

# retinoblastoom



voor kinderen

met een

zeldzame oogziekte

- de behandeling van kinderen met een retinoblastoom
- risico's en complicaties
- erfelijkheid
- controles

VU medisch centrum

postbus 7057  
1007 MB Amsterdam

telefoon 020 444 4444  
[www.VUmc.nl](http://www.VUmc.nl)



---

## Inhoud

De behandeling van kinderen met een retinoblastoom	3
Wat is een retinoblastoom?	4
Welke behandelingsmogelijkheden zijn er?	9
Wat betekent de behandeling voor uw kind?	12
Risico's en complicaties	15
Erfelijkheid	16
Controles	18
Klinisch-wetenschappelijk onderzoek	18
In overleg met u	19
De patiëntenwerkgroep retinoblastoom	19

---

## De behandeling van kinderen met een retinoblastoom

U heeft te horen gekregen dat uw kind een ernstige oogziekte heeft, waarvoor het zo spoedig mogelijk behandeld moet worden.

Dit bericht zal een grote schok voor u zijn geweest.

De behandelend oogarts heeft u uitgelegd om welke aandoening het gaat en welke behandelingsmogelijkheden er zijn voor uw kind.

Kinderen met deze ziekte worden meebehandeld door kinder-oncologen, dat zijn kinderartsen die gespecialiseerd zijn in de behandeling van kinderen met kanker. De afdeling klinische genetica, de afdeling die zich bezighoudt met erfelijkheid, is betrokken bij de voorlichting over de erfelijkheidsaspecten van de ziekte.

U krijgt dus in korte tijd met een aantal artsen te maken, van wie u veel informatie over de ziekte van uw kind krijgt. In deze brochure kunt u die informatie thuis nog eens rustig na lezen.

Ongetwijfeld zullen er ook bij het lezen van de informatie vragen bij u opkomen. Met al die vragen kunt u terecht bij de leden van het behandelingsteam van uw kind.

Maar ook kunt u de artsen en verpleegkundigen van de afdeling waar uw kind wordt behandeld raadplegen.

Vaak helpt het om uw vragen thuis op te schrijven en mee te nemen naar het ziekenhuis.

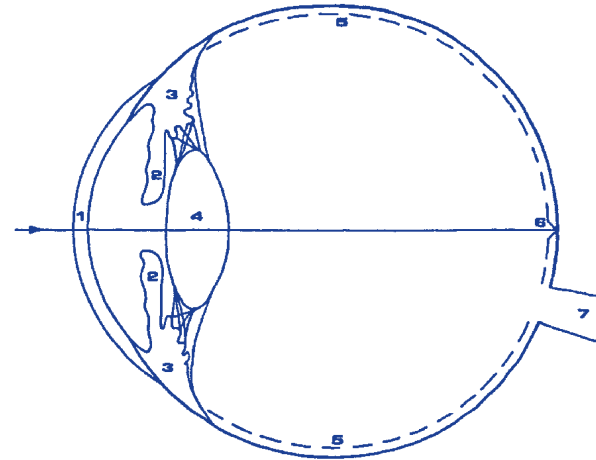
# Wat is een retinoblastoom?

Het retinoblastoom is een zeldzame oogziekte, die meestal bij kinderen onder de vijf jaar voorkomt. Meestal komt de ziekte al vóór het tweede levensjaar aan het licht.

Deze oogziekte is een vorm van kanker die ontstaat in het netvlies (retina). Het netvlies ligt als een dunne laag tegen de binnenkant van de oogbol aan, zie de beschrijving en doorsnede van het oog hiernaast. Het behoort tot het zenuwweefsel en is via de oogzenuw verbonden met de hersenen. In het netvlies bevinden zich lichtgevoelige cellen, die (licht)beelden opvangen. Die beelden worden in de hersenen verwerkt, waardoor we ons bewust worden van wat we zien.

De netvliescellen ontstaan al heel vroeg in de zwangerschap door celdelingen. Soms gaat er om onbekende reden bij zo'n celdeling iets fout en raakt de aanmaak van normale cellen verstoord. Er worden dan abnormale cellen geproduceerd, die zich ongeremd gaan delen. Zo ontstaat al tijdens de zwangerschap de aanleg tot een kwaadaardige tumor (gezwel) in het netvlies.

## doorsnede van de oogbol



- |                           |                               |
|---------------------------|-------------------------------|
| 1 = hoornvlies (cornea)   | 5 = netvlies (retina)         |
| 2 = regenboogvlies (iris) | 6 = gele vlek (macula)        |
| 3 = straallichaam         | 7 = oogzenuw (nervus opticus) |
| 4 = lens                  |                               |

*Dit is een plaatje van een doorsnede van het oog. Het licht dat naar binnen valt, passeert (de pijl volgend) het hoornvlies, de pupilopening (gat in het regenboogvlies) en de lens, en eindigt op het netvlies. De gele vlek ligt precies in het midden van het netvlies en zorgt voor het scherpe zien (bijvoorbeeld bij lezen).*

## Verschijningsvormen

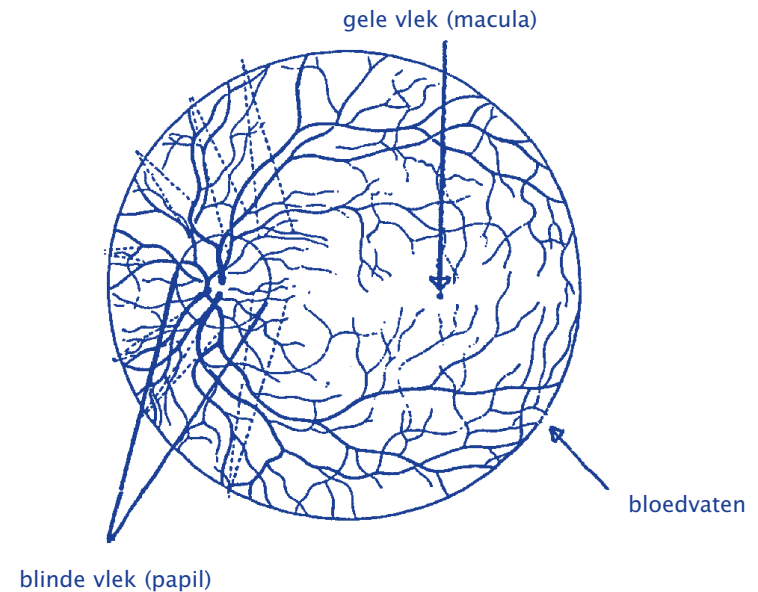
Er zijn twee vormen van retinoblastoom, de erfelijke en de niet-erfelijke vorm. Bij de meeste kinderen met een retinoblastoom betreft het de niet-erfelijke vorm, waarbij de tumor zich in één oog ontwikkelt. Bij de andere vorm, die op erfelijkheid berust, kunnen beide ogen worden aangetast. Bovendien ontwikkelen zich bij deze vorm vaak tumoren op meerdere plaatsen in het netvlies. Niet altijd worden beide ogen aangetast. Er kan zich slechts één tumor ontwikkelen of alle tumoren kunnen zich in één oog bevinden. De erfelijke vorm komt minder vaak voor dan de niet-erfelijke vorm.

## Stadia

Wanneer de ziekte ontdekt wordt, kan deze zich in verschillende stadia bevinden. In het vroegste stadium kan de ziekte alleen worden herkend bij uitgebreid oogonderzoek (oogspiegelen) en wanneer er bewust naar gezocht wordt. Dit betekent in de praktijk, dat de ziekte in dit stadium slechts bij een klein aantal kinderen wordt ontdekt. Dit zijn kinderen bij wie zich al eerder in het andere oog een retinoblastoom ontwikkelde of kinderen bij wie op grond van de familiegegevens een gericht onderzoek op retinoblastoom werd ingesteld. Bereikt de tumor de zogenoemde gele vlek (macula) in het netvlies of is de tumor daar toevallig ontstaan, dan gaat een kind slecht zien met dat oog en daardoor soms scheel kijken. Dit verschijnsel kan dus een eerste symptoom zijn van een retinoblastoom. Een ander verschijnsel kan een reflecterend oog zijn, ook wel kattenog genoemd. Als het oog van een kind vreemd oplicht, betekent dit dat er sprake kan zijn van een retinoblastoom. De tumor is door de pupilopening zichtbaar geworden. Als de tumor niet tijdig wordt onderkend, kan deze buiten het oog doorgroeien, meestal aan de achterzijde. Dit kan zijn via de oogzenuw naar de hersenen en het ruggenmerg toe, maar ook via de aanwezige bloed-

vaten naar de oogkas. Slechts in zeldzame gevallen komt het voor, dat de tumorcellen uitzaaien naar de rest van het lichaam. Bij doorgroei van de tumor buiten het oog is het moeilijk de ziekte terug te dringen. De laatste tijd zijn echter de behandelmogelijkheden voor de ziekte - ook in dit stadium - aan het verbeteren.

### Netvlies (linker oog)



*Als de oogarts het netvlies bekijkt (oogspiegelen), schijnt hij met een lampje door de pupilopening naar binnen, net alsof je met een zaklantaarn door een sleutelgat in een donkere kamer kijkt. Dit plaatje geeft aan wat de oogarts dan ziet. In het midden ligt de gele vlek, aan de neuszijde daarvan de blinde vlek, waar de oogzenuw buiten het oog gaat. Het netvlies is rood door de onderliggende bloedvatlaag. In het netvlies zelf lopen ook bloedvaten, die tot steeds kleinere vaatjes vertakken.*

## Behandeling

In vroeger jaren was het verwijderen van het aangedane oog (enucleatie)de enig mogelijke behandeling. Wanneer de tumor ook in het andere oog optrad, waren destijds de gevolgen voor het gezichtsvermogen dan ook zeer ernstig. Daarom zijn er nieuwe behandelingsmogelijkheden ontwikkeld, die tegenwoordig bij een groot aantal kinderen met een retinoblastoom succesvol zijn. Men streeft ernaar om, bij aantasting van twee ogen, tenminste in één oog enig gezichtsvermogen te behouden.

Het behandelingsteam van uw kind zal trachten u en uw kind zo goed mogelijk door deze behandelingsperiode heen te helpen. Maar ook na die tijd is er vanuit het VU medisch centrum verdere begeleiding en hulp mogelijk. Ouders kunnen ook steun vinden bij de werkgroep Retinoblastoompatiënten van de vereniging 'Ouders, Kinderen en Kanker'.

---

## Welke behandelingsmogelijkheden zijn er?

### Enucleatie

De verwijdering van een aangedaan oog is een doeltreffende en veilige behandelingsmethode bij een retinoblastoom.

Bij kinderen die hoogstwaarschijnlijk een niet-erfelijke en dus eenzijdige vorm van deze ziekte hebben, wordt deze methode dan ook het meest toegepast, omdat de tumor groot is en geen behoud van gezichtsvermogen te verwachten is.

Gezien de ernstige gevolgen van deze methode als twee ogen zijn aangedaan, wordt er in dat geval slechts in uiterste noodzaak toe overgegaan. Getracht wordt het gezichtsvermogen in twee, maar in ieder geval in één oog zo veel mogelijk te behouden. Hiertoe staan de volgende behandelingsmethoden ter beschikking.

## Laser- of cryocoagulatie

Deze methoden zijn geschikt voor kleine tumoren in het oog. Als de tumoren aan de rand van het netvlies voorin het oog zitten, wordt gebruik gemaakt van plaatselijke bevroering of cryocoagulatie. (cryo= koud ). De bevroering van -60°C gaat zonder het oog te openen door het bindvlies heen.

Lasercoagulatie wordt toegepast als de tumor zich meer naar achteren op het netvlies bevindt. Bij deze methode werkt de ooglenz als een soort 'brandglas'. waardoor een sterke lichtstraal wordt gebundeld in een brandpunt en de tumorcellen. Lasercoagulatie kan alleen worden toegepast, of in combinatie met chemotherapie.

## Radioactieve schildjes

Een andere bestralingsmogelijkheid is een techniek waarbij radioactieve schildjes aan de buitenkant van het oog worden gehecht, ter hoogte van de tumor. Dit is alleen mogelijk bij kleine tot middelgrote tumoren. De schildjes moeten een aantal dagen blijven zitten om de tumorcellen zo veel mogelijk te vernietigen. Deze methode kan ook worden gebruikt als het oog al eerder behandeld is, maar er zich toch opnieuw tumorcellen in dit gebied bevinden (dat wordt een recidief van de ziekte genoemd). Deze behandelmethode wordt momenteel alleen in Essen (Duitsland) uitgevoerd.

## Chemotherapie

Onder chemotherapie wordt een behandeling verstaan met celgroei-remmende of celdodende medicijnen zgn. cytostatica.

Chemotherapie wordt toegepast in combinatie met lasertherapie, cryocoagulatie of een radioactief schildje voor kleine of middelgrote tumoren in het oog.

Verder wordt chemotherapie gegeven als de ziekte buiten de oogbol is getreden en zich naar andere delen van het lichaam heeft uitgebreid. In dat geval is chemotherapie de enige mogelijkheid om te proberen het ziekteproces tot stilstand te brengen. Chemotherapie wordt ook toegepast als aanvullende behandeling als bij pathologisch-anatomisch onderzoek blijkt dat de tumor diep in het vaatvlies of in de oogzenuw is gegroeid.

Het doel van de chemotherapie in dat geval is de kleine kans op uitzaaiingen verder te verkleinen.

Wanneer uw kind voor chemotherapie in aanmerking moet komen, krijgt u hierover aparte informatie.

## Uitwendige radiotherapie

Bij radiotherapie wordt geprobeerd de tumor te vernietigen met behulp van bestraling. Daar de tumorcellen zeer gevoelig zijn voor deze bestraling en het netvlies zelf veel minder, is deze behandeling bij veel kinderen effectief.

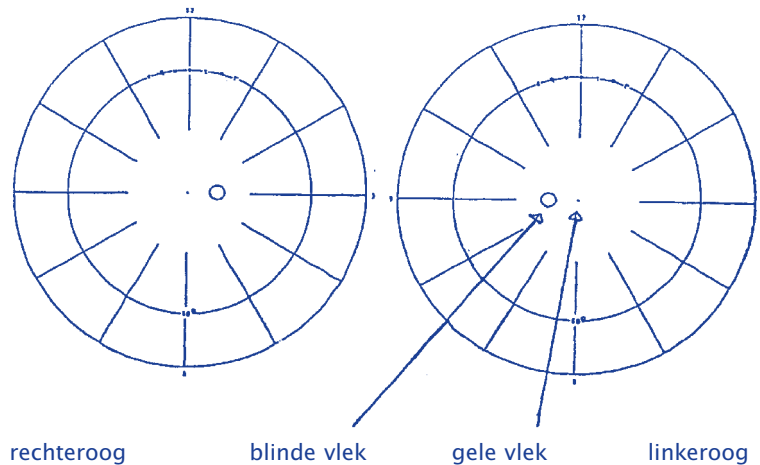
Hierbij wordt het oog (de ogen) vijftig maal bestraald met een lage dosis in vijf weken tijd. De bestraling vindt plaats onder narcose. Deze behandelmethode wordt momenteel alleen in Essen (Duitsland) uitgevoerd in Universitäts-Augenkliniek, Hufelandstraße 55, 45122 Essen (Duitsland). Zie ook [www.uni\\_essen.de/augenklinik](http://www.uni_essen.de/augenklinik).

## Wat betekent de behandeling voor uw kind ?

### Opname

Uw kind zal enige tijd voor onderzoeken in het ziekenhuis moeten verblijven. Voor sommige onderzoeken en behandelingen zal uw kind opgenomen moeten worden; andere kunnen eventueel poliklinisch plaatsvinden.

### de plaats van de tumor



*Dit is een schema waarop de oogarts aangeeft waar de tumor zich bevindt en hoe groot die is. Een tumor is wit van kleur en bevat bloedvaten*

### Onderzoeksfase

Alvorens met de behandeling wordt begonnen, vindt er eerst een groot aantal (voor)onderzoeken plaats.

De uitgebreide **oogonderzoeken** door de oogarts betreffen onder meer een onderzoek met geluidsgolven, een zgn. echo-onderzoek en een aantal doorsnede-foto's (scans) van het oog, de oogkas en de hersenen. Deze scans worden gemaakt met behulp van magneetvelden (MRI). Al deze onderzoeken vinden plaats onder narcose of na toediening van een speciaal slaapmiddeltje, omdat de kinderen tijdens het onderzoek langere tijd heel stil moeten liggen. Tijdens de MRI-scan krijgt uw kind een contrastvloeistof via een infuus toegediend, waardoor tumorgroei beter zichtbaar wordt.

Naast de oogonderzoeken wordt de **algehele gezondheidstoestand** van uw kind en de mogelijke uitbreiding van de ziekte zorgvuldig in kaart gebracht door de keroncologen.

Dit gebeurt door middel van een vraaggesprek met u, een lichamelijk onderzoek van uw kind en laboratoriumonderzoek van bloed en urine. Daarnaast vindt er soms onderzoek plaats van hersenvocht (liquor) door middel van een punctie; dit onderzoek gebeurt eveneens onder narcose of met een speciaal slaapmiddel. Soms zullen ook echo-onderzoeken en MRI-scans van andere delen van het lichaam nodig zijn.

Hoe al deze onderzoeken in hun werk gaan, wordt u tevoren uitgelegd. Bij het **erfelijksheidsonderzoek** wordt in het bloed erfelijk materiaal onderzocht (chromosomaal en DNA-onderzoek). Het duurt meestal lang voor de uitslag van deze onderzoeken bekend is (zie voor verdere uitleg pagina 20 onder Erfelijkheid). Voor het DNA-onderzoek is soms ook afname van bloed bij familieleden nodig. Over beide onderzoeken wordt u voorgelicht door de klinisch geneticus, een erfelijkheidsarts.



Mogelijk is de verwijdering van het aangedane oog (enucleatie) voor uw kind de beste behandeling, hoe ingrijpend die ook is. In dat geval is opname in het VU medisch centrum noodzakelijk. Wanneer er na de operatie geen bijkomende problemen optreden, kan uw kind de volgende dag weer naar huis. Voor die tijd wordt u door de oogarts voorgelicht over een oogprothese (kunstoog) en het aanmeten ervan; dit gebeurt ongeveer twee maanden na de operatie. Over het aanmeten en het omgaan met de oogprothese is bij de verpleegkundige een voorlichtingsfilm te leen of te koop.

Als uw kind bestraald moet worden op beide ogen (radiotherapie), vindt deze bestraling plaats in het ziekenhuis te Essen (Duitsland), waar speciale apparatuur hiervoor aanwezig is. Uw kind moet daar gedurende vijf weken, vijfmaal per week onder narcose worden bestraald; gedurende die periode wordt het opgenomen op de afdeling kinderneurologie aldaar. Daarna kan de behandeling poliklinisch plaatsvinden. Hoe de bestraling in zijn werk gaat, wordt u tevoren precies verteld. Er is informatie over het ziekenhuis in Essen beschikbaar. Als uw kind laser- of cryocoagulatie eventueel in combinatie met chemotherapie nodig heeft, vindt dit plaats in het VU medisch centrum, eveneens onder narcose. Voor deze behandelingen worden kinderen soms opgenomen. De radioactieve schildjes worden ook in Essen operatief aangebracht en verwijderd.

De **enucleatie** van het oog heeft meestal geen extra nadelige gevolgen. Meestal was het gezichtsvermogen van het verwijderde oog al verloren gegaan door de tumor. Uw kind zal wel een oogprothese moeten dragen, niet alleen vanwege de symmetrie en de aanblik van het gelaat, maar ook vanwege de groei van de oogkas.

Bij zeer jonge kinderen kan door de bestraling de groei van het bot van de oogkas, de neusrug en de kaak achterblijven. Dit kan op latere leeftijd cosmetische problemen geven. Verder kan de functie van de traanklier verminderen, zodat er klachten over droge ogen optreden. Bij uitgebreide **lasertherapie** is aantasting van de gele vlek onvermijdelijk, als de tumor op die plek of in de buurt ervan is ontstaan.

Dit heeft een vermindering van het gezichtsvermogen tot gevolg. Een ander probleem bij lasertherapie is, dat er soms vele malen behandeld moet worden om zeker te zijn dat de tumor vernietigd is.

**Cryocoagulatie** is over het algemeen een veilige behandeling, die helaas alleen bij zeer kleine tumoren in de periferie van het netvlies kan worden toegepast. Bij grotere tumoren lukt het niet de gehele tumor te bevriezen.

Bij het aanbrengen van radioactieve **schildjes** is er een kleine kans op beschadiging van het oog en de oogzenuw. Uiteraard wordt geprobeerd om het risico van beschadiging zo klein mogelijk te houden en om de radioactieve straling zo veel mogelijk tot het oog te beperken. Mocht uw kind een **chemotherapeutische behandeling** nodig hebben, dan wordt u tevoren uitvoerig voorgelicht over de werking van de medicijnen en de mogelijke bijwerkingen en risico's ervan.

De **bestraling** van de tumor kan soms ooglens-vertroebeling (cataract of staar) geven. De moderne radiotherapie is er dan ook op gericht de lens van het oog zo veel mogelijk te sparen. Heel vaak lukt dit en ontstaat er géén of weinig cataract. Bij zeer grote of ver naar voren gelegen tumoren is meebestraling van de ooglens echter niet te vermijden. Er kan een beschadiging van het netvlies optreden met bloedinkjes als gevolg.

Om het oogonderzoek zo goed mogelijk te kunnen doen, gebeurt dit meestal onder **narcose**. Tot op heden zijn geen schadelijke invloeden van deze vorm van narcose bekend. Bij kinderen die wat ouder zijn, lukt het vaak wel het onderzoek zonder narcose uit te voeren.

---

## Erfelijkheid

Het retinoblastoom berust op een stoornis in de celdeling van de netvliescellen. Deze stoornis kan zich alleen in de cellen van het netvlies voordoen (niet-erfelijke vorm), maar kan ook in alle lichaamscellen aanwezig zijn (erfelijke vorm).

Bij de **niet-erfelijke** vorm is de ziekte altijd eenzijdig en treedt zonder aanwijsbare oorzaak op. De meeste kinderen met een retinoblastoom hebben deze niet-erfelijke vorm van de ziekte.

Bij de **erfelijke vorm** is de stoornis aanwezig in de aanleg van de lichaamscellen. Deze aanleg ligt verankerd in de kern van iedere lichaamscel. Daar bevinden zich de chromosomen, die op hun beurt weer zijn opgebouwd uit genen. Een gen is een heel klein deeltje van een chromosoom. Ieder gen is belangrijk voor een bepaalde erfelijke eigenschap. Als er in een gen een verandering (mutatie) heeft plaatsgevonden, betekent dat dus een verandering in de daarbij behorende eigenschap. Er wordt dan gesproken van een gen-afwijking.

Bij een klein aantal kinderen met een retinoblastoom is de gen-afwijking overgeërfd van één van de ouders, die ook aan de ziekte heeft geleden. De ziekte wordt dan **familiair** (in de familie voorkomend) genoemd.

Bij het merendeel van de kinderen met een erfelijk retinoblastoom is de ziekte echter niet overgeërfd van één van de ouders. Bij deze kinderen is de gen-afwijking bij het kind zelf ontstaan als een nieuwe mutatie (wijziging in het erfelijk materiaal). Dit is de niet-familiaire vorm van het erfelijke retinoblastoom. In beide gevallen, dus zowel bij de familiale als bij de **niet-familiaire** vorm, is de gen-afwijking later overerfelijk, dus overdraagbaar op het nageslacht van het kind.

Als bij uw kind twee ogen zijn aangetast, gaat het altijd om een erfelijke aandoening (ook al komt deze aandoening verder niet in uw familie voor).

Als bij uw kind slechts één oog is aangetast, is het nog niet altijd mogelijk om met volstrekte zekerheid uit te maken om welke vorm van de ziekte het gaat. Te verwachten is dat het in de zeer nabije toekomst beter mogelijk zal zijn om met behulp van DNA-onderzoek een uitspraak te doen over het al dan niet erfelijk-zijn van de ziekte. Wanneer de uitslag van deze onderzoeken bekend is, zal de erfelijkheids-arts met u bespreken hoe groot de kans op het krijgen van een retinoblastoom is voor uw eventueel volgende kinderen. Met het oog op de toekomst kunt u tevens geïnformeerd worden over de mogelijkheid van vroeg-diagnostiek bij ongeboren kinderen.

Een nare bijkomstigheid van het erfelijke retino-blastoom is dat de kinderen die eraan lijden, nog een ander risico lopen. Deze kinderen blijken namelijk op oudere leeftijd een verhoogde kans te hebben op het krijgen van een andere tumor elders in het lichaam (tweede primaire tumor). Uitwendige bestraling kan dit risico extra verhogen. De oogarts en de kinderoncoloog zullen dit met u bespreken.

---

## Controles

Tot uw kind op een 'veilige' leeftijd is gekomen, zal regelmatige oogheelkundige controle absoluut noodzakelijk zijn. Na die tijd kunnen de controles met grotere tussenpozen plaatsvinden. Ook eventuele broertjes en zusjes dienen regelmatig onderzocht te worden tot ze ongeveer vier jaar oud zijn. Als behandelingsteam streven we ernaar om u en uw kind gedurende lange tijd onder controle te houden. Enerzijds wordt dit gedaan om u tijdig steun te kunnen bieden, als dat nodig is. Anderzijds dienen wij als artsen goed op de hoogte blijven van de lange-termijneffecten van de ingestelde behandelingen. Daar komt bij, dat wij u op deze manier op de hoogte kunnen houden van recente medische ontwikkelingen.

---

## Klinisch-wetenschappelijk onderzoek

Helaas zijn nog niet alle kinderen met een retinoblastoom door de huidige behandelingsmethoden te genezen. Ook lukt het nog niet in alle gevallen om het gezichtsvermogen te behouden. Daarom wordt er op vele plaatsen in de wereld gezocht naar betere behandelingsmethoden. Ook probeert men manieren te vinden om de schadelijke neveneffecten van de behandelingen te beperken. Op de afdelingen oogheelkunde en kindergeneeskunde van het VU medisch centrum wordt aan dit wetenschappelijke onderzoek meegewerkt. Zo wordt bij enucleatie van het oog tumormateriaal bewaard voor eventuele nadere diagnostiek en/of onderzoek. Mocht u hiertegen bezwaren hebben. laat dat dan uw oogarts weten. Als voor ander wetenschappelijk onderzoek extra onderzoeken wenselijk zijn, wordt u daarover tevoren geïnformeerd en wordt uw toestemming gevraagd.

---

## In overleg met u

Een retinoblastoom is een ernstige ziekte. Uw kind moet ingrijpende oogbehandelingen ondergaan, waarvan de gevolgen niet altijd van tevoren te overzien zijn. Al deze behandelingen brengen in meer of mindere mate risico's met zich mee voor uw kind. U kunt ervan verzekerd zijn, dat wij onze uiterste best zullen doen om het gezichtsvermogen en de gezondheid van uw kind zo veel mogelijk te behouden. Gedurende de behandelingen zal er regelmatig met u worden overlegd. U wordt bij alle belangrijke beslissingen over de behandeling van uw kind betrokken.

Als u zich zorgen maakt over (de toekomst van) uw kind, dan is het goed dit met één van de artsen van ons behandelingsteam te bespreken. Wij kunnen u dan adviseren over de mogelijkheden die er zijn voor hulp, zowel bij de verwerking van de ziekte en behandeling van uw kind als bij praktische problemen thuis.

---

## De patiëntenwerkgroep retinoblastoom

Sinds enige jaren is er een zeer actieve patiëntenvereniging. Hebt u hiervoor belangstelling, dan kunt u contact opnemen met:

vereniging 'Ouders, Kinderen en Kanker'  
Schouwstede 2d, 3431 JB Nieuwegein  
telefoon (030) 242 2944  
fax (030) 242 2945  
[www.vokk.nl](http://www.vokk.nl)

behandelingsteam retinoblastoom  
telefoon (020) 444 1084  
[www.retinoblastoom.nl](http://www.retinoblastoom.nl)

---

## Colofon

### Uitgave

VU medisch centrum©

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

Telefoon (020) 444 4444

[www.VUmc.nl](http://www.VUmc.nl)

### Vormgeving

Audiovisueel centrum VU/VUmc

### Druk

Document productie centrum VUmc

8<sup>e</sup> druk, december 2005

209024