

小儿颅内生殖细胞肿瘤的诊断进展与困境

张璐¹, 李禄生^{2*}

¹重庆医科大学儿科学院, 重庆

²重庆医科大学附属儿童医院神经外科, 重庆

收稿日期: 2025年4月14日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月14日

摘要

颅内生殖细胞肿瘤(intracranial germ cell tumors, ICGCTs)是一种异质性强、病理分型复杂的儿童常见颅内肿瘤。因其存在病理取样的局限性和放化疗敏感的特点, 实践中无需手术活检的临床诊断应用远比病理诊断更为广泛。随着精准医疗的发展和MDT(多学科诊疗)的出现, ICGCTs目前的诊断方案已经能够解决大多数临床问题, 但仍然存在部分不可忽视的困境。部分患者病情隐匿、潜伏期长, 影像学表现不典型, 容易出现延迟诊断、误诊和漏诊, 留下不可逆的神经功能后遗症, 而目前值得期待的新兴技术投入临床使用也需要更多高质量研究来验证。未来需要对ICGCTs患儿的诊疗模式进行优化和整合, 获取更精确、敏感的诊断方法, 早期精准治疗, 改善患者的生存质量。

关键词

颅内生殖细胞肿瘤, 诊断

The Advances and Challenges in the Diagnosis of Pediatric Intracranial Germ Cell Tumors

Lu Zhang¹, Lusheng Li^{2*}

¹Faculty of Pediatrics, Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Neurosurgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 14th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 14th, 2025

Abstract

Intracranial germ cell tumors (ICGCTs) are a common type of pediatric intracranial tumor

*通讯作者。

文章引用: 张璐, 李禄生. 小儿颅内生殖细胞肿瘤的诊断进展与困境[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 539-545.

DOI: 10.12677/acm.2025.1551404

characterized by significant heterogeneity and complex pathological classifications. Due to the limitations in pathological sampling and their sensitivity to radiotherapy and chemotherapy, clinical diagnosis without surgical biopsy is far more prevalent in practice than pathological diagnosis for patients. With the advancement of precision medicine and the emergence of MDT (multidisciplinary team), current diagnostic approaches for ICGCTs are capable of addressing most clinical issues. However, there are still some challenges which can not be neglected. Some patients exhibit insidious symptoms and long latency periods, with atypical imaging manifestations, leading to delayed diagnosis, misdiagnosis, and missed diagnosis, which can result in irreversible neurological sequelae. Moreover, the promising emerging technologies awaiting clinical application require further high-quality research for validation. In the future, it is essential to optimize and integrate the diagnostic and treatment models for children with ICGCTs, to develop more accurate and sensitive diagnostic methods, and to provide early and precise treatment to improve the quality of life for these patients.

Keywords

Intracranial Germ Cell Tumors, Diagnosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

小儿颅内生殖细胞肿瘤(Intracranial germ cell tumors, ICGCTs)是一种常见的小儿颅内恶性肿瘤, 东亚人群发病率显著高于其他人群, 发病年龄高峰在 10~19 岁[1], 男性多于女性[2]。随着循证医学、医学影像学 and 核医学等学科的高速发展, ICGCTs 的诊断方案不断进步, 最新诊疗指南明确可以根据典型的临床表现、影像学 and 肿瘤标志物就可以做出临床诊断, 而瘤标阴性仍建议取得病理活检, 诊断性放化疗目前仍有争议。ICGCTs 绝大部分对放化疗敏感, 多数患儿无需手术可获得临床缓解, 整体预后较好, 临床治疗研究方向主要为降低放化疗的毒副作用。ICGCTs 往往具有较长的潜伏期, 漏诊误诊的可能性较大, 而一旦肿瘤进入快速增长阶段, 就会导致其严重不可逆的神经功能障碍, 因此早期诊断 ICGCTs, 尽早进入规范化治疗, 可大大提高远期生存质量, 本文总结分析小儿颅内生殖细胞肿瘤近年来的诊断进展和困境, 为未来研究更优的诊疗方案提供方向。

2. 临床表现

生殖细胞肿瘤(Germ Cell Tumor, GCT)好发于性腺(睾丸和卵巢), 有假说提出其起源于原始生殖细胞(Primordial Germ Cells, PGC), PGC 沿身体中线迁移到生殖嵴过程异常, 产生 GCT [3]。ICGCTs 是常见的性腺外 GCT, 沿身体中线部位生长[4], 病灶常见于松果体、鞍区 - 下丘脑 - 垂体轴(即中线间脑结构) [5] 等。ICGCTs 临床表现主要与肿瘤部位相关: 松果体 ICGCTs 患儿中男性相对多, 主要表现为继发的梗阻性脑积水, 包括头痛、恶心、呕吐及视物模糊等颅内高压症状; 鞍区及鞍上区 ICGCTs 女性略多[1] [6], 临床主要表现为下丘脑 - 垂体性腺轴功能损伤导致相应激素缺乏, 首发症状多为尿崩症(Diabetes Insipidus, DI), 也有患者因发育延迟、矮小等于内分泌科就诊, 容易漏诊或误诊为其他内分泌相关疾病, 延误患者治疗; 病灶位于丘脑基底节区的 ICGCTs 相对罕见, 研究发现基底节区生殖细胞瘤约占生殖细胞瘤的 5%~10% [7], 表现为进行性神经功能缺损, 包括偏瘫、运动障碍以及认知、记忆、语言和行为障碍[8]。

因部分生殖细胞肿瘤中可能包含具有分泌性激素的成分, 与肿瘤本身发生部位无关, 性早熟往往是这类患者的首发症状。将鞍区和松果体区都存在病灶的 ICGCTs 称为双灶性肿瘤。双灶性肿瘤不被认为是转移瘤, 常见病理类型为生殖细胞瘤[9], 典型的双灶性肿瘤可以作为诊断 ICGCTs 的一个重要依据。除此以外, 非典型颅内异位生殖细胞瘤是原发性颅内生殖细胞肿瘤的罕见类型, 其位置异常往往会导致诊断延误, 对患者的预后有较大影响, 需要多学科协作及时治疗[10]。

3. 影像学特征

计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)在 ICGCTs 的检测和诊断中具有高度敏感性, 尤其 MRI 被认为是初步诊断的首选诊断工具[11]。ICGCTs 的影像学特征和部位、组织学类型密切相关。

研究显示, 松果体 ICGCTs 的表现通常为: T1 加权成像(T1WI)呈低信号至等信号, T2 加权成像(T2WI)则为等信号至高信号, 且在扩散加权成像(DWI)中显示受限, 病灶可出现轻微或明显的强化[12]。鞍上区 ICGCTs 病灶常形状不规则, T2WI 为等信号至高信号, 有明显的不均匀强化, 典型表现, 尤其是早期, 为正常的垂体后叶信号消失或垂体柄增厚, 这是其较为特征性的影像改变, 但这需要和鞍区朗格汉组织细胞增生症、淋巴细胞性垂体炎鉴别[13]; 而基底节的 ICGCTs 影像表现最不典型, 尤其早期仅表现为基底节区 T2WI 上细微的、边缘不清的斑片状边缘高信号, 增强可见无明显强化或轻微强化, 类似非肿瘤状态, T2 FLAIR 图像可能发现更广泛的病变, 但这些不明显的表现容易被忽视; 疾病进展后基底节区 ICGCTs 可以表现为不规则的实性病灶, MRI 上呈现可变增强, 可伴有囊变、出血等表现, 瘤周水肿通常很小, 主要由原发肿瘤引起, 难以与神经胶质瘤、淋巴瘤等肿瘤鉴别。而间接影像改变如华勒变性和同侧脑结构的萎缩被认为是相对特异的基底节 ICGCTs 表现[8] [12]。

颅内生殖细胞肿瘤中, 畸胎瘤较常见且往往带有明显钙化, 常呈粗大或不规则块状; 生殖细胞瘤也可出现钙化, 但一般较少见, 多表现为细小或斑点状。钙化在影像学检查中能提供重要的诊断及鉴别诊断线索。如在松果体区或鞍上区见到明显钙化伴混杂密度/信号的实体肿物, 应考虑颅内生殖细胞肿瘤的可能性。有研究发现 70%松果体 ICGCTs 患者影像学上可见钙化, 因而 CT 发现病变内钙化也是诊断松果体 ICGCTs 的重要线索[14]。

综上, 成熟畸胎瘤表现为含有脂肪、大片状钙化、囊实性成分的不均匀肿块, 生殖细胞瘤(Germinoma, GC)可表现为厚瘤周水肿、双侧丘脑扩大, 表现扩散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)降低。部分非生殖细胞性生殖细胞肿瘤(Non-germinomatous Germ Cell Tumors, NGGCTs)因为瘤内出血, MRI 呈不均匀强化等有一定代表性的影像改变, 但绝大多数 ICGCTs 的影像学表现相似[14], 难以通过影像学鉴别 GC 和 NGGCTs, 需要结合病理和肿瘤标志物做出最终的临床诊断[12]。近期有研究利用影像数据集训练人工智能(AI)模型提高 GC 诊断准确率, 尽管因为仅部分 GC 患者行病理活检可获取病理诊断, 数据集中纳入病例数有限, 这仍然对于未来发展影像组学准确诊断 ICGCTs 及其亚型有一定的启发[15]。

4. 病理

比较 ICGCTs 患者获得组织学证据的方法——手术切除损伤大, 立体定向活检受限于病灶的大小和位置, 且存在取样误差。尤其是对于异质性强的混合性生殖细胞肿瘤, 成分复杂且混合, 手术进行立体定向活检并不能作为百分之百可信的证据, 很可能因为取样范围不足而误判病理类型。此外, 无论是立体定向穿刺还是手术切除, 均可能增加肿瘤播散概率、导致神经损伤的并发症(如出血和感染)以及病理学结果偏倚的风险[16], 考虑到这些问题, 目前相关指南基本建议在可能的情况下可以直接临床诊断而不强求组织病理学检查, 当临床表现和影像学特征均典型时高, 且肿瘤标志物水平达到诊断标准, 就可以临床诊断 NGGCT, 不进行组织病理学诊断而同步放化疗(CRT) [1]。但如果肿瘤标志物阴性, 典型的临床表

现和影像学改变也不能作为临床诊断的充分依据, 仍建议根据患者的情况制定个体化的手术方法取得相应的组织病理学结果。

5. 肿瘤标志物

肿瘤标志物和影像学任意单独用于 ICGCTs 的诊断价值均有限, 但肿瘤细胞产生和/或分泌的特异性蛋白标志物的存在与否依然一直是诊断 ICGCTs 的极其重要的辅助因素[13]。ICGCTs 所含的胚胎样成分包括滋养层细胞、绒毛膜、卵黄囊瘤以及生殖细胞瘤等分泌人绒毛膜促性腺激素(Human Chorionic Gonadotropin, HCG)、甲胎蛋白(Alpha-Fetoprotein, AFP)、碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)等物质入血、脑脊液, 造成体液中上述肿瘤标志物水平的升高, 具有显著的临床意义, ALP 是生殖细胞瘤成分的重要标志物, 但受限于国内并无单位开展相关检验, 这里不再赘述。血和脑脊液的 HCG 和 AFP 是目前 ICGCTs 诊疗过程中广泛开展的监测项目, 临床发现, 脑脊液和血清中两种物质标志物水平存在一定的差异: AFP 在血清中含量一般大于脑脊液中含量, HCG 在血清中的含量小于脑脊液中含量[1]。在 ICGCTs 中, 肿瘤标志物水平具有诊断意义, 但全球尚无统一标准的诊断阈值, 尤其是脑脊液, 尚无明确的正常参考值, 临床实践中多参照本单位血清检测标准进行判定, 这为部分患者的早期诊断带来困扰, 临床亟需相关研究以确定脑脊液 HCG 诊断阈值。笔者进行了非 IGCT 患者脑脊液肿瘤标志物 HCG 水平的初步回顾性调查研究, 发现除外干扰因素后正常人群的脑脊液 HCG 值可能低于机构可测定下限值 0.3 mIU/ml, 认为正常人群脑脊液 HCG 测不出或近似等于零, 远低于目前参照的血清 HCG 参考水平, 这对于完善 IGCT 的诊断方案具有意义。

一些新兴技术的标志物也对 ICGCTs 具有诊断意义。研究发现 MiRNA (微小核糖核酸) miR-371-373 和 miR-302/367 在 ICGCTs 的诊断中是可行的生物标志物。二者在 GCT (尤其是睾丸 GCT 中) 已明确为具有诊断意义的肿瘤标志物, 但在 ICGCTs 中的应用仍然需要更多的研究来验证[17]。在极具前景的 ctDNA 领域, 已经发现 ICGCTs 患者 KIT/KRAS/MAPK 通路、AKT/mTOR 通路出现的体细胞突变。Takayasu 等人通过下一代测序(NGS)的方式分析了 8 例 GC 患者和 4 例 NGGCTs 患者的 ctDNA, 发现了 MAPK2K1、KIT、NRAS 突变等[18]。这对于诊断具有重要价值, 利用 NGS 分析 IGCT 患者脑脊液 ctDNA 来识别复发和评估预后是一个重要的发展方向。除此之外, DNA 甲基化可能对 ICGCTs 的分类有帮助, 开发脑脊液 cfDNA 甲基化谱也是一个研究方向, 这些新兴标志物开辟 ICGCTs 诊断的新领域[19]。

6. 诊断性治疗

临床实践中诊断性治疗对于 ICGCTs 尤其是肿瘤标志物水平没有达到诊断阈值的 GC 诊断有重要意义。GC 对射线敏感, 小剂量放疗可见肿瘤显著缩小。过去国内外传统认为对患儿进行 20 Gy 剂量的诊断性放疗, 治疗后若肿瘤缩小 > 80%, 确诊颅内生殖细胞肿瘤。Asai 及 Schwartz (1989) 提出 20 Gy 的放疗剂量对于儿童来说仍有不同程度的后遗症。21 世纪初罗世祺教授结合国际试验性放化疗经验提出降低至总剂量 2.4 Gy (连续三次, 每次 0.8 Gy), 观察一月内瘤体缩小 80% 即可明确诊断。对于疑诊为 GC 的患儿, 我国自 1990s 开始诊断性化疗, 方案为 2 个疗程以顺铂(Cisplatin, PDD)为基础的化疗, 早期用药为顺铂、甲氨蝶呤(MTX)、长春新碱(VCR)、平阳霉素(Pen), 即 VMPP 方案[20]; 后逐渐发展为 EP 方案, 即顺铂和依托泊苷(Etoposide, VP-16), 其不良反应与剂量相关。诊断性化疗具有实施简便、治疗风险相对可控、不影响后续放疗制定等优点, 已经完全取代诊断性放疗, 成为国内多个中心首选方案[21]。

7. 诊断标准

ICGCTs 的临床分类和诊断标准一直以来都存在争议, 近年来临床专家尝试提出各种分类方法。

2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类将 ICGCTs 分为 8 种病理类型: 卵黄囊瘤、胚胎瘤、绒毛膜癌、GC、成熟畸胎瘤、未成熟畸胎瘤、体细胞恶变的畸胎瘤以及混合性生殖细胞肿瘤[22]。也可将 ICGCTs 分为单纯生殖细胞瘤即 GC 和 NGGCT, 其中 GC 常见, 约占 ICGCTs 的三分之二[23]。

日本根据预后将 ICGCTs 分为三组: 1) 预后良好组: GC 和成熟畸胎瘤。GC 5 年生存率可达 90% 以上, 而成熟畸胎瘤通常可通过手术全切治愈, 无需放化疗辅助。2) 预后中等组: 含合体滋养层巨细胞的生殖细胞瘤、未成熟畸胎瘤、由生殖细胞瘤和畸胎瘤组成的混合瘤、畸胎瘤伴恶变; 3) 预后不良组: 含卵黄囊瘤、胚胎瘤、绒毛膜癌的 ICGCTs [24] [25]。无论哪种分类方法均难以达到精确诊断、高效指导治疗且提示预后的目的。

国际上也尝试将 NGGCT 分为分泌型 NGGCT 和非分泌型 NGGCT: 将肿瘤标志物高于特定水平的 NGGCT 称为分泌型, 低于该水平的则为非分泌型。目前尚无统一规范划分分泌型与非分泌型 NGGCT 的肿瘤标志物水平的标准: 欧洲标准根据国际儿科肿瘤学会(International Society of Pediatric Oncology trials, SIOP)将 $HCG \geq 50 \text{ mIU/ml}$ 和(或) $AFP \geq 25 \text{ ng/ml}$ 的 ICGCTs 称为分泌型 NGGCT, 主要考虑肿瘤含有卵黄囊瘤、绒毛膜癌、胚胎瘤、未成熟畸胎瘤、恶变畸胎瘤及混合组织等成分。北美标准根据儿童肿瘤组(Children's Oncology Group, COG)研究将该阈值设置为 $HCG \geq 100 \text{ mIU/ml}$, $AFP \geq 10 \text{ ng/ml}$ 。SIOP 试验表明 $AFP > 1000 \text{ ng/ml}$ 患者预后较差, 但在 COG 研究的临床方案未能重复此结果[1] [25]-[27]。研究普遍认为 GC 的肿瘤标志物远低于分泌相关阈值, 但仍然存在 $HCG > 100 \text{ mIU/ml}$ 的 GC 病例, 分泌型和非分泌型 NGGCT 的划分阈值的可靠性存在争议, 可能存在以遗传背景为基础的地域异质性。

我国各机构在专家共识引导下进行现行的临床实践: 1) 患者肿瘤标志物水平低于正常参考值, 需进行手术活检或诊断性治疗明确肿瘤性质; 2) 患者具有典型的影像学表现, 肿瘤标志物水平高于正常参考值, 低于划分分泌型和非分泌型 NGGCT 的欧洲标准拟诊 GC 或成熟畸胎瘤; 3) 患者具有典型影像学表现且即 $HCG > 50 \text{ mIU/ml}$ 和(或) $AFP > 25 \text{ ng/L}$, 无需病理活检, 即可诊断分泌型 NGGCT [28]。但其中所涉及的两类界值均存在争议和不规范之处, 早期部分 ICGCTs 患儿影像学表现也并不典型, 应用上仍然存在改进的空间。

欧美诊断标准以欧洲和北美患者为研究对象, 欧美 ICGCT 发病率约为东亚人群的 1/3, 存在明显差异, 该标准对于东亚人群的适用性可能有限[25]。我国现行临床实践中的 ICGCT 诊断标准参考了欧美标准, 存在典型影像学表现定义不明、肿瘤标志物阈值争议以及缺乏国内高质量前瞻性试验数据支撑等缺点。尽管如此, 除外部分患者早期潜伏期较长, 存在漏诊、误诊, 根据该标准制定的诊疗方案已经可以治愈大多数病例。

总而言之, 分类分型的意义主要还是针对不同的类型可以采用更恰当的治疗方案, 从而提高治愈率和生存质量, 所以, 笔者认为, 目前最优分类方案应该为: 1) 非分泌型; 2) 分泌型(标危); 3) 分泌型(高危, 年龄 < 3 岁和 $AFP > 1000 \text{ ng/ml}$)。

8. 总结

综上所述, ICGCTs 是一种不依赖于病理诊断、实践中需结合临床特征、影像学表现及肿瘤标志物进行临床诊断的异质性肿瘤。近年来高速发展的精准医学促使 ICGCTs 诊断的新兴技术如雨后春笋涌出, 但仍然缺乏高质量研究验证来推动其临床应用。目前 ICGCTs 的诊断方案已经能够治愈大部分患者, 但仍然存在早期潜伏期长、病情隐匿而诊断延迟、误诊的患者, 其中大多数有不可逆的神经功能后遗症。未来需要结合临床特征、影像组学、各类肿瘤标志物及新兴技术的检测方法建立诊断体系, 改善患者生存质量。

参考文献

- [1] Frappaz, D., Dhall, G., Murray, M.J., Goldman, S., Faure Conter, C., Allen, J., *et al.* (2021) EANO, SNO and Euracan Consensus Review on the Current Management and Future Development of Intracranial Germ Cell Tumors in Adolescents and Young Adults. *Neuro-Oncology*, **24**, 516-527. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab252>
- [2] Low, J.T., Ostrom, Q.T., Cioffi, G., Neff, C., Waite, K.A., Kruchko, C., *et al.* (2022) Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors in the United States (2014-2018): A Summary of the CBTRUS Statistical Report for Clinicians. *Neuro-Oncology Practice*, **9**, 165-182. <https://doi.org/10.1093/nop/npac015>
- [3] Oosterhuis, J.W., Stoop, H., Honecker, F. and Looijenga, L.H.J. (2007) Why Human Extragonadal Germ Cell Tumours Occur in the Midline of the Body: Old Concepts, New Perspectives. *International Journal of Andrology*, **30**, 256-264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00793.x>
- [4] Stang, A., Trabert, B., Wentzensen, N., Cook, M.B., Rusner, C., Oosterhuis, J.W., *et al.* (2012) Gonadal and Extragonadal Germ Cell Tumours in the United States, 1973-2007. *International Journal of Andrology*, **35**, 616-625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01245.x>
- [5] Ariel-Glenn, O. and Barkovich, J. (1996) Intracranial Germ Cell Tumors: A Comprehensive Review of Proposed Embryologic Derivation. *Pediatric Neurosurgery*, **24**, 242-251. <https://doi.org/10.1159/000121046>
- [6] Takami, H., Fukuoka, K., Fukushima, S., Nakamura, T., Mukasa, A., Saito, N., *et al.* (2019) Integrated Clinical, Histopathological, and Molecular Data Analysis of 190 Central Nervous System Germ Cell Tumors from the iGCT Consortium. *Neuro-Oncology*, **21**, 1565-1577. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz139>
- [7] Rasalkar, D.D., Chu, W.C.W., Cheng, F.W.T., Paunipagar, B.K., Shing, M.K. and Li, C.K. (2010) Atypical Location of Germinoma in Basal Ganglia in Adolescents: Radiological Features and Treatment Outcomes. *The British Journal of Radiology*, **83**, 261-267. <https://doi.org/10.1259/bjr/25001856>
- [8] Nguyen, Q.T.T., Nguyen, P.V., Ho, P.H., Le, K.T., Le, T.A. and Nguyen, T.T.T. (2024) Radiological Features of Basal Ganglia Germinoma: A Case Report and Early-Stage Alerts. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1387813. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1387813>
- [9] Cuccia, V. and Alderete, D. (2010) Suprasellar/Pineal Bifocal Germ Cell Tumors. *Child's Nervous System*, **26**, 1043-1049. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1120-3>
- [10] de Gennaro, L., Messina, R., Bruno, M.C., Bozzi, M.T., Speranzon, L., Delvecchio, C., *et al.* (2024) The Role of Neurosurgeon in the Multidisciplinary Approach to Ectopic or Bifocal Intracranial Germinoma: A Systematic Review and Report of Two Illustrative Cases. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **244**, Article ID: 108408. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2024.108408>
- [11] Bachhuber, A. (2023) Diagnostik der Keimzelltumoren. *Die Radiologie*, **63**, 598-602. <https://doi.org/10.1007/s00117-023-01172-1>
- [12] Wu, C., Guo, W., Chang, F., Luo, C., Lee, H., Chen, Y., *et al.* (2017) MRI Features of Pediatric Intracranial Germ Cell Tumor Subtypes. *Journal of Neuro-Oncology*, **134**, 221-230. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2513-x>
- [13] Şahin, S., Başkurt, O., Çomunoğlu, N., Kadioğlu, P. and Gazioğlu, N. (2023) Germinoma Misdiagnosed as Lymphocytic Hypophysitis. *Balkan Medical Journal*, **40**, 298-299. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-3-60>
- [14] Packer, R.J., Cohen, B.H. and Cooney, K. (2000) Intracranial Germ Cell Tumors. *The Oncologist*, **5**, 312-320. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2000-0312>
- [15] Huang, L., Gong, J., Feng, D., Zhang, L., Ren, H., Zhao, X., *et al.* (2025) A Comprehensive Dataset of Germinoma on MRI/CT with Clinical and Radiomic Data. *Scientific Data*, **12**, Article No. 312. <https://doi.org/10.1038/s41597-025-04596-7>
- [16] Luther, N., Edgar, M.A., Dunkel, I.J. and Souweidane, M.M. (2006) Correlation of Endoscopic Biopsy with Tumor Marker Status in Primary Intracranial Germ Cell Tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, **79**, 45-50. <https://doi.org/10.1007/s11060-005-9110-0>
- [17] Schönberger, S., Mohseni, M.M., Ellinger, J., Tran, G.V.Q., Becker, M., Claviez, A., *et al.* (2022) MicroRNA-Profilng of miR-371~373- and miR-302/367-Clusters in Serum and Cerebrospinal Fluid Identify Patients with Intracranial Germ Cell Tumors. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 791-802. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-03915-4>
- [18] Takayasu, T., Shah, M., Dono, A., Yan, Y., Borkar, R., Putluri, N., *et al.* (2020) Cerebrospinal Fluid ctDNA and Metabolites Are Informative Biomarkers for the Evaluation of CNS Germ Cell Tumors. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 14326. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71161-0>
- [19] Yeo, K.K., Gell, J., Dhall, G. and Lau, C. (2025) Intracranial Germ Cell Tumors: Advancement in Genomic Diagnostics and the Need for Novel Therapeutics. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1513258. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1513258>

-
- [20] 罗世祺. 颅内生殖细胞肿瘤[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 74-83.
- [21] 方陆雄, 徐书翔, 朱明华, 等. 诊断性化疗在颅内生殖细胞瘤诊治中的应用[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(10): 984-986.
- [22] WHO Classification of Tumours Editorial Board (2021) World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th Edition, International Agency for Research on Cancer.
- [23] Ho, V.K.Y., Gijtenbeek, A.M.M., Wagemakers, M., Taal, W., van Linde, M.E., Swaak-Kragten, A.T., *et al.* (2022) Rare Central Nervous System Tumors in Adults: A Population-Based Study of Ependymomas, Pilocytic Astrocytomas, Medulloblastomas, and Intracranial Germ Cell Tumors. *Neuro-Oncology Advances*, **4**, vdac062. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdac062>
- [24] Kamoshima, Y. and Sawamura, Y. (2010) Update on Current Standard Treatments in Central Nervous System Germ Cell Tumors. *Current Opinion in Neurology*, **23**, 571-575. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e32833ff522>
- [25] PDQ Pediatric Treatment Editorial Board (2023) Childhood Brain and Spinal Cord Tumors Summary Index (PDQ®): Health Professional Version. In PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US).
- [26] Fangusaro, J., Wu, S., MacDonald, S., Murphy, E., Shaw, D., Bartels, U., *et al.* (2019) Phase II Trial of Response-Based Radiation Therapy for Patients with Localized CNS Nongerminomatous Germ Cell Tumors: A Children's Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 3283-3290. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00701>
- [27] Calaminus, G., Kortmann, R., Worch, J., Nicholson, J.C., Alapetite, C., Garre, M.L., *et al.* (2013) 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-Oncology*, **15**, 788-796. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not019>
- [28] Murray, M.J., Bartels, U., Nishikawa, R., Fangusaro, J., Matsutani, M. and Nicholson, J.C. (2015) Consensus on the Management of Intracranial Germ-Cell Tumours. *The Lancet Oncology*, **16**, e470-e477. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00244-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00244-2)