

- ⁹ Hildebrandt VH, Proper KI, Berg R van den, Douwes M, Heuvel SG van den, Buuren S van. Het effect van oefentherapie Cesar op houding en klachten van patiënten met chronische specifieke lage rugklachten. Een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met 1-jarige follow-up. Hoofddorp: TNO Arbeid; 1999.
- ¹⁰ Lemeshow S, Hosmer jr DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. New York: Wiley; 1990.
- ¹¹ Delleman NJ, Heerikhuizen TJ van, Hildebrandt VH. Effecten van behandeling volgens oefentherapie Cesar: een vooronderzoek. Rapportnr 95.036. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid; 1995.

- ¹² Hasper HC, redacteur. Rapport 1e fase onderzoek 1986 naar de resultaten van de oefentherapie Cesar in de eerste lijnsgezondheidszorg. Den Dolder: Opleiding Oefentherapeut Cesar; 1986.
- ¹³ Vreeken J. Artsenkijk op Cesar. In: Hasper HC, redacteur. Rapport 1e fase onderzoek 1986 naar de resultaten van de oefentherapie Cesar. Den Dolder: Opleidingsinstituut Oefentherapie Cesar; 1986.
- ¹⁴ Chavannes AW. Oefenen bij lage rugpijn: een gerandomiseerd interventie-onderzoek in de huisartspraktijk [proefschrift]. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht; 1992.

Aanvaard op 25 juli 2000

Kliniek, behandeling en follow-up van 32 patiënten met een primair intracranieel germinoom uit de afgelopen 15 jaar, geregistreerd in het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA)

K.G.SLOETJES, J.P.W.VAN DEN BERGH, P.WESSELING, B.J.OTTEN, G.F.F.M.PIETERS EN A.R.M.M.HERMUS

Germinomen van het centrale zenuwstelsel (CZS) zijn zeldzame tumoren, die behoren tot de groep kiemceltumoren.¹ Primair intracranieel germinomen zijn histologisch identiek aan testisseminomen en ovariumdysgerminomen, en ontstaan uit primordiale kiemcellen.^{2,3} Huidige theorieën veronderstellen dat primordiale kiemcellen, die mogelijk in het embryonale stadium tijdens het migratieproces in het CZS terecht zijn gekomen, later maligne onttaarden tot germinomen.^{4,5} De meeste germinomen in het CZS komen tot expressie tussen het 10e en 20e levensjaar, vaker bij mannen dan bij vrouwen. Het meest komen deze neoplasmata voor in de mediane lijn van het cerebrum en dan met name in het suprasellaire en het pineale gebied. De klinische manifestatie is veelal afhankelijk van de lokalisatie, waarbij met name endocriene en neurologische uitvalsverschijnselen kunnen ontstaan.¹

In de reguliere Nederlandse literatuur zijn in de laatste 15 jaar slechts incidenteel patiënten met germinomen van het CZS beschreven.⁶⁻⁸ Toename van het aantal patiënten gediagnosticeerd met CZS-germinomen binnen de afdeling Endocriene Ziekten van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen bracht ons ertoe een systematisch retrospectief onderzoek te verrichten naar het voorkomen van deze zeldzame tumor in Nederland gedurende de laatste 15 jaar.

PATIËNTEN EN METHODEN

Patiënten met primair intracranieel germinomen werden opgespoord via het Pathologisch-Anatomisch Lan-

Universitair Medisch Centrum Nijmegen, St. Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Endocriene ziekten: mw.K.G.Sloetjes, co-assistent; J.P.W.van den Bergh, internist; dr.G.F.F.M.Pieters en dr.A.R.M.M.Hermus, internisten-endocrinologen.

Afd. Pathologie en Neurologie: dr.P.Wesseling, patholoog/neuropatholoog.

Afd. Kindergeneeskunde: dr.B.J.Otten, kinderarts-endocrinoloog.

Correspondentieadres: dr.G.F.F.M.Pieters.

SAMENVATTING

Doel. Onderzoek naar klinische presentatie, behandeling en follow-up van patiënten met een primair intracranieel germinoom in Nederland.

Opzet. Retrospectief.

Methode. Dossiers van 32 patiënten met een histologisch vastgesteld intracranieel germinoom, gediagnosticeerd in de periode 1983-1999 en geregistreerd in het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) werden onderzocht (van de 59 geregistreerde patiënten werden er 50 getraceerd, van wie 6 geen germinoom hadden; 'informed consent' werd gegeven door 32 van de 44 patiënten voor dossieronderzoek betreffende leeftijd, klachtenpresentatie, diagnostiek, aanwezigheid van tumormerkstoffen, behandeling en follow-up).

Resultaten. De patiëntengroep bestond uit 23 mannen en 9 vrouwen van 6-35,6 jaar oud (gemiddelde: 17,3) en werd ingedeeld op grond van de lokalisatie van de germinomen. Bij de pineale germinomen stonden verhoogde intracraniele druk en oogbewegingsstoornissen op de voorgrond; bij suprasellaire lokalisatie waren dat endocriene stoornissen. Van de patiënten werden 31 behandeld met radiotherapie; 1 kreeg tevens chemotherapie. Bij 1 patiënt werd alleen chirurgische tumorextirpatie verricht. Van de 32 patiënten waren 26 ziektevrij na een mediane follow-upduur van 39 maanden (uitersten: 0-144). Een patiënt kreeg een intracranieel embryonaalcelcarcinoom en een andere een testisseminoom; 2 patiënten kregen een recidief waaraan zij kwamen te overlijden. Twee anderen overleden, maar niet aan de directe gevolgen van een germinoom.

Conclusie. Op het moment van dit onderzoek was 84% van alle patiënten die radiotherapeutisch behandeld waren ziektevrij. Het genezingspercentage na radiotherapie was hoog. Echter, na behandeling (chirurgisch en radiotherapeutisch) hielden dan wel kregen veel patiënten neurologische en endocrinologische uitvalsverschijnselen.

delijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) te Utrecht. Na decodering van de zogenaamde T-nummers en identificatie van de patiënten werd hun behandelend arts verzocht toestemming te verlenen voor inzage van de dossiers van zijn of haar patiënt. In totaal waren bij

PALGA – dat vanaf 1983 alle histologische uitslagen registreert – 59 patiënten geregistreerd onder de diagnose ‘germinoom’ voor de periode 1983-1999. Dit impliceerde dat van de patiënten met een intracranieel germinoom die gediagnosticeerd of behandeld waren vóór 1983 geen informatie voorhanden was. De prevalentie van het intracranieel germinoom zal derhalve zeker hoger zijn. In totaal werden 50 reacties ontvangen (85% respons); van deze patiënten bleken 6 geen intracranieel germinoom te hebben.

Van de 44 overgebleven patiënten stonden 32 (73%) dossieronderzoek toe (leeftijd, klachtenpresentatie, diagnostiek, aanwezigheid van tumormerkstoffen, behandeling en follow-up).

RESULTATEN

Patiënten. De 32 patiënten (23 mannen, 9 vrouwen) die konden worden geïncludeerd in dit onderzoek hadden

TABEL 1. Kenmerken van 32 patiënten met een primair intracranieel germinoom

patiënt	leeftijd (in jaren)	seks	tumorlokalisatie*	periode tot diagnose (in maanden)
A	9,3	v	P	5
B	12,9	m	P	2,5
C	13,4	m	P	7
D	15,7	m	P	1,5
E	16,4	m	P	5
F	16,4	m	P	1
G	20,0	m	P	4
H	21,8	m	P	0,5
J	24,8	m	P	1
mediaan	16,4			2,5
K	6,0	m	SS	10
L	10,4	m	SS	53
M	11,0	v	SS	24
N	22,3	m	SS	60
O	12,9	v	SS	21
P	13,9	m	SS	†
Q	16,3	m	SS	16
R	23,7	v	SS	7
S	31,6	m	SS	14,5
mediaan	13,9			18,5
T	10,3	m	P/SS	4
U	10,9	v	P/SS	10
V	14,1	m	P/SS	24
W	19,0	v	P/SS	†
X	21,4	m	P/SS	1,5
Y	21,6	m	P/SS	18
Z	24,0	m	P/SS	†
mediaan	19,0			10
AA	9,6	v	SS/IS	2
BB	14,1	m	SS/IS	2
CC	19,7	v	SS/IS	60
DD	20,0	m	SS/IS	23
mediaan	16,9			12,5
EE	16,3	m	P/T	†
FF	18,3	v	BG	2
GG	35,6	m	P/HS	26

*P = pineaal; SS = suprasellaire; P/SS = pineaal en suprasellaire; SS/IS = suprasellaire en intrasellaire; P/T = pineaal en in thalamus; BG = basale ganglia; P/HS = pineaal en in hersenstam.

†Niet bekend.

TABEL 2. Klinische symptomen bij 29 patiënten met de meest voorkomende germinoomlokalisaties, per lokalisatie

verschijnselen	lokalisatie*			
	P (n = 9)	SS (n = 9)	P/SS (n = 7)	SS/IS (n = 4)
<i>neurologische</i>				
intracranieel drukverhoging	9	3	1	–
papiloedeem	9	1	1	1
syndroom van Parinaud	6	–	–	–
diplopie	5	–	2	–
oogspierparese	3	–	1	1
gezichtsvelduitval	1	4	2	2
<i>endocriene</i>				
diabetes insipidus	–	8	7	3
schildklierhormoonuitval	–	6	6	2
bijnierhormoonuitval	–	6	6	2
geslachtshormoonuitval	–	5	6	3
groeihormoonuitval	–	4	4	3
hyperprolactinemie	–	4	2	2
poikilothermie	–	3	–	–
<i>andere</i>				
hoofdpijn	8	6	2	2
misselijkheid/braken	6	3	3	2

*P = pineaal; SS = suprasellaire; P/SS = pineaal en suprasellaire; SS/IS = suprasellaire en intrasellaire.

een gemiddelde leeftijd van 17,3 jaar ten tijde van de diagnose (uitersten: 6-35,6). Van alle patiënten was de tumorlokalisatie bekend op basis van beeldvormend onderzoek en chirurgische gegevens. Germinomen waren het meest gelokaliseerd in het pineale gebied (P) en in de suprasellaire regio (SS). Vaak was germinoomweefsel op twee plaatsen tegelijk gelokaliseerd.

Klinische verschijnselen. De initiële klachten bij 9 patiënten met pineale germinomen waren met name hoofdpijn en diplopie. De tijd tussen het begin van de klachten en de histologische diagnose was maximaal 7 maanden (mediaan: 2,5) (tabel 1). Bij opname bleken alle 9 patiënten symptomen van verhoogde intracranieel druk (hoofdpijn, braken en papiloedeem) te hebben als gevolg van een obstructieve hydrocefalus, 6 van hen in combinatie met het syndroom van Parinaud (verticale blikparese, onvermogen tot convergeren en pupilstijfheid). Bij de 9 patiënten met suprasellaire germinomen waren bij 5 de eerste symptomen voornamelijk klachten van polyurie en polydipsie. Bij opname bleken 8 van de 9 diabetes insipidus te hebben.

De periode tussen het ontstaan van de klachten en het moment waarop de diagnose werd gesteld, was in de suprasellaire groep statistisch significant langer dan in de pineale groep (mediaan: 18,5 versus 2,5 maand; $p < 0,005$; t-toets). Alle patiënten hadden hyperprolactinemie en/of uitval van één of meerdere hypofysevoorkwabhormonen (tabel 2). Ook bij de 7 patiënten met zowel pineale als suprasellaire germinomen waren de eerste symptomen voornamelijk polyurie en polydipsie. Bij deze groep was de mediane duur tot de diagnose 10 maanden (uitersten: 1,5-24). Alle patiënten uit de gecombineerd pineale-suprasellaire groep bleken bij op-

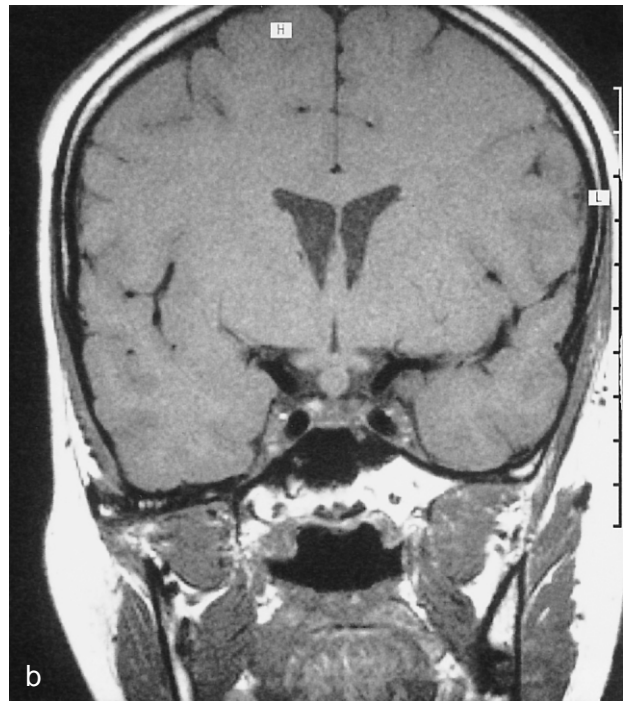
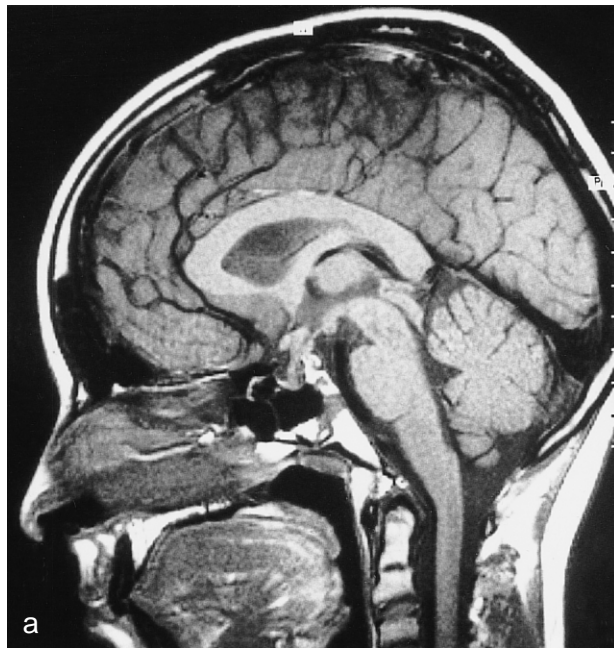
name diabetes insipidus te hebben, veelal in combinatie met uitval van meerdere hypofysevoorkwabhormonen. Bij alle 4 patiënten met zowel supra- als intrasellaire lokalisatie was er uitval van meerdere hypofysevoorkwabhormonen en/of diabetes insipidus.

Diagnostiek. Na beeldvormende diagnostiek (CT, MRI (figuur), ventriculografie en angiografie) ondergingen alle patiënten enigerlei vorm van chirurgie. Bij 17 werd biopsie verricht, bij 11 een partiële resectie en bij 4 een voor het oog totale tumorresectie. Pineale germinomen werden bij de meeste patiënten gebiopteerd, terwijl suprasellaire tumoren vaker geresecteerd werden.

Histologisch onderzoek toonde het typische beeld van een germinoom: in velden gelegen grote polygonale cel-

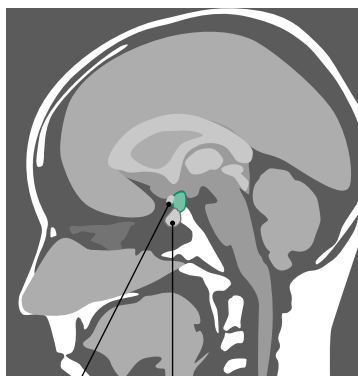
len met helder cytoplasma, ovaal-ronde kernen met fijn verspreid chromatine en prominente nucleoli, en tussen de cellen kleine lymfocyten. Bij de patiënten bij wie immunohistochemische kleuring van het weefsel werd verricht, waren de grote cellen positief voor placenta-alkalische-fosfatase; bij 4 patiënten was er aankleuring van tumorcellen voor humaan choriongonadotrofine (hCG); bij 1 patiënt was er aankleuring voor alfafoetoproteïne (AFP).

Onderzoek naar tumormerkstoffen in de liquor van 8 patiënten leverde bij 2 een verhoogde waarde van hCG op (patiënt AA en CC, zie tabel 1). Geen van deze patiënten had een verhoogde serum-AFP-spiegel. De concentratie hCG in serum van 4 van 12 onderzochte

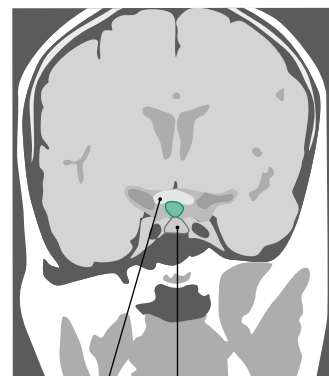


germinoom

germinoom in infundibulum



chiasma opticum hypofyse



chiasma opticum hypofyse

MRI-scan van hersenen van patiënt N met een suprasellair germinoom; tumor is zichtbaar in het infundibulum met doorgroei in de hypofysesteel; (a) sagittale doorsnede; (b) frontale doorsnede.

patiënten bleek verhoogd (patiënt W, Y, AA en CC). Geen van dezen had een verhoogde AFP-spiegel.

Radiotherapie. Op één na werden alle patiënten behandeld met radiotherapie. Eén patiënt (DD; zie tabel 1) werd alleen chirurgisch behandeld. Eén patiënt met een gecombineerd pineaal-suprasellair germinoom (Y) kreeg bestraling na voorafgaande behandeling met bleomycine-etoposide-cisplatine. De bestralingsdosis over de tumorlocatie varieerde van 40,0-55,0 Gy (mediaan: 50,0). Over het gehele brein werden doses gegeven van 19,8-36,0 Gy (mediaan: 30,0). Bij 23 patiënten werd het gehele spinale kanaal bestraald.

Follow-up. Van de patiënten waren 26 ziektevrij 0-144 maanden (mediaan: 39) na radiotherapie, maar 4 patiënten bleven dat niet: patiënt DD, die alleen chirurgisch behandeld werd, kreeg een intracranieel embryonaalcelcarcinoom; patiënt A kreeg spinale metastasen en een tumor rechts temporopariëtaal; bij patiënt M ontstond een germinoom met teratomeuze componenten en patiënt F kreeg 80 maanden na de radiotherapie een testisseminoom.

Uit de onderzoeksgroep overleden 4 patiënten (A, K, M en DD). Bij 2 van hen was het overlijden het directe gevolg van een recidiverend germinoom.

De meeste patiënten hielden restverschijnselen als gevolg van de tumor, maar ook als gevolg van de chirurgische en radiotherapeutische behandeling; 9 patiënten die vóór behandeling partiële hypofysaire uitval hadden, ontwikkelden een panhypopituitarisme na behandeling. Bij geen van de patiënten was sprake van een verbetering van endocriene stoornissen. Neurologische verschijnselen vóór behandeling verbeterden bij veel patiënten gedeeltelijk of zelfs helemaal. Wel kregen 9 patiënten na de behandeling te maken met hogere cerebralefunctiestoornissen en 4 met epileptische insulten.

BESCHOUWING

Onze retrospectieve bevindingen tonen aan dat ook in Nederland het vóórkomen van intracraniele germinomen zeldzaam is, hoewel alleen patiënten van de laatste 15 jaar konden worden bestudeerd. Opmerkelijk is dat in dit onderzoek meer dan de helft van de patiënten afkomstig was uit het Academisch Ziekenhuis Nijmegen. De opsporing van de patiënten geschiedde via PALGA onder de term 'germinoom'. Mogelijk geschiedde de codering van een aantal patiënten met een intracranieel germinoom onder een andere, minder specifieke term, zoals 'dysgerminoom' of 'kiemceltumor', zodat deze patiënten door ons niet geïnccludeerd werden. Bovendien zullen er patiënten zijn bij wie geen histologisch onderzoek werd verricht van de tumor. Sommige artsen starten radiotherapie wanneer zij op grond van klinisch, radiodiagnostisch en tumormarkeronderzoek het sterke vermoeden hebben dat het om een kiemceltumor gaat. Bij goede respons is een kiemceltumor zeer waarschijnlijk,⁹ maar deze patiënten kunnen niet bij PALGA geregistreerd worden.

Het vóórkomen van diabetes insipidus bij suprasellaire germinomen en van verhoogde intracraniele druk en het syndroom van Parinaud bij pineale germinomen is

bekend uit de literatuur.¹⁻¹⁰ Ook bij de door ons onderzochte patiënten met deze germinomen zijn deze verschijnselen het prominentst. Opvallend in onze onderzoeksgroep waren de verschillen in duur tussen het optreden van de eerste klachten en de diagnose. Suprasellaire en gecombineerd suprasellaire-intrasellaire germinomen, welke vooral gepaard gaan met diabetes insipidus en hypofysevoorkwabuitval, werden veel later ontdekt dan pineale germinomen, die zich vroegtijdig presenteren met verschijnselen van verhoogde intracraniele druk. Endocriene stoornissen kunnen blijkbaar lange tijd aanwezig zijn voor deze als zodanig worden onderkend.¹¹

Radiotherapie, al dan niet gecombineerd met (voorafgaande) chemotherapie, is de eerstekeusbehandeling van intracraniele germinomen, met een 5-jaarsoverleving van 90%. Over het geven van craniospinale bestraling zijn de meningen verdeeld. Sommige onderzoekers adviseren craniospinale bestraling voor alle intracraniele kiemceltumoren, terwijl anderen dit bij intracraniele germinomen alleen adviseren wanneer er sprake is van bijmenging van non-germinomacomponenten of syncytiotrofoblastische reuscellen of van tumorcellen in de liquor.¹²⁻¹⁴

Van onze patiënten was 84% ziektevrij op het moment van onderzoek. Geen verschil in behandelingsresultaat werd waargenomen tussen patiënten met een partiële of een totale tumorsectie of met alleen een biopsie. Hoewel het genezingspercentage van patiënten met intracraniele germinomen bij onze groep hoog was, hielden velen na afloop van de chirurgische en radiotherapeutische behandeling multipale restverschijnselen.

Op langere termijn kan bestraling nogal nadelen opleveren, omdat het bij patiënten met een intracranieel germinoom veelal kinderen betreft. Radiotherapie kan onder andere late cognitieve effecten veroorzaken. De omvang van deze effecten is evenredig met de radiatiedosis en omgekeerd evenredig met de leeftijd.¹⁵ Dit was reden om naar andere behandelingsmethoden te zoeken, ondanks het feit dat radiotherapie goede tumorgenezing kon bewerkstelligen. Chemotherapie kwam in beeld als nieuwe behandelingsoptie, toen bleek dat kiemceltumoren van het ovarium en de testis succesvol behandeld konden worden met cisplatine.¹³ In de laatste jaren zijn enkele multicentrische onderzoeken verricht naar het effect van voorafgaande chemotherapie gevolgd door een lage dosis craniospinale radiotherapie bij patiënten met intracraniele germinomen: de 3-4-jaars-overlevingsduur was 98-100%.^{5, 14, 16} Door deze combinatie therapie zouden endocriene en cognitieve functies gespaard blijven.^{11, 16, 17}

Prof.dr.A.G.H.Smals, internist-endocrinoloog, gaf commentaar op het manuscript.

De volgende artsen werkten mee aan dit onderzoek: dr. A.Keyser, neuroloog, en prof.dr.R.C.A.Sengers, kinderarts, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen; dr.H.E. van der Aa en dr.M.W.P.M.Lenders, neurochirurgen, Medisch Spectrum Twente, Enschede; dr.E.B.Bongartz, neurochirurg, Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam; dr.H.van Dulken, neuro-

chirurg, Academisch Ziekenhuis Leiden; dr.P.A.van Doorn, neuroloog, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt; prof. dr.D.A.Bosch, neurochirurg, Academisch Medisch Centrum Amsterdam; dr.G.Broere, dr.P.W.Hanlo en dr.P.H.J.M.Elsenburg, neurochirurgen, Academisch Ziekenhuis Utrecht; en dr. W.Pondaag, neurochirurg, Sophia Ziekenhuis, Zwolle.

ABSTRACT

Clinical presentation, treatment and follow-up of 32 patients with a primary intracranial germinoma, registered during the previous 15 years in the Pathological Anatomical Nationwide Automated Archive (PALGA)

Objective. Evaluation of clinical presentation, treatment and follow-up of patients with intracranial germinoma in the Netherlands.

Design. Retrospective.

Method. The case histories of 32 patients with histologically verified intracranial germinoma, registered in the period 1983-1999 in the Pathological Anatomical Nationwide Automated Archive (PALGA), were studied. Fifty of the 59 registered patients were found of whom 6 had no germinoma. Informed consent was obtained from 32 of the 44 patients with respect to studying their medical records for age, symptoms at presentation, diagnostic investigations, presence of tumour markers, treatment and follow up.

Results. The patient group consisted of 23 men and 9 women aged 6 to 35.6 years (mean: 17.3) and was subdivided with respect to their tumour localization. In patients with pineal localization symptoms of increased intracranial pressure and eye movement disorders were most prominent, whereas in patients with suprasellar localization endocrine disorders prevailed. Thirty-one patients were treated with radiotherapy, one with combined radiotherapy and chemotherapy and one surgically. Twenty-six patients had remained disease free after a median follow-up of 39 months (range: 0-144 months). One patient developed an intracranial embryonal carcinoma and another a testis seminoma. Two patients died because of recurrences. Two other patients died of causes not directly related to the germinoma.

Conclusion. At the time of this study 84% of all patients treated with radiotherapy were disease-free. Although the percentage patients who had recovered after treatment (surgical and radiotherapy) was high, many patients either already had or subsequently developed neurological and endocrinological deficiencies.

LITERATUUR

- Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985;63:155-67.
- Russel D. The pinealoma: its relationship to teratoma. *J Pathol Bacteriol* 1944;56:145-50.
- Friedman N. Germinoma of the pineal. Its identity with germinoma ('seminoma') of the testis. *Cancer Res* 1946;7:363-8.
- Glenn OA, Barkovich AJ. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive review of proposed embryologic derivation. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:242-51.
- Sano K. Pathogenesis of intracranial germ cell tumors reconsidered. *J Neurosurg* 1999;90:258-64.
- Clayls L, Du Caju MV, Acker KJ van. Intracranieële germinomen bij kinderen. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1992;60:111-4.
- Crapé A, Depuydt F, Goethals C, Tytgat H, Vandepierre H. Multiple tumoren in het mediane vlak van de hersenen met endocriene uitval. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1989;133:452-5.
- Vervenne WL, Bakker PJM, Stalpers LJA, Bosch DA. Maligne intracerebrale kiemceltumor behandeld met chemotherapie en radiotherapie zonder histopathologische diagnose. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:527-31.
- Sugiyama K, Uozumi T, Kiya K, Mukada K, Arita K, Kurisu K, et al. Intracranial germ-cell tumor with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions: report of six cases and review of the literature. *Surg Neurol* 1992;38:114-20.
- Baranzelli MC, Patte C, Bouffet E, Couanet D, Habrand JL, Portas M, et al. Nonmetastatic intracranial germinoma: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1997;80:1792-7.
- Huh SJ, Shin KH, Kim IH, Ahn YC, Ha SW, Park CI. Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiother Oncol* 1996;38:19-23.
- Allen JC, DaRosso RC, Donahue B, Nirenberg A. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. *Cancer* 1994;74:940-4.
- Shibamoto Y, Takahashi M, Sasai K. Prognosis of intracranial germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:505-10.
- Haddock MG, Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ. Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:915-23.
- Shinoda J, Yamada H, Sakai N, Ando T, Hirata T, Miwa Y. Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for primary intracranial germinoma. *J Neurosurg* 1988;68:710-20.
- Buckner JC, Peethambaram PP, Smithson WA, Groover RV, Schomberg PJ, Kimmel DW, et al. Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:933-40.
- Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C, Portas M, Edan C, Chastagner P, et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. *Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Br J Cancer* 1999;79:1199-204.

Aanvaard op 24 augustus 2000

Bladvulling

Russische gezondheidszorg

De bevolking wilde nu eerst wel niets van de geneeskundigen weten en had ook allesbehalve zin om in die landelijke hospitalen te worden opgenomen. De herinnering aan de 7 roebels, die het verplegen in een ziekenhuis vroeger kostte, was nog te levendig. Maar toen de geneeskundigen aan de boeren hadden uitgelegd, dat het alles gouvernementsmaatregelen waren in hun belang genomen, kwamen zij opdagen en wel, zoo zegt het Russische rapport, soms in zulk een aantal, dat de dokter er mede verlegen werd. Minder ernstige zieken hadden bijv. geen plan om weg te gaan. Wat door het gouvernement betaald werd, moest voor iedereen openstaan; waren er geen bedden, dan maar slapen op den grond en desnoods ook zelf voor eten

zorgen, maar naar huis wilden zij niet terugkeeren. Zoo langzamerhand is men er aan gewend om aan den geneesheer de beslissing over te laten of zij poliklinisch of in het ziekenhuis behandeld moeten worden. De geneesmiddelen krijgen zij ook voor niets. De apotheken zijn veel te ver van de woonplaatsen der dorpelingen verwijderd en de prijsberekening is veel te hoog. Men heeft wel getracht om met de apothekers in de steden overeenkomsten te treffen voor de levering van geneesmiddelen op het platteland, maar dat gaf veel te veel opont-houd en thans bevindt zich meestal aan zoo'n geneeskundige inrichting een voorraad geneesmiddelen.

(Ned Tijdschr Geneeskd 1900;44II:620.)