

# Gliomen

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 02-10-2007

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: LW Neuro-Oncologie

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
<u>Incidentie en pathogenese</u> .....	1
<u>Kliniek</u> .....	2
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>3</b>
<u>Beeldvorming</u> .....	3
<u>Neuropathologie</u> .....	4
<b>Behandeling</b> .....	<b>6</b>
<u>Laaggradig glioom</u> .....	6
<u>Neurochirurgie</u> .....	6
<u>Radiotherapie</u> .....	6
<u>Chemotherapie</u> .....	7
<u>Hooggradig glioom</u> .....	7
<u>Neurochirurgie</u> .....	7
<u>Radiotherapie</u> .....	8
<u>Chemotherapie</u> .....	9
<u>Symptoombestrijding</u> .....	9
<u>Corticosteroiden</u> .....	9
<u>Anti-epileptica</u> .....	10
<u>Recidief</u> .....	10
<u>Experimentele therapieën</u> .....	11
<u>Voorlichting en ondersteunende zorg</u> .....	12
<b>Follow-up en prognose</b> .....	<b>13</b>
<b>Terminale fase</b> .....	<b>14</b>
<b>Referenties</b> .....	<b>15</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>25</b>
<b>Notities</b> .....	<b>27</b>
<b>Disclaimer</b> .....	<b>28</b>

# Algemeen

## Inleiding

Gliomen zijn primaire tumoren van het zenuwstelsel, uitgaande van het gliaweefsel. Een glioom is een ernstige aandoening, niet alleen omdat schade aan de hersenen het wezen van de patiënt aan-tast, maar ook omdat doorgaans patiënten met een glioom niet curatief te behandelen zijn. Ondanks belangrijke vooruitgang op het gebied van diagnostiek (beeldvorming, moleculaire genetica) en behande-ling (neuro-chirurgie: neuronavigatie, radiotherapie: conformatie radiotherapie, chemotherapie: nieuwe chemotherapeutica, chemotherapie in combinatie met radiotherapie) is de prognose voor de meeste patiënten met een glioom nog steeds slecht. Behandeling van patiënten met een glioom vereist een multidisciplinaire aanpak, waarbij neuroloog, neurochirurg, radioloog, patholoog, radiotherapeut en internist-oncoloog betrokken kunnen zijn. Het opstellen van een richtlijn voor diagnostiek en behandeling van het glioom geschiedt dan ook onder auspiciën van de [Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie](#) waarin alle bij de behandeling van het glioom betrokken specialismen vertegenwoordigd zijn. Deze richtlijn beperkt zich tot astrocytomen, oligodendrogliomen en oligo-astrocytomen (ook wel samengevat als de “diffuse” gliomen) bij de volwassen patiënt. Ependymomen, gliomatosis cerebri, gliomen op ruggenmergniveau en gliomen die vooral op de kinder-leeftijd voorkomen zoals het pilocytair astrocytoom worden buiten beschouwing gela-ten.

## Doelstelling

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus.

## Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met “diffuse” gliomen, zoals neurologen, neurochirurgen, radiologen, pathologen, radiotherapeuten, internist-oncologen, oncologieverpleegkundigen, IKC-consulenten, maatschappelijk werkers en psychologen.

## Werkwijze werkgroep

De richtlijn is in 2002 opgesteld door een multidisciplinaire richtlijnwerkgroep onder toezicht van de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie. In 2007 heeft een revisie plaatsgevonden, voor de wetenschappelijke onderbouwing zie [bijlage 4](#).

Meer informatie: - Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))

- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 2](#))
- Mandaterende verenigingen (zie [bijlage 3](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 4](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 5](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 6](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 7](#))

## Incidentie en pathogenese

*Het glioom is de meest voorkomende primaire hersentumor met een incidentie van 5-7 per 100.000.*

De incidentie van het glioom bedraagt 5 tot 7 per 100.000. Voor Nederland betekent dit 800 tot 1000 nieuwe patiënten met een glioom per jaar (Van der Sanden 1998<sup>116</sup>). De incidentie is stabiel over de laatste decennia (Houben 2006<sup>43</sup>). In meer dan driekwart van de volwassen patiënten met een glioom is sprake van een astrocytaire tumor en in meer dan de helft gaat het om de meest maligne vorm, het glioblastoma multiforme (korthedshalve verder glioblastoom genoemd). Het aandeel van oligodendrogliomen en oligo-astrocytomen (menggliomen) wordt wel geschat rond 10% (CBTRUS 2005<sup>18</sup>). Behoudens ioniserende straling lijken exogene factoren geen etiologische rol te spelen (Ohgaki 2005<sup>75</sup>, Christensen 2005<sup>22</sup>). Over de moleculaire achtergrond van gliomen is al veel bekend (zie ook [hoofdstuk neuropathologie](#)). Bij een aantal erfelijke syndromen, zoals neurofi-bromatose en het zeldzame Turcot syndroom en Li-Fraumeni syndroom, komen gliomen voor in familiale context (Louis 2007<sup>64</sup>). Gliomen

infiltreren vaak uitgebreid in het omgevende hersenweefsel. In minder dan 10% van de patiënten wordt disseminatie via de liquorruimten aangetroffen (Parsa 2005<sup>80</sup>) en metastasering op afstand is hoogst uitzonderlijk. Recidief-groei na eerste behandeling treedt, naar gelang tumor type en -graad, in 72 tot 95% binnen een marge van 2 centimeter buiten het oorspronkelijke tu-morge-bied op (Bashir 1988<sup>3</sup>, Agbi 1992<sup>1</sup>).

## Kliniek

*De klinische verschijnselen van een glioom zijn niet anders dan die veroorzaakt door elk willekeurig ander ruimte-innemend proces in de hersenen en hangen samen met de lokalisatie (epilepsie, uitval) en/of intracraniële drukverhoging.*

De klachten en verschijnselen van de patiënt met een glioom hangen samen met de lokalisatie van de tumor, maar zijn niet specifiek en treden ook bij andere ruimte innemende processen (metastase, abces) in de hersenen op (DeAngelis 2001<sup>28</sup>). De klinische verschijnselen bestaan uit epileptische insulten, uitvalsverschijnselen van kracht, gevoel, taal of gezichtsveld, psychische veranderingen, cognitieve stoornissen (Klein 2002<sup>54</sup>), tekenen van intracraniële drukverhoging of combinaties hiervan. Bij het laaggradig glioom staan epileptische aanvallen op de voorgrond en is het neurologisch onderzoek vaak zonder afwijkingen. Snel progressieve uitvalsverschijnselen en tekenen van intracraniële drukverhoging wijzen in het algemeen op snelle groei, zoals bij een hooggradig glioom.

# Diagnostiek

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Beeldvorming

*Beeldvorming (CT en MRI) heeft een hoge sensitiviteit voor het aantonen van gliomen, maar een matige specificiteit. Het onderscheid tussen een hoog- dan wel laaggradig glioom en een metastase kan moeilijk zijn. Het onderscheid tussen een cerebraal abces en een tumor is meestal goed te maken met MR diffusie. Tijdens follow-up van gliomen is het onderscheid tussen recidief glioom en radionecrose belangrijk. Nieuwe technieken (PET, SPECT en MR perfusie / diffusie alsmede MR spectroscopie) hebben een nuttige doch beperkte bijdrage in het maken van dit onderscheid.*

### Initiële beeldvorming

De initiële beeldvormende diagnostiek van gliomen geschiedt met CT en MRI. Deze beeldvormende technieken zijn zeer sensitief voor het afbeelden van gliomen, maar matig specifiek. Een glioom is meestal zichtbaar als een gebied met signaalverandering waarbij er een matige afgrenzing is met het omgevende hersenweefsel. De massawerking is ten opzichte van de grootte van het afwijkend gebied meestal relatief beperkt (met name bij laaggradige gliomen). De vage afgrenzing is gerelateerd aan de neiging van gliomen diffuus in het hersenweefsel te groeien. Kenmerken van hooggradigheid op conventionele MRI zijn aankleurende partijen na toediening van contrast, aanwijzingen voor centrale necrose, hemorrhagische partijen en veel massawerking en/of peritumoraal oedeem (als uiting van snelle groei). Het aanwezig zijn van verkalkingen (beter zichtbaar op CT) alsmede een perifere lokalisatie in met name de frontaalkwab kan wijzen op een oligodendroglioom (dan wel oligodendrogliale componenten). Ondanks het benoemen van deze kenmerken is het differentiëren tussen een laaggradig en hooggradig glioom vaak problema-tisch (Kondziolka 1993<sup>56</sup>). Aankleuring na intraveneuze contrasttoediening en omringend oedeem wijzen op een hooggradig glioom, maar ook zonder aankleuring kan een glioom hooggra-dig zijn: in een tweetal studies bedroeg dit 30 tot 40% (Ginsberg 1998<sup>34</sup>, Scott 2002<sup>94</sup>).

Aanvullende MR technieken zoals MR spectroscopie, MR diffusie en MR perfusie kunnen helpen hooggradige van laaggradige gliomen te onderscheiden (Catalaa 2006<sup>17</sup>). Voor deze MR technieken geldt dat deze aanvullende series met name waarde hebben als hooggradigheid ermee wordt aangetoond; afwezigheid van bijvoorbeeld toegenomen perfusie (als uiting van angiogenese) betekent niet altijd dat een glioom laaggradig is.

Genoemde moderne MR technieken kunnen ook van waarde zijn om de histopathologische heterogeniteit in tumoren beter zichtbaar te maken, hetgeen van belang kan zijn bij biopsie.

Nucleaire onderzoeken, SPECT en PET, kunnen ook bijdra-gen in de differentiatie tussen een glioom en een ander ruim-te-innemend proces enerzijds, en in het onderscheid tussen een laag-gradig en hooggradig glioom ander-zijds (Ogawa 1993<sup>74</sup>, Goldman 1996<sup>36</sup>, Kallen 1997<sup>45</sup>, Comte 2006<sup>23</sup>). Het onderscheid tussen een hooggradig glioom en een abces is meestal goed mogelijk met MR diffusie (Bukte 2005<sup>10</sup>). De diagnose hersenabces kan meestal vóór een eventuele operatie gesuggereerd worden.

Follow-up beeldvorming Om tumorweefsel optimaal te kunnen onderscheiden van postoperatieve effecten vindt postoperatieve beeldvorming bij voorkeur binnen 72 uur plaats met MRI (Forsting 1993<sup>32</sup>, Sato 1997<sup>91</sup>). Onderscheid tussen recidief groei van het glioom na radiothera-pie en locale effecten van radiotherapie (radionecrose) met CT en MRI kan problematisch zijn (De Wit 2004<sup>30</sup>). SPECT of PET zijn in dit opzicht wel specifiek, maar 100% specifi-citeit wordt niet bereikt (Davis 1993<sup>27</sup>, Moustafa 1994<sup>72</sup>, Olivero 1995<sup>76</sup>, Lorberboym 1997<sup>63</sup>). MR perfusie heeft - mede ook door goede beschikbaarheid en makkelijke toepasbaarheid - waarde bij het differentiëren tussen recidief glioom en radionecrose. Hierbij zijn sensitiviteit en specificiteit ongeveer gelijk aan SPECT of PET. Ook hier geldt dat het aantonen van hoge rCBV waarden nuttig kan zijn (dat wil zeggen niet verhoogde perfusiewaarden sluiten tumorrecidief niet uit) (Covarrubias 2004<sup>24</sup>). Voor MR diffusie en MR spectroscopie gelden ongeveer dezelfde sensitiviteit en specificiteit als voor MR perfusie.

## Neuropathologie

*De histopathologische diagnose is tot nu toe de gouden standaard in de diagnostiek van gliomen. Voor een definitieve diagnose dienen klinische en radiologische context te worden meegewogen. De rol van moleculair genetisch onderzoek bij de classificatie neemt toe. Dit soort onderzoek zal naar verwachting in de nabije toekomst behandeling op maat van patiënten met een glioom faciliteren.*

De gouden standaard in de diagnostiek van gliomen is tot nu toe de histopathologische diagnose. Van groot belang is het onderscheid tussen de zogenaamde diffuus infiltratieve gliomen, zoals die meestal bij volwassenen worden aangetroffen, en de meer circumschripte gliomen (bijv. pilocytair astrocytomen) welke zich relatief vaak op kinderleeftijd presenteren.

### Typering

Het typeren van een diffuus glioom berust op het vaststellen van enige gelijkenis van de tumorcellen met normale gliale cellen. Een astrocytoma bestaat uit cellen die op astrocyten lijken, d.w.z. dat ze onderling verbonden celuitlopers hebben. Binnen de groep van laaggradige diffuse astrocytomen wordt een aantal histologische subtypes onderscheiden, waarbij het herkennen van sommige hiervan (m.n. het fibrillaire en protoplasmatische subtype) geen evidente consequenties heeft voor de prognose van de patiënt. Een in principe laaggradig astrocytoma met uitgebreidere gemistocytair verandering toont evenwel vaak een meer agressief beloop. Om die reden is wel geopperd om dergelijke gemistocytair verandering in een diffuus laaggradig astrocytoma als voldoende reden te beschouwen om de tumor als een anaplastisch astrocytoma in te schalen (Krouwer 1991<sup>58</sup>).

Het klassieke oligodendroglioma bestaat uit cellen met een relatief monotone, ronde kern en hieromheen veelal een heldere (cytoplasma) hof doch ontbreken van duidelijke celuitlopers. Vaak tonen deze oligodendrogliomen verlies van de chromosoom-armen 1p en 19q. Voor het stellen van de diagnose oligo-astrocytoma worden in verschillende studies verschillende criteria gehanteerd (Louis 2007<sup>64</sup>). De uiteenlopende incidentiecijfers die voor oligodendrogliale en oligo-astrocytaire tumoren worden genoemd illustreren de moeilijkheden bij het afbakenen van deze tumoren van andere gliomen (Burger 2002<sup>11</sup>).

### Gradering

Bij de histopathologische classificatie van de diffuse gliomen wordt beoogd om naast het tumor type (astrocytoma, oligodendroglioma, oligo-astrocytoma) ook de maligniteitsgraad van het glioom aan te geven. Vanwege o.a. intra-tumorale heterogeniteit kan, vooral indien slechts kleine bipten (bijv. naaldbipten) beschikbaar zijn, de typering en gradering van gliomen moeilijk zijn. Het is daarom telkens nodig om de histopathologische diagnose te bezien in de klinische en radiologische context en in geval van discrepantie deze diagnose kritisch te evalueren. Diffuse gliomen van lage maligniteitsgraad zullen in de loop van de tijd bijna altijd klinische en histopathologische progressie vertonen. Vaak varieert ook de maligniteitsgraad van gliomen in het voor microscopie aangeboden materiaal. Bij histopathologisch onderzoek wordt dan de meest maligne component beschouwd als bepalend voor de prognose en in de diagnose verdisconteerd.

Inmiddels is wereldwijd de benadering van de WHO geaccepteerd voor het graderen van diffuse gliomen. Hierbij wordt in biopsie- of resectie-materiaal gekeken naar aan- of afwezigheid van met name kernatypie, hoge mitosenactiviteit, floride microvasculaire proliferatie en necrose (Louis 2007<sup>64</sup>). Omdat de WHO criteria voor het histologisch typeren en graderen van diffuse gliomen niet heel nauwkeurig zijn geformuleerd bestaat inter- en zelfs intra-observer variatie in de histopathologische diagnostiek van gliomen. In grote lijnen kan echter voor diffuse astrocytomen worden gesteld dat een laaggradig astrocytoma (WHO graad II) kernpolymorfie mag vertonen, maar geen hoge mitosenactiviteit. Indien wel hoge mitosenactiviteit aanwezig is dan moet de diagnose anaplastisch astrocytoma (WHO graad III; synoniem: maligne astrocytoma) overwogen worden. De aanwezigheid van necrose en/of floride microvasculaire proliferatie in een diffuus infiltratief astrocytaire tumor wijzen op de hoogste maligniteitsgraad, c.q. glioblastoma (WHO graad IV). De gradering van oligodendrogliale en oligo-astrocytaire tumoren verloopt grotendeels conform die van diffuus astrocytaire tumoren, met dien verstande dat tumoren met necrose en/of floride microvasculaire proliferatie veelal nog worden beschouwd als WHO graad III (anaplastisch oligodendroglioma respectievelijk anaplastisch oligo-astrocytoma).

### Genetische typering

In klassieke oligodendrogliale tumoren is vaak verlies van de korte arm van chromosoom 1 (-1p) en van de lange arm van chromosoom 19 (-19q) aanwezig, hetgeen van prognostisch belang is. (Cairncross 2006<sup>16</sup>, van den Bent 2006<sup>115</sup>) Daarnaast worden op basis van moleculair genetisch onderzoek wel (tenminste)

twee subtypen van glioblastoom onderscheiden: het "de-novo" (of primaire) type dat vaker bij ouderen wordt gezien en zich kenmerkt door PTEN verlies of mutatie, EGFR amplificatie of deleties van CDKN2A, en het "progressie" (of secundaire) type dat vaker bij jongere patiënten voorkomt en wordt geacht te ontstaan uit laaggradige voorstadia met als genetisch kenmerk p53 verlies of mutatie (Louis 2007<sup>64</sup>)-----  
Informatie over de moleculair genetische achtergrond van gliomen zal steeds belangrijker worden voor nauwkeuriger classificatie van gliomen, en ook voor het bepalen van de prognose en de meest geschikte therapie voor een individuele patiënt (Jeuken 2006<sup>44</sup>).

# Behandeling

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Laaggradig glioom

### astrocytoom, oligodendroglioom, oligo-astro-cytoom

*Een afwachtend beleid bij een patiënt met een - ook na herhaald MRI-onderzoek - voor laaggradig glioom verdachte laesie, die zich presenteert met enkel epileptische insulten, is gerechtvaardigd. Vroege radiotherapie van een laaggradig glioom met een dergelijke presentatie heeft niet geleid tot een langere overleving. Radiotherapie voor het laaggradig glioom verbetert wel de progressievrije overleving. Op welk moment in het ziektebeloop radiotherapie geïndiceerd is blijft een afweging.*

Algemeen geldt dat voor het geven van een behandelingsadvies aan de patiënt met een tumor cerebri een weefseldiagnose vereist is. Echter, als behandelingsconsequenties bij de huidige stand van zaken ontbreken, is observatie een optie. Observatie is alleen een –optie bij een patiënt die zich enkel met één of meerdere epileptische insulten presenteert en bij wie op grond van beeldvormend onderzoek (MRI) een sterke verdenking bestaat op een laag–gradig glioom: intra-axiaal gelegen laesie, geen aan–kleuring met contrast, weinig of geen massa effect en geen omringend oe–deem (Recht 1992<sup>87</sup>, Franzini 1994<sup>33</sup>). De observatie van de patiënt houdt in: regelmatige contro–le van de patiënt door neuroloog of neurochirurg (eerste jaar interval 3 tot 6 maanden, daarna interval 6 maanden tot een jaar), inclu–sief beeldvorming (MRI, +/- gadolineum).

Als er naast epilepsie andere neurologische klach–ten en/of verschijnselen zijn, of als de beeld–vor–ming niet geheel karakteristiek is voor een laaggradig glioom, dient in principe een weefseldiagnose verkregen te worden. Hetzelfde geldt wanneer kli–ni–sche en/of radiologische progressie (significante groei van de tumor, contrast–opname) optreedt tijdens de ob–serva–tie perio–de. Ook moeilijk onder controle te krijgen epilepsie kan een reden zijn om over te gaan tot behandeling.

Laaggradige gliomen hebben de neiging geleidelijk te groeien (Mandonnet 2003<sup>65</sup>, Pallud 2006<sup>79</sup>).

Derhalve is het raadzaam de beeldvorming niet alleen te vergelijken met het voorlaatste onderzoek, maar ook met beeldvorming uit een verder verleden.

Bij patiënten met een laaggradig glioom zijn bepaalde factoren van invloed op de prognose. Leeftijd boven de 40 jaar, astrocytaire histologie, tumorgrootte  $\geq 6$  cm, tumoren die zich uitbreiden over de mediaanlijn en de aanwezigheid van neurologische uitval zijn negatieve prognostische factoren. In die gevallen dient vroege behandeling overwogen te worden (Vecht 1993<sup>117</sup>, Pignatti 2002<sup>83</sup>).

## Neurochirurgie

Bij operatie wordt een maximale reductie van tumormassa nage–streefd, waarbij uitgangspunt is dat de ingreep niet ten koste van neurologische functies mag gaan (Keles 2001<sup>50</sup>). Bij een riskante locatie (diep gelegen en/of eloquent gebied) en als een (sub)totale excisie niet haalbaar is (bij–voorbeeld betrokken–heid van het corpus callo–sum) heeft een ste–reo–tactisch biopt de voorkeur. Het is dan zaak te biopteren in het gebied waar de hoogste gra–dering verwacht kan worden, bij –voorkeur in een aankleurend deel van de tumor.

## Radiotherapie

Op grond van een prospectieve gerando–miseerde EORTC trial (22845) waarin het effect van vroege radiotherapie voor het laaggradig glioom is onderzocht, verbetert radiotherapie de mediane overleving niet (7.4 vs 7.2 jaar), maar geeft het wel uitstel van recidief groei (mediane progressie vrije overleving 5.3 vs 3.4 jaar) (Karim 2002<sup>48</sup>, Van den Bent 2005<sup>114</sup>)–. Het is niet bekend of de potentiële voordelen van het uitstel van radiotherapie (uitstel van eventuele neurotoxiciteit) opwegen tegen de potentiële risico's van een afwachtend beleid (meer neurologische problemen bij progressie van tumor).

Indien er bestraald wordt dient voor de planning van de bestralingsbehandeling gebruik gemaakt te worden



van een CT-scan in therapie-positie, waarmee het preoperatieve onderzoek (MRI, CT) vergeleken kan worden. De totale dosis bedraagt een equivalent van 50.4 Gy in fracties van 1.8 Gy. Het te bestralen gebied omvat het hyperintense gebied op de T2 gewogen preoperatieve MRI met marge, waarbij de natuurlijke barrières in acht worden genomen.

Deze gegevens zijn mede gebaseerd op een tweede prospectieve EORTC trial (22844) waarin het effect van twee doses straling vergeleken is. Er was geen verschil in overleving tussen patiënten die met 59.4 Gy of die met 45 Gy bestraald werden. De kwaliteit van leven van patiënten die met 45 Gy bestraald werden was echter beter dan in de groep van 59.4 Gy (Karim 1996<sup>47</sup>, Kiebert 1998<sup>52</sup>). Ook uit een Amerikaanse gerandomiseerde studie blijkt dat een hogere dosis (64.8 Gy versus 50.4 Gy) de overleving niet verbetert (Shaw 2002<sup>95</sup>, samen met EORTC data - [bewijsklasse I](#)).

## Chemotherapie

Er zijn enkele niet-gerandomiseerde studies verricht naar het effect van chemotherapie als initiële behandeling bij het laaggradig glioom, met name bij het oligodendroglioma type (Mason 1996<sup>66</sup>, Buckner 2003<sup>9</sup>, Hoang-Xuan 2004<sup>41</sup>). Er zijn aanwijzingen dat laaggradige gliomen ook op chemotherapie kunnen responderen, en wellicht zal in de nabije toekomst de rol van chemotherapie als initiële behandeling voor het laaggradig glioom gaan toenemen (Mason 2005<sup>67</sup>). Verschillende chemotherapie schema's worden gehanteerd. Momenteel wordt de waarde van initiële behandeling met chemotherapie (temozolomide) vs radiotherapie bij het laaggradig glioom in EORTC (22033/26033) verband onderzocht in een gerandomiseerde multicenter studie.

## Hooggradig glioom

### anaplastisch astrocytoma, glioblastoma, anaplastisch oligodendroglioma, anaplastisch oligo-astrocytoma

De behandeling van het hooggradig glioom wordt bepaald door een combinatie van factoren. Zo spelen tumor- en patiëntgebonden factoren een grote rol. De operatieve mogelijkheden in samenhang met de lokalisatie van het proces zijn natuurlijk van belang en bepalen de mate van resectie. De gradering en histologische typering van het proces, en de leeftijd en performance van de patiënt bepalen de prognose (Curran 1993<sup>26</sup>, Scott 1998<sup>93</sup>, Mirimanoff 2006<sup>71</sup>) en de behandelstrategie. Ook de genetische constitutie van een hooggradig glioom is van invloed op de prognose. Zo zijn verlies van 1p en 19q gunstige factoren bij het anaplastisch oligodendroglioma, en is de methyleringsstatus van MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) mogelijk van belang bij het glioblastoma (Hegi 2005<sup>39</sup>).

## Neurochirurgie

*Naast een rol in de diagnostiek kan chirurgie, afhankelijk van de lokalisatie en grootte van de tumor, alsmede van de klinische verschijnselen bij de patiënt, positief bijdragen aan duur en kwaliteit van overleving. De resectie dient zo maximaal en zo veilig mogelijk te zijn.*

Bij verdenking op een hooggradig glioom (kliniek, beeldvorming) wordt een maximale resectie nagestreefd, waarbij uitgangspunt is dat de resectie niet ten koste mag gaan van neurologische functies. Er zijn aanwijzingen dat het verrichten van een resectie (vs biopsie) prognostisch gunstig is (Stupp 2005<sup>106</sup>, Laws 2003<sup>60</sup>). In een gerandomiseerd onderzoek verbeterde de progressievrije overleving na 6 maanden (41 vs 21%) met meer maximale resectie (Stummer 2006<sup>105</sup>). Twee placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies naar het effect van carmustine implantaten in aansluiting op de resectie van een maligne glioom lieten een toename zien van de mediane overleving met enkele maanden (Valtonen 1997<sup>110</sup>, Westphal 2003<sup>129</sup>, [bewijsklasse II](#)). Voor het glioblastoma was de mediane overleving (13.1 versus 11.4 maanden) echter niet significant verschillend (Westphal 2006<sup>130</sup>).

Naast het verkrijgen van een weefseldiagnose is het doel cytoreductie met vermindering van eventuele massawerking (vermindering intracraniale druk, verbetering neurologische functies en directe verlenging van overleving). Daarmee wordt ook de uitgangspositie voor aanvullende therapie en kwaliteit van leven verbeterd (Brown 2005<sup>8</sup>). Zonder adjuvante therapie is cytoreductieve chirurgie van beperkte waarde voor de patiënt. Andere chirurgische mogelijkheden zijn drainage van een hydrocephalus of een met de tumor geassocieerde cyste met verschijnselen van intracraniale drukverhoging. Bij een diepgelegen proces in een eloquent gebied is resectie onmogelijk en heeft een stereotactisch biop de voorkeur.

## Radiotherapie

*Radiotherapie voor het hooggradig glioom is een bewezen effectieve behandeling. Afhankelijk van prognostische factoren als leeftijd, conditie van de patiënt en de histologische diagnose, wordt het bestralingschema bepaald.*

De waarde van radiotherapie bij de behandeling van hooggradige gliomen is in een aantal gerandomiseerde studies aangetoond (Walker 1978<sup>124</sup>, Kristiansen 1981<sup>57</sup>, Sheline 1990<sup>96</sup>, Laperierre 2002<sup>61</sup>, Keime-Guibert 2007<sup>49</sup>, [bewijsklasse I](#)), waarbij de mediane overleving van 4 maanden zonder radiotherapie tot 9 maanden toeneemt met radiotherapie. Het bestralingschema dient te worden afgestemd op de conditie van de patiënt en de levensverwachting. Hiertoe kan gebruik gemaakt worden van de RTOG "recursive partitioning analysis" (Curran 1993<sup>26</sup>, Gundersen 1996<sup>37</sup>, Scott 1998<sup>93</sup>). Patiënten met een hooggradig glioom worden in 6 groepen ingedeeld (zie tabel). Voor patiënten in de drie gunstigste groepen (I-III) wordt een dosis van 60 Gy in 30 fracties van 2 Gy geadviseerd. In gerandomiseerd onderzoek is een voordeel aangetoond van een dosis van 60 Gy vergeleken met 45 Gy (Walker 1979<sup>125</sup>, Bleehen 1981<sup>5</sup>, [bewijsklasse II](#)). Het verhogen van de dosis van 60 naar 70 Gy heeft geen voordeel laten zien (Chang 1983<sup>19</sup>). Patiënten in groepen IV en V hebben een kortere levensverwachting en kunnen, indien zij niet in aanmerking komen voor de combinatiebehandeling radiotherapie-temozolomide (Mirimanoff 2006<sup>71</sup>), met een korter schema bestraald worden, bijvoorbeeld 45 Gy in 15 fracties van 3 Gy. Dergelijke schema's worden goed getolereerd en laten voor deze patiënten een overlevingsduur zien die vergelijkbaar is met conventionele schema's (Slotman 1996<sup>99</sup>, Roa 2004<sup>88</sup>, McAleese 2003<sup>68</sup>, [bewijsklasse II](#)). Voor patiënten in groep VI zal men, gezien de zeer slechte prognose van deze patiënten, slechts kiezen voor ondersteunende therapie of een aangepast bestralingschema (Keime-Guibert 2007<sup>49</sup>). Het bestralingsvolume omvat het aankeurende gebied op de preoperatieve CT of MRI scan met een marge, omdat zich binnen deze grenzen veruit de meeste recidieven voordoen (Hochberg 1980<sup>42</sup>, Wallner 1989<sup>126</sup>). Voor de planning van de bestralingsbehandeling dient gebruik gemaakt te worden van een CT-scan in therapiepositie, waarmee het preoperatieve onderzoek (MRI, CT) vergeleken kan worden. Er bestaat geen indicatie om standaard de gehele schedelinhoud te bestralen. De toepassing van hyperfractionering en "hypoxic cell sensitizers" heeft volgens gerandomiseerde studies niet geleid tot betere resultaten dan de standaard bestraling (Simpson 1976<sup>98</sup>, Payne 1982<sup>81</sup>, Urtasun 1982<sup>109</sup>, Nelson 1998<sup>73</sup>, Deutsch 1989<sup>29</sup>, [bewijsklasse I](#)). Het streven is om binnen 4 weken na operatie de bestraling te beginnen. In een gerandomiseerde studie werd geen voordeel gezien van de toevoeging van stereotactische radiochirurgie aan conventionele behandeling (Souhami 2004<sup>102</sup>). Wel zijn er aanwijzingen voor additionele toxiciteit bij de gecombineerde behandeling (Tsao 2005<sup>108</sup>). Uit recent onderzoek komt naar voren dat er naast radiotherapie plaats is voor gecombineerde behandeling met chemotherapie bij patiënten met een glioblastoom, indien er aan bepaalde inclusiecriteria wordt voldaan (zie [paragraaf chemotherapie](#)).

**Tabel Classificatie maligne gliomen (Curran 1993<sup>26</sup>, Scott 1998<sup>93</sup>)**

Class		definition
I	age < 50	anaplastic astrocytoma, and normal mental status
II	age ≥ 50	KPS 70-100, anaplastic astrocytoma, and > 3 months from time of first symptoms to initiation treatment
III	age < 50	anaplastic astrocytoma, and abnormal mental status
	age < 50	glioblastoma multiforme, and KPS 90-100
IV	age < 50	glioblastoma multiforme, and KPS < 90
	age ≥ 50	KPS 70-100, anaplastic astrocytoma, and ≤ 3 months from time of first symptoms to start treatment
	age > 50	glioblastoma multiforme, surgical resection, and good neurological function
V	age ≥ 50	KPS 70-100, glioblastoma multiforme, either surgical resection and neurologic function that inhibits the ability to work, or biopsy only followed by at least 54.4 Gy of RT
	age ≥ 50	KPS < 70, normal mental status
VI	age ≥ 50	KPS < 70, abnormal mental status
	age ≥ 50	KPS 70-100, glioblastoma multiforme, biopsy only, receiving less than 54.4 Gy of RT

## Chemotherapie

*Adjuvante chemotherapie aansluitend aan operatie en radiotherapie voor het hooggradig glioom was tot voor kort geen gebruikelijke behandeling in Nederland. Inmiddels is gebleken dat voor het glioblastoom behandeling met temozolomide tijdens en aansluitend aan radiotherapie zinvol is.*

Chemotherapie aansluitend aan operatie en radiotherapie voor hooggradige astrocytaire tumoren was tot 2005 in Europa geen standaardbehandeling. Bij hooggradige astrocytaire tumoren werd een geringe (10%) winst van de 18- en 24 maands-overleving gezien (Fine 1993<sup>31</sup>, Stewart 2002<sup>103</sup>, [bewijsklasse I](#)). De slechts 10% winst in overleving met de toevoeging van chemotherapie woog volgens velen niet op tegen de belasting van de traditionele alkylerende chemotherapie.

Recent is uit een gerandomiseerde Europees-Canadese studie bij het glioblastoom gebleken dat toevoeging van temozolomide chemotherapie tijdens en aansluitend aan radiotherapie de mediane overleving significant doet toenemen van 12.1 naar 14.6 maanden. Tevens nam de progressie-vrije overleving toe van 5.0 naar 6.9 maanden. Het percentage patiënten dat na 2 jaar nog in leven is steeg van 10.4 naar 26.5% (Stupp 2005<sup>106</sup>). Een tweede studie ondersteunt deze bevindingen (Athanasios 2005<sup>2</sup>, [bewijsklasse II](#)). Overigens was in de bovengenoemde studie (Stupp 2005<sup>106</sup>) de leeftijdsbovengrens op 70 jaar gesteld en is dus niet onderzocht of deze behandeling ook nuttig is voor patiënten ouder dan 70 jaar. Ook was de winst niet significant in die patiënten die alleen een biopsie hadden ondergaan. Tijdens de fase van de behandeling waarbij temozolomide samen met radiotherapie wordt gegeven wordt ook behandeling met co-trimoxazol/trimethoprim geadviseerd ter preventie van pneumocystis carinii pneumonie. De toxiciteit van de gecombineerde behandeling is in het algemeen beperkt en de kwaliteit van leven wordt niet negatief beïnvloed door toevoeging van chemotherapie (Taphoorn 2005<sup>107</sup>). Wel is het i.v.m. de kans op ernstige bijwerkingen raadzaam dergelijke patiënten in een centrum met ervaring met deze therapie te behandelen (Soetekouw 2007<sup>101</sup>).

Ook behandeling met lokale chemotherapie (BCNU, gliadel wafers) geeft enige winst in mediane overleving (zie onder [neurochirurgie](#)). De waarde van concomitante en adjuvante temozolomide chemotherapie voor het anaplastisch astrocytoma staat nog niet vast. Momenteel bereiden de EORTC, RTOG en NCI-C een studie voor die deze vraag als uitgangspunt heeft.

De waarde van adjuvante PCV chemotherapie voor het anaplastisch oligodendroglioom of anaplastisch oligoastrocytoma is onderzocht in twee gerandomiseerde klinische trials. Uit beide studies blijkt dat PCV chemotherapie de recidief-vrije overleving significant doet toenemen, de totale overlevingsduur echter niet (Cairncross 2006<sup>16</sup>, van den Bent 2006<sup>115</sup>, [bewijsklasse I](#)).

## Symptombestrijding

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Corticosteroiden

*Corticosteroiden bestrijden het peritumorale oedeem en daarmee (een deel van) de klinische verschijnselen van de patiënt met een glioom. Gezien de bijwerkingen en interacties met andere medicatie is het streven om corticosteroiden zo kort mogelijk, in een zo laag mogelijke dosering voor te schrijven. Met toediening tweemaal per dag kan worden volstaan.*

Glucocorticoiden zoals dexamethason worden bij patiënten met een glioom toegepast ter bestrijding van het oedeem dat de tumor omringt en (een deel van) de klachten en verschijnselen veroorzaakt. Het effect van dexamethason is binnen enkele uren tot enkele dagen merkbaar (Posner 1995<sup>84</sup>).

Gezien de halfwaardetijd van dexamethason kan met toediening tweemaal per dag worden volstaan. De dagdosis bedraagt 4 tot 16 mg. Bij patiënten met een glioom is geen vergelijkend onderzoek verricht naar de optimale dagdosis. Naast bekende bijwerkingen zoals osteoporose, diabetes mellitus en steroïdmyopathie kan door leverenzyminductie interactie met andere medicatie optreden (bijvoorbeeld fenytoïne). Gezien de bijwerkingen en interacties met andere medicatie is het streven om corticosteroiden zo kort mogelijk, in een zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Maagbeschermers dienen te worden voorgeschreven bij gelijktijdig gebruik van NSAID's of maagklachten in de anamnese.

Corticosteroiden beïnvloeden de bloedhersenbarrière, waardoor minder aankleuring na toediening van

contrast optreedt bij CT of MRI onderzoek en er schijnbaar minder tumorweefsel is (Watling 1994<sup>127</sup>). Ook chemothérapie bereikt het tumorweefsel in vitro minder goed bij gelijk-tijdig gebruik van dexamethason (Straathof 1998<sup>104</sup>). Omdat oedeem rond het laaggradig glioom meestal ont-breekt of van beperkte omvang is, worden corticosteroïden minder vaak toegepast bij patiënten met een laaggradig glioom in tegenstelling tot patiënten met een hooggradig glioom.

Postoperatief dient dexamethason zo mogelijk binnen dagen tot enkele weken te worden afgebouwd. Tj-dens be-straling kan zich door vorming van oedeem een tijdelij-ke klinische verslechtering voordoen, waarvoor corticosteroïden worden gege-ven. Corticoste-roïden worden echter niet standaard voorgeschreven tj-dens radiothera-pie.--

## Anti-epileptica

*Profylactische anti-epileptica bij een patiënt met een glioom zijn niet zinvol. Bij voorschrijven van chemotherapeutica moet rekening worden gehouden met leverenzymbeïnvloeding door anti-epileptica.*

Onderhoudstherapie met anti-epileptica wordt alleen toegepast indien zich insul-ten voordoen. Het is niet aangetoond dat postoperatieve profylaxe met anti-epileptica zinvol is (Glantz 2000<sup>35</sup>). Indien epilepsie optreedt, kunnen antiepileptica de frequentie en de aard van de epilepsieaanvallen gunstig beïnvloeden (Hildebrand 2005<sup>40</sup>).

Een aantal anti-epileptica (met name fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) kan tot versnelde afbraak van chemotherapeutica leiden door leverenzyminductie, waardoor de werkzaamheid van de chemotherapie nadelig wordt beïnvloed. Andere anti-epileptica, zoals valproïnezuur, veroorzaken leverenzyminhibitie, waardoor er kans is op hogere spiegels van chemotherapeutica (Vecht 2003<sup>118</sup>).

## Recidief

*Behandeling van recidiefgroei van een glioom kan, afhankelijk van eerdere behandeling, histologische diagnose, lokalisatie en uitgebreidheid van de tumor en de conditie van de patiënt bestaan uit chirurgie, (re)irradiatie, chemotherapie of een combinatie van deze behandelingen. Standaardbehandelingen voor recidief oligodendrogliale tumoren zijn PCV of temozolomide chemotherapie. Voor recidief anaplastisch astrocytroom is temozolomide chemotherapie een goede mogelijkheid. Voor recidief glioblastoom is geen standaardbehandeling gedefinieerd*

Er kunnen zich verschillende situaties voordoen waarbij voorgeschiedenis, tumortype, de eerder toegepaste therapie, en vooral de klinische conditie van de betrokken patiënt van groot belang zijn.

### Neurochirurgie

Chirurgie is geen standaardbehandeling voor patiënten met een recidief glioom. Bij recidief groei kan echter een maximale resectie overwogen worden voor enerzijds nieuwe weefseldiagnostiek (dedifferen-tiatie glioom, nieuwe oligoden-drogliale component?) en anderzijds cytoreductie met het oog op aanvullen-de therapie (Keles 2004<sup>51</sup>). In het algemeen geldt dat een tweede of volgende operatie slechts zinvol is als een andere palliatieve therapie erna nog voorhanden is. Voorts dient de patiënt in een voldoende goede conditie te zijn om deze behandelingen te ondergaan, d.w.z. een KPS  $\geq$  70. Ook chirurgische behandeling ter verlichting van intracranieële drukverhoging kan zinvol zijn.

### Radiotherapie

Bij een niet eerder bestraald recidief of een progressief laaggradig astrocytroom dient radiotherapie alsnog gegeven te worden: voor details radiotherapie zie nieuw gediagnostiseerd- glioom. Zoals reeds eerder vermeld, bestaat de mogelijkheid om patiënten in deze situatie ook te includeren in de EORTC studie die de waarde van radiotherapie afzet tegen chemotherapie als eerst gegeven vervolgbehandeling.

Bij eerdere bestraling is, naast een tweede operatie en/of chemotherapie, herbestraling te overwegen. De mogelijkheid tot herbestraling is af-hankelijk van het interval tussen primaire manifestatie en reci-dief (tenminste één jaar), de conditie en de levensverwachting van de patiënt en het te bestralen volume. De totale dosis radiotherapie bedraagt dan een equivalent van 45 Gy, in fracties van 1.8 tot 2 Gy (Bauman 1996<sup>4</sup>, Kim 1997<sup>53</sup>, Veninga 2001<sup>119</sup>, Butowski 2006<sup>12</sup>) of met gehyfracioneerde stereotactische radiotherapie (Shepherd 1997<sup>97</sup>, Vordermark 2005<sup>122</sup>).

### Chemotherapie

Het glioblastoom, het anaplastisch astrocytoma en het oligodendroglioma verschillen in gevoeligheid voor chemotherapie. Met name oligodendroglioma tumoren met 1p-19q verlies zijn chemotherapie gevoelige tumoren: in diverse (ongecontroleerde) studies reageert tweederde van de patiënten met een recidief anaplastisch oligodendroglioma gunstig op PCV (combinatie Procarbazine, CCNU en Vincristine) chemotherapie met een mediane duur van één tot anderhalf jaar (Cairncross 1988<sup>13</sup>, Cairncross 1994<sup>14</sup>, Peterson 1996<sup>82</sup>, Van den Bent 1998<sup>111</sup>). PCV geldt hierdoor als standaardbehandeling bij het recidief oligodendroglioma. Recentere eveneens ongecontroleerde studies laten ook een respons zien op temozolomide (van den Bent JCO 2003<sup>115</sup>, Chinot 2001<sup>20</sup>, van den Bent Ann Oncol 2003<sup>112</sup>) maar vergelijkende studies tussen PCV en temozolomide zijn niet verricht. Ondanks het ontbreken van een goede vergelijking tussen PCV en temozolomide en de beperktere literatuur over temozolomide in deze setting, wordt temozolomide ook vaak gegeven in plaats van PCV vanwege de geringere toxiciteit. Hoewel in mindere mate, zijn ook recidieven van laaggradige gliomen en het anaplastisch astrocytoma chemotherapie gevoelig: in fase II studies worden respons percentages van 35 - 61% beschreven. (Yung 1999<sup>131</sup>, Pace 2003<sup>78</sup>, Quinn 2003<sup>85</sup>, Levin 2006<sup>62</sup>). Bij een recidief laaggradig astrocytoma dat reeds bestraald is en dedifferentieert tot een hooggradig astrocytaire tumor, of bij een recidief anaplastisch astrocytoma, is systemische chemotherapie (bijvoorbeeld temozolomide) derhalve een optie. Bij een recidief glioblastoom kan aanvullende behandeling voor het recidief leiden tot verlengde overleving (Hau 2003<sup>38</sup>). De respons op chemotherapie is echter beduidend slechter (4- 8%; 15% progressie-vrij na 6 maanden) (Yung 2000<sup>131</sup>, Brada 2001<sup>6</sup>, Schmidt 2006<sup>92</sup>). Chemotherapie (bijvoorbeeld temozolomide of PCV) is vooral te overwegen bij jonge patiënten in een goede conditie met een sterke behandelingswens (Kappelle 2001<sup>46</sup>). Locale intratumorale chemotherapie met carmustine liet enige overlevingswinst zien (mediane overleving 31 vs 23 weken (Brem 1995<sup>7</sup>). Tot heden hebben ook andere chemotherapeutica geen beter resultaat laten zien. Vanwege de kleine kans op respons verdient het de voorkeur deze patiënten te includeren in een studie in een van de neuro-oncologische centra.

## Experimentele therapieën

Veel experimentele therapieën worden ontwikkeld, met name voor het recidief glioma. In het algemeen zijn er (nog) geen overtuigende nieuwe therapieën voorhanden met verbeterde overleving t.o.v. historische controles. Het experimentele karakter van dergelijke behandelingen dient altijd in overweging te worden genomen. Enkele worden hier genoemd.

Nieuwe chemotherapeutica en “small molecules” zoals tyrosine kinase remmers, al dan niet in combinatie gegeven, worden in een groot aantal klinische trials getest, tot dusver zonder opvallend positieve resultaten. EGFR kinase remming met erlotinib gaf in een enkele studie bij 20% van behandelde patiënten een tumorrespons, mogelijk gerelateerd aan de combinatie van EGFRvIII overexpressie en intacte PTEN status in de behandelde tumoren (Mellinghoff 2005<sup>69</sup>).

Het aanvankelijke optimisme over genterapie met gemodificeerde virussen die niet meer in staat zijn tot replicatie maar wel transgenen in tumor cellen tot expressie kunnen brengen, veranderde in scepsis na rapportage van een gerandomiseerde fase 3 studie waarbij geen verbeterde overleving in de behandelde groep werd waargenomen (Rainov 2000<sup>86</sup>). Momenteel worden de eerste oncolytische tumor-selectieve replicerende virussen klinisch getest. Deze blijken veilig te zijn voor toediening in de mens, maar eventuele effectiviteit moet nog aangetoond worden (Chiocca 2004<sup>21</sup>). In de casusistische sfeer zijn opvallend positieve resultaten gerapporteerd na herhaaldelijke intraveneuze toediening van een verzwakte vorm van het New Castle Disease Virus (MTH-68/H) echter zonder dat werkingsmechanismen, bijwerkingen, indicaties en resultaten van alle behandelde patiënten genoemd worden (Csatary 2004<sup>25</sup>).

Geconjugeerde antilichamen en immunotoxines vormen een groep van “targeted drugs” die in meerdere trials getest worden. De eerste betreffen vaak van muizen afkomstige antilichamen gericht tegen een receptor op de gliomacel, welke gekoppeld is aan een radioactieve stof waardoor lokale bestraling ontstaat. Immunotoxines zijn recombinante stoffen die bestaan uit het cel-bindende deel van een bepaald antilichaam gekoppeld aan een bekend toxine, zoals TP-38 en IL13-PE. Toediening van deze stoffen vond plaats d.m.v. convection enhanced delivery (CED), een loco-regionale toedieningsmethode waarbij met behulp van tijdelijk geplaatste uitwendige catheters gedurende enkele dagen infusie van de stof plaats vindt in en rondom de tumor. De uitgevoerde studies toonden aan dat zowel de toegediende stof als de methode van CED beiden veilig zijn. Enkele long-term survivors werden geobserveerd, maar definitieve resultaten van de fase 3 studie moeten nog afgewacht worden (Laske 1997<sup>59</sup>, Sampson 2003<sup>90</sup>, Weber



2003<sup>128</sup>).

Een immunologische behandeling betreft tumorvaccinatie. Hierbij wordt op verschillende manieren getracht een immuunrespons op te wekken door toediening van tumorantigenen, in de vorm van een of meerdere intradermale vaccinaties. Hierbij gebruikte vaccins worden vervaardigd van autoloog tumor materiaal dat bij operatie verwijderd is. De beste resultaten zijn geboekt indien dendritische cellen afkomstig uit het perifere bloed van de patiënt "gepulsed" worden met het eigen tumor materiaal, waarna het geheel als vaccin toegediend wordt. Enkele fase 1 studies hebben de haalbaarheid van dit concept aangetoond en tumorresponsen zijn waargenomen. Echter bijwerkingen in de vorm van auto-immunreacties zijn eveneens waargenomen (Rutkowski 2004<sup>89</sup>).

## Voorlichting en ondersteunende zorg

### Voorlichting

Voor patiënteninformatie is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding folder 'hersentumoren' te downloaden.

De patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor hersentumoren is dat Vereniging [Cerebraal](#), een patiëntenvereniging voor mensen die na hun geboorte getroffen zijn door hersenletsel.

Voor meer algemene informatie kunnen patiënten ook terecht bij [hersentumor.nl](#).

### Richtlijnen voor ondersteunende zorg

Voor voedings- en dieetadvies: zie de [richtlijn Hersentumoren](#) van de Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie ([LWDO](#)). Hierin wordt per behandeling passend dieetadvies gegeven.

### Multidisciplinaire richtlijnen

- [Pijn bij kanker](#)
- [Perioperatieve voeding](#)

### Richtlijnen verpleegkundige zorg van de V&VN Oncologie

- [Veranderd seksueel functioneren](#)
- [Verstoord lichaamsbeeld](#)
- [Sociaal isolement](#)
- [Machteloosheid](#)
- [Ineffectieve coping](#)
- [Orale mucositis](#)
- [Gevaar bloeding](#)
- [Gevaar infectie](#)
- [Ineffectieve ademhaling](#)
- [Obstipatie](#)
- [Vochttekort](#)

### Overige producten of organisaties voor ondersteunende zorg

[SIB op maat](#) is een website met patiënteninformatie over bijwerkingen van medicijnen die gebruikt worden ter behandeling van kanker. Alle geregistreerde medicijnen zijn hierin opgenomen. Elke bijwerking is voorzien van adviezen voor de patiënt. Iedereen die patiënteninformatie geeft over de behandeling van kanker met medicijnen kan hiervoor SIB op maat gebruiken.

Ondersteuning bij fysiek en emotioneel herstel in het nazorgtraject biedt de Stichting Herstel en Balans, een groepsrevalidatieprogramma voor mensen met kanker. Het programma bestaat uit een fysieke en een psychosociale module. Voor de landelijke 50 locaties en informatie zie <http://www.herstellenbalans.nl/>.

De [Stichting Goed verzorgd, Beter gevoel](#) biedt praktische tips bij de uiterlijke verzorging bij kanker en beschikt over namen van schoonheidsspecialisten en haarwerkers met een aanvullende opleiding "Goed verzorgd, Beter gevoel".

## Follow-up en prognose

*De prognose van de patiënt met een glioom wordt sterker bepaald door factoren van de tumor (classificatie, gradering, genetica) en de patiënt (leeftijd, cognitie, mate van handicap) dan door de behandeling. Naast klinische follow-up heeft regelmatig beeldvormend onderzoek met name zin als er voor recidief tumorgroei behandelopties zijn.*

Follow-up na behandeling van een patiënt met een glioom geschiedt bij voorkeur door één van de specialisten (neuroloog, neurochirurg, radiotherapeut of internist-oncoloog). Problematiek wordt bij voorkeur in multidisciplinair verband besproken. Regelmatig beeldvormend onderzoek na behandeling van een patiënt met een glioom heeft met name zin als er behandelingsconsequenties aan verbonden zijn bij recidief tumorgroei.

Recidief tumorgroei en radionecrose zijn met beeldvorming moeilijk van elkaar te onderscheiden (zie diagnostiek). Ook bij lokale radionecrose kan, evenals bij tumorgroei, door de ruimte-innemende werking de klinische toestand van de patiënt verslechteren. Soms moet er chirurgische behandeling plaatsvinden van radionecrose.

Thallium-SPECT onderzoek kan van belang zijn bij de evaluatie van respons op chemotherapie bij recidief gliomen (Vos 2003<sup>123</sup>).

De prognose van de patiënt met een glioom hangt meer samen met factoren van de patiënt (leeftijd, cognitie, mate van handicap) en de tumor (classificatie, grade-ring, genetica) dan met de behandeling (Sneed 1995<sup>100</sup>, Cairncross 1998<sup>15</sup>, Meyers 2000<sup>70</sup>, Klein 2003<sup>55</sup>, Stupp 2005<sup>106</sup>, Hegi 2005<sup>39</sup>). De mediane overleving van een patiënt met een laaggradig glioom varieert van 5 tot ruim 15 jaar (Karim 1996<sup>47</sup>, Olson 2000<sup>77</sup>). Bij het hooggradig glioom ligt deze tussen circa 1 jaar voor het glioblastoom en 2-3 jaar voor het anaplastische astrocytoom (Deangelis 2001<sup>28</sup>). Patiënten met een oligo-dendroglioom of een oligo-astrocytoom (mengglioom) hebben een betere prognose dan astrocytompatiënten.

## Terminale fase

*Behandelopties in de terminale fase van de patiënt met een glioom zijn dexamethason en morfine voor hoofdpijn en benzodiazepines voor onrust en insulpen. Het acuut staken van dexamethason is een optie als de patiënt niet meer aanspreekbaar is.*

In de terminale fase van een patiënt met een glioom met tekenen van intracraniale drukverhoging, kunnen hoofdpijnklachten bij onvoldoende effect van dexamethason en paracetamol met morfine of transdermaal fentanyl worden bestreden. De dexamethason kan in die fase eventueel ineens gestaakt worden als de patiënt niet meer aanspreekbaar is. De patiënt overlijdt dan doorgaans door progressief hersenoedeem al dan niet in combinatie met bijnierschorsinsufficiëntie.

Het is zinvol om, indien mogelijk, ook in de terminale fase anti-epileptische medicatie te continueren. Met parenteraal (bij voorkeur subcutaan) toegediende benzodiazepines, zoals midazolam, kunnen onrust en epileptische aanvallen in de terminale fase worden bestreden (Verhagen 1999<sup>120</sup>, 2005<sup>121</sup>).

Voor richtlijnen palliatieve zorg zie de website [Pallialine](#). Op deze website zijn 38 multidisciplinaire richtlijnen te raadplegen.



## Referenties

### 1 - [Agbi CB](#)

Agbi CB, Bernstein M, Laperriere N, Leung P, Lumley M. Patterns of recurrence of malignant astrocytoma following stereotactic interstitial brachytherapy with iodine-125 implants. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:321-326.](#)

### 2 - [Athanassiou H](#)

Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. [J Clin Oncol 2005;23:2372-2377.](#)

### 3 - [Bashir R](#)

Bashir R, Hochberg F, Oot R. Regrowth patterns of glioblastoma multiforme related to planning of interstitial brachytherapy radiation fields. [Neurosurgery 1988;23:27-30.](#)

### 4 - [Bauman GS](#)

Bauman GS, Sneed PK, Wara WM, et al. Reirradiation of primary CNS tumors. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:433-441.](#)

### 5 - [Bleehen NM](#)

Bleehen NM, Wiltshire DR, Plowman PN, et al. A randomized study of misonidazole and radiotherapy for grade 3 and 4 cerebral astrocytoma. [Br J Cancer 1981;43:436-441.](#)

### 6 - [Brada M](#)

Brada M, Hoang-Xuan, Rampling R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. [Ann Oncol 2001;12:259-266.](#)

### 7 - [Brem H](#)

Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intra-operative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. [Lancet 1995;345:1008-1012.](#)

### 8 - [Brown PD](#)

Brown PD, Maurer MJ, Rummans TA, et al. A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival. [Neurosurgery 2005;57:495-504.](#)

### 9 - [Buckner JC](#)

Buckner JC, Gesme D Jr. O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. [J Clin Oncol 2003;21:251-255.](#)

### 10 - [Bukte Y](#)

Bukte Y, Paksoy Y, Genc E, Uca AU. Role of diffusion-weighted MR in differential diagnosis of intracranial cystic lesions. [Clin Radiol 2005;60:375-383.](#)

### 11 - [Burger PC](#)

Burger PC. What is an oligodendroglioma? [Brain Pathol 2002;12:257-259.](#)

### 12 - [Butowski NA](#)

Butowski NA, Sneed PK, Chang SM. Diagnosis and treatment of recurrent high-grade astrocytoma. [J Clin Oncol 2006;24:1273-1280.](#)

### 13 - [Cairncross JG](#)

Cairncross JG, Macdonald DR. Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. [Ann Neurol 1988;23:360-364.](#)

### 14 - [Cairncross G](#)

Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. [J Clin Oncol](#)

[1994;12:2013-2021.](#)

15 - [Cairncross JG](#)

Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. [J Natl Cancer Inst 1998;90:1473-1479.](#)

16 - [Cairncross G](#)

Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group trial 9402. [J Clin Oncol 2006;24:2707-2714.](#)

17 - [Catalaa I](#)

Catalaa I, Henry R, Dillon WP, et al. Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. [NMR Biomed 2006;19:463-475.](#)

18 - [CBTRUS](#)

CBTRUS Statistical report. Primary brain tumors in the United States, 1998-2002. Central Brain Tumor Registry of the United States ([www.cbtrus.org](http://www.cbtrus.org)), 2005.

19 - [Chang CH](#)

Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. [Cancer 1983;52:997-1007.](#)

20 - [Chinot OL](#)

Chinot OL, Honore S, Dufour H, et al. Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. [J Clin Oncol 2001;19:2449-2455.](#)

21 - [Chiocca EA](#)

Chiocca EA, Abbed KM, Tatter S, et al. A phase 1 open-label, dose-escalation, multi-institutional trial of injection with an E1B attenuated adenovirus, ONYX-015, into the peritumoral region of recurrent malignant gliomas in the adjuvant setting. [Mol Ther 2004;10:958-966.](#)

22 - [Christensen HC](#)

Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, et al. Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. [Neurology 2005;64:1189-1195.](#)

23 - [Comte F](#)

Comte F, Bauchet L, Rigau V, et al. Correlation of preoperative thallium SPECT with histological grading and overall survival in adult gliomas. [Nucl Med Comm 2006;27:137-142.](#)

24 - [Covarrubias DJ](#)

Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MN. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. [Oncologist 2004;9:528-537.](#)

25 - [Csatary LK](#)

Csatary LK, Gosztanyi G, Szeberenyi J, et al: MTH-68/H oncolytic viral treatment in human high grade gliomas. [J Neuro-Oncol 2004;67:83-89.](#)

26 - [Curran Jr. WJ](#)

Curran Jr. WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three RTOG malignant glioma trials. [J Natl Cancer Inst 1993;85:704-710.](#)

27 - [Davis WK](#)

Davis WK, Boyko OB, Hoffman JM, et al. [18F]2-fluoro-2 deoxyglucose-positron emission tomography correlation of gadolinium-enhanced MR imaging of central nervous system neoplasia. [AJNR 1993;14:515-523.](#)

28 - [DeAngelis LM](#)

DeAngelis LM. Brain Tumors. [N Engl J Med 2001;344:114-123.](#)

29 - [Deutsch M](#)

Deutsch M, Green SB, Strike TA, et al. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in postoperative treatment of malignant glioma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;126:1389-1396.](#)

30 - [De Wit MC](#)

De Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevius Smitt PA, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. [Neurology 2004;63:535-537.](#)

31 - [Fine HA](#)

Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. [Cancer 1993;71:2585-2597.](#)

32 - [Forsting M](#)

Forsting M, Albert FK, Kunze S, et al. Extirpation of glioblastoma: MR and CT follow-up of residual tumor and regrowth patterns. [AJNR 1993;14:77-87.](#)

33 - [Franzini A](#)

Franzini A, Leocata F, Cajola L, et al. Low-grade glial tumors in basal ganglia and thalamus: natural history and biological reappraisal. [Neurosurgery 1994;35:817-821.](#)

34 - [Ginsberg LE](#)

Ginsberg LE, Fuller GN, Hashni M, Leeds NE, Schomer DF. The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. [Surg Neurol 1998;49:436-440.](#)

35 - [Glantz MJ](#)

Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: report of the Quality Standards Committee of the American Academy of Neurology. [Neurology 2000;54:1886-1893.](#)

36 - [Goldman S](#)

Goldman S, Levivier M, Pirotte B, et al. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. [Cancer 1996;78:1098-1106.](#)

37 - [Gundersen S](#)

Gundersen S, Lote K, Hannisdal E. Prognostic factors for glioblastoma multiforme - development of a prognostic index. [Acta Oncologica 1996;35:suppl 8, 123-127.](#)

38 - [Hau P](#)

Hau P, Baumgart U, Pfeifer K, et al. Salvage therapy in patients with glioblastoma: is there any benefit? [Cancer 2003;98:2678-2686.](#)

39 - [Hegi ME](#)

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. [N Engl J Med 2005;352:997-1003.](#)

40 - [Hildebrand J](#)

Hildebrand J, Lecaillon C, Perennes J, Delatry JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. [Neurology 2005;65:212-215.](#)

41 - [Hoang-Xuan K](#)

Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. [J Clin Oncol 2004;22:3133-3138.](#)

42 - [Hochberg FH](#)

Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. [Neurology 1980;30:907-911.](#)

43 - [Houben MP](#)

Houben MP, Aben KK, Teepe JL, et al. Stable incidence of childhood and adult glioma in the Netherlands, 1989-2003. [Acta Oncol 2006;45:272-279.](#)

44 - [Jeuken JW](#)

Jeuken JW, Van der Maazen RW, Wesseling P. Molecular diagnostics as a tool to personalize treatment in adult glioma patients. [Technol Cancer Res Treatment 2006;5:215-229.](#)

45 - [Kallen K](#)

Kallen K, Heiling M, Andersson A-M, et al. Evaluation of malignancy in ring-enhancing brain lesions on CT by thallium-201 SPECT. [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:569-574.](#)

46 - [Kappelle AC](#)

Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJB, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. [Neurology 2001;56:118-120.](#)

47 - [Karim ABMF](#)

Karim ABMF, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomised trial on dose response in radiation therapy of low grade cerebral glioma: EORTC study 22844. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:549-556.](#)

48 - [Karim ABMF](#)

Karim ABMF, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult. EORTC study 22845 with the MRC study BR04: an interim analysis. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:316-324.](#)

49 - [Keime-Guibert F](#)

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. [N Engl J Med 2007;356:1527-1535.](#)

50 - [Keles GE](#)

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;95:735-745.](#)

51 - [Keles GE](#)

Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. [J Neurosurg 2004;100:41-46.](#)

52 - [Kiebert GM](#)

Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC 22844). [Eur J Cancer 1998;34:1902-1909.](#)

53 - [Kim HK](#)

Kim HK, Thornton AF, Greenberg HS, et al. Results of re-irradiation of primary intracranial neoplasms with three-dimensional conformal therapy. [Am J Clin Oncol 1997;20:358-363.](#)

54 - [Klein M](#)

Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. [Lancet 2002;360:1361-1368.](#)

55 - [Klein M](#)

Klein M, Postma TJ, Taphoorn MJ, et al. The prognostic value of cognitive functioning in the survival of patients with high-grade glioma. [Neurology 2003;61:1796-1798.](#)

56 - [Kondziolka D](#)

Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in

evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. [J Neurosurg 1993;79:533-536.](#)

57 - [Kristiansen K](#)

Kristiansen K, Hagen S, Kollevold 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 bleomycin on survival time. [Cancer 1981;47:649-652.](#)

58 - [Krouwer HG](#)

Krouwer HG, Davis RL, Silva P. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. [J Neurosurg 1991;74:399-406.](#)

59 - [Laske](#)

Laske DW, Youle RJ, Oldfield EH. Tumor regression with regional distribution of the targeted toxin TF-CRM107 in patients with malignant brain tumors. [Nat Med 1997;3:1362-1368.](#)

60 - [Laws ER](#)

Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. [J Neurosurg 2003;99:467-473.](#)

61 - [Laperierre N](#)

Laperierre N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. [Radiother Oncol 2002;64:259-273.](#)

62 - [Levin N](#)

Levin N, Lavon I, Zelikovitch B, et al. Progressive low-grade oligodendrogliomas: response to temozolomide and correlation between genetic profile and O6-methylguanine DNA methyltransferase protein expression. [Cancer 2006;106:1759-1765.](#)

63 - [Lorberboym M](#)

Lorberboym M, Mandell LR, Mosesson RE et al. The role of thallium-201 uptake and retention in intracranial tumors after radiotherapy. [J Nucl Med 1997;38:223-226.](#)

64 - [Louis DN](#)

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds), WHO classification of tumours of the nervous system. IARC Lyon, [2007.](#)

65 - [Mandonnet E](#)

Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. [Ann Neurol 2003;53:524-528.](#)

66 - [Mason WP](#)

Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM. Low-grade glioma responds to chemotherapy. [Neurology 1996;46:203-207.](#)

67 - [Mason WP](#)

Mason WP. Progress in clinical neurosciences: advances in the management of low-grade gliomas. [Can J Neurol Sci 2005;32:18-26.](#)

68 - [McAleese MJ](#)

McAleese MJ, Stenning SP, Ashley S, et al. Hypofractionated radiotherapy for poor prognosis malignant glioma: matched pair survival analysis with MRC controls. [Radiother Oncol 2003;67:177-182.](#)

69 - [Mellinghoff IK](#)

Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. [N Engl J Med. 2005;353:2012-24.](#)

70 - [Meyers CA](#)

Meyers CA, Hess KR, Yung WKA, Levin VA. Cognitive function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma. [J Clin Oncol 2000;18:646-650.](#)

71 - [Mirimanoff RO](#)

Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981 CE3 phase III randomized trial. [J Clin Oncol 2006;24:2563-2569.](#)

72 - [Moustafa HM](#)

Moustafa HM, Omar WM, Ezzat I, Ziada GA, el-Ghonimy EG. 201TI single photon emission tomography in the evaluation of residual and recurrent astrocytoma. [Nucl Med Commun 1994;15:140-143.](#)

73 - [Nelson NJ](#)

Nelson NJ. Inhibitors of angiogenesis enter phase III testing. [J Natl Cancer Inst 1998;90:960-963.](#)

74 - [Ogawa T](#)

Ogawa T, Shishido F, Kanno I, et al. Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. [Radiology 1993;186:45-53.](#)

75 - [Ohgaki H](#)

Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. [Acta Neuropathol \(Berl\) 2005;109:93-108.](#)

76 - [Olivero WC](#)

Olivero WC, Dulebohn SC, Lister JR. The use of PET in evaluating patients with primary brain tumours: is it useful? [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:250-252.](#)

77 - [Olson JD](#)

Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. [Neurology 2000;54:1442-1448.](#)

78 - [Pace A](#)

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.](#)

79 - [Pallud J](#)

Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. [Ann Neurol 2006;60:380-383.](#)

80 - [Parsa AT](#)

Parsa AT, Wachhorst S, Lamborn KR, et al. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. [J Neurosurg 2005;102:622-628.](#)

81 - [Payne DG](#)

Payne DG, Simpson WJ, Keen C, Platts ME. Malignant astrocytoma: hypofractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. [Cancer 1982;50:2301-2306.](#)

82 - [Peterson K](#)

Peterson K, Paleologos N, Forsyth P, Macdonald DR, Cairncross JG. Salvage chemotherapy for oligodendroglioma. [J Neurosurg 1996;85:597-601.](#)

83 - [Pignatti F](#)

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.](#)

84 - [Posner JB](#)

Posner JB. Neurologic complications of cancer. FA Davis Company, Philadelphia 1995.

85 - [Quinn J](#)

Quinn J, Reardon D, Friedman AH, et al.. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. [J Clin Oncol 2003;21:646-651.](#)

86 - [Rainov NG](#)

Rainov NG. A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated

glioblastoma multiforme. [Hum Gene Ther 2000; 11:2389-2401.](#)

87 - [Recht LD](#)

Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? [Ann Neurol 1992;31:431-436.](#)

88 - [Roa W](#)

Roa W, Brasher PM, 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.](#)

89 - [Rutkowski S](#)

Rutkowski S, De Vleeschouwer S, Kaempgen E, et al. Surgery and adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for patients with relapsed malignant glioma, a feasibility study. [Br J Cancer 2004;91:1656-1662.](#)

90 - [Sampson JH](#)

Sampson JH, Akabani G, Archer GE, et al. Progress report of a Phase I study of the intracerebral microinfusion of a recombinant chimeric protein composed of transforming growth factor (TGF)-alpha and a mutated form of the Pseudomonas exotoxin termed PE-38 (TP-38) for the treatment of malignant brain tumors. [J Neurooncol 2003;65: 27-35.](#)

91 - [Sato N](#)

Sato N, Bronen RA, Sze G, et al. Postoperative changes in the brain: MR imaging findings in patients without neoplasms. [Radiology 1997;204:839-846.](#)

92 - [Schmidt F](#)

Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. [Neurology 2006;66:587-589.](#)

93 - [Scott CB](#)

Scott CB, Scarantino C, Urtusan R, et al. Validation and predictive power of RTOG recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:51-55](#)

94 - [Scott JN](#)

Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. [Neurology 2002;59:947-949.](#)

95 - [Shaw E](#)

Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a NCCTG/RTOG/ECOG study. [J Clin Oncol 2002;20:2267-2276.](#)

96 - [Sheline GE](#)

Sheline GE, et al. Radiotherapy for high-grade gliomas. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;18:793-803.](#)

97 - [Shepherd SF](#)

Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:393-398.](#)

98 - [Simpson WJ](#)

Simpson WJ, Platts ME. Fractionation study in the treatment of glioblastoma multiforme. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1976;1:639-644.](#)

99 - [Slotman BJ](#)

Slotman BJ, Kralendonk JH, Van Alphen HAM, Kamphorst W, Karim AB. Hypofractionated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: results of treatment and impact of prognostic factors. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:895-898.](#)

100 - [Sneed PK](#)

Sneed PK, Prados MD, McDermott MW, et al. Large effect of age on the survival of patients with



glioblastoma treated with radiotherapy and brachytherapy boost. [Neurosurgery 1995;36:898-904.](#)

**101 - Soetekouw PMMB**

Soetekouw PMMB, Gijtenbeek JMM, van der Maazen RWM, Kappelle AC, van Herpen CML. Temozolomide, een oraal chemotherapeuticum met soms ernstige toxiciteit. [Ned Tijdschr Geneeskd 2007;151:253-257.](#)

**102 - Souhami L**

Souhami L, Seiferfeld 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 Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:853-860.](#)

**103 - Stewart LA**

Stewart LA, Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. [Lancet 2002;359:1011-1018.](#)

**104 - Straathof CS**

Straathof CS, van den Bent MJ, Ma J, et al. The effect of dexamethasone on the uptake of cisplatin in glioma and the area of brain around tumor. [J Neuro oncol 1998;37:1-8.](#)

**105 - Stummer W**

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. [Lancet Oncol 2006;7:392-401.](#)

**106 - Stupp R**

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.](#)

**107 - Taphoorn MJB**

Taphoorn MJB, Stupp R, Coens C, et al. Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. [Lancet Oncol 2005;6:937-944.](#)

**108 - Tsao MN**

Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:47-55.](#)

**109 - Urtasun R**

Urtasun R, Feldstein ML, Partington J, et al. Radiation and nitroimidazoles in supratentorial high grade gliomas: a second clinical trial. [Br J Cancer 1982;46:101-108.](#)

**110 - Valtonen S**

Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. [Neurosurgery 1997;41:44-48.](#)

**111 - Van den Bent MJ**

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.](#)

**112 - Van den Bent MJ**

Van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, et al. Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. [Ann Oncol 2003;14:599-602.](#)

**113 - Van den Bent MJ**

Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with



temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. [J Clin Oncol 2003;21:2525-2528.](#)

**114 - [Van den Bent MJ](#)**

Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, 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;366:985-990.](#)

**115 - [Van den Bent MJ](#)**

Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. [J Clin Oncol 2006;24:2715-2722.](#)

**116 - [Van der Sanden GA](#)**

Van der Sanden GA, Schouten LJ, van Dijck JA, van Andel JP, Coebergh J. Incidence of primary central nervous system cancers in South and East Netherlands in 1989-1994. [Neuroepidemiology 1998;17:247-257.](#)

**117 - [Vecht ChJ](#)**

Vecht ChJ. Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma. [J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:1259-1264.](#)

**118 - [Vecht ChJ](#)**

Vecht ChJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between anti-epileptic and chemotherapeutic drugs. [Lancet Neurol 2003;2:404-409.](#)

**119 - [Veninga T](#)**

Veninga T, Langendijk HA, Slotman BJ, et al. Reirradiation of primary brain tumors: survival, clinical response and prognostic factors. [Radiother Oncol 2001;59:127-137.](#)

**120 - [Verhagen EH](#)**

Verhagen EH, Eliel M, de Graeff A, Teunissen SCCM. Sedatie in de laatste levensfase. [Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2601-2603.](#)

**121 - [Verhagen EH](#)**

Verhagen EH, Hesselman GM, Besse TC, de Graeff A. Palliatieve sedatie. [Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:458-461.](#)

**122 - [Vordermark D](#)**

Vordermark D, Kolbl D, Ruprecht K, et al. Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option for recurrent malignant glioma. [BMC Cancer 2005;5:55.online](#)

**123 - [Vos MJ](#)**

Vos MJ, Hoekstra OS, Barkhof F, et al. Thallium-201 single-photon emission computed tomography as an early predictor of outcome in recurrent glioma. [J Clin Oncol 2003;21:3559-3565.](#)

**124 - [Walker MD](#)**

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.](#)

**125 - [Walker MD](#)**

Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5:1725-1731.](#)

**126 - [Wallner KE](#)**

Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:1405-1409.](#)

**127 - [Watling CJ](#)**

Watling CJ, Lee DH, MacDonald DR, Cairncross JG. Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma. [J Clin Oncol 1994;12:1886-1889.](#)

128 - Weber F

Weber F, Asher A, Bucholz R, et al. Safety, tolerability, and tumor response of IL4-Pseudomonas exotoxin (NBI-3001) in patients with recurrent malignant glioma. [J Neurooncol 2003;64:125-137.](#)

129 - Westphal M

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-oncol 2003;5:79-88.](#)

130 - Westphal M

Westphal M, Ram Z, Riddle V, et al. GliadelIR wafer in initial surgery for malignant glioma; long-term follow-up of a multicenter controlled trial. [Acta Neurochir \(Wien\) 2006;148:269-275.](#)

131 - Yung WKA

Yung WKA, Prados MD, 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.](#)

132 - Yung WKA

Yung WKA, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide versus procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. [Br J Cancer 2000;83:588-593.](#)

# Bijlagen

## 1. Samenstelling werkgroep

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische verspreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende disciplines. De werkgroepleden zijn gemandateerd door hun vereniging.

## 2. Leden van de werkgroep

### Werkgroep revisie richtlijn gliomen

#### Voorzitter:

Dr T.J. Postma

#### Neurologie:

Dr J.E.C. Bromberg, Erasmus Universitair Medisch Centrum locatie Daniel den Hoed, Rotterdam (IKR)

Dr T.J. Postma, VU Medisch Centrum Amsterdam (IKA)

Dr M.J.B. Taphoorn, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag (IKW)

#### Neurochirurgie:

Prof.dr C.M.F. Dirven, VU Medisch Centrum Amsterdam (IKA)

Dr S. Leenstra, AMC Amsterdam (IKZ)

#### Radiotherapie:

Dr M. Heesters, Universitair Medisch Centrum Groningen (IKN)

Dr R.W.M. van der Maazen, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen (IKO)

#### Medische Oncologie:

Dr C.J. van Groeningen, VU Medisch Centrum Amsterdam (IKA)

Prof.dr R.J. Richel, AMC Amsterdam (IKA)

#### Neuropathologie:

Prof.dr J.M. Kros, Erasmus Universitair Medisch Centrum locatie Dijkzigt, Rotterdam (IKR)

Dr P. Wesseling, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen (IKO)

#### Neuroradiologie:

Dr G.J. Lycklama à Nijeholt, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag (IKW)

## 3. Mandaterende verenigingen

### Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN):

Dr J.E.C. Bromberg, Erasmus Universitair Medisch Centrum locatie Daniel den Hoed, Rotterdam (IKR)

Dr T.J. Postma (voorzitter), VU Medisch Centrum Amsterdam (IKA)

Dr M.J.B. Taphoorn, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag (IKW)

### Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen (NVVN):

Prof.dr C.M.F. Dirven, VU Medisch Centrum Amsterdam (IKA)

Dr S. Leenstra, AMC Amsterdam (IKZ)

### Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO):

Dr M. Heesters, Universitair Medisch Centrum Groningen (IKN)

Dr R.W.M. van der Maazen, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen (IKO)

### Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO):

Dr C.J. van Groeningen, VU Medisch Centrum Amsterdam (IKA)

Prof.dr R.J. Richel, AMC Amsterdam (IKA)

### Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP):

Prof.dr J.M. Kros, Erasmus Universitair Medisch Centrum locatie Dijkzigt, Rotterdam (IKR)

Dr P. Wesseling, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen (IKO)

**Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR):**

Dr G.J. Lycklama à Nijeholt, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag (IKW)

**4. Wetenschappelijke onderbouwing**

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt in deze richtlijn aangegeven in klassen:

A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

**Niveau van bewijs van de conclusies**

I	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
II	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
III	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
IV	meningen van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De richtlijnen zijn niet bindend en kunnen niet gebruikt worden om behandeling dwingend in te stellen. Bewijsklasse I ontbreekt vaak waar het therapie van gliomen betreft en de behandeling is bovendien sterk geïndividualiseerd, waardoor in de richtlijn verschillende behandelingsopties genoemd zullen worden. Alleen als er bewijsklassen I en II zijn zullen deze specifiek in de tekst genoemd worden. Indien u afwijkt van een voorkeursbehandeling is het in het algemeen raadzaam uw handelwijze te beargumenteren en te noteren.

**5. Actualisatie**

De geldigheidstermijn voor de richtlijn (maximaal 5 jaar na vaststelling) wordt vanuit het programma bureau VIKC bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

**6. Houderchap richtlijn**

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. De VIKC is financieel verantwoordelijk en draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

**7. Juridische betekenis**

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

# Notities

**De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt aangegeven in bewijsklassen:**

Bewijsklasse I	berust op wetenschappelijke gegevens uit gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek;
Bewijsklasse II	is gebaseerd op case-control of cohortonderzoeken.

In alle andere gevallen baseren wij onze mening op de beschikbare literatuur, hoofdzakelijk bestaande uit meestal retrospectief ongecontroleerd onderzoek, en onze eigen ervaring.

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

**De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt in deze richtlijn aangegeven in klassen:**

A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

## **Niveau van bewijs van de conclusies**

I	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
II	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
III	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
IV	meningen van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De richtlijnen zijn niet bindend en kunnen niet gebruikt worden om behandeling dwingend in te stellen. Bewijsklasse I ontbreekt vaak waar het therapie van gliomen betreft en de behandeling is bovendien sterk geïndividualiseerd, waardoor in de richtlijn verschillende behandelingsopties genoemd zullen worden. Alleen als er bewijsklassen I en II zijn zullen deze specifiek in de tekst genoemd worden. Indien u afwijkt van een voorkeursbehandeling is het in het algemeen raadzaam uw handswijze te beargumenteren en te noteren.

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.