

## 颅内生殖细胞肿瘤的药物疗法

刘宛榕, 赵林\*

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 肿瘤内科, 北京 100730

**摘要:** 颅内生殖细胞肿瘤(IGCT)为一种罕见的脑肿瘤,男性青少年患者最为常见。组织学上可分为生殖细胞瘤、成熟畸胎瘤、未成熟畸胎瘤、伴体细胞型恶性的畸胎瘤(teratoma with somatic-type malignancy)、胚胎癌、卵黄囊瘤、绒毛膜癌和混合型颅内生殖细胞肿瘤。由于传统的大剂量放疗可导致包括神经认知障碍及激素分泌障碍等各种长期不良反应,影响生活质量,故药物疗法的地位逐渐提高。药物选择方面,化疗仍为目前最常用的治疗手段,近年来随着靶向治疗及免疫治疗的发展,各种新型药物亦逐渐走进人们的视野。

**关键词:** 颅内生殖细胞肿瘤;化疗;靶向治疗;免疫治疗

中图分类号:R45 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2024.10.1350

## Drug therapy for intracranial germ cell tumor

LIU Wanrong, ZHAO Lin\*

Department of Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

**Abstract:** Intracranial germ cell tumor (IGCT) is an uncommon brain tumor, which is mostly found in male adolescents. The histology of IGCT can be divided into germinoma, mature teratoma, immature teratoma, teratoma with somatic-type malignancy, embryonic carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma and mixed intracranial germ cell tumor. Since classic high-dose radiotherapy can lead to a variety of long-term adverse effects including neurocognitive disorders and hormone secretion disorders, affecting the quality of life, chemotherapy with anti-tumor drugs is gradually increasing and clinicians have faced to more choices in the field of drug selection.

**Key words:** intracranial germ cell tumor; chemotherapy; targeted therapy; immunotherapy

颅内生殖细胞肿瘤(intracranial germ cell tumor, IGCT)是一种罕见的脑肿瘤,根据CBTRUS 2014-2018年美国原发性脑和其他中枢神经系统肿瘤诊断统计报告数据,IGCT的总发病率为每年0.08/10万<sup>[1]</sup>。IGCT主要发生于儿童和青壮年<sup>[2]</sup>。多数患者(60%~70%)发病年龄在20岁以下,以

11~20岁最为常见<sup>[3]</sup>,诊断时的中位年龄为10~14岁<sup>[4]</sup>。据美国中央脑肿瘤登记处数据显示,在20.6岁以下的脑肿瘤患者中,IGCT发病率占比3.9%<sup>[1]</sup>,而在亚洲尤其是韩国、日本等国家发病率为9%~15%<sup>[5-6]</sup>。男性患者更为多见,男女比约为4~5:1<sup>[7]</sup>。结合地域的不同发病率,提示本病在东

收稿日期:2024-07-01 修回日期:2024-07-24

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项重大攻关计划(2022-PUMCH-D-002)

\*通信作者(corresponding author):wz20010727@aliyun.com

亚男性人群中更为常见。IGCT 的发病机制目前仍不清楚。在组织结构上,IGCT 通常发生在中线区域,最常累及松果体区(40%~60%)或鞍上(30%~40%)区域<sup>[8]</sup>。根据 2021 年世界卫生组织中枢神经系统生殖细胞肿瘤的分类标准,将 IGCT 在组织学上分为生殖细胞瘤(germinoma)和非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤(non-germinomatous germ cell tumor, NGGCT),NGGCT 包括成熟畸胎瘤、未成熟畸胎瘤、伴体细胞型恶性的畸胎瘤(teratoma with somatic-type malignancy)、胚胎癌、卵黄囊瘤、绒毛膜癌和混合型生殖细胞肿瘤(包含一种以上的组织学成分)<sup>[9]</sup>。至于治疗方面,由于颅内生殖细胞肿瘤发病率低、部位特殊、成分复杂,治疗方案存在争议。

鉴于颅内生殖细胞瘤对放疗的高度敏感性,既往治疗的金标准是涵盖整个颅脊髓轴的放射治疗,治愈率超过 90%<sup>[10]</sup>。但长期来看单纯的大剂量放疗可导致神经认知障碍、垂体激素分泌障碍等。已有研究表明,放疗剂量与长期的神经认知影响程度呈正相关<sup>[11]</sup>,且大剂量放疗可导致垂体功能障碍,进而导致体内激素分泌紊乱<sup>[12]</sup>,而药物治疗不会影响垂体的激素分泌功能,对认知亦影响较小<sup>[13]</sup>。目前的标准治疗方案为放疗联合化疗。NGGCT 的异质性较强,且整体来看对放化疗的敏感性不及生殖细胞瘤,其预后受多种因素影响。既往研究表明,是否完整切除肿瘤、是否接受了完整的辅助治疗、血清 AFP 水平以及肿瘤病理学类型均会影响 NGGCT 患者的总生存期(overall survival, OS)<sup>[14]</sup>。主流的治疗方式一直为手术切除联合放化疗的综合治疗。

本文对颅内生殖细胞肿瘤的治疗进展进行综述,为后续的颅内生殖细胞肿瘤的治疗提供思路和参考。

## 1 化疗

由于生殖细胞瘤与非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤的组织学特点及对化疗的敏感性不同,故化疗方案、化疗周期等均存在一定差异,以下分别进行阐述。

### 1.1 生殖细胞瘤

生殖细胞瘤是一种对化疗高度敏感的肿瘤。自 1990 年以来,化疗在生殖细胞瘤治疗的地位逐渐提

高,颅内生殖细胞瘤的标准治疗方案已从既往的大剂量放疗演变为当今的放化疗联合治疗<sup>[15]</sup>。此外有研究认为,化疗药物可以杀灭散在的有种植播散转移可能的肿瘤细胞,能有效防止肿瘤进一步播散<sup>[16]</sup>。多个临床研究表明,化疗联合放疗可降低放射剂量,提高患者的远期生存质量,且并未带来生存率的下降<sup>[17-19]</sup>。

常用于颅内生殖细胞瘤的化疗药物包括环磷酰胺、顺铂、卡铂、博来霉素和依托泊苷等<sup>[20]</sup>,目前常用的化疗方案包括以顺铂为中心的化疗方案如 PE(顺铂+依托泊苷)、PEI(顺铂+依托泊苷+异环磷酰胺)、PEB(顺铂+依托泊苷+博来霉素)及以卡铂为中心的化疗方案如 CE(卡铂+依托泊苷)、CEI、CEB 等。

1.1.1 以顺铂为中心的化疗方案:以顺铂为中心的化疗方案至今仍为颅内生殖细胞瘤最常用的治疗方案,疗效肯定。Aoyama 等应用 PE 方案对 16 例生殖细胞瘤患者进行 3~4 周期的化疗,随后局部减量放疗(24 Gy),结果显示 5 年疾病相关生存率为 100%,无复发生存率为 90%,且治疗后患者的语言、智商等认知功能未见减低<sup>[21]</sup>。此外,2020 年的一项回顾性研究予 24 例生殖细胞瘤患者 3~4 程 PEI 方案化疗后减量放疗,5 年/10 年 OS 和无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为 100%/83.5%和 91.3%/86.5%,且所有患者均未发生精神毒性,晚期不良事件均为 $\leq 2$ 级<sup>[22]</sup>。以上研究结果均表明,以顺铂为中心的化疗方案联合减量放疗在颅内生殖细胞瘤治疗中是有效的,远期毒性亦较小。

1.1.2 以卡铂为中心的化疗方案:考虑到顺铂的感音神经性耳毒性、神经毒性和肾毒性,特别是对于尿崩症患者来说,水化可能导致钠代谢紊乱相关的严重内分泌并发症,与使用顺铂时需要充分水化以减少肾毒性相矛盾<sup>[23]</sup>。有研究对比了接受顺铂和卡铂的颅内生殖细胞瘤患者的长期毒性,发现顺铂治疗性耳毒性的 10 年累积发生率(cumulative incidences, CI)为 39.2%,而接受卡铂治疗的患者为 3.6%,明显低于顺铂( $P < 0.005$ )<sup>[24]</sup>。目前 CE 方案的疗效已被证实并用于其他系列研究。SIOP CNS GCT 96 研究<sup>[25]</sup>中,作者予 235 例颅内生殖细胞瘤患者 CE/IE 交替化疗 2 程后局部放疗(40 Gy),5 年 OS 为 96% $\pm$ 3%。2010 年美国的一项回顾性临床研

究中,20例颅内生殖细胞瘤的患者均接受4周期卡铂和依托泊苷治疗+减量全脑室和肿瘤局部放疗,3年OS为100%,且所有患者神经认知功能保存良好<sup>[20]</sup>。2023年一项巴西的前瞻性研究中,予58例颅内生殖细胞瘤患者4周期卡铂和依托泊苷治疗+减量放疗,5年无事件生存期(event-free survival, EFS)和OS均为100%,无复发和死亡<sup>[4]</sup>。长期来看,卡铂联合依托泊苷的毒性较小,疗效确切。

目前认为,IGCT化疗后的放疗是必不可少的。既往研究显示,单纯化疗相比化疗联合放疗,生殖细胞瘤患者脑室周围复发的风险增加。Balmaceda等的研究共纳入了71例IGCT患者(45例生殖细胞瘤患者和26例NGGCT患者),单独应用卡铂、依托泊苷和博来霉素化疗,中位随访时间31个月时,71例患者中共28例未出现复发或进展,EFS<50%;另一项针对颅内生殖细胞肿瘤的前瞻性研究共纳入19例生殖细胞瘤患者,单用顺铂和环磷酰胺化疗而未用放疗,5年EFS和OS分别为47%和68%;一项纳入了16例NGGCT患者的前瞻性研究表明,单独应用以铂类+环磷酰胺为基础的化疗,患者5年的EFS和OS分别为36%和75%<sup>[26-28]</sup>。这些单纯化疗的EFS和OS均显著低于放疗联合化疗,证明了局部放疗的必要性。以上研究均表明,化疗不能单独使用,需与放疗联合,缩小放疗范围,降低放疗剂量,以提高患者的长期生存质量。

## 1.2 非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤

NGGCT是除生殖细胞瘤之外其他病理类型的IGCT的统称。根据Matsutani等的研究,在IGCT中,生殖细胞瘤和成熟畸胎瘤预后最好,而绒毛膜癌、卵黄囊瘤以及以绒毛膜癌、卵黄囊瘤或胚胎瘤为主的混合性肿瘤预后最差<sup>[29-30]</sup>。20世纪70年代报道的NGGCT的整体长期生存率均<10%<sup>[31]</sup>。整体来看,随着放化疗的联合应用和手术技术的进步,NGGCT的生存率较前已有大幅度改善,但目前其5年生存率仍只有50%~80%,远低于颅内生殖细胞瘤平均90%以上的生存率。治疗方面,目前的主流治疗方式为手术切除联合放化疗。常用的化疗方案包括:PEI(顺铂+依托泊苷+异环磷酰胺)、PE及CE等,目前尚无几种化疗方案的对比研究,但已有多项临床研究证实了化疗联合放疗的有效性。SIOP CNS GCT 96研究<sup>[25]</sup>共纳入了149例NGGCT的患

者,均应用了4疗程的PEI方案化疗后减量放疗,其中116例病灶局限的患者5年PFS为72%,5年OS为82%;33例已发生转移的患者5年PFS为68%,5年OS为75%。另一项欧洲研究对NGGCT患者进行4疗程PEI方案化疗序贯减量放疗,在中位随访11个月时,其EFS为81%<sup>[32]</sup>。2015年Goldman等的一项回顾性研究证明了化放疗联合治疗加或不加手术可获得较高的缓解率,102例NGGCT患者经6周期的CE与IE交替化疗,69%的患者通过化疗达到完全缓解(complete remission, CR)或部分缓解(partial remission, PR),患者的5年EFS和OS分别为84%±4%和93%±3%<sup>[33]</sup>。

尽管NGGCT患者的生存率已有明显提高,但研究显示仍有16%~40%的患者会面临复发<sup>[33-34]</sup>,复发的NGGCT患者往往治疗较为困难,导致预后不佳。目前尚无针对复发NGGCT患者的统一治疗方案,根据既往研究显示,铂类对于复发性NGGCT的疗效与非铂类化疗药物无明显差异<sup>[35]</sup>。仅有个别病案报道显示NGGCT患者对吉西他滨+奥沙利铂+紫杉醇(GEMPOX)化疗有良好的反应性<sup>[36]</sup>,而暂无关于该方案对于复发NGGCT患者的大型临床研究,所得结论仍需进一步验证。

## 2 靶向治疗

肿瘤的靶向治疗是依据肿瘤发生中涉及的异常分子和基因,设计出针对这些特定分子和基因靶点的药物,通过药物干扰参与肿瘤细胞增殖分化所需要的分子,阻止肿瘤的生长和扩散。靶向治疗在多种实体肿瘤及血液肿瘤中已得到广泛应用。颅内生殖细胞肿瘤的靶向治疗研究方面,已发现多种信号通路的异常参与了IGCT的发生,提示了潜在的治疗靶点。2014年Wang等发表的一项研究分析了62例IGCT患者的NGS、SNP阵列和表达阵列,发现在超过50%的IGCT中KIT/RAS信号通路发生突变,包括KIT、其下游介质KRAS和NRAS及其负调节因子CBL的新型复发性体细胞突变等,此外还发现部分患者AKT/mTOR通路的AKT1表达上调以及转录辅助抑制因子和肿瘤抑制因子BCORL1的功能缺失突变等<sup>[37]</sup>。Fukushima等提出,mTOR/PI3K等通路突变、DNA低甲基化以及染色体异常是参与生殖细胞瘤的3个重要发病机制<sup>[38]</sup>。此后的一项

研究亦表明,无论病理类型为 GCT 或 NGGCT,主要分子机制都涉及 MAPK 和/或 PI3K/mTOR 途径的体细胞点突变激活,mTOR 突变可导致 PI3K 通路信号的上调和细胞迁移的增强<sup>[39]</sup>。2010 年 Oechsle 等发表的一项研究发现舒尼替尼(可靶向 cKIT 的同时靶向 VEGFR、PDGFR 等)针对复发的、对顺铂耐药的 IGCT 细胞具有良好的临床前活性,且在体外可观察到抗肿瘤反应。但予患者单独应用舒尼替尼,缓解率小于 20%,未达到研究的主要终点<sup>[40]</sup>。其他的生物标志物研究方面,Wangou 等发现 HESRG(新型干细胞相关基因)在颅内生殖细胞瘤和胚胎瘤的肿瘤细胞核以及人类胚胎干细胞中强烈且扩散地表达,而在非 GCT 和其他类型 GCT(包括卵黄囊瘤、绒毛膜癌和畸胎瘤)中均不表达,HESRG 可以作为中枢神经系统生殖细胞瘤和胚胎瘤的特异性生物标志物<sup>[41]</sup>。此外,KRAS 基因突变在颅外生殖细胞肿瘤患者中很常见。Amaro 等的一项研究表明,KRAS 在颅外生殖细胞肿瘤中表达改变显著,且可能与化疗敏感性相关<sup>[42]</sup>。2022 年 Khaiman 等研究发现,部分 IGCT 患者出现 KRAS 61 号外显子错义突变(Q61L),该突变与颅外生殖细胞肿瘤报道的结果相似,KRAS 突变与整体不良预后相关,KRAS 突变作为一个新型治疗靶点可能会对标准化疗药物难治的患者开发新的靶向治疗提供巨大机会。

上述结果均提示,mTOR/PI3K 通路、KRAS、HESRG 等为 IGCT 治疗的潜在靶点,但目前尚无相关靶点的大型临床研究,能否应用于临床仍需进一步探索。

### 3 免疫治疗

随着抗肿瘤免疫研究的深入,近年来免疫治疗已在多种实体肿瘤中得到广泛应用,并取得了良好的抗肿瘤效果<sup>[43-44]</sup>。在颅内生殖细胞肿瘤方面,目前亦有少量免疫治疗相关的基础或病例报道,所得结果需后续大规模临床试验进一步验证。

#### 3.1 免疫检查点抑制剂

该治疗方法的原理为抑制免疫检查点的活性,激活肿瘤免疫,重新激活 T 细胞对肿瘤的免疫应答效应,而达到抗肿瘤的效果<sup>[45]</sup>。应用最广的为抗 PD-1/PD-L1 治疗。肿瘤表面的 PD-L1 表达量是影

响抗 PD-1/PD-L1 疗效的因素之一,通常认为,肿瘤 PD-L1 表达水平越高,越可能从免疫治疗中获益<sup>[46]</sup>。已有多个研究表明,颅内生殖细胞肿瘤的 PD-1/PD-L1 高水平表达。在 Liu 等的研究中,TIL 中 PD-1 和肿瘤细胞中 PD-L1 的表达分别为 96% (24/25) 和 92% (23/25)<sup>[47]</sup>。在一项对 21 例中枢神经系统生殖细胞瘤(其中 10 例来自松果体)的回顾性研究中,10 例标本中有 9 例肿瘤细胞 PD-L1 阳性,10 例标本中有 3 例 PD-1 阳性<sup>[48]</sup>。此外,Takami 等报道了 34 例颅内生殖细胞瘤中 73.5% 有 PD-L1 表达<sup>[49]</sup>。一项对 8 例颅内生殖细胞瘤患者的小型研究显示 PD-1/PD-L1 信号通路与颅内生殖细胞瘤的生长有关<sup>[50]</sup>。以上结果均提示抗 PD-1/PD-L1 治疗可能对颅内生殖细胞肿瘤有效。此外,还有研究表明,绒毛膜癌和生殖细胞瘤的 PD-L1 表达更加强烈和广泛,与报道的颅外生殖细胞肿瘤情况类似,表明绒毛膜癌和生殖细胞瘤患者可能是更有潜力的抗 PD-L1 治疗的获益人群<sup>[51]</sup>。Fankhauser 等<sup>[52]</sup>和 Ciema 等<sup>[53]</sup>通过分析得出结论,免疫检查点抑制可能是一种很有潜力的 GCT 治疗方法。但目前免疫检查点抑制剂治疗颅内生殖细胞肿瘤仅局限于基础研究及少量的病例报道,治疗的主要对象为铂类难治性的颅内生殖细胞肿瘤。2017 年德国的一项病例报道显示,3 例铂类难治性颅内生殖细胞瘤的患者中 2 例患者 PD-L1 高表达,这 2 例患者应用纳武利尤单抗治疗,影像学分别提示 SD 及 PR,OS 分别为 7.7 个月及 22.5 个月<sup>[18]</sup>。Zschäbitz 等报道了一例复发难治性的松果体区绒毛膜癌患者,接受纳武利尤单抗及伊匹木单抗联合治疗,2 年后随访时影像学仍保持 SD<sup>[18]</sup>。以上病例报道均提示了免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitors,ICI)能作为复发难治性 GCT 的潜在治疗方案。但由于相关的临床研究数量少,病例数量亦少,所得结论需后续大型临床研究进一步论证。

#### 3.2 过继性细胞免疫治疗

过继性细胞免疫治疗是将自体或异体的免疫细胞分离,经体外激活或基因修饰后,扩增出足够量的具有抗肿瘤活性的免疫细胞,再回输给肿瘤患者,放大患者体内的细胞免疫功能以提高抗肿瘤效果。过继性免疫细胞能调节并增加肿瘤患者的免疫功能,有效克服肿瘤免疫逃逸机制。2001 年 Osada 等报

道了一例手术后复发且铂类难治性的松果体区混合性 IGCT 患者,予活化树突状细胞治疗,颅内肿瘤缩小, $\beta$ -hCG 下降,提示治疗有效<sup>[54]</sup>。

#### 4 结语与展望

综上,颅内生殖细胞肿瘤为一种罕见的恶性肿瘤,主要发病人群为青少年,整体来看预后较好。颅内生殖细胞肿瘤的症状可随着肿瘤位置的变化而不同,最常发生于鞍区及松果体区,可表现为下丘脑-垂体功能障碍,如尿崩症;也可以引起视

力视野损害,可能伴有脑积水和颅内压增高。由于症状的非特异性,早期识别和诊断较为困难。故临床上对于出现可疑症状的青少年,建议行头颅 MRI 及肿瘤标志物检查,以免漏诊。治疗方面,主要目标是持续无瘤生存的同时降低药物不良反应以及提高患者的生活质量。目前的标准治疗方式为放化疗联合治疗。药物治疗方面,目前仍以化疗药物为主。随着对于疾病发生发展机制的深入研究,靶向治疗及免疫治疗等新型治疗方法将发挥越来越重要的作用。

#### 参考文献:

- [1] Ostrom QT, Price M, Neff C, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24: v1-v95.
- [2] Narita Y, Shibui S. Trends and outcomes in the treatment of gliomas based on data during 2001—2004 from the Brain Tumor Registry of Japan[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015, 55: 286-295.
- [3] 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[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14: 1194-1200.
- [4] Cappellano AM, Dassi N, Mançano B, *et al.* Outcome of children and adolescents with primary intracranial germinoma treated with chemotherapy and reduced dose-field irradiation: a prospective Brazilian experience [J]. *JCO Glob Oncol*, 2023, 9: e2200257. doi: 10.1200/GO.22.00257.
- [5] Report of Japan neurosurgery registry (2015—2017)[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2019, 59: 13-81.
- [6] Lee SH, Jung KW, Ha J, *et al.* Nationwide population-based incidence and survival rates of malignant central nervous system germ cell tumors in Korea, 2005—2012 [J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49: 494-501.
- [7] 杨桥, 颅内生殖细胞肿瘤的治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47: 590-594.
- [8] Wei XH, Shen HC, Tang SX, *et al.* Radiologic features of primary intracranial ectopic germinomas: case reports and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e5543. doi:10.1097/MD.0000000000005543.
- [9] Louis DN, Perry A, Wesseling P, *et al.* The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23: 1231-1251.
- [10] Aoyama H, Shirato H, Kakuto Y, *et al.* Pathologically-proven intracranial germinoma treated with radiation therapy[J]. *Radiother Oncol*, 1998, 47: 201-205.
- [11] Stavinocha PL, Askins MA, Powell SK, *et al.* Neurocognitive and psychosocial outcomes in pediatric brain tumor survivors[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2018, 5. doi: 10.3390/bioengineering5030073.
- [12] Oka H, Kawano N, Tanaka T, *et al.* Long-term functional outcome of suprasellar germinomas: usefulness and limitations of radiotherapy [J]. *J Neurooncol*, 1998, 40: 185-190.
- [13] Kobayashi T, Yoshida J, Ishiyama J, *et al.* Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for malignant intracranial germ-cell tumors. An experimental and clinical study[J]. *J Neurosurg*, 1989, 70: 676-681.
- [14] 董晓书, 杨建, 韩一芄, 等. 儿童颅内原发性非生殖细胞瘤性恶性生殖细胞肿瘤的治疗及预后[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35: 776-781.
- [15] Frappaz D, Dhall G, Murray MJ, *et al.* EANO, SNO and Euracan consensus review on the current management and future development of intracranial germ cell tumors in adolescents and young adults[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24: 516-527.
- [16] Fu H, Guo X, Li R, *et al.* Radiotherapy and chemotherapy plus radiation in the treatment of patients with pure

- intracranial germinoma; a meta-analysis [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 43: 32-38.
- [17] Fouladi M, Grant R, Baruchel S, *et al.* Comparison of survival outcomes in patients with intracranial germinomas treated with radiation alone versus reduced-dose radiation and chemotherapy [J]. *Childs Nerv Syst*, 1998, 14: 596-601.
- [18] Zschäbitz S, Lasitschka F, Hadaschik B, *et al.* Response to anti-programmed cell death protein-1 antibodies in men treated for platinum refractory germ cell cancer relapsed after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 76: 1-7.
- [19] Huang PI, Chen YW, Wong TT, *et al.* Extended focal radiotherapy of 30 Gy alone for intracranial synchronous bifocal germinoma; a single institute experience [J]. *Childs Nerv Syst*, 2008, 24: 1315-1321.
- [20] 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 [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55: 42-46.
- [21] Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, *et al.* Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 857-865.
- [22] Shimizu H, Motomura K, Ohka F, *et al.* Long-term survival in patients with primary intracranial germ cell tumors treated with surgery, platinum-based chemotherapy, and radiotherapy: a single-institution study [J]. *J Neurosurg*, 2020, 135: 449-457.
- [23] Afzal S, Wherrett D, Bartels U, *et al.* Challenges in management of patients with intracranial germ cell tumor and diabetes insipidus treated with cisplatin and/or ifosfamide based chemotherapy [J]. *J Neurooncol*, 2010, 97: 393-399.
- [24] Wong J, Goddard K, Laperriere N, *et al.* Long term toxicity of intracranial germ cell tumor treatment in adolescents and young adults [J]. *J Neurooncol*, 2020, 149: 523-532.
- [25] 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 [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15: 788-796.
- [26] da Silva NS, Cappellano AM, Diez B, *et al.* Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors; results of the third international CNS germ cell tumor study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54: 377-383.
- [27] 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]. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 2908-2915.
- [28] Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, *et al.* Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas; failure of a primary chemotherapy approach. *Pediatr Blood Cancer* [J], 2004, 43: 126-133.
- [29] Matsutani M, Sano K, Takakura K, *et al.* Primary intracranial germ cell tumors; a clinical analysis of 153 histologically verified cases [J]. *J Neurosurg*, 1997, 86: 446-455.
- [30] Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, *et al.* Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT consortium [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21: 1565-1577.
- [31] 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 [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19: 1661-1672.
- [32] Calaminus G, Andreussi L, Garré ML, *et al.* Secreting germ cell tumors of the central nervous system (CNS). First results of the cooperative German/Italian pilot study (CNS sGCT) [J]. *Klin Padiatr*, 1997, 20: 222-227.
- [33] 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]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2464-2471.
- [34] Bowzyk Al-Naeef A, Murray M, Horan G, *et al.* Current management of intracranial germ Cell tumours [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018, 30: 204-214.
- [35] Abu Arja MH, Stanek JR, Finlay JL, *et al.* Re-induction chemotherapy regimens in patients with recurrent central nervous system mixed malignant germ cell tumors [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34: 2179-2186.
- [36] Perez-Somarriba M, Moreno-Tejero ML, Rozas MI, *et al.*

- Gemcitabine, paclitaxel, and oxaliplatin (GEMPOX) in the treatment of relapsed/refractory intracranial nongerminomatous germ cell tumors [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67: e28089. doi: 10.1002/pbc.28089.
- [37] Wang L, Yamaguchi S, Burstein MD, *et al.* Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumours[J]. *Nature*, 2014, 511: 241-245.
- [38] Fukushima S, Yamashita S, Kobayashi H, *et al.* Genome-wide methylation profiles in primary intracranial germ cell tumors indicate a primordial germ cell origin for germinomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133:445-462.
- [39] Ichimura K, Fukushima S, Totoki Y, *et al.* Recurrent neomorphic mutations of MTOR in central nervous system and testicular germ cell tumors may be targeted for therapy [J]. *Acta Neuropathologica*, 2016, 131: 889-901.
- [40] Oechsle K, Honecker F, Cheng T, *et al.* Preclinical and clinical activity of sunitinib in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ cell tumors: a Canadian urologic oncology group/german testicular cancer study group cooperative study [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22: 2654-2660.
- [41] Wanggou S, Jiang X, Li Q, *et al.* HESRG: a novel biomarker for intracranial germinoma and embryonal carcinoma[J]. *J Neurooncol*, 2012, 106: 251-259.
- [42] Taylor-Weiner A, Zack T, O'Donnell E, *et al.* Genomic evolution and chemoresistance in germ-cell tumours [J]. *Nature*, 2016, 540: 114-118.
- [43] Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. Immunomodulatory therapy for melanoma: ipilimumab and beyond [J]. *Clin Dermatol*, 2013, 31: 191-199.
- [44] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 123-135.
- [45] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 252-264.
- [46] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, *et al.* Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3167-3175.
- [47] Liu B, Arakawa Y, Yokogawa R, *et al.* PD-1/PD-L1 expression in a series of intracranial germinoma and its association with Foxp3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> infiltrating lymphocytes [J]. *PLoS One*, 2018, 13: e0194594. doi: 10.1371/journal.pone.0194594.
- [48] Wildeman ME, Shepard MJ, Oldfield EH, *et al.* Central nervous system germinomas express programmed death ligand 1 [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77: 312-316.
- [49] Takami H, Fukushima S, Aoki K, *et al.* Intratumoral immune cell landscape in germinoma reveals multipotent lineages and exhibits prognostic significance [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46: 111-124.
- [50] Nishimoto M, Ohara K, Kamamoto D, *et al.* Tumor immune microenvironment is associated with the growth of intracranial germinomas [J]. *J Neurooncol*, 2020, 146: 139-146.
- [51] Woods JK, Lidov HG, Ligon KL, *et al.* PD-L1 and PD-1 expression in pediatric central nervous system germ cell tumors [J]. *Mod Pathol*, 2022, 35: 1770-1774.
- [52] Fankhauser CD, Curioni-Fontecedro A, Allmann V, *et al.* Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113: 411-443.
- [53] Cierna Z, Mego M, Miskovska V, *et al.* Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: 300-305.
- [54] Osada T, Fujimaki T, Takamizawa M, *et al.* Dendritic cells activate antitumor immunity for malignant intracranial germ cell tumor: a case report [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2001, 31: 403-406.