

Chemotherapie bij gliomen

Auteur M.J. van den Bent

Trefwoorden chemotherapie; gliomen; oligodendrogliomen; PCV; temozolomide.

Samenvatting

De laatste jaren is de rol van chemotherapie bij gliomen aanzienlijk toegenomen. De onderkenning van de chemotherapiegevoeligheid van oligodendrogliale tumoren en de introductie van het orale alkylerende cytostaticum temozolomide zijn hier voornamelijk verantwoordelijk voor. Met name voor oligodendrogliale tumoren is chemotherapie thans een onderdeel van de standaardbehandeling.

Ook moet chemotherapie bij laaggradige en recidief anaplastische astrocytomen overwogen worden. De rol van chemotherapie bij recidief glioblastomen is klein. Of het bij het nieuw gediagnostiseerde glioblastoma multiforme een functie heeft, moet blijken uit lopende studies.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2004;1(4):128-134)

Inleiding

De rol van chemotherapie bij gliale tumoren is de afgelopen jaren duidelijk belangrijker geworden. Dit is veroorzaakt door twee ontwikkelingen: allereerst de vaststelling dat oligodendrogliale tumoren relatief gevoelig zijn voor chemotherapie en ten tweede de registratie van temozolomide voor deze indicatie. Daarmee is voor een grote groep gliale tumoren chemotherapie min of meer een vast onderdeel van de behandeling geworden, doorgaans bij tumoren die gerecidiveerd zijn na radiotherapie. In dit overzicht wordt voornamelijk ingegaan op de rol van chemotherapie bij astrocytaire en oligodendrogliale tumoren bij volwassen patiënten.

Gliomen

De neuro-ectodermale tumoren of gliomen vormen met 40-60% het grootste deel van de primaire hersentumoren bij volwassenen. Deze tumoren worden onderverdeeld in drie groepen: astrocytomen, oligodendrogliomen en ependymomen. Deze laatste groep vormt qua frequentie van voorkomen een te verwaarlozen minderheid. Oligoastrocytomen vormen een mengcategorie, het betreft tumoren die zowel karakteristieken hebben van oligodendrogliale als van astrocytaire tumoren. Naast deze classificatie worden deze tumoren gegradeerd, op geleide van de aanwezigheid van anaplastische kenmerken. De aan-

wezigheid van necrose en endotheelproliferatie bij astrocytaire tumoren gelden als kenmerken van het glioblastoma multiforme (GBM), de meest hooggradige hersentumor. Indien de anaplastische kenmerken minder uitgesproken zijn, wordt de tumor gezien als een anaplastisch astrocytoom (AA). Bij afwezigheid van anaplastische kenmerken wordt een tumor als laaggradig beschouwd. Oligodendrogliomen worden simpelweg onderverdeeld in laaggradig en anaplastisch. Het is een misvatting om laaggradige tumoren als goedaardig te beschouwen, vrijwel altijd recidiveren of dedifferentiëren deze tumoren en vrijwel steeds is de prognose infaust. *Tabel 1*, op pagina 129 geeft een overzicht van de mediane overleving van hooggradige gliomen, zoals die gerapporteerd werd in enkele grote series.

Chemotherapie: de bloed-hersenbarrière

Nog steeds wordt regelmatig verondersteld dat de bloed-hersenbarrière chemotherapeutische behandeling van hersentumoren in de weg staat. Deze barrière ontbreekt echter bij hooggradige hersentumoren (maar ook bij hersenmetastasen van solide tumoren). De aankleuring van tumoren op CT/MRI-scan na hydrofiel intraveneuze contrasttoediening berust op de afwezigheid van deze barrière. Zowel in dierexperimentele als in klinische studies is aangetoond dat de penetratie van cytostatica in hersentumoren onge-

Tabel 1. Mediane, 1- en 2-jaarsoverleving na uiteenlopende postoperatieve adjuvante behandelingen bij hooggradige gliomen (anaplastisch astrocytoma, glioblastoma multiforme en soms ook hooggradige oligodendrogliale tumoren).

Referentie	Behandeling	Mediane overleving (maanden)	1-jaars overleving (%)	2-jaars overleving (%)
Walker <i>et al.</i> , 1978	'supportive care'	3	3	0
	BCNU	4	12	0
	RT	8	24	1
	RT + BCNU	7,5	32	5
Glioma Meta-analysis Group, 2002	RT	NV	40	15
	RT + CTX	NV	46	20
Westphal <i>et al.</i> , 2003	RT	11,6	49,6	NV
	RT + BCNU 'wafer'	13,9	59,2	NV

RT=radiotherapie; CTX=chemotherapie; BCNU=carmustine; NV=niet vermeld.

veer het tienvoudige bedraagt van de penetratie in normaal hersenweefsel, en nagenoeg gelijk is aan die in tumoren elders in het lichaam.^{1,2} De respons op chemotherapie van een hersentumor wordt dan ook primair bepaald door de chemotherapiegevoeligheid van de tumor. Een uitzondering hierop zijn niet-aankleurende tumoren zoals laaggradige gliomen en tumoren die deels achter een intacte bloed-hersenbarrière schuil kunnen gaan, zoals het primair centraal-zenuwstelsel-lymfoom en micrometastasen van solide tumoren. In dergelijke situaties kan de bloed-hersenbarrière inderdaad klinisch significante consequenties hebben bij de medicamenteuze behandeling van hersentumoren.

Adjuvante chemotherapie bij hooggradige gliomen

De standaardbehandeling van hooggradige gliomen bestaat uit chirurgie gevolgd door radiotherapie. Met radiotherapie neemt de mediane overleving toe van drie tot acht 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. Na een ad hoc meta-analyse van een tweetal studies, waarin de 18- en 24-maandsoverleving met ongeveer 10% leek toe te nemen, indien na de radiotherapie carmustine (BCNU) werd gegeven, besloot de Amerikaanse 'Brain Tumor Study Group' resectie en

60 Gy radiotherapie gevolgd door adjuvante chemotherapie met BCNU als de standaardbehandeling van hooggradige gliomen te beschouwen.^{3,4} In Europa heeft deze zienswijze geen algemene ingang gevonden, zodat er tussen de verschillende landen verschillen bestaan in het beleid ten aanzien van adjuvante chemotherapie bij hooggradige gliomen. Recent is een op de individuele patiëntendata gebaseerde meta-analyse gepubliceerd, waarin 12 gerandomiseerde studies met in totaal 3.000 patiënten zijn geanalyseerd.⁵ Deze bevestigt een geringe toename van de overleving na adjuvante chemotherapie: zowel de een- als tweejaarsoverleving blijkt met ongeveer 5% toe te nemen, van respectievelijk 40% naar 46%, en van 15% naar 20%. Deze meta-analyse laat de toegenomen belasting die adjuvante chemotherapie met zich meebrengt en eventuele effecten op kwaliteit van leven buiten beschouwing. Gezien de relatief bemoedigende resultaten die met het nieuwe cytostaticum temozolomide zijn geboekt bij patiënten met hooggradige astrocytomen, is in de zomer van 2000 een nieuwe EORTC-studie gestart naar concomitante en adjuvante chemotherapie met temozolomide bij het glioblastoma multiforme.⁶ Naar verwachting worden de resultaten van deze studie in de loop van 2004 gepresenteerd.

Studies bij recidief gliomen

Bij studies naar chemotherapie bij recidief gliomen is óf het percentage met een respons (complete c.q. partiële

Tabel 2. Temozolomide en PCV-chemotherapie bij astrocytaire recidief tumoren na radiotherapie.

Histologie	N	Behandeling	Patiënten met een respons (%)	6 mnd PFS (%)	12 mnd PFS (%)
Glioblastoma multiforme ²⁵	112	TMZ	5	21	NV
	113	procarbazine	5	8	NV
Glioblastoma multiforme ²⁶	138	TMZ	8	19	NV
Glioblastoma multiforme ²⁷	63	PCV	11	29	NV
Anaplastisch astrocytoom ⁸	162	TMZ	35	46	24

TMZ=temozolomide; n=aantal; PFS='progression free survival'; mnd=maanden; PCV=procarbazine, CCNU (=lomustine) en vincristine; NV=niet vermeld.

respons) óf het percentage patiënten dat na zes maanden nog vrij van progressie is, de belangrijkste uitkomstmaat. Voor de responsbepaling worden doorgaans de op de WHO-responscriteria gebaseerde zogenaamde MacDonalds-criteria voor fase-II-trials naar hersentumoren uit 1990 gebruikt.⁷ In de afgelopen jaren is gebleken dat de oligodendrogliale tumoren beduidend gevoeliger zijn voor chemotherapie dan astrocytaire tumoren. Ook zijn er aanwijzingen dat AA en recidief astrocytomen (WHO-graad-II) gevoeliger zijn voor chemotherapie dan het GBM. Daarom worden deze tumortypen hieronder apart behandeld.

Hooggradige astrocytaire tumoren

Tot vrij recent was in de meeste Europese centra chemotherapie bij astrocytaire recidief tumoren geen standaardbehandeling. Dit is veranderd met de komst van het nieuwe alkylerende middel temozolomide. De orale toedieningsvorm in combinatie met de goede tolerantie hebben geleid tot een snelle introductie van dit middel bij hersentumoren. In Europa is de registratie gebaseerd op de gerandomiseerde fase-II-studie bij recidief GBM, waarin temozolomide naast procarbazine werd onderzocht (zie *Tabel 2*). In deze studie bleek in beide armen het responspercentage minder dan 10%, maar het percentage patiënten dat na 6 maanden nog vrij was van progressie was in de temozolomidearm significant groter: 21% voor de temozolomidearm tegen 8% voor de procarbazinearm ($p=0,008$). Hoewel deze studie was opgezet als een gerandomiseerde fase-II-studie wordt deze doorgaans geciteerd als een vergelijkende studie.²⁵ Een gelijktijdige single-armstudie bij het GBM liet nagenoeg eenzelfde resultaat zien.²⁶

De resultaten van temozolomide bij recidief anaplastische astrocytomen bleken veel beter dan bij het recidief GBM.⁸ In een studie onder 140 patiënten met een AA werd met temozolomide bij 35% een complete of partiële respons bereikt en 46% van de patiënten waren na zes maanden nog steeds vrij van progressie. In vervolgstudies zijn tal van combinaties met temozolomide en veel verschillende doseringsschema's onderzocht, resulterend in een verdubbeling van de dosis temozolomide. Door het ontbreken van gecontroleerde studies zijn de resultaten niet goed te interpreteren, zelfs niet van de studies die een verdubbeling van het percentage patiënten lieten zien, dat na zes maanden nog vrij is van progressie.

Oligodendrogliomen

Eind jaren tachtig verscheen een aantal kleine series waarin betrekkelijk gunstige resultaten van chemotherapie bij recidief oligodendrogliomen werd gerapporteerd. Dit betreft met name behandeling met PCV-chemotherapie (een combinatie van procarbazine, lomustine (CCNU) en vincristine) en temozolomide. Met PCV-chemotherapie wordt bij 2/3 van de patiënten een complete of partiële respons bereikt, met een mediane responsduur van 1 tot 2 jaar (zie *Tabel 3*, op pagina 131).^{9,10} Gezien de goede resultaten van temozolomide bij astrocytaire tumoren is dit middel ook onderzocht bij oligodendrogliale tumoren. Met temozolomide als eerstelijnsbehandeling werd bij 20 van de 38 patiënten een respons verkregen, na 12 maanden was nog 40% van de patiënten vrij van progressie. In tweede lijn laten de meeste studies een respons zien bij ongeveer 25-30% van de patiënten.¹¹ Hogere responspercentages in sommige studies lijken

Tabel 3. Temozolomide en PCV-chemotherapie bij oligodendrogliale recidief tumoren na radiotherapie.

Histologie	N	1 ^e /2 ^e lijn	patiënten met een respons (%)	6 mnd PFS (%)	12 mnd PFS (%)
PCV ⁹	24	1e	76	NV	NV
PCV ¹⁰	52	1e	64	NV	50
TMZ ²⁸	38	1e	54	NV	40
TMZ ¹¹	28	2e	28	29	11
TMZ ¹²	48	2e	44	50	25

TMZ=temozolomide; PFS='progression free survival'; mnd=maanden; NV=niet vermeld, PCV=procarbazine, CCNU (=lomustine) en vincristine, n=aantal.

op patiëntselectie te berusten.¹² Ook laaggradige oligodendrogliomen, gemengde oligoastrocytaire tumoren en leptomeningeaal gemetastaseerde oligodendrogliomen blijken te reageren op chemotherapie.

Op chromosomaal niveau worden oligodendrogliale tumoren gekarakteriseerd door verlies van de korte arm van chromosoom 1 (1p) en de lange arm van chromosoom 19 (19q). Van de oligodendrogliale tumoren wordt 60-70% gekenmerkt door gecombineerd verlies van 1p en 19q, hetgeen maar zelden optreedt bij astrocytaire tumoren. Uit studies is gebleken dat vrijwel 100% van de oligodendrogliale recidief tumoren met gecombineerd verlies van 1p/19q respondeert op PCV-chemotherapie.^{13,14} Het is echter nog te vroeg om de aan- of afwezigheid van 1p/19q-verlies te gebruiken voor klinische beslissingen, daarvoor zijn nog te veel factoren onduidelijk. Daarnaast moet niet vergeten worden dat ook bij afwezigheid van 1p/19q-verlies nog altijd 25% van de oligodendrogliale tumoren wel reageert op PCV-chemotherapie. Met deze resultaten is het duidelijk dat bij alle patiënten met een oligodendroglioom chemotherapie overwogen moet 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. Over de beste cytostaticumkeuze (PCV of temozolomide) bij recidief tumoren bestaan geen gegevens. Van PCV-chemotherapie zijn de meeste gegevens aanwezig, terwijl temozolomide in het algemeen wat beter verdragen wordt. Vergelijkende studies ontbreken echter.

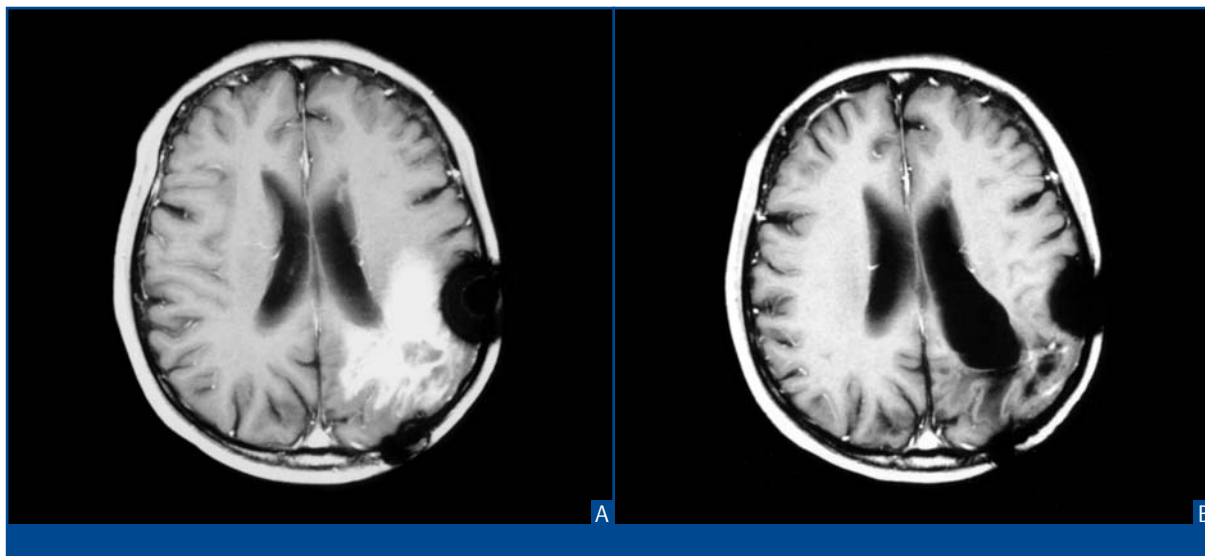
Laaggradige gliomen

In twee studies is temozolomide onderzocht bij laaggradige recidief gliomen.^{15,16} Een studie met 43

patiënten met overwegend recidief astrocytomen liet een respons zien bij 47%, terwijl na 6 maanden 76% van de patiënten nog vrij van progressie was. In de tweede studie bij een meer heterogene groep patiënten (n=46, 85% was niet bestraald) bedroeg het totale percentage met respons 71%; 76% van de patiënten was na 12 maanden nog vrij van progressie. In beide studies had een aanzienlijk deel van de patiënten bij immunohistochemie een aankleurende tumor, hetgeen suggereert dat inmiddels dedifferentiatie naar een hogere maligniteitsgraad had plaatsgevonden. Ook een studie bij 30 nieuw gediagnostiseerde laaggradige gliomen liet bij oligodendrogliale en astrocytaire tumoren overeenkomstige resultaten zien.¹⁷ Na drie jaar was 66% van de patiënten nog steeds vrij van progressie, bij 17 patiënten werd een respons gezien en slechts 3 patiënten bleken progressief onder de chemotherapie. Al eerder hadden studies naar PCV-chemotherapie laten zien dat deze therapie effectief is bij nieuw gediagnostiseerde laaggradige oligodendrogliomen.¹⁸ Er is dus zeker een rol voor chemotherapie bij laaggradige recidief gliomen. Of er een rol is voor chemotherapie bij nieuw gediagnostiseerde laaggradige gliomen is onderwerp van een nieuwe gerandomiseerde EORTC-studie die postoperatieve adjuvante behandeling met radiotherapie zal vergelijken met chemotherapie.

'Up-front' chemotherapie

Met name in studieverband is er de laatste jaren veel belangstelling ontstaan voor studies naar 'up-front' chemotherapie bij hooggradige gliale tumoren. Deze opzet biedt het voordeel dat bij radiotherapie naïeve tumoren de respons op chemotherapie kan worden bepaald, met name bij patiënten die geen



Figuur 1. T1-gewogen opnamen van een 57-jarige vrouw met een oligodendrogliale recidief tumor na operatie en radiotherapie, en heroperatie voor (figuur A) en na (figuur B) behandeling met temozolomide. Zij had hierop een complete respons met een duur van 16 maanden.

uitgebreide resectie hebben ondergaan. Doorgaans is de respons van de tumor hierbij de primaire uitkomstmaat van de studie. Verschillende middelen zijn op deze wijze getest, met vaak bevredigende responsresultaten (onder andere met temozolomide, met 47% complete of partiële respons).¹⁹ De waarde van respons als uitkomstmaat in deze setting moet echter worden betwijfeld. Er zijn geen studies beschikbaar waaruit kan worden afgeleid welk percentage met respons zich vertaalt in een betere overleving. Een pregnant voorbeeld hiervan is de combinatie cisplatin/carmustine dat, indien gegeven voor radiotherapie, bij 42% van de patiënten een partiële respons (PR) induceerde.²⁰ Echter, in de daarop volgende gerandomiseerde fase-III-studie waarin 'up-front' cisplatin/carmustine gevolgd door radiotherapie werd vergeleken met radiotherapie en adjuvante carmustine (BCNU) bleek er noch een verschil in progressievrije overleving noch in totale overleving.²¹ Een duidelijk nadeel van deze benadering is dat radiotherapie voor de duur van 2 tot 4 cycli chemotherapie uitgesteld wordt, terwijl radiotherapie een bewezen effectieve behandeling van hooggradige gliomen is. Een mogelijke reële indicatie voor 'up-front' chemotherapie vormen grote en met name laaggradige oligodendrogliale tumoren, die meerdere hersenkwabben beslaan. Met name het grote bestralingsveld dat in deze situatie noodzakelijke is, in combinatie met de relatief gunstige prognose, kan een overweging zijn om in een dergelijk geval eerst chemotherapie te geven. Of dit ook voor astrocytaire tumoren geldt is onzeker.

Andere toedieningsvormen

Theoretisch is het aantrekkelijk om door middel van (lokale) dosisintensivering een grotere penetratie van cytostatica in de tumor te bereiken. Dit is gedaan door hoge dosis chemotherapie met autologe beenmergtransplantatie, door intra-arteriële chemotherapie soms in combinatie met modificatie van de bloed-hersenbarrière, 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 'nitrosoureumderivaten', onder andere door neurotoxiciteit van de behandeling.²² Ook hoge dosis chemotherapie in combinatie met perifere stamceltransplantatie lijkt geen overlevingsverschil te laten zien, terwijl significant meer morbiditeit werd gezien na hoge dosis chemotherapie.²³ Door verschillende groepen wordt onderzoek gedaan naar intratumorale chemotherapie. Alleen postoperatieve intratumorale chemotherapie middels BCNU-bevattende polymeren (zogenaamde 'Gliadel wafers') waaruit BCNU langzaam vrijkomt heeft het stadium van fase-II-studies ontstegen. In gerandomiseerde fase-III-studies, zowel bij nieuw gediagnostiseerde GBM als bij recidief GBM bleek dit te resulteren in een overlevingswinst van 2 maanden: de mediane overleving steeg van 11,6 maanden naar 13,9 maanden.²⁴ Het nadeel van deze benadering is dat patiënten eerst geopereerd moeten worden, terwijl veel patiënten met een recidief glioom daarvoor niet in aanmerking komen (bijvoorbeeld door de lokalisatie en de uitge-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Glioblastomen, anaplastische astrocytomen en oligodendrogliale tumoren verschillen met betrekking tot hun gevoeligheid voor chemotherapie.
2. Oligodendrogliale tumoren zijn chemotherapiegevoelige tumoren. Bij oligodendrogliale recidief tumoren reageert 2/3 van de patiënten gunstig op chemotherapie. Bij deze groep tumoren is chemotherapie een onderdeel van de standaardbehandeling, al is het beste tijdstip van toediening (adjuvant of ten tijde van een recidief) nog niet uitgekristalliseerd.
3. Hoewel in mindere mate dan oligodendrogliale tumoren, zijn ook laaggradige gliomen en anaplastische astrocytomen chemotherapiegevoelig. Bij recidief anaplastische astrocytomen werd met temozolomide bij 35-45% van de patiënten een gunstige reactie gezien, bij laaggradige recidief astrocytomen ligt dat percentage mogelijk nog hoger.
4. 'Up-front' chemotherapie is te overwegen bij grote laaggradige oligodendrogliale tumoren, die een zeer groot bestralingsveld vereisen.

breidheid van het proces). De hoge kostprijs in relatie tot de beperkte winst heeft algemene ingang van het gebruik van deze 'wafers' voorkomen.

Conclusies

De respons op chemotherapie van een hersentumor wordt primair bepaald door de chemotherapiegevoeligheid van de tumor. Chemotherapie is onderdeel van de standaardbehandeling bij oligodendrogliomen, maar het beste tijdstip van toediening (adjuvant, of juist ten tijde van een 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 35-50% van de patiënten een klinisch zinvolle respons te verwachten. Gezien de beperkte responskansen en duur moet gekozen worden voor een niet te intensief schema.

De rol van chemotherapie bij recidief glioblastomen is zeer beperkt. Of er een rol is voor adjuvante chemotherapie met temozolomide bij nieuw gediagnostiseerde glioblastomen moet nog blijken. De twee meest gebruikte schema's bij hersentumoren zijn thans het PCV-schema en temozolomide, helaas ontbreken vergelijkende studies.

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 Neuro-Oncol 1998;37:1-8.

2. Steward DJ. A critique of the role of the blood-brain barrier in the chemotherapy of human brain tumors. *J Neuro-Oncol* 1994;20:121-39.

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;49:333-43.

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;67:121-32.

5. Glioma Meta-Analysis Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011-8.

6. Stupp R, Dietrich P-Y, Osterman-Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20:1375-82.

7. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8:1277-80.

8. Yung WKA, Prados M, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999;17:2762-71.

9. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 1994;12:2013-21.

10. Van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, Pronk LC, Van

Groeningen CJ, Krouwer HG, et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with PCV chemotherapy. *Neurology* 1998;51:1140-45.

11. Van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, Bravo-Marques JM, Taphoorn MJ, Kros JM, et al. EORTC Brain Tumor Group study 26972: Second line chemotherapy with Temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV-chemotherapy. A Phase II study. *Ann Oncol* 2003;14:599-602.

12. Chinot O, Honore S, Barrie M, Dufour H, Brauger D, Grisoli F. Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2449-55.

13. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Canc Inst* 1998;90:1473-9.

14. Van den Bent MJ, Looijenga LHJ, Langenberg K, Graveland W, Uytendewilligen L, Sillevius Smit PAE et al. Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer* 2003;97:1276-84.

15. Pace A, Vidiri A, Cattani F, Galie E, Maschio M, Occhipinti E, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low grade glioma. *Ann Oncol* 2002;14:1722-6.

16. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003;21:646-51.

17. Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashely S, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003;14:1715-21.

18. Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 1996;46:203-7.

19. Friedman HS, McLendon RE, Kerby T, Dugan M, Bigner SH, Henry AJ, et al. DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase and response to temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol* 1998;16:3851-7.

20. Grossman SA, Wharam M, Sheidler VR, Kleinberg L, Zeltzman M, Yue N, et al. Phase II study of continuous infusion of carmustine and cisplatin followed by cranial irradiation in adults with newly diagnosed high-grade astrocytoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2596-603.

21. Grossmann SA, O'Neill A, Grunnet M, Mehta M, Pearlman JL, Wagner H, et al. Phase III study comparing three cycles of infusional carmustine and cisplatin followed by radiation therapy and concurrent carmustine in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma multiforme: eastern cooperative oncology group trial 2394. *J Clin Oncol* 2003;21:1485-91.

22. 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;25:143-54.

23. Liassier C, Ben Hassel M, Figarella-Brancher D, Bay J-O, Bourgeois H, Lesimple T, et al. Phase III study comparing high dose BCNU with autologous blood stem cell support versus standard dose BCNU, in combination with radiotherapy after gross total resection in patients with supratentorial glioblastoma [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:100.

24. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivartes R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2003;5:79-88.

25. Yung WKA, Albright RE, Olson J, Frederick R, Fink D, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83:588-93.

26. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich P-Y, Dirix LY, Macdonald D, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2000;12:259-66.

27. Kappel AC, Postma TJ, Taphoorn MJ, Groeneveld GJ, Van den Bent MJ, Zonnenberg BA, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology* 2001;56:118-20.

28. Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M, et al. EORTC brain tumor group study 26971: First line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma. A phase II study. *J Clin Oncol* 2003;21:2525-28.

Ontvangen 28 december 2003, geaccepteerd 19 april 2004.

Correspondentieadres

Dr. M.J. van den Bent, neuro-oncoloog

Erasmus MC
Daniel den Hoed Oncologisch Centrum
Afdeling Neuro-oncologie
Postbus 5201
3008 AE Rotterdam
Tel.: 010-4391415
Fax: 010-4391031
E-mail: m.vandenbent@erasmusmc.nl

Belangenconflict: M.J. van den Bent heeft in 2001 voor Schering Plough als consultant werkzaamheden verricht en tevens voordrachten gehouden.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.