

ՀՏԴ 6116.8-006-053.2

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-55

**Կենտրոնական նյարդային համակարգի հերմինոգեն  
ուռուցքների տարածվածությունը, դասակարգումը,  
կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը և բուժումը  
երեխաների շրջանում**

**Ջ. Ա. Հովեյան<sup>1,2,3</sup>, Ռ. Խ. Պապյան<sup>1,2,3</sup>, Լ. Ռ. Սարգսյան<sup>1,2,3</sup>,  
Ա. Գ. Մխիթարյան<sup>3,4</sup>, Է. Ա. Ասատրյան<sup>5</sup>, Ս. Հ. Դանեյան<sup>2</sup>,  
Ս. Գ. Բարդախյան<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն,  
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

<sup>2</sup>ՀՀ ԱՆ պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն,  
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

<sup>3</sup>Մխիթար Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարան,  
0025, Երևան, Կոբյունի փ., 2

<sup>4</sup>«Հիստոլոգիա» պաթոլոգիայի հայ-գերմանական գիտագործնական կենտրոն,  
0014, Երևան, Նիկողայոս Ադունցի փ., 6/1

<sup>5</sup>«Սուրբ Աստվածամայր» բժշկական կենտրոն,  
0039, Երևան, Արտաշեսյան փ., 46ա

*Բանալի բառեր.* ԿՆՀ, հերմինոգեն ուռուցք, ճառագայթային թերապիա, քի-  
միաթերապիա

**Ընդհանուր բնութագիրը և տարածվածությունը**

Երեխաների շրջանում կենտրոնական նյարդային համակարգի նորագոյացությունները տարածվածությամբ առաջինն են սուլիդ ուռուցքների շարքում: Կախված աշխարհագրական տեղակայումից՝ ԿՆՀ-ի առաջնային նորագոյացությունների մինչև 11%-ը կազմում են հերմինոգեն ուռուցքները [25]: Եվրոպայի և Հյուսիսային Ամերիկայի երկրներում հերմինոգեն ուռուցքները կազմում են ԿՆՀ-ի նորագոյացությունների 0,5-3%-ը, մինչդեռ Ճապոնիայում և այլ ասիական երկրներում՝ ԿՆՀ-ի նորագոյացությունների մինչև 11%-ը [7]: Հիվանդության տարածվածության նմանատիպ տարբերությունները փաստում են վերջինիս առաջացման պրոցեսում ոչ միայն շրջակա միջավայրի, այլ նաև գենետիկական գործոնների հնարավոր ներգործության մասին [9]: ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքներով հիվանդացության պիկը

գրանցվում է 10-14 տարեկան երեխաների շրջանում՝ մոտ 2-3 անգամ ավելի հաճախ ախտահարելով արական սեռին [9,13]: Չնայած ԿՆՀ-ի ուռուցքների զգալի մասի, այդ թվում՝ էմբրիոնալ ուռուցքների և գլխոմանների, ժամանակակից դասակարգման հիմքում ընկած են մոլեկուլային գենետիկական առանձնահատկությունները, վերջիններս դեռևս չեն կիրառվում հերմինոգեն ուռուցքների դասակարգման գործընթացում [25]: Ուռուցքի տեղակայումը, տարածվածությունը և հյուսվածաբանական տիպը կարևոր գործոններ են, որոնք ազդում են բուժման արդյունավետության և հիվանդության պրոգնոզի վրա [25]:

### ***Էթիոլոգիան և դասակարգումը***

Էքստրագոնադային, այդ թվում՝ ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքների առաջացման մեխանիզմը վերջնականապես պարզ չէ: Հիվանդության զարգացման առաջարկվող հիպոթեզներից մեկը հիմնված է միզասեռական ուղու երկայնքով պրիմորդիալ սեռական բջիջների միգրացիայի հնարավոր խաթարման վրա: Ենթադրվում է, որ միգրացիայի խանգարումը հետևանք է պրիմորդիալ սեռական բջիջների կամ վերջիններիս միկրոմիջավայրի վնասման [10]: Երկրորդ տեսությունը կարևորում է հակադարձ միգրացիայի հնարավոր դերը [5]: Վերջինիս պնդմամբ ամորֆներում կամ ձվարաններում հասունացած սեռական բջիջները տեղափոխվում են օրգանիզմի այլ հատվածներ: Այս տեսությունը հիմնված է գենետիկական տվյալների վրա, որոնք ցույց են տալիս գոնադային և էքստրագոնադային հերմինոգեն ուռուցքների բջջային ծագման ընդհանրությունը [10]:

Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների 62 դեպք ընդգրկող միջազգային հետազոտությունը, օգտագործելով գենոմի սեկվենավորման տեխնոլոգիաներ, բացահայտել է հիվանդությունների հիմքում ընկած մի քանի մուտացիաներ, որոնք կարող են հետազայում օգտագործվել որպես թերապևտիկ բուժման թիրախներ: Դեպքերի 53%-ում հայտնաբերվել է նվազագույնը մեկ մուտացիա KIT/Ras և/կամ AKT/mTOR ազդանշանային ուղիներում [33]:

Համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) դասակարգման՝ ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքները բաժանվում են երկու մեծ խմբերի՝ հերմինոմաների և ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների [29]: Ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների խմբին են պատկանում էմբրիոնալ կարցինոման, խորիոկարցինոման, դեղնուցապարկի ուռուցքը, հասուն, ոչ հասուն և չարորակ տրանսֆորմացիայով տեղատոմաները, խառը հերմինոգեն ուռուցքները: Երեխաների շրջանում ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների 60-65%-ը կազմում են հերմինոմաները: Ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների մոտա-

վորապես 25%-ն ունեն խառը հյուսվածաբանական կառուցվածք և պարունակում են մեկից ավելի հյուսվածաբանական բաղադրիչներ [13]: Ընդունված է նաև ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների բաժանումը սեկրետոր և ոչ սեկրետոր խմբերի: Սեկրետոր հերմինոգեն ուռուցքներին բնորոշ են ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում ալֆա ֆետոպրոտեինի (ԱՖՊ) 10 մկգ/լ-ը և/կամ բետա խորիոնային գոնադոտրոպինի (ԲԽԳ) 50 ՄՄ/լ-ը գերազանցող ցուցանիշները: Դեպքերի մեծամասնությունում սեկրետոր հերմինոգեն ուռուցքներն ունեն ավելի ագրեսիվ ընթացք և պակաս բարենպաստ կանխատեսում համեմատած ոչ սեկրետոր ուռուցքների հետ [23]: Ճապոնիայում օգտագործվում է դասակարգման ևս մեկ համակարգ, որն ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքները բաժանում է բարենպաստ, միջին և անբարենպաստ պրոգնոզ ունեցող խմբերի: Բարենպաստ պրոգնոզ ունեն «մաքուր» հերմինոմաները և հասուն տերատոմաները, անբարենպաստ է խորիոկարցինոմայի, էմբրիոնալ կարցինոմայի, դեղնուցապարկի ուռուցքի և խառը ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների կանխատեսումը: Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների մնացյալ տեսակներն ունեն միջին պրոգնոզ [21]:

### ***Կլինիկական պատկերը***

Կենտրոնական նյարդային համակարգի հերմինոգեն ուռուցքների կլինիկական մեծապես կախված է նորագոյացության տեղակայումից: Հերմինոգեն ուռուցքները գերազանցապես տեղակայվում են գլխուղեղի միջին գծին հարող կառույցներում՝ էպիֆիզում և վերթամբային շրջանում: Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքները հազվադեպ կարող են տեղակայվել բազալ գանգլիաներում, տեսաթմբերում, ուղեղի կիսագնդերում և ուղեղիկում [18]: Դեպքերի մոտ 10%-ում հայտնաբերվում են միաժամանակ և՛ էպիֆիզար, և՛ վերթամբային տեղակայման ուռուցքներ, որոնք սովորաբար ունեն «մաքուր» հերմինոմաներին բնորոշ հյուսվածաբանական կառուցվածք [15]:

Էպիֆիզային տեղակայման ուռուցքներին հատուկ է օբստրուկտիվ հիդրոցեֆալիայի առաջացումը, որով պայմանավորված հիվանդները դեպքերի 25-50%-ում ներկայանում են բարձր ներգանգային ճնշման նշաններով (գլխացավ, փսխում, տեսանյարդի կանգային պոկիկ, լեթարգիա կամ անքնություն): Այս ուռուցքները կլինիկորեն կարող են արտահայտվել նաև ատաքսիայի, վարքային փոփոխությունների, ուսման առաջադիմության անկման տեսքով: Դեպքերի 50%-ում դիտվում են հայացքի դեպի վեր պարալիզ և կոնվերգենցիայի խաթարում: Էպիֆիզար տեղակայման ուռուցքներին քիչ բնորոշ են էնդոկրինոպաթիաները [26]:

Վերթամբային ուռուցքներն առավել հաճախ արտահայտվում են հիպոթալամոհիպոֆիզար դիսֆունկցիայի տեսքով: Բնորոշ կլինիկական նշաններ են ոչ շաքարային դիաբետը, վաղաժամ կամ ուշացած սեռական հասունացումը, աճի հորմոնի դեֆիցիտը, կենտրոնական ծագման հիպոթիրեոիդիզմը, մակերիկամային անբավարարությունը և այլն: Տեսանյարդերի կամ տեսողական խաչվածքի ճնշման հետևանքով կարող են դիտվել նաև տեսողության սրության անկում և տեսադաշտերի դեֆիցիտ (հաճախ բիտեմպորալ հեմիանոպսիա), [17]:

### ***Ախտորոշումը և պրոգնոստիկ գործոնները***

Միայն ռադիոլոգիական առանձնահատկությունները բավարար չեն հերմինոմաները և ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքները միմյանցից և ԿՆՀ-ի այլ ուռուցքներից տարբերակելու համար: ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքների ախտորոշումը որպես կանոն հիմնվում է բնորոշ կլինիկական նշանների և նեյրովիզուալիզացնող հետազոտությունների, արյան պլազմայում և ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում ուռուցքային մարկերների մակարդակի որոշման, ուռուցքի հյուսվածաբանական և իմունոհիստոքիմիական հետազոտությունների վրա: Չնայած ՀՀ հետազոտությունը բավականին բարձր զգայունությամբ կարող է հայտնաբերել էպիֆիզի և վերթամբային շրջանի գոյացությունները, ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքների ախտորոշման առավել նախընտրելի մեթոդը ՄՌՇ հետազոտությունն է: ՄՌՇ-ի T1 ռեժիմում հերմինոգեն ուռուցքները հիմնականում իզոինտենսիվ են կամ հիպոինտենսիվ, մինչդեռ T2 ռեժիմում ունեն հիպերինտենսիվ կառուցվածք: Դեպքերի մինչև 10-15%-ում հերմինոգեն ուռուցքներն առաջացնում են լեպտոմենինգեալ մետաստազներ, որոնց բացառման նպատակով պարտադիր է ողնուղեղի ՄՌՇ հետազոտությունը: Չնայած ՄՌՇ-ի՝ որպես ախտորոշիչ մեթոդի բարձր զգայունությանը, այն թույլ չի տալիս տարբերակել հերմինոգեն ուռուցքների ենթատիպերը միմյանցից [6,20,24]: Հերմինոգեն ուռուցքների տիպերի տարբերակման համար կարևոր նշանակություն ունի արյան պլազմայում և ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում ուռուցքային մարկերների որոշումը: ԱՖՊ-ի և/կամ ԲԽԳ-ի մակարդակների բարձրացումը հաճախ ուղեկցում է ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքներին և ծայրաստիճան հազվադեպ է հանդիպում «մաքուր» հերմինոմաների ու հասուն տերատոմաների ժամանակ: Ուռուցքային մարկերների մակարդակի բարձրացումը, մասնավորապես պլազմայում ԱՖՊ-ի 1000 մկգ/լ-ը գերազանցող ցուցանիշը, համարվում է վատ պրոգնոստիկ գործոն [2,22]: Նորագոյացության տեղակայմամբ պայմանավորված բիոպսիայի անհնարինության դեպքում ռադիոլոգիական բնորոշ պատկերը և ուռուցքային մարկերների մակարդակի

բարձրացումը բավարար են ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների ախտորոշման համար [2,22,23]: Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների ախտորոշման և փուլավորման պրոցեսում կարևոր նշանակություն ունի ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի քննությունը: Վերջինս կարող է հայտնաբերել ուռուցքային բջիջներ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում, անգամ գլխուղեղի և ողնուղեղի ՄՌՇ հետազոտությամբ լեպտոմենինգեալ մետաստազների նշանների բացակայության դեպքում: Հիվանդության վերջնական ախտորոշման համար անհրաժեշտ է ուռուցքի բիոպսիա՝ հետագա հյուսվածաբանական և իմունոհիստոքիմիական քննություններով: Ախտորոշման պահին ուռուցքի ամբողջական հեռացում ցուցված է միայն հյուսվածաբանորեն հաստատված հասուն տերատոմաների դեպքում, եթե ուռուցքային մարկերները գտնվում են նորմալի սահմաններում [30]: Բիոպտատի փոքր ծավալի և ուռուցքի հնարավոր հետերոգեն կառուցվածքի պատճառով հյուսվածաբանական և ԻՀՔ հետազոտությունները կարող են բաց թողնել որոշ ուռուցքային կոմպոնենտներ: Ճշգրիտ ախտորոշման և բուժման համապատասխան ծավալի ընտրության համար շատ կարևոր է հյուսվածաբանական և ԻՀՔ քննությունների արդյունքների համադրումը մնացյալ հետազոտությունների տվյալների հետ [32]:

### ***Բուժումը***

Ինտրակրանիալ հերմինոգեն ուռուցքների բուժումը պահանջում է մուլտիդիսցիպլինար մոտեցում, որը ենթադրում է մանկական ուռուցքաբանի, վիրաբույժի և ճառագայթային թերապևտի սերտ համագործակցություն: Ճառագայթային թերապիայի, քիմիաթերապիայի և վիրահատական մոտեցումների գրագետ կիրառման դեպքում հնարավոր է հասնել բուժման բարձր արդյունավետության:

Ինտրակրանիալ հերմինոմաները բարձր զգայունություն ունեն ճառագայթային թերապիայի նկատմամբ: Որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ միայն ՃԹ-ն ի վիճակի է ապահովելու 90%-ը գերազանցող առանց պրոգրեսիայի ապրելիություն լոկալիզացված «մաքուր» հերմինոմաների դեպքում [1,14]: Պատմականորեն, լոկալիզացված հերմինոմաների բուժումն իրականացվել է 36 Գր կրանիոսպինալ ճառագայթմամբ՝ ուռուցքի մահճում դոզան հասցնելով 50-54 Գր-ի: Ժամանակակից հետազոտություններն ապացուցում են, որ կրանիոսպինալ ճառագայթման փոխարինումը գլխուղեղի տոտալ կամ ներփորոքային ճառագայթմամբ չի հանգեցնում ապրելիության ցուցանիշների նշանակալի փոփոխության, բայց զգալիորեն իջեցնում է ողնուղեղի ճառագայթմամբ պայմանավորված կողմնակի ազդեցությունների ռիսկը: Ճառագայթային թերապիայի հիմնական կողմնակի

ազդեցությունները, անգամ ներփորոքային ճառագայթմամբ սահմանափակվելու դեպքում, հեռակա ներթուրոգնիտիվ և էնդոկրին բարդություններն են: Հերմինոմաներն օժտված են նաև քիմիաթերապիայի նկատմամբ բարձր զգայունությամբ, որը հնարավորություն է տալիս բուժման սխեմայում վերջինիս ավելացման միջոցով կրճատելու ճառագայթման դոզան [28,31]: Լոկալիզացված հերմինոմաների ճառագայթային թերապիայի ժամանակակից ստանդարտը համարվում է ներփորոքային ճառագայթումը 21-24 Գր դոզայով՝ ուռուցքի մահճում ընդհանուր դոզան հասցնելով 40-45 Գր-ի [12]:

Երեխաների շրջանում ինտրակրանիալ հերմինոմաների բուժման սխեմայում վերջին տարիներին արդյունավետորեն ներդրվել է պլատինային հիմքով քիմիաթերապիան: Չնայած լոկալիզացված հերմինոմաները գրեթե միշտ լավ են պատասխանում քիմիաթերապևտիկ բուժմանը, տեղային բուժման մեթոդների բացակայության դեպքում ստացված արդյունքները երկարատև չեն, և հիվանդության կրկնության դեպքեր հաճախ են արձանագրվում [16]: Բազմաթիվ հետազոտություններ ապացուցում են նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայով և ցածր դեղաքանակի ճառագայթային թերապիայով զուգակցված բուժման բարձր էֆեկտիվությունը «մաքուր» հերմինոմաների դեպքում: Կորեացի գիտնականների կողմից կատարված պրոսպեկտիվ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ նեոադյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառումը հնարավորություն է տալիս ներփորոքային ճառագայթման դոզան կրճատելու մինչև 18 Գր, իսկ ուռուցքի մահճի լրացուցիչ ճառագայթման դոզան՝ մինչև 12 Գր [19]: Տարածուն հերմինոմաների բուժումը ենթադրում է կրանիոսպինալ ճառագայթում: Մանկական ուռուցքաբանական խմբի հետազոտությունն այս հիվանդների շրջանում ցույց է տվել 98% առանց պրոգրեսիայի ապրելիություն քիմիաթերապիայի, 24 Գր դոզայով ուղեղ-ողնուղեղային ճառագայթման և ուռուցքի մահճի 16 Գր դոզայով լրացուցիչ ճառագայթման զուգակցման դեպքում [3]: Կրկնվող «մաքուր» հերմինոմաները որպես կանոն պահպանում են զգայունությունը սկզբնական քիմիաթերապևտիկ սխեմաների նկատմամբ: Հաճախ որպես բուժական մոտեցում ընտրվում է փրկողական ճառագայթային թերապիան, որն ապահովում է մինչև 80% առանց պրոգրեսիայի ապրելիություն [4]:

Բազմաթիվ հյուսվածաբանական տարբերակներ ընդգրկող ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքները հանդիպում են առավել հազվադեպ և ունեն համեմատաբար վատ կանխատեսում: Այս ուռուցքների բուժման ոսկե ստանդարտը մուլտիագենտ նեոադյուվանտ քիմիաթերապիան է՝ զուգակցված կրանիոսպինալ և ուռուցքի մահճի լրացուցիչ ճառագայթման հետ: Միայն ՃԹ-ն պակաս արդյունավետ է ոչ հերմինո-

մատոզ ուռուցքների դեպքում, քանի որ ապահովում է ընդհանուր ապրելիության միայն 20-40% ցուցանիշ [8]: Ճառագայթային թերապիայի և քիմիաթերապիայի զուգակցումը նպաստում է ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշի բարձրացմանը մինչև 60-70% [11]: Քիմիաթերապիայի կիրառվող սխեմաները գերազանցապես պլատինային հիմքով են՝ երբեմն իֆոսֆամիդի կամ ցիկլոֆոսֆամիդի ավելացմամբ [27]: Հիմնականում իրականացվում է քիմիաթերապիայի 4-6 կուրս, որին հաջորդում է համապատասխանաբար 36 Գր ու 18 Գր դոզաներով կրանիոսպինալ և ուռուցքի մահճի լրացուցիչ ճառագայթումը [11]: Մանկական ուռուցքաբանության միջազգային խմբի հետազոտությունը ցույց է տվել, որ մնացորդային ուռուցքի բացակայության դեպքում առանց պրոգրեսիայի 5-ամյա ապրելիության ցուցանիշը կազմում է 85%, մինչդեռ մնացորդային ուռուցքի առկայությունը կրճատում է այդ ցուցանիշը մինչև 48%-ի [2], ուստի քիմիաթերապիայից հետո մնացորդային զանգվածի առկայության դեպքում խորհուրդ է տրվում կատարել երկրորդ վիրահատություն [32]: Ոչ հերմինոմատոզ ուռուցքների բուժման սխեմայում ճառագայթային թերապիայի դոզայի և ծավալի ռեդուկցման հարցը դեռևս հետազոտությունների փուլում է:

ԿՆՀ-ի հերմինոգեն ուռուցքները հիվանդությունների հետերոգեն խումբ են, որոնք, կախված աշխարհագրական տեղակայումից, ունեն տարբեր տարածվածություն: Հիվանդությունների բուժման մոտեցումները և կանխատեսումը կախված են ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակից, տարածվածությունից և պլազմայում ու ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում ուռուցքային մարկերների մակարդակից: Ներկայումս բուժման առավել արդյունավետ և պակաս տոքսիկ մոտեցում է համարվում զուգակցված քիմիաճառագայթային բուժումը, որը, կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական առանձնահատկություններից, կարող է ապահովել անգամ 90%-ը գերազանցող ապրելիության ցուցանիշներ:

*Ընդունված է 15.12.21*

### **Эпидемиология, классификация, клиника, диагностика и лечение герминогенных опухолей центральной нервной системы у детей**

**Дж. А. Овеян, Р. Х. Папян, Л. Р. Саргсян,  
А. Г. Мхитарян, Э. А. Асатрян, С. О. Данелян, С. Г. Бардахчян**

Герминогенные опухоли центральной нервной системы – гетерогенная группа заболеваний, которые, в зависимости от географического положения, имеют разное распространение. Клиническая картина и прогноз

заболеваний зависят от гистологического типа опухоли, наличия или отсутствия дистальных метастазов и уровня онкомаркеров в плазме и спинномозговой жидкости. Сегодня наиболее эффективным и менее токсичным подходом к лечению считается комбинированная химиолучевая терапия, которая, в зависимости от гистологических особенностей опухоли, может обеспечить более 90% выживаемости.

### **Epidemiology, Classification, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of Pediatric CNS Germ Cell Tumors**

**J. A. Hoveyan, R. Kh. Papayan, L. R. Sargsyan,  
A. G. Mkhitharyan, E. A. Asatryan, S. H. Danelyan, S. G. Bardakhchyan**

Primary CNS germ cell tumors are a heterogeneous group of neoplasms. The incidence of these tumors depends on the geographical location. The risk of CNS GCT is two to threefold higher in Asian / Pacific Islanders compared to Americans. Factors affecting the treatment and prognosis of diseases are the histological characteristics of the tumor, the presence or absence of distal metastases and the level of tumor markers in plasma and CSF. Currently, the most effective treatment option is neoadjuvant chemotherapy followed by a reduced dose and volume of radiation therapy. Depending on the histological characteristics of the tumor, treatment can provide a survival rate of up to 90%.

### **Գրականություն**

1. *Byun HK., Yoon HI., Cho J. et al.* Optimization of Intracranial Germinoma Treatment: Radiotherapy Alone with Reduced Volume and Dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108:657.
2. *Calaminus G., Frappaz D., Kortmann RD. et al.* Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncol.*, 2017, 19:1661.
3. *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.
4. *Callec L., Lardy-Cleaud A., Guerrini-Rousseau L. et al.* Relapsing intracranial germ cell tumours warrant retreatment. *Eur J Cancer*, 2020, 136:186.
5. *Chaganti RS., Houldsworth J.* Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res.*, 2000, 60:1475.
6. *Douglas-Akinwande AC., Ying J., Momin Z. et al.* Diffusion-weighted imaging characteristics of primary central nervous system germinoma with histopathologic correlation: a retrospective study. *Acad Radiol.*, 2009, 16:1356.
7. *Echevarria ME., Fangusaro J., Goldman S.* Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist*, 2008, 13:690.



8. Fuller BG., Kapp DS., Cox R. Radiation therapy of pineal region tumors: 25 new cases and a review of 208 previously reported cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1994, 28:229.
9. Gittleman H., Cioffi G., Vecchione-Koval T. *et al.* Descriptive epidemiology of germ cell tumors of the central nervous system diagnosed in the United States from 2006 to 2015. *J Neurooncol*, 2019, 143:251.
10. Glenn OA., Barkovich AJ. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive review of proposed embryologic derivation. *Pediatr Neurosurg.*, 1996, 24:242.
11. 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 Nongerminomatous Germ Cell Tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.*, 2015, 33:2464.
12. 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.
13. Hoffman HJ., Otsubo H., Hendrick EB. *et al.* Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg.*, 1991, 74:545.
14. Jensen AW., Laack NN., Buckner JC. *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, 77:1449.
15. Kanamori M., Takami H., Yamaguchi S. *et al.* So-called bifocal tumors with diabetes insipidus and negative tumor markers: are they all germinoma? *Neuro Oncol.*, 2021, 23:295.
16. Kellie SJ., Boyce H., Dunkel LJ. *et al.* Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas: failure of a primary chemotherapy approach. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 43:126.
17. Kilday JP., Laughlin S., Urbach S. *et al.* Diabetes insipidus in pediatric germinomas of the suprasellar region: characteristic features and significance of the pituitary bright spot. *J Neurooncol.*, 2015, 121 (1): 167-75.
18. Kim DI., Yoon PH., Ryu YH. *et al.* MRI of germinomas arising from the basal ganglia and thalamus. *Neuroradiology*, 1998, 40:507.
19. Lee JW., Lim DH., Sung KW. *et al.* Induction Chemotherapy Reduces Radiation Therapy Dose and Volume in the Treatment of Intracranial Germinoma: Results of the SMC-G13 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2020, 108:649.
20. Liang L., Korogi Y., Sugahara T. *et al.* MRI of intracranial germ-cell tumours. *Neuroradiology*, 2002, 44:382.
21. Matsutani M., Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors--the Japanese experience. *J Neurooncol.*, 2001, 54:311.
22. Matsutani M. Treatment of intracranial germ cell tumors: the second phase II study of Japanese GCT Study Group. *J Neurooncol.*, 2008, 10:420.
23. 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.
24. Ogiwara H., Tsutsumi Y., Matsuoka K., *et al.* Apparent diffusion coefficient of intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol.*, 2015, 121:565.
25. Ostrom QT., Gittleman H., Liao P. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol.*, 2017, 19 (suppl\_5): v1-v88.
26. Packer RJ., Cohen BH., Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist*, 2000, 5:312.
27. Robertson PL., Jakacki R., Hukin J. *et al.* Multimodality therapy for CNS mixed malignant germ cell tumors (MMGCT): results of a phase II multi-institutional study. *J Neurooncol.*, 2014, 118:93.
28. Rogers SJ., Mosleh-Shirazi MA., Saran FH. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol.*, 2005, 6:509.

29. *Rosenblum MK., Nakazato Y., Matsutani M.* CNS germ cell tumors. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 3rd ed, Louis D., Ohgaki H., Wiestler O., Cavenee WK. (Eds), WHO Publication Center, Albany, NY, 2007, p.197.
30. *Sawamura Y., de Tribolet N., Ishii N., Abe H.* Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg.*, 1997, 87:262.
31. *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.
32. *Souweidane MM., Krieger MD., Weiner HL., Finlay JL.* 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.
33. *Wang L., Yamaguchi S., Burstein MD. et al.* Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumours. *Nature*, 2014, 511:241.