

## **De behandeling van Gliomen.**

*M.J. van den Bent*

Inleiding: type gliale hersentumoren

Prognose

Behandeling.

Algemeen

Chirurgie

Radiotherapie

Laaggradige gliomen

Hooggradige gliomen

Chemotherapie

Adjuvante chemotherapie

Laaggradige gliomen

Hooggradige gliomen

Gecombineerde chemo/radiotherapie: voor welke tumoren?

Welke patiënten hebben baat bij gecombineerde chemoradiotherapie?

Oligodendrogliale tumoren

Adjuvante chemotherapie bij oligodendrogliale tumoren

Recidief gliale tumoren

Re-resectie

Re-irradiatie.

Chemotherapie bij recidief gliale tumoren.

### **Inleiding: type gliale hersentumoren**

Gliale hersentumoren kunnen worden onderverdeeld naar tumor type en tumor graad (zie tabel 1).

Gliale hersentumoren worden onderscheiden in astrocytaire tumoren, oligodendrogliale tumoren, de zogenaamde mengvormen (oligoastrocytomen; met zowel oligodendrogliale als astrocytaire kenmerken) en ependymomen. De astrocytaire tumoren vormen het leeuwendeel (ongv. 80%) van deze tumoren bij volwassenen, oligodendrogliale tumoren zo'n 5-20%. Ependymomen zijn minder frequent. Hooggradige gliomen onderscheiden zich van laaggradige gliomen door de aanwezigheid van anaplastische kenmerken als hoge celdichtheid, mitosen, kernpleiomorfie, endotheel proliferatie en necrose. Necrose en endotheel proliferatie zijn het kenmerk van gliomen van de hoogste maligniteitsgraad, het glioblastoma multiforme (GBM).

Oligodendrogliomen worden onderscheiden in graad II (laaggradig) oligodendrogliomen en graad III (anaplastische) oligodendrogliomen. Naast de circumscribeerde astrocytomen (WHO graad I), worden de diffuse astrocytomen onderverdeeld in 3 graden: (laaggradige) astrocytomen (= graad II), anaplastische astrocytomen (graad III) en het glioblastoma multiforme (graad IV).

De soms gebruikte benaming 'goedaardig' voor laaggradige diffuse gliomen is ongelukkig. Deze tumoren zijn doorgaans niet curatief te behandelen en recidiveren of transformeren op termijn naar een hogere maligniteitsgraad: vrijwel alle patiënten overlijden uiteindelijk aan deze aandoening. Graad 1 astrocytomen komen voor, bijv. het pilocytair astrocytoom. Dit is hoofdzakelijk een tumor van de kinderleeftijd, waarbij een complete resectie inderdaad curatief kan zijn. Indien middels operatie deze tumor totaal te verwijderen is kan dus inderdaad van een benigne tumor worden gesproken. Dit geldt feitelijk nooit voor de diffuse gliomen.

Tabel 1. De World Health Organization (WHO) classificatie van gliomen.

	<i>WHO graad 1</i>	<i>WHO graad 2</i>	<i>WHO graad 3</i>	<i>WHO graad 4</i>
Astrocytomen	pilocytair	laaggradig	anaplastisch	glioblastoom
Oligodendrogliomen		laaggradig	anaplastisch	
Oligo-astrocytomen				

### **Prognose**

De prognose van patiënten met gliale tumoren wordt in belangrijke mate bepaald door de gradering. Laaggradige tumoren hebben een betere prognose (mediane overleving 5-10 jaar) dan hooggradige tumoren, en anaplastische astrocytomen (mediane overleving 2-4 jaar) een betere prognose dan glioblastomen (mediane overleving 9-12 maanden). Daarnaast is de prognose van tumoren met oligodendrogliale karakteristieken beter dan de prognose van puur astrocytaire tumoren.<sup>1,2</sup>

Voor alle gliale tumoren geldt dat naast de histologie de leeftijd en de conditie van de patiënt (doorgaans gemeten met specifieke oncologische performance schalen zoals de Karnofski-index of de ECOG performance score) onafhankelijke prognostische factoren zijn. Zo bleken patiënten met een GBM onder de 50 jaar en in goede klinische conditie een mediane overleving van 17 maanden te hebben, tegen 4.6 maanden voor GBM-patiënten boven de 50 jaar met cognitieve stoornissen en in een matige klinische conditie.<sup>3</sup> Ook de Mini Mental State Examination blijkt een onafhankelijke prognostische variabele voor de overleving, zowel voor laaggradige als voor hooggradige gliomen.<sup>4</sup>

Tabel 2 geeft een overzicht van de overleving zoals gerapporteerd in enkele studies bij laaggradige gliomen, tabel 3 geeft een overzicht van de totale overleving, 12- en 24-maandsoverleving uit gerandomiseerde studies bij patiënten met een hooggradig glioom.

**Tabel 2.** overleving en progressie vrije overleving zoals gerapporteerd in drie studies naar de rol van radiotherapie (RT) bij laaggradige gliomen.

studie/dosis radiotherapie	N	Progressie-vrije overleving na 5 jaar	Totale overleving na 5 jaar	mediane overleving
EORTC 22844 <sup>15</sup> 45 Gy 59.4 Gy	343	47% 50%		Niet bereikt na mediane follow up van 6.1 jaar
RTOG <sup>16</sup> 50.4 Gy 64.8 gy	203		72% 65%	Niet bereikt na mediane follow up van 6.4 jaar
EORTC 22845 <sup>40</sup> Vroegtijdig RT 54 Gy Laattijdige RT	290	44% 37%*	63% 66%	Niet bereikt na mediane follow up van 5 jaar

\*p = 0.02

**Tabel 3.** Mediane, 1- en 2 jaars-overleving na uiteenlopende postoperatieve adjuvante behandelingen bij hooggradige gliomen (anaplastisch astrocytoom, glioblastoma multiforme en soms ook hooggradige oligodendrogliale tumoren)

Referentie	Behandeling	Mediane overleving	1-jaars overleving	2-jaars overleving
Walker 1978 <sup>18</sup>	Supportive care	3 mo	3%	0
	BCNU	4 mo	12%	0
	RT	8 mo	24%	1%
	RT + BCNU	7,5 mo	32%	5%
Bleehen 1991 <sup>41</sup>	RT: 20 x 2.25 Gy	9 mo	29%	8%
	RT: 30 x 2 Gy	12 mo	39%	12%
Glioma Meta-analysis Trialists Group <sup>42</sup>	RT		40%	15%
	RT + CTX		46%	20%
Souhami 2002 <sup>43</sup>	RT + BCNU	14.1 mo		22%
	RT + BCNU + SRS	13.7 mo		16%
Westphal 2003 <sup>44</sup>	RT	11.6 mo	49.6%	
	RT + BCNU wafer	13.9 mo	59.2%	
Stupp et al <sup>24</sup>	RT	12		10%
	RT + temozolomide	15		26%

RT: radiotherapie; CTX: chemotherapie; SRS: stereotactische radiochirurgie; BCNU: carmustine; mo: maanden

## **Behandeling.**

### **Algemeen**

Tot recent bestond de gebruikelijke behandeling van hooggradige gliale tumoren uit operatie gevolgd door radiotherapie. Een recente ontwikkeling is het bekend worden van de resultaten van een internationale studie waarin de rol van temozolomide chemotherapie bij nieuw gediagnosticeerde glioblastomen is onderzocht. Deze laat een duidelijke verbetering van de twee jaars overleving zien indien radiotherapie wordt aangevuld met temozolomide chemotherapie.

Voor het opstellen van een beleid bij patiënten met een voor een gliale tumor verdachte afwijking in cerebro is weefselverificatie essentieel. Bij 30% van de niet –aankleurende tumoren blijkt het toch om een hooggradig glioom te gaan.<sup>5</sup> Retrospectieve studies waarin de uitkomst van op preoperatieve CT-scans gebaseerde waarschijnlijkheidsdiagnosen zijn vergeleken met de uitkomst van histologisch onderzoek laat bij 10-20% van de patiënten onverwachte bevindingen zien, die van invloed zijn op het te voeren beleid (oa niet maligne aandoeningen!).<sup>6,7</sup>

Indien een MRI scan een voor een glioom verdachte afwijking laat zien wordt vaak op grond van aanwezigheid van MRI kenmerken als aankleuring gedifferentieerd tussen een laaggradig en hooggradig glioom. Indien bij een jongere patiënt met alleen epilepsie de MRI scan een niet-aankleurende laesie laat zien zonder massa-effect wordt in veel centra gekozen voor een wait-and-see beleid. Bij verdenking op een hooggradig glioom (in de praktijk: een aankleurende laesie op de MRI scan) of bij aanwezigheid van massa-effect van de laesie dient direct behandeling te worden ingezet.

Bij een jonge patiënt waarbij is gekozen voor een wait-and-see beleid kan worden afgezien van histologische verificatie, maar de patiënt moet blijvend vervolgd worden. Bovendien dient een eerste vervolgscaan na 2-3 maanden plaats te vinden om een hooggradig glioom uit te sluiten. Bij aanwezigheid van een niet-aankleurende laesie en uitvalsverschijnselen als krachtsverlies of cognitieve functiestoornissen of bij een patiënt boven de 45-50 jaar is een wait-and-see beleid onjuist en moet behandeling direct worden geïnitieerd.

## **Chirurgie**

Het doel van operatieve verwijdering van gliale tumoren zijn het verkrijgen van weefselverificatie, reductie van eventueel verhoogde intracraniale druk, en vermindering van tumor load. Voor het eerste doel kan worden volstaan met een biopsie. Over het algemeen geldt een biopsie als relatief veilig, met rond de 4% ernstige morbiditeit en 1% mortaliteit.<sup>8,9</sup> Anderzijds blijken de morbiditeit en mortaliteit van een neurochirurgische ingreep met name af te hangen van de lokalisatie van de tumor en van patiënt gebonden factoren, en niet zozeer van het type ingreep (resectie versus biopsie).<sup>10</sup> Met de reductie van een verhoogde intracraniale druk en met tumor load reductie wordt een verbetering van klinische verschijnselen en de overleving beoogd. Of een uitgebreide resectie bijdraagt aan de overleving is echter een controversieel punt.<sup>11-14</sup> In het algemeen wordt aanbevolen om zoveel mogelijk tumor weefsel te verwijderen als veilig mogelijk is, en alleen een biopsie uit te voeren indien geen zinvolle resectie uit te voeren is.

## **Radiotherapie**

### *Laaggradige gliomen*

Twee gerandomiseerde studies bij laaggradige gliomen konden geen verschil aantonen tussen hoge dosis radiotherapie en een lagere dosis (45-54 Gy versus 59-64 Gy).<sup>15,16</sup> In beide studies waren er aanwijzingen dat de lagere dosis door patiënten beter verdragen werd. Een studie waarbij vroegtijdige radiotherapie werd vergeleken met radiotherapie ten tijde van progressie liet geen verschil zien in overall survival maar wel in tijd tot progressie: de mediane vijf-jaars progressievrije overleving nam toe van 3.4 jaar naar 5.3 jaar.<sup>17</sup> Daarmee wordt radiotherapie als standaard behandeling gezien bij laaggradige tumoren die behandeling behoeven.

### *Hooggradige gliomen*

In verschillende gerandomiseerde studies naar hooggradige gliomen is de waarde van postoperatieve radiotherapie tot een dosis van 45-60 Gy in fracties van 1.8-2.0 Gy aangetoond.<sup>18-20</sup> Daarbij kan worden volstaan met involved fields radiotherapie, waarbij het tumorgebied met een zone daarom heen wordt bestraald. Ook met deze bestraling blijkt dat het overgrote deel van de recidieven optreedt binnen het bestraalde gebied.<sup>21,22</sup> Het veel gebruikte fractioneringschema bestralingsschema van 60-64 Gy in fracties van 1.8-2.0 Gy impliceert dat een patiënt 30-35 werkdagen behandeld moet worden. Gerandomiseerd onderzoek heeft laten zien dat voor patiënten boven de 60 jaar (met een slechtere prognose) behandeling met 40 Gy in 15 fracties gelijke resultaten oplevert als behandeling met 60 Gy in fracties van 2 Gy.<sup>23</sup> Het voordeel van een dergelijk schema ligt met name in de veel kortere duur van de behandeling, wat voor patiënten met een mindere prognose uiteraard erg belangrijk is.

## **Chemotherapie**

### *Adjuvante chemotherapie*

Met adjuvante chemotherapie wordt chemotherapie bij nieuw gediagnosticeerde tumoren bedoeld, als toevoeging aan de radiotherapie. Het zogenaamde PCV schema (dat bestaat uit procarbazine, CCNU (lomustine) en vincristine) en het recent voor recidief gliomen geregistreerde temozolomide zijn in Nederland veel gebruikte chemotherapieschema's bij gliomen. Zowel PCV als temozolomide worden poliklinisch toegediend, beide hebben als voornaamste bijwerkingen myelosuppressie en misselijkheid/braken. Doordat temozolomide oraal kan worden toegediend en wat beter wordt verdragen dan het PCV schema heeft dit middel snel aan populariteit gewonnen.

In Amerikaanse studies is vaak BCNU (carmustine) gebruikt. Dit laatste middel wordt overwegend intraveneus toegediend maar er is ook een intratumorale toedieningsvorm beschikbaar (de zg Gliadel wafer). Dit wordt in de vorm van slow-release wafers na de ingreep in het tumorbed achtergelaten. In Nederland wordt dit weinig gebruikt.

### *Laaggradige gliomen*

Er zijn weinig gegevens over adjuvante of up-front chemotherapie bij laaggradige gliomen.

Met de komst van temozolomide is er een toenemende neiging om laaggradige gliomen met up-front chemotherapie te behandelen, vooral grote tumoren en oligodendrogliomen. Voor in ieder geval een subgroep van deze tumoren lijkt dit een zinvol alternatief voor radiotherapie. De European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) is gestart met een studie waarin temozolomide chemotherapie wordt vergeleken met radiotherapie bij laaggradige gliomen.

### *Hooggradige gliomen*

In een grote vergelijkende studie naar het resultaat van gecombineerde en adjuvante chemotherapie met temozolomide bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd glioblastoma multiforme blijkt dit een belangrijke verbetering van de behandeling op te leveren.<sup>24</sup> Met deze gecombineerde behandeling blijkt de 24 maands-overleving te stijgen van 10% naar 26% (Hazard Ratio: 0.63; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0.52, 0.75). Ook de mediane overleving stijgt, van 1 jaar naar 15 maanden. Heel belangrijk is, dat deze chemotherapeutische behandeling in het algemeen goed verdragen blijkt te worden.

In totaal werden door 85 centra (waaronder 5 Nederlandse centra) 573 patiënten in deze fase III EORTC studie geïncludeerd. Voor deze studie kwamen patiënten in aanmerking met een histologisch bewezen glioblastoma multiforme, in een relatief goede conditie en in de leeftijd van 18 tot 70 jaar. De controle arm in deze fase III studie werd met alleen radiotherapie (60 Gray in 30 fracties van 2 Gray) behandeld. De experimentele arm kreeg daarnaast temozolomide chemotherapie, allereerst dagelijks 75 mg/m<sup>2</sup> temozolomide gedurende de periode van radiotherapeutische behandeling. Daarna werd de chemotherapie vervolgd met 6 adjuvante kuren temozolomide, toegediend in een dosering van 150-200 mg/m<sup>2</sup> dagelijks op dag 1-5 van elke vier weken. Vijfzeventig procent van de patiënten ontving de gelijktijdige temozolomide behandeling zonder enige onderbreking, en 89% kreeg tussen de 90% en 110% van de beoogde temozolomide dosisintensiteit. Gedurende de adjuvante behandeling was bij slechts 6% van de adjuvante cycli een dosisreductie noodzakelijk, en bij nog eens 18% van de cycli was er enige vorm van dosis vertraging (en doorgaans om niet medische redenen). Hematologische toxiciteit was de voornaamste uiting oorzaak van toxiciteit. Zeventien procent van de patiënten maakte een graad 3 of 4 (volgens de Common Toxicity Criteria) hematologische toxiciteit door, welke doorgaans reversibel was. 87% maakte de gelijktijdige chemotherapie af, 40% kreeg 5 of 6 adjuvante cycli. Progressie van de tumor was de belangrijkste oorzaak voor het vroegtijdig beëindigen van de adjuvante behandeling

### *Gecombineerde chemo/radiotherapie: voor welke tumoren?*

Sinds het bekend worden van de resultaten van deze studie is gecombineerde radiochemotherapie standaard geworden bij de behandeling van het glioblastoma multiforme.

Dat is gezien de nu voorliggende resultaten goed te verdedigen bij relatief jonge patiënten en in goede klinische conditie. Maar, moeten nu alle patiënten met een nieuw gediagnosticeerd hooggradig glioom (anaplastische astrocytomen, oligoastrocytomen, oligodendrogliomen) met dit nieuwe regime behandeld worden? Allereerst moet worden vastgesteld dat deze studie alleen betrekking heeft op patiënten met een glioblastoma multiforme. De vraag is of de resultaten ook kunnen worden doorgetrokken naar andere hooggradige tumoren, zoals het anaplastische astrocytoom, het anaplastisch oligoastrocytoom en het anaplastisch oligodendroglioom. Dat lijkt logisch, maar is niet aangetoond.

Nu is het in Nederland gebruik om patiënten met een slechte prognose (oudere patiënten, patiënten in een slechte conditie waarbij de geschatte overleving minder dan 9 maanden is) met een kort schema radiotherapie te behandelen. Recent onderzoek heeft laten zien dat dit voor deze patiëntengroep een gelijkwaardig resultaat oplevert.<sup>23</sup> De vraag is of patiënten met een slechte prognose evenzeer profiteren van een intensievere en langere behandeling met chemoradiotherapie, in veel centra wordt in deze situatie gekozen voor alleen een korte serie radiotherapie.

### *Welke patiënten hebben baat bij gecombineerde chemoradiotherapie?*

Er zijn aanwijzingen dat methylering van een gen dat betrokken is bij de resistentie van cellen tegen alkylerende en methylerende cytostatica patiënten identificeert die baat hebben bij gecombineerde chemoradiotherapie met temozolomide. Dat moet echter nog bevestigd worden in onafhankelijk onderzoek.

Als onderdeel van de studie is onderzocht of er moleculaire karakteristieken zijn die patiënten identificeren die baat hebben (of juist geen baat hebben) bij de gecombineerde behandeling. Alkyltransferase is een kerneiwit dat methyl- en alkylgroepen van DNA verwijdert, en dus effecten van alkylerende en methylerende chemotherapie (zoals temozolomide

en de nitrosourea's als CCNU en BCNU) tegen gaat. In dat proces wordt het eiwit geïnactiveerd, dat betekent dat de totale hoeveelheid alkyltransferase dat in de celkern voorradig is bepalend is voor de mate van weerstand tegen alkylerende cytostatica. Cellen kunnen delen van het DNA inactiveren door stukken DNA te methyleren, waardoor dat gedeelte van het DNA niet langer afgelezen kan worden. Het gen dat codeert voor alkyltransferase, *MGMT*, blijkt nogal eens gemethyleerd te zijn in tumorcellen. Dit is zelfs in 50% van de patiënten met een GBM het geval. Die patiënten zullen geen alkyltransferase tot expressie kunnen brengen en dus gevoeliger zijn voor methylerende chemotherapie. Inderdaad kon overlevingswinst met name in de groep patiënten met methylering van het *MGMT* gen worden aangetoond, in deze groep was de 2-jaarsoverleving zelfs 44% na gecombineerde chemoradiotherapie. In de groep zonder methylering van het *MGMT* gen was er nauwelijks survival winst. Deze essay is nog niet beschikbaar voor de dagelijkse praktijk, en bevestiging van de resultaten is noodzakelijk.

### *Oligodendrogliale tumoren*

Het belang van het onderscheid tussen astrocytaire en oligodendrogliale tumoren bleek dat oligodendrogliale tumoren aanzienlijk gevoeliger zijn voor chemotherapie dan astrocytaire tumoren.<sup>25</sup> Ongeveer 60-70% van alle tumoren met oligodendrogliale karakteristieken reageert gunstig op PCV chemotherapie. Temozolomide lijkt een vergelijkbare effectiviteit te hebben.<sup>26</sup> Het blijkt dat een zeer specifiek deel van de oligodendrogliale tumoren gunstig reageert, namelijk die tumoren waarbij de korte arm van chromosoom 1 en de lange arm van chromosoom 19 verloren zijn gegaan (zg gecombineerd verlies van 1p/19q).<sup>27,28</sup> Vrijwel 100% van deze tumoren reageert op chemotherapie, in tegenstelling tot ongeveer 25% van de oligodendrogliale tumoren zonder deze afwijkingen. Daarnaast blijkt de overleving van patiënten met deze tumoren veel langer te zijn dan van vergelijkbare astrocytaire tumoren: mediaan meer dan 6-7 jaar, tegen 2-3 jaar voor astrocytaire tumoren.

Helaas is de histologische diagnostiek van gliale tumoren niet eenvoudig, deels door het ontbreken van specifieke markers en deels door het voorkomen van mengvormen, de zogenaamde oligoastrocytomen. Waarschijnlijk zal door de toepassing van genetische karakterisering in de routine diagnostiek hierin verbetering komen. In ieder geval moet bij het optreden van een recidief oligodendroglioom na radiotherapie chemotherapie overwogen moet worden. Deze patiënten dienen daarom zorgvuldig gecontroleerd te worden, ook als het langere tijd goed met hen gaat (wat bij oligodendrogliomen niet ongebruikelijk is).

### *Adjuvante chemotherapie bij oligodendrogliale tumoren*

Twee studies naar adjuvante PCV chemotherapie bij anaplastische oligodendrogliomen en oligoastrocytomen lieten geen verbetering zien van de overall survival t.o.v. alleen met radiotherapie behandelde patiënten maar wel van de progressievrije overleving.<sup>29</sup> Het leeuwendeel van de patiënten die in deze studies geen adjuvante PCV-chemotherapie kregen, kregen dit alsnog ten tijde van het recidief. De studie vergelijkt dus eigenlijk vroege PCV chemotherapie tegen late PCV chemotherapie, en de conclusie van de studie lijkt te zijn dat het tijdstip waarop chemotherapie wordt gegeven minder belangrijk is, als het maar gegeven wordt.

Dat is een opmerkelijke, want nu laat een chemotherapie studie naar het glioblastoma multiforme die over het algemeen niet als chemotherapie gevoelig wordt beschouwd wel een overlevingswinst zien van vroege chemotherapie, en soortgelijke studies naar de chemotherapie-gevoelige oligodendrogliale tumoren niet! Het grote verschil tussen deze studies is het feit dat in de glioblastoom studie chemotherapie tegelijkertijd met radiotherapie werd gegeven, en niet voor of na afloop van de radiotherapie. Mogelijk verklaart dit het verschil in uitkomst tussen beide studies.

### **Recidief gliale tumoren**

Zodra een recidief optreedt hangen de behandelingsmogelijkheden af van de lokalisatie van het recidief, de eerder gegeven behandeling, de tijd tussen de eerste behandeling en het optreden van het recidief, de histologie van de tumor en de toestand van de patiënt.

Voor alle behandelingen die toegepast worden geldt dat de performance status de belangrijkste prognostische variabele voor de overleving is. Omdat de meeste laaggradige tumoren 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. Indien op een MRI scan vervaardigd binnen drie maanden na het einde van de radiotherapie toename van afwijkingen te zien is, blijkt dat bij ongeveer een derde van de patiënten op een voorbijgaand (radiotherapie-effect?) te berusten.<sup>30</sup>

### *Re-resectie*

Bij geselecteerde patiënten kan een re-resectie bijdragen aan het behoud van kwaliteit van leven. De meeste patiënten die een dergelijke behandeling ondergaan worden vervolgens nabehandeld, zodat een algemene uitspraak over de survival niet goed mogelijk is. De gerapporteerde mediane survival was in twee studies 36 weken, waarvan 18-26 weken in een goede conditie.<sup>31,32</sup>

### *Re-irradiatie.*

Vaak wordt aangenomen dat indien een hooggradig glioom recidiveert na 50-60 Gy radiotherapie het omgevende hersenweefsel herhaalde radiotherapie niet verdraagt. Toch blijkt uit kleine fase-II studies re-irradiatie met uiteenlopende technieken (conventionele radiotherapie, brachytherapie of stereotactische radiochirurgie) toch een acceptabel resultaat op te leveren. De mediane overleving na re-irradiatie lag tussen de 8 en 11 maanden.<sup>33</sup>

### *Chemotherapie bij recidief gliale tumoren.*

Vaak is medicamenteuze (chemotherapeutische) behandeling het enige alternatief ten tijde van het optreden van een recidief glioom. Tabel 4 laat een overzicht zien van het resultaat van PCV en temozolomide chemotherapie bij de verschillende gliale tumoren na het optreden van een recidief na radiotherapie. Zeker voor de GBM-patiënten die recidiveren na gecombineerde chemo-irradiatie is er op dit moment geen algemeen geaccepteerd behandelingsalternatief. In een aantal centra in Nederland lopen studies waarin deze patiënten kunnen worden geïncludeerd, overleg met deze centra is in deze situatie zinvol

De goede chemotherapie-gevoeligheid van oligodendrogliale tumoren heeft ertoe geleid dat dit tot de standaardbehandeling bij recidieven na radiotherapie wordt gerekend.<sup>25,26</sup> De laatste jaren zijn grote studies verricht naar de effectiviteit van temozolomide bij de behandeling van recidief astrocytaire tumoren. Deze hebben laten zien dat ook het recidief anaplastisch astrocytoma chemotherapie gevoelig is. 35% van de patiënten reageert goed, en na 6 maanden is nog ongeveer 46% van de patiënten vrij van progressie.<sup>34</sup> Ook recidief laaggradige astrocytaire tumoren reageren relatief goed op temozolomide, 30-60% van deze patiënten reageren hier gunstig op.<sup>35,36</sup> Bij al deze tumoren is dus behandeling met chemotherapie te overwegen bij het optreden van een recidief na radiotherapie. De resultaten van temozolomide bij deze tumoren zijn wezenlijk beter dan die bij het recidief GBM. Hiervan respondeert slechts 5-8% en is 20% van de patiënten na 6 maanden nog vrij van progressie.<sup>37,38</sup> Een Nederlandse studie naar het PCV schema bij recidief GBM liet een vergelijkbaar resultaat zien.<sup>39</sup>

*Tabel 4.* Eerste lijns temozolomide en PCV chemotherapie bij recidief gliale tumoren na radiotherapie

Histologie	N	regiment	% responders	6 mo PFS	12 mo PFS
Oligodendrogliale tumoren <sup>25</sup>	52	PCV	64%		
Oligodendrogliale tumoren <sup>26</sup>	38	temozolomide	54%		40%
Laaggradig astocytoma <sup>38</sup>	29	temozolomide	48%		
Anaplastisch astrocytoma <sup>34</sup>	162	temozolomide	35%	46%	24%
Glioblastoma multiforme <sup>38</sup>	138	temozolomide	8%	19%	
Glioblastoma multiforme <sup>39</sup>	63	PCV	11%	29%	

Afkortingen: PFS: progressie vrije overleving; mo: maanden

## Reference List

1. Pignatti F, van den Bent MJ, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2076-2084.
2. Donahue B, Scott CB, Nelson JS et al. Influence of an oligodendroglial component on the survival of patients with anaplastic astrocytomas: a report of radiation therapy oncology group 83-02. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1997; 38:911-914.
3. Curran WJ, Scott CB, Horton J et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. *J Natl Canc Inst* 1993; 85:704-710.
4. 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 Radiation Oncol Biol Phys* 2004; 59:117-125.
5. Barker FG, Chang CH, Huhn SL et al. Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer* 1997; 80:936-941.
6. Heimans JJ, de Visser M, Polman CH et al. Accuracy and interobserver variation in the interpretation of computed tomography in solitary brain lesions. *Arch Neurol* 1990; 47:520-523.
7. Friedman WA, Sceats DJ, Nestok BR, Ballinger WE. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery* 1989; 25:180-184.
8. Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro-Oncology* 2001; 3:193-200.
9. Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer* 1998; 82:1749-1755.
10. Fadul C, Wood J, Thaler H et al. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology* 1988; 38:1374-1379.
11. Simpson JR, Horton J, Scott C et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1993; 26:239-244.
12. Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V et al. The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 1999; 86:2117-2123.
13. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95:190-198.
14. 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* 2004; 95:735-745.
15. Karim ABMF, 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 2284. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1996; 36:549-556.
16. Shaw E, Arusell RM, Scheithauer B et al. A prospective randomized trial of low versus high dose radiation in adults with a supratentorial low grade glioma: initial report of a NCCTG-RTOG-ECOG study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2267-2276.
17. van den Bent MJ, Afra D, De Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K et al. Long term results of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficacy of early versus delayed radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in the adult. *Lancet*. 2005; 366:985-90
18. Walker MD, Alexander E, Hunt WE et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49:333-343.

19. Kristiansen K, Hagen S, Kolleveld T et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleiomyycin on survival time. *Cancer* 1981; 47:649-652.
20. Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. *Acta Radiol Oncol* 1978; 17:475-484.
21. Aydin H, Sillenbergl I, von Lieven H. Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma. *Strahlenther Onkol* 2001; 8:424-431.
22. Garden AS, Maor M, Yung WKA et al. Outcome and patterns of failure following limited -volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radioth Oncol* 1991; 20:99-110.
23. Roa W, Brasher PMA, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1583-1588.
24. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:987-996.
25. 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. *Neurology* 1998; 51:1140-1145.
26. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma: the European Organisation of Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group study 26971. *J Clin Oncol* 2003; 21:2525-2528.
27. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Canc Inst* 1998; 90:1473-1479.
28. van den Bent MJ, Looijenga LHJ, Langenberg K et al. Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer* 2003; 97:1276-1284.
29. Cairncross JG, Seiferheld W, Shaw E, Jenkins RB, Scheithauer B, Brachman D et al. An intergroup randomized controlled clinical trial (RCT) of chemotherapy plus radiation (RT) versus RT alone for pure and mixed anaplastic oligodendrogliomas: initial report of RTOG 94-02. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:107-abstract # 1500. (Abstract)
30. de Wit MCY, de Bruin HG, Eijkenboom WMH, Sillevius Smit PAE, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004; 63:535-537.
31. Barker FG, Chang SM, Gutin PH et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998; 42:709-723.
32. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987; 21:607-614.
33. Veninga T, Langendijk HA, Slotman BJ et al. Reirradiation of primary brain tumors: survival, clinical response and prognostic factors. *Radioth Oncol* 2001; 59:127-137.
34. Yung WKA, Prados M, Yaya-Tur R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999; 17:2762-2771.
35. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:646-651.
36. Pace A, Vidiri A, Galie E et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003; 14:1722-1726.
37. Yung WKA, Albright RE, Olson J et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83:588-593.

38. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2000; 12:259-266.
39. Kappele AC, Postma TJ, Taphoorn MJ et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology* 2001; 56:118-120.
40. Karim ABMF, Afra D, Bleehen NM et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer study 22845 with the Medical research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2002; 52:316-324.
41. Bleehen NM, Stenning SP. A medical research council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 1991; 64:769-774.
42. Glioma Meta-Analysis Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359:1011-1018.
43. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of radiation therapy oncology group 93-05 protocol. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2004; 60:853-860.
44. Westphal M, Hilt DC, Bortey E et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2003; 5:79-88.