

# Primaire intracraniële kiemceltumoren bij volwassenen: een praktische benadering

## Primary intracranial germ-cell tumors in adults

dr. J.M.M. Gijtenbeek<sup>1</sup>, dr. J.E.C. Bromberg<sup>2</sup>, dr. B.G. Baumert<sup>3</sup>, dr. F.Y. de Vos<sup>4</sup>, dr. E. Kurt<sup>5</sup>, dr. A.M. Westermann<sup>6</sup> en prof. dr. P. Wesseling<sup>7</sup>

### Samenvatting

Primaire intracraniële kiemceltumoren zijn zeldzame tumoren, die vooral voorkomen in de adolescentie. Primaire intracraniële kiemceltumoren zijn meestal germinomen; 25% is non-germinoom. Non-germinomen kunnen de tumormarkers AFP en bèta-HCG uitscheiden. Adequate diagnostiek door middel van MRI-hersenen en -wervelkolom, bepaling van tumormarkers in serum en liquor, en (meestal) een biopsie zijn nodig om de juiste behandeling te kunnen instellen. Kiemceltumoren zijn radio- en chemotherapiegevoelig, en germinomen zijn met radiotherapie alleen curatief te behandelen. Vanwege de zeldzaamheid

van deze tumoren bij volwassenen is de literatuur beperkt en zijn adviezen omtrent behandeling vaak extrapolaties van gegevens bij kinderen. Toxiciteit van de behandeling speelt bij kinderen een grote rol en heeft geleid tot meerdere studies gericht op het reduceren van de radiotherapie-dosis en -veld, en het vervangen van radiotherapie door chemotherapie. Bij volwassenen is de tolerantie voor radiotherapie groter, maar zijn de bijwerkingen van chemotherapie potentieel ernstiger. In dit artikel worden suggesties voor diagnostiek en behandeling gegeven, gebaseerd op de beschikbare literatuur.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:96-103)

### Summary

Primary intracranial germ cell-tumors are rare tumors, occurring predominately in adolescence. Most intracranial germ cell-tumors are germinomas; about 25% are non-germinomatous germ cell tumors. Non-germinomas may secrete the tumor markers AFP and beta HCG. An accurate diagnostic work-up with MRI brain and spinal cord, investigation of tumor markers in both CSF and serum and (most often) a biopsy, is necessary for treatment planning. Germ cell-tumors are radio- and chemotherapy sensitive tumors, and germinomas can be cured by radiotherapy alone.

Because of the rarity of these tumors in adults, literature on this disease is scarce. Suggestion for diagnosis and treatment are based on data from children. Treatment related toxicity is a major problem in children, and several studies on reduction of radiotherapy-dose and/or field and replacement of radiotherapy by chemotherapy are performed. In adults, tolerance of radiotherapy is better, and toxicity of chemotherapy probably greater. In this article, suggestions for diagnostic work-up and treatment of adult patients with a (suspected) primary intracranial germ cell tumor are provided, based on the available literature.

*Dit artikel is een bewerking van 'Primary intracranial germ-cell tumors in adults: a practical review'.*

*J.E.C. Bromberg, B.G. Baumert, F. de Vos, J.M.M. Gijtenbeek, E. Kurt, A.M. Westermann, P. Wesseling. J Neurooncol 2013;113:175-83.*

<sup>1</sup>neuro-oncoloog, afdeling Neurologie, Radboudumc, <sup>2</sup>neuro-oncoloog, afdeling Neurologie, Erasmus MC, <sup>3</sup>radiotherapeut-oncoloog, MediClin Robert Janker Clinic, CUNO, University of Bonn, Bonn, Duitsland, <sup>4</sup>internist-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, UMC Utrecht, <sup>5</sup>neurochirurg, afdeling Neurochirurgie, Radboudumc, <sup>6</sup>internist-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, <sup>7</sup>patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc en VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. J.M.M. Gijtenbeek, neuro-oncoloog, afdeling Neurologie, Radboudumc, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 324 14 07, e-mailadres: anja.gijtenbeek@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** chemotherapie, hersentumor, primaire intracraniële kiemceltumor, radiotherapie, volwassenen

**Keywords:** adults, brain tumor, chemotherapy, primary germ cell-tumor, radiotherapy

## Inleiding

Primaire intracranieële kiemceltumoren zijn zeldzame tumoren, vooral voorkomend in de adolescentie, met een incidentie van 0,07- 0,1 per 100.000 per jaar. Tweederde van de patiënten is jonger dan 20 jaar en 53% is tussen 10 en 19 jaar bij diagnose.<sup>1</sup> Vanwege de zeldzaamheid van de tumoren, met name bij volwassenen, is de literatuur over deze patiëntenpopulatie beperkt. Prospectieve studies zijn niet verricht bij volwassenen en de studies bij kinderen zijn niet gerandomiseerd.

Intracranieële kiemceltumoren zijn heterogeen wat betreft de histologie, biologisch profiel, secretie van biomarkers (alfa-foetoproteïne (AFP), bèta-humaan choriogonadotrofine (β-HCG)) in serum of liquor en de respons op behandeling. De meeste kiemceltumoren zijn gelokaliseerd in de glandula pinealis en/of suprasellaire gebieden.<sup>2</sup> De verhouding man:vrouw is 10:1 voor kiemceltumoren in de pinealisregio.<sup>1</sup> Twee groepen worden onderscheiden: de germinomen en de non-germinomen. De prognose is variabel en hangt af van de histologie en de aanwezigheid van disseminatie. We vonden geen aanwijzingen in de literatuur dat behandelresultaten bij kinderen verschillen van volwassenen, maar het is waarschijnlijk dat de toxiciteit van de behandeling verschilt tussen volwassenen en (jonge) kinderen. In dit artikel geven we een richtlijn, gebaseerd op de beschikbare literatuur, voor behandeling en responsevaluatie bij volwassen patiënten met primaire intracranieële kiemceltumoren.

## Classificatie

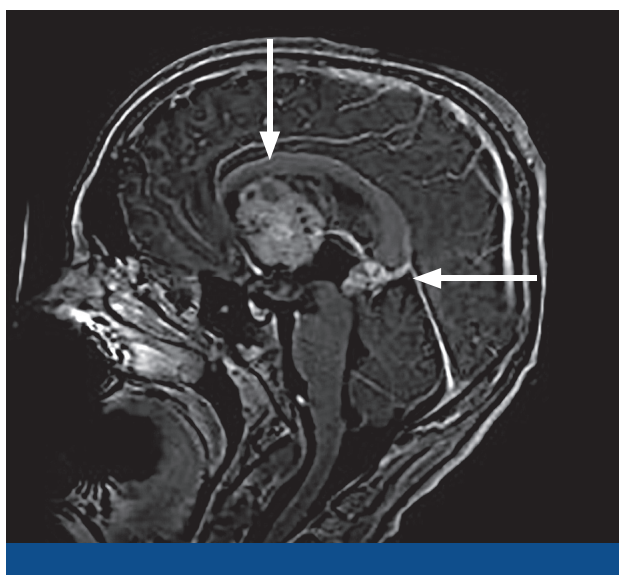
Er bestaan verschillende hypothesen over de oorsprong van kiemceltumoren, waaronder het ontstaan vanuit neurale stamcellen met pluripotente capaciteit. De signaaltransductieroutes, die leiden tot de oncogenese van kiemceltumoren, zijn niet bekend, maar een pluripotente cel van oorsprong zou de histologische heterogeniteit in gemengde kiemceltumoren helpen verklaren.<sup>2</sup> De classificatie van kiemceltumoren is gebaseerd op histopathologische kenmerken. Het germinoom is het meest voorkomende subtype, bij 70-80% van de kiemceltumoren, en is histologisch identiek aan het testiculair seminoom en het dysgerminoom van het ovarium.<sup>2,3</sup> De non-germinateuze subtypen staan vermeld in *Tabel 1*. Accurate histologische (sub)classificatie van kiemceltumoren in het centraal zenuwstelsel is essentieel voor planning van de behandeling en voor de prognose. Germinomen en teratomen zijn meestal pure tumortypen, terwijl de andere subtypen vaak een gemengd histologisch beeld tonen.

## Symptomen

Klachten en verschijnselen zijn afhankelijk van de grootte van de tumor, de lokalisatie en het histologische

**Tabel 1.** 'World Health Organization'-classificatie van intracranieële kiemceltumoren.

Germinomen	70-80%
Non-germinomen	20-30%
Embryonaal carcinoom	
Yolk-sac-tumor	
Choriocarcinoom	
Teratoom	
Immatuur	
Matuur	
Teratoom met maligne transformatie	
Gemengde kiemceltumoren	



**Figuur 1.** Kiemceltumor: germinoom. Grote diffuus infiltrerende ruimte-innemende afwijking gelokaliseerd in de hypothalamus, thalamus rechts, fornix en septum pellucidum (verticale pijl) uitbreidend tot in het genu corpus callosum beiderzijds. Tevens ruimte-innemende proces glandula pinealis (horizontale pijl) met compressie van het aquaduct en obstructie van de hydrocefalus.

subtype. Typische lokalisaties zijn de glandula pinealis (40-60%) en de suprasellaire regio (30-40%) (zie *Figuur 1*). Ten minste 15% van de patiënten heeft tumoren op meerdere plaatsen.<sup>1</sup> Germinomen presenteren zich bij 25-30% van de patiënten met een bifocale locatie in de glandula pinealis en suprasellaire regio, zonder metastasering elders in of rond het centraal zenuwstelsel.<sup>4</sup> Het merendeel van de patiënten met een tumor in de glandula pinealis heeft tekenen van verhoogde intracranieële druk (hoofdpijn, misselijkheid/braken) en/of het

Parinaud-syndroom (verticale blikparese, wijde pupillen) en diplopie als gevolg van obstructie van de aqueduct, hydrocefalus en invasie van de tectum. Patiënten met suprasellaire tumoren presenteren zich meestal met insufficiëntie van de hypothalamus-hypofyse-as, bijvoorbeeld diabetes insipidus of visuele stoornissen door compressie of invasie van het chiasma opticum. Bloedspiegels van cortisol, thyroïdstimulerend hormoon (TSH) en/of thyroxine zijn afwijkend bij 40-60% van de patiënten. Daarnaast kunnen vrouwen in de vruchtbare leeftijd frequent primaire of secundaire amenorroe ondervinden. De duur van de symptomen voorafgaand aan de diagnose is gerelateerd aan de tumorlocatie en aard van de symptomen. Vooral diabetes insipidus kan voorafgaan aan andere klachten en kan leiden tot een vertraging in diagnose van 3 jaar.<sup>5</sup>

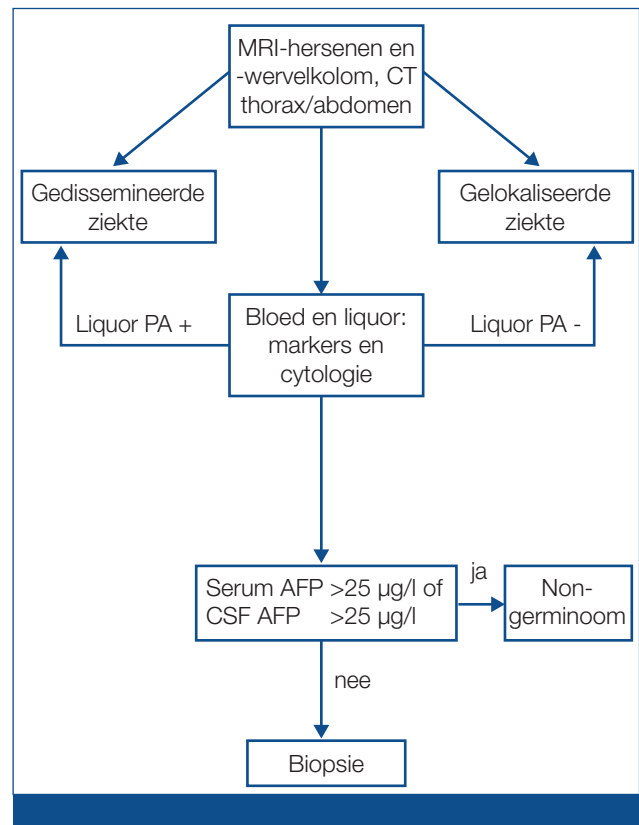
## Diagnostiek

### Beeldvorming

Een algoritme voor de diagnostiek staat vermeld in *Figuur 2*. MRI-hersenen (sequenties: T1, T1 na contrast (in 3 richtingen), T2, flair, diffusiegewogen opname) heeft de voorkeur als beeldvormende diagnostiek. Typische MRI-afwijkingen in typische lokalisaties (suprasellair, glandula pinealis, bifocaal) gecombineerd met klinische verschijnselen zijn sterk suggestief voor een intracranieële kiemceltumor. Kiemceltumoren, teratomen uitgezonderd, zijn meestal zichtbaar als een solide massa met dezelfde intensiteit als de grijze stof, met prominente aankleuring na toediening van contrastmiddel. Teratomen tonen vaak een heterogeen signaal vanwege de aanwezigheid van vet, cysten en calcificatie. Choriocarcinomen bevatten nogal eens intratumorale bloedingen.<sup>6</sup> Calcificatie van de glandula pinealis is een karakteristieke eigenschap van kiemceltumoren, maar kan ook aanwezig zijn bij gezonde personen. Germinomen kunnen min of meer symmetrische, vlindervormige uitbreiding van de tumor in de cerebrale hemisferen vertonen.<sup>6</sup> In geval van betrokkenheid van zowel de suprasellaire regio als glandula pinealis is er meestal sprake van een germinoom.<sup>4</sup> Om de uitgebreidheid van macroscopische ziekte vast te leggen, is een MRI van de gehele craniospinale as (hersenen en wervelkolom) nodig.

### Tumormarkers

Tumormarkers AFP en  $\beta$ -HCG in serum of liquor zijn specifiek kenmerkend voor intracranieële kiemceltumoren. Eén of beide makers zijn ten tijde van de diagnose verhoogd in serum en/of liquor bij de meeste patiënten met een maligne non-germinoom. Een lichte verhoging van  $\beta$ -HCG kan worden gevonden bij patiënten met een germinoom.<sup>7</sup> De bepaling van AFP en  $\beta$ -HCG in zowel serum als liquor is dan ook geindi-



**Figuur 2.** Stroomdiagram voor de diagnostiek.

ceerd bij alle patiënten met een verdenking op een kiemceltumor. De aanwezigheid van een verhoogd AFP samen met typische MRI-afwijkingen wordt beschouwd als voldoende om de diagnose non-germinoom te kunnen stellen. Een biopsie voor histologisch onderzoek is dan niet nodig.<sup>3,8</sup> Indien verhoogd bij diagnose kunnen tumormarkers worden gebruikt voor responseevaluatie.<sup>7</sup> De relatie tussen histologische diagnose, tumormarkers en gevoeligheid voor behandeling is weergegeven in *Tabel 2, pagina 99*.

In pure germinomen is AFP nooit verhoogd. Lichte verhoging van HCG kan echter voorkomen bij 40-60% van de patiënten met een germinoom, vaker in de liquor dan in het serum, alhoewel meestal lager dan 50 IU/l.<sup>9</sup> Normaalwaarden van liquor-HCG zijn lager bij mannen dan bij vrouwen, maar altijd lager dan 5 IU/l. Bij de meerderheid van patiënten zonder kiemceltumoren zijn liquorspiegels van HCG hoger dan gelijktijdig verkregen serumspiegels. Wanneer deze waarden binnen de normale bovengrenzen liggen, is dit geen aanwijzing voor de aanwezigheid van een kiemceltumor.

Kiemceltumoren kunnen zich verspreiden via de liquor en, zelden, metastasen buiten de hersenen geven. Het is essentieel om patiënten volledig te stageren voor behandeling wordt gestart. Indien mogelijk moet liquor worden verkregen voordat een neurochirurgische ingreep wordt verricht, voor pathologisch onderzoek en bepaling van tumormarkers.

**Tabel 2.** Relatie tussen histologische diagnose, tumormarkers en respons op behandeling.

Histologie		Tumormarkers		Gevoeligheid	
		AFP	tHCG	Chem	RT
Germinoom	maligne	-	(+)	+++	+++
Embryonaal carcinoom	maligne	-	-	+++	++
Yolk-sac-tumor	maligne	+	-	+++	++
Choriocarcinoom	maligne	-	+++	+++	++
Teratoom	benigne	-	-	-/?	+/-
	(potentieel maligne)				

AFP=alfa-foetoproteïne, tHCG=totaal humaan choriogonadotrofine, chem=chemotherapie, RT=radiotherapie.

### Weefselonderzoek

Bevestiging van de diagnose door pathologisch onderzoek moet worden verkregen bij alle patiënten, behalve bij degenen met typische MRI-bevindingen en verhoogd serum- en/of liquor-AFP (>25 µg/l). In deze laatste situatie wordt de diagnose non-germinoom gesteld.<sup>3,8</sup> In alle andere gevallen wordt een biopsie aanbevolen vanwege de behandelconsequenties.<sup>10</sup>

### Systemische screening

Presentatie van een systemische kiemceltumor met een hersenmetastase is zeldzaam. Vanwege de klinische consequenties in geval van een gemetastaseerde systemische kiemceltumor, is het echter aan te bevelen een CT-thorax/abdomen en, bij mannen, echografie van de testes te verrichten.

## Behandeling

### Neurochirurgie

Vanwege de gevoeligheid voor radio- en chemotherapie van de meeste kiemceltumoren, staat de waarde van uitgebreide resectie als primaire behandeling ter discussie. Bij patiënten met een germinoom bestaat het risico op neurologische of endocrinologische verslechtering na resectie, en is er geen overlevingswinst aangetoond. Bij non-germinomen lijkt een neurochirurgische resectie de uitkomst te verbeteren, maar vooral na uitgestelde, 'second look'-operatie, en niet als eerste behandeling.<sup>3,11</sup> Wij zijn dan ook van mening dat de rol van initiële neurochirurgische behandeling bij een afwijking verdacht voor een kiemceltumor bestaat uit het nemen van een biopsie ter bevestiging van de diagnose en behandeling van een eventuele hydrocefalus.

Het nadeel van een biopsie is het risico op 'sampling error', vooral bij patiënten met een gemengde kiemceltumor, maar het risico hierop is waarschijnlijk laag.<sup>21</sup> In-

dien een hydrocefalus aanwezig is, kan liquordrainage noodzakelijk zijn. Een endoscopische derde ventriculostomie heeft dan de voorkeur boven een ventriculoperitoneale shunt, indien technisch mogelijk, omdat shuntgerelateerde complicaties als infectie of draindysfunctie daarbij niet optreden. Gelijktijdig verrichten van een biopsie is dan mogelijk. Liquor kan worden verkregen tijdens de neurochirurgische ingreep. Indien mogelijk moet liquor worden verkregen voor biopsie of resectie van de tumor.

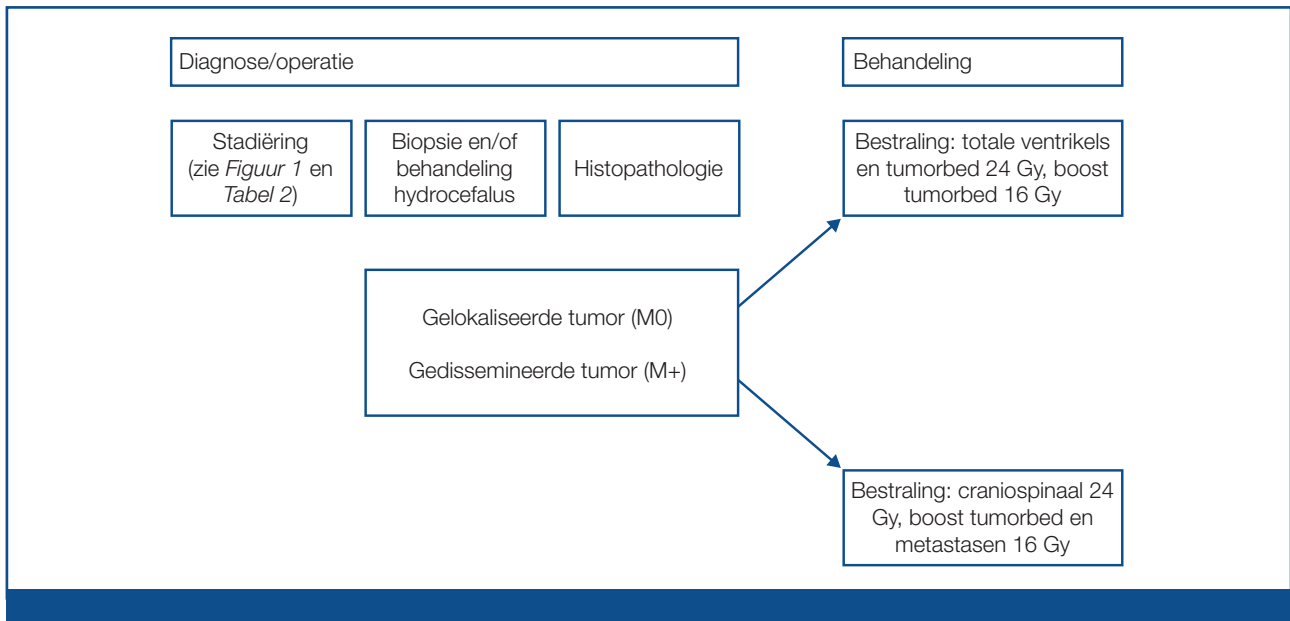
In een aantal gevallen kan uitgebreide resectie geïndiceerd zijn:

1. Patiënten met een acute verslechtering van de visus door een suprasellaire tumor.
2. Patiënten met bewezen mature teratomen met normale tumormarkers; resectie is curatief en aanvullende behandeling is niet nodig
3. Patiënten met een non-germinoom en een tumorrest na chemotherapie. Het recidiefpercentage is hoger en de overleving slechter vergeleken met patiënten zonder residu.<sup>11</sup> Sommige non-germinomen zijn relatief resistent voor conventionele chemotherapie en radiotherapie: in deze situaties verbetert totale resectie door 'second look'-operatie de overleving.<sup>3</sup> Door gemengde histologische samenstelling kan matuur teratoom persisteren als resttumor, waarvoor resectie de curatieve behandeling kan zijn.<sup>13</sup>
4. Patiënten met non-germinomen in gevorderd stadium, die niet responderen op chemo-radiotherapie.

## Radiotherapie

### Germinomen

Er is slechts 1 studie gepubliceerd over de behandeling met radiotherapie van germinomen bij volwassen patiënten; 10 patiënten met een mediane leeftijd van 24 jaar worden beschreven en de resultaten zijn gelijk aan die bij kinderen.<sup>14</sup> Over het algemeen kan meer



**Figuur 3.** Algoritme voor diagnose en behandeling van volwassen patiënten met een intracranieel germinoom.

dan 90% van de patiënten met een germinoom curatief worden behandeld met radiotherapie alleen, in de vorm van craniospinale bestraling, totale schedelbestraling of totale ventrikelbestraling.<sup>15-17</sup> Het standaard bestralen van de gehele craniospinale as is verlaten vanwege significante endocriene en neurocognitieve toxiciteit en vanwege vergelijkbare resultaten met bestraling van het intracranieële ventrikelsysteem bij patiënten met gelokaliseerde ziekte.<sup>15,18</sup> De keuze voor gehele ventrikelbestraling is gebaseerd op de natuurlijke neiging van germinomen zich langs de ventrikelwand te verspreiden en op het feit dat het merendeel van de recidieven na lokale bestraling zich in de periventriculaire gebieden bevindt.<sup>16,19</sup>

Voor germinomen in de basale ganglia, waarvoor voorheen werd aangenomen dat totale schedelbestraling nodig was, blijkt bestraling van de tumor en de ventrikels voldoende. Hetzelfde geldt voor bifocale germinomen, als er geen andere verspreiding aanwezig is.<sup>4</sup> Hoewel verschillende radiatiedoses zijn gebruikt, lijkt een dosis van 24 Gy op het ventrikelsysteem met een 16 Gy boost op de tumor voldoende voor een gelokaliseerd germinoom.<sup>18</sup> Voor patiënten met spinale metastasen of positieve liquor is de aanbevolen behandeling craniospinale-asbestraling met dezelfde dosis en een boost zowel op de primaire tumor als de metastasen.<sup>15,20</sup> Incompleet gestadigde germinomen, waarbij geen MRI-wervelkolom met contrastmiddel (en liquordiagnostiek) is verricht, moeten eveneens met craniospinale-asbestraling worden behandeld. Wanneer een component van een immatuur teratoom aanwezig is, incompleet of niet-gereserceerd, wordt een verhoging van de tumorbed-boostdosis tot 54,4 Gy geadviseerd (zie Figuur 3).

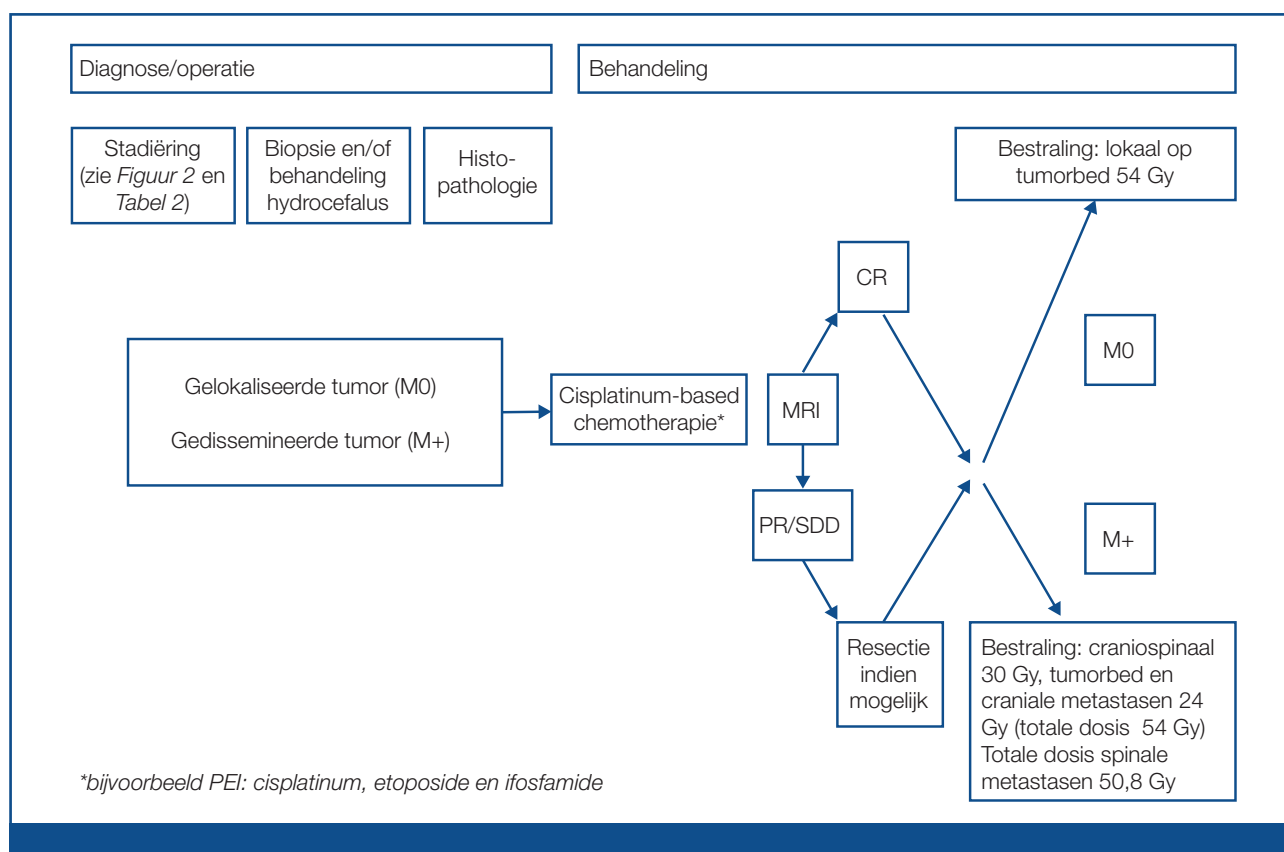
#### Non-germinomen

Voor non-germinomen is radiotherapie alleen zelden curatief; vijfjaarsoverleving tussen 35-60% is gerapporteerd.<sup>20</sup> De combinatie van radiotherapie met platinumbevattende chemotherapie resulteert echter in een verbeterde overleving.<sup>20,21</sup> De dosis op het lokale tumorbed moet hoger zijn dan 50 Gy. Lokale bestraling gecombineerd met platinumbevattende chemotherapie lijkt voldoende voor niet-gemetastaseerde tumoren.<sup>20</sup> Voor patiënten met gemetastaseerde ziekte wordt craniospinale-asbestraling (30 Gy) met een boost op het tumorbed (24 Gy) geadviseerd, omdat een hoger aantal recidieven is gerapporteerd na lokale bestraling.<sup>21,22</sup>

### Chemotherapie

#### Germinomen

Bij kinderen heeft de cognitieve en endocriene toxiciteit van radiotherapie geleid tot onderzoek naar chemotherapeutische behandeling, zowel alleen als in combinatie met verminderde dosis en/of lokale bestraling.<sup>16,19,24</sup> Ondanks goede responspercentages op chemotherapie, heeft het achterwege laten van radiotherapie of zelfs het beperken van het bestralingsveld tot het tumorbed, geleid tot een hoger aantal recidieven, vooral in de ventrikels.<sup>19</sup> De cognitieve functies blijken grotendeels gespaard na een gereduceerde dosis van totale ventrikelbestraling.<sup>25</sup> Bij volwassenen is de tolerantie voor radiotherapie acceptabel, vooral met een gelimiteerde dosis en bestralingsveld, zoals voor een germinoom, terwijl de chemotherapiegerelateerde toxiciteit groter is dan bij kinderen. Het is dan ook onze opinie om chemotherapie alleen in onderzoeksverband te geven.



**Figuur 4.** Algoritme voor diagnose en behandeling van volwassen patiënten met een non-germinoom (uitgezonderd puur teratoom: behandeling met resectie alleen).

## Non-germinomen

Analoog aan extracraniële non-germinomen zijn intracraniële non-germinomen zeer gevoelig voor platinumbevattende chemotherapie, met responspercentages van 68-78% in prospectieve onderzoeken met chemotherapie alleen.<sup>26</sup> Ondanks deze hoge responspercentages blijkt chemotherapie als mono-modaliteit geassocieerd met hoge recidiefpercentages van 50-70%.<sup>21</sup> In niet-gerandomiseerde onderzoeken zijn verschillende schema's chemotherapie met radiotherapie onderzocht. Toevoeging van cisplatinum in een minimale cumulatieve dosis van 400 mg/m<sup>2</sup> was prognostisch gunstig en platinumbevattende chemotherapie gevolgd door radiotherapie gaf betere overlevingspercentages van 65-75%.<sup>21</sup>

Enkele jaren geleden zijn van 2 grote onderzoeken follow-upresultaten gepubliceerd. In de 'SIOP-CNS-GCT 96 trial' werden 197 patiënten met intracraniële non-germinomen behandeld met 4 kuren cisplatinum, etoposide en ifosfamide (PEI). Lokale bestraling met 54 Gy werd toegediend aan patiënten zonder metastasen, patiënten met metastasen werden behandeld met 30 Gy craniospinale-asbestraling en 24 Gy boost op alle op MRI zichtbare tumorlokalisaties. Vijfjaars-progressievrije overleving (68%) en totale overleving (74%) was gelijk bij patiënten met gelokaliseerde en gedissemineerde ziekte, met slechts 5 patiënten met

een distaal recidief na lokale bestraling.<sup>21</sup> Een Japans onderzoek met 67 patiënten met een non-germinoom, behandeld met carboplatin en etoposide, gevolgd door radiotherapie en PEI-chemotherapie, toonde vergelijkbare resultaten, hoewel de risicocategorieën niet volledig overeenkomen met het SIOP-onderzoek.<sup>27</sup>

De combinatie van radiotherapie en platinumbevattende chemotherapie is nu de standaardbehandeling voor intracraniële non-germinomen (zie Figuur 4). Het gebruik van hoge-dosischemotherapie met autologe stamcelsteun als eerstelijnsbehandeling is vooralsnog experimenteel, omdat niet bekend is of deze behandeling de overleving verbetert. Bij patiënten met 'poor-risk' primaire gonadale non-germinomen heeft hoge-dosischemotherapie met stamcelsteun niet geresulteerd in een verbeterde overleving.

## Behandeling bij recidief

Behandelingsmogelijkheden bij recidief kiemceltumoren zijn operatie, lokale of craniospinale radiotherapie en myeloablatieve chemotherapie met autologe stamceltransplantatie. Beperkte gegevens suggereren dat de overleving van patiënten met een recidief zou kunnen verbeteren door behandeling met hoge-dosischemotherapie.<sup>28</sup> Verdere studies zijn nodig om deze behandeling te evalueren.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Voor de diagnose is bepaling van de tumormarkers  $\beta$ -HCG en AFP in serum en liquor geïndiceerd.
2. Een verhoogd AFP en typische MRI-afwijkingen zijn voldoende voor de diagnose non-germinoom, zonder biopt. In andere situaties dan bovenstaande is een biopt voor histologische diagnose aangewezen.
3. Indien bij diagnose verhoogd, kunnen tumormarkers worden gebruikt voor responseevaluatie.
4. Germinomen zijn curatief te behandelen met radiotherapie alleen.
5. Non-germinomen worden behandeld met een combinatie van platinumbevattende chemotherapie en radiotherapie, waarmee vijfjaarsoverleving van 70% wordt behaald. Uitgezonderd is het mature teratoom, dat met operatie curatief te behandelen is.
6. Gezien de zeldzaamheid van de tumor is het aan te bevelen patiënten prospectief te registreren en te behandelen op basis van op consensus gebaseerde richtlijnen om de kennis over de behandeling te vergroten.

### Follow-up

De meeste recidieven van intracranieële kiemceltumoren treden binnen 5 jaar op, ter plaatse van de primaire tumorlokalisatie. Tot 30% van de patiënten ontwikkelen echter metastasen op afstand, meestal binnen het zenuwstelsel.<sup>3,29</sup> De mediane tijd tot recidief voor alle kiemceltumoren is 12 maanden (range 7-120), echter voor germinomen 50 maanden na eerste behandeling.<sup>3,28</sup> Geadviseerd wordt het eerste jaar na behandeling elke 4 maanden intensief te vervolgen, vervolgens 2 keer per jaar in het tweede en derde jaar en ten slotte jaarlijks tot minstens 5 jaar, bij voorkeur 10 jaar na diagnose. Over het algemeen wordt geadviseerd zowel met MRI-hersenen (en met MRI-wervelkolom bij spinale metastasen) als met tumormarkers te vervolgen, indien deze initieel verhoogd waren.

### Prognose

De prognose wordt bepaald door de histopathologie, uitgebreidheid van de ziekte en aan- of afwezigheid van tumormarkers. De vijfjaarsoverleving is >90% voor pure germinomen, na radiotherapie alleen. Mild verhoogd  $\beta$ -HCG lijkt deze prognose niet te beïnvloeden, alhoewel in een klein onderzoek met 12 patiënten een slechtere prognose werd gevonden bij patiënten met een verhoogd  $\beta$ -HCG in de liquor.<sup>7,30</sup> Patiënten met een matuur teratoom bereiken vijfjaarsoverlevingspercentages van 100%. Bij de andere non-germinomen wordt vijfjaarsoverleving tot 70% gerapporteerd na de combinatie van platinumbevattende chemotherapie en radiotherapie.<sup>3,20</sup> Omdat een verhoogd AFP een marker is van non-germinomen, correleert een verhoogd AFP met een slechtere prognose, maar overleving was ook slechter bij non-germinomen met een verhoogd  $\beta$ -HCG na platinumbevattende chemotherapie met een hazardratio voor overlijden van 1,9 voor patiënten met verhoogde markers.<sup>7</sup>

rapie met een hazardratio voor overlijden van 1,9 voor patiënten met verhoogde markers.<sup>7</sup>

### Conclusie

Intracranieële kiemceltumoren bij volwassenen zijn zeldzame, maar voor behandeling gevoelige tumoren. In de afwezigheid van onderzoeken bij volwassenen zijn suggesties voor diagnostisch onderzoek en behandeling gebaseerd op extrapolatie van gegevens uit onderzoeken bij kinderen met intracranieële kiemceltumoren of bij volwassenen met gonadale kiemceltumoren. Vanwege de zeldzaamheid van intracranieële kiemceltumoren bij volwassenen zijn gerandomiseerde onderzoeken niet haalbaar. Prospectieve registratie van alle patiënten in nationale en internationale databases en behandeling volgens op consensus gebaseerde protocollen zou de kennis over de behandeling vergroten en kunnen leiden tot verbeterde uitkomst in de toekomst.

### Referenties

1. McCarthy BJ, Shibui S, Kayama T, et al. Primary GNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro-Oncology* 2012;14:1194-200.
2. Rosenblum MK. Germ cell tumors. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds). WHO classification of tumours of the central nervous system International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2007, pp 198-214.
3. Kamoshima Y, Sawamura Y. Update on current standard treatments in central nervous system germ cell tumors. *Curr Opin Neurol* 2010;23:571-5.
4. Weksberg DC, Shibamoto Y, Paulino AC. Bifocal intracranial germinoma: a retrospective analysis of treatment outcomes in 20 patients and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Phys* 2012;82:1341-51.
5. Crawford JR, Santi MR, Vezina G, et al. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: presentation and delayed diagnosis. *Neurology* 2007;68:1668-73.
6. Blakeley JO, Grossman SA. Management of pineal region tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:505-16.

7. Kim A, Ji L, Balmaceda C, et al. The prognostic value of tumor markers in newly diagnosed patients with primary central nervous system germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:768-73.
8. Calaminus G, Bamberg M, Harms D, et al. AFP/beta-HCG secreting CNS germ cell tumors: long term outcome with respect to initial symptoms and primary tumor resection. Results of the cooperative trial MAKEI 89. *Neuropediatrics* 2005;36:71-7.
9. Allen J, Chacko J, Donahue B, et al. Diagnostic sensitivity of serum and lumbar CSF bHCG in newly diagnosed CNS germinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:1180-2.
10. Aizer AA, Sethi RV, Hedley-Whyte ET, et al. Bifocal intracranial tumors of nongerminomatous germ cell etiology: diagnostic and therapeutic implications. *Neuro Oncol* 2013;15:955-60.
11. Czech T, Nicholson J, Frappaz D, et al. Patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors (NGGCT) benefit from delayed surgery after neoadjuvant chemotherapy. Final results of SIOP CNS GCT 96. 2012; p i52.
12. Souweidane MM, Kriger MD, Weiner HL, et al. Surgical management of primary central nervous system germ cell tumors: proceedings from the Second International Symposium on Central Nervous System Germ Cell Tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6:125-30.
13. Friedman JA, Lynch JJ, Buckner JC, et al. Management of malignant pineal germ cell tumors with residual mature teratoma. *Neurosurgery* 2001;48:518-22.
14. Foote M, Millar BA, Sahgal A, et al. Clinical outcomes of adult patients with primary intracranial germinomas treated with low-dose craniospinal radiotherapy and local boost. *J Neurooncol* 2010;100:459-63.
15. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 1999;17:2585-92.
16. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, et al. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro-Oncol* 2013;788-96.
17. Nguyen QN, Chang EL, Allen PK, et al. Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure. *Cancer* 2006;107:2228-36.
18. Ogawa K, Shikama N, Toita T, et al. Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:705-13.
19. Alapetite C, Brisse H, Patte C, et al. Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience. *Neuro-Oncology* 2010;12:1318-25.
20. Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, et al. Risk adapted irradiation is feasible in intracranial non-germinomatous germ cell tumors (NGGCT); final results of SIOP CNS GCT 96 2012, p i51.
21. Calaminus G, Bamberg M, Jurgens H, et al. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: results of the German Cooperative Trial MAKEI 89. *Klin Pediatr* 2004;216:141-9.
22. Kim JW, Kim WC, Cho JH, et al. A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:625-31.

23. Sands SA, Kellie SJ, Davidow AL, et al. Long-term quality of life and neuropsychologic functioning for patients with GNS germ-cell tumors: from the First International CNS Germ-Cell Tumor Study. *Neuro Oncol* 2001;3:174-83.
24. Bom KY, Kim IH, Park CI, et al. Upfront chemotherapy and involved-field radiotherapy results in more relapses than extended radiotherapy for intracranial germinomas: modification in radiotherapy volume may be needed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:667-71.
25. Mabbott DJ, Monsalves E, Spiegler BJ, et al. Longitudinal evaluation of neurocognitive function after treatment for central nervous system germ cell tumors in childhood. *Cancer* 2011;117:5402-11.
26. Da Silva NS, Cappellano AM, Diez B, et al. Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:377-83.
27. Matsutani M. Multi-institutional, prospective phase 2 study for primary intracranial germ cell tumors. German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf, p i51.
28. Modak S, Gardner S, Dunkel IJ, et al. Thiotepa-based high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent or progressive CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:1934-43.
29. Simonelli M, Rosti G, Banna GL, et al. Intensified chemotherapy with stem-cell rescue in germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2012;23:815-22.
30. Kamoshima Y, Sawamura Y, Ikeda J, et al. Late recurrence and salvage therapy of CNS germinomas. *J neurooncol* 2008;90:205-11.

Ontvangen 23 februari 2015, geaccepteerd 2 april 2015.

## Verkorte Productinformatie Jevtana® 60 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie



Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

**Samenstelling:** Jevtana® 60 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie; elke injectieflacon met 1,5 ml (nominale volume) concentraat bevat 60 mg cabazitaxel, overeenkomstig met 40 mg/ml cabazitaxel in polysorbitol 80 en citroenzuur; elke injectieflacon oplosmiddel bevat 4,5 ml (nominale volume) ethanol 96% (15% v/v) in water voor injectie. **Indicaties:** Jevtana® in combinatie met prednison is bestemd voor de behandeling van patiënten met hormoon refractair gemetastaseerde prostaatkanker die voorteen behandeld werden op basis van een docetaxel-behandelingsregime. **Dosering:** De aanbevolen dosis Jevtana® is 25 mg/m<sup>2</sup> toegediend als een 1-uur durende intraveneuze infusie om de 3 weken in combinatie met 10 mg oraal prednison of prednisonol per dag gedurende de gehele behandeling. Aan alle patiënten dienen tevens premedicatie te worden gegeven 30 minuten vóór elke toediening met Jevtana® bestaande uit antihistaminicum (5 mg dexchlorfeniramine of 25 mg difenhydramine of equivalent), corticosteroid (8 mg dexamethason of equivalent steroid) en H2-antagonist (ranitidine of equivalent). Antiemetica profylaxe wordt aanbevolen, oraal of intraveneus. **Kindaan:** Effectiviteit en veiligheid zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar. **Opzetting:** Er zijn geen specifieke instructies voor dosisaanpassing voor het gebruik bij bejaarden. **Patiënten met leverfunctiestoornissen:** Aan patiënten met leverfunctiestoornissen mag geen Jevtana® worden toegediend. **Doseringaanpassingen tijdens behandeling:** De dosering dient tijdens de behandeling te worden aangepast bij optreden van langdurige neutropenie, febrile neutropenie of dan niet gecompliceerd door infectie, persistente diarree graad ≥3 en/of perifere neuropathie graad ≥2. Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren of sterke remmers van CYP3A4 dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer echter nodig is, moet voor cabazitaxel een dosisvermindering van 25% overwogen worden. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor cabazitaxel, andere taxanen of voor één van de hulpstoffen. Neutrofielenaantal <1.500 cellen/mm<sup>3</sup>. Leverfunctiestoornis (bilirubine ≥1xULN, of AST en/of ALT ≥1,5xULN). Gelijktijdige vaccinatie met het gele koorts vaccin. **Waarschuwingen:** Overgevoeligheidsreacties: Verreken onmiddellijke beëindiging, passende behandeling en geen herbehandeling. **Neutropenie:** Neutropenie is de meest frequent optredende hematologische bijwerking en kan reductie van de dosis vereisen. Frequentie bepalingen van het totale aantal bloedcellen zijn vereist, in ieder geval vóór iedere toediening. G-CSF kan profylactisch gegeven worden om de kans op hematologische toxiciteit te verkleinen. **Gastrointestinale reacties:** Klachten van diarree, misselijkheid en braken vereisen adequate interventie met anti-diarree, antiemetica en/of rehydratie-middelen en zo nodig dosismodificatie. **Neuropathie:** Persistente perifere neuropathie (graad ≥2) vereist een dosisverlaging. **Anemie:** Hemoglobine en hematocriet moeten gecontroleerd worden vóór behandeling met Jevtana® en als patiënten klachten of symptomen van anemie of bloedverlies vertonen. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met een hemoglobinegehalte <10 g/dl. **Nierinsufficiëntie:** De waten en elektrolytenhuishouding dient tijdens de behandeling intensief te worden gemonitord; bij ernstige nierinsufficiëntie (a graad 3 volgens CrCl<sub>SC</sub> versie 4.0) dient de behandeling te worden beëindigd. **Hartfalen:** Hartfalenstoornissen zijn waargenomen bij toepassing van Jevtana®. **Leverfunctiestoornissen:** Jevtana® is gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornissen. **Interacties:** Toepassing van Jevtana® gelijktijdig met krachtige remmers of inductoren van cytochrom CYP3A4 en met OATP1B substraten dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4-remmer niet vermeden kan worden, moet nauwlettende controle op toxiciteit en een dosisvermindering van cabazitaxel worden overwogen. Vaccinatie met een levend verzwaakt vaccin dient vermeden te worden bij patiënten die cabazitaxel krijgen. **Vruchtbaarheid:** Vanwege de potentiële effecten op de mannelijke gameten en de potentiële blootstelling via het sperma kan een effect op de vruchtbaarheid bij de man niet worden uitgesloten. Mannen die behandeld worden met Jevtana® dienen doeltreffende anticonceptie te gebruiken gedurende de gehele behandeling en worden geadviseerd om dit voort te zetten tot en met 6 maanden na de laatste dosis Jevtana®. Verder dienen mannen die behandeld worden met Jevtana® tijdens de gehele behandeling te voorkomen dat hun ejaculaat in contact komt met een andere persoon. Het inwinnen van advies over het conserveren van sperma vóór de behandeling wordt geadviseerd. **Bijwerkingen:** De meest frequent voorkomende bijwerkingen in alle graden waren anemie (97,3%), leukopenie (95,6%), neutropenie (93,5%), trombocytopenie (47,4%) en diarree (46,6%). **Hematologie:** De meest frequent optredende bijwerking (graad ≥3) was neutropenie al dan niet gecompliceerd met koorts en/of infectie. **Diarré:** Ernstige klachten van diarree (graad ≥3) zijn waargenomen. **Hartfalenstoornissen:** Antimieën bij toepassing van Jevtana® zijn gemeld. Zie voor een volledig overzicht van bijwerkingen de samenvatting van de productinformatie. **Verpakking:** Jevtana® 60 mg concentraat en oplosmiddel voor infusie omvat 1 injectieflacon met 1,5 ml (nominale volume) concentraat en 1 injectieflacon met 4,5 ml (nominale volume) oplosmiddel (EU/1/11/676/001). **Aflevering:** U.R.

Deze informatie is het laatst herzien in september 2014. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.

**SANOFI**

**JEVTANA®**  
(cabazitaxel)