

Hersenstamtumor: niet altijd een ponsglioom

T R E F W O O R D E N

ASTROCYTOOM; HERSENTUMOR; HERSENSTAMTUMOR; PONSTUMOR; PONGSLIOM; RUGGENMERGSTUMOR.

door W.P. Vandertop

Samenvatting

De meest frequent voorkomende hersenstamtumor is het uiterst maligne, diffuus groeiende ponsglioom. Niet alle hersenstamtumoren zijn echter diffuse ponsgliomen. Op grond van hun anatomische localisatie binnen de hersenstam kunnen van caudaal naar craniaal verschillende subgroepen hersenstamtumoren onderscheiden worden, namelijk: 1) cervico-medullaire tumoren, 2) diffuse ponstumoren, 3) focale ponstumoren, 4) transependymaal exofytisch groeiende ponstumoren, en 5) focale mesencephalon tumoren. Dankzij de MRI kunnen deze verschillende typen hersenstamtumoren tegenwoordig worden gediagnosticeerd. De verschillende subgroepen hebben ieder hun eigen karakteristieke klinische, neuroradiologische, histopathologische en biologische kenmerken. Deze (h)erkenning heeft geleid tot verschillende behandelingsstrategieën.

Inleiding

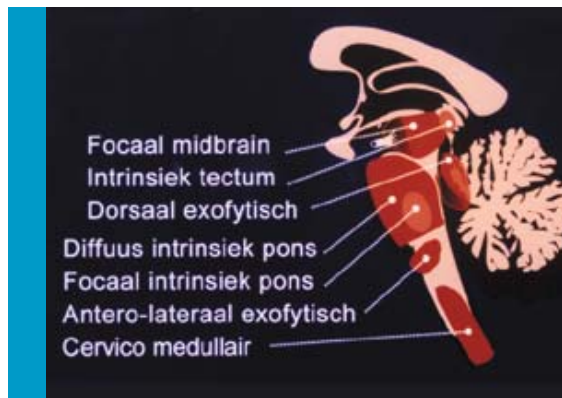
Tumoren uitgaande van het centrale zenuwstelsel vormen één van de meest voorkomende vormen van kanker op de kinderleeftijd. Tumoren uitgaande van de hersenstam vormen ongeveer 10-20% van alle hersentumoren bij kinderen. Tot nu toe werden deze hersenstamtumoren behandeld met radiotherapie, soms voorafgegaan door een biopsie. Hoewel het klinisch beeld na behandeling soms kortdurend verbetert, is een progressieve achteruitgang de regel. De patiënten leven vaak niet langer dan 1 of 2 jaar na het stellen van de primaire diagnose.

Vroeger werd onder een hersenstamtumor eigenlijk altijd het ponsglioom verstaan. Het diffuse

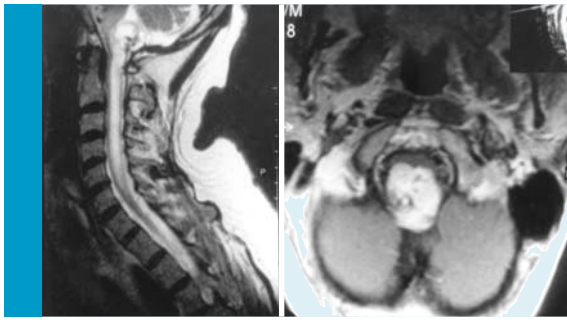
ponsglioom is de meest frequent voorkomende hersenstamtumor en werd min of meer gebruikt als synoniem voor alle hersenstamtumoren.¹⁻⁵ Het is echter duidelijk geworden dat hersenstamtumoren niet een homogene groep vormen, maar onderscheiden kunnen worden in verschillende subgroepen, met ieder karakteristieke, klinische, neuroradiologische, histopathologische en biologische kenmerken.⁶⁻⁸

De beschikbaarheid van de MRI heeft een zeer grote invloed gehad op de diagnostiek van hersenstamtumoren. Daarnaast zijn door het routinematig gebruik van de operatiemicroscoop binnen de neurochirurgie, de daarmee gepaard gaande microchirurgische operatietechnieken (met de CUSA [Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator] en de laser), gecombineerd met de informatie die de MR-scan ons verschaft over de exacte localisatie van een proces binnen het centrale zenuwstelsel, de operatieve behandelingsmogelijkheden de laatste jaren sterk toegenomen.^{9,10}

Op grond van hun anatomische localisatie binnen de hersenstam kunnen van caudaal naar craniaal verschillende subgroepen hersenstamtumoren onderscheiden worden namelijk: 1) cervicomedullaire tumoren, 2) diffuse ponstumoren, 3) focale ponstumoren, 4) transependymaal exofytisch groeiende ponstumoren, en 5) focale mesencephalon tumoren (Figuur 1). Omdat hersenstamtumoren bij patiënten met neurofibromatosis type I een aparte groep vormen door hun - veel gunstiger - afwijkend biologisch gedrag worden deze hier buiten beschouwing gelaten.¹¹



Figuur 1. Schematisch overzicht van de verschillende subtypen hersenstamtumoren.



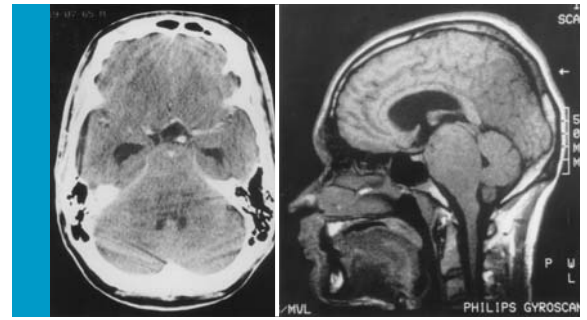
Figuur 2. Sagittale T2-gewogen MR-scan (links) van een 45-jarige man met een cervicomedullaire tumor (PA: fibrillair astrocytoom). De medulla oblongata en het hoog cervicale ruggenmerg zijn zeer fors gezwollen en tonen een hyperintens signaal. De grens van de tumor is caudaal van de ponto-medullaire overgang. De T1-gewogen transversale opname na contrast (rechts) toont een sterke, inhomogene aankleuring.

Cervico-medullaire tumoren

Tumoren van de cervico-medullaire overgang zijn feitelijk te beschouwen als ruggenmergstumoren. Rostraal groeien ze uit in de medulla oblongata, caudaal in het cervicale ruggenmerg. Het klinisch beeld wordt meestal gekenmerkt door slikklachten en een nasale spraak, wijzend op uitval van de lagere hersenzenuwen. In een later stadium ontstaat uitval van de pyramidebanen met een hemi- of tetraparese. De vroegste symptomen kunnen bestaan uit vage, subjectieve klachten zoals tintelingen in alle extremiteiten, soms met een beloop van remissies en exacerbaties. De klachten kunnen dan doen denken aan een demyeliniserende aandoening. Bij uitzondering zijn nekpijn en torticollis de enige verschijnselen. Bovengenoemde symptomen zijn in de regel maanden of zelfs jaren aanwezig voordat een definitieve diagnose wordt gesteld.

Bij de diagnostiek van de cervico-medullaire tumoren toont de CT-scan veel artefacten in het gebied van het foramen magnum. Een CT-scan met intrathecaal contrast kan extra informatie verschaffen, maar het onderzoek van keuze is toch de MR-scan.

Met name op de sagittale en coronale MRI opname is de rostrocaudale uitbreiding in de hersenstam uitstekend te zien (Figuur 2). De rostrale begrenzing van een cervico-medullaire tumor ligt per definitie altijd onder de ponto-medullaire overgang. Soms zijn in deze tumoren cysteuze partijen zichtbaar. Neurochirurgisch zijn ruggenmergstumoren vaak



Figuur 3. CT-scan na contrast (links) van een 31-jarige man met een diffuse, isodense zwelling van de pons, welke de a.basilaris als het ware 'omvat'. De T1-gewogen, sagittale MR-scan (rechts) bevestigt het beeld van een diffuus groeiende pontstumor welke inhomogeen aankleurt.

goed te verwijderen.¹² Het is gebleken dat een cervicale ruggenmergstumor met minder risico op beschadiging te verwijderen is dan een tumor in bijvoorbeeld de conus medullaris, omdat het cervicale ruggenmerg verhoudingsgewijs meer witte stof bevat en de conus medullaris meer grijze stof. Peroperatieve schade c.q. manipulatie van de grijze stof wordt veel slechter verdragen dan schade c.q. manipulatie van de witte stof. Een macroscopisch totale resectie blijkt dan ook vaak mogelijk voor de cervicale component van de cervico-medullaire tumoren. Het rostrale deel in de medulla oblongata kan ook - zij het sub totaal - worden verwijderd.^{13,14} De relatief grote hoeveelheid grijze stof in de medulla oblongata (hersenstamkernen) is hier de beperkende factor voor de chirurgische mogelijkheden.

Het klinisch beeld na de operatie blijkt sterk afhankelijk te zijn van de neurologische toestand van de patiënt vóór de operatie. Indien de neurologische uitvalsverschijnselen vóór de operatie ernstig zijn, wordt zelden een duidelijke verbetering bereikt. Een langzame verslechtering van de klinische conditie kan meestal wel tot stilstand worden gebracht. Het merendeel van de cervico-medullaire tumoren blijkt bij pathologisch anatomisch onderzoek een laaggradig astrocytoom of ganglioglioom te zijn.^{13,14} De patiënten verbeteren vaak na de operatie en het klinisch beeld bij deze relatief goedaardige diagnose verloopt zeer geprotraheerd. De follow-up periode is nog onvoldoende om conclusies te trekken over het feit of de kans op hernieuwde groei bij een subtotale resectie groter is dan na een macroscopisch totale resectie, of dat een totale resectie leidt tot

een blijvende genezing. Voor patiënten die voor de eerste keer worden geopereerd geldt globaal een 5-jaars progressievrij interval van 60% en een 5-jaars overleving van 89%.¹³ Soms is de pathologisch anatomische diagnose een hooggradig astrocytoma, in welk geval de prognose op korte termijn (9-12 maanden) infaust is. De waarde van postoperatieve radiotherapie is nog omstreden.

Diffuse ponstumoren

Dit is de meest frequent (bijna 50% van alle gevallen) voorkomende hersenstam tumor en historisch gezien het synoniem voor een neoplasma van de hersenstam ofwel ponstumor (ponglioom; stamglioom; stamtumor). Het klinisch beeld ontstaat in een vrij korte periode, (weken tot hooguit maanden), en wordt gekenmerkt door uitval van meerdere hersenzenuwen, vaak dubbelzijdig (N.IV, V, VI, VII), met dubbelzien, ataxie en spasticiteit in de benen door uitval van de pontocerebellaire verbindingbanen en de pyramidebanen. Heel karakteristiek voor deze tumoren is dat ze progressief groeien en toenemende neurologische uitvalsverschijnselen veroorzaken zonder symptomen van verhoogde intracranieële druk. Uitsluitend in de laatste fase leiden deze tumoren tot een obstructieve hydrocefalus door een afsluiting van de aquaduct van Sylvius en de daarmee gepaard gaande symptomen van verhoogde intracranieële druk.

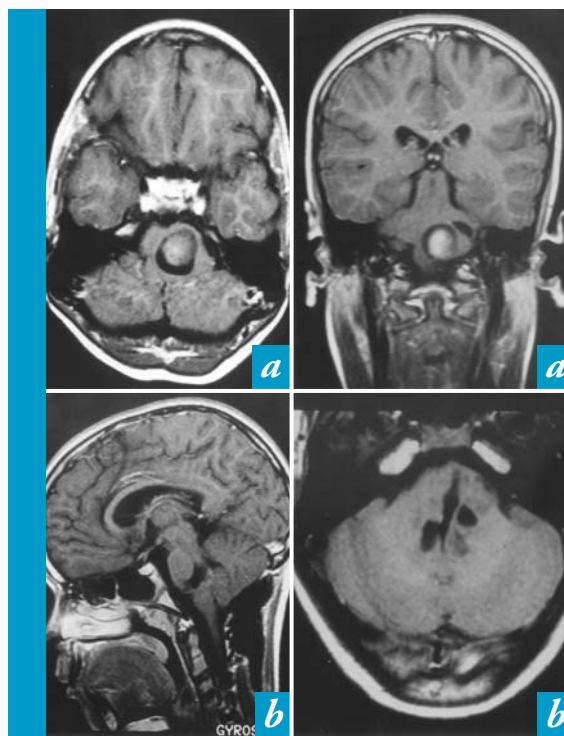
Het beeld op de CT-scan toont meestal een diffuus gezwollen pons, dat duidelijk hypodens is vergeleken met het omgevende hersenweefsel. Na toediening van intraveneus contrast is er weinig of geen aankleuring (Figuur 3). Vooral de MR-scan toont dat de tumor zich vaak uitbreidt naar de medulla oblongata, het mesencephalon en zelfs de thalamus.

Alle diffuse ponstumoren zijn maligne, infiltratief groeiende, hooggradige astrocytomen. Het hypodense aspect op de CT-scan is geen oedeem, maar diffuus infiltrerende tumor. Hoewel biopsie in het verleden weleens een goedaardige histologische diagnose opleverde, bleek het klinisch beloop snel progressief en altijd infaust op korte termijn zodat er sprake moet zijn geweest van een niet-representatief biop. De mediane overleving ligt rond de 12 maanden met een 3-jaars overleving van <10%.¹⁵ Een groot percentage van deze patiënten ontwikkelt leptomeningeale uitzaaingen, oplopend tot 50% voor het overlijden.¹⁵ Het beloop bij volwassenen lijkt meer geprotraheerd dan bij kinderen

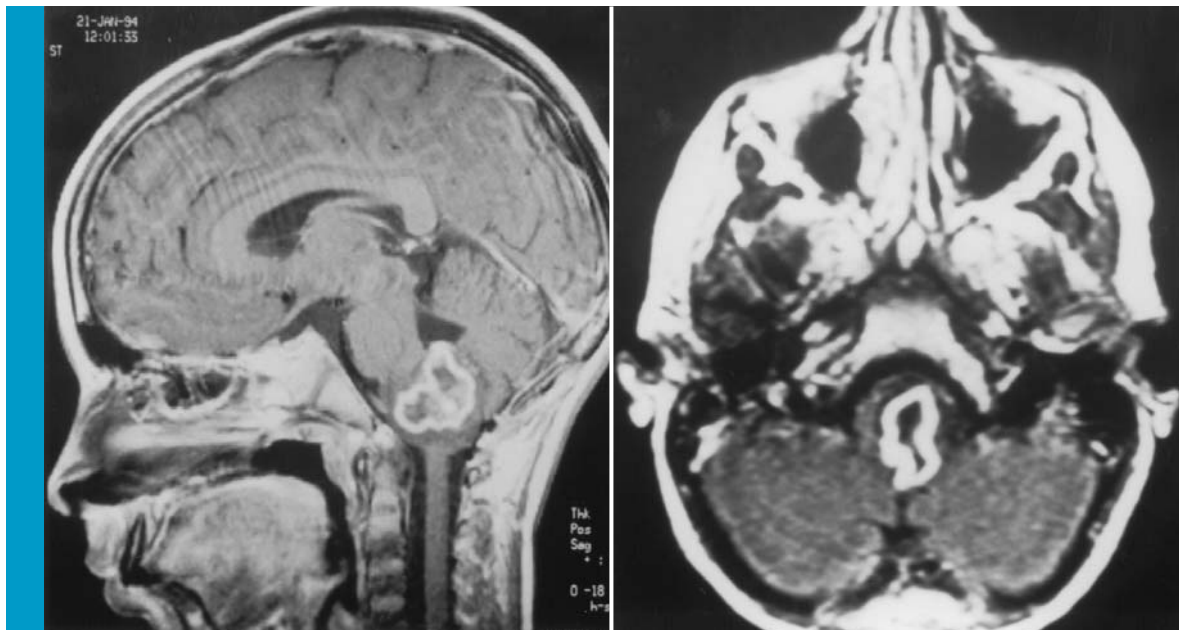
met een mediane overleving van 54 maanden en een 5-jaars overleving van 45%.⁸ De diagnose diffuse ponstumor kan dus gesteld worden op grond van het klinisch beeld en aanvullend neuroradiologisch onderzoek. Aangezien er geen enkele invloed is op de uiteindelijk slechte prognose lijkt het dan ook gerechtvaardigd om in deze gevallen af te zien van neurochirurgische interventie.^{16,17} Palliatieve radiotherapie kan worden overwogen, evenals chemotherapie, echter de resultaten zijn tot nu toe nog zeer teleurstellend.¹⁸⁻²⁴

Focale ponstumoren

Deze tumoren zijn zeldzaam (<10% van alle gevallen). Het klinisch beeld kan erg lijken op dat van de diffuse ponstumoren, maar meestal zijn de



Figuur 4. a. *Transversale (links) en coronale (rechts) T1-gewogen MR-scan na contrast van een 6-jarig meisje met ataxie, nystagmus, facialisparesis links, gehoorverlies en hemiparesis rechts sinds 6 maanden, tonen een aankleurende focale tumor in de pons met een omringende cyste (PA: pilocytair astrocytoma).*
b. *Postoperatieve transversale (rechts, zonder contrast) en sagittale (links, na contrast) T1-gewogen MR-scans van dezelfde patiënte tonen complete resectie van de tumor. Patiënte heeft na 3 jaar geen uitval behoudens een geringe facialisparesis.*



Figuur 5. *T₁-gewogen sagittale (links) en transversale (rechts) MR-scan na contrast bij een 8-jarige jongen met slikstoornissen, uitval van de N. Hypoglossus en een tetraparese tonen duidelijk een grillig aankleurende tumor (PA: pilocytair astrocytoom) in de medulla oblongata welke dorsaal exofytisch in de 4e ventrikel groeit. (Met dank aan Drs. W. Van Ouwerkerk).*

klachten langer aanwezig: maanden tot soms zelfs jaren. Bij neurologisch onderzoek wijzen de bevindingen op een focale aandoening binnen de hersenstam: eenzijdig hersenzenuwuitval (N.V, VI, VII) en een contralaterale hemiparese.

De CT- en MR-scan tonen een focale afwijking die aankleurt na toediening van intraveneus contrast (*Figuur 4* op pagina 261). Het is van belang dat sommige tumoren op de CT-scan imponeren als focaal, maar dat de MR-scan dit niet hoeft te bevestigen. In dat geval toont de MR-scan een veel grotere uitbreiding van de tumor, waardoor deze alsnog geclassificeerd dient te worden als diffuus.

Alleen die patiënten komen voor een neurochirurgische operatie in aanmerking waarbij het klinisch beeld de kenmerken heeft van een focale ponstumor, en waarbij de MR-scan bevestigt dat de tumor focaal, en dus van beperkte omvang, is. In die gevallen kan een subtotaal of soms een totale resectie mogelijk zijn. De indicatie om over te gaan tot operatie wordt voornamelijk bepaald door de (on)mogelijkheid voor de neurochirurg om zonder - extra - neurologische schade het proces te bereiken. De pathologisch anatomische diagnose blijkt vaak een laaggradig astrocytoom te zijn. Deze patiënten verbeteren meestal postoperatief. Patiënten die pathologisch anatomisch toch een maligne, hoog-

gradig astrocytoom blijken te hebben overlijden binnen 12 maanden na de operatie, ongeacht verdere aanvullende therapie.

Exofytisch groeiende ponstumoren

Deze zeldzame (8%) groep hersenstamtumoren wordt onderverdeeld naar groeiwijze namelijk: a) dorsaal, b) anterolateraal, of c) posterolateraal. Dorsaal groeiende tumoren breken door het ependym van de bodem van de vierde ventrikel en vullen deze geleidelijk op (*Figuur 5*).²⁵ Het klinisch beeld bij de dorsaal groeiende tumoren wordt gekenmerkt door langdurige hoofdpijnen, veroorzaakt door een obstructieve hydrocephalus. Door directe druk op het cerebellum en de cerebello-pontine verbindingsbanen staan verder een cerebellaire ataxie en nystagmus op de voorgrond. De anterolateraal en posterolateraal groeiende tumoren veroorzaken intentietremoren door ingroei in de brachium pontis en uitval van de vijfde en zevende hersenzenuw door druk op en ingroei in de hersenstam en hersenzenuwkernen (*Figuur 6*). Op de CT-scan kan een dorsaal exofytisch groeiende tumor erg veel lijken op een medulloblastoom of ependymoom. Een aanvullende MR-scan kan echter in veel gevallen het vermoeden doen rij-

zen dat de tumor primair uitgaat van de hersenstam. Posterolateraal groeiende tumoren groeien door de brachium pontis in het cerebellum, waardoor de tumor op een CT-scan meer lijkt op een primaire cerebellumtumor. Benigne artefacten, veroorzaakt door het rotsbeen, vertroebelen meestal het CT-beeld van de ponto-medullaire overgang waardoor de relatie tussen tumor en hersenstam niet goed te beoordelen is. Ook hier is een MR-scan van onschatbare waarde voor de preoperatieve diagnose. Bij een anterolateraal groeiende tumor kan de relatie met de hersenstam een enkele keer zo onduidelijk zijn dat in eerste instantie gedacht wordt aan een extra-axiale tumor, zoals een acusticus neurinoom of een meningeoom.

Alle exophytisch groeiende hersenstamtumoren komen in principe in aanmerking voor neurochirurgische behandeling. Resectie van het exophytisch groeiende deel van de tumor kan betrekkelijk eenvoudig geschieden zonder de patiënt verder te beschadigen en leidt vaak tot een verbetering van het klinisch beeld. Het deel van de tumor dat zich in de hersenstam bevindt kan hooguit worden verkleind aangezien manipulatie in dit gebied grote risico's voor een postoperatieve neurologische verslechtering van de patiënt met zich meebrengt. Indien pathologisch anatomisch onderzoek wijst op een laaggradig astrocytoom is aanvullende behandeling niet altijd noodzakelijk. Indien de tumor maligne is kan aanvullende radiotherapie, en wellicht ook chemotherapie, overwogen worden.

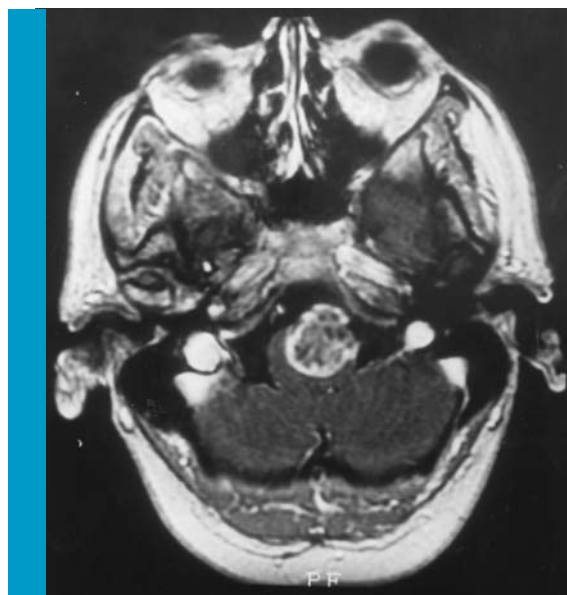
Focale mesencephalon tumoren

Het mesencephalon bestaat uit het tectum en het, dorsaal gelegen, tectum. Tumoren in dit gebied geven een relatief korte ziektegeschiedenis van enkele maanden.²⁶ Tumoren die voornamelijk uitgaan van het tectum veroorzaken vooral een mono- of hemiparese door druk op de cerebrale pedunkels, en dubbelzien door druk op de kernen en verbindingsbanen van de oculomotorische baansystemen. Tumoren die voornamelijk uitgaan van het tectum veroorzaken vrijwel altijd een obstructieve hydrocephalus door compressie van de aquaduct van Sylvius, met hoofdpijnen, braken en papilloedeem als uitingen van een verhoogde intracraniele druk.

Directe druk op de vierheuvelpaat leidt soms tot het syndroom van Parinaud (verticale blikparese, convergentiezwakte en normale of trage pupilreacties). Tumoren in het mesencephalon presenteren zich

op de CT- en MR-scan als scherp omschreven, niet infiltrerende tumoren, die na intraveneus contrast fel aankleuren (*Figuur 7* op pagina 264). Soms breidt de tumor zich uit naar de thalamus of de pons, maar het grootste deel van de tumor bevindt zich in het mesencephalon. Tumoren in het tectum kunnen cysteus zijn; die in het tectum zijn vaak verkalkt.

Het klinisch beeld van de patiënt bepaalt of een liquordrainerende ingreep noodzakelijk is voorafgaande aan de eigenlijke operatie van de tumor. Intrinsieke tumoren in het tectum zijn chirurgisch goed bereikbaar via een subtemporale, transtentoriële benadering. Exophytisch groeiende tumoren in de vierde ventrikel zijn goed te benaderen via een suboccipitale route door de vierde ventrikel. Bij sommige patiënten kan een combinatie van deze twee operaties nodig zijn. Een subtotale resectie blijkt dan in een meerderheid van de gevallen goed mogelijk. Voor tumoren van het tectum die exophytisch groeien, kan gekozen worden voor een occipitale, transtentoriële benadering als de tumor boven het tentorium uit groeit, of voor een suboccipitale, supracerebellaire benadering bij tumoren die voornamelijk in de fossa posterior uitpuilen. Pathologisch anatomisch blijken deze tumoren laaggradige astrocytomen te zijn. Meestal is verdere nabehandeling niet nodig. Soms is de tumor



Figuur 6. *Transversale T₁-gewogen MR-scan na contrast toont een anterolaterale exophytisch groeiende tumor links (PA: astrocytoom graad IV) bij een 56-jarige vrouw met hemiparese rechts en slikstoornissen.*



Figuur 7. a. T_1 -gewogen MR-scans sagittaal (links), transversaal (midden) en coronaal (rechts) bij een 17-jarig meisje met dubbelzien en hoofdpijn tonen een focale tumor (PA: fibrillair astrocytoom) in het tegmen van het mesencephalon (onder de aquaduct).

b. T_1 -gewogen MR-scan sagittaal (links) en transversaal (rechts) van dezelfde patiënte 3 jaar na resectie (en ventriculocardiale drain). Patiënte heeft geen neurologische uitvalsverschijnselen.

controle CT- en MR-scans op den duur niet meer aantoonbaar. Het klinisch beeld en de (on)mogelijkheden van een (sub)totale resectie bepalen of aanvullende radiotherapie geïndiceerd is. Studies met een follow-up van enkele jaren tonen aan dat deze patiënten langdurig in een uitstekende klinische conditie kunnen blijven.^{26,27}

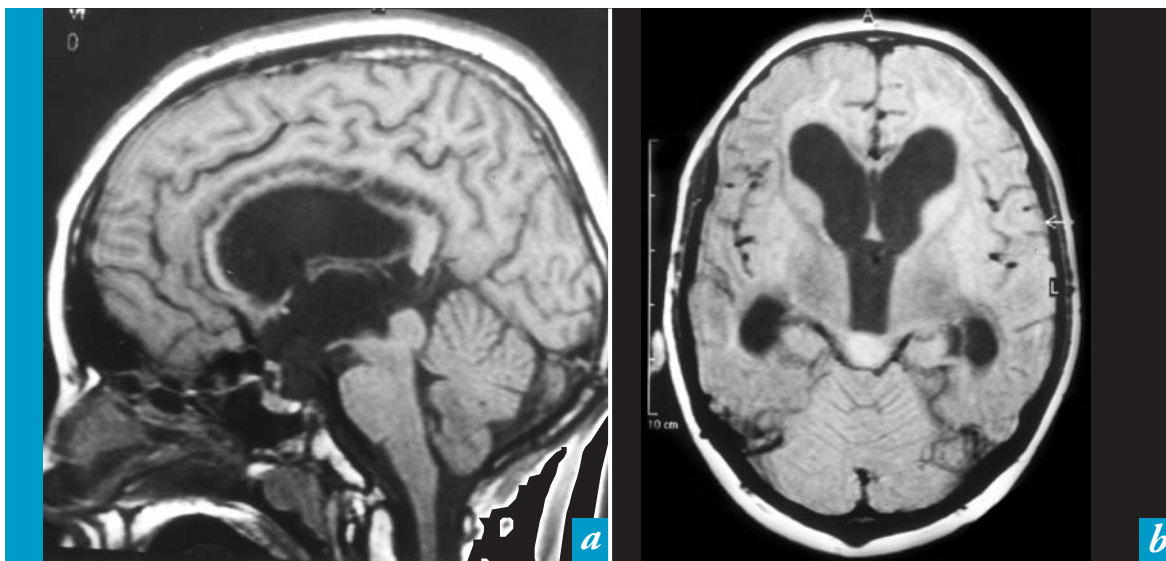
Een aparte groep van tectumtumoren zijn de kleine, indolente, verkalkte tumoren die alleen aanleiding geven tot een obstructieve hydrocephalus (Figuur 8). De behandeling van deze patiënten bestaat uit een liquordrainerende ingreep.²⁸ Vóór het tijdperk van de MR-scan werden deze patiënten ongetwijfeld gediagnosticeerd als een 'aquaductstenose e.c.i.'. Langdurige follow-up heeft inmiddels aangetoond dat deze processen geen groeineiging hebben. De vraag is of dit laaggradige astrocytomen zijn of hamartomateuze afwijkingen zoals die vaker in het gebied van de hypothalamus worden gezien (Figuur 8).²⁹

Conclusie

Een tumor in de hersenstam is een zeer ernstige aandoening. De meest frequent voorkomende tumor is helaas het uiterst maligne, diffuus groeiende ponsglioom.

Maar het is niet zo dat alle hersenstamtumoren diffuse ponsgliomen zijn en zeker niet alle hersenstamtumoren hebben een infauste prognose. De MR-scan heeft duidelijk gemaakt dat hersenstamtumoren geen homogene groep vormen, maar onderscheiden kunnen worden in verschillende subgroepen met ieder eigen kenmerken.

De (h)erkenning van deze heterogeniteit heeft geleid tot nieuwe classificatie systemen die nu kunnen dienen als leidraad voor toekomstige behandelingsstrategieën. Hierbij is wellicht een rol weggelegd voor behandelingsmodaliteiten zoals immunotherapie of genterapie.^{30,31}



Figuur 8. Een sagittale T1-gewogen (a) en transversale (b) T1-gewogen MR-scan van een 14-jarige jongen met visusstoornissen en een loopstoornis door een lichte spastische paraparese, tonen een sterke vergroting van beide zijventrikels en de derde ventrikel, door een kleine, scherp omschreven laesie in het tectum.

Dankbetuiging

De auteur dankt Drs. Lino M.P. Ramos, neuro-radioloog, voor zijn waardevolle bijdragen.

Referenties

1. Eifel PJ, Cassady JR, Belli JA. Radiation therapy of tumors of the brainstem and midbrain in children: experience of the Joint Center for Radiation Therapy and Children's Hospital Medical Center (1971-1981). *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1987;13:847-852.
2. Grigsby PW, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg BB, Schwartz HG. Prognostic factors and results of therapy for adult thalamic and brainstem tumors. *Cancer* 1989;63:2124-2129.
3. Halperin EC. Pediatric brain stem tumors: patterns of treatment failure and their implications for radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1985;11:1293-1298.
4. Halperin EC, Wehn SM, Scott JW, Djang W, Oakes WJ, Friedman HS. Selection of a management strategy for pediatric brainstem tumors. *Med.Pediatr.Oncol.* 1989;17:117-126.
5. Shibamoto Y, Takahashi M, Dokoh S, Tanabe M, Ishida T, Abe M. Radiation therapy for brain stem tumor with special reference to CT feature and prognosis correlations. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989;17:71-76.
6. Nishio S, Fukui M, Tateishi J. Brain stem gliomas: a clinicopathological analysis of 23 histologically proven cases. *J.Neurooncol.* 1988;6:245-250.
7. Fischbein NJ, Prados MD, Wara W, Russo C, Edwards MS, Barkovich AJ. Radiologic classification of brain stem tumors: correlation of magnetic resonance imaging appearance with clinical outcome. *Pediatr.Neurosurg.* 1996;24:9-23.
8. Landolfi JC, Thaler HT, DeAngelis LM. Adult brainstem gliomas. *Neurology* 1998;51:1136-1139.
9. Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: a review. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1998;40:265-271.
10. Constantini S, Epstein F. Surgical indication and technical considerations in the management of benign brain stem gliomas. *J.Neurooncol.* 1996;28:193-205.
11. Pollack IF, Shultz B, Mulvihill JJ. The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Neurology* 1996;46:1652-1660.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Slechts 50% van alle hersenstamtumoren is een diffuus groeiend, maligne ponsglioom.
- 2 Focale hersenstamtumoren kunnen in aanmerking komen voor operatie.
- 3 Exofytisch groeiende hersenstamtumoren zijn relatief eenvoudig te verwijderen.
- 4 Aquaductstenose door 'zwellig' in het tectum is niet per sé een neoplasma.

12. Vandertop WP, van Wanroij JL, Rosenberg WW, Tulleken CA. [Surgical resection as treatment of spinal intramedullary tumors]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1991;135:664-668.
13. Weiner HL, Freed D, Woo HH, Rezai AR, Kim R, Epstein FJ. Intra-axial tumors of the cervicomedullary junction: surgical results and long-term outcome. *Pediatr. Neurosurg.* 1997;27:12-18.
14. Robertson PL, Allen JC, Abbott IR, Miller DC, Fidel J, Epstein FJ. Cervicomedullary tumors in children: a distinct subset of brainstem gliomas. *Neurology* 1994;44:1798-1803.
15. Donahue B, Allen J, Siffert J, Rosovsky M, Pinto R. Patterns of recurrence in brain stem gliomas: evidence for craniospinal dissemination. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;40:677-680.
16. Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1993;33:1026-1029.
17. Pollack IF. Brain tumors in children [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1994;331:1500-1507.
18. Lewis J, Lucraft H, Gholkar A. UKCCSG study of accelerated radiotherapy for pediatric brain stem gliomas. United Kingdom Childhood Cancer Study Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997;38:925-929.
19. Freeman CR, Bourgouin PM, Sanford RA, Cohen ME, Friedman HS, Kun LE. Long term survivors of childhood brain stem gliomas treated with hyperfractionated radiotherapy. Clinical characteristics and treatment related toxicities. The Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1996;77:555-562.
20. Hirato M, Nakamura M, Inoue HK, et al. Gamma Knife radiosurgery for the treatment of brainstem tumors. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1995;64 Suppl 1:32-41:32-41.
21. Kaplan AM, Albright AL, Zimmerman RA, et al. Brainstem gliomas in children. A Children's Cancer Group review of 119 cases. *Pediatr. Neurosurg.* 1996;24:185-192.
22. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy [see comments]. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;43:959-964.
23. Prados MD, Wara WM, Edwards MS, Larson DA, Lamborn K, Levin VA. The treatment of brain stem and thalamic gliomas with 78 Gy of hyperfractionated radiation therapy [see comments]. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;32:85-91.
24. Schild SE, Stafford SL, Brown PD, et al. The results of radiotherapy for brainstem tumors. *J. Neurooncol.* 1998;40:171-177.
25. Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Davidson G. Transpendymal benign dorsally exophytic brain stem gliomas in childhood: diagnosis and treatment recommendations. *Neurosurgery* 1987;20:439-444.
26. Vandertop WP, Hoffman HJ, Drake JM, et al. Focal midbrain tumors in children [see comments]. *Neurosurgery* 1992;31:186-194.
27. Hamilton MG, Laurysen C, Hagen N. Focal midbrain glioma: long term survival in a cohort of 16 patients and the implications for management. *Can. J. Neurol. Sci.* 1996;23:204-207.
28. Vandertop WP, Verdaasdonk RM, van Swol CF. Laser-assisted neuroendoscopy using a neodymium-yttrium aluminum garnet or diode contact laser with pretreated fiber tips. *J. Neurosurg.* 1998;88:82-92.
29. May PL, Blaser SI, Hoffman HJ, Humphreys RP, Harwood-Nash DC. Benign intrinsic tectal "tumors" in children. *J. Neurosurg.* 1991;74:867-871.
30. Packer RJ, Prados M, Phillips P, et al. Treatment of children with newly diagnosed brain stem gliomas with intravenous recombinant beta-interferon and hyperfractionated radiation therapy: a childrens cancer group phase III study. *Cancer* 1996;77:2150-2156.
31. Packer RJ. Alternative therapies for children with brain stem gliomas: immunotherapy and gene therapy. *Pediatr. Neurosurg.* 1996;24:217-222.

Correspondentie-adres auteur:

Prof. Dr. W.P. Vandertop, neurochirurg

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit
Huispostnr. AB 201
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020- 444 3724
Fax: 020- 444 3784
E-mail: wp.vandertop@azvu.nl