

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N14.](#)

Текущий раздел: **Обзоры, лекции**

**Лучевая терапия в комплексном лечении герминативно-клеточных опухолей головного мозга у детей и подростков. Достижения и проблемы.**

Щербенко О.И.

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва. 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР»*

**Полный текст статьи в PDF:** [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/sherbenko\\_v14.pdf](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/sherbenko_v14.pdf)

Адрес документа для ссылки: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/sherbenko\\_v14.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/sherbenko_v14.htm)

Статья опубликована 25 декабря 2014 года.

#### **Информация об авторе:**

Щербенко Олег Ильич – профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, e-mail: [Sherbenko@mail.ru](mailto:Sherbenko@mail.ru)

#### **Резюме**

Целью настоящего обзора является оценка современной роли лучевой терапии в лечении герминативно-клеточных опухолей (ГКО) у детей и возможных путей улучшения результатов терапии. Анализ имеющихся в системе Medline публикаций по проблеме лечения ГКО у детей за последние 25 лет позволил выделить следующие основные положения. Лучевая терапия была и остается ведущим, но, в то же время, дающим наиболее значимые отдаленные последствия, методом лечения ГКО головного мозга. Применение неoadьювантной химиотерапии позволяет снизить дозы лучевой терапии без ущерба для эффекта лечения. Снижение доз облучения здоровых тканей возможно также путем использования современных технических средств и приемов лучевой терапии. Высокая чувствительность «чистых» гермином к химиопрепаратам и лучевой терапии позволяет продолжить поиск, направленный на дальнейшее снижение дозировок обоих агентов. Программы лечения негерминомных опухолей нуждаются в совершенствовании за счет оптимизации объемов и доз облучения с целью повышения показателей безрецидивного течения и выживаемости при дальнейшем уменьшении частоты и выраженности отдаленных последствий лечения.

**Ключевые слова:** дети, герминативно-клеточные опухоли, лучевая терапия, химиотерапия.

**Radiation therapy in the complex treatment of germinative cell tumors of brain in children and adolescents. Achievements and problems. The overview.**

*Scherbenko O. I., Professor, Dr. med. Sciences, e-mail: Sherbenko@mail.ru*

*Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR)  
of Ministry of Health*

**Address:** 117997 Moscow, Profsoyuznaya str., 86, Russian Scientific Center of  
Roentgenoradiology.

### **Summary**

*Objective:* to evaluate the modern role of radiation therapy in the treatment of germ cell tumors (GCT) in children and to identify ways to improve results.

*Material and methods:* the analysis of publications in the Medline system over the past 25 years.

*Main results:* radiation therapy has been and remains the leading method of treatment, but at the same time, it causes the most significant long-term consequences. The use of neoadjuvant chemotherapy has allowed to reduce the dose of radiation therapy without reduction of the effect of treatment. Lower doses of irradiation of healthy tissues are also possible due to the modern techniques of radiation therapy. The "pure" germinomas are highly sensitive to chemotherapy and radiation therapy, so the research should be aimed at further reduction of the dosages of the both agents. Treatment programs of non-germinomatous germ cell tumors needed to be improved by optimization of volumes and doses of radiation in order to improve relapse-free survival and to reduce the frequency and severity of late effects of treatment.

*Key words:* children, germ cell tumors, radiation therapy, chemotherapy

### **Оглавление:**

#### **Введение**

#### **Изложение основного материала**

#### **Выводы**

#### **Список литературы**

### **Введение**

Среди всех злокачественных опухолей головного мозга у детей и подростков герминативно-клеточные опухоли (ГКО) головного мозга имеют наиболее благоприятный прогноз. Комплексное и химиолучевое лечение позволяет излечить значительную часть таких пациентов, однако у части пациентов возникают рецидивы, а у стойко излеченных часто наблюдаются отдаленные последствия противоопухолевой терапии, в основном связанные с проводившейся лучевой терапией. Целью обзора явилась оценка, по данным литературы, изменяющейся роли лучевой терапии в лечении ГКО и определение возможных вариантов улучшения результатов лечения.

## **Изложение основного материала**

ГКО встречаются достаточно редко, составляя 2-3 % от всех новообразований ЦНС (Halperin et al., 2006). Чаще всего они локализуются в пинеальной и гипоталамо-гипофизарной зонах, однако встречаются и более редкие локализации в пределах головного мозга, обозначаемые как эктопические (Tian, et al., 2009). В зависимости от гистологической структуры выделяется две группы этих новообразований. Первая группа представлена «чистыми» герминомами (ГО), состоящими из зародышевых клеток. Вариантом ГО является опухоль из синцитиотрофобластических клеток. Вторая группа обозначается как негерминомные герминативноклеточные опухоли (НГКО). В нее включаются зрелая тератома, незрелая тератома, тератома со злокачественной трансформацией, хориокарцинома, эмбриональный рак, опухоли из желточного мешка и смешанные опухоли (Fujimaki, 2009). Обе группы опухолей имеют одинаковый спектр клинико-рентгенологических проявлений, но различаются по своей чувствительности к современным методам лечения. ГО характеризуется высокой чувствительностью к химиопрепаратам и лучевой терапии, и современные методы консервативного лечения позволяют излечить до 90% и более таких пациентов. Чувствительность НГКО к современным методам противоопухолевой терапии менее предсказуема, и они, как правило, требуют комплексного лечения – операции, лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ), излечивающих 50-80% таких пациентов (Packer et al., 2000).

Клинические проявления ГО и НГКО зависят от их локализации и степени вовлечения в процесс близлежащих структур. Чаще всего они проявляются симптомами внутричерепной гипертензии, вызванной блокадой тока ликвора, гормональными и зрительными нарушениями. Основным методом предварительной диагностики этих опухолей сегодня является магнитно-резонансная томография с контрастным усилением. При этом, учитывая способность ГО и НГКО к метастазированию по ликворному пространству, исследованию подлежит весь объем центральной нервной системы.

Вторым обязательным методом исследования является определение наличия опухолевых маркеров – бета-хорионического гормона (ХГЧ) и альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови и в ликворе. По данным Nishizaki с соавторами (Nishizaki, et al, 2001), повышение уровня ХГЧ и АФП более чем в 10 раз с высокой вероятностью свидетельствует о наличии диссеминированного процесса, требующего более интенсивного лечения. Но в большинстве случаев окончательный диагноз может быть установлен только при помощи гистологического исследования удаленной полностью

или частично опухоли (Jaing et al., 2002). Здесь следует отметить, что ряд авторов считают возможным использовать в качестве диагностического метода т.н. «пробную» лучевую терапию (Cho, et al., 2009; Tian, et al., 2009), так как быстрая регрессия опухоли под влиянием облучения с высокой долей вероятности позволяет говорить о наличии ГО. В комплекс методов обследования таких больных входит также исследование ликвора на наличие клеток опухоли, хотя, по данным (Shibamoto et al., 1994), обнаруживших клетки опухоли в ликворе у 52% больных ГО, прогностической значимости это не имеет. Примерно у 20% больных ГО и НГКО имеется бифокальный процесс (Aizer et al., 2013) – поражение как пинеальной области, так и гипоталамо-гипофизарной. Эти авторы не выявили разницы в результатах лечения 57 больных с монофокальным процессом и 14 с бифокальным, что позволило им не расценивать бифокальность как проявление метастазирования. К аналогичному выводу пришли и авторы других работ (Lafay-Cousin, et al., 2006; Weksberg, et al., 2012), получившие при бифокальной ГО такой же эффект, как и при монофокальной.

Проблема лечения детей больных ГКО привлекает внимание исследователей уже многие десятилетия. Так, несмотря на относительную редкость данной патологии, за последние 25 лет в системе Medline было найдено более 90 публикаций, посвященных различным методам лечения этих заболеваний. В 90-е годы 20 века основным методом лечения ГО была лучевая терапия. По мере накопления данных о нежелательных отдаленных последствиях лучевой терапии и создания новых химиопрепаратов все большее число авторов стали использовать комбинированные и комплексные методы лечения с тенденцией к уменьшению суммарных доз лучевой терапии за счет применения неoadьювантной химиотерапии. Тем не менее, и в последние годы лучевая терапия остается обязательным компонентом в лечении этих новообразований (Hong, et al., 2013).

В проблеме ЛТ ГКО на протяжении этих 25 лет дискуссионными остаются два основных вопроса: вопрос об оптимальном объеме облучения и суммарной дозе. К сожалению, при анализе публикаций, посвященных проблеме лучевой терапии ГКО, обращает на себя внимание, что лишь немногие работы основаны на мономорфном материале, подтвержденном гистологическими исследованиями, что затрудняет дифференцированный анализ эффективности различных вариантов лечения при различных гистологических формах опухолей.

Так, в работах (Aoyama et al., 1998; Bamberg et al., 1999; Shibamoto, et al., 2001; Schoenfeld, et al., 2006) использованы только подтвержденные случаи ГО и показатели 5-летней

выживаемости пациентов у этих авторов колеблются от 91 до 100%. Даже при диссеминированном процессе современная химиолучевая терапия ГО позволяет излечить большинство пациентов (Chen, et al., 2012). Это подтверждает исключительно высокую чувствительность «чистой» герминомы к ЛТ и ХТ и делает целесообразным дальнейший поиск в направлении снижения суммарной дозы облучения при лечении ГО. Результаты лечения НГКО заметно хуже. По данным (Jaing, et al., 2002), если при ГО расчетный показатель 5-летней выживаемости равнялся 92%, то при НГКО – 47%, что можно связать с меньшей радиочувствительностью компонентов негерминомных герминативноклеточных опухолей. В большинстве работ приводятся суммированные данные о результатах лечения как ГО, так и НГКО. В 60-е годы прошлого века стандартным вариантом лучевой терапии ГКО было кранио-спинальное облучение (КСО) с доведением суммарной дозы на первичный очаг до 60 Гр. К началу 90-х годов стало ясно, что можно уменьшить суммарные дозы на первичную опухоль до 40-45 Гр без ущерба для эффекта (Shibamoto, et al., 1988; Shibamoto, et al. 1994). Эффективность такой суммарной дозы на первичную опухоль при использовании только ЛТ была подтверждена в кооперированном исследовании Германской группы MAKEI (Bamberg, 1999). В последние годы тенденция к снижению суммарной дозы облучения первичной опухоли сохраняется. Так, в работе (Yen SH, et al., 2010) снижение очаговой дозы до 30 Гр не отразилось на результатах: все 38 пролеченных больных пережили 5-летний срок. Следующей проблемой в ЛТ ГО и НГКО является выбор оптимального объема облучения. Здесь мнения авторов расходятся также как и в вопросе об оптимальной дозе облучения. В работе (Tseng, et al., 2003) на основании анализа наблюдений за 30 пациентами сделан вывод, что при отсутствии метастазов необходимо облучить весь череп в суммарной дозе (СОД) 30,6 Гр + первичный очаг до СОД 50,4 Гр. Такой же тактики придерживались и авторы другой работы (Vedrine, et al., 2005). Но, по мнению большинства авторов, основанному на собственном опыте и анализе литературных публикаций (Dattoli, et al. 1990; Haas-Kogan, et al. 2003; Rogers, et al., 2005; Chitapanarux, et al., 2006; Lafay-Cousin, et al, 2006; Aoyama, 2009; Chen, et al., 2012), при ЛТ ГКО без метастазов возможно ограничиться облучением желудочковой системы с дополнительным прицельным облучением первичного очага.

С учетом выраженной способности ГКО к распространению по ликворному пространству спинного мозга некоторые авторы считают целесообразным проводить также облучение этой зоны. При этом одни считают использование такого объема облучения оправданным только при наличии подтвержденных отсевов опухоли по оболочкам или обнаружении в

ликворе клеток опухоли (Shibamoto et al., 1988; Bamberg, et al., 1999), другие отмечают улучшение результатов после проведения КСО всем больным (Haddock, et al., 1997; Merchant, et al., 2000; Maity, et al., 2004; Smith, et al., 2004; Nguyen, et al., 2006; Schoenfeld, et al., 2006; Cho, et al., 2009). С другой стороны, имеются работы, свидетельствующие об отсутствии вклада КСО в результаты ЛТ локализованных ГО и НГКО (Jaing, et al., 2002; Shikama, et al., 2005). Суммарные дозы облучения спинно-мозгового пространства, по данным различных авторов, колеблются в пределах от 20 до 36 Гр.

По мере накопления опыта стало ясным, что ряд отдаленных последствий лучевой терапии существенно снижает качество жизни излеченных больных. Кроме того, после локальной лучевой терапии у части больных наблюдались рецидивы вне зоны облучения. Это побудило многих исследователей изучить возможности химиолучевого лечения, при котором предполагалось решить две задачи: уменьшить дозы лучевой терапии и предупредить появление рецидивов опухоли вне зон облучения. В 1987 г. (Allen, et al., 1987) применили неоадьювантную химиотерапию (НеоХТ) у 15 вновь выявленных больных со снижением доз последующей ЛТ на весь объем ЦНС с 36 Гр до 20 Гр и на первичный очаг с 55 до 30 Гр и получили результат аналогичный наблюдавшемуся ранее после облучения в высоких дозах. В работе (Baranzelli, et al., 1997) было показано, что 2 цикла неоадьювантной химиотерапии комбинацией этопозиды, карбоплатина и ифосфамида с последующим облучением первичного очага в дозе 40 Гр дает такой же результат, как и традиционное применение КСО + локальное облучение в больших дозах. В работе (Kretschmar et al., 2007) после 4-х альтернирующих циклов ХТ комбинацией циклофосфамида, этопозиды, ифосфамида и цисплатина у больных без метастазов проводилось локальное облучение в дозе 30,6 Гр, а при наличии метастазов КСО в дозе 30,6 Гр и локально до 50,4 Гр.

На возможность использования менее агрессивной тактики лучевой терапии при сочетании ЛТ и НеоХТ сообщается в ряде других работ (Calaminus, et al., 2004; Douglas, et al., 2006; Kawabata, et al., 2008; Kanamori et al., 2009; Jensen, et al., 2010; Kim, et al., 2012; Raiyawa, et al., 2012; Carlos Chung, et al., 2013) Такие же результаты получены при проведении многоцентровых кооперированных исследований (Bouffet, et al., 1999; Matsutani, et al., 2001; Calaminus, et al., 2013).

При выборе оптимального объема облучения при химиолучевом лечении ГО большинство авторов считают необходимым облучать при локальном процессе всю желудочковую систему с дополнительным прицельным облучением первичной опухоли.

Это связано с высокой частотой рецидивирования опухоли в перивентрикулярных зонах после облучения только зоны опухоли (Alapetite, et al., 2010; Paximadis, et al., 2013). Использование КСО большинство авторов, занимающихся химиолучевой терапией ГКО, рекомендуют только при исходном наличии определяемых отсевов опухоли или неполноценном стадировании процесса.

Некоторые авторы (Shim, et al., 2013), считают, что при локализованной ГО проведение НеоХТ не оправдано – достаточно провести локальную лучевую терапию в минимально необходимой дозе, а НеоХТ применять только при мультифокальном процессе или при наличии метастазов.

Наряду с комплексным химиолучевым лечением ГО и НГКО предпринимаются попытки и одной ХТ. Однако результаты этих исследований свидетельствуют о высоком проценте случаев рецидивирования опухоли (Fang, et al., 1999; Ueba, et al., 1999; Kumabe, et al., 2002; Kellie, et al., 2004;), в связи с чем данный вариант лечения распространения не получил.

У части больных ГО и НГКО в различные сроки после лечения возникают рецидивы опухоли. По данным (Nakamura, et al., 2006) чаще всего рецидив возникает в области желудочков у больных, получавших ЛТ только на область первичной опухоли. В работе (Ogawa, et al., 2008) на 165 больных не имевших признаков распространения за пределы первичной опухоли и получивших ЛТ только на голову, при медиане срока наблюдения 61 месяц, рецидив в пределах спинно-мозгового канала выявлен у 15 (9,1%). Он чаще наблюдался при размере первичной опухоли более 4 см и при мультифокальности поражения головного мозга.

Проблеме лечения рецидивов ГО и НГКО посвящен ряд работ (ссылки в публикации Shibamoto, et al., 1999). У больных с рецидивом ГО после ХТ использовали лучевую терапию в объеме КСО в дозах 40-47 Гр с достижением полной ремиссии у всех пациентов. Но чаще в случаях рецидивов используется химиолучевая терапия, которая позволяет достичь стойкой ремиссии практически у всех больных ГО и у большей части пациентов с НГКО (Merchant, 1999; Ogawa, et al., 2004). Некоторые авторы при рецидивах НГКО, которые менее чувствительны к лучевой и химиотерапии, используют комплексное лечение, включающее интенсивную химиотерапию, локальную лучевую терапию при поддержке трансплантацией стволовых клеток (Malone, et al., 2012). Следует иметь в виду, что при выявлении остаточной опухоли после химиолучевого лечения больных НГКО в части случаев этот остаток представлен зрелой тератомой, совершенно

не чувствительной к консервативной терапии. В таких случаях, при наличии технической возможности, рекомендуется выполнять удаление остатка или биопсию, прежде чем начать повторную химиолучевую терапию (Friedman, et al., 2001).

Ряд работ посвящен анализу нарушений, наблюдающихся у больных ГО и НГКО после лучевого и химиолучевого лечения. Большая часть этих нарушений имела место до лечения и была связана с давлением опухоли на гипофиз и структуры мозга. Среди них наблюдаются эндокринные расстройства в виде гипоталамического ожирения, дефицита гормона роста и тиреотропного гормона, несахарного диабета (Odagiri, et al., 2012).

Часть этих нарушений со временем может нарастать и после лечения (Hardenbergh et al., 1997). Однако описываются и индуцированные лечением заболевания: острый лейкоз, гипопитуитаризм, сосудистые нарушения, нейрокогнитивные нарушения в виде проблем с памятью и скоростью мыслительных процессов, причем эти процессы могут нарастать со временем (Saeki, et al., 2001; Ogawa, et al., 2004; Tseng, et al., 2011; Mabbott, et al., 2011; Jinguji, et al., 2013). Выраженность и частота этих явлений коррелирует с величиной дозы облучения, и использование сниженных доз уменьшает риск развития отдаленных нарушений (Schoenfeld et al., 2006; Strojan, et al., 2006; Khatua et al., 2010; O'Neil S, et al., 2011; Tseng, et al., 2011). Тем не менее, нельзя не согласиться с мнением (Zissiadis, et al., 2001), что необходимы более длительные сроки наблюдения для оценки отдаленных последствий лечения в условиях использования низких доз. Отмечено, что нейрокогнитивные нарушения были более выражены при пинеальной локализации опухоли, в то время как гормональные нарушения – при супраселлярной (Odagiri K, et al., 2012).

Наряду со снижением доз лучевой терапии щажение здоровых тканей мозга в последние годы достигается при помощи использования новых возможностей радиотерапевтической аппаратуры (Purdy, et al., 2008). Так с помощью томотерапии достигается оптимизация распределения дозы при проведении КСО (Hong, et al., 2011). Облучение желудочков мозга при помощи гамма-ножа сокращает время лечения и обеспечивает прецизионную концентрацию дозы в необходимом объеме (Endo, et al., 2005; Chen, et al., 2010; Sakanaka, et al., 2012). С этой же целью применяется интенсивно-модулированная ЛТ (IMRT), при использовании которой удастся сократить отступ от края желудочков с 1,5 см, необходимых при применении конформной ЛТ, до 0,5 см (Roberge, et al., 2005). Появились также сообщения о преимуществах в распределении дозы при использовании для облучения желудочков мозга протонного пучка (MacDonald, et al., 2011) и волновой



модулированной арк-терапии (VMAT) (Qi, et al., 2012; Sakanaka, et al., 2013; Kortmann,2014).

## **Выводы**

Подводя итог обзору, можно сделать некоторые выводы:

1. Лучевая терапия остается необходимым компонентом комплексного лечения ГКО;
2. Для адекватного планирования программы лечения ГКО необходимо иметь гистологическое подтверждение диагноза и полную информацию о распространенности опухоли;
3. Пределы минимально необходимых доз и оптимальные объемы лучевой терапии еще подлежат уточнению с дифференцировкой в зависимости от гистологической формы опухоли;
4. При лучевой терапии детей больных ГКО желательно использовать современные технологии: IMRT или VMAT для облучения желудочковой системы и первичной опухоли, томотерапию для облучения всей краниоспинальной оси.

## **Список литературы:**

1. *Aizer A.A., Sethi R.V., Hedley-Whyte E.T., et al.* Bifocal intracranial tumors of nongerminomatous germ cell etiology: diagnostic and therapeutic implications. // *Neuro Oncol.* 2013. V.15. N7. P.955-960.
2. *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. N12. P.1318-1325.
3. *Allen J.C., Kim J.H., Packer R.J.* Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervous system. // *J Neurosurg.* 1987. V67. N1. P.65-70.
4. *Aoyama H.* Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. // *Prog Neurol Surg.* 2009. N23. P.96-105.
5. *Aoyama H., Shirato H., Kakuto Y., et al.* Pathologically-proven intracranial germinoma treated with radiation therapy. // *Radiother Oncol.* 1998. V.47. N2. P.201-205.
6. *Aoyama H., Shirato H., Ikeda J., et al.* Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. // *J Clin Oncol.* 2002. V.20.N3. P.857-865.

7. Bamberg M., Kortmann R.D., Calaminus G., et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. // J Clin Oncol. 1999. V.17. N8. P.2585-2592.
8. Baranzelli M.C., Patte C., Bouffet E., et al. Nonmetastatic intracranial germinoma: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. // Cancer. 1997. V80. N9. P.1792-1797.
9. Bouffet E., Baranzelli M.C., 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. V.79. N7-8. P.1199-1204.
10. 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 Pediatr. 2004. V.216.N3. P.141-149.
11. 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. V. 157 P. 88-96.
12. Carlos Chung K.H., Oowler B.K., et al. Paediatric germ cell tumours of the central nervous system: Results and experience from a tertiary-referral paediatric institution in Australia. // J Clin Neurosci. 2013. V.20. N4. P. 514-519.
13. Chen Y.W., Huang P.I., Hu Y.W., et al. Treatment strategies for initially disseminated intracranial germinomas: experiences at a single institute. // Childs Nerv Syst. 2012. V.28. N4. P.557-563.
14. Chen M.J., Santos Ada S., Sakuraba R.K., et al. Intensity-modulated and 3D-conformal radiotherapy for whole-ventricular irradiation as compared with conventional whole-brain irradiation in the management of localized central nervous system germ cell tumors. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. V.76. N2. P.608-614.
15. Chen Y.W., Huang P.I., Ho D.M., et al. Change in treatment strategy for intracranial germinoma: long-term follow-up experience at a single institute. // Cancer. 2012. V.118. N10. P.2752-2762.
16. Chitapanarux I., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P., et al. CNS germ cell tumors: pattern of failure and effects of radiation volume. // J Med Assoc Thai. 2006. V.89. N4. P.415-421.
17. Cho J., Choi J.U., Kim D.S., Suh C.O. Low-dose craniospinal irradiation as a definitive treatment for intracranial germinoma. // Radiother Oncol. 2009. V.91. N1. P.75-79.

18. *Dattoli MJ, Newall J.* Radiation therapy for intracranial germinoma: the case for limited volume treatment. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990. V.19.N2. P.429-433.
19. *Douglas J.G., Rockhill J.K., Olson J.M., et al.* Cisplatin-based chemotherapy followed by focal, reduced-dose irradiation for pediatric primary central nervous system germinomas. // *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006. V.28. N1. P.36-39.
20. *Farnng K.T., Chang K.P., Wong T.T., et al.* Pediatric intracranial germinoma treated with chemotherapy alone. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1999. V. 62. N12. P.859-866.
21. *Friedman J.A., Lynch J.J., Buckner J.C., et al.* Management of malignant pineal germ cell tumors with residual mature teratoma. // *Neurosurgery.* 2001. V. 48. N3. P.518-522.
22. *Fujimaki T.* Central nervous system germ cell tumors: classification, clinical features, and treatment with a historical overview. // *J Child Neurol.* 2009. V.24. N11. P. 39-45.
23. *Haas-Kogan D.A., Missett B.T., Wara W.M., et al.* Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003. V.56. N2. P.511-518.
24. *Haddock M.G., Schild S.E., Scheithauer B.W., Schomberg P.J.* Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997. V.38. N5. P.915-923.
25. *Halperin E.C., Constine L.S., Tarbell N.J., Can L.T.* *Pediatric Radiation Oncology.* Raven Press. New York. Third Ed. 2006. 688 p.
26. *Hardenbergh P.H., Golden J., Billet A., et al.* Intracranial germinoma: the case for lower dose radiation therapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997. V.39. N2. P.419-426.
27. *Hong J.Y., Kim G.W., Kim C.U., et al.* Supine linac treatment versus tomotherapy in craniospinal irradiation: planning comparison and dosimetric evaluation. // *Radiat Prot Dosimetry.* 2011. V.146. N1-3. P.364-366.
28. *Hong J., Wang X., Peng Y., et al.* Clinical analysis of 45 patients with intracranial germinoma treated by radiotherapy. // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013. V.38. N3. P.262-267.
29. *Jaing T.H., Wang H.S., Hung I.J., et al.* Intracranial germ cell tumors: a retrospective study of 44 children. // *Pediatr Neurol.* 2002. V.26. N5. P. 369-373.
30. *Jensen A.W., Laack N.N., Buckner J.C., et al.* Long-term follow-up of dose-adapted and reduced-field radiotherapy with or without chemotherapy for central nervous system germinoma. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. V.77. N5. P. 1449-1456.
31. *Jinguji S., Yoshimura J., Nishiyama K., et al.* Factors affecting functional outcomes in long-term survivors of intracranial germinomas: a 20-year experience in a single institution. // *J Neurosurg Pediatr.* 2013. V.11. N4. P.454-463.

32. *Kanamori M., Kumabe T., Saito R., et al.* Optimal treatment strategy for intracranial germ cell tumors: a single institution analysis. // *J Neurosurg Pediatr.* 2009.V4. N6. P.506-514.
33. *Kawabata Y., Takahashi J.A., Arakawa Y , et al.* Long term outcomes in patients with intracranial germinomas: a single institution experience of irradiation with or without chemotherapy. // *J Neurooncol.* 2008. V.88. N2. P.161-167.
34. *Kellie S.J., Boyce H., Dunkel I.J., et al.* Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas: failure of a primary chemotherapy approach. // *Pediatr Blood Cancer.* 2004. V.43. N2. P.126-133.
35. *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. V.55. N1. P.42-46.
36. *Kim J.W., Kim W.C., Cho J.H., 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. V.84. N3. P.625-631.
37. *Kortmann R.D.* Current concepts and future strategies in the management of intracranial germinoma. // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014.V.14. N1. P.105-119.
38. *Kumabe T., Kusaka Y., Jokura H., et al.* Recurrence of intracranial germinoma initially treated with chemotherapy only. // *No Shinkei Geka.* 2002. V.30.N9. P.935-942.
39. *Kumabe T., Jokura H., Tominaga T.* Stereotactic radiosurgery followed by whole ventricular irradiation for primary intracranial germinoma of the pineal region. // *Minim Invasive Neurosurg.* 2005. V.48. N3. P.186-190.
40. *Lafay-Cousin L., Millar B.A., Mabbott D., et al.* Limited-field radiation for bifocal germinoma. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. V.65. N2. P. 486-492.
41. *Mabbott D.J., Monsalves E., Spiegler B.J., et al.* Longitudinal evaluation of neurocognitive function after treatment for central nervous system germ cell tumors in childhood. // *Cancer.* 2011. V.117. N23. P.5402-5411.
42. *MacDonald S.M., Trofimov A., Safai S., et al.* Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: early clinical outcomes. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011. V.79. N1. P.121-129.
43. *Maity A., Shu H.K., 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. V.58. N4. P. 1165-1170.
44. *Malone K., Croke J., Malone C., Malone S.* Successful salvage using combined radiation and ABMT for patients with recurrent CNS NGGCT following failed initial transplant. // *BMJ Case Rep.* 2012 Jul 19;2012.

45. *Matsutani M.*; Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors--the Japanese experience. // *J Neurooncol.* 2001. V.54. N3. P. 311-316.
46. *Merchant T.E., Davis B.J., Sheldon J.M., Leibel S.A.* Radiation therapy for relapsed CNS germinoma after primary chemotherapy. // *J Clin Oncol.* 1998. V.16. N1. P.204-209.
47. *Merchant T.E., Sherwood S.H., Mulhern R.K., et al.* CNS germinoma: disease control and long-term functional outcome for 12 children treated with craniospinal irradiation. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000. V.46.N5. P.1171-1176.
48. *Nakamura H., Takeshima H., Makino K., et al.* Recurrent intracranial germinoma outside the initial radiation field: a single-institution study. // *Acta Oncol.* 2006. V.45. N4. P.476-483.
49. *Nishizaki T., Kajiwara K., Adachi N., et al.* Detection of craniospinal dissemination of intracranial germ cell tumours based on serum and cerebrospinal fluid levels of tumour markers. // *J Clin Neurosci.* 2001. V.8. N1. P.27-30.
50. *Nguyen Q.N., Chang E.L., Allen P.K., et al.* Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure. // *Cancer.* 2006. V.107. N9. P.2228-2236.
51. *Odagiri K., Omura M., Hata M., et al.* Treatment outcomes, growth height, and neuroendocrine functions in patients with intracranial germ cell tumors treated with chemoradiationtherapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. V.84. N3. P.632-638.
52. *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. V. 58. N3. P.705-713.
53. *Ogawa K., Yoshii Y., Shikama N., et al.* Spinal recurrence from intracranial germinoma: risk factors and treatment outcome for spinal recurrence. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008. V.72. N5. P.1347-1354.
54. *O'Neil S., Ji L., Buranahirun C., et al.* Neurocognitive outcomes in pediatric and adolescent patients with central nervous system germinoma treated with a strategy of chemotherapy followed by reduced-dose and volume irradiation. // *Pediatr Blood Cancer.* 2011. V.57.N4. P.669-673.
55. *Packer R.J., Cohen B.H., Cooney K.* Intracranial germ cell tumors. // *Oncologist.* 2000. V.5. N4. P.312-320.
56. *Paximadis P., Hallock A., Bhambhani K., et al.* Patterns of failure in patients with primary intracranial germinoma treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy. // *Pediatr Neurol.* 2012. V.47. N3. P.162-166.

57. Purdy J.A. Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. // *Health Phys.* 2008. V.95. N5. P.666-676.
58. Qi X.S., Stinauer M., Rogers B., et al. Potential for improved intelligence quotient using volumetric modulated arc therapy compared with conventional 3-dimensional conformal radiation for whole-ventricular radiation in children. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. V.84. N5. P.1206-1211.
59. Raiyawa T., Khorprasert C., Lertbutsayanukul C., et al. Management of intracranial germ cell tumors at the King Chulalongkorn Memorial Hospital. // *J Med Assoc Thai.* 2012. V.95. N10. P.1327-1334.
60. Roberge D., Kun L.E., Freeman C.R. Intracranial germinoma: on whole-ventricular irradiation. // *Pediatr Blood Cancer.* 2005. V.44. N4. P.358-362.
61. Rogers S.J., Mosleh-Shirazi M.A., Saran F.H. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? // *Lancet Oncol.* 2005. V. 6. N7. P.509-519.
62. Shibamoto Y., Sasai K., Oya N., Hiraoka M. Intracranial germinoma: radiation therapy with tumor volume-based dose selection. // *Radiology.* 2001. V.218. N2. P.452-456.
63. 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.V.104. N1. P.126-134.
64. Shim K.W., Park E.K., Lee Y.H., et al. Treatment strategy for intracranial primary pure germinoma. // *Childs Nerv Syst.* 2013. V.29. N2. P. 239-248.
65. Saeki N., Murai H , Kubota M., et al. Long-term Karnofsky performance status and neurological outcome in patients with neurohypophyseal germinomas. // *Br J Neurosurg.* 2001. V.15. N5. P.402-408.
66. Sakanaka K., Mizowaki T., Hiraoka M. Dosimetric advantage of intensity-modulated radiotherapy for whole ventricles in the treatment of localized intracranial germinoma. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. V82. N2. P.273-280.
67. Sakanaka K., Mizowaki T., Sato S., Ogura K., Hiraoka M. Volumetric-modulated arc therapy vs conventional fixed-field intensity-modulated radiotherapy in a whole-ventricular irradiation: a planning comparison study. // *Med Dosim.* 2013.V 38. N2. P.204-208.
68. Schoenfeld G.O., Amdur R.J., Schmalfuss I.M., et al. Low-dose prophylactic craniospinal radiotherapy for intracranial germinoma. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. V.65. N2. P.481-485.
69. Shibamoto Y., Abe M., Yamashita J., et al. Treatment results of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988. V.15. N2. P. 285-290.

70. *Shibamoto Y., Oda Y., Yamashita J., et al.* The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994. V.29. N5. P.1089-1094.
71. *Shibamoto Y., Takahashi M., Abe M.* Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: a prospective study. // *Br J Cancer.* 1994. V.70. N5. P.984-989.
72. *Shibamoto Y., Sasai K., Kokubo M., Hiraoka M.* Salvage radiation therapy for intracranial germinoma recurring after primary chemotherapy. // *J Neurooncol.* 1999. V.44. N2. P.181-185.
73. *Shin K.H., Kim I.H., Choe G.* Impacts of elevated level of hCG in serum on clinical course and radiotherapy results in the histology-confirmed intracranial germinomas. // *Acta Oncol.* 2001. V.40. N1.P.98-101.
74. *Smith A.A., Weng E., Handler M., Foreman N.K.* Intracranial germ cell tumors: a single institution experience and review of the literature. // *J Neurooncol.* 2004. V.68. N2. P.153-159.
75. *Strojan P., Zadravec L.Z., Anzic J., et al.* The role of radiotherapy in the treatment of childhood intracranial germinoma: long-term survival and late effects. // *Pediatr Blood Cancer.* 2006. V.47. N1. P.77-82.
76. *Tian C., Pu C., Wu W., Huang X., et al.* Is biopsy needed to guide management for all patients with presumed intracranial ectopic germinomas. // *J Neurooncol.* 2009. V.92. N1. P.37-44.
77. *Tseng C.K., Tsang N.M., Wei K.C., et al.* Radiotherapy to primary CNS germinoma: how large an irradiated volume is justified for tumor control? // *J Neurooncol.* 2003. V.62. N3. P.343-348.
78. *Tseng C.K., Tsang N.M., Jaing T.H., et al.* Outcome of central nervous system germinoma treatment by chemoradiation. // *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011. V.33. N4. P.138-142.
79. *Ueba T., Yamashita K., Fujisawa I. et al.* Long-term follow-up of 5 patients with intracranial germinoma initially treated by chemotherapy alone. // *Acta Neurochir (Wien).* 2007. V.149. N9. P.897-902.
80. *Weksberg D.C., Shibamoto Y., Paulino A.C.* Bifocal intracranial germinoma: a retrospective analysis of treatment outcomes in 20 patients and review of the literature. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012.V.82.N4. P.1341-1351.
81. *Védrine L., Bauduceau O., Fayolle M., et al.* Combined chemotherapy and radiation therapy for intracranial germinomas. The Val-de-Grace hospital experience. // *Cancer Radiother.* 2005. V.9. N5. P.335-340.

82. Yen S.H., Chen Y.W., Huang P.I., et al. Optimal treatment for intracranial germinoma: can we lower radiation dose without chemotherapy? // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. V.77. N4. P.980-987.
83. Zissiadis Y., Dutton S., Kieran M., et al. Stereotactic radiotherapy for pediatric intracranial germ cell tumors. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001. V. 51. N1. P. 108-112.

ISSN 1999-7264

© Вестник РНЦРР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России