

Chemotherapie als behandeling van gliomen bij volwassenen

T R E F W O O R D E N

GLIOMEN, ASTROCYTOMEN,
OLIGODENDROGLIOMEN, CHEMOTHERAPIE

door M.J. van den Bent

Samenvatting

De prognose voor patiënten met hooggradige astrocytomen is slecht. Met adjuvante chemotherapie (chemotherapie direct na de radiotherapie) kan een geringe ($\pm 10\%$) verbetering van de 18- en 24 maandsoverleving worden bereikt, die met langere follow-up echter niet aanhoudt. De afgelopen jaren is in een aantal studies aangetoond dat recidief oligodendrogliomen chemotherapie-gevoelig zijn: tweederde van de patiënten reageert hier goed op, waarbij de respons gemiddeld één tot anderhalf jaar aanhoudt. Bij deze tumoren moet chemotherapie tot de standaardbehandeling worden gerekend. In mindere mate zijn recidieven van anaplastische astrocytomen en van laaggradige astrocytomen gevoelig voor chemotherapie. Hier is chemotherapie te overwegen bij relatief jonge patiënten (jonger dan 50-55 jaar) die in een goede conditie verkeren. Recidieven van glioblastoma multiforme zijn nauwelijks gevoelig voor chemotherapie, en moeten dan ook alleen in onderzoeksverband chemotherapeutisch behandeld worden.

Gebruikte afkortingen:

GBM :glioblastoma multiforme

AA :anaplastisch astrocytoom

CCNU :1-(20-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea

BCNU :1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea

PCV-chemotherapie : Procarbazine, CCNU
en Vincristine
chemotherapieEORTC :European Organization for
Research and Treatment of Cancer

BTSG :Brain Tumor Study Group

Inleiding

De neuro-ectodermale tumoren of gliomen vormen met 40-60 procent het grootste deel van de primaire hersentumoren bij volwassenen. Deze tumoren worden onderverdeeld in drie groepen: astrocytomen, oligodendrogliomen en ependymomen. In het nu volgende overzicht wordt ingegaan op de plaats van chemotherapie bij astrocytaire en oligodendrogliale tumoren bij volwassen patiënten. Daarbij wordt een onderscheid gemaakt tussen (neo-)adjuvante chemotherapie (chemotherapie vóór of direct na de radiotherapie als onderdeel van de primaire behandeling) en chemotherapie bij recidief tumoren. Nog steeds wordt regelmatig verondersteld dat de bloedhersen-barrière chemotherapeutische behandeling van hersentumoren in de weg staat. Deze barrière ontbreekt echter in hooggradige hersentumoren en metastasen. Ook de aankleuring van tumoren op CT/MRI-scan berust immers op de afwezigheid van deze barrière. Zowel in dier-experimentele als in klinische studies is aangetoond dat de penetratie van cytostatica in hersentumoren ongeveer het tienvoudige bedraagt van de penetratie in normaal hersenweefsel, en nagenoeg gelijk is aan die in tumoren elders in het lichaam.^{1,2} Het ontbreken van een werkzame bloedhersen-barrière wordt onderstreept door een aantal hersentumoren dat wél goed op chemotherapie reageert: oligodendrogliale tumoren, primaire intracerebrale lymfomen en hersenmetastasen van voor chemotherapie gevoelige tumoren. De respons op chemotherapie van een hersentumor wordt dan ook primair bepaald door de chemotherapie-gevoeligheid van de tumor.

Adjuvante chemotherapie bij hooggradige gliomen

Ondanks alle pogingen om de behandeling van patiënten met een hooggradig glioom te verbeteren, blijft de prognose van deze patiënten slecht. De mediane overleving in de verschillende studies bedraagt 8 tot 12 maanden. De belangrijkste prognostische factoren van hooggradige gliomen zijn de leeftijd, de klinische conditie van de patiënt en de histologie van de tumor (anaplastisch astrocytoom (AA) versus glioblastoma multiforme (GBM)). De standaardbehandeling van hooggradige gliomen bestaat uit chirurgie gevolgd door radiotherapie.

Tabel 1. Overzicht van enkele studies waarin de waarde van adjuvante chemotherapie naast operatie en radiotherapie (60 gray) zijn onderzocht, met ongeveer 100 patiënten per onderzoeksarm.

Ref.	Post-operatieve behandeling	aantal patiënten	overleving		
			mediaan (maanden)	1-jaars (%)	2-jaars (%)
22	RT	94	8	34.6	9.7
	MeCCNU	81	6	15.0	7.5
	RT+MeCCNU	91	12	50.0	15.2
	RT+BCNU	92	9.5	36.7	12.2
23	RT	148	9.9		19
	RT+boost	105	8.4		22
	RT+BCNU	165	10.0		29
	RT+MeCCNU/DTIC	136	9.8		26
6	RT	75	10.2	39.9	25.4
	RT+CCNU	74	12.0	50.4	17.0
9	RT	128	10.8		12
	RT+BCNU/DBD	127	13.2		21

Gebruikte afkortingen:

RT	: radiotherapie	BCNU	: carmustine
boost	: extra dosis RT op de tumor	DTIC	: dacarbazine
MeCCNU	: semustine	DBD	: dibromodulcitol
CCNU	: lomustine		

Hoewel uit verschillende series bleek dat een (sub)totale resectie een gunstige invloed op de overleving had, zal door de infiltratieve groei van gliomen -behoudens het pilocytair astrocytoma - een resectie nooit werkelijk radicaal zijn. Nabehandeling is daarom altijd nodig. Met radiotherapie neemt de mediane overleving toe van 3 tot 8 maanden.³

Ondanks een aantal grote gerandomiseerde studies bestaat er geen consensus over de waarde van adjuvante chemotherapie bij de primaire behandeling van hooggradige gliomen. De meeste van deze studies zijn uitgevoerd in de zestiger en zeventiger jaren door de Amerikaanse Brain Tumor Study Group (BTSG). In deze studies was de overleving het belangrijkste eindpunt, en werd met name adjuvante chemotherapie met nitrosoureas onderzocht. Dit bleek geen invloed te hebben op de

mediane overleving; wel leek er enige toename van de 18- en 24-maandsoverleving. Na een ad hoc meta-analyse van twee studies waarin de 18- en 24-maandsoverleving met ongeveer 10 procent toenam indien na de radiotherapie carmustine (BCNU) werd gegeven, besloot de BTSG resectie en radiotherapie tot een dosis van \pm 60 gray gevolgd door adjuvante chemotherapie met BCNU als de standaardbehandeling van hooggradige gliomen te beschouwen.³⁻⁵ In Europa heeft deze zienswijze geen algemene ingang gevonden, zodat er tussen de verschillende landen grote verschillen bestaan over adjuvante chemotherapie bij hooggradige gliomen. Ook zijn nadien in Europa nog fase III-studies uitgevoerd naar de waarde van adjuvante chemotherapie, waarvan een aantal in het geheel geen voordeel liet zien van adjuvante chemotherapie.^{6,7} Tabel 1 laat enkele van deze studies wat meer in detail zien.

De discussie over de waarde van adjuvante chemotherapie kreeg in 1993 een nieuwe impuls door een meta-analyse van Fine et al. van 16 studies met in totaal ruim 3000 patiënten.⁸ Deze concludeerde dat adjuvante chemotherapie resulteert in een statistisch significante toename van de mediane overleving van 9,4 maanden naar 12,0 maanden. Ook bevestigde de meta-analyse de eerder beschreven toename met 10 procent van de 18- en 24-maands-overleving (toename 24-maands-overleving: van 16,4 naar 25,0 procent). Deze meta-analyse is zelf niet onomstreden.

Twee recente Europese studies ondersteunen nog eens dat een eenduidige conclusie niet te trekken valt: een EORTC studie liet een significant betere overleving zien in de adjuvante chemotherapie-groep in vergelijking met de groep met uitsluitend radiotherapie.⁹ Dit in tegenstelling tot een Britse studie die na adjuvante chemotherapie met procarbazine, lomustine (CCNU) en vincristine (zogenaamde PCV chemotherapie) geen verbetering van de overleving kon aantonen (Brada e.a, persoonlijke mededeling).

Een belangrijke beperking van de waarde van de geobserveerde toename van de 18- en 24-maands-overleving na adjuvante chemotherapie is het ontbreken van een plateau fase in de overlevingscurves. Ook na twee jaar tonen de overlevingscurves een verdere daling en er is geen blijvende toename van 10 procent in langdurige overleving. Ook is in geen van deze vergelijkende studies een analyse van

de kwaliteit van leven verricht. Een mogelijk hogere en verbeterde efficiëntie van adjuvante chemotherapie kan gerealiseerd worden door een betere selectie van patiënten, te weten selectie van diegenen met een grotere kans op een goede respons op chemotherapie.¹⁰ Vooral nog ontbreken echter zowel de klinische als de meer basaal wetenschappelijke, prospectief verzamelde aanknopingspunten voor een betere en klinisch zinvollere selectie van patiënten.

De praktische conclusie die kan worden getrokken is, dat een groot aantal patiënten de belasting van adjuvante chemotherapie moet ondergaan voor slechts een beperkte stijging van de twee-jaars overleving, zonder dat er van genezing sprake is.

Studies bij recidief gliomen

Bij studies naar chemotherapie bij recidief gliomen zijn het percentage goed reagerende tumoren en de duur tot opnieuw progressie optreedt doorgaans de belangrijkste eindpunten. Sinds de publicatie van de zogenaamde MacDonalds criteria (*Tabel 2*) voor fase II-studies naar hersentumoren in 1992, wordt door thans vrijwel alle onderzoekers dezelfde criteria gebruikt, hetgeen het vergelijken van studies vergemakkelijkt.¹¹ Deze criteria zijn vergelijkbaar met de elders in de oncologie gangbare parameters voor respons: er wordt pas van een partiële of complete respons gesproken indien een duidelijke en aanhoudende afname van de tumor-grootte optreedt. Daarmee wordt voorkomen dat

Tabel 2. Respons criteria volgens MacDonald.

RESPONS CRITERIA	
Complete respons:	verdwijnen van alle aankleurende laesies, op opeenvolgende, tenminste één maand uit elkaar liggende CT/MRI scans, geen steroïd-gebruik, neurologisch stabiel of verbeterd.
Partiële respons:	≥ 50 % reductie in grootte van aankleurend gebied op opeenvolgende, tenminste één maand uit elkaar liggende CT/MRI-scans, steroïd-dosering verminderd of onveranderd, en neurologisch instabiel of verbeterd.
Progressieve ziekte:	≥ 25 % toename in grootte van het aankleurende gebied of nieuwe tumor-laesies of neurologisch verslechterd, en steroïd dosering onveranderd of verhoogd.
Stabiele ziekte:	alle andere situaties.

kleine en klinisch minder relevante veranderingen in tumorgrootte al als respons worden aangemerkt. In de afgelopen jaren is gebleken dat de oligodendrogliale tumoren beduidend gevoeliger zijn voor chemotherapie dan astrocytaire tumoren. Ook zijn er aanwijzingen dat anaplastische astrocytomen meer gevoelig zijn dan GBM.

Recidief astrocytaire tumoren

In de meeste Europese centra is chemotherapie bij recidief astrocytaire tumoren geen standaardbehandeling. Helaas laten veel recente fase II-studies naar nieuwe, veelbelovende middelen bij uitbehandelde patiënten (zoals die naar taxotere, taxol, entopotecan) geen goede resultaten zien. De meest gunstige studies naar nieuwe (combinaties van) middelen laten responspercentages tussen de 15 en 30 procent zien, terwijl bij nog een deel van de patiënten de tumor gedurende enige tijd stabiel blijft.^{12,13} Vaak blijft circa 20-25 procent van de patiënten gedurende 6 maanden vrij van progressie. Door patiëntselectie geven veel van deze studies echter een vertekend beeld. Vaak heeft een relatief groot deel van de patiënten oorspronkelijk een laaggradig of anaplastisch astrocytoma (AA), en zijn de patiënten in een goede klinische conditie. In een grote studie naar het effect van chemotherapie bij recidief astrocytaire tumoren bleken de volgende omstandigheden de belangrijkste, gunstige prognostische factoren voor een goede respons en overleving. Een goed resultaat van de behandeling werd met name gezien bij patiënten in een goede

klinische toestand (karnofski index 70), met een leeftijd onder de 40 jaar, en die oorspronkelijk behandeld waren voor een laaggradig (= graad I/II) astrocytoma.¹⁴ Recidief AA lijken wat meer gevoelig voor chemotherapie dan recidief GBM. In een studie onder 140 patiënten met een AA werd met temozolomide bij 42 procent een complete of partiële respons bereikt, en 46 procent van de patiënten waren na 6 maanden nog steeds vrij van progressie. Het responspercentage bij GBM met temozolomide bleek veel slechter: in een studie bij 138 patiënten werd bij 9 procent een objectieve respons gezien. Negentien procent van de patiënten was nog vrij van progressie na 6 maanden. Ook met andere behandelingsschema's werden bij AA relatief gunstige resultaten vastgesteld in vergelijking tot GBM. Vooral bij patiënten met een recidief AA of laaggradig astrocytoma is het geven van chemotherapie dus te overwegen, waarbij het gezien de beperkte resultaten de voorkeur verdient een niet te intensief en poliklinisch schema te volgen, bijvoorbeeld PCV-chemotherapie of temozolomide.

Recidief oligodendrogliomen

Eind jaren tachtig verscheen een aantal kleine studies waarin betrekkelijk gunstige resultaten van chemotherapie bij recidief oligodendrogliomen werd gerapporteerd. Dit betreft met name behandeling met PCV-chemotherapie.

Vervolgstudies, waaronder een grote studie onder 52 patiënten van de Landelijke Werkgroep voor Neuro-Oncologie, hebben dit bevestigd.¹⁵ Met

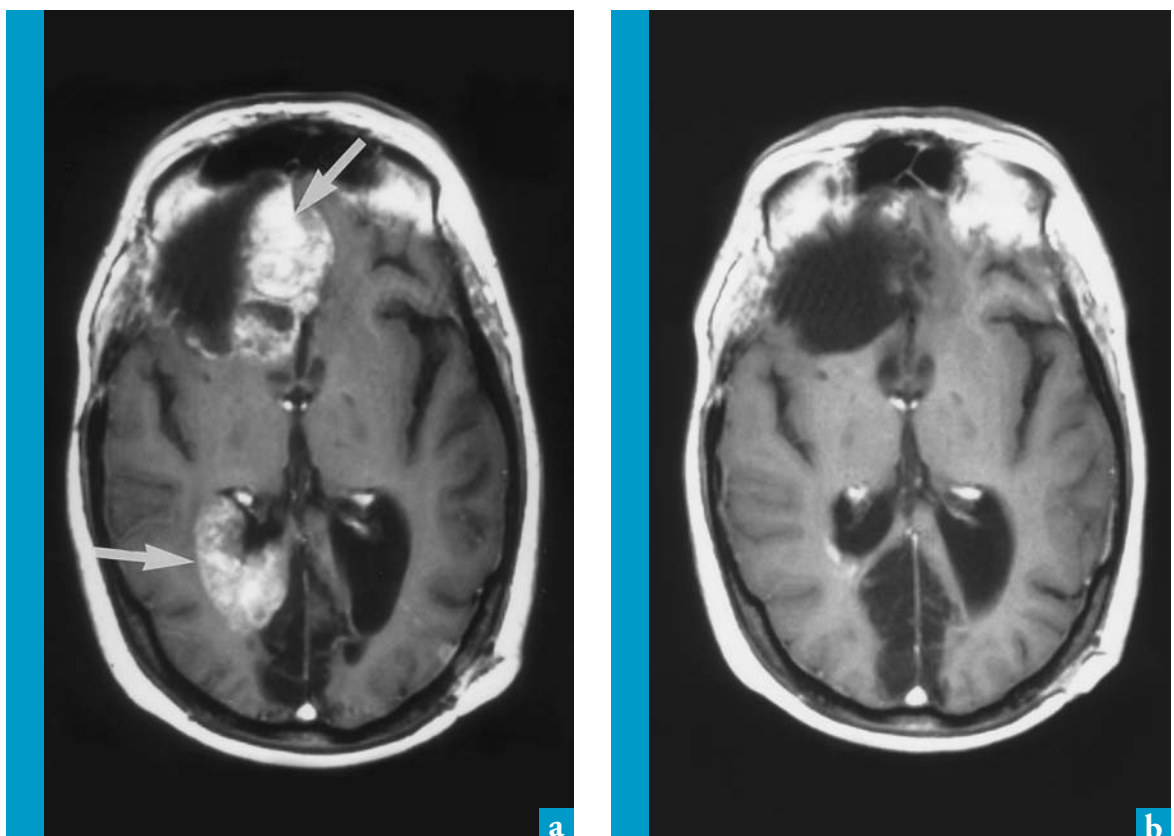
Tabel 3. Respons en duur van respons volgens MacDonaldis criteria en overleving na PCV chemotherapie bij 52 patiënten met een recidief oligodendroglioom (Bron: Landelijke Werkgroep voor Neuro-Oncologie¹⁵).

	n	CR	PR	SD	PD
aantal	52	9	24	10	9
tijd tot progressie (maanden)					
mediaan	10	25	12	7	n.v.t.
range	5-44+	12-44+	5-27+	5-18+	
overleving (maanden)					
mediaan	20	40	22	12	6

(CR: complete respons, PR: partiële respons, SD: stabiele ziekte, PD: progressieve ziekte)

PCV-chemotherapie wordt bij tweederde van de patiënten een complete of partiële respons bereikt, met een mediane duur van 1 tot 2 jaar (zie *Tabel 3, pagina 24*). Deze chemotherapie wordt over het algemeen goed verdragen en kan poliklinisch worden gegeven. Ook laaggradige oligodendrogliomen, gemengde oligo-astrocytaire tumoren en leptomeningeaal gemetastaseerde oligodendrogliomen (*Figuur 1 a, b*) reageren op PCV-chemotherapie. Met deze resultaten is het duidelijk dat bij alle patiënten met een oligodendroglioom chemotherapie overwogen moet worden. Daarmee is niet gezegd dat alle patiënten met een oligodendroglioom adjuvante chemotherapie moeten hebben. Gezien de gunstige resultaten van behandeling bij recidieftumoren zou ook heel goed afgewacht kunnen worden tot het recidief optreedt. Het voordeel hiervan is dat het duidelijk is of een patiënt respondeert, zodat de behandeling bij het ontbreken van een respons gestaakt kan worden.

Gezien de therapeutische implicaties is de diagnostiek van oligodendrogliomen thans een praktisch probleem. Er zijn geen specifieke markers om oligodendrogliale tumoren te differentiëren van astrocytaire tumoren; de diagnose berust op het oordeel van de patholoog. Doorgaans wordt aangenomen dat oligodendrogliale tumoren 5 tot 10 procent van alle gliomen vormen, maar een recent artikel concludeerde dat dit wel eens 25 procent zou kunnen zijn.¹⁶ Bij een dergelijke toename van oligodendrogliale tumoren door een verandering van beoordelingscriteria betekent dit dat andere, nu nog niet als oligodendrogliale beschouwde tumoren, nu ook als oligodendroglioom worden beschouwd. Het ligt voor de hand dat met die ontwikkeling de responspercentages van oligodendrogliale tumoren zullen dalen. Dit probleem wordt verder gecompliceerd door de aanwezigheid van oligo-astrocytaire mengtumoren. Vanuit genetisch standpunt bezien is bij een deel van de patiënten



Figuur 1. Respons op PCV chemotherapie bij een vrouw met een recidief frontaal gelokaliseerd anaplastisch oligodendroglioom met leptomeningeale metastasering in de achterhoorn van de rechter zijventrikel (pijlen) na radiotherapie. T1 gewogen opnamen met intraveneus gadolinium a) vóór de behandeling; b) na twee kuren: een bijna complete respons (NB: na eerdere episode met inklemmingsverschijnselen bilateraal infarct in het gebied van de A. Cerebri Posterior)

deze tumor gekenmerkt door typisch astrocytaire gen-defecten (p53 gen-mutaties) en bij een deel door oligodendrogliale gen-defecten (1p,19q gen-mutaties).¹⁷

Het is te verwachten dat in de nabije toekomst de moleculaire diagnostiek een bijdrage zal leveren aan de diagnostiek van oligodendrogliale tumoren, te meer daar er aanwijzingen zijn dat bepaalde chromosomale afwijkingen (met name gen-afwijkingen van chromosoom 1p en 19q) gerelateerd zijn aan de gevoeligheid van de tumoren voor chemotherapie.

Andere toedieningsvormen

Theoretisch is het aantrekkelijk om door middel van (lokale) dosis-intensificatie een grotere penetratie van cytostatica in de tumor te bereiken, om zo een beter behandelingsresultaat te verkrijgen. Dit is gedaan door hoge dosis chemotherapie te combineren met autologe beenmergtransplantatie; door intra-arteriële chemotherapie - soms in combinatie met modificatie van de bloedhersen-barrière- en door intratumorale chemotherapie. In grote, gerandomiseerde studies bleek intra-arterieel toegediende, adjuvante chemotherapie met cisplatin of BCNU te resulteren in een slechtere overleving dan intraveneuze chemotherapie met nitrosourea's, onder andere door neurotoxiciteit van de behandeling.^{18,19}

Intratumorale toediening van BCNU bij recidief gliomen door middel van een polymeer waaruit langzaam BCNU vrijkomt ('BCNU-wafer'), resulteerde wel in een statistisch significante toename van 20 procent van de overleving na 6 maanden, met een toename van de mediane overleving van 23 naar 31 weken.²⁰ Het verschil was echter maar kortdurend aanwezig, en 12 maanden na de operatie geheel verdwenen (1-jaarsoverleving: ongeveer 20 procent). Het nadeel van deze benadering is dat patiënten eerst geopereerd moeten worden, en veel patiënten met een recidief glioom komen daar niet voor in aanmerking (bijvoorbeeld door de lokalisatie van het proces). Op dit moment zijn studies met hoger gedoseerde BCNU-wafers gaande.

Hoge dosis chemotherapie met autologe beenmergtransplantatie is alleen in fase II studies onderzocht. De beenmergtransplantatie dient daarbij om de beenmergtoxiciteit van de chemotherapie op te vangen. In sommige studies worden hiermee gunstige respons-percentages gerapporteerd bij recidief gliomen (tot 35 procent) of een relatief lange overleving na adjuvante behandeling bij nieuw gediagnostiseerde patiënten (mediane overleving van 15-26 maanden).²¹ De behandeling is echter uitgesproken toxisch, en de relatief gunstige resultaten zijn grotendeels verklaarbaar door patiëntselectie. Gerandomiseerde studies ontbreken.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De respons op chemotherapie van een hersentumor wordt bepaald door de chemotherapie-gevoeligheid van de tumor; daarbij is de bloed-hersen-barrière niet van wezenlijke invloed.
- 2 Glioblastomen, anaplastische astrocytomen en oligodendrogliale tumoren verschillen met betrekking tot hun gevoeligheid voor chemotherapie, en moeten in studies apart onderzocht worden.
- 3 Adjuvante chemotherapie is van beperkte waarde bij de meest voorkomende, hooggradige gliale tumor, het glioblastoma multiforme.
- 4 Hoewel in mindere mate zijn ook laaggradige gliomen en het anaplastische astrocytoom chemotherapie-gevoelig. Bij recidief anaplastische astrocytomen wordt met temozolomide bij 40 procent van de patiënten een respons gezien.
- 5 Oligodendrogliale tumoren zijn chemotherapie-gevoelige tumoren; bij recidief tumoren reageert tweederde van de patiënten gunstig op chemotherapie. Bij deze groep tumoren is chemotherapie een onderdeel van de standaard-behandeling, al is het beste tijdstip van toediening (adjuvant of ten tijde van een recidief) nog niet uitgekristalliseerd.

Conclusie

De plaats van chemotherapie bij gliomen is beperkt. Chemotherapie is onderdeel van de standaardbehandeling bij oligodendrogliomen, maar het beste tijdstip van toediening (adjuvant, ten tijde van recidief) is nog onderwerp van onderzoek. Ook bij anaplastische astrocytomen en bij laaggradige gliomen is het te overwegen chemotherapie te geven indien zich een recidief voordoet. Hiermee is bij éénderde van de patiënten een klinisch zinvolle respons te verwachten.

Gezien de beperkte responskansen en responsduur moet gekozen worden voor een niet te intensief schema. Chemotherapie bij glioblastomen dient alleen in onderzoeksverband plaats te vinden.

Referenties

1. Straathof CSM, Van den Bent MJ, Ma J, Schmitz PIM, Kros JM, Stoter G, et al. The effect of dexamethasone on the uptake of cisplatin in 9L glioma and the area of brain around tumor. *J Neurooncol* 1998;37:1-8.
2. Stewart DJ. A critique of the role of the blood brain barrier in the chemotherapy of human brain tumors. *J Neurooncol* 1994;20:121-134.
3. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978;49:333-343.
4. Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander E, Batzdorf U, et al. Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 1983;67:121-132.
5. Deutsch M, Green SB, Strike TA, Burger PC, Robertson JT, Selker RG, et al. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus fractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989;16:1389-1396.
6. Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K, Kaminski S, Goscinski I, Reinfus M, et al. Postoperative radiotherapy and radiotherapy combined with CCNU chemotherapy for treatment of brain gliomas. *J Neurooncol* 1988;6:285-291.
7. Hatlevoll R, Lindegaard KR, Hagen S, Kristiansen K, Nesbakken R, Torvik A, et al. Combined modality treatment of operated astrocytomas grade 3 and 4. A prospective and randomized study of misonidazole and radiotherapy with two different radiation schedules and subsequent CCNU chemotherapy. Stage II of a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 1985;56:41-47.
8. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, Black PMcL, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993;71:2585-2597.
9. Hildebrand J, Sahmoud T, Mignolet F, Grucher JM, Afra D, The EORTC Brain Tumor Group. Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. *Neurology* 1994;44:1479-1483.
10. Perry JR, DeAngelis LM, Schold SC, Burger PC, Brem H, Brown MT, et al. Challenges in the design and conduct of phase III brain tumor therapy trials. *Neurology* 1997;49:912-917.
11. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8:1277-1280.
12. Van den Bent MJ, Schellens JHM, Vecht ChJ, Sillevs Smitt PAE, Loosveld OJL, Ma J, et al. Phase II study on cisplatin and ifosfamide in recurrent high grade gliomas. *Europ J Cancer* 1998;(In Press)
13. Sanson M, Ameri A, Monjour A, Sahmoud T, Ronchin P, Poisson M, et al. Treatment of recurrent malignant supratentorial gliomas with ifosfamide, carboplatin and etoposide: a phase II study. *Eur J Cancer* 1996;32A:2229-2235.
14. Rajan B, Ross G, Lim CC, Ashley S, Goode D, Traish D, et al. Survival in patients with recurrent glioma as a measure of treatment efficacy: prognostic factors following nitrosurea chemotherapy. *Eur J Cancer* 1994;30A:1809-1815.
15. Van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, Pronk LC, van Groeningen CJ, Krouwer HGJ, et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with PCV chemotherapy. *Neurology* 1998;(In Press)
16. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 1997;79:1381-1391.
17. Maintz D, Fiedler K, Koopmann J, Rollbrocker B, Nechev S, Lenartz D, et al. Molecular genetic evidence for subtypes of oligoastrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1098-1104.
18. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, et al. A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluoro-uracil for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 1992;76:772-781.
19. Hiesiger EM, Green SB, Shapiro WR, Burger PC, Selker RG, Mahaley MS, et al. Results of a randomized trial comparing intra-arterial cisplatin and intravenous PCNU for the treatment of primary brain tumors in adults: Brain Tumor Cooperative Group trial 8420A. *J Neurooncol* 1995;25:143-154.
20. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, 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.

21. Fine HA, Antman KH. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the treatment of high grade astrocytomas in adults: therapeutic rationale and clinical experience. Bone Marrow Transplant 1992;10:315-321.

22. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med 1980;303:1323-1329.

23. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy with combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. Cancer 1983;52:997-1007.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. M.J. van den Bent, neuroloog
Afdeling Neuro-oncologie
Dr. Daniel den Hoed Kliniek
Postbus 5201
3008 AE Rotterdam

