behandelen met chirurgie. Binnen de diffuse gliomen berust de indeling naar tumorsoort (cytologie) op gelijkenis tussen de tumorcellen en bestaande gliacellen: oligodendrocyten, astrocyten, of de 'tussencategorie' van oligoastrocytomen of menggliomen. De indeling in gradering vertelt ons iets over de mate van kwaadaardigheid van de tumor en correleert met de overleving van de patiënt. Tumoren krijgen een gradering toegewezen op basis van de aanwezigheid van anaplastische kenmerken, zoals kernpleiomorfie, de aanwezigheid van mitosen, hypercellulariteit, endotheel of microvasculaire proliferatie en necrose.

De diffuse gliomen worden derhalve als graad II (diffuus laaggradig glioom), graad III (anaplastisch glioom) en graad IV (glioblastoom) geclassificeerd.

De histopathologische diagnose is gecorreleerd aan de prognose. In klinische trials naar de behandeling van gliomen zijn de patiënten, vrijwel zonder uitzondering, geselecteerd op basis van deze histopathologische diagnose. In de huidige richtlijnen zijn de behandelkeuzes dan ook gebaseerd op deze indeling.

Toch zijn er enkele kanttekeningen bij deze huidige indeling te plaatsen. Het systeem is enkel gebaseerd op histologische visuele criteria en daardoor is de *inter-observer*-variabiliteit groot, zowel voor de typering als de gradering. Daarnaast kan *sampling error* tot onderschatting van de maligniteitsgraad leiden. Een andere belangrijke kanttekening bij de huidige indeling betreft het niet-predictieve vermogen van de classificatie.

De indeling zegt iets over de algemene prognose, echter niet over de behandelgevoeligheid en kan dus de respons op een bepaalde behandeling niet voorspellen. De opkomst van moleculaire markers biedt een mogelijke oplossing voor deze problemen.

Moleculaire markers

Moleculaire markers van een glioom kunnen diagnostische, prognostische en/of predictieve waarde hebben (tabel 1). De moleculair-genetische biomarkers die steeds meer gebruikt worden in de klinische neuro-oncologische praktijk zijn:

- mutaties in isocitraatdehydrogenase-1 en -2 (IDH1 en IDH2);
- chromosomale codeletie van 1p en 19q;
- de methylatiestatus van het O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT).

type marker	betekenis
diagnostisch	de aan- of afwezigheid van een marker ondersteunt of bewijst de aanwezigheid van een bepaalde (weefsel-)diagnose
prognostisch	de aan- of afwezigheid van een marker is geassocieerd met de ziektevrije overleving of de totale overleving van een patiënt (ongeacht welke behandeling hij krijgt)
predictief	de aan- of afwezigheid van een marker voorspelt of een behandeling een gunstig effect bij een individuele patiënt gaat hebben. Bijvoorbeeld: patiënten met een glioom met moleculair kenmerk X hebben een groter overlevingsvoordeel van medicijn Y, dan glioompatiënten zonder moleculair kenmerk X

Tabel 1 Mogelijke functies van een moleculaire marker.

Daarnaast zijn vele andere markers bekend, waarvan de klinische waarde minder groot of nog onduidelijk is. Sommige laboratoria testen 'panels' van meerdere, soms honderden, moleculaire markers; hoewel dit van onschatbare waarde is voor het wetenschappelijk onderzoek naar gliomen, is de klinische meerwaarde van zulke panels nog beperkt.

IDH-mutaties

IDH-gemuteerde tumoren zijn een zowel klinisch als genetisch andere groep tumoren dan de zogenoemde 'IDH wildtype' (ongemuteerde) tumoren. Een IDH1- of (zeldzamere) IDH2-mutatie lijkt een vroege verandering te zijn in het ontstaan van een graad II of III diffus glioom en wordt gevonden in een minderheid van de glioblastomen, maar in ongeveer 70% van de graad II en III gliomen. IDH-mutaties zijn *diagnostisch*: hier-

mee is het mogelijk diffuse gliomen te onderscheiden van reactieve gliose of andere tumortypes. Bij glioblastomen kan de IDH-status aangeven of het gaat om een primair dan wel een secundair (uit een laaggradiger tumor voortgekomen) glioblastoom. IDH-gemuteerde diffuse gliomen gedragen zich minder agressief. Een IDH-mutatie is dan ook een onafhankelijke *prognostische* factor – ongeacht de graad en andere variabelen – voor een betere progressievrije overleving en totale overleving. Ten slotte zijn IDH-mutaties mogelijk enigszins *predictief* voor het effect van chemotherapie bij bepaalde diffuse gliomen.

1p/19q-codeletie

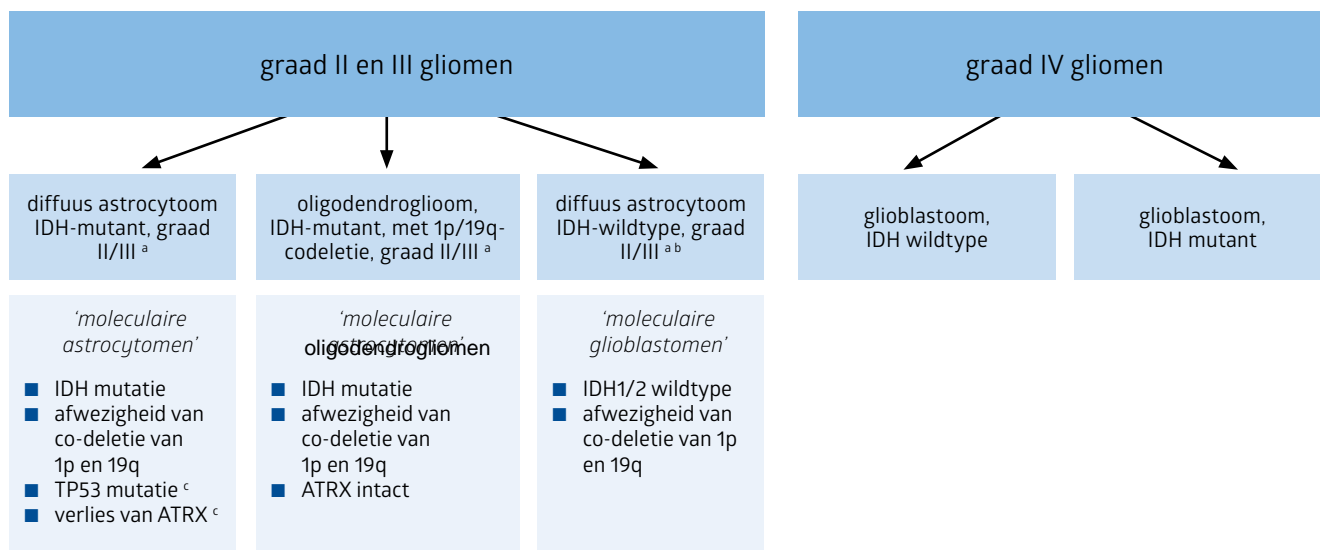
Gelijktijdige deletie van de korte arm van chromosoom 1 en de lange arm van chromosoom 19 is een van de eerst ontdekte DNA-afwijkingen bij gliomen, met duidelijke klinische consequenties. Zo'n codeletie komt het meest frequent voor bij oligodendrogliale tumoren (zowel in zuivere als mengvormen) en weinig in astrocytomen (10–20%) en glioblastomen (< 10%). De 1p/19q-codeletie wordt dus beschouwd als *diagnostische* marker voor oligodendrogliomen. De *prognose* van deze groep tumoren is beter en ze hebben een verhoogde gevoeligheid voor cytotoxische chemotherapie (*predictieve* marker). Deze predictieve waarde is het duidelijkst aangetoond voor anaplastische (graad III) gliomen.

MGMT-promotermethylering

Het O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) is een DNA-hersteleiwit. Het maakt de alkylering van O⁶-guanine ongedaan en op deze manier herstelt het schade door alkylerende chemotherapeutica zoals temozolomide of nitrosourea's zoals lomustine. Hypermethylatie van de MGMT-genpromotor leidt tot verminderde expressie van het MGMT-proteïne, waardoor gemethyleerde tumoren gevoeliger zijn voor alkylerende agentia; er vindt immers minder herstel van het DNA van de tumor plaats. Toen in 2005 de meerwaarde van temozolomide-chemotherapie in de behandeling van het glioblastoom werd aangetoond, werd ook aangetoond dat de MGMT-status *predictief* is voor de meerwaarde van deze behandeling: het effect van temozolomide was groter bij aanwezigheid van een MGMT-promotermethylatie.

Integratie van histopathologie met moleculaire gegevens in de WHO 2016-classificatie

In verschillende recente cohortonderzoeken is gekeken hoe de prognose van een patiënt met een glioom het beste voorspeld kan worden: aan de hand van de



Figuur 3 'Gelaagde' diagnose van diffuse gliomen in de who-classificatie 2016, gebaseerd op histopathologische kenmerken en moleculaire markers.

IDH = isocitraatdehydrogenase; ATRX = alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked; TP53 = tumor protein p53.

^a De gradering (graad II of III) wordt vermeld na de histomoleculaire naam.

^b In zeldzame gevallen is een histologisch oligodendroglioom IDH wildtype (en geen 1p/19q-codeletie aanwezig); dit wordt dan aangeduid als 'oligodendroglioom – niet anders omschreven'.

^c Deze moleculaire kenmerken zijn typisch, maar niet noodzakelijk, voor de betreffende diagnose.

histopathologische diagnose, of op basis van een moleculair-pathologische classificatie. Vooral bij de diffuse graad II en III gliomen blijkt een classificatie op basis van twee of drie moleculaire markers een betere prognostische waarde te hebben dan klassieke histopathologie. De histopathologische diagnose blijkt echter nog wel aanvullende waarde te hebben. Bovendien blijkt de voorspellende betekenis van verschillende markers niet hetzelfde te zijn bij elke tumorgraad.

Op basis van de ontwikkelingen in de moleculaire diagnostiek van gliomen, en de bewezen meerwaarde hiervan, hebben neuropathologen uit de hele wereld in 2015 in een consensusbijeenkomst de basis gelegd voor de recentelijk verschenen WHO 2016-classificatie van hersentumoren. Centraal hierin staat de gelaagde (*layered*) diagnose, gebaseerd op histopathologische kenmerken en op moleculaire markers. De meest in het oog springende voorbeelden hiervan zijn:

- Binnen de glioblastomen (WHO-graad IV) wordt een indeling gemaakt in IDH-gemuteerde en IDH-wildtype (niet-gemuteerde) glioblastomen.
- De graad II en III gliomen worden ingedeeld als *a* 'moleculaire astrocytomen', met een overwegend astrocytair celbeeld, aanwezigheid van een IDH-mutatie, verlies van ATRX (*alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked*) en afwezigheid van codeletie van 1p en 19q; *b* 'moleculaire oligo-

dendrogliomen' met een overwegend oligodendroglioom celbeeld, aanwezigheid van een IDH-mutatie en aanwezigheid van een 1p/19q-codeletie; *c* 'moleculaire glioblastomen' met een wildtype IDH1 en IDH2 en intact 1p/19q. De maligniteitsgraad (laag-gradig/graad II of anaplastisch/graad III) blijft vermeld.

- De histopathologische diagnose 'oligoastrocytoom' (mengglioom, graad II of III) vervalt grotendeels; op basis van moleculaire markers wordt uit de voorgaande drie categorieën van diffuse gliomen gekozen. Alleen als moleculaire typering niet mogelijk blijkt blijft deze 'armoedediagnose' gehandhaafd.

In figuur 3 is de WHO 2016-indeling van de diffuse gliomen graad II t/m IV schematisch weergegeven.

Behandeling

De basis van de behandeling van diffuse gliomen bestaat uit operatie, radiotherapie, chemotherapie, en combinaties van deze modaliteiten. Behandelingen worden niet alleen gebaseerd op locatie en diagnose van de tumor, maar in belangrijke mate door klinische conditie en andere patiëntgebonden kenmerken. Omdat de behandelingen niet-curatief in opzet zijn dienen voor- en nadelen van een behandeling altijd

argumenten voor <i>watchful waiting</i>	argumenten voor biopsie	argumenten voor <i>debulking</i> /resectie
<ul style="list-style-type: none"> ■ vermijden van risico's van operatieve behandeling ■ geen bewezen meerwaarde van resectie uit gerandomiseerd onderzoek 	<ul style="list-style-type: none"> ■ zekere diagnose (pas op <i>sampling error!</i>) ■ mogelijkheid voor moleculaire diagnostiek 	<ul style="list-style-type: none"> ■ zekere diagnose ■ mogelijkheid voor moleculaire diagnostiek ■ vermindering epilepsie ■ uitstellen (hooggradige) progressie ■ verbeteren van respons op chemo-of radiotherapie

Tabel 2 Argumenten voor *watchful waiting*, biopsie of resectie bij een nieuw ontdekt vermoedelijk diffuus laaggradig glioom (bron: www.oncoline.nl, richtlijn gliomen).

beschouwd te worden in het licht van de individuele patiënt: zijn klachten, levensinvulling en wensen. Ook bij de behandeling van diffuse gliomen heeft de moleculaire diagnostiek een toenemend belang. In de keuze tussen bestaande behandelingen blijken verschillende markers een predictieve waarde te hebben; het moleculaire profiel bepaalt dan mede de behandelkeuze.

Om al deze histologische, moleculaire, klinische en persoonsgebonden kenmerken mee te wegen en af te zetten tegen de voors en tegens van de bestaande en experimentele behandelopties, is brede expertise nodig. Hierin schuilt de meerwaarde van de multidisciplinaire neuro-oncologische werkgroep, waar besluitvorming rond patiënten met een glioom het meest tot zijn recht komt.

Diffuse laaggradige gliomen

Het algemene behandelgoal bij diffuse gliomen is het verlengen van de levensduur zonder dat de kwaliteit van leven daarbij aangedaan wordt. Elk graad II glioom wordt uiteindelijk hooggradig, wat gepaard gaat met een verslechtering van de prognose; uitstel van hooggradige ontaarding is dus een intermediair doel in de behandeling.

Wanneer beeldvormend onderzoek een voor laaggradig glioom verdachte afwijking laat zien, volgt allereerst de keuze tussen een afwachtend beleid met reguliere beeldvorming (*watchful waiting*), biopsie of een vroege resectie, en vervolgens de beslissing of aanvullende behandeling zoals radio- of chemotherapie nodig is. Vaak wordt bij deze afweging gekeken naar de verschillende prognostische factoren. Ongunstige prognostische factoren zijn: leeftijd boven de 40-45 jaar, astrocytair celtyp, maximale diameter van de tumor groter dan 4-6 cm, bepaalde groeiparameters op initiële scans, een tumor die de middenlijn oversteeft, aanwezigheid van neurologische uitval, slechte conditie (KPS ≤ 80) en een eloquente lokalisatie van de tumor. Hierbij moet opgemerkt worden dat de genoemde factoren een aangetoonde prognostische waarde hebben,

maar dat hun predictieve waarde voor resectie of een andere behandeling veelal onbekend is. Anders gezegd: patiënten met een minder gunstige prognose hebben niet per definitie baat bij intensievere therapie.

Lang werd een initieel afwachtend beleid (zonder biopsie of resectie) als de standaard beschouwd bij laaggradige gliomen zonder veel risicofactoren. De laatste jaren wordt vroege resectie vaker toegepast, waarbij een zo ruim mogelijke resectie van de afwijkende gebieden op de MRI zonder neurocognitieve gevolgen het doel is. Door gebruik van intraoperatieve functietests, waarbij de patiënt vaak wakker is (*awake surgery*), worden de perioperatieve risico's op neurologische schade geminimaliseerd. In verschillende observationele onderzoeken gaat een strategie van vroege resectie gepaard met langere stabiliteit en een betere overleving dan een strategie van alleen biopsie. Er is echter geen bewijs uit gerandomiseerd onderzoek over de beste initiële behandelstap; argumenten voor en tegen vroege resectie staan in tabel 2.

Ook de keuze voor nabehandeling met radiotherapie of chemotherapie hangt bij de laaggradige tumoren onder andere af van het aanwezig zijn van ongunstige prognostische factoren, waaronder ook een macroscopisch niet-volledige resectie. Bij patiënten die een macroscopisch volledige resectie van een laaggradig glioom ondergingen zonder verdere risicofactoren is er geen bewezen meerwaarde van nabehandeling; geadviseerd wordt hen radiologisch te vervolgen. Wanneer nabehandeling wel geïndiceerd is, was radiotherapie lange tijd de standaard. Recente langetermijnresultaten van een studie uit de late jaren negentig bij patiënten met een glioom met bepaalde risicofactoren (> 40 jaar en/of onvolledige resectie) lieten echter een aanzienlijk overlevingsvoordeel zien van chemotherapie met het PCV-schema (procarbazine, lomustine/CCNU, vincristine) na radiotherapie. Het is nog onduidelijk welke patiënten het meest van deze intensieve behandeling profiteren en of het, minder toxische, temozolomide na radiotherapie tot vergelijkbare resultaten kan leiden.

Bij patiënten met een recidief van een laaggradig glioom, al dan niet met tekenen van hooggradige ontaarding, bestaat geen standaardtherapie. Herhaalde resectie, radiotherapie, aanvullende chemotherapie en behandeling in studieverband behoren tot de mogelijkheden.

Hooggradige gliomen

Ook bij een hooggradig glioom is de behandeling gericht op levensverlenging met behoud van kwaliteit van leven; reeds aanwezige neurocognitieve uitval is door behandeling lang niet altijd reversibel. In de besluitvorming rond iedere individuele patiënt zijn prognostische factoren en de voorkeuren van de patiënt van belang. Prognostisch ongunstige factoren bij hooggradige gliomen zijn een lage KPS, multifocaliteit, bilaterale uitbreiding en mogelijk leeftijd. Bij veel ongunstige prognostische factoren, vooral een matige klinische conditie, is de meerwaarde van tumorgerichte behandeling dubieus en is een terughoudend beleid te overwegen.

Bij een nieuw gediagnosticeerde hersentumor met de radiologische kenmerken van een hooggradig glioom wordt geadviseerd een zo volledig mogelijke resectie van (aankleurend) tumorweefsel en necrotisch weefsel te verrichten.

Patiënten met een anaplastisch glioom met een – prognostisch gunstige – 1p/19q-codeletie (moleculaire oligodendrogliomen) dienen postoperatief behandeld te worden met radiotherapie gevolgd door zes kuren PCV. In twee onafhankelijke gerandomiseerde onderzoeken gaf dit schema een aanzienlijk betere overleving dan radiotherapie alleen, met een mediane overleving van veertien jaar of meer. Bij patiënten met een anaplastisch glioom zonder gecombineerde 1p/19q-deletie (moleculaire astrocytomen) vormt radiotherapie de standaard; zeer recente gegevens uit de Europese CATNON-studie (*Concurrent and Adjuvant Temozolomide Chemotherapy in Non-1p/19q Deleted Anaplastic Glioma*) suggereren dat temozolomide-chemotherapie na bestraling een verder overlevingsvoordeel oplevert. Patiënten tot 70 jaar met een glioblastoom die in goede klinische conditie zijn, hebben baat bij gecombineerde chemoradiatie volgens het zogenaamde Stupp-protocol: zes weken radiotherapie (30 × 2 Gy) gecombineerd met dagelijks (concomitant) temozolomide-chemotherapie en gevolgd door zes (adjuvante) kuren temozolomide met telkens vijf dagen chemotherapie en 23 dagen rust. Bij ouderen met een glioblastoom (> 70 jaar, of 61-70 jaar met een niet-optimale conditie) is gecombineerde chemoradiatie vaak niet haalbaar. Als alternatief kan dan de MGMT-promotermethylatie in het

tumorweefsel bepaald worden. Patiënten met een MGMT-gemethyleerde tumor profiteren het meeste van temozolomide-monotherapie, patiënten zonder MGMT-methylatie van een kort schema radiotherapie (5-12 fracties).

Een recente grootschalige RCT (*randomized controlled trial*) toonde een meerwaarde aan van *tumor treating fields* als toevoeging aan chemoradiatie bij glioblastomen. Bij deze techniek worden elektroden op de kaalgeschoren hoofdhuid geplakt en daarmee worden alternerende zwak-elektrische velden rond de tumor gecreëerd, waarmee remming van celdeling wordt nagestreefd – een volledig nieuwe behandelmodaliteit. Hoewel de *trial* een overlevingsvoordeel van circa drie maanden liet zien, wordt door de meeste experts gepleit voor een tweede, bevestigende *trial* voordat deze dure en cosmetisch ingrijpende techniek ingevoerd kan worden.

Bij een recidief van een hooggradig glioom kan chemotherapie overwogen worden als die niet eerder gegeven is. Bij patiënten die al met radiotherapie en chemotherapie behandeld zijn, kan herhaling van de radiotherapie en/of chemotherapie voor enige toename van de overleving zorgen. Gezien het beperkte beschikbare bewijs bestaat er geen standaardbehandeling voor deze patiënten. Behandeling in studieverband is dan ook sterk te overwegen bij geschikte patiënten. Bij een beperkte behandelwens of een slechte klinische conditie is symptoomgerichte palliatie aangewezen. Diverse studies hebben het effect van bevacizumab, een angiogeneseremmer, onderzocht. Initiële spectaculaire resultaten, met forse regressie van aankleurende recidief glioblastomen op de MRI, hebben tot versnelde toelating van dit medicijn in de Verenigde Staten geleid. Recente gerandomiseerde *trials* bij nieuw gediagnosticeerde en recidief glioblastomen lieten echter geen overlevingsvoordeel zien. Van enkele *trials* volgen nog de resultaten.

Experimentele therapie

Ondanks de recente vooruitgang zijn de diffuse gliomen zelden of nooit curatief te behandelen. De vooruitzichten voor patiënten blijven daarom somber, vooral bij glioblastomen. Logischerwijs is er bij patiënten en professionals veel belangstelling voor nieuwe behandelopties; de recente revisie van de landelijke richtlijn Gliomen stelt zelfs dat bij een recidief glioblastoom altijd een behandeling in onderzoeksverband overwogen dient te worden.

Er vindt dan ook steeds meer therapeutisch onderzoek plaats bij patiënten met gliomen. Een gerichte zoekopdracht binnen de onlinedatabase *clinicaltrials.gov*

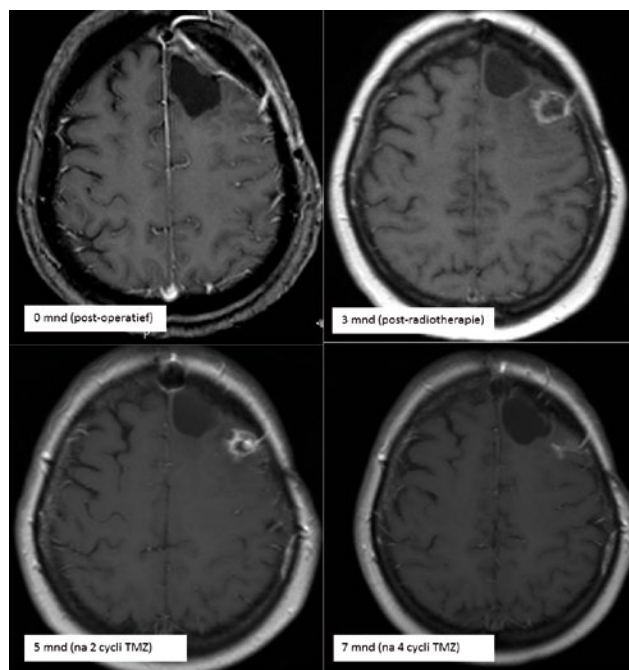
(zoekdatum 21-4-2016) leverde 541 lopende studies rond het glioom op, voor een groot deel gericht op nieuwe behandelingen. Hierin zijn twee grote groepen te onderscheiden:

- Doelgerichte (*targeted*) medicijnen richten zich op een bepaald moleculair kenmerk van tumoren. In andere takken van de oncologie maakt dit al deel uit van de standaardbehandeling, zoals behandeling van niet-kleincellige longcarcinomen met een mutatie van epitheliale groeifactorreceptor (EGFR) met tyrosinekinaseremmers. In verschillende *trials* wordt nu voorgeselecteerd op moleculaire markers, bijvoorbeeld glioblastomen met amplificatie of mutatie van EGFR.
- Immuuntherapie in de oncologie heeft recentelijk enkele successen opgeleverd, zoals bij het gemetastaseerde melanoom. Het eigen afweerstelsel kan in beginsel een krachtige respons op kanker genereren, omdat kankercellen als niet-lichaamseigen herkend worden. Verschillende mechanismen in een kwaadaardige tumor zorgen voor een onderdrukking (remming) van deze immuunrespons, maar moderne medicijnen kunnen deze onderdrukking tenietdoen ('voet van de rem'). Lang werd gedacht dat immuuntherapie weinig invloed kon hebben op hersentumoren, omdat de bloed-hersenbarrière afscherming zou bieden tegen de immuunrespons. Deze gedachte blijkt grotendeels onjuist te zijn. Momenteel lopen grootschalige klinische (fase 3-) onderzoeken naar verschillende immuungerichte behandelingen.

Follow-up en responseevaluatie

Follow-up bij laag- en hooggradige gliomen gebeurt bij voorkeur met MRI. Bij laaggradige gliomen, na initiële resectie of bij een 'watchful waiting'-beleid, is het van belang om de MRI-beelden over meerdere jaren te vergelijken en niet alleen met de laatste scan te vergelijken, om geleidelijke laaggradige (recidief) groei optimaal te detecteren.

Bij de follow-up van hooggradige gliomen na initiële behandeling (veelal resectie en radiotherapie, soms met chemotherapie) wordt primair gekeken naar de aankleurende tumormassa. Contrastaankeuring is echter niet specifiek en laat enkel contrastlekkage vanuit abnormale bloedvaten in en rond een tumormassa zien. Contrastlekkage kan het gevolg zijn van tumorprogressie, maar ook van tijdelijke radiotherapie-geïnduceerde effecten zoals radionecrose of het aanverwante pseudoprogressie. Pseudoprogressie na gecombineerde chemoradiatie komt in de eerste drie tot zes maanden na afronding van radiotherapie voor (figuur



Figuur 4 Voorbeeld van pseudoprogressie na gecombineerde chemoradiatie voor een glioblastoom, aan de hand van axiale MRI-beelden na toediening van gadolinium contrastmiddel.

Direct postoperatief ($t = 0$ mnd) wordt geen residuele aankleuring gezien. Direct na de combinatiefase ($t = 3$ mnd) is een nieuwe aankleurende focus te zien, dorsolateraal van de resectieholte. Na twee van de geplande postradiatiecycli chemotherapie ($t = 5$ mnd) neemt deze aankleuring weer af, na vier cycli ($t = 7$ mnd) is dit verder afgenomen. TMZ = temozolomide.

4). Late radionecrose na bestraling kan tot meerdere jaren na radiotherapie ontstaan. Ook hoogfrequente epileptische aanvallen en het gebruik van corticosteroiden, angiogeneseremmers of immuuntherapieën beïnvloeden het aankleuringspatroon. In 2010 zijn daarom de RANO-criteria (*Response Assessment in Neuro Oncology*) geïntroduceerd, primair gericht op responseevaluatie met MRI tijdens studiebehandelingen. Hierin wordt expliciet rekening gehouden met de mogelijkheid van pseudoprogressie na radiotherapie, en wordt ook naar de ontwikkelingen op T2/FLAIR-opnamen gekeken.

Het onderscheid tussen radiotherapie-geïnduceerde effecten en tumorprogressie kan desondanks moeilijk zijn. Meestal wordt bij twijfel afgewacht met herhaalde MRI's, met de hoop op spontaan herstel; nadeel van deze optie is de kans dat het toch tumorgroei betreft en dat de patiënt gedurende de wachttijd meer uitval krijgt. Weefseldiagnostiek kan uitkomst bieden, maar een biopsie of (re-)resectie heeft risico's en er is kans op *sampling error*. Aanvullende beeldvormende technieken

teveel tekst

kunnen ook hier weer van nut zijn, vooral perfusie-gewogen MRI en verschillende PET-technieken. Actief tumorweefsel is veelal sterk geperfundeed en metabool actief, radionecrose/tumorprogressie niet. Geen enkele techniek biedt echter volledige zekerheid.

Literatuur

- Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9(5):453-61.
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* 2016;374(14):1344-55.
- Brat DJ, Verhaak RG, et al., Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481-98.
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med* 2015;372(26):2499-508.
- Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International Society Of Neuropathology – Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014;24(5):429-35.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20.
- Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, 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.
- Van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 2010;120(3):297-304.
- Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, 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.
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1963-72.

Externe bronnen

www.oncoline.nl/gliomen. Richtlijn Gliomen, revisie 2015, is een evidence-based richtlijn die door de Landelijke Werkgroep Neuro-oncologie is opgesteld, met vertegenwoordigers van alle relevante beroepsverenigingen en patiëntenverenigingen.

www.hersentumor.nl. Website voor patiënten en naasten met informatie over alle facetten van hersentumoren, zowel gliomen als andere tumoren. De inhoud wordt onderhouden door leden van de Landelijke Werkgroep Neuro-oncologie.

Financiële banden: De auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.