

Behandeling van laaggradige gliomen.

Walter Taal
Erasmus MC /Daniel den Hoed
20 december 2007

Inleiding.

Gliomen zijn de meest voorkomende primaire hersentumoren en ontstaan uit het gliale weefsel van het centrale zenuwstelsel. Gliomen worden volgens de WHO geclassificeerd en vervolgens gegradeerd.¹ De classificatie geschied naar gelang het soort gliacel waaruit zij lijken te zijn ontstaan. De astrocytomen ontstaan uit cellen die gelijkenis vertonen met de astrocyten en de oligodendrogliomen ontstaan uit cellen die wegens hun ronde kern lijken op de oligodendrocyten. Anaplastische gliomen (WHO graad III) onderscheiden zich van laaggradige gliomen (WHO graad II) door hun hogere celdichtheid, aanwezigheid van mitosen, nucleair polymorfisme en atypie. Endotheel proliferatie en necrose zijn de kenmerken van het glioblastoma multiforme (WHO graad IV)

Patiënten met een laaggradig glioom presenteren zich over het algemeen genomen op jongere leeftijd (<50 jaar) en meer dan 50% heeft een aanval van epilepsie als eerste klinisch symptoom. Bij een volwassene met een eerste epileptisch insult zal dan ook altijd een MRI-hersenen vervaardigd moeten worden. Het karakteristieke beeld van een laaggradig glioom op de MRI is een laesie met een hoge signaalintensiteit op de T2 gewogen opnames en lage op de T1 gewogen opnames. Meestal is er geen aankleuring van de laesie na toediening van intraveneus contrast. De aanwezigheid van kalk in de laesie (zichtbaar op een CT-scan) kan wijzen op oligodendrogliale kenmerken.

Hoewel laaggradige gliomen een betere prognose hebben dan hooggradige gliomen, recidiveren laaggradige gliomen op termijn altijd en transformeren zij vaak naar een hogere maligniteitsgraad. De mediane overleving bij patiënten met een laaggradig glioom is 5-10 jaar. De prognose van oligodendrogliomen is beter dan die van astrocytomen en ook de conditie van de patiënt, de Mini Mental State Examination en de leeftijd zijn onafhankelijke prognostische factoren.^{2,3}

Behandeling.

“Wait and see”.

Bij een jongere patiënt (<45-50jaar) met alleen epilepsie die goed onder controle is met anti-epileptica en een niet-aankleurende laesie op de MRI-scan zonder massa-effect kan men kiezen voor een “wait-and-see” beleid. De patiënt moet echter blijvend worden vervolgd met herhaalde MRI-scans elke 6-12 maanden. Aangezien het bij 30% van de niet-aankleurende laesies toch om een hooggradig glioom blijkt te gaan,⁴ dient een eerste vervolgsan na 2-3 maanden plaats te vinden. Een behandeling moet direct worden ingezet bij: uitvalsverschijnselen (waaronder cognitieve functiestoornissen!), massawerking op de scan of een patiënt die ouder is dan 45-50 jaar. Weefselverificatie is dan de eerste stap.

Chirurgie.

Naast weefselverificatie geeft een operatie ook reductie van eventueel verhoogde intracraniale druk en vermindering van tumor load, waarmee een verbetering van klinische verschijnselen en de overleving wordt beoogd. Het is echter een controversieel punt of een uitgebreide resectie bijdraagt aan de overleving.⁵ In het algemeen wordt aanbevolen dat een resectie zo uitgebreid

mogelijk moet zijn, maar niet ten koste mag gaan van de neurologische functies. Indien geen zinnvolle resectie mogelijk is kan men volstaan met alleen een biopsie.

Radiotherapie.

Radiotherapie direct postoperatief vaak wordt toegepast bij patiënten met een laaggradig glioom, alhoewel de waarde ervan niet duidelijk is aangetoond. Retrospectieve studies naar het effect van radiotherapie bij het laaggradig glioom laten tegenstrijdige resultaten zien. De enige prospectieve, gerandomiseerde trial waarbij postoperatieve radiotherapie werd vergeleken met radiotherapie ten tijde van progressie liet geen verschil zien in overleving, maar wel in tijd tot progressie.⁶ De uitkomst van deze studie suggereert dat radiotherapie effectief is bij het laaggradig glioom, maar dat het tijdstip van de radiotherapie niet uitmaakt ten aanzien van de overleving. Helaas is in deze studie de kwaliteit van leven niet meegenomen. Vroege radiotherapie lijkt echter wel geïndiceerd bij oudere patiënten en/of progressieve neurologische uitvalsverschijnselen. Gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat een dosis van 45-54 Gy radiotherapie op het oorspronkelijk tumor gebied, met een marge van 1-2 cm voldoende is.⁷

Up-front en Adjuvante chemotherapie.

Veel gebruikte chemotherapieschema's bij gliomen zijn PCV (procarbazine, CCNU (lomustine) en vincristine) en temozolomide. Beide hebben als voornaamste bijwerkingen myelosuppressie en misselijkheid/braken. Doordat temozolomide wat beter wordt verdragen dan PCV heeft dit middel snel aan populariteit gewonnen. Met adjuvante chemotherapie wordt chemotherapie bij nieuw gediagnosticeerde tumoren bedoeld, als toevoeging aan de radiotherapie. Er zijn weinig gegevens over adjuvante of up-front chemotherapie bij laaggradige gliomen. Toch is er een toenemende neiging om laaggradige gliomen met up-front chemotherapie te behandelen. Voor een subgroep van de laaggradige gliomen lijkt dit een zinvol alternatief voor radiotherapie. Bijvoorbeeld voor grote tumoren, waarbij een groot bestralingsveld noodzakelijk is of bij oligodendrogliomen die aanzienlijk gevoeliger zijn voor chemotherapie dan astrocytaire tumoren.⁸ Momenteel loopt er een EORTC studie, waarin temozolomide chemotherapie wordt vergeleken met radiotherapie bij laaggradige gliomen.

Behandeling van het recidief.

Bij een recidief hangen de behandelingsmogelijkheden af van veel factoren, waaronder de histologie van de tumor, toestand van de patiënt, de lokalisatie van het recidief, de eerder gegeven behandeling en de tijd tussen de eerste behandeling en het optreden van het recidief. Aangezien de meeste laaggradige gliomen ten tijde van het optreden van een recidief hooggradig zijn geworden, is in deze situatie het onderscheid tussen laaggradig en hooggradig doorgaans niet meer aan de orde.

Referenties

1. Kros JM. [Classification and grading of glial tumors] Indeling en gradering van gliale tumoren. Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140(6):292-297.
2. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR et al. Importance of baseline mini-mental state examination as a prognostic factor for patients with low-grade glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(1):117-125.
3. Pignatti F, van den BM, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. J Clin Oncol 2002; 20(8):2076-2084.

4. Barker FG, Chang SM, Huhn SL et al. Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer* 1997; 80(5):936-941.
5. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001; 95(5):735-745.
6. van den Bent MJ, Afra D, de WO et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; 366(9490):985-990.
7. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(3):549-556.
8. van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology* 1998; 51(4):1140-1145.