

Oncologisch handboek  
Neurologie

|  |          |
|--|----------|
| <b>1 Pathologiewerkgroep</b>   | <b>4</b> |
| 1.1 Doel   | 4        |
| 1.2 Samenstelling  | 4        |
| 1.3 MOC  | 4        |
| 1.3.1 Doel   | 4        |
| 1.3.2 Samenstelling MOC  | 4        |
| 1.3.3 Frequentie   | 5        |
| 1.4 Kankerregistratie  | 5        |
| 1.4.1 Incidentiemeeting: via MOC   | 5        |
| 1.4.2 Opvolging: behandelplan  | 5        |
| 1.4.2.1 Indicatoren bij wet vastgelegd   | 5        |
| 1.4.2.2 Op te volgen kwaliteitsindicatoren en bijwerkingen vastgelegd door de pathologie werkgroep | 5        |
| 1.4.2.3 Verwijzingen   | 5        |
| 1.4.2.3.1 Externe verwijzingen:  | 5        |
| 1.4.2.3.1.1 Onderzoeken:   | 5        |
| 1.4.2.3.1.2 Behandeling:   | 5        |
| 1.4.2.3.2 Interne verwijzingen:  | 6        |
| 1.4.2.3.2.1 Onderzoeken:   | 6        |
| 1.4.2.3.2.2 Behandeling:   | 6        |
| 1.5 Medische en niet-medische omkadering   | 7        |
| 1.5.1 Lijst geneesheren medische urgenties neuro-oncologie   | 7        |
| 1.5.2 Structuur  | 7        |
| 1.5.2.1 Hospitalisatieafdelingen   | 7        |
| 1.5.2.2 Daghospitalisatieafdeling  | 8        |
| 1.5.2.3 Gemeenschappelijke raadpleging   | 8        |
| <b>2 Multidisciplinair handboek: Diagnose- en behandelingsprotocols</b>                            | <b>9</b> |
| 2.1 Algemene beschouwingen   | 9        |
| 2.2 WHO pilocytair astrocytoma   | 10       |
| 2.2.1 Standaard behandelingsopties bij diagnose:   | 11       |
| 2.2.2 Standaard behandelingsopties bij recidief:   | 11       |
| 2.3 WHO graad II (laaggradig) oligodendroglioma, oligoastrocytoma en astrocytoma:                  | 11       |
| 2.3.1 Standaard behandelingsopties bij diagnose:   | 11       |
| 2.3.2 Standaard behandelingsopties bij recidief:   | 12       |
| 2.4 WHO graad III anaplastische oligodendroglioma, oligoastrocytoma en astrocytoma.                | 12       |
| 2.4.1 Standaard behandelingsoptie bij diagnose:  | 12       |
| 2.4.1.1 Heelkunde gevolgd door gefractioneerde radiotherapie                                       | 12       |
| 2.4.1.2 PCV chemotherapie  | 13       |
| 2.4.2 Standaard opties bij recidief:   | 13       |
| 2.4.2.1 Heelkundige resectie (wanneer mogelijk) en adjuvante chemotherapie.                        | 13       |
| 2.4.2.2 Een tweede reeks radiotherapie/radiochirurgie  | 13       |
| 2.5 Glioblastoma multiforme  | 13       |
| 2.5.1 Standaard behandelingsopties bij diagnose:   | 13       |
| 2.5.2 Standaard behandelingsopties bij recidief:   | 13       |
| 2.5.3 Opmerking:   | 14       |
| 2.5.4 Vaccinatietherapie   | 14       |
| 2.6 Hersenstamglioma's   | 14       |
| 2.6.1 Standaard behandelingsoptie:   | 14       |
| 2.7 Ependymale tumoren   | 14       |

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>2.8</b>  | <b>Graad I en II ependymale tumoren</b>                   | <b>14</b> |
| 2.8.1       | Standaard behandelingsoptie bij diagnose:                 | 14        |
| 2.8.2       | Behandelingsopties bij recidief:                          | 15        |
| <b>2.9</b>  | <b>Anaplastische ependymoma</b>                           | <b>15</b> |
| 2.9.1       | Standaard behandelingsoptie                               | 15        |
| <b>2.10</b> | <b>Medulloblastoma</b>                                    | <b>15</b> |
| 2.10.1      | Standaard behandelingsopties:                             | 15        |
| <b>2.11</b> | <b>Gliomatosis cerebri</b>                                | <b>15</b> |
| 2.11.1      | Standaard behandelingsoptie bij diagnose:                 | 15        |
| <b>2.12</b> | <b>Meningeale tumoren</b>                                 | <b>15</b> |
| 2.12.1      | Graad I meningeoma  | 15        |
| 2.12.1.1    | Standaard behandelingsopties:                             | 15        |
| 2.12.2      | Graad II en III meningeoma en hemangiopericytoma          | 16        |
| 2.12.2.1    | Standaard behandelingsoptie:                              | 16        |
| <b>2.13</b> | <b>Pineale parenchym tumoren</b>                          | <b>16</b> |
| 2.13.1      | Standaard behandelingsopties:                             | 16        |
| <b>2.14</b> | <b>Tumoren van de sellaire streek: Craniopharyngioma.</b> | <b>16</b> |
| 2.14.1      | Standaard behandelingsoptie:                              | 16        |
| <b>2.15</b> | <b>Primair cerebraal lymfoom</b>                          | <b>16</b> |
| 2.15.1      | Therapeutische opties bij diagnose:                       | 16        |
| <b>2.16</b> | <b>Cerebrale metastasen</b>                               | <b>17</b> |
| KPS         |   | 17        |
| 2.16.1      | Therapeutische opties:                                    | 18        |
| 2.16.2      | Therapeutisch opties bij recidief:                        | 18        |
| <b>2.17</b> | <b>Meningitis carcinomatosa</b>                           | <b>18</b> |
| 2.17.1      | Prognostische factoren                                    | 18        |
| 2.17.2      | Behandeling   | 19        |
| <b>2.18</b> | <b>Zeldzame tumoren: chorioed plexus carcinoma, ...</b>   | <b>19</b> |

# 1 PATHOLOGIEWERKGROEP

## 1.1 Doel

Samen met geneesheren van de betrokken pathologie groep het zorgprogramma oncologie structureren, samenwerkingsafspraken maken, deze evalueren en bijsturen.

## 1.2 Samenstelling

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Gen med spec neurochirurgie      | Dr T. Van Havenbergh<br>Dr. D. Berghmans<br>Dr. K. De Smedt<br>Dr. Van Paesschen Raf |
| Gen med spec neurologie          | Dr. D. Van Melckebeke<br>Dr. F. Debruyne   |
| Oncologen                        | Dr. L. Dirix<br>Dr. J. Vandebroek  |
| Radiotherapeut                   | Dr. H. Verstraete<br>Dr. K. Erven  |
| Radiologie                       | Dr. W. Van Rompaey<br>Dr. B. De Foer   |
| Nucleaire geneeskunde            | Dr. F. Homans  |
| Anatomopathologie                | Dr. M. Del Carmen Tavares  |
| Verpleegkundige                  | Luc Hulselmans<br>Jan Mattheussen  |
| Coördinator pathologiewerkgroep: | Dr T. Van Havenbergh   |

## 1.3 MOC

### 1.3.1 DOEL

Het multidisciplinair bespreken van het meest optimale behandel- en verzorgingsplan conform de vooropgestelde richtlijnen opgenomen in het multidisciplinair oncologisch handboek

### 1.3.2 SAMENSTELLING MOC

Dr. H. Verstraete  
Dr. K. Erven  
Dr. F. Debruyne  
Dr. D. Berghmans  
Dr. C. De Smedt  
Dr. T. Van Havenbergh  
Dr. R. Van Paesschen  
Dr. J. Vandebroek  
Dr. W. Van Rompaey  
Dr. Salgado  
Dr. F. Homans

### 1.3.3 FREQUENTIE

MOC heeft plaats één maal per maand telkens op de eerste donderdag van de maand van 17u tot 18u in de aula SA.

## 1.4 Kankerregistratie

### 1.4.1 INCIDENTIEMEETING: VIA MOC

### 1.4.2 OPVOLGING: BEHANDELPLAN

#### 1.4.2.1 Indicatoren bij wet vastgelegd

- verwijzing gebruikte richtlijn
- verantwoording afwijking
- follow up-plan
- bijwerkingen
- ziekte vrije overleving
- overleving

#### 1.4.2.2 Op te volgen kwaliteitsindicatoren en bijwerkingen vastgelegd door de pathologie werkgroep

- Disease free survival
- Overall survival
- Complicaties na heelkunde
- Complicaties na radiotherapie
- Complicatie bij chemotherapie
- Dosis intensiteit chemo

#### 1.4.2.3 Verwijzingen

##### 1.4.2.3.1 Externe verwijzingen:

###### 1.4.2.3.1.1 Onderzoeken:

- A) **Onderzoeken:** Functionele MRI  
**Centrum:** UZ Leuven  
**Verantwoordelijke:** Prof. Sunaert
- B) **Onderzoeken:** Substractie Methionine-FDG PET  
**Centrum:** UZ Leuven  
**Verantwoordelijke:** Prof. Van Laere

###### 1.4.2.3.1.2 Behandeling:

- A) **Behandeling:** pediatische cerebrale tumoren  
**Centrum:** UZ Leuven  
**Verantwoordelijke:** Prof. B. Depreitere
- B) **Behandeling:** vaccinatietherapie GBM  
**Centrum:** UZ Leuven  
**Verantwoordelijke:** Prof.S. De Vleeschouwer

### **1.4.2.3.2 Interne verwijzingen:**

#### 1.4.2.3.2.1 Onderzoeken:

- A) Onderzoeken:** selectieve intracerebrale angiografie  
**Dienst:** medische beeldvorming  
**Verantwoordelijke:** Dr. O. D'Archambeau
  
- B) Onderzoeken:** stereotactische biopsie  
**Dienst:** neurochirurgie  
**Verantwoordelijke:** Dr. T. Van Havenbergh, Dr. D. Berghmans, Dr. K. De Smedt, Dr. Van Loo en Dr. R. Van Paesschen
  
- C) Onderzoeken:** APO  
**Dienst:** Labo Pathologische Anatomie  
**Verantwoordelijke:** Dr. Salgado
  
- D) Onderzoeken:** medische beeldvorming  
**Dienst:** medische beeldvorming  
**Verantwoordelijke:** Dr. Van Rompaey Walter
  
- E) Onderzoeken:** isotopen-scan  
**Dienst:** nucleaire geneeskunde  
**Verantwoordelijke:** Dr. Homans Philip
  
- F) Onderzoeken:** PET-scan  
**Dienst:** nucleaire geneeskunde  
**Verantwoordelijke:** Dr. Homans Philip

#### 1.4.2.3.2.2 Behandeling:

- A) Behandeling:** chemotherapie  
**Dienst:** Oncologie  
**Verantwoordelijke Dienst: Oncologie**  
**Verantwoordelijke:** Dr. K. Erven en Dr. H. Verstraete, Dr. T. Van Havenbergh, Dr. J. Vandebroek
  
- B) Behandeling:** concomitante radio-chemotherapie met Temozolomide  
**Dienst:** radiotherapie  
**Verantwoordelijke:** Dr. K. Erven en Dr. H. Verstraete
  
- C) Behandeling:** neurochirurgie – Gliolan microscopie  
**Dienst:** neurochirurgie  
**Verantwoordelijke:** Dr. Van Havenbergh, Dr. Berghmans, Dr. De Smedt, Dr. Van Loo en Dr. Van Paesschen
  
- D) Behandeling:** radiotherapie  
**Dienst:** radiotherapie  
**Verantwoordelijke:** Dr. Erven Katrien en Dr. H. Verstraete
  
- E) Behandeling:** radiochirurgie  
**Dienst:** radiotherapie-neurochirurgie  
**Verantwoordelijke:** Dr. K. Erven, Dr. Van Havenbergh en Dr. R. Van Paesschen

- F) Behandeling:** pijnkliniek  
**Dienst:** pijnkliniek  
**Verantwoordelijke:** Dr. Haspeslagh
- G) Behandeling:** psychologische steun  
**Verantwoordelijke:** team oncopsychologen
- H) Experimentele behandelingen / klinische studies**  
**Verantwoordelijke:** Dr. L. Dirix, Dr. H. Verstraete, Dr. K. Erven, Dr. T. Van Havenbergh

## 1.5 Medische en niet-medische omkadering

- Geneesheer- specialist oncoloog vertegenwoordiger van de dienst medische oncologie  
Dr. J. Vandebroek, Dr. L. Dirix
- Geneesheer radiotherapeut vertegenwoordiger van de dienst radiotherapie  
Dr. K. Erven
- Geneesheer-specialist vertegenwoordigers voor neurologie  
Dr. F. Debruyne
- Geneesheer specialist vertegenwoordigers voor neurochirurgie  
Dr. T. Van Havenbergh
- Psycho sociaal supportteam
  - **psychiater**  
Dr. A. Permanne
  - pijntherapie**  
Dr. Haspeslagh
- Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst Pathologische Anatomie  
Dr. G. Goovaerts
- Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst medische beeldvorming  
Dr. W. Van Rompaey
- Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst nucleaire geneeskunde  
Dr. F. Homans

### 1.5.1 LIJST GENEESHEREN MEDISCHE URGENTIES NEURO-ONCOLOGIE

Dr. K. Erven  
Dr. H. Verstraete  
Dr. W. Van Landegem  
Dr. R. Madou  
Dr. F. Debruyne  
Dr. B. Grubben  
Dr. A. Verstappen  
Dr. M. Vanden Bogaerde  
Dr. D. Berghmans  
Dr. C. De Smedt  
Dr. T. Van Havenbergh  
Dr. R. Van Paesschen  
Dr. Van Loo  
Dr. L. Dirix  
Dr. J. Vandebroek

### 1.5.2 STRUCTUUR

#### 1.5.2.1 Hospitalisatieafdelingen

- verpleegafdeling neuro-oncologie
- Activiteit

- verpleegafdeling 402
- verpleegafdeling 408
- D14
- **afdeling voor medische oncologie**
  - verpleegafdeling 411
- verpleegafdeling 401
- Neurologie
- Neurochirurgie
- Neurologie
- **Activiteit**
  - hematologie, medische oncologie en brachytherapie
  - medische oncologie

### 1.5.2.2 Daghospitalisatieafdeling

- **dagziekenhuis**
  - Oncologisch dagziekenhuis

### 1.5.2.3 Gemeenschappelijke raadpleging

Raadpleging neurochirurgie elke eerste donderdag van de maand.

Dr. K. Erven en Dr. T. Van Havenbergh

Raadpleging elke derde donderdag van de maand.

Dr. K. Erven en Dr. R. Van Paesschen



## 2 MULTIDISCIPLINAIR HANDBOEK: DIAGNOSE- EN BEHANDELINGSPROTOCOLS

Richtlijn voor gestandaardiseerde behandeling en follow-up van de Neuro-oncologische tumoren (primair en secundair)  
versie 1.1 oktober 2006

Consensus richtlijnen voor de behandeling van hersentumoren

### 2.1 Algemene beschouwingen

De therapeutische begeleiding van patiënten met een primaire hersentumor vereist een volgehouden multidisciplinaire benadering, met deelname van geneesheren met ervaring in de behandeling van deze pathologie. De disciplines die worden geïmpliceerd in de diagnose en behandeling van patiënten met primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel zijn: neurologie, neurochirurgie, radiotherapie, medische oncologie, nucleaire geneeskunde, pathologische anatomie en palliatieve zorgen.

Op het ogenblik van de diagnose van een hersentumor moet de standaard diagnostische beeldvorming bestaan uit een gadolinium-MR beeldvorming (T1 en T2-gewogen beelden met axiale, coronale en sagittale doorsneden). Bij patiënten met geïmplanteerde stimulatietoestellen (pacemakers, pijnpompen, e.d.) moet teruggevallen worden op CT met contrast. Functionele MRI-beeldvorming moet verkregen worden voor letsels in functioneel belangrijke zones. Methionine en FDG, PET zijn aangewezen bij vermoeden van progressie van laaggradige tumoren of bij differentieel diagnose tussen radionecrose en tumorprogressie.

Heelkundige verwijdering is aangeraden voor de meeste types van hersentumoren in de meeste locaties. Hun verwijdering zou zo compleet mogelijk moeten gebeuren, binnen de beperking van het behoud van de neurologische functie, dus een maximaal veilige resectie. Een uitzondering voor de rol van heelkunde ligt bij de diep gelokaliseerde tumoren zoals hersenstamglioma's, die gediagnostiseerd worden op klinische basis en behandeld worden zonder initiële heelkunde in een groot deel der gevallen. In de meeste gevallen nochtans is een diagnose door biopsie verkiesbaar. Stereotactische biopsie kan gebruikt worden voor letsels die moeilijk bereikbaar of reseceerbaar zijn, zoals diep gelokaliseerde tumoren of tumoren in belangrijke functionele gebieden.

Voor patiënten met hersentumoren omvatten de twee primaire doelstellingen van chirurgie:

- 1) het stellen van een histologische diagnose
  - 2) het herleiden van de intracraniale overdruk en de reductie van de tumorale massa door zoveel mogelijk tumor te verwijderen, op voorwaarde dat dit veilig mogelijk is met behoud van de neurologische functie.
- De totale eliminatie van primaire intraparenchymateuze tumoren door heelkunde alleen (= curatieve resectie) is uitzonderlijk zeldzaam in gevallen van WHO graad II-III-IV tumoren.

Een conclusieve pathologische diagnose moet verkregen worden in alle gevallen van primaire hersentumoren. Alle weefselbiopsieën (ruime weefselstukken of stereotactische stalen) zouden in aanmerking moeten komen voor een complete diagnostische uitwerking (neuropathologisch, immunohistochemisch en moleculair-genetische karakterisering). Bij voorkeur zouden deze onderzoeken ook een bijdrage moeten uitmaken van lopende klinische of niet-klinische wetenschappelijke studies. Het informed consent van de patiënt moet in principe worden verkregen. In sommige gevallen van hooggradige gliale tumoren worden stalen van de tumor ingevroren op  $-80^{\circ}$  voor eventuele

vaccinatietherapie UZ Leuven.

Routine postoperatieve beeldvorming na macroscopisch uitgebreide resectie moet bestaan uit MR-beeldvorming binnen de 48-72 uur na heekunde. Een onmiddellijke heringreep dient eventueel te worden overwogen indien er residuele tumor bereikbaar is voor heekunde.

Herhaalde postoperatieve beeldvorming dient te worden uitgevoerd tijdens de oppuntstelling voorafgaand aan het opstarten van adjuvante therapie.

Corticosteroiden (methylprednisolone, dexamethasone), mannitol en furosemide worden gebruikt om het peritumoraal oedeem te behandelen. Het gebruik van anti-convulsieve therapie is niet aangewezen bij patiënten die geen epilepsie hebben vertoond maar is wel obligaats voor patiënten met klinische uitingen van epilepsie. Bij chirurgie worden altijd anti-epileptica toegediend, zeer kortdurend (enkel tijdens opname) bij patiënten die voordien geen epilepsie-activiteit vertoond hebben en aangepast aan de situatie bij patiënten die wel epilepsie hebben vertoond.

De meest belangrijke prognostische factoren voor patiënten met primaire hersentumoren zijn de histologie, de graad van differentiatie en de functionele performantie status na herstel van heekunde. Patiënten met een slechte performantie status (WHO-PS > 2, KPS < 60) na maximale veilige resectie en optimale medische behandeling (corticosteroiden, anti-epileptica, e.d.) hebben een slechte prognose en zijn in het algemeen niet includeerbaar in prospectieve studie-protocols. Geen behandeling heeft aangetoond dat de overleving voor dergelijke patiënten kan worden verbeterd, in vergelijking met de beste ondersteunende behandeling. Beslissingen over het therapeutisch beleid dienen bij deze patiënten te worden genomen op een individuele basis door een multidisciplinair team met ervaring in het gebied van neuro-oncologie en na uitgebreide bespreking met de patiënt en zijn familieleden.

Behandelingen met vaststaande efficaciteit in de behandeling van primaire hersentumoren zijn chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Het belang van radiotherapie en chemotherapie varieert naargelang de histologie, de moleculaire biologie en ook de anatomische ligging van de hersentumor (zie volgende hoofdstukken).

Radiotherapie en chirurgie hebben een belangrijke rol in de behandeling van de patiënten met de meeste types van primaire hersentumoren en kan het genezingspercentage verbeteren of de progressie-vrije overleving verlengen. Radiotherapie kan ook nuttig zijn in de behandeling van recidief bij patiënten die initieel alleen met heekunde werden behandeld.

De combinatie van radiotherapie met dagelijkse Temozolomide chemotherapie, gevolgd door een 6-maanden lange adjuvante therapie met Temozolomide heeft een bewezen therapeutisch nut met betrekking tot de overleving van patiënten met glioblastoma multiforme in een fase III-studie, uitgevoerd door de EORTC en de NCIC.

Chemotherapie kan de overleving verlengen bij patiënten die een recidief of progressie vertonen na heekunde en radiotherapie. Een verlenging van de ziektevrije overleving werd voor chemotherapie gedocumenteerd in patiënten met medulloblastoma en germ celtumoren.

Patiënten waar de diagnose wordt gesteld van een primaire hersentumor dienen in de eerste plaats te worden beschouwd als kandidaten voor participatie in een klinische trial, uitgevoerd volgens de principes van Good Clinical Practice (GCP). Nieuwe therapieën onder klinische evaluatie voor patiënten met hersentumoren omvatten o.a. nieuwe vormen van radiatie-therapie, chemotherapie, dendritische celvaccinatie, tyrosine kinase receptor inhibitor, EGFR-inhibitoren, farnesyl transferase inhibitor, anti-angiogenese strategie, virus-gebaseerde genterapie en oncolytische virussen.

## 2.2 WHO pilocytair astrocytoma

Deze omvattende pilocytair astrocytomen, de pleiomorphe xantho-astrocytomen en de subependymale astrocytomen met reuscel histologie.

Deze astrocytaire tumoren worden geklasseerd als World Health Organization graad I tumoren en zijn dikwijls curabel.

### 2.2.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIES BIJ DIAGNOSE:

Heelkunde alleen indien de tumor volledig reseceerbaar is.

### 2.2.2 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIES BIJ RECIDIEF:

Bij recidief na heelkunde dient men de optie van heringreep te overwegen of radiotherapie.

Patiënten die reeds radiotherapie gehad hebben zijn mogelijk kandidaten voor Temozolomide chemotherapie.

## 2.3 WHO graad II (laaggradig) oligodendroglioma, oligoastrocytoma en astrocytoma:

De WHO graad II glioma's zijn minder dikwijls volledig curabel dan de WHO graad I glioma's. De prognose is uiterst variabel en varieert van minder dan 1 jaar tot meer dan 15 jaar. Vaststaande negatieve klinische prognostische factoren zijn: de leeftijd hoger dan 40 jaar bij diagnose, een zuiver astrocytaire histologie, een maximale diameter van de tumor van meer dan 6 cm, een tumor die over de middenlijn gaat en de aanwezigheid van neurologische uitvalsverschijnselen voor de heelkunde. Al deze factoren zijn geïdentificeerd als negatieve prognostische klinische factoren voor de overleving in volwassen patiënten met cerebrale LGG. In overeenstemming met deze klinische factoren kunnen de patiënten geklasseerd worden binnen een hoog-risico of laag-risicogroep met een significant verschillende prognose.

WHO graad II laaggradige glioma's kunnen geklasseerd worden volgens hun moleculair-genetische kenmerken. Glioma's met een chromosomaal verlies van 1p/19q hebben de beste prognose en zijn in sterke mate chemosensitief. Het verlies van 1p/19q is geassocieerd met een oligodendrogliale histologie, maar ook een significant percentage van WHO graad II oligo-astrocytomas vertonen ook deze deletie. Rekening houdend met de hoge mate van verschil tussen verschillende observatoren in de pathologische classificatie van deze glioma's wordt het aangeraden om bij alle WHO graad II glioma's een karakterisatie voor 1p/19q deletie uit te voeren.

Glioma met alleen verlies van 1p zijn ook dikwijls chemosensitief maar hebben globaal een minder goede prognose, terwijl glioma's zonder 1p of 19q deletie in de meeste gevallen chemoresistent zijn. Binnen deze laatste groep hebben glioma's met een p53 mutatie globaal een betere prognose dan deze zonder deze p53 mutatie.

### 2.3.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIES BIJ DIAGNOSE:

In de huidige periode bestaat er nog steeds aanzienlijke controverse betreffende de behandeling van patiënten met WHO graad II glioma's. Geen gerandomiseerde klinische trials hebben tot nu toe een betekenisvolle verbetering van de globale overleving van deze patiënten aangetoond. Hierbij aansluitend zouden deze patiënten dienen te worden beschouwd als kandidaten voor een behandelingsvorm binnen de context van een klinische trial.

Indien niet opgenomen in dergelijke trials zouden alle patiënten een maximaal veilige resectie dienen te ondergaan.

In het algemeen kunnen volgende richtlijnen opgesteld worden betreffende adjuvante therapie:

\* Asymptomatische patiënten (bijvoorbeeld met volledig gecontroleerde epilepsie) en met gunstige klinische prognostische factoren kunnen van nabij opgevolgd worden (GdMRI iedere 3-6 maanden). Behandeling kan worden uitgesteld tot op het ogenblik van progressie.

\* Standaardbehandelingsoptie voor patiënten met ongunstige klinische karakteristieke of progressieve ziekte te zijn:

1. Radiotherapie. Een cumulatieve dosis tussen 50-60 Gy wordt als optimaal beschouwd. Drie gerandomiseerde klinische trials hebben aangetoond dat er geen impact is van een vroege versus uitgestelde radiotherapie of van een lagere versus een hogere stralingsdosis (Karim, Maat et al. 1996; Karim, Afra et al. 2002; Shaw, Arusell et al. 2002). Bij tumoren met een relatief beperkt volume is er toch een trend om de radiotherapie niet uit te stellen tot het ogenblik van recidive. In Sint-Augustinus wordt bij dergelijke tumoren 54 Gy toegediend (30 x 1,8 Gy).
2. Chemotherapie: Zowel PCV als Temozolomide chemotherapie hebben een bewezen anti-tumoreffect in fase II studies. Patiënten met 1p deletie (of gecombineerde 1p/19q deletie) hebben het meeste klinisch nut van chemotherapie. PCV gaat gepaard met een betekenisvolle hogere toxiciteit in vergelijking met Temozolomide . (Pignattie, Van den Bent et al. 2002; Brada, Viviers et al. 2003; Buckner, Gesme et al. 2003; Hoang-Xuan, Capelle et al.2004.)

### 2.3.2 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIES BIJ RECIDIEF:

Therapeutische opties zullen afhangen van de reeds voordien toegediende behandeling. De mogelijkheden van hernieuwde heekundige resectie, een andere vorm van chemotherapie of radiotherapie dienen te worden overwogen.

Voor selecte patiënten met een klein tumorvolume bij recidief zou een tweede serie van focale radiotherapie kunnen overwogen worden, eventueel onder vorm van stereotactische radiochirurgie.

Hier stelt zich de problematiek van de terugbetaling van Temozolomide welke enkel is toegestaan voor een zich kwaadaardig gedragende graad II. Bij klinisch vermoeden van overgang naar een hogere maligniteitsgraad dient een aanvullende evaluatie te gebeuren, ter bevestiging hiervan. Mogelijke onderzoeken : methionine-PET, MR-spectroscopie, controle stereotactische biopsie.

## 2.4 WHO graad III anaplastische oligodendroglioma, oligoastrocytoma en astrocytoma.

Patiënten met een anaplastisch oligodendroglioma (World Health Organization graad III) hebben een lage genezingskans met standaard lokale behandeling.

WHO graad III anaplastisch glioma kan geklasseerd worden volgens moleculair genetische kenmerken. Fase II studies hebben aangetoond dat anaplastische oligodendrogliomas met een chromosomaal verlies van 1p/19q een betere prognose hebben en meer chemosensitief zijn (tot nu toe is er geen gerandomiseerde klinische trial voor deze tumorgroep gepubliceerd). Het verlies van 1p/19q gaat gepaard met oligodendrogliale histologie, maar mengvormen (WHO graad III oligoastrocytoma) kunnen deze deletie ook vertonen. Rekening houdend met het hoge verschil tussen de observatoren in de pathologische classificatie van deze glioma's, wordt aangeraden dat alle WHO graad III oligodendrogliomas en mengvormen gekarakteriseerd worden voor 1p/19q deletie.

Anaplastisch astrocytoma met een gemuteerde EGFR-gen (zogenaamde EGFRVIII) hebben een slechtere prognose, welke vergelijkbaar is aan de prognose van patiënten met een glioblastoma.

## 2.4.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIE BIJ DIAGNOSE:

### 2.4.1.1 Heelkunde gevolgd door gefractioneerde radiotherapie

( 2 Gy/fractie) met een cumulatieve dosis van 60 Gy.

### 2.4.1.2 PCV chemotherapie

kan overwogen worden van anaplastische oligodendroglioma, hoewel in twee fase III studies wel een significante verlenging van het progressievrije interval werd verkregen maar geen significante verlenging van de globale overleving.

## 2.4.2 STANDAARD OPTIES BIJ RECIDIEF:

### 2.4.2.1 Heelkundige resectie (wanneer mogelijk) en adjuvante chemotherapie.

Temozolomide heeft activiteit vertoond tegen recurrenente anaplastische oligodendrogliomas in fase II trials. Temozolomide heeft ook activiteit getoond tegen recurrent anaplastische oligoastrocytomas en astrocytoma in fase II trials en ging ook gepaard met een aantoonbare verbetering van de quality of life-status.

### 2.4.2.2 Een tweede reeks radiotherapie/radiochirurgie

in geselecteerde patiënten met kleine tumorvolumes op het ogenblik van de recidief (ref Heidelberg group).

## 2.5 Glioblastoma multiforme

Gedurende bijna 30 jaar was adjuvante radiotherapie de enige behandelingsmodaliteit waarvan een verbeterde overleving van de patiënten met GBM werd aangetoond (Walker, Green et al. 1980). De meer recente EORTC/NCIC studie met randomisatie van radiotherapie versus radiotherapie plus Temozolomide gevolgd door 6 maanden adjuvante Temozolomide toonde een statistisch significante toename in de gemiddelde overleving na 3 maanden in de combinatie-behandelde groep. De 2 jaar overleving was 26% in de combinatiegroep, vergeleken met slechts 8% in de groep met enkel radiotherapie. De behandeling is relatief veilig en wordt goed verdragen. Vergelijkbare resultaten werden aangetoond in andere studies (Athanasidou, Synodinou et al.2005; Stupp, Mason et al.2005)

Een gerandomiseerde dubbel-blind controle met 240 patiënten met hooggradig glioma toonde een overlevingsvoordeel voor patiënten waar BCNU-geïmpregneerde polymer intraoperatief werden aangebracht (Gliadel Wafels). De gemiddelde overleving was 13,9 maanden in de behandelde groep en 11,6 maanden in de placebo-behandelde groep.

### 2.5.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIES BIJ DIAGNOSE:

1. Patiënten met een WHO-performance status < 2 (KPS > 60%) na chirurgie: radiotherapie (60 Gy toegediend in fracties van 2 Gy op het tumorveld met 2 cm marge) met gelijktijdig Temozolomide (75 mg/m<sup>2</sup>/d) gevolgd door 6 cycli adjuvante Temozolomide (200mg/m<sup>2</sup>/d x 5 q 28 d)
2. Patiënten ouder dan 70 jaar: radiotherapie (40 Gy in 15 sessies van 2,67 Gy) in combinatie Temozolomide.
3. Best mogelijke ondersteunende therapie.

### 2.5.2 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIES BIJ RECIDIEF:

1. Patiënten die nog geen Temozolomide hebben gekregen tijdens radiotherapie of in de aansluitende adjuvante fase komen mogelijk in aanmerking voor palliatieve chemotherapie met Temozolomide (200 mg/m<sup>2</sup>/d x 5 q 28 d). Een verbetering van de quality of life werd vastgesteld bij patiënten met een tumorrespons. Een progressievrij interval na 6 maanden werd beschreven in ongeveer 25% van de patiënten in een aantal fase II studies.

2. Indien het tumorrecidief beperkt is in zijn afmetingen en toegankelijk voor heekunde met mogelijkheid van macroscopisch volledige verwijdering dient heroperatie te worden overwogen. Dergelijke selecte patiënten zijn mogelijk ook te beschouwen als kandidaten voor herbestraling met stereotactische radiotherapie of radiochirurgie. Nochtans zijn er tot nu toe nog geen studies die aantonen dat deze behandelingsopties werkelijk therapeutisch nut hebben op de quality of life of de overleving in patiënten met recurrenente GBM.

3. Er is tegenwoordig nog geen standaardbehandelingsoptie voor patiënten die een recidief vertonen na concomitante radiochemotherapie en adjuvante Temozolomide. In geval van een substantiële progressievrije overleving (meer dan 4 maand volgend op het stopzetten van de adjuvante behandeling met Temozolomide dient een herintroductie van Temozolomide te worden overwogen.

### 2.5.3 OPMERKING:

Temozolomide en de Gliadel BCNU-wafels zijn tegenwoordig nog niet terugbetaald voor een neo-adjuvante behandeling van glioblastoma of astrocytoma in België.

De verbeterde overleving voor radiotherapie/Temozolomide is waarschijnlijk te wijten aan de methylatie van de MGMT-genpromoter in de glioblastomacellen. Genetische testing voor MGMT-genpromotormethylatie is momenteel nog technisch niet beschikbaar in de dagelijkse kliniek maar zal wel verder worden onderzocht in lopende studies. Deze informatie zal in de toekomst mogelijk de basis vormen voor therapeutische beslissingen.

### 2.5.4 VACCINATIETHERAPIE

Vaccinatietherapie wordt in aanmerking genomen bij vooral jongere patiënten waarbij een goede tumorresectie kan worden bekomen. De vaccinatie maakt dan deel uit van de totaalbehandeling bestaande uit chirurgie, radiotherapie, concomitante chemotherapie en chemotherapie.

## 2.6 Hersenstamglioma's

Hersenstamglioma's bij volwassenen hebben een prognose in overeenstemming met hun histologie (wanneer stereotactische biopsies al kunnen worden uitgevoerd), met de ligging en de uitbreiding van de tumor. De gemiddelde overleving van patiënten in verschillende studie situeert zich tussen 44 – 74 weken.

### 2.6.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIE:

1. Radiotherapie 30 x 2 Gy.

## 2.7 Ependymale tumoren

Omwille van hun gekende tendens om te metastaseren doorheen het cerebro- spinaalvocht omvat de standaard oppuntstelling ook een diagnostische beeldvorming met Gadolinium-MRI van de hersenen en van de volledige spinale as. In de afwezigheid van radiologische evidentie van metastasen langsheen de spinale as is cytopathologisch onderzoek van het cerebro spinaalvocht niet noodzakelijk preoperatief.

## 2.8 Graad I en II ependymale tumoren

Ependymomas (WHO graad II) en ependymomas WHO graad I (subependymomas, myxopapillaire ependymomas) zijn dikwijls volledig geneesbaar.

### 2.8.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIE BIJ DIAGNOSE:

1. Heelkunde alleen indien de tumor volledig reseceerbaar is.
2. Heelkunde gevolgd door radiotherapie bij gekende of vermoeden residuele tumor.

### 2.8.2 BEHANDELINGSOPTIES BIJ RECIDIEF:

Bij recidief na chirurgie dienen patiënten in aanmerking te komen voor heringreep en/of radiotherapie indien deze nog niet voordien was gegeven. Patiënten die reeds radiotherapie hebben gekregen zijn mogelijk kandidaat voor chemotherapie. In de literatuur zijn nog geen vaststaande chemotherapieschema's beschreven voor volwassenen met ependymoma. De schema's voor kinderen baseren zich o.a. op Carboplatinum, Etoposide, Vincristine, cyclofosfamide en Methotrexate.

## 2.9 Anaplastische ependymoma

Anaplastisch ependymoma (WHO graad III) hebben een wisselvallige prognose afhankelijk van de ligging en de uitbreiding van de ziekte. Meestal, maar niet altijd hebben anaplastische ependymomas een slechtere prognose dan een meer laaggradige ependymale tumor.

### 2.9.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIE

1. Heelkunde met radiotherapie voor gelokaliseerde tumoren.
2. Patiënten met metastasen in het spinaal kanaal (bij diagnose of recidief) dienen te worden behandeld door craniospinale radiotherapie.

## 2.10 Medulloblastoma

Medulloblastoma komt hoofdzakelijk voor bij kinderen, maar kan ook soms voorkomen bij volwassenen. De andere embryonale tumoren zijn overwegend pediatrische neuro-oncologische problemen.

### 2.10.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIES:

Heelkunde met craniospinale radiatie voor laag-risicopatiënten.

Heelkunde met craniospinale radiotherapie plus chemotherapie voor patiënten met hoog-risico.

In de neuro-oncologische literatuur is geen vaststaand chemotherapieschema beschreven voor volwassen medulloblastoma.

## 2.11 Gliomatosis cerebri

### 2.11.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIE BIJ DIAGNOSE:

Neo-adjuvante chemotherapie is nuttig bij sommige patiënten met gliomatosis cerebri. Temozolomide wordt goed verdragen en lijkt een waardevol alternatief te zijn voor PCV, in het bijzondere bij patiënten met laaggradige, traag groeiende gliomatosis cerebri. (Sanson M. et al. (Anocef group) : initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. Neurology 2004 juli 27; 63 (2): 270-5)

## 2.12 Meningeale tumoren

### 2.12.1 GRAAD I MENINGEOMA

WHO graad I meningeoma zijn meestal curabel wanneer volledig neurochirurgisch reseceerbaar.

#### 2.12.1.1 Standaard behandelingsopties:

1. Heelkunde
2. Heelkunde gevolgd door radiotherapie/radiochirurgie in geselecteerde gevallen, bijvoorbeeld patiënten met gekende of vermoedelijke residuele ziekte of met recidief na voorafgaande chirurgie.
3. Radiotherapie/radiochirurgie voor patiënte met niet-reseceerbare tumoren.

### 2.12.2 GRAAD II EN III MENINGEOMA EN HEMANGIOPERICYTOMA

De prognose voor patiënten met WHO graad II meningeoma (atypisch, heldercellige en chordoïde meningeoma), WHO graad III (anaplastische/maligne, rhabdoïde en papillaire meningeoma) en hemangiopericytomas is slechter dan voor patiënten met laaggradige meningeomen, omwille van de grotere proliferatieve capaciteit en de kleinere kans op volledige resectie.

#### 2.12.2.1 Standaard behandelingsoptie:

Heelkunde gevolgd door radiotherapie.

## 2.13 Pineale parenchym tumoren

Pineocytoma (WHO graad II), pineoblastoma (WHO graad IV) en pineale parenchymateuse tumoren van intermediaire differentiatie zijn verschillende tumoren die ieder afzonderlijk consideratie vergen. Pineocytomas zijn traag groeiende tumoren met een wisselende prognose betreffende genezingsmogelijkheid. Pineoblastomen zijn sneller groeiende tumoren en hebben een slechte prognose. Pineale parenchymale tumoren van intermediaire differentiatie hebben een niet voorspelbaar groeipatroon en klinisch gedrag.

### 2.13.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIES:

1. Heelkunde plus radiotherapie voor pineocytoma.
2. Heelkunde plus radiotherapie en chemotherapie voor pineoblastoma.

## 2.14 Tumoren van de sellaire streek: Craniopharyngioma.

Craniopharyngioma (WHO graad I) is dikwijls curabel.

### 2.14.1 STANDAARD BEHANDELINGSOPTIE:

1. Heelkunde alleen indien de tumor volledig reseceerbaar is .
2. Massa-reducerende chirurgie plus radiotherapie indien de tumor niet reseceerbaar is.

## 2.15 Primair cerebraal lymfoom

Diagnose: non-Hodgkinlymfoom beperkt tot de craniospinale as en zonder evidentie van systemische lokalisaties bij immuun-competente patiënten. In 98% van de gevallen betreft het grootcellige B-cel non-Hodgkinlymfomen. De histologische sub-classificatie van de PCL heeft echter geen relatie tot de prognose. Leptomeningeale aantasting (ongeveer 40% der patiënten) dient te worden opgespoord door cytopathologisch onderzoek van het cerebro- spinaal vocht en/of MRI van de neuraxis.



### 2.15.1 THERAPEUTISCHE OPTIES BIJ DIAGNOSE:

1. De rol van heekunde is beperkt tot een stereotactische biopsie voor exacte histologische diagnose.
2. Hoge dosis Methotrexate chemotherapie in combinatie met radiotherapie. Gezien het risico op laattijdige neurologische toxiciteit dient de MTX-chemotherapie preferentieel te worden toegediend voorafgaand aan de pancraniële radiotherapie (20 x 2 Gy).
3. Therapie van PCL bij ouderlingen: men kan overwegen uitsluitend chemotherapie te geven met MTX (veel lager risico op neurotoxiciteit maar hoger risico op lokale recidieven) of enkel radiotherapie.

## 2.16 Cerebrale metastasen

Bij de evaluatie van de behandelingsmogelijkheden dient rekening te worden gehouden met de RPA-classificatie en met het onderscheid tussen solitaire of multiële hersenmetastasen.

### Hersenmetastasen : prognose RTOG-RPA (Recursive Partitioning Analysis)

| RPA CLASS | definitie   | % pat. | gemidd. overleving | Aantal metas | gemidd. overleving |
|-----------|---|--------|--------------------|--------------|--------------------|
| I         | KPS $\geq$ 70<br>$\leq$ 65 jaar<br>Actieve ziekte = 0 | 20     | 7,1                | Solitair     | 13,5               |
|           |   |        |                    | Meerdere     | 6,0                |
| II        | Alle andere situaties                                 | 65     | 4,2                | Solitair     | 8,1                |
|           |   |        |                    | Meerdere     | 4,1                |
| III       | KPS < 70  | 15     | 2,3                |              |                    |

*Lagerwaard et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 43, 795-803, 1999.*

### ALGORITME THERAPIE BIJ HERSENMETASTASEN

neuro-oncologische werkgroep A.Z. St. Augustinus

| SYSTEMISCHE ZIEKTE                   | KPS       | AANTAL METAS          | THERAPEUTISCHE OPTIE   |
|--------------------------------------|-----------|-----------------------|--|
| Uitgebreid en evolutief              | < 70      | 4 of meer             | PCRT of palliatieve corticotherapie  |
| Stabiel<br>Levensverwachting > 6 mnd | > of = 70 | > 3                   | - PCRT<br>- SRC als eerste behandeling als klein/slecht chirurgisch bereikbaar<br>- SRC als aantal residuele metas na PCRT < of= 3 |
|                                      |           | > 3<br>+ massa-effect | - Neurochirurgische decompressie overwegen.<br>- PCRT<br>- SRC als aantal residuele metas na PCRT of heekunde < of= 5              |

|  |                              |   |
|--|------------------------------|---|
|  | 2 of 3<br>diameter < 2<br>cm | - Neurochirurgische resectie (indien mogelijk).<br>- SRC.<br>- PCRT bij intracraniële progressie. |
|  | 1<br>diameter < 2<br>cm      | - Neurochirurgische resectie (indien mogelijk).<br>- SRC.<br>- PCRT bij intracraniële progressie. |

- Aantal metastasen is alleen correct in te schatten op basis van een MRI-onderzoek.
- SRC = Stereotactische Radio-Chirurgie.
- PCRT = Pan-Craniële Radio-Therapie.
- Tot op heden worden eenmalige fracties gebruikt voor SRC. In de toekomst wordt eventuele fractionatie overwogen, vooral bij niet-metastatische neuro-oncologische letsels (o.a. hypofysaire adenomen, vestibulaire schwannomen).

Een maximale therapeutische inspanning is aangewezen bij RPA-klasse I (KPS  $\geq$  70, leeftijd  $\leq$  65 jaar, geen actieve perifere ziekte), met zowel solitaire als multiële hersenmetastasen en ook RPA-klasse II met een solitaire metastase.

Bij RPA-klasse III (KPS <70) is globaal weinig therapeutische winst te verwachten.

### 2.16.1 THERAPEUTISCHE OPTIES:

1. Heelkunde: aangewezen bij bereikbare solitaire metastasen (soms bij 2 of 3 metastasen).
2. Stereotactische radiochirurgie: Superioriteit ten opzichte van neurochirurgie voor bereikbare metastasen is niet duidelijk bewezen, wanneer toegediend in combinatie met daarop volgende radiotherapie. Stereotactische radiochirurgie is aangewezen bij heelkundig niet-bereikbare solitaire of multiële metastasen.

Meest gebruikte stralingsdosis voor radiotherapie bij multiële hersenmetastasen: 11 x 3 Gy.

### 2.16.2 THERAPEUTISCH OPTIES BIJ RECIDIEF:

Overwogen van tweedelijns chemotherapie

## 2.17 Meningitis carcinomatosa

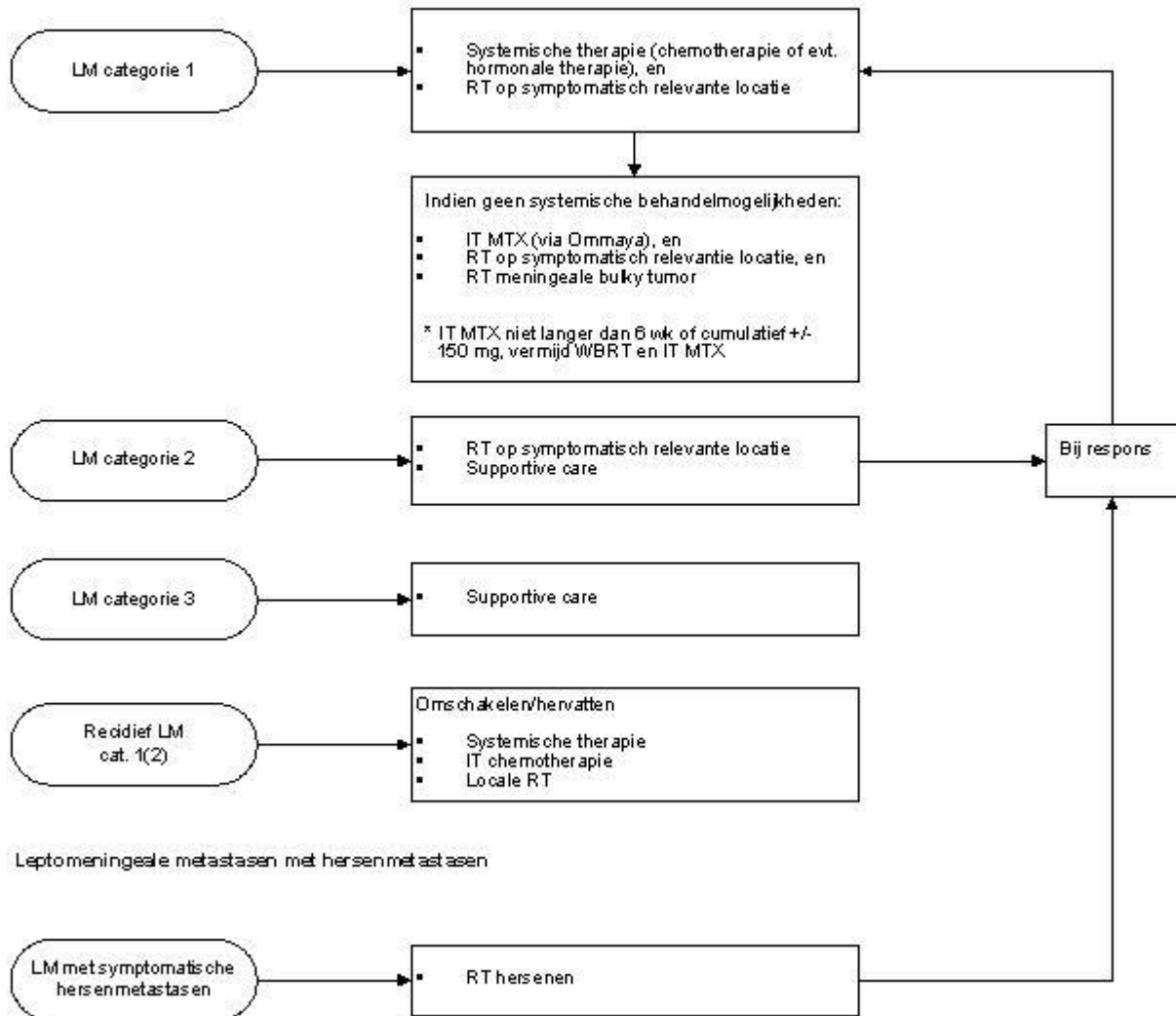
### 2.17.1 PROGNOTISCHE FACTOREN

De werkgroep adviseert op basis van de literatuur en klinische expertise de volgende indeling te hanteren voor de prognose van patiënten met leptomenigeale metastasen zonder hersenmetastasen.

| Categorie | Karakteristieken   | Prognose       |
|-----------|--|----------------|
| 1         | Karnofsky $\geq$ 70, geen ernstige encefalopathie of neurologische uitval, extra-CZS niet bedreigend, tumor niet resistent tegen chemotherapie of hormonale therapie | niet ongunstig |
| 2         | Overige  | ongunstig      |
| 3         | KI <70, extra-CZS progressieve niet-behandelbare ziekte  | zeer ongunstig |

## 2.17.2 BEHANDELING

### Leptomeningeale metastasen zonder hersenmetastasen



Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO), Nederland

## 2.18 Zeldzame tumoren: choroïed plexus carcinoma, ...

Gezien het zeldzame karakter van deze tumoren is geen vaste richtlijn op te stellen. Chirurgie zo mogelijk en bij recidief na chirurgie radiotherapie en/of heringreep.