

중추신경계 생식세포종양의 최근 치료 경향

한정우^{1,2} · 고경남³ · 김지윤⁴ · 백희조⁵ · 이지원⁶ · 심규원⁷ · 조재호⁸ · 김동석⁷

¹연세대학교 의과대학 소아과학교실, ²연세암병원 소아청소년암센터 소아혈액종양과, ³울산대학교 의과대학 소아과학교실, ⁴경북대학교 의과대학 경북대학교병원 소아과학교실, ⁵전남대학교 의과대학 소아과학교실, ⁶성균관대학교 의과대학 소아과학교실, ⁷연세대학교 의과대학 신경외과학교실, ⁸연세대학교 의과대학 방사선종양학교실

Current Trends in Management for Central Nervous System Germ Cell Tumor

Jung Woo Han, M.D.^{1,2}, Kyung-Nam Koh, M.D.³, Ji Yoon Kim, M.D.⁴, Hee Jo Baek, M.D.⁵,
Ji Won Lee, M.D.⁶, Kyu-Won Shim, M.D.⁷, Jaeho Cho, M.D.⁸ and Dong-Seok Kim, M.D., Ph.D.⁷

¹Division of Pediatric Hemato-Oncology, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Yonsei University Health System, ²Department of Pediatric Hemato-Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System, ³Division of Pediatric Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine & Asan Medical Center, Seoul, ⁴Department of Pediatrics, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, ⁵Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Chonnam National University Hwasun Hospital, Gwangju, ⁶Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, ⁷Department of Pediatric Neurosurgery, Severance Hospital, Yonsei University Health System, ⁸Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

Central nervous system germ cell tumor is a rare but important tumor in childhood brain tumors. It requires a multidisciplinary approach to increase survival and promote quality of life, and all three treatment modalities including surgery, radiotherapy and chemotherapy has its own distinct role for germ cell tumor. For germinoma, radiotherapy alone can cure the disease but, the effort to limit the long term toxicity and the proper combination of chemotherapy and radiotherapy are under investigation. Craniospinal irradiation is reserved only for the disseminated germinoma or nongerminomatous germ cell tumor (NGGCT). For germinoma, craniospinal irradiation of 20 to 24 Gy is sufficient to control microscopic disease in the spinal axis. Chemotherapy and radiotherapy composed of 30 to 40 Gy of local field radiotherapy and 20 to 24 Gy of whole ventricular irradiation are required for localized germinoma, but the proper combination of two modalities has yet to be defined. For NGGCT, both the chemotherapy and radiotherapy should be performed, and survival rate is substantially increasing with modern treatment protocols. The omission of craniospinal irradiation is being tried for the localized NGGCT in international cooperative group trials. Surgery has its role for the resection of residual disease after the treatment, and the extent of resection in NGGCT has the prognostic implication. Bifocal germ cell tumors and basal ganglia germ cell tumor have distinctive clinical course and mandate special attention. To advance clinical and biological perspectives in central nervous germ cell tumor, the cooperation and communication of the multidisciplinary specialists are essential.

Key Words: Neoplasms, Germ cell and embryonal, Brain neoplasms, Germinoma, Neoplasms

piSSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
<http://dx.doi.org/10.15264/cpho.2016.23.1.17>
Clin Pediatr Hematol Oncol
2016;23:17~27

Received on March 30, 2016
Revised on April 11, 2016
Accepted on April 21, 2016

Corresponding Author: Dong-Seok Kim
Department of Pediatric,
Neurosurgery in Severance
Children's Hospital, Brain Korea 21
Project for Medical Science, Yonsei
University College of Medicine,
Yonsei University Health System,
CPO Box 8044, 50-1 Yonsei-ro,
Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2160
Fax: +82-2-393-9979
E-mail: dskim33@yuhs.ac

서 론

중추신경계 생식세포종양은 전체 뇌종양 중 약 1-2%를 차지하는 종양이다. 여타 중추신경계종양과 달리, 생식세포종양에는 수술, 방사선, 항암화학요법의 다양한 역할이 공존하고, 이들의 적절한 조합으로 생존율의 향상과 삶의 질 제고에 기여할 수 있다. 이에, 각 치료 방침의 이해와, 다학제간 협력이 무엇보다 중요한 종양이라고 할 수 있다[1,2]. 본 종설에서는 중추신경계 생식세포종양의 임상 양상과 다양한 치료 방법의 역할에 대해 고찰하고자 한다.

본 론

1) 중추신경계 생식세포종양(germ cell tumor)의 기원

중추신경계 생식세포종양(germ cell tumor, GCT)는 드문 신경계 종양으로, 원인에 대해 두 가지 학설이 있다. 첫째는 원시생식세포(primordial germ cell)가 잘못 이주(migration)하여 생식기능선(genital ridge) 대신 배아의 중추신경계(embryonic central nervous system)에 정착하였다는 것이고, 둘째는 다능성줄기세포(pluripotent stem cell)가 중추신경계 내에 존재하다가 생식세포종으로 변화한다는 것이다[3].

2) 역학

빈도는 전통적으로 서양에서 0.4-3.4%, 일본과 대만에서 2.1-9.4%를 차지하는 것으로 알려져 있었다[4]. 미국의 등록사업보고에 따르면 0-19세 신경종양 중 3.9%를 차지하고 10만 명당 0.1명이 발생한다. 남녀의 성비는 2.1:1로 남성에서 더 흔한 것으로 알려져 있다. 발생 중앙 연령은 16.0세이다. 또한 백인에서 1.5배 정도로 흑인보다 많다. 0-19세에 0.22명으로 가장 높고, 20-34세에 0.10명, 이후 연령대에서는 0.02-0.05명으로 매우 드물게 발생한다. 매년 미국에서는 약 290명이 발생하는 것으로 알려져 있다[5]. 일본에서는 구마모토(Kumamoto)현에서 1989-1998년까지 10만명당 0.20명이 발생하고, 남녀 2.58이라고 하여 서양보다 높다고 알려졌다. 특히 15세 미만에서 0.55명으로 높고, 10-19세에 빈발하였다. 조직 확인 비율은 65.8%였다[6]. 같은 지역에서 1989-2008년까지 최근 보고에 의하면 발생률은 0.22, 성비는 3.36이었고 전체 중추신경계 종양 중 1.2%를 차지하였다. 특히 2005-2008년에는 발생률 0.10, 성비 1.62로 보고되어 서양과 차이가 없었다[7].

미국과 일본의 등록사업을 통합한 연구에서 일본에서는 송과샘(pineal gland)에 40.2%, 안장위(suprasellar)에 41.8%가

발생하였고 미국에서는 송과샘 46.4%, 안장위 65.6%가 발생하였다[8]. 여성에서는 75%가 안장위에 나타나고, 남성에서는 67%가 송과샘에 발생된다고 하는데, 일본 남성의 57.7%와 미국 남성의 86.6%에서 송과샘에, 일본 여성의 82.3%와 미국 여성의 66.1%에서 안장위에 위치 하였다[4,8]. 송과샘 종양의 남녀비는 11.7-14.4였고, 안장위 종양의 남녀비는 1.8-1.1이었다. 미국과 일본에서 전체 종양 중 77.5-82.0%가 뇌종자세포종(뇌종자종, intracranial germinoma)였다. 전 연령대에서 비슷한 뇌종자종 분포를 보였으나 0-9세에서는 42.9-51.1%만이 뇌종자종이었다. 뇌종자종과 전체 생식세포종양의 절대발생수는 미국과 일본 모두 10-14세에 가장 많았다[8].

3) 분류

WHO (World Health Organization)분류에서 생식세포종양은 뇌종자종과 비종자종성 생식세포종양(non germinomatous germ cell tumor, NGGCT)으로 분류된다(Table 1) [9].

뇌종자종은 일반적으로 종양표지자를 표현하지 않지만, 융합영양세포(syncytiotrophoblast)가 포함되어 있는 경우 베타-인간융모막성선자극호르몬(beta-human chorionic gonadotropin (βhCG, hCG))가 상승할 수 있다. 상승범위에 대해서는 이견이 있으나 50 mIU/mL까지는 뇌종자종의 범주로 간주하는 것이 추세이고, 연구자에 따라서는 50-100 mIU/mL까지도 뇌종자종으로 간주할 때도 역시 치료 성적이 유사하다고 하고 있다[10]. 미국에서도 100 mIU/mL까지는 뇌종자종으로 간주하여 치료하여도 예후에 차이가 없었으나 그 이상인 경우는 주의가 필요하다고 의견이 있다[11]. 일부에서는 200 mIU/mL 또는 그 이상인 경우에도 예후에 차이가 없다고 주장하기도 한다[12]. 이를 종합하여 유럽에서는 hCG > 50 mIU/mL 그리고/또는 AFP (Alpha fetoprotein) > 25 ng/mL 또는 기관의 참

Table 1. Classification of germ cell tumors

Germ cell tumors	Morphology code
Germinomas	9064/3
Nongerminomatous germ cell tumors	
Embryonal carcinoma	9070/3
Yolk sac tumor	9071/3
Choriocarcinoma	9100/3
Teratoma	9080/1
Imature teratoma	9080/3
Mature teratoma	9084/0
Teratoma with malignant transformation	9084/3
Mixed germ cell tumors	9085/3

고치 이상을 분비성 생식세포종양(secreting germ cell tumor)로 정의하고 있고[13,14], 미국에서는 조직학적 진단이 없는 경우 AFP≤10 ng/mL 또는 기관의 참고치 이하, hCG≤50 mIU/mL를 뇌종자종으로, 조직학적 진단이 있는 경우 hCG≤100 mIU/mL까지로 정의하고 있다[15].

난황낭종양(yolk sac tumor, YST)이나 융모막암종(choriocarcinoma)은 각각 AFP와 hCG를 특이적으로 분비하며, 예후가 나쁘다[2]. 일본에서는 생식세포종양을 불량예후군(Poor prognosis group), 중간예후군(intermediate), 양호예후군(good)으로 분류하고 있다(Table 2). 마츠타니 등은 도쿄대학교에서 153명의 조직학적으로 확인된 생식세포종양을 분석하였다[16]. 비종자성 생식세포종양에 대해 Japanese Intracranial Germ Cell Tumor Study Group의 항암화학요법과 방사선치료를 하였고, 뇌종자종 50예에 대해 43명은 방사선치료를, 7명은 항암치료와 방사선치료를 하였다[16]. 뇌종자종과 성숙기형종은 10년 92.7-92.9%의 생존율을 보였으나, 순수악성생식세포종양(pure malignant germ cell tumor (N=11); 융모막암종, 배아암종 또는 난황낭종양) 또는 조직에 순수생식세포종양이 포함된 혼합생식세포종양(mixed germ cell tumor, N=12)에서는 5년 생존율이 9.3-27.3%에 불과 하였다. 이를 바탕으로 3가지 단계의 분류가 제안 되었다[16]. 중간예후군의 예후는 시스플라틴 기반의 항암화학요법과 방사선 치료로 5년 생존율 92-97% 정도를 보이며, 이는 방사선 치료 단독군의 62%에 비해 높다[17]. 불량예후군의 예후는 과거 10-20%에 머물렀으나 현재는 최소 60%를 상회 한다[16,18].

Table 2. Japanese classification of germ cell tumors

Good prognosis group
Pure germinoma
Mature teratoma
Intermediate prognosis group
Germinoma with STGC (Syncytiotrophoblastic giant cells)
Immature teratoma
Mixed GTC consisted of germinoma with either mature or immature teratoma
Teratoma with malignant transformation
Poor prognostic group
Embryonal carcinoma
Yolk sac tumor
Choriocarcinoma
Mixed germ cell tumors including a component of embryonal carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma or other malignant neoplasm

4) 임상증상

임상증상은 환자의 연령, 종양의 위치, 종류, 분비물질, 크기에 따라 다양하게 나타난다[19]. 송과샘 위치 종괴는 폐쇄성 수두증을 발생하여 뇌압이 상승하는 경우가 많아, 뇌실복강단락술(ventriculoperitoneal shunt)를 시행하거나 제3뇌실창녕술(ventriculostomy)을 시행할 수 있으며, 이 중 현실적으로 가능하다면 제3뇌실창녕술이 추천된다[20]. 또한 파리노증후군(Parinaud's syndrome, dorsal midbrain syndrome; 상향주시력 마비, pseudo-argyll robertson 동공, 눈꺼풀 뒤당김, 일몰 징후(setting sun sign), 폭주후퇴 안진 등의 증상복합증후군), 사시, 복시를 포함한 안구 증상 등이 나타날 수 있다. 내분비계 이상이나 이차성징 발달 이상은 안장위 종양에 비해 적다[21].

안장위 종양에서는 내분비 이상 특히 중추성요붕증이 흔히 종양의 첫 증상으로 발생한다[22]. hCG 상승으로 LH (luteinizing hormone), FSH (follicular stimulating hormone) 상승과 성조숙증이 발생한다[2,22]. 그 외에 뇌하수체기능저하증, 성선기능저하, 사춘기 성숙지연, 갑상선기능저하, 성장 장애 등 내분비 증상이 나타난다[3,19].

5) 진단

정확한 진단은 치료의 결정에 반드시 필요하다[2]. 임상 증상, 종양표지자 및 영상검사, 뇌척수액검사 등으로 진단 및 병기를 결정한다. 가능한 한 생검으로 조직학적 확인이 필요하다. 종양표지자로는 AFP, hCG와 PLAP (placental alkaline phosphatase)이 있으며, 혈액 및 뇌척수액에서 시행한다. 종양 때문만 아니라 정상에서도, 혈청보다 뇌척수액에서 종양표지자가 더 높게 측정되는 경향이 있어 주의를 요한다[3,20,23]. 종양표지자는 진단 시뿐만 아니라 치료 반응을 관찰할 수 있으므로 정기적으로 추적되어야 하며, 진단 시 음성이라 하여도 추적 검사를 주기적으로 행해야 한다[20]. 뇌척수액 세포학적 검사는 양성 결과를 치료 결정에 반영하는 국가나 기관에서는 반드시 시행하는 것을 추천하며, 뇌실보다는 요추 천자로 시행하여야 한다[20]. 영상 검사에는 뇌 및 척수 자기공명 영상이 추천된다[20]. 기저체(basal ganglia)에 발생한 종양은 초기에 조영증강이 잘 되지 않고 구분이 어려운 경우가 많으므로 진단과 추적에 주의를 요한다[24].

병기는 생식세포종양에 특화된 체계는 없으며, 수모세포종(medulloblastoma)의 병기 체계를 따라 M0-M4까지 분류하여 적용한다[2,25]. 뇌척수전이는 뇌종자종에서 약 7-12%에서 나타나며 난황낭종양에서는 23%까지 보고된다[4,26]. 드물지만

3%에서 폐, 뼈 등으로 전신 전이를 하는 경우가 있고, 뇌실복강단락술을 받은 경우 10%까지 복강 내 전이가 발생하기도 하며, 매우 드물지만 동시에 고환 또는 난소에 종괴가 있는 경우도 배제할 수 없으므로, 복부, 가슴, 뼈 및 고환 부위의 영상 검사도 필요 시 고려하여 시행하기도 한다[3,4].

6) 생식세포종양의 치료-뇌종자종(germinoma)

(1) 방사선치료 단독연구-두개척추방사선조사(craniospinal irradiation, CSRT)

두개척추방사선조사(craniospinal irradiation, CSRT)는 뇌종자종 치료에 충분한 효과를 갖는다. MAKEI (the malignant keimzelltumoren) 83/86 연구(N=60)에서는, 두개척추방사선조사 36 Gy 및 원발부위추가치료(primary tumor boost, PTB) 14 Gy를, MAKEI 89연구에서 두개척추방사선조사 30 Gy 및 원발부위추가치료 15 Gy를 조사하여 5년 무재발생존율(Relapse Free Survival, RFS)은 91%±3.9%, 5년 전체생존율(overall survival, OS)은 93.7±3.6%으로, 두개척추방사선조사 30-36 Gy, 국소부위 방사선치료(local field radiotherapy, LFRT) 45-50 Gy는 뇌종자종을 완치시킬 수 있었다[27].

두개척추방사선조사로 완치가 가능함이 알려지면서 용량을 낮추는 시도가 이루어 졌다. Shibamoto 등은 50 Gy 이상을 시작으로 점차 감량하여 뇌척수전이 예방 용량으로 두개척추방사선조사 20-24 Gy 정도가 충분한 것으로 생각되었다[28]. Children's Hospital of Philadelphia (CHOP, Pennsylvania)에서 최소 30.6 Gy 이상의 두개척추방사선조사를 조사를 시작으로 감량하여 23.4-27 Gy (89년까지) 및 그 이후 19-19.8 Gy까지 조사량을 낮추었으며 전이가 없는 환자에서는 18-19.8 Gy의 두개척추방사선조사를 받아도 높은 생존율을 보였다[29]. 허 등은 국소부위방사선치료 54 (40-56.1) Gy, 전뇌방사선치료(whole brain radiotherapy, WBRT) 36 (19.8-44) Gy, 척추축(spinal axis) 24 (13.1-36) Gy를 투여 하여 5년 및 10년 전체생존율 96.9%였다[30]. 따라서 뇌종자종에서 필요한 두개척추방사선조사는 최소 20-24 Gy 정도로 생각된다. Cho 등은 최근에 이를수록 원발부위 용량 59에서 39.3 Gy, 두개척추방사선조사 34.2에서 19.2 Gy로 낮추어 치료하였으며, 두개척추방사선조사를 진행한 60예 중 51예(85%)가 두개척추방사선조사 25 Gy 미만을, 22예(36.7%)가 20 Gy 미만(중앙값 19.5 Gy)을 받아, 두개척추방사선조사 19.5 Gy 정도로 완전한 조절을 이룰 것으로 기대 되었다[31]. 따라서 뇌종자종에서 전이가 있다 하더라도 일반적으로 두개척추방사선조사 20-24 Gy가 충분하다고 보여진다[32].

(2) 방사선치료 단독연구-제한된 영역의 방사선조사

원발부위 40-50 Gy의 방사선치료는 재발을 일으키지 않으며 두개척추방사선조사는 뇌종자종 치료에 명확한 효과를 갖는다[28,33]. 그러나 치료 효과를 얻으며 장기후유증을 예방하기 위해, 방사선치료의 용량과 범위에 많은 연구가 진행되었다.

과중성 전이 여부는 예후에 관계가 있으나 두개척추방사선조사 여부는 예후에 관계가 없어, 완전한 뇌척수 전이 평가가 이루어진다면, 비전이성 뇌종자종에서 두개척추방사선조사는 필요 없다[34]. 비전이성 뇌종자종에서 두개척추방사선치료 대신 국소부위방사선치료하는 경우 질환을 조절하는데 일정 부분 효과가 있다[35]. 그러나, 국소부위방사선치료만으로는 비전이성 뇌종자종 치료시 척수나 두개내, 뇌실 부위 재발이 많았으므로 최소한 뇌실을 방사선치료에 포함할 필요성이 있다[36]. 특히 40 Gy미만의 조사를 한 경우 국소부위방사선치료는 두개 내 재발 확률이 높아 불충분하였다[37]. 40 Gy 정도의 치료는 조사부위 내부에서는 재발을 방지하였지만 뇌실이 포함되지 않은 국소부위방사선치료는 재발 위험성이 있으며, 범위를 넓힌 전뇌방사선치료는 뇌종자종 치료에 충분한 조절 효과를 발휘하였다[38].

결과적으로 전뇌실방사선치료(whole ventricle irradiation, WVI) 이상의 치료가 뇌종자종 치료에 필요하다[39]. 전뇌실방사선치료 및 원발부위추가치료 포함 원발 부위 40 Gy 이상 정확한 CT 시뮬레이션으로 투여한 환자에서는 재발이 없었다[40]. 전뇌실방사선치료를 점차 감소시켜 20-40 Gy 수준까지 낮추고, 원발부위추가치료도 총 30-50 Gy까지 낮추어 시행하여도 재발 없이 잘 치료 되었다[41,42]. 또한 항암화학요법의 반응성에 따라, 반응이 좋은 환자에서는 방사선치료의 범위가 축소될 수 있는 가능성도 제시되었다[43]. 현재 전뇌실방사선치료 20-24 Gy, 원발부위 최소 30-40 Gy 정도가 뇌종자종 치료에 충분한 용량으로 생각된다.

(3) 항암화학요법 및 방사선치료

항암치료의 병합은 방사선치료의 용량과 범위를 낮출 것으로 예상되어 연구되어 왔다[20]. Allen 등은 전보조(neoadjuvant) 항암화학요법으로 방사선치료의 용량을 원발부위 55 Gy에서 33.1 (30-45) Gy, 두개척추방사선조사를 36 Gy에서 26.2 (20.0-30.0) Gy로 낮추었다고 보고하였다[44]. POG 9530에서는 4회의 항암화학요법 후 국한성 뇌종자종인 경우 국소부위방사선치료 30.6-50.4 Gy 시행하고 91.7% (11/12)가 중앙추적기간 66개월에 무진행생존하여 항암화학요법 병합 시 국소부위방사선치료만으로 관해를 유지할 수 있음을 보여주었다[45].

하지만 국소부위방사선치료는 항암치료 병합에도 불충분하다는 의견이 많다. SFOP에서 항암화학요법을 병합하였으나 비전이성 뇌종양에 대해 국소부위방사선치료 40 Gy를 조사하고, 두개 내 재발이 다수 발생하여 국소부위방사선치료 만으로는 질병 조절에 부족하였다[46]. SIOP CNS 96 뇌종양 연구에서는 항암화학요법 후 비전이성 뇌종양에 국소부위 방사선치료 40 Gy를 사용하여, 뇌실막하 재발을 경험하였다 [13]. 반면 항암화학요법 병용시에도 국소부위방사선치료보다는 뇌실 이상에 방사선치료한 경우 재발이 없었다. Aoyama 등은 그들의 경험에서 최종적으로 뇌종양에서 WV 24 Gy + 원발부위추가치료 6-16 Gy로 치료 하는 것을 권고하였다[47]. Children's Hospital LA (CHLA)에서도 역시 항암화학요법에 전뇌실방사선치료 21.6-25.5 Gy 및 원발부위추가치료 추가, 총 30.0-30.6 Gy가 사용되어 투여하여 3년 무사건생존율 89.5%, 전체생존율 100%로 질환이 조절됨을 보고하였다[11]. 비전이성 뇌종양의 치료 시 국소부위방사선치료는 뇌실막하 국소 재발뿐만 아니라 척수재발 역시 높으며 대신, 전뇌실 방사선치료는 척수재발률에서 두개척추방사선치료와 비슷하였다[48]. 따라서 항암화학요법 병합시에도 전뇌실방사선치료 이상이 추천된다.

(4) 전이성 뇌종양

전이성 뇌종양에는 두개척추방사선치료가 필요하며 잘 조절된다[31,45,49]. 항암화학요법을 병합할 때 두개척추방사선치료를 줄일수 있는지에 대해서는 아직 명확하지 않지만, 대부분의 기관에서 항암화학요법을 병용한다[45,49]. 최근에는 선량을 낮추어 19.5-25 Gy 미만의 저용량 두개척추방사선 조사로도 질환이 잘 조절됨이 알려져 있다[31,50].

(5) 항암화학요법 단독 치료

생식세포종양은 일반적으로 항암화학요법 반응성이 좋으며, 따라서 중추신경계 생식세포종양에서도 항암화학요법 단

독 치료법이 연구되었다. 항암화학요법 단독으로는 질환을 조절하기 어렵다[51]. 첫번째 국제임상시험으로서 진행된 연구에서, 항암화학요법은 높은 완전관해율(77.4%)을 얻었지만, 2년 전체생존율은 뇌종양 84%, 비종양성 생식세포종양 62%으로 기대보다 낮았다. 하지만, 54명의 생존 환자 중 22명(40.7%)은 방사선치료 없이 생존하였으므로 항암치료 단독으로 생존할 수 있는 환자들도 소수이지만 있었다는 것이 알려졌다[52]. 3번째 국제 CNS GCT 연구에서는 항암화학요법 만으로 11/25 (44%)에서 재발하였고, 7/11은 뇌종양, 4/14명은 비종양성 생식세포종양이었으며 이와 같이 항암화학요법 단독으로는 치료가 불가능하나, 완전관해율은 높았고 소수의 환자들은 항암화학요법 단독으로 충분한 기간 생존하였다 [53].

(6) KSPNO 뇌종양 임상시험

대한소아뇌종양학회에서는 G051/081 임상 시험을 진행하였다(Table 3, 4). KSPNO G051임상 시험에서 방사선단독치료군과 항암화학요법/방사선치료 병용군으로 나뉘어 진행되었으나, 2008년 이후 G081/G082로 통합되어 방사선단독치료군은 제외되었다. G051 방사선치료 단독군 30명과 G081 치료 결과 122명이 등록 되었다. 조직학적 진단은 115명(94.2%)에서 이루어 졌고, 임상적으로 5예가 진단되었다. 항암화학요법 후 75%에서 완전관해 또는 VGPR (very good partial response)이 관찰되었고 1명의 질환 관련 사망이 있었다. 완전관해환자 중 5명이 최종 재발하였고 PD는 1명에서 관찰되었고, 알 수 없는 이유로 뇌출혈이 발생한 1명, 총 7명에서 질환 관련사건(event)이 발생하였다. 재발한 환자 1명과, 뇌출혈로 1명이 사망 하였으며, 항암화학요법 중에도 PD를 보였던 1명이 최종적으로 사망하여 전체 사망 환자는 3명이었다. 5년 무사건생존율 93%, 전체생존율 97%였다.

Table 3. Pre-radiotherapy chemotherapy regimen for KSPNO clinical trial (A/B/A/B, total 4 courses every 3 weeks, alternating)

		Germinoma	NGGCT
Course A	Carboplatin	450 mg/m ² D1	450 mg/m ² D1-2
	Etoposide	150 mg/m ² D1-3	150 mg/m ² D1-3
	Bleomycin	-	15 mg/m ² D3
Course B	Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² D1-2	2,000 mg/m ² D1-2
	Etoposide	150 mg/m ² D1-3	150 mg/m ² D1-3
	Bleomycin	-	15 mg/m ² D3

NGGCT, nongerminomatous germ cell tumor.

Table 4. Radiotherapy plan for KSPNO G081 and G082

Classification	Response to chemotherapy	CSRT (Gy)	LFRT (Gy)	Total (Gy)
KSPNO G081				
Solitary	CR	0	30.6	30.6
	<CR	19.5	19.8	39.3
Multiple or disseminated	CR	19.5	10.8	30.3
	<CR	24	16.2	40.2
KSPNO G082				
Localized		36	18-23.4	54-59.4
Disseminated		39	14.4-19.8	53.4-58.8

CR, complete remission; CSRT, craniospinal irradiation; LFRT, local field irradiation.

7) 비종자종성 생식세포종양(nongerminomatous germ cell tumor, NGGCT)

(1) 비종자종성 생식세포종양의 치료

전통적으로 비종자종성 생식세포종양의 예후는 매우 좋지 않아 전통적으로 마츠타니 분류의 불량예후군은 5년 생존율 9.3-27.3%에 불과하였다[16]. 또한 1990년대 이전의 생식세포종양 5년 생존율은 뇌종자종 약 45-64%, 비종자종성 생식세포종양 25.7%였다[4,54].

현재 비종자종성 생식세포종양의 치료에는 항암화학요법과 두개척추방사선조사가 모두 필요하다[20,47,55-57]. 항암화학요법과 병용하여 방사선치료를 하는 경우에도, 두개척추방사선조사를 하지 않으면 척수 재발이 흔하였다[58]. 두개척추방사선조사를 한 환자들의 재발율은 낮았다[18,59]. MAKEI 89 분석에서는 cisplatin 400 mg/m² 이상 사용 되었을 때 생존율이 높았고(18/22 vs. 2/8), 두개척추방사선조사 30 Gy, 원발부위추가치료 15-20 Gy를 받은 환자에서 가장 생존율이 높았다[60]. 항암화학요법으로는 cisplatin, carboplatin, etoposide, ifosfamide, bleomycin, vinblastine 등이 사용된다[20,45,47,57].

POG 9530 고위험군치료에서 항암화학요법(etoposide, cisplatin, vincristine, cyclophosphamide)과 방사선요법으로 78.6% (11/14)가 58개월에 무진행생존하여 생존율 향상을 보여 주었다[45]. COG-ACNS0122 연구에서는 비종자종성 생식세포종양에 대해 CE (carboplatin 600 mg/m² D1, etoposide 90 mg/m²/d D1-3) 또는 IE (ifosfamide 1,800 mg/m² D1-5, etoposide 90 mg/m² D1-5)를 총 6회 치료하고 완전관해인 경우 방사선치료, 완전관해 이하인 경우 잔존종양 수술을 진행하여 완전관해 또는 부분관해인 경우 방사선치료, SD 또는 부분관해이면서 종양표지자 양성인 때 고용량항암화학요법 및 조혈모세포 이식을 진행한 후 방사선 치료를 하였다. 두개척추방사선조

사 36 Gy, 국소부위방사선치료 54 Gy를 투여 하였고 척수의 육안적 전이 종괴에 대해 45 Gy의 부스트를 하였다. 5년 무사건생존율 84%, 전체생존율 93%를 나타내었다. 항암화학요법 후 잔존종양 수술은 15명에서 시행되었고, 단 2명(13%)만 비종자종성 생식세포종양의 잔존세포가 있었다. 치료 중 진행한 5명 중 4명은 기형종이었다. 치료 중 단 2명만 이식의 대상이 되었고 두 명 다 생존하였다. 비종자종성 생식세포종양의 종류에 따라 생존율 차이가 없었으며 항암화학요법 후 완전관해 또는 부분관해를 얻은 환자의 생존율이 3년 무사건생존율 92%, 전체생존율 98%에 이르렀다[61]. 대부분의 재발은 18개월 이내에 일어나지만 5년이후에 발생하는 경우도 있어 장기간의 추적을 요한다[4,16,55].

종합하면 비종자종성 생식세포종양의 방사선치료는 원발부위 총 50 Gy, 두개척추방사선조사는 30-36 Gy 정도로 적용된다. 또한 비종자종성 생식세포종양의 치료에는 수술, 방사선치료, 항암화학요법 등이 모두 쓰인다. 최근 진행되는 임상시험인 COG-ACNS 1123에서는 국한성 비종자종성 생식세포종양에서 SIOP CNS 96의 예비 결과와 첫번째 국제임상시험에서 완전관해를 이룬 15/21명이 살아 있고, 두번째 국제임상시험에서 완전관해를 이룬 환자가 부분관해보다 오래 생존하며, 완전관해를 이루지 못한 5명 모두 사망한 결과 등을 근거로, 항암화학요법에 반응이 있는 환자에 대해서 두개척추방사선조사 대신 침범부위 방사선치료(involved field RT)를 시행하고 있다[15].

(2) KSPNO 비종자종성 생식세포종양 임상시험

대한소아뇌종양학회에서는 G052/082 임상시험을 진행하였다(Table 3, 4). 조직검사서 비종자종성 생식세포종양으로 확진되거나 혈청, 뇌척수액 종양표지자 검사에서 hCG가 50 mIU/mL 이상, AFP이 10 ng/dL 이상인 경우 비종자종성

생식세포종양으로 진단하였다. 조직학적으로 뇌종자종이었으나 종양표지자 양성이었다는 22예와, 임상적 또는 조직학적으로 확진된 비종자종성 생식세포종양 46예를 포함하여 총 99예가 등록되었다. 사망은 8예였고, 질환관련 6예, 독성 사망 2예 있었다. 항암화학요법에 의해 49.5%가 완전관해 또는 매우양호한 부분관해(very good partial remission)을 보였고, PD는 11예(11.1%)에서 있었다. 5년 무사건생존율은 74%, 전체생존율 89%였다.

8) 최근의 국제 임상시험 동향

COG-ACNS1123은 국소성 중추신경계 생식세포종양의 치료를 연구하고 있다. AFP > 10 ng/mL와 함께 조직검사로 확인된 경우 hCG 100 mIU/mL까지를, 조직검사로 확인하지 않는 경우 hCG ≤ 50 mIU/mL를 뇌종자종으로 한다. 항암화학요법 후 반응에 따라 방사선치료 또는 이차 수술을 계획한다. 항암화학요법에 완전관해인 경우 전뇌실방사선치료를 18 Gy까지 낮추어 치료한다. 국한성 비종자종성 생식세포종양인 경우 두개척추방사선조사를 제외하고 전뇌실방사선치료 30.6 Gy, 국소부위방사선치료 23.4 Gy를 사용하였다. 전이성 비종자종성 생식세포종양인 경우 COG-ACNS0122 프로토콜에 따른다.

SIOP CNS GCT II 연구에서는 그동안 잘 알려지지 않았던 기형종(teratoma)에 대한 치료 방침을 설정하고자 노력하고 있다. 또한 AFP가 1,000 ng/mL로 극히 높은 군을 고위험군으로 지정하고 조혈모세포 구제술을 응용한 중등용량 항암화학요법을 사용한다. 특히 뇌종자종에서도 항암화학요법 후 기형종이 남아 있는 경우, 완전 절제가 되지 않으면 재발 위험이 있다는 SIOP CNS 96연구의 하위분석 결과에 따라, 기형종이 있는 경우 절제가 완전하지 않다면 54.4 Gy까지 국소 방사선용량을 높일 것을 주장하고 있다. 비전이성 뇌종자종에는 전뇌실방사선치료 24.0 Gy를 투여하고, 항암요법에 완전관해만인 경우 국소부위방사선치료 14.0 Gy를 추가한다. 비전이성 비종자종성 생식세포종양에는 두개척추방사선조사없이 54 Gy의 국소부위방사선치료만을 사용하며, 전이성 비종자종성 생식세포종양에 두개척추방사선조사 30 Gy, 국소부위방사선치료 24 Gy를 투여한다.

9) 기타 관련된 이슈들

(1) 중추신경계 생식세포종양에서의 수술의 역할

종양표지자가 정상인 경우, 조직검사 없이 치료 하여 높은 성적을 보고하기도 한다[62]. 그러나 대개, 정상일 경우라도, 영상소견에 상관 없이 진단을 위한 수술적 조직검사가 행해져야 한다[20]. 근치적절제술(radical surgery)은 뇌종자종에서

무재발생존율이나 전체생존율에 영향을 주지 않으며 조직검사 단독으로도 최종진단은 대개 정확하다[63]. 이와 같이 영상검사가 발달하고, 정위 조직검사의 기술이 좋아져 진단에 어려움이 없으며, 특히 시상하부, 뇌하수체 등에 종괴가 위치할 때는 합병증을 초래할 위험이 많으므로, 뇌종자종의 근치적절제는 피하는 것이 좋다. 또한 SIOP CNS GCT 96 연구를 보면 잔존 종양이 남은 67명의 환자들은 다른 환자들에 비해 무사건생존율과 무진행생존율이 차이가 없었다(0.95 vs. 0.93, $P=0.54$; 0.97 vs. 0.94 $P=0.41$) [13]. 다만 방사선치료 없이 항암화학치료만 단독으로 시행하는 경우에는, 근치적절제술을 받은 환자들이 결과적으로 생존하였으므로, 수술의 역할이 있을 것으로 예상할 수 있다[52].

비종자종성 생식세포종양은 종양표지자가 상승되어 진단에 적합한 경우 조직검사를 하지 않을 수 있다[20]. 다만, 항암화학요법 후에도 잔존 종양이 남은 경우가 많고 종양 표지자가 지속적으로 상승되어 있는 등 잔존 종양에 대해 수술하는 것은 추천된다[20]. 기형종, 괴사, 섬유화된 조직일 경우가 많으며, 수술로써 치료가 종료된다[19]. 비종자종성 생식세포종양인 경우 절제 범위에 따른 생존율 차이를 보인다[59,64]. 수술은 합병증과 사망을 초래할 수 있으므로, 증상이 없다면 1차적 절제는 피하고 잔존종양이 남을 때 수술하는 지연 접근법을 추천한다[65,66]. SIOP CNS 96 연구에 따르면 수술적 절제를 하지 않는 것보다는, 항암치료 후 지연 수술을 받거나, 부분 절제 후 지연 수술을 받는 경우 가장 결과가 좋았다고 하였다[67]. 결과적으로 비종자종성 생식세포종양에서 절제범위는 생존에 영향을 줄 수 있으며, 복미에서는 지연수술을 권고한다.

(2) 기형종증식증후군(growing teratoma syndrome, GTS)

종양표지자가 정상화 되면서 항암화학요법 중간 또는 그 후 크기가 커지며, 병리학적으로 비종자종성 생식세포종양의 잔존종양이 없을 때 기형종증식증후군이라고 부른다[68,69]. 빈도는 2-7%로 알려져 있다[69,70]. 1997-2008년의 170명의 환자 분석 중 11명(6.5%)에서 GTS가 발생하였고 모두 비종자종성 생식세포종양이었다. 9명은 전절제, 2명은 부분절제로 치료 되었다. 잔존 GTS의 재발과 진행이 2명의 환자에서 사망을 초래 하였다[69]. 따라서 비종자종성 생식세포종양 치료 중 증상, 의식, 신경학적 징후의 악화 소견이 있다면 영상학적 검사 확인 및 수술이 필요하다.

(3) hCG의 상승과 뇌종자종

Shibamoto 등은 방사선단독치료로 뇌종자종과 hCG 분

비 종자종 사이에 10년 전체생존율 및 무재발생존율은 각각 89%와 100%로 두 군간에 차이가 없었다고 하였다[12]. 반면 Sawamura는 hCG 분비 뇌종자종(5-200 mIU/mL)과 순수뇌종자종 간에는 질환특이무진행생존율(cause specific progression)에 차이가 있다고 하였다($P < 0.001$) [65]. Fujikami 등은 뇌종자종과 hCG 분비 뇌종자종 사이에 재발률 12.4%와 12.8%, 5년 전체생존율 98.3%와 100%로 차이가 없었다고 하였으나, 방사선치료는 27.8 Gy 대 36.9 Gy ($P < 0.01$)로, 항암화학요법의 횟수도 3.1회 vs. 5.3회($P < 0.01$)로 hCG 분비 뇌종자종에서 더 많이 사용되어 치료 강도가 달랐음을 유념할 필요가 있다[71]. Ogino 등도 생존율 차이가 없었다고 하였으나, hCG 분비 뇌종자종 환자들은 두개척추방사선조사를 더 많이 받았다[72]. Ogawa 등은 뇌종자종과 hCG 분비 뇌종자종 사이에 hCG의 상승 여부가 예후에 차이가 없었다고(각각 94%, $P = 0.95$) 하였지만, 이 연구 역시 방사선치료 단독 연구이다[38]. CHLA의 연구에서도 hCG 100 mIU/mL을 넘는 환자가 1명 재발하였음에 유의할 필요가 있다[11]. Lim 등도 그들의 분석에서 hCG가 5명에서는 200 이상, 4명은 500 mIU/mL 이상을 나타내었으나 모두 생존하여, hCG의 수치는 예후에 크게 상관이 없었으나, 두개척추방사선조사가 모두 투여되었기 때문에 hCG 효과가 상쇄 되었을 가능성이 있다[73]. 따라서 항암치료 및 방사선치료 병용으로 방사선치료의 용량이 적어질 경우 hCG 분비 종양의 예후는 나빠질 가능성을 고려해야 한다.

현재 북미 임상시험 ACNS 1123에서는 뇌종자종의 진단 기준으로서, 조직학적으로 확진되는 경우 혈청 및 뇌척수액 hCG 100 mIU/mL까지로 하였다[15].

(4) 양초점 생식세포종양(bifocal germ cell tumor)

송과샘과 안장위에 동시에 침범하나 연뇌막파종의 증거가 없을 때 중추신경계 생식세포종양을 양초점 생식세포종양(bifocal germ cell tumor, BFG)이라고 부른다[2,4]. 약 6-10%를 차지하며 진단 중간연령은 12.9세였다[2,4]. 예후에 관하여 이견이 존재하며, 반응이 좋아 국한성으로 볼 수 있다는 견해와, 연수막전이를 하므로 전이성질환으로 봐야한다는 견해가 있다[74]. Phi 등은 전체 생식세포종양 환자 중 23예(12.7%)의 양초점 생식세포종양을 확인하였고 이 중 뇌종자종은 18예였으며 동시 발생 보다는 전이성일 가능성이 많을 것이라고 주장하였다. 또한 양초점생식세포종양은 방사선 치료범위가 더 넓은 경향이 있음에도 무사건생존율 62.8%로 낮았다($P < 0.01$) [75]. 두개척추방사선치료 대신 항암화학요법 후 전뇌실 방사선치료 2,400-4,000 cGy와 원발부위추가치료(1,600 cGy)

만으로도 질환이 잘 조절된다[76]. 또한 Weksberg 등도 항암화학요법을 진행한다면 두개척추방사선조사를 제외한 방사선요법이 가능할 것이라고 하였다. 반면 전이가 있는 경우에는 두개척추방사선조사의 여부가 생존율에 큰 영향(100% vs. 69%, $P = 0.013$)을 나타내므로 양초점생식세포종양이 발견될 경우 철저한 전이여부확인이 반드시 필요하며, 전이가 없을 때 두개척추방사선조사를 제외한다면 항암화학요법을 추가하는 것이 좋을 것으로 분석된다[77]. 임상 시험으로서 현재 북미에서는 전이성 질환으로, 유럽에서는 국한성 질환으로 보고 치료한다[48,74].

(5) 기저체 생식세포종양(basal ganglia germ cell tumor)

기저체 생식세포종양은 약 10%에서 발생한다고 알려져 있으며 종양의 경계가 불분명하고 기저체 침범 범위를 정확히 확인하기 어렵기 때문에 보다 확장된 국소(extended local)또는 전뇌방사선치료가 필요하다[78,79]. 영상검사 상 발견이 어려워 진단이 지연되거나, 침범 범위를 잘못 설정하여 국소부위방사선치료만으로 치료를 종료하는 경우가 있어 뇌실막하전파를 막지 못하여 생존율이 낮아지므로, 최소한 뇌실을 포함한 방사선치료가 필요하다[24]. 일부에서는 두개척추방사선조사를 하기도 한다[78]. 이렇듯 기저체 생식세포종양에서는 방사선치료 범위의 확장이 필요하다.

결론

뇌종자종은 현재의 치료 방식으로 충분히 완치를 이룰 수 있으며, 방사선 용량과 범위도 많이 축소하여 왔다. 방사선 및 항암화학요법의 각각의 부작용과 장기 후유증, 항암화학요법과의 병용의 필요성과 그 역할에 대한 많은 의견들이 있지만, 뇌종자종의 치료 방침에 끊임없는 천착으로 각 치료 방식의 가장 적절한 능력과 조합 방식, 그 한계에 대한 결론을 도출하기 위해 다학제간의 소통과 연구가 필요하다. 비종자종성 생식세포종양은 과거와 달리 병리 및 영상학적 발달, 방사선치료와 항암화학요법의 병용, 적절한 수술적 조치 등으로 생존율의 지대한 향상을 보여 왔다. 그러나 생식세포종양은 태생적으로 중추신경계 종양으로서의 특성, 통계적으로 충분치 않은 환자 수, 다양한 임상양상, 임상시험의 난점 등으로 연구자에게는 깔끔한 결론을 도출하는데 걸림돌이 많다. 다양한, 그리고 알려져 있지 않은 생식세포종양의 모습과 이 요약에 다루지 않은 생물학적 특징, 재발성 중추신경계 생식세포종양, 더욱 다양해질 암종의 분자병리학적 분류와 각 치료 방식에 가장 잘 반응할 환자들을 찾는 예측 인자(predictive mark-

er) 등에 대해, 연구자들의 더 많은 관심이 필요하다.

References

1. Kyritsis AP. Management of primary intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 2010;96:143-9.
2. Thakkar JP, Chew L, Villano JL. Primary CNS germ cell tumors: current epidemiology and update on treatment. *Med Oncol* 2013;30:496.
3. Bromberg JE, Baumert BG, de Vos F, et al. Primary intracranial germ-cell tumors in adults: a practical review. *J Neurooncol* 2013;113:175-83.
4. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985;63:155-67.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015;17 Suppl 4:iv1-62.
6. Kuratsu J, Takeshima H, Ushio Y. Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto, Japan. *Int J Clin Oncol* 2001;6:183-91.
7. Nakamura H, Makino K, Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group. Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan—20-year study. *Int J Clin Oncol* 2011;16:314-21.
8. McCarthy BJ, Shibui S, Kayama T, et al. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol* 2012;14:1194-200.
9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 2007;197-204.
10. Finlay J, da Silva NS, Lavey R, et al. The management of patients with primary central nervous system (CNS) germinoma: current controversies requiring resolution. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:313-6.
11. Khatua S, Dhall G, O'Neil S, et al. Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:42-6.
12. 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.
13. 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;15:788-96.
14. Calaminus G, Andreussi L, Garre ML, Kortmann RD, Schober R, Gobel U. Secreting germ cell tumors of the central nervous system (CNS). First results of the cooperative German/Italian pilot study (CNS sGCT). *Klin Padiatr* 1997;209:222-7.
15. Bartels U, Dhall G. Chemotherapy followed by radiation therapy in treating younger patients with newly diagnosed localized central nervous system germ cell tumors. . Children's Oncology Group. (Accessed March 1, 2016, at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01602666>)
16. Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86:446-55.
17. Matsutani M. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors—the Japanese experience. *J Neurooncol* 2001;54:311-6.
18. 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.
19. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008;13:690-9.
20. Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, Fangusaro J, Matsutani M, Nicholson JC. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol* 2015;16:e470-7.
21. Crawford JR, Santi MR, Vezina G, et al. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: presentation and delayed diagnosis. *Neurology* 2007;68:1668-73.
22. Jorsal T, Rorth M. Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations. *Acta Oncol* 2012;51:3-9.
23. Tian C, Shi Q, Xiao G, et al. CSF and serum hCG in patients without gestational and neoplastic hCG-secretion. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:264-8.
24. Phi JH, Cho BK, Kim SK, et al. Germinomas in the basal ganglia: magnetic resonance imaging classification and the prognosis. *J Neurooncol* 2010;99:227-36.
25. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000;5:312-20.
26. Brada M, Rajan B. Spinal seeding in cranial germinoma. *Br J Cancer* 1990;61:339-40.
27. 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.
28. Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M. Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 1994;70:984-9.
29. Maity A, Shu HK, Janss A, et al. Craniospinal radiation in the treatment of biopsy-proven intracranial germinomas: twenty-five years' experience in a single center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1165-70.
30. Huh SJ, Shin KH, Kim IH, Ahn YC, Ha SW, Park CI.

- Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiother Oncol* 1996;38:19-23.
31. Cho J, Choi JU, Kim DS, Suh CO. Low-dose craniospinal irradiation as a definitive treatment for intracranial germinoma. *Radiother Oncol* 2009;91:75-9.
 32. Shibamoto Y, Oda Y, Yamashita J, Takahashi M, Kikuchi H, Abe M. The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1089-94.
 33. Fields JN, Fulling KH, Thomas PR, Marks JE. Suprasellar germinoma: radiation therapy. *Radiology* 1987;164:247-9.
 34. Shikama N, Ogawa K, Tanaka S, et al. Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germinoma: a multiinstitutional, retrospective review of 180 patients. *Cancer* 2005;104:126-34.
 35. Buckner JC, Peethambaram PP, Smithson WA, 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.
 36. 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 Oncol* 2010;12:1318-25.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Yen SH, Chen YW, Huang PI, et al. Optimal treatment for intracranial germinoma: can we lower radiation dose without chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:980-7.
 40. Shirato H, Nishio M, Sawamura Y, et al. Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:511-5.
 41. Haas-Kogan DA, Missett BT, Wara WM, et al. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:511-8.
 42. Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Shirahata M, Hashimoto N. Long term outcomes in patients with intracranial germinomas: a single institution experience of irradiation with or without chemotherapy. *J Neurooncol* 2008;88:161-7.
 43. Joo JH, Park JH, Ra YS, et al. Treatment outcome of radiation therapy for intracranial germinoma: adaptive radiation field in relation to response to chemotherapy. *Anticancer Res* 2014;34:5715-21.
 44. Allen JC, Kim JH, Packer RJ. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1987;67:65-70.
 45. Kretschmar C, Kleinberg L, Greenberg M, Burger P, Holmes E, Wharam M. Pre-radiation chemotherapy with response-based radiation therapy in children with central nervous system germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:285-91.
 46. Bouffet E, Baranzelli MC, Patte C, 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.
 47. Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K, Sawamura Y. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:857-65.
 48. Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol* 2005;6:509-19.
 49. Chen YW, Huang PI, Hu YW, et al. Treatment strategies for initially disseminated intracranial germinomas: experiences at a single institute. *Childs Nerv Syst* 2012;28:557-63.
 50. Shim KW, Park EK, Lee YH, et al. Treatment strategy for intracranial primary pure germinoma. *Childs Nerv Syst* 2013;29:239-48.
 51. Shim KW, Kim TG, Suh CO, et al. Treatment failure in intracranial primary germinomas. *Childs Nerv Syst* 2007;23:1155-61.
 52. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al. Chemotherapy without irradiation—a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 1996;14:2908-15.
 53. 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.
 54. Hoffman HJ, Otsubo H, Hendrick EB, et al. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991;74:545-51.
 55. Deamaley DP, A'Hern RP, Whittaker S, Bloom HJ. Pineal and CNS germ cell tumors: Royal Marsden Hospital experience 1962-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:773-81.
 56. Schild SE, Haddock MG, Scheithauer BW, et al. Nongerminomatous germ cell tumors of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:557-63.
 57. Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O. Combined treatment with chemotherapy and radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Childs Nerv Syst* 1998;14:59-62.
 58. Robertson PL, DaRosso RC, Allen JC. Improved prognosis of intracranial non-germinoma germ cell tumors with multimodality therapy. *J Neurooncol* 1997;32:71-80.
 59. Schild SE, Scheithauer BW, Haddock MG, et al. Histologically confirmed pineal tumors and other germ cell tumors of the brain. *Cancer* 1996;78:2564-71.
 60. Calaminus G, Bamberg M, Jürgens 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 Padiatr* 2004;216:141-9.
61. Goldman S, Bouffet E, Fisher PG, et al. Phase II trial assessing the ability of neoadjuvant chemotherapy with or without second-look surgery to eliminate measurable disease for non-germinomatous germ cell tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015;33:2464-71.
 62. Takahashi S, Yoshida K, Kawase T. Intracranial germ cell tumors: efficacy of neoadjuvant chemo-radiotherapy without surgical biopsy. *Keio J Med* 2011;60:56-64.
 63. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, Abe H. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg* 1997;87:262-6.
 64. Nam DH, Cho BK, Shin HJ, Ahn HS, Kim IH, Wang KC. Treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumor in children: the role of each treatment modality. *Childs Nerv Syst* 1999;15:185-91.
 65. Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H, Tada M, Abe H. Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes. *Eur J Cancer* 1998;34:104-10.
 66. 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.
 67. Czech T, Nicholson J, Frappaz D, et al. Patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumours (NGGCT): benefit from delayed surgery after neoadjuvant chemotherapy. final results of SIOP CNS GCT 96. *Neuro Oncol (International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology)* 2012;14(Suppl 1):i49-55.
 68. Geisler JP, Goulet R, Foster RS, Sutton GP. Growing teratoma syndrome after chemotherapy for germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1994;84:719-21.
 69. Kim CY, Choi JW, Lee JY, et al. Intracranial growing teratoma syndrome: clinical characteristics and treatment strategy. *J Neurooncol* 2011;101:109-15.
 70. Tonkin KS, Rustin GJ, Wignall B, Paradinas F, Bennett M. Successful treatment of patients in whom germ cell tumour masses enlarged on chemotherapy while their serum tumour markers decreased. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1739-43.
 71. Fujimaki T, Matsutani M. HCG-producing germinoma: analysis of Japanese pediatric brain tumor study group results. *Neuro Oncol (International Symposium on Central Nervous System Germ Cell Tumors)* 2005;7:513-33.
 72. Ogino H, Shibamoto Y, Takanaka T, et al. CNS germinoma with elevated serum human chorionic gonadotropin level: clinical characteristics and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:803-8.
 73. Lim do H, Yoo KH, Lee NH, et al. Intensive chemotherapy followed by reduced-dose radiotherapy for biopsy-proven CNS germinoma with elevated beta-human chorionic gonadotropin. *J Neurooncol* 2014;117:279-85.
 74. Al-Mahfoudh R, Zakaria R, Irvine E, Pizer B, Mallucci CL. The management of bifocal intracranial germinoma in children. *Childs Nerv Syst* 2014;30:625-30.
 75. Phi JH, Kim SK, Lee J, et al. The enigma of bifocal germ cell tumors in the suprasellar and pineal regions: synchronous lesions or metastasis? *J Neurosurg Pediatr* 2013;11:107-14.
 76. Lafay-Cousin L, Millar BA, Mabbott D, et al. Limited-field radiation for bifocal germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:486-92.
 77. 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 Biol Phys* 2012;82:1341-51.
 78. Rasalkar DD, Chu WC, Cheng FW, Paunipagar BK, Shing MK, Li CK. Atypical location of germinoma in basal ganglia in adolescents: radiological features and treatment outcomes. *Br J Radiol* 2010;83:261-7.
 79. Sonoda Y, Kumabe T, Sugiyama S, et al. Germ cell tumors in the basal ganglia: problems of early diagnosis and treatment. *J Neurosurg Pediatr* 2008;2:118-24.