

## Vroege resectie voor een vermoedelijk laaggradig glioom

G.J.M. Rutten, A.J.P.E. Vincent, P.H. Gosselaar, P.C. de Witt Hamer

Wanneer bij een patiënt een laaggradig glioom (LGG) wordt vermoed, wordt een afwachtend beleid door de landelijke richtlijn gerechtvaardigd. Een aantal misvattingen rondom het LGG wordt besproken aan de hand van nieuwe inzichten uit de recente literatuur. De belangrijkste conclusies zijn dat 1) het LGG zowel oncologisch als radiologisch nooit stabiel is; 2) zowel een MRI als een biopsie een beperkte waarde heeft bij het bepalen van de gradering van een glioom; 3) de mate van resectie van een LGG correleert met de overleving en de tijd tot anaplastische transformatie; 4) technieken voor het lokaliseren van de hersenfunctie en inzicht in de plasticiteit van hersenfuncties de kans op een zo compleet mogelijke resectie van een LGG vergroten met behoud van neurologisch functioneren; 5) voor iedere patiënt met een vermoedelijk LGG, ook zonder risicofactoren, de mogelijkheid van vroege resectie beoordeeld en besproken dient te worden door een neuro-oncologisch behandelteam met ten minste een neuroloog met oncologie als aandachtsgebied en een neurochirurg met intraoperatieve 'mapping' als aandachtsgebied.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:72-8)

### Inleiding

Indien bij een patiënt een laaggradig glioom (LGG) vermoed wordt, wordt in Nederland vaak afgewacht in de overtuiging dat dit veilig kan. De behandeling wordt dan uitgesteld tot evidente klinische of radiologische progressie ontstaat. Het oncologische voordeel van een vroege behandeling is immers omstreken en de nadelen wegen doorgaans zwaar in het vaststellen van de behandelstrategie. De landelijke richtlijn vermeldt op dit punt: "Een afwachtend beleid bij een patiënt met een - ook na herhaald MRI-onderzoek - voor LGG verdachte laesie, die zich presenteert met enkel epileptische insulten, is gerechtvaardigd. (...) Als er naast epilepsie andere neurologische klachten en/of verschijnselen zijn, of als de beeldvorming niet geheel karakteristiek is voor een LGG, dient in principe een weefseldiagnose verkregen te worden. Hetzelfde geldt wanneer klinische en/of radiologische progressie (significante groei van de tumor, contrast-

opname) optreedt tijdens de observatieperiode. Ook moeilijk onder controle te krijgen epilepsie kan een reden zijn om over te gaan tot behandeling."<sup>1</sup>

Met de term LGG worden in de hiernavolgende tekst alleen de supratentoriële World Health Organization (WHO) graad 2-tumoren aangeduid (waarvan de subtypen astrocytoom, oligodendroglioom of oligoastrocytoom) en niet de veel minder frequent voorkomende WHO graad 1-tumoren. Deze WHO graad 1-tumoren, zoals het subependymale reuscelastrocytoom, pilocytair astrocytoom, ganglioglioom of de dysembryoplastisch neuro-epitheliale tumor, kennen over het algemeen een indolenter beloop met minder anaplastische transformatie en zijn vaak geassocieerd met medicamenteus onvoldoende controleerbare epilepsie. Het natuurlijke beloop en de overwegingen bij de behandeling van WHO graad 1-tumoren blijven daarom hier buiten beschouwing.

**Auteurs:** dhr. dr. G.J.M. Rutten, afdeling Neurochirurgie, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg, dhr. dr. A.J.P.E. Vincent, afdeling Neurochirurgie, Erasmus MC, Rotterdam, dhr. drs. P.H. Gosselaar, afdeling Neurochirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, en dhr. dr. P.C. de Witt Hamer, Neurochirurgisch Centrum Amsterdam, lokatie VU medisch centrum, en Neuro-oncology Research Group, Cancer Center, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.C. de Witt Hamer, neurochirurg, VU medisch centrum, afdeling Neurochirurgie, kamer 2F-010, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel: +31 (0)20 444 37 14, e-mailadres: p.dewitthamer@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** cognitie, epilepsie, laaggradig glioom, morbiditeit, MRI, overleving, resectie, tijd tot progressie.

Ontvangen 24 augustus 2009, geaccepteerd 22 december 2009.

Het bepalen van de behandelstrategie voor een vermoedelijk LGG komt regelmatig voor. De histopathologische diagnose 'LGG WHO' wordt in Nederland bij naar schatting 200 patiënten per jaar gesteld.<sup>2</sup> De prevalentie van deze aandoening is in Nederland naar schatting 2.000 patiënten, gegeven deze incidentie en de overleving. Er zijn meer patiënten bij wie op basis van de beeldvorming een LGG wordt vermoed voorafgaand aan een weefseldiagnose, omdat een deel van deze patiënten een anaplastisch glioom (WHO graad 3) of zelfs een glioblastoom (WHO graad 4) blijkt te hebben. De mediane en 5-jaarsoverleving van het LGG variëren met de selectiecriteria, subtypering en behandelstrategie en bedragen ongeveer 6 jaar respectievelijk 60%.<sup>3,4</sup> Een LGG is een ongeneeslijke aandoening die na verloop van jaren vrijwel altijd anaplastisch transformeert en leidt tot het vroegtijdig overlijden van deze jongvolwassen patiënten.

Een aantal van de argumenten die een rol spelen bij de beslissing tot het wel of niet (vroeg) opereren van een patiënt met een LGG, berust op misvattingen zoals hier wordt beschreven aan de hand van de recente literatuur.

## 'Een LGG is jarenlang stabiel'

De overlevingsgetallen laten al zien dat het LGG niet een chronische oncologische aandoening is die als stabiel of benigne beschouwd kan worden, ondanks een initiële fase zonder evidente klinische neurologische progressie. Ook is een LGG radiologisch nooit stabiel; alle LGG's groeien immers op opeenvolgende MRI-scans.<sup>5-7</sup> Gemiddeld genomen neemt de diameter met 4 mm per jaar toe.<sup>5</sup> De groei is beter te beoordelen met een curve van het gemeten tumorvolume dan door het vergelijken van opeenvolgende scans met de diameter of de subjectieve indruk. Deze gestage groei betekent dat de mogelijkheden voor een zo compleet mogelijke resectie vaak beperkter zijn als de chirurgische behandeling wordt uitgesteld. Dit wordt ondersteund door het feit dat grotere preoperatieve LGG-volumina gepaard gaan met beperktere mate van resectie.<sup>3</sup>

Een aantal factoren kan onderscheiden worden om de prognose enigszins te schatten. De belangrijkste factoren zijn de conditie van de patiënt, onder meer de neurologische verschijnselen, leeftijd en grootte van de tumor.<sup>4,8</sup> Het lijkt of deze prognostische

criteria soms verward worden met criteria voor de indicatie tot resectie. Geenszins is met objectieve argumenten te onderbouwen dat juist de patiënten met ongunstige kenmerken meer gebaat zijn bij een vroege resectie. Ook het tegenovergestelde zou kunnen gelden, maar ook daarvoor ontbreken richtinggevend data. Concluderend is het LGG niet te beschouwen als een oncologisch of radiologisch stabiele aandoening.

## 'De diagnose LGG kan met een MRI worden gesteld'

In de landelijke richtlijn staat dat een afwachtend beleid is gerechtvaardigd bij een voor een LGG verdachte afwijking op MRI. Dit afwachtende beleid bestaat uit "regelmatige controle van de patiënt door neuroloog of neurochirurg inclusief beeldvorming met in het eerste jaar intervallen van 3 tot 6 maanden, daarna intervallen van 6 maanden tot een jaar". Een weefseldiagnose wordt dan niet noodzakelijk geacht, omdat deze het verdere beleid niet verandert. De radiologische kenmerken die in de landelijke richtlijn worden genoemd, zijn intra-axiale lokalisaties, afwezigheid van contrastaankleuring, weinig of geen massa-effect en afwezigheid van omringend oedeem.

Er bestaan echter geen kwantitatieve of pathognomonische MRI-kenmerken voor een LGG. 'Fluid-attenuated inversion recovery' (FLAIR)-opnamen zijn het meest geschikt om de tumorgrenzen weer te geven.<sup>6,9</sup> Voor diagnose en follow-up worden in ieder geval T1-gewogen opnamen zonder en met contrast en FLAIR-opnamen geadviseerd.<sup>10</sup>

In de praktijk blijkt het ontbreken van contrastaankleuring op MRI regelmatig doorslaggevend voor het stellen van de radiologische diagnose 'vermoedelijk LGG'. Bij 15-50% blijkt de histopathologische diagnose in deze gevallen echter 'hooggradig glioom'; daarnaast wordt incidenteel een geheel andere aandoening vastgesteld zoals encefalitis of een infarct.<sup>11-13</sup> De afwezigheid van contrastaankleuring sluit daarom een hooggradig glioom zeker niet uit. Omgekeerd komt een contrastaankleuring voor bij 8-30% van de histopathologisch bewezen LGG's en is dus ook niet bewijzend voor anaplastische transformatie.<sup>14,15</sup>

De voornaamste reden om een MRI te herhalen, is als na discussie in een neuro-oncologisch team, een

gerede verdenking bestaat op een andere diagnose, zoals een 'WHO graad 1-glioom', of als na goede voorlichting, de patiënt niet gemotiveerd is voor een vroege behandeling. Om het nadeel van een onterecht uitgesteld beleid bij een WHO graad 2-, 3- of 4-glioom zo klein mogelijk te laten zijn, lijkt een herhaalde MRI aangewezen, eerder na 3 maanden of zelfs korter dan de door de landelijke richtlijn geadviseerde 6 maanden. Het verdient de voorkeur om deze MRI te laten uitvoeren in een neuroradiologisch centrum, waar nieuwe MRI-technieken zoals perfusie, diffusie en spectroscopie uitgevoerd en geïnterpreteerd kunnen worden. Concluderend is zowel de sensitiviteit als de specificiteit van MRI voor het diagnosticeren van een LGG laag. Nieuwe ontwikkelingen in MRI of PET kunnen dit mogelijk in de toekomst verbeteren.<sup>16,17</sup>

### 'De diagnose LGG kan met een biopsie worden gesteld'

Indien twijfel bestaat over de diagnose, wordt regelmatig een biopsie overwogen om een weefseldiagnose te stellen. Een biopsie is een veilige procedure met een zeldzame mortaliteit (minder dan 1%) en lage morbiditeit (minder dan 4%), waarbij slechts in 5% van de gevallen geen weefseldiagnose wordt verkregen.<sup>18</sup> De standaard voor een weefseldiagnose is echter een histopathologische analyse van resectiemateriaal, omdat in veel gevallen sprake is van ondergradering wanneer de diagnose na een biopsie wordt vergeleken met de diagnose na een resectie kort daarop bij dezelfde patiënt. De getallen lopen uiteen van 0-28% bij LGG-patiënten.<sup>19,20</sup> Een mogelijk verklaring voor dit verschil in getallen is 'sampling-error' of interobserver-variabiliteit bij de histopathologische gradering van gliomen.<sup>21</sup>

### 'Met anti-epileptica is de epilepsie onder controle te krijgen'

Van alle volwassenen met een eerste epileptisch insult heeft 4% een hersentumor. Van alle patiënten met een LGG debuteert 70% met een epileptische aanval, ondervindt 85% een of meer epileptische aanvallen gedurende het ziektebeloop en heeft 50% medicamenteuze-therapieresistente epilepsie.<sup>22,23</sup> Een jaar na resectie van de tumor en de vermoede-

lijke epileptogene zone is 67% van de patiënten aanvalsvrij en heeft nog eens 17% slechts zelden een aanval.<sup>23</sup> Voor deze patiënten bestaat naast een oncologisch doel ook een epileptologisch doel van een (vroege) resectie. Concluderend zijn anti-epileptica ontoereikend voor de helft van de LGG-patiënten, waardoor deze patiënten naast de oncologische overwegingen een epileptologische reden kunnen hebben voor een resectie.

### 'Bij een LGG bestaat bijna nooit neurologische uitval'

Bij slechts 10% van de patiënten met een LGG wordt neurologische uitval vastgesteld bij presentatie.<sup>24</sup> Deze patiënten hebben veelal een normaal sociaal en professioneel leven, behoudens een eerste epileptisch insult. Studies waarin gestandaardiseerde, uitgebreide neuropsychologische testen zijn gebruikt, tonen echter cognitieve functiestoornissen bij tot 90% van de patiënten die nog geen behandeling hebben ondergaan.<sup>25-29</sup> Een voor de hand liggende reden voor deze onderschatting is dat cognitieve problemen verondersteld werden te ontstaan ten gevolge van anti-epileptische medicatie of behandeling, en omdat specifiek onderzoek naar deze stoornissen niet plaatsvond. In veel studies ontbreekt om die reden ook een uitgangsmeting of zijn beperkte en ongevoelige neuropsychologische testen gebruikt die niet zijn bedoeld of gevalideerd voor patiënten met een hersentumor, zoals de 'Folstein mini-mental state examination'.<sup>30</sup> Zo kan een LGG klinisch neurologisch gedurende enkele jaren stabiel zijn, terwijl dit klinisch cognitief niet het geval hoeft te zijn.

Bij deze patiënten is kwantificering van cognitieve functies in de tijd van belang, omdat cognitieve functiestoornissen een onafhankelijk voorspellende factor zijn gebleken voor de overleving van LGG-patiënten, en cognitieve achteruitgang een eerste verschijnsel bij tumorprogressie kan zijn.<sup>27,30,31</sup> Verder is het behoud van neurologisch functioneren, cognitie en kwaliteit van leven een minstens zo belangrijke doel van elke vorm van behandeling voor LGG als het verlengen van de overleving en de tijd tot progressie. Specifieke cognitieve revalidatie leidt zelfs tot een verbetering in cognitie.<sup>26</sup> Verbetering van cognitie is ook beschreven na vroege chirurgie.<sup>32</sup>

## ‘Deze lokalisatie is te eloquent voor een resectie’

Het LGG komt vaak voor in of nabij de zogenoemde eloquente cortex.<sup>33</sup> Met de term eloquente cortex worden de klassieke anatomische gebieden aangeduid waarvan wordt aangenomen dat na verwijdering ervan blijvende neurologische uitval ontstaat. Een voorbeeld is het achterste deel van de linker gyrus frontalis inferior (gebied van Broca) of de precentrale gyrus (primaire motorische cortex). Juist bij langzaam groeiende intraparenchymale laesies zoals het LGG, kan compensatie en reorganisatie van functionele structuren ontstaan.<sup>32,34,35</sup> Zo leidt een LGG over het algemeen tot veel minder neurologische uitval dan een afwijking die acuut ontstaat. De mechanismen van deze plasticiteit zijn nog onvoldoende verklaard, maar 3 patronen worden onderscheiden: 1) in de tumor bevinden zich functionele structuren; 2) de functies zijn gereïdistribueerd naar de omgeving van de tumor; 3) de functies zijn gecompenseerd door gebieden op afstand zoals de homologe structuren in de contralaterale hemisfeer.<sup>32</sup> Op deze manier is de functionele topografie per patiënt verschillend, waardoor voor het beoordelen van de veilig haalbare mate van resectie intraoperatieve elektrostimulatie nodig is. De klassieke neurologische modellen die de hersenen in eloquente en niet-eloquente gebieden verdelen, zijn voor deze patiëntenpopulatie onbruikbaar en kunnen zelfs leiden tot de onterechte conclusie dat een vermoedelijk LGG inoperabel is.<sup>36</sup>

LGG's groeien infiltratief en zijn intraoperatief slechts beperkt afgrensbaar van het hersenparenchym. Dit vereist een andere chirurgische benadering, waarbij de functionele structuren de begrenzing van de resectieholte bepalen in plaats van de vermeende anatomische grenzen van het glioom. Directe elektrostimulatie van corticale en subcorticale structuren is de standaard voor het intraoperatief lokaliseren van deze functionele grenzen.<sup>37,38</sup> Om preoperatief geïnformeerd te zijn over de relatie tussen het glioom en functionele structuren voor een schatting van de mate van resectie en het risico op neurologische uitval kan functionele beeldvorming zinvol zijn met functionele MRI en magneto-encefalografie, of anatomische beeldvorming van de witte stofconnecties met ‘MRI diffusion tensor imaging’.<sup>39,40</sup> Het intraoperatief toepassen van deze preoperatieve beeldvorming is mogelijk door neuro-

navigatie, maar daardoor ook onderhevig aan de bekende nadelen van neuronavigatie zoals ‘brain-shift’ en registratie-onnauwkeurigheid.

## ‘Er is geen bewijs dat chirurgie beter is dan een afwachtend beleid bij een LGG’

Een resectie van zoveel mogelijk tumorweefsel moet uiteraard een oncologisch voordeel opleveren om dit te rechtvaardigen. Idealiter weegt de mate van oncologisch voordeel mee in het besluit tot een operatie. Dit voordeel blijft ter discussie staan zolang er geen objectieve argumenten van gerandomiseerde gecontroleerde studies beschikbaar zijn. In een analyse van prospectieve observationele cohorten blijft immers de selectie van patiënten en behandelingen een onbekende rol spelen die een deel van de gunstige invloed van een resectie zou kunnen verklaren. In deze observationele studies lijkt dit effect relevant groot en reproduceerbaar. In 2 recente reviews naar de invloed van de mate van resectie op het natuurlijke beloop van het LGG kwamen de auteurs tot een aantal voor deze discussie belangrijke conclusies. Ten eerste is de volumetrische bepaling van de mate van resectie op basis van postoperatieve beeldvorming slechts in 3 studies beschikbaar. Elk van deze studies laat een significant verschil in 5-jaarsoverleving en tijd tot progressie zien ten gunste van een grotere mate van resectie. Ten tweede is de geschatte impact op de overleving van een radiologisch complete versus niet-complete resectie een mediane overlevingswinst van 61 naar 91 maanden. Ten derde is de mate van resectie in 7 van de 10 studies een onafhankelijke voorspeller voor de overleving gecorrigeerd voor leeftijd, preoperatief tumorvolume, functionele status en andere behandelvormen.<sup>41,42</sup> Hoeveel weefsel van het LGG minimaal verwijderd moet worden voor een relevante impact op het natuurlijke beloop, is een belangrijke vraag die zich niet eenduidig laat beantwoorden. In een recente observationele studie bleek minimaal 40% reductie van het preoperatieve tumorvolume al te correleren met een langere overleving.<sup>3</sup> Concluderend blijkt de mate van resectie van een LGG te correleren met een langere tijd tot progressie en langere overleving. Voor het aantonen van de causaliteit is gerandomiseerd onderzoek nodig, hetgeen vanwege ethische bezwaren waarschijnlijk niet uitgevoerd kan worden.

### ‘Opereren van een LGG kent een hoge morbiditeit’

Even belangrijk voor het besluit tot een operatie is een objectieve maat voor ongewenste uitkomsten van de resectie. Hiervoor dient onderscheid gemaakt te worden tussen permanente en tijdelijke neurologische verschijnselen. Tijdelijke uitvalsverschijnselen die restloos herstellen in de weken na de operatie, worden frequent gezien bij operaties waarbij tot aan functioneel belangrijke structuren is geresecteerd. Dergelijke uitval wordt daarom beschouwd als onderdeel van de operatiestrategie. Een voorbeeld hiervan is een hemiparese die in weken herstelt na het verwijderen van het supplementaire motorische gebied. Permanente neurologische verschijnselen na resectie met ‘mapping’ van functie door elektrostimulatie wordt gezien bij 2%.<sup>43,44</sup> Dit berust dan voornamelijk op ischemie van de anatomisch gespaarde, functionele structuren in de rand van de resectieholte. Interessant is de vergelijking van resecties met en zonder ‘mapping’.<sup>45</sup> Zonder ‘mapping’ wordt permanente uitval vermeld bij 8-18% van de patiënten. Mortaliteit is in dergelijke series uitzonderlijk; met ‘mapping’ 0%, zonder ‘mapping’ 2-4%. Concluderend is de kans op permanente neurologische schade na resectie van een LGG acceptabel laag, indien intraoperatieve ‘mapping’ voor functielokalisatie wordt toegepast.

### Discussie

De argumenten die ter sprake zijn gekomen, leiden tot de conclusie dat alle behandelopties, inclusief een vroege resectie, zorgvuldig besproken moeten worden in een zo vroeg mogelijk stadium met elke patiënt bij wie een LGG wordt vermoed. Gebaseerd op een discussie in een neuro-oncologische werkgroep, waaraan ten minste een neuroloog met oncologie als aandachtsgebied en een neurochirurg met intraoperatieve lokalisatie van hersenfuncties als aandachtsgebied deelnemen, zal uit de behandelopties een patiëntspecifiek behandeladvies geformuleerd moeten worden. Natuurlijk kunnen er redenen zijn waarom een patiënt als behandeladvies krijgt om geen vroege resectie te ondergaan. Dit kan bijvoorbeeld te maken hebben met een werkdiagnose anders dan LGG, een geschatte zeer beperkte resectabiliteit, comorbiditeit met verhoogd operatierisico, slecht neurologisch of cognitief functioneren of een

beperkte motivatie van de patiënt voor revalidatie. Deze conclusie komt tot stand op basis van een aantal nieuwe inzichten, zoals besproken in dit artikel. Ten eerste is duidelijk dat het vermoeden van een LGG een bedreigend bezit is, gekenmerkt door oncologische, radiologische en klinische progressie met uiteindelijk anaplastische transformatie en overlijden, waarbij geen sprake is van een benigne of stabiele aandoening. Ten tweede is duidelijk dat de grootste zekerheid omtrent de werkelijke gradering te verkrijgen is met histopathologisch onderzoek van verkregen resectiemateriaal en niet met prognostische klinische kenmerken, beeldvormende technieken of histopathologisch onderzoek van een bi-opt. Ten derde is er een reproduceerbare correlatie vastgesteld tussen de mate van resectie en verbetering van overleving en tijd tot anaplastische transformatie in verschillende centra met een langetermijnfollow-up. Uiteraard kan het sluitende bewijs voor een causaal verband slechts geleverd worden door een gerandomiseerde studie. Deze studie zal echter nooit plaats kunnen vinden, omdat het onethisch lijkt hiervoor een controlegroep samen te stellen. Ten vierde heeft een belangrijke reductie in de morbiditeit van vroege resectie plaatsgevonden met de verbetering van functioneel anatomische kennis, inzicht in de mogelijkheden voor compensatie van hersenfuncties, preoperatieve functionele beeldvormende technieken voor het lokaliseren van functies en vooral intraoperatieve stimulatietechnieken voor lokaliseren van functies. Ten vijfde is er niet alleen een oncologisch doel van een indicatie voor resectie te stellen, maar kan symptoomvermindering of epilepsiereductie ook als doel gesteld worden bij geselecteerde patiënten.

### Conclusie

Alle behandelopties, inclusief vroege resectie, dienen zorgvuldig besproken te worden in een zo vroeg mogelijk stadium met elke patiënt waarbij een LGG wordt vermoed. Gebaseerd op een discussie in een neuro-oncologische werkgroep, waaraan ten minste een neuroloog met oncologie als aandachtsgebied en een neurochirurg met intraoperatieve lokalisatie van hersenfuncties als aandachtsgebied deelnemen, zal uit de behandelopties een patiëntspecifiek behandeladvies geformuleerd moeten worden, waarbij goede argumenten kunnen gelden voor een vroege resectie.

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Het laaggradige glioom (LGG) is zowel oncologisch als radiologisch nooit stabiel.**
- 2. Zowel MRI als een biopsie heeft een beperkte waarde bij het bepalen van de gradering van een glioom.**
- 3. De mate van resectie van een LGG correleert met de overleving en de tijd tot anaplastische transformatie.**
- 4. Technieken voor het lokaliseren van de functie en inzicht in de plasticiteit van hersenfuncties vergroten de kans op een zo compleet mogelijke resectie van een LGG met behoud van neurologisch functioneren.**
- 5. Voor iedere patiënt met een vermoedelijk LGG, ook zonder risicofactoren, dient de mogelijkheid van een vroege resectie beoordeeld te worden door een neuro-oncologisch behandelteam met ten minste een neuroloog met oncologie als aandachtsgebied en een neurochirurg met intraoperatieve 'mapping' als aandachtsgebied.**

## Referenties

1. Richtlijn Gliomen. Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie, versie 2.0; 2007. Te raadplegen op: <http://www.oncoline.nl> (bekeken op 24 augustus 2009).
2. Houben MP, Aben KK, Teepen JL, Schouten-van Meeteren AY, Tijssen CC, Van Duijn CM, et al. Stable incidence of childhood and adult glioma in The Netherlands, 1989-2003. *Acta Oncol* 2006;45:272-9.
3. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26:1338-45.
4. Pignatti F, Van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076-84.
5. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* 2003;53:524-8.
6. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillemin R, Galanaud D, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2006;60:380-3.
7. Rees J, Watt H, Jager HR, Benton C, Tozer D, Tofts P, et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol* 2008;72:54-64.
8. Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* 2008;109:817-24.
9. Mills SJ, Soh C, O'Connor JP, Rose CJ, Buonaccorsi GA, Cheung S, et al. Tumour enhancing fraction (EnF) in glioma: relationship to tumour grade. *Eur Radiol* 2009;19:1489-98.
10. Bynevelt M, Britton J, Seymour H, MacSweeney E, Thomas N, Sandhu K. FLAIR imaging in the follow-up of low-grade gliomas: time to dispense with the dual-echo? *Neuroradiology* 2001;43:129-33.
11. Calovini GM. Is it appropriate to redefine the indication for stereotactic brain biopsy in the MRI Era? Correlation with final histological diagnosis in supratentorial gliomas. *Minim Invasive Neurosurg* 2008;51:109-13.
12. Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi 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;49:436-40.
13. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002;59:947-9.
14. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A, Olivi A, Burger PC, Quinones-Hinojosa A. Prognostic significance of contrast-enhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res* 2009;31:931-9.
15. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2009;11:176-82.
16. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007;48:1468-81.
17. Danchavijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, Benton CE, Brasil Caseiras G, Tofts PS, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology* 2008;247:170-8.
18. Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, Lang FF, Gokaslan ZL, Shi WM, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol* 2001;3:193-200.
19. McGirt MJ, Villavicencio AT, Bulsara KR, Friedman AH. MRI-guided stereotactic biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and surgical resection specimen. *Surg Neurol* 2003;59:277-81; discussion 81-2.
20. Muragaki Y, Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Taira T, Kubo O, et al. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *Minim Invasive Neurosurg* 2008;51:275-9.
21. Prayson RA, Agamanolis DP, Cohen ML, Estes ML, Kleinschmidt-DeMasters BK, Abdul-Karim F, et al. Interobserver reproducibility among neuropathologists and surgical pathologists in fibrillary astrocytoma grading. *J Neurol Sci* 2000;175:33-9.
22. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain

- tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-30.
23. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008;108:227-35.
24. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344:114-23.
25. Duffau H. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity-a review. *J Neurooncol* 2006;79:77-115.
26. Gehring K, Sitskoon MM, Gundy CM, Sikkes SA, Klein M, Postma TJ, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3712-22.
27. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 2004;3:159-68.
28. Teixidor P, Gatignol P, Leroy M, Masuet-Aumatell C, Capelle L, Duffau H. Assessment of verbal working memory before and after surgery for low-grade glioma. *J Neurooncol* 2007;81:305-13.
29. Tucha O, Smely C, Preier M, Lange KW. Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery* 2000;47:324-33; discussion 33-4.
30. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol* 2003;21:2519-24.
31. Armstrong CL, Goldstein B, Shera D, Ledakis GE, Tallent EM. The predictive value of longitudinal neuropsychologic assessment in the early detection of brain tumor recurrence. *Cancer* 2003;97:649-56.
32. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 2005;4:476-86.
33. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer* 2004;100:2622-6.
34. Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* 2007;130(Pt 4):898-914.
35. Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, Ghaemi M, Kracht LW, Habedank B, et al. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol* 2001;50:620-9.
36. Benzagmout M, Gatignol P, Duffau H. Resection of World Health Organization Grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery* 2007;61:741-52; discussion 52-3.
37. Bello L, Gambini A, Castellano A, Carrabba G, Acerbi F, Fava E, et al. Motor and language DTI fiber tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage* 2008;39:369-82.
38. Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, et al. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain* 2002;125(Pt 1):199-214.
39. Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Iino K, Morita A, et al. Visualization of the frontotemporal language fibers by tractography combined with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *J Neurosurg* 2007;106:90-8.
40. Rutten GJ, Ramsey N, Noordmans HJ, Willems P, Van Rijen P, Berkelbach van der Sprenkel JW, et al. Toward functional neuronavigation: implementation of functional magnetic resonance imaging data in a surgical guidance system for intraoperative identification of motor and language cortices. Technical note and illustrative case. *Neurosurg Focus* 2003;15:E6.
41. Pouratian N, Asthagiri A, Jagannathan J, Shaffrey ME, Schiff D. Surgery Insight: the role of surgery in the management of low-grade gliomas. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:628-39.
42. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008;62:753-64; discussion 264-6.
43. Duffau H, Peggy Gatignol ST, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L. Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg* 2008;109:461-71.
44. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008;358:18-27.
45. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:845-51.