

NEUROLOGISCHE ONCOLOGIE

Inleiding

1. Astrocytaire tumoren en oligodendrogliale tumoren

1.1 WHO graad I tumoren

1.1.1 Geen neurologische symptomen of onder controle met symptomatische therapie

1.1.2 Neurologische symptomen niet onder controle met symptomatische therapie

1.2 WHO graad II tumoren

1.2.1 Resectie mogelijk

1.2.2 Niet-resecabel of inoperabel

1.3 WHO graad III en IV tumoren

1.3.1 Groep 1: < 70 jaar, Karnofsky > 60, resectie mogelijk

1.3.2 Groep 2: < 70 jaar, Karnofsky > 60, resectie niet mogelijk zonder belangrijk neurologisch deficit

1.3.3 Groep 3: > 70 jaar, Karnofsky > 60

1.3.4 Groep 4: Karnofsky < 60

2. Ependymale tumoren

2.1 Graad I tumoren

2.1.1 Volledige resectie mogelijk

2.1.2 Onvolledige resectie of resectie niet mogelijk

2.2 Graad II en III tumoren

2.2.1 Volledige resectie mogelijk

2.2.2 Onvolledige resectie of resectie niet mogelijk

3. Meningeomen

3.1. Graad I tumoren

3.1.1. Volledige resectie mogelijk

3.1.2. Onvolledige resectie, resectie niet mogelijk, recidief al dan niet na 2^e resectie

3.2. Graad II en III tumoren

3.2.1. Volledige resectie mogelijk

3.2.2. Onvolledige resectie of resectie niet mogelijk

4. Germ cell tumoren

4.1. Puur germinoom

4.2. Non-germinoma tumoren

Inleiding

De indeling van de hersentumoren is gebaseerd op de WHO classificatie (editie 2016).

In dit hoofdstuk wordt enkel de behandeling van de meest frequente tumoren beschreven. Sommige hersen- of ruggenmergtumoren zijn immers zeer zeldzaam en voor de behandelingsrichtlijnen hiervan wordt verwezen naar de algemene literatuur en de “National Clinical Practice Guidelines Neuro-Oncology” (<http://www.collegeoncologie.be>). In de mate van het mogelijke worden patiënten met hersentumoren best ook geïnccludeerd in lopende klinische studies. Dit geldt a fortiori in geval van recidief.

De diagnostische radiologische uitwerking gebeurt standaard met MRI hersenen aangevuld met MRI full spine op indicatie, bijvoorbeeld in geval van risico op dropmetastasen. In sommige gevallen kan metabolische beeldvorming (spectroscopie, SPECT, PET) een aanvullende waarde hebben. Ook als een resectie niet kan overwogen worden, wordt in principe wel een biopsie verricht voor het bekomen van een histologische diagnose.

Vraag stelt zich ook naar de noodzaak van biopsie in de optiek van een resectie; onze houding is, dat een biopsie aangewezen is als het de strategie van het beleid grondig kan wijzigen.

Naast anatomopathologisch onderzoek, aangevuld met immunohistochemie, wint het moleculair-genetisch onderzoek aan belang bij de diagnose, het inschatten van de prognose en soms ook het bepalen van de behandelingsstrategie bij hersentumoren. Het bekomen materiaal dient dan ook te worden verwerkt zodat moleculair-genetisch onderzoek mogelijk is.

Dit hoofdstuk handelt enkel over de behandeling van hersentumoren bij volwassenen.

1. Astrocytaire tumoren en gemengde glioneuronale tumoren

- 1- Pilocytair astrocytoom → WHO graad I
- 2- Subependymaal giant cell astrocytoom → WHO graad I
- 3- Gangliogliomen → WHO graad I
- 4- Pleiomorf xanthoastrocytoom → WHO graad II (soms III)
- 5- Diffuus laaggradig astrocytoom → WHO graad II
- 6- Anaplastisch astrocytoom → WHO graad III
- 7- Glioblastoom → WHO graad IV

2. Oligodendrogliale tumoren

Opm.: volgens de WHO classificatie 2016 worden enkel tumoren met een bewezen co-deletie 1p/19q weerhouden als oligodendrogliomen.

De term oligo-astrocytoma dient zoveel mogelijk vermeden te worden.

- 1- Oligodendroglioom → WHO graad II
- 2- Anaplastisch oligodendroglioma → WHO graad III

3. Ependymale tumoren

- 1- Subependymoom → WHO graad I
- 2- Myxopapillair ependymoom → WHO graad I
- 3- Ependymoom → WHO graad II
- 4- Anaplastisch ependymoom → WHO graad III

4. Meningeale tumoren

- 1- Meningeoom → WHO graad I
- 2- Atypisch meningeoom → WHO graad II
- 3- Anaplastisch/maligne meningeoom → WHO graad III
- 4- Haemangiopericytoom → WHO graad II-III

5. Tumoren bloedvat

1. Haemangioblastoom → WHO graad I
2. Haemangiopericytoom → WHO graad II -III

6. Germ cell tumoren

- 1- Germinoom
- 2- Matuur teratoom
- 3- Immatuur teratoom
- 4- Teratoom met maligne transformatie
- 5- Yolk sac tumor (endodermale sinus tumor)
- 6- Embryonaal carcinoom
- 7- Choriocarcinoom

7. Hersenmetastasen

Referentie

1. D. Louis, H. Ohgaki, O. Wiestler, W. Cavenee (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC, Lyon 2016.

1. Astrocytaire en oligodendrogliale tumoren

Tumoren met 1p/19q co-deletie hebben een betere prognose en zijn meer chemotherapie gevoelig. Op histologisch materiaal worden de gliale tumoren in de mate van het mogelijke getypeerd conform de richtlijnen van de WHO classificatie 2016, met de bedoeling correcte typering en prognostische informatie te verkrijgen.

Meest frequent uitgevoerde testen in kader van pathologisch en moleculair onderzoek:

- IDH-1 mutatie analyse wordt eerst uitgevoerd door middel van immunohistochemie. Indien aangewezen of na overleg op het MOC, wordt verdere IDH mutatie analyse uitgevoerd door middel van PCR (polymerase chain reaction) of sequencing.
- Methylatie van de MGMT promotor wordt nagegaan op vraag van het MOC.
- Onderzoek naar co-deletie van 1p en 19q bij vermoeden van oligodendrogliale tumoren wordt meestal aangevraagd door de patholoog, gezien het diagnostisch belang. Deletie wordt opgespoord door middel van FISH (fluorescentie in situ hybridisatie).

Deze informatie wordt verwerkt in het definitief pathologie verslag.

1.1. WHO graad I tumoren

1.1.1. Geen neurologische symptomen of onder controle met symptomatische therapie

- Diagnose : stereotactische biopsie?
- observatie ? Indien miniem risico op neurologische sequellen toch resectie?
- controle MRI om de 6 maanden
- vergelijking controle MRI's met de MRI bij diagnose.

1.1.2. Neurologische symptomen niet onder controle met symptomatische therapie

Volledige resectie (R0):

- Geen bijkomende behandeling
- FU

Onvolledige resectie (R1 of R2):

- Observatie of
- Radiotherapie met IntensiteitsgeModuleerde RadioTherapie (IMRT) of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). Totale dosis: 54 Gy in 6 weken (1.8 Gy/d, 5 d per week).

Niet-resecabel of inoperabel:

- Radiotherapie met IntensiteitsgeModuleerde RadioTherapie (IMRT) of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). Totale dosis: 54 Gy in 6 weken (1.8 Gy/d, 5 d per week).

1.2. WHO graad II tumoren

→ Low risk:

< 40jaar, astrocytaire histologie, tumor < 6 cm,
geen neurologisch deficit, tumor overschrijdt de middellijn niet.

→ High risk:

> 40jaar, geen astrocytaire histologie, tumor > 6 cm,
neurologisch deficit, tumor overschrijdt de middellijn.

1.2.1. Resectie mogelijk

Low risk: chirurgie, evt wakker indien nabijheid van hoogfunctionele zone.

High risk: chirurgie, evt wakker indien nabijheid van hoogfunctionele zone; gevolgd door Radiotherapie (IMRT of VMAT). Totale dosis: 54 Gy in 6 weken (1.8 Gy/d, 5 d per week).

1.2.2. Niet-resecabel of inoperabel

Radiotherapie (IMRT of VMAT). Totale dosis: 54 Gy in 6 weken (1.8 Gy/d, 5 d per week).

1.3. WHO graad III en IV tumoren

1.3.1. Groep 1: < 70 jaar, Karnofsky > 60, resectie mogelijk

- Maximale debulking.
- Radiotherapie (IMRT of VMAT) van het peritumoraal volume (inclusief oedeem of T2 FLAIR-sigitaal).
 - Voor graad III tumoren is de totale dosis 59.4 Gy in 6 ½ weken (1.8 Gy/d, 5 d per week).
 - Voor graad III tumoren is de totale dosis 60 Gy in 6 weken (2.0 Gy/d, 5 d per week).
- Chemotherapie, simultaan met de radiotherapie:
 - Temozolomide p.o., over de volledige duur van de radiotherapie
- Chemotherapie "adjuvant":
 - te starten 4 weken na het beëindigen van de radio-chemotherapie.
 - Temozolomide p.o., 150 - 200 mg/m²/dag, gedurende 5 dagen, te herhalen om de 4 weken.
 - 6 cycli in totaal (6 maanden behandeling).

1.3.2. Groep 2: < 70 jaar, Karnofsky > 60, resectie niet mogelijk zonder belangrijk neurologisch deficit

- Radiotherapie (IMRT of VMAT) van het peritumoraal volume (inclusief oedeem of T2 FLAIR-sigitaal).
 - Voor graad III tumoren is de totale dosis 59.4 Gy in 6 ½ weken (1.8 Gy/d, 5 d per week).
 - Voor graad III tumoren is de totale dosis 60 Gy in 6 weken (2.0 Gy/d, 5 d per week).
- Chemotherapie, simultaan met de radiotherapie:
 - Temozolomide p.o., over de volledige duur van de radiotherapie
- Chemotherapie "adjuvant":
 - te starten 4 weken na het beëindigen van de radio-chemotherapie.

- Temozolomide p.o., 150 - 200 mg/m²/dag, gedurende 5 dagen, te herhalen om de 4 weken.
- 6 cycli in totaal (6 maanden behandeling).

1.3.3. Groep 3: > 70 jaar, Karnofsky > 60

- Individueel te bespreken op het MOC.
- (Adjuvante) radiotherapie heeft bewezen nut.
Radiotherapie (IMRT of VMAT) volgens een verkort schema (hypofractionatie).
Totale dosis : 40.05 Gy in 3 weken (2.67 Gy/d, 5 d/week).
- In geselecteerde gevallen: Chemotherapie met temozolomide tijdens en/of na de radiotherapie.

1.3.4. Groep 4: Karnofsky < 60

- Proberen KPS te verhogen door corticotherapie
- In de meeste gevallen is best supportieve care te verkiezen.
- Andere therapeutische opties worden multidisciplinair besproken.

Referenties

1. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al.: Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 20(8): 2076-84, 2002.
2. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, et al.: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 70(6):853-61, 1989.
3. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, Flynn H, Passe S, Felten S, Brown PD, Shaw EG, Buckner JC. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 66(20): 9852-61, 2006.
4. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, Reni M, Brandes AA, Curschmann J, Villa S, Cairncross G, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981- NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24(16): 2563-9, 2006.
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10): 987-96, 2005.
6. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillemin JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Meneï P, Loiseau H, Bernier V, Honnorat J, Barrié M, Mokhtari K, Mazon JJ, Bissery A, Delattre JY; Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356(15): 1527-35, 2007.
7. D. Louis, H. Ohgaki, O. Wiestler, W. Cavenee (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC, Lyon 2016.

2. Ependymale tumoren

Beeldvorming (MR zonder en met contrast) van de volledige craniospinale as is noodzakelijk om dropmetastasen uit te sluiten. Bij volwassenen zijn primaire spinale lokalisaties overigens frequenter dan craniële.

2.1. Graad I tumoren

2.1.1. Volledige resectie mogelijk

- Adjuvante radiotherapie is controversieel.
- Strikte follow-up is noodzakelijk gezien laattijdige recidieven mogelijk zijn.

2.1.2. Onvolledige resectie of resectie niet mogelijk

- Radiotherapie (IMRT of VMAT) tot 54 Gy.

2.2. Graad II en III tumoren

2.2.1. Volledige resectie mogelijk

- Adjuvante Radiotherapie (IMRT of VMAT) tot 54 à 60 Gy (anaplastisch ependymoom).

2.2.2. Onvolledige resectie of resectie niet mogelijk

- Radiotherapie (IMRT of VMAT) tot 54 à 60 Gy (anaplastisch ependymoom).
Craniospinale radiotherapie tot 36 Gy in geval van dropmetastasen, met boost op de primaire of grootste lokalisatie(s) tot 54 à 60 Gy (anaplastisch ependymoom).
- De rol van chemotherapie bij volwassenen is controversieel.
Bij voordien bestraalde patiënten met inoperabel recidief kan chemotherapie overwogen worden (cisplatinum, nitrosurea, procarbazine, temozolomide).

Referenties

1. Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, et al. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain* 130: 1338-49, 2007.4

2. Wolfsberger S, Fischer I, Höftberger R, et al. Ki-67 immunolabeling index is an accurate predictor of outcome in patients with intracranial ependymoma. *Am J Surg Pathol* 28: 914-20, 2004.

3. Chamberlain MC. Ependymomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3: 193-9, 2003.

3. Meningeomen

3.1. Graad I tumoren

3.1.1. Volledige resectie mogelijk

- Geen adjuvante behandeling.

3.1.2. Onvolledige resectie, resectie niet mogelijk, recidief al dan niet na 2° resectie

- Radiochirurgie is te overwegen bij niet-operabele letsels < 3 cm.
- Radiotherapie (IMRT of VMAT) tot 50 à 54 Gy.

3.2. Graad II en III tumoren

3.2.1. Volledige resectie mogelijk

- Adjuvante Radiotherapie (IMRT of VMAT) tot 54 à 60 Gy (voor graad III zo mogelijk 66 Gy).

3.2.2. Onvolledige resectie of resectie niet mogelijk

- Radiotherapie (IMRT of VMAT tot 54 à 60 Gy (voor graad III zo mogelijk 66 Gy).

Referenties

1. Johnson MD, Sade B, Milano MT, Lee JH, Toms SA. New prospects for management and treatment of inoperable and recurrent base meningiomas. J Neurooncol 2008, 86: 109-12.
2. Asthagiri AR, Helm GA, Sheehan JP. Current concepts in management of meningiomas and schwannomas. Neurol Clin 2007, 25: 1209-1230.
3. Newton HB. Hydroxyurea chemotherapy in the treatment of meningiomas Neurosurg Focus 2007, 23.
4. KN Fountas et al. Management of intracranial meningeal hemangiopericytomas: outcome and experience. Neurosurg Rev 2006, 29: 145-153.

4. Germ cell tumoren

Omwille van de lokalisatie is histologische diagnose niet altijd mogelijk, hoewel een biopsie toch de voorkeur verdient.

Aanvullende MRI full spine is noodzakelijk, evenals onderzoek van het lumbaal vocht. Tumormerkers (HCG, LDH, PLAP, AFP) kunnen mee een onderscheid helpen maken tussen de verschillende subtypes en zijn van belang bij het volgen van de therapie.

4.1. Puur Germinoom

Agressieve chirurgische resectie is niet aangewezen.

Radiotherapie alleen volstaat doorgaans, hoewel het toevoegen van chemotherapie kan toelaten de dosis radiotherapie te reduceren.

Craniospinale bestraling is alleen aangewezen bij dropmetastasen of positief lumbaal vocht.

Chemotherapie is noodzakelijk bij gedissemineerde ziekte en bij recidief.

4.2. Non-germinoma tumoren

Niet-germinomateuse of gemengde kwaadaardige germ cell tumoren zijn minder gevoelig voor radiotherapie. Maximale resectie is aangewezen, met adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie en radiotherapie.

Craniospinale radiotherapie is alleen aangewezen bij positief lumbaal vocht of dropmetastasen.

Referenties

1. Nguyen QN, Chang EL, Allen PK, Maor MH, Ater JL, Mahajan A, Wolff JE, Weinberg JS, Woo SY. Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure. *Cancer* 107(9): 2228-36, 2006.
2. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Schmalhuss IM, Morris CG, Keole SR, Mendenhall WM, Marcus RB Jr. Low-dose prophylactic craniospinal radiotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(2): 481-5, 2006.
3. Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol* 6(7): 509-19, 2005.
4. Haas-Kogan DA, Missett BT, Wara WM, Donaldson SS, Lamborn KR, Prados MD, Fisher PG, Huhn SL, Fisch BM, Berger MS, Le QT. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(2): 511-8, 2003.
5. Kretschmar C, Kleinberg L, Greenberg M, Burger P, Holmes E, Wharam M. Pre-radiation chemotherapy with response-based radiation therapy in children with central nervous system germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 48(3): 285-91, 2007.