

## 소아 두개 내 생식 세포종에서 위험군에 따른 화학요법의 치료 반응 및 독성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과, 방사선종양학교실\*, 신경외과학교실†

유동길 · 이수현 · 유건희 · 성기웅 · 임도훈\* · 신형진† · 구홍희

### Responses and Toxicities of Risk-adapted Chemotherapy in Pediatric Intracranial Germ Cell Tumors

Dong Kil You, M.D., Soo Hyun Lee, M.D., Keon Hee Yoo, M.D., Ki Woong Sung, M.D.  
Do Hoon Lim, M.D.\*, Hyung Jin Shin, M.D.† and Hong Hoe Koo, M.D.

Department of Pediatrics, Radiation Oncology\*, Neurosurgery†, Samsung Seoul Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** The purpose of this study was to evaluate the responses and toxicities of risk-adapted chemotherapy in pediatric intracranial germ cell tumors(IC-GCT).

**Methods :** Fourteen patients who were diagnosed as IC-GCT from October 2002 to December 2003 received chemotherapy as an initial treatment modality. The low risk(LR) group was defined as follows: Pure germinoma and normal AFP level. Beta-hCG level 50 mIU/mL or less. The others belonged to the high risk(HR) group. Chemotherapy was composed of cisplatin, cyclophosphamide, etoposide and vincristine. Double doses of cisplatin and cyclophosphamide was used in HR patients.

**Results :** Pathologic confirmation was done in all but one. Median age at diagnosis was 11.6 yr (1.2-18.7 yr), and nine patients belonged to the HR group. Tumor markers were normalized after chemotherapy in all patients whose tumor markers had been elevated. Four LR patients(80 percent) and seven HR patients(77.8 percent) showed complete response(CR) at the end of chemotherapy. An additional two of the three patients with partial response(PR) achieved CR after radiation therapy(RT), and the remaining one relapsed before RT. Four LR and all HR patients experienced infectious episodes that required hospitalization. Four of the nine HR patients(44.4 percent) suffered from tinnitus, three of whom developed sensorineural hearing loss. All but one are surviving, event-free, with a median follow-up of 13.9 mo(8.1-22.3 mo).

**Conclusion :** Risk-adapted cisplatin-based chemotherapy was effective even in HR patients, but regimen modification seems to be necessary to avoid an unacceptably high toxicity rate. (Korean J Pediatr 2005;48:186-190)

**Key Words :** Intracranial germ cell tumor, Chemotherapy, Responses, Toxicities

### 서론

두개 내 생식 세포종(intracranial germ cell tumors)은 병리학적 소견에 따라 배아 세포종(germinoma)과 비배아 세포종성 생식 세포종(nongerminomatous germ cell tumor)으로 크게 분류되며, 후자의 경우 특징적으로 alpha-fetoprotein(AFP)이나

beta-hCG와 같은 종양 호르몬을 흔히 분비하고 이 경우 예후가 더 불량한 것으로 알려져 있어 고위험군으로 분류된다<sup>1-4</sup>. 비교적 화학요법 및 방사선 치료에 대한 반응이 우수하여 종양에 대한 수술적 제거 없이도 완치의 빈도가 높다는 점은 다른 악성 뇌종양과 구별되는 특성이다<sup>5</sup>. 본 종양에서는 1980년대에 들어서서 화학요법의 긍정적인 역할이 대두되기 전까지는 주로 방사선 조사만을 이용하여 근치가 시도되어왔다<sup>6</sup>. 초창기 보고에서 배아 세포종의 경우 화학요법을 배제한 방사선 치료만으로 좋은 치료 성적을 보였으나 비배아 세포종성 생식 세포종에서는 예후가 매우 불량하였다<sup>7</sup>. 방사선 조사와 함께 복합화학요법을 병행하는 치료법이 시도되어 치료 성적이 과거에 비해 향상되었으나

접수 : 2004년 9월 14일, 승인 : 2004년 10월 9일  
책임저자 : 구홍희, 성균관대 삼성서울병원 소아과  
Correspondence : Hong Hoe Koo, M.D.  
Tel : 02)3410-3524 Fax : 02)3410-0043  
E-mail : hhkoo@smc.samsung.co.kr

여전히 고위험군의 예후는 상대적으로 현저히 불량하다<sup>8)</sup>. 아직도 두개 내 생식 세포종에 대한 최적의 치료 방법에 대한 의견의 일치가 부재한 현실에서, 저자들은 위험군에 따라 화학요법의 강도를 차별화하여 허용할 수 있는 수준의 부작용 하에서 좋은 치료 반응을 얻을 수 있는지 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2002년 10월부터 2003년 12월까지 삼성서울병원 소아과에서 두개 내 생식 세포종으로 진단된 15례의 환자 중 방사선 치료를 먼저 시행하였던 1례를 제외한 14례를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 진단 시 중앙연령은 11.6세(1.2-18.6세)이었고 남아 10례, 여아 4례였다(Table 1).

**2. 방법**

배아 세포종이면서 혈액 및 뇌척수액의 AFP가 정상이고 beta-hCG가 50 mIU/mL 이하이면 저위험군, 그 외의 경우와 다발성 종양이 있는 경우 고위험군으로 분류하였다. 13례는 생검을 통해 진단하였고, 1례는 영상 소견과 함께 종양 호르몬의 상승을 통하여 진단하였다. 화학요법은 저위험군의 경우(cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/day on days 0-4, 42-46; VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>/day on days 0-4, 42-46; cyclophosphamide 1 g/m<sup>2</sup>/day on days 21-22, 63-64; vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup>/day on days 21, 28, 35, 63, 70, 77)에 비해 고위험군에서는 cisplatin과 cyclophosphamide의 용량을 두 배로 사용하였다. 진단 시 종양 호르몬이 상승되었던 환자는 매 화학요법 시 추적 검사하였고, 화학요법 종결 후 MRI로 종양의 반응을 평가한 후 방사선 치료를

시행하였다. MRI 소견 상 종양의 흔적이 없는 경우 방사선학적 완전반응, 50% 이상 종양의 크기가 감소하였으나 흔적이 남아 있는 경우 방사선학적 부분반응으로 정의하였다. 방사선학적으로 1 cm 미만으로 감소된 부분반응 상태에서 종양 호르몬이 정상화 되고 추적 검사 상 변화가 없어 섬유화나 석회화된 종양임을 시사하는 경우 임상적 완전반응으로 간주하였다. 미국의 National Cancer Institute의 독성기준<sup>9)</sup>에 의거하여 독성의 등급을 평가하였다.

**3. 통계 분석**

PC-SAS version 8.1 system을 이용하여 Kaplan-Meier 추경 생존율을 산출하였다. Log rank test로 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

**결 과**

**1. 진단 시 특징(Table 1)**

원발 부위로는 송과체의 단일 병변 혹은 송과체를 포함하여 다른 부위에 다발성으로 발생한 경우가 전체의 50%를 차지하였다. 진단 시 증상으로는 시각과 관련된 증상이 64.3%로 가장 흔하였고, 그 외에 두통, 구토, 요붕증 등이 각각 50% 이상에서 동반되었다. 수술적 생검으로 진단하였던 13례 중 배아 세포종이 8례로 가장 많았으나 이 중 2례는 종양 호르몬의 상승이 동반되어, 1례는 다발성 병변으로 인하여 각각 고위험군으로 분류되었다. 최종적으로 저위험군이 5례였고 고위험군이 9례였다.

**2. 화학요법에 대한 반응(Table 2)**

진단 시 종양 호르몬의 상승을 보였던 8례 모두 화학요법 후

**Table 1.** Patient Characteristics

Pt No	Age (year)	Sex	Tumor locations	Head-ache	Vomiting	Visual symptom	Mental status	DI	Surgery	Pathology	AFP elevation	beta-hCG >50 mU/mL	Risk group
1	15.7	M	P	+	-	diplopia	normal	-	biopsy	mGCT	+	+	high
2	7.4	F	BG	-	-	-	normal	-	biopsy	germinoma	-	-	low
3	9.8	M	P	+	+	-	normal	-	biopsy	germinoma	+	+	high
4	12.3	M	P+4V	+	+	-	normal	+	biopsy	germinoma	-	+	high
5	11.4	F	H	+	-	HAN	normal	+	STR	germinoma	-	-	low
6	1.2	F	Orbit	-	+	b/l VL	normal	-	biopsy	YST	+	-	high
7	9.2	M	P	+	+	diplopia	normal	-	biopsy	germinoma	-	-	low
8	18.5	M	P+Pit	-	-	-	normal	+	-	NA	-	+	high
9	18.7	M	S+H+Pit	-	-	-	normal	+	biopsy	germinoma	-	-	high
10	7.6	M	P+LV	+	+	diplopia	normal	+	STR	mGCT	+	+	high
11	11.9	M	P+Pit	+	+	diplopia	normal	-	biopsy	germinoma	-	-	low
12	11.8	F	S	-	-	u/l VL	normal	+	PR	germinoma	-	-	low
13	15.7	M	3V	-	-	diplopia	drowsy	-	biopsy	mGCT	+	-	high
14	10.3	M	P	+	+	diplopia	drowsy	+	biopsy	mGCT	+	+	high

Abbreviations: P, pineal gland; BG, basal ganglia; 4V, fourth ventricle; H, hypothalamus; Pit, pituitary gland; S, sellar or suprasellar; LV, lateral ventricle; 3V, third ventricle; HAN, hemianopsia; b/l, bilateral; VL, visual loss; u/l, unilateral; DI, diabetes insipidus; STR, subtotal resection; PR, partial resection; mGCT, mixed germ cell tumor; YST, yolk sac tumor; NA, not available

**Table 2.** Responses to Chemotherapy

	Low risk group		High risk group	
	CR	PR	CR	PR
Radiologic response	2/5(40%)	3/5(60%)	4/9(44.4%)	5/9(55.6%)
Clinical response	4/5(80%)	1/5(20%)	7/9(77.8%)	2/9(22.2%)

Abbreviations : CR, complete response; PR, partial response

**Table 3.** Responses to Radiation Therapy in Those Who Showed Radiologic Partial Response after Completion of Chemotherapy

	Low risk group		High risk group	
	No change	Further decrease	No change	Further decrease
Radiologic response	2/3(66.7%)	1/3(33.3%)	3/4(75%)	1/4(25%)

정상화 되었다. 방사선학적으로 저위험군과 고위험군 전 예에서 부분반응 혹은 완전반응을 보였으며, 임상적으로는 저위험군과 고위험군에서 각각 80%와 77.8%의 완전반응을 보였다.

**3. 방사선 치료의 반응(Table 3)**

고위험군 1례에서 화학요법 후 부분반응 상태이나 잔여 종양의 크기가 커서(직경 2.4 cm) 방사선 치료 전 2차 수술을 시행하여 원발 종양을 완전 절제하였으나, 수술 후 신경학적 후유증이 발생하여 방사선 치료가 지연되는 동안 척수에 다발성 병변으로 재발하였다. 나머지 13례는 예정대로 두개 혹은 두개척수 방사선 조사를 시행 받았다. 방사선 조사량은 저위험군 5례 중 전 예에서 두개에 정중 3,930 cGy, 3례에서 척수에 1,950 cGy를 조사하였다. 고위험군 8례 중 전 예에서 두개에 정중 5,200 cGy, 7례에서 척수에 정중 3,600 cGy를 조사하였다. 화학요법 후 방사선 치료를 받은 13례는 방사선 치료 종결 1개월 후 MRI로 종양 부위의 상태를 평가하였다. 방사선 치료 전 부분반응을 보였던 7례 중 고위험군과 저위험군 각각 1례에서 방사선 치료 후 잔여 종양의 크기가 더욱 감소하였고 나머지 5례에서는 화학요법 후 1 cm 미만이었던 종양 부위의 병변이 방사선 치료 후에도 변화가 없었다.

**4. 화학요법의 부작용(Table 4)**

4도의 중증 호중구 감소증이 전 예에서 발생하였으며, 4도의 혈소판 감소증은 고위험군 중 33.3%에서 발생하였다. 저위험군의 80%와 고위험군 100%가 호중구 감소증에 동반된 감염성 질환으로 2-4회의 입원치료를 필요로 하였다. 저위험군에서는 이독성이 없었으나 고위험군의 44.4%에서 이명 혹은 청력 감퇴의 증상이 발생하였으며 이 중 3례에서 감각신경성 난청이 확인되었다. 이독성을 보인 4례 중 3례는 진단 시 요붕증이 동반되었던 환자들이었다.

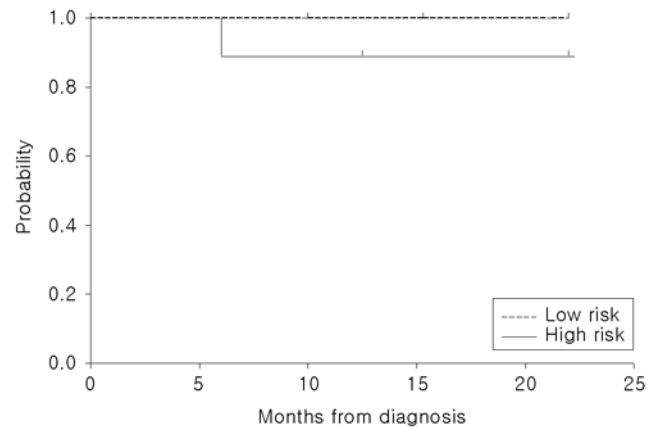
**5. 치료 성적**

고위험군 중 1례를 제외한 나머지 13례가 정중 추적 기간

**Table 4.** Toxicities of Chemotherapy

	Low risk group	High risk group
Grade 4 neutropenia	5/5(100%)	9/9(100.0%)
Grade 4 thrombocytopenia	0/5( 0%)	3/9( 33.3%)
Admission for infection	4/5( 80%)	9/9(100.0%)
Ototoxicity	0/5( 0%)	4/9( 44.4%)*

\*Three of the 4 patients ultimately have developed sensorineural hearing loss.



**Fig. 1.** Kaplan-Meier estimate of event-free survival showing 100% and 88.9% for the low risk group(n=5) and the high risk group(n=10), respectively. The survival difference was not statistically significant(P=0.46).

13.9개월(8.1-22.3개월)간 무사건 생존 중이다. Kaplan-Meier 추정 무사건 생존율은 저위험군 100%, 고위험군 88.9%였으며 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(P=0.46, Fig. 1).

**고 찰**

두개 내 생식 세포종은 서양에서는 20세 미만 연령에 발생하는 악성 뇌종양의 5% 미만을 차지하며 일본에서는 이보다 빈도

가 높아 약 12%에 이르는 것으로 알려져 있으나<sup>10)</sup> 국내의 경우 아직 정확한 통계 자료는 없다. 일반적으로 예후가 매우 좋은 배아 세포종과 비교적 예후가 불량한 비배아 세포종성 생식 세포종으로 분류되는데, 후자의 경우 배아 암종(embryonal carcinoma), 난황낭 종양(yolk sac tumor), 융모막 암종(choriocarcinoma), 기형종(teratoma), 그리고 혼합 생식 세포종(mixed germ cell tumor) 등으로 이루어져 있다<sup>11)</sup>. 순수 배아 세포종은 종양 호르몬을 분비하지 않으며 난황낭 종양은 AFP를, 융모막 암종은 beta-hCG를 특징적으로 다량 분비한다. 종양의 생검으로 얻어진 조직에서 순수 배아 세포종으로 진단되더라도 종양 호르몬의 상승이 동반되어 있다면 다른 비배아 세포종성 종양이 혼합되어있는 것으로 간주해야 한다. 따라서, 본 연구에서는 조직학적으로 순수 배아 세포종으로 진단된 경우라도 종양 호르몬의 현저한 상승이 동반되었던 2례를 고위험군으로 간주하여 치료하였다(Table 1). 본 질환은 원발 부위가 송과체, 터키안 상부, 기저핵 등 해부학적으로 뇌의 중심부에서 기원하는 경우가 대부분이어서 수술적 접근이 용이하지 않다는 어려움이 있으나, 다행히 대부분의 다른 악성 뇌종양과는 달리 완전 절제 여부가 예후에 크게 중요하지 않다. 이는 두개 내 생식 세포종이 방사선 조사와 화학요법에 매우 민감하게 반응하는 특성에 기인한다. 전통적으로는 방사선 치료가 표준적인 치료 방법으로서의 역할을 담당하여 왔다<sup>4, 6, 7, 12)</sup>. 방사선 단독 요법으로 치료한 대부분의 연구에서 순수 배아 세포종에서는 좋은 치료 성적을 거둘 수 있었으나 비배아 세포종성 생식 세포종의 예후는 불량하였다. 1980년대 중반 이후로는 화학요법이 활발히 시도되어 그 유용성이 입증되었으나<sup>1, 3, 13)</sup>, 화학요법만으로는 높은 재발률이 문제가 되었다<sup>14, 15)</sup>. 이러한 배경으로 최근 비배아 세포종성 생식 세포종에서는 방사선 조사와 화학요법을 병용하는 치료가 선호되고 있는 추세이다. Robertson 등<sup>16)</sup>은 '화학요법-방사선 치료-화학요법'의 소위 '샌드위치' 치료를 시도하여 높은 완치율을 보고하였으며, Ogawa 등<sup>17)</sup>의 연구에서는 방사선 단독 요법 군과 화학요법 병행 군의 치료 성적이 각각 44%와 84%로 큰 차이를 보였다. 순수 배아 세포종의 경우 방사선 단독 요법만으로도 90% 정도의 완치율이 보고되고 있어 기관의 선호에 따라 치료 방침을 결정하는 경향이다. 저위험군에서도 화학요법을 시행하는 주된 근거는 첫째, 두 가지 치료 방법을 병용함으로써 완치의 가능성을 높이는 것이며, 둘째, 가능한 방사선량을 줄임으로써 내분비 장애, 신경학적 장애, 이차 악성종양 등 장기적인 후유증을 줄이는 것이라고 할 수 있다. Aoyama 등<sup>18)</sup>은 16례의 순수 배아 세포종 환자에게 화학요법 후 방사선 조사의 용량을 24 Gy로 감량하여 단 1례에서만 재발을 경험하였음을 보고하였다. 이 연구 결과는 순수 배아 세포종에도 화학요법을 도입함으로써 방사선량을 줄이면서도 치료 성적의 저하 없이 후기 신경학적 후유증을 감소시킬 수 있음을 시사한다는 점에서 큰 의의가 있다. 본 연구에서도 순수 배아 세포종에 해당되는 저위험군 환자들에게 화학요법을 일괄적으로 시행하고 30-39.3 Gy의 방사선 조사

를 시행하였다. 이는 Aoyama 등<sup>18)</sup>의 경우에서보다는 많은 양이지만 통상적으로 방사선 단독 요법 시 사용하는 45-54 Gy에 비해서는 적은 선량이다. 본 연구에서 비록 대상 환자 수는 적지만 저위험군 5례 모두 무질병 생존 중이므로 향후 방사선량을 더 줄여보는 시도가 가능할 것으로 기대된다.

두개 내 생식 세포종에서의 화학요법은 사용되는 항암제의 종류나 투여 기간에 있어서 매우 다양하다. 많은 기관에서 platinum계의 항암제를 사용하고 있으나 표준화된 치료 방법은 없으며 그 강도도 다양하다. 저자들은 고위험군에서 화학요법의 강도를 높여 궁극적으로 치료 성적을 향상시키고자 하였으며, 본 연구 결과 좋은 치료 반응이 증명되었다. 그러나 치료 독성의 측면에서는 많은 문제점이 제기된다. 고위험군 전 예에서 1회 이상 발열로 인한 입원치료가 필요하였고, 특히 고용량 cisplatin에 의한 이독성이 44.4%에서 발생하였다. 진단 시 50%의 환자에서 요붕증이 동반되어 vasopressin을 사용하는 상황에서 적절한 수분 균형을 유지하는 것이 매우 어렵다는 점을 감안할 때, 신독성 및 이독성의 빈도가 높은 고용량의 cisplatin 사용에 대해서는 재고해야 할 필요가 있어 보인다. Carboplatin은 cisplatin과 같은 platinum계 약물로서 cisplatin에 비해 신독성 및 이독성이 적은 것으로 알려져 있어<sup>19, 20)</sup>, 소아뇌종양학회의 차원에서 cisplatin 대신 carboplatin을 근간으로 한 화학요법을 개발하고 그 효과에 대해 전국적인 전향적 연구를 시행해 볼만한 가치가 있을 것으로 사료된다. 본 연구에서 좋은 치료 반응을 보인 한편 감염성 합병증의 빈도 역시 매우 높았으므로 감염 예방을 위한 철저한 위생관리와 적극적 항균요법이 치료 성적 향상을 위해 매우 중요하다고 할 수 있겠다.

본 연구는 비록 대상 환자의 수가 적고 추적 기간이 비교적 짧다는 제한점을 가지고 있으나, 화학요법을 강화함으로써 고위험군 두개 내 생식 세포종 환자에게서도 좋은 치료 반응을 유도할 수 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 치료 독성이 비교적 높아 화학요법의 구체적 방법에 대한 재고가 필요함을 인식할 수 있었다. 치료 독성을 낮추고 치료 성적은 극대화시킬 수 있는 새로운 방침의 수립이 요구된다.

## 요 약

**목적 :** 두개 내 생식 세포종 환자를 진단 시 저위험군 및 고위험군으로 분류하여 화학요법의 강도에 차이를 두어 치료 반응 및 독성을 관찰하고자 하였다.

**방법 :** 2002년 10월부터 2003년 12월까지 삼성서울병원에서 두개 내 생식 세포종으로 진단되고 화학요법으로 먼저 치료한 소아 환자 14례를 대상으로 하였다. 배아 세포종이면서 AFP가 정상이고 beta-hCG가 50 mIU/mL 이하이면 저위험군, 그 외에는 고위험군으로 분류하였다. 화학요법은 저위험군의 경우(cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/day on days 0-4, 42-46; VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>/day on days 0-4, 42-46; cyclophosphamide 1 g/m<sup>2</sup>/day

on days 21-22, 63-64; vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup>/day on day 21, 28, 35, 63, 70, 77)에 비해 고위험군에서는 cisplatin과 cyclophosphamide의 용량을 두 배로 사용하였다. 화학요법 종결 후 방사선 치료를 시행하였다.

**결 과 :** 진단 방법으로 생검 10례, 아전절제 2례, 부분절제 1례, 종양 호르몬의 상승으로만 진단한 경우가 1례였다. 진단 시 중앙연령은 11.6세(1.2-18.7세)였고 고위험군 9례, 저위험군 5례였다. 7례(50%)에서 요붕증이 동반되었다. 종양 호르몬의 상승을 보였던 10례 모두 화학요법 후 정상화되었으며, 저위험군 중 4례(80%)와 고위험군 중 7례(77.8%)가 화학요법에 완전반응을 보였다. 화학요법 후 부분반응 상태였던 3례 중 2례는 방사선 치료 후 완전관해에 도달하였고 고위험군 1례는 방사선 치료 전 이차 수술을 시행하여 원발 종양은 제거되었으나 척수에 재발하여 구제요법을 시행 중이다. 저위험군 4례(80%)와 고위험군 전 예에서 감염증으로 인하여 2-4회의 입원이 필요하였다. 고위험군 9례 중 4례(44.4%)에서 이명과 청력장애 증상이 발생하였고 치료 종결 후에도 지속되었다. 이 중 3례에서는 감각신경성 난청으로 진행되었다. 청력장애를 보인 4례 중 3례는 요붕증이 동반된 환자였다. 1례를 제외한 13례가 정중 추적 기간 13.9개월(8.1-22.3개월)간 무사건 생존 중이다.

**결 론 :** 고용량의 cisplatin을 근간으로 한 치료 방법으로 고위험군에서도 고무적인 치료 반응을 유도할 수 있었다. 그러나 치료 독성의 빈도가 높아 치료 방침의 수정이 필요할 것으로 사료된다.

## References

- Allen JC, Bosl G, Walker R. Chemotherapy trials in recurrent primary intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 1985;3:147-52.
- Calaminus G, Bamberg M, Baranzelli MC, Benoit Y, di Montezemolo LC, Fossati-Bellani F, et al. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data. *Neuropediatrics* 1994;25:26-32.
- Itoyama Y, Kochi M, Kuratsu J, Takamura S, Kitano I, Marubayashi T, et al. Treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors producing alpha-fetoprotein. *Neurosurgery* 1995;36:459-64.
- Wolden SL, Wara WM, Larson DA, Prados MD, Edwards MS, Sneed PK. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:943-9.
- 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.
- Rich TA, Cassady JR, Strand RD, Winston KR. Radiation therapy for pineal and suprasellar germ cell tumors. *Cancer* 1985;55:932-40.
- Sakai N, Yamada H, Andoh T, Hirata T, Shimizu K, Shinoda J. Primary intracranial germ-cell tumors. A retrospective analysis with special reference to long-term results of treatment and the behavior of rare types of tumors. *Acta Oncol* 1988;27:43-50.
- 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.
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:13-47.
- Koide O, Watanabe Y, Sato K. Pathological survey of intracranial germinoma and pinealoma in Japan. *Cancer* 1980;45:2119-30.
- Kretschmar CS. Germ cell tumors of the brain in children: a review of current literature and new advances in therapy. *Cancer Invest* 1997;15:187-98.
- Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, 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.
- Kobayashi T, Yoshida J, Ishiyama J, Noda S, Kito A, Kida Y. Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for malignant intracranial germ-cell tumors. An experimental and clinical study. *J Neurosurg* 1989;70:676-81.
- Chang TK, Wong TT, Hwang B. Combination chemotherapy with vinblastine, bleomycin, cisplatin, and etoposide (VBPE) in children with primary intracranial germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:368-72.
- Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, Diez B, Villablanca JG, Kellie S, 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.
- Robertson PL, DaRosso RC, Allen JC. Improved prognosis of intracranial non-germinoma germ cell tumors with multimodality therapy. *J Neurooncol* 1997;32:71-80.
- Ogawa K, Toita T, Nakamura K, Uno T, Onishi H, Itami J, et al. Treatment and prognosis of patients with intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors: a multiinstitutional retrospective analysis of 41 patients. *Cancer* 2003;98:369-76.
- 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.
- Yasumasu T, Ueda T, Uozumi J, Mihara Y, Kumazawa J. Comparative study of cisplatin and carboplatin on pharmacokinetics, nephrotoxicity and effect on renal nuclear DNA synthesis in rats. *Pharmacol Toxicol* 1992;70:143-7.
- De Lauretis A, De Capua B, Barbieri MT, Bellussi L, Passali D. ABR evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin. *Scand Audiol* 1999;28:139-43.