

颅内生殖细胞肿瘤标志物研究进展

韩磊 何子俊 方陆雄 宋烨

【摘要】 颅内生殖细胞肿瘤是一类好发于儿童和青少年的高异质性肿瘤,其诊断与治疗策略与组织分型密切相关,由于外科手术适应证范围较小,使组织病理学标本的获取受到限制,加之活检困难或不全面等问题,给临床诊疗带来一定困难。而具有特异性的肿瘤标志物对颅内生殖细胞肿瘤的辅助诊断、治疗方案制定、预后评估均具有重要意义。本文拟就经典的组织学标志物、血清和(或)脑脊液肿瘤标志物等的研究进展进行综述,以为临床与科研提供参考。

【关键词】 肿瘤,生殖细胞和胚胎性; 脑肿瘤; 生物标记,肿瘤; 综述

Advances in the study of tumor markers for intracranial germ cell tumors

HAN Lei, HE Zi-jun, FANG Lu-xiong, SONG Ye

Department of Neurosurgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding author: SONG Ye (Email: songye0724@126.com)

【Abstract】 Intracranial germ cell tumors (ICGCTs) are highly heterogeneous tumors that tend to occur in children and adolescents, and their diagnosis and treatment strategies are closely related to their pathological components. However, due to their low surgical treatment rate, limited access to pathological specimens of tumors, and difficult or incomplete pathological biopsy, it is difficult to make clinical diagnosis and treatment. Specific tumor markers play an important role in the auxiliary diagnosis, treatment and prognosis prediction of ICGCTs. This paper intends to review the studies on classical histological markers, serology and/or cerebrospinal fluid tumor markers of ICGCTs, so as to provide references for clinical application and research.

【Key words】 Neoplasms, germ cell and embryonal; Brain neoplasms; Biomarkers, tumor; Review

This study was supported by the Science and Technology Program of Guangzhou, Guangdong Province, China (No. 201903010048).

Conflicts of interest: none declared

颅内生殖细胞肿瘤(ICGCTs)是临床少见的颅内高异质性肿瘤,好发于儿童和青少年。2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版将其分为生殖细胞瘤(germinomas)和非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤(NGGCTs)两种类型,后者主要包括胚胎性癌(embryonal carcinoma)、卵黄囊瘤[yolk sac tumor,亦称内胚窦瘤(embryo sinus tumor)]、绒毛膜上皮癌(choriocarcinoma)、畸胎瘤(teratoma,成熟型、

未成熟型和畸胎瘤恶性转变型),以及混合性生殖细胞肿瘤^[1]。其中,生殖细胞瘤是颅内生殖细胞肿瘤的主要类型,占有所有类型的50%~70%,对放化疗敏感,患者10年生存率可逾90%^[2-7];而对NGGCTs中的成熟畸胎瘤的治疗首选外科手术,大多数患者预后良好^[5-6,8-9],其余类型恶性程度较高,对放化疗不敏感,虽然目前可供选择的治疗方法有多种,但距临床预期疗效仍相差甚远^[2-3,10-11]。由此可见,颅内生殖细胞肿瘤的治疗与其组织学类型密切相关,而组织学分型正确与否则关乎治疗方案的制定以及患者预后。目前,颅内生殖细胞肿瘤的病理诊断主要依靠手术或组织活检术,而临床诊断则需结合临床表现、影像学检查和肿瘤标志物检测^[12]。然而,由于颅内生殖细胞肿瘤大多位于中线,位置较

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.04.004

基金项目:2019年广东省广州市科技计划项目(项目编号:201903010048)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院神经外科

通讯作者:宋烨,Email:songye0724@126.com

表 1 临床常用颅内生殖细胞肿瘤生物学标志物
Table 1. Common clinical biological markers of ICGCTs

肿瘤类型	生物学标志物					
	PLAP	AFP	hCG	CK	OCT3/4	c-kit(CD117)
单纯生殖细胞瘤	+	-	±	±	+	+
畸胎瘤	-	±	-	+	±	±
绒毛膜上皮癌	±	-	+	+	-	-
卵黄囊瘤(内胚窦瘤)	±	+	-	+	-	-
胚胎性癌	±	±	±	+	+	-

+, positive, 阳性; -, negative, 阴性; ±, positive or negative, 阳性或阴性。PLAP, placental alkaline phosphatase, 胎盘碱性磷酸酶; AFP, alpha - fetoprotein, 甲胎蛋白; hCG, human chorionic gonadotropin, 人绒毛膜促性腺激素; CK, cytokeratin, 细胞角蛋白; OCT3/4, octamer-binding transcription factor 3/4, 八聚体结合转录因子 3/4; c-kit(CD117), proto-oncogene c-kit, 原癌基因 c-kit

深,手术难度大,外科手术主要用于解除急性压迫症状,一般不作为首选治疗方案^[10,13],因此唯有肿瘤标志物检测是明确肿瘤组织学类型的可靠诊断方法。笔者拟对目前颅内生殖细胞肿瘤标志物的研究进展进行总结,以供临床和科研人员参考。

一、组织学标志物

1. 常用组织学标志物 大量研究业已证实,甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、胎盘碱性磷酸酶(PLAP)、八聚体结合转录因子 4(OCT4)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 8(TNFRSF8, 也称 CD30)、c-kit 癌基因蛋白(CD117),以及人婆罗双树样基因-4 蛋白(SALL4)等蛋白质或因子的异常表达不仅与颅内生殖细胞肿瘤的发生发展密切相关,同时也是目前诊断此类肿瘤最为常用的组织学标志物^[7,14-16](表 1)。(1) AFP 和 hCG: AFP 主要由胚胎时期的卵黄囊和肝脏产生,在成人中表达水平较低,排除妊娠的情况,成人若出现血清 AFP 水平升高,往往提示肝癌或生殖细胞肿瘤。而 hCG 则是一种包含 α 和 β 两种亚型并由胎盘合体滋养层细胞分泌的糖蛋白激素,其中 α 亚型(α-hCG)因与黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)具有共同的结构,缺乏特异性,故不具备临床诊断价值;而 β 亚型(β-hCG)由于可以诱导产生特异性抗体而被广泛应用于妊娠、妊娠相关性疾病,以及生殖细胞肿瘤的诊断^[17]。早在 20 世纪 70~80 年代,即有研究显示 AFP 和 hCG 对颅内生殖细胞肿瘤的诊断和疗效评估具有重要价值^[18]。1992 年,Ho 和 Liu^[19]对 51 例颅内生殖细胞肿瘤患者的手术切除组织标本进行组织病理学研究,结果发现,AFP 分别在 83.33%(5/6)未成熟畸胎瘤、

100%(5/5)内胚窦瘤和 66.67%(4/6)混合性生殖细胞肿瘤患者中呈阳性表达,然而其在生殖细胞瘤(23 例)、成熟畸胎瘤(2 例)及绒毛膜上皮癌(2 例)表达阴性;hCG 仅在 100%(2/2)绒毛膜上皮癌和 66.67%(4/6)混合性生殖细胞肿瘤患者中表达阳性,在其他颅内生殖细胞肿瘤类型中均不表达,提示这两种标志物可作为颅内生殖细胞肿瘤不同亚型之间的鉴别诊断,而且目前仍为临床诊断中的经典标志物。(2) PLAP: 是一种主要表达于胎盘和子宫内膜的碱性磷酸酶,其编码基因属于四种碱性磷酸酶同工酶组成的多基因家族,其功能为催化磷酸单酯水解。有研究表明,部分颅内生殖细胞肿瘤患者 PLAP 表达水平明显升高。一项对 23 例原发性颅内生殖细胞肿瘤患者组织标本进行的免疫组化研究显示,76.47%(13/17)的生殖细胞瘤患者肿瘤细胞膜表达 PLAP,而且阳性细胞均呈空泡状,提示 PLAP 可能是一种特异性标志物^[20];亦有文献报道,约有 80.65%(25/31)的单纯生殖细胞瘤患者 PLAP 表达呈强阳性^[21]。(3) OCT4、CD30 和 CD117: OCT4 是由 *POU5F1* 基因编码的转录因子,在胚胎发育过程和维持干细胞多能性中发挥重要作用;CD30 为细胞凋亡的正性调控因子,主要与限制自身反应性 CD8 效应性 T 细胞(Teff)的增殖和抑制自身免疫反应等过程有关;CD117 是巨细胞生长因子(MGF)的 3 型跨膜受体,*KIT* 基因突变与多种肿瘤进展及不良预后相关。Iczkowski 等^[14]发现,OCT3/4 对鉴别胚胎性癌、生殖(精原)细胞瘤与其他颅内生殖细胞肿瘤的特异度高达 94%,提示 OCT3/4 可能是诊断颅内生殖细胞肿瘤的潜在组织学标志物。卢德宏教授团队分别对 OCT4、CD30、CD117 在颅内生殖细胞肿瘤患者中的表达情况进行分析,其结果显示:OCT4 在所有(8/8)生殖细胞瘤、87.50%(7/8)胚胎性癌和 16.67%(1/6)卵黄囊瘤患者的组织标本中表达阳性,在 13 例畸胎瘤中无表达,而在 25 例非颅内生殖细胞肿瘤患者中仅 1 例透明细胞癌患者表达阳性,提示 OCT4 是多种颅内生殖细胞肿瘤的敏感且特异的标志物^[22]。该项研究还表明,OCT4、CD117 和 CD30 联合应用可提高生殖细胞瘤和卵黄囊瘤的诊断与鉴别诊断阳性率。此外,CD117 也被认为是诊断生殖细胞瘤的高敏感性组织学标志物,其在颅内生殖细胞瘤中呈强阳性表达^[23-24]。Gao 等^[21]的一项组织病理学研究显示,在 27 例颅内生殖细胞瘤(生殖细胞瘤 22 例,胚胎性癌、未成熟畸胎瘤和绒毛膜癌

各1例,混合性生殖细胞肿瘤2例)患者中,22例单纯生殖细胞瘤患者CD117、OCT3/4呈高表达,1例胚胎性癌患者CD30表达阳性;Takeshima等^[25]和Miyahara等^[26]的研究也支持生殖细胞瘤广泛表达CD117的结论。(4)SALL4:是一种锌指蛋白转录因子,参与人类胚胎发育、维持干细胞多能性以及自我更新等重要生理过程^[27],是临床诊断颅内生殖细胞肿瘤的常用免疫组化指标。一项旨在观察SALL4临床诊断价值的研究显示,SALL4在生殖细胞瘤(49/49)、胚胎性癌(7/7)和卵黄囊瘤(27/27)患者中的阳性率均为100%,在畸胎瘤(9/14)、绒毛膜上皮癌(2/3)分别为64.29%和66.67%,但原发性非生殖细胞性肿瘤患者则无一例表达(0/99),表明SALL4诊断颅内生殖细胞肿瘤具有较高的敏感性和特异性;而且,SALL4阳性细胞所占比例在卵黄囊瘤中约为84%,远高于AFP的45%,是一种具有潜力的肿瘤标志物^[28]。此外,癌胚抗原(CEA)及细胞角蛋白(CK)也是常用于辅助诊断颅内生殖细胞肿瘤的标志物,但目前对这两种蛋白质的诊断与鉴别诊断效率尚存争议^[21,29-30],有待更多的研究证据进一步证实其临床应用价值。

2. 其他组织学标志物 (1)细胞周期相关标志物:人体细胞的正常增殖活动有赖于细胞周期的稳定调控,而细胞周期的调控与多种因子相关,一旦失调则会造成细胞异常增殖,甚至诱发肿瘤。颅内生殖细胞肿瘤的发生发展与多种细胞周期调控因子表达异常有关,包括细胞周期素D2(CCND2)、成视网膜细胞瘤基因(RB)、转化生长因子- β (TGF- β)等^[31]。Terashima等^[32]认为,CCND2(12p13)和RB1(13q14)可能参与颅内生殖细胞肿瘤的发病过程,二者在此类肿瘤中可发生频繁改变,即基因拷贝数的获得或者缺失。一项实时逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)研究,分别针对30例颅内生殖细胞瘤和30例NGGCTs患者的手术切除组织标本进行分析,发现TGF β 2基因表达水平在单纯生殖细胞瘤、成熟畸胎瘤和恶性生殖细胞肿瘤(MGCTs)之间存在统计学差异($F=3.713, P=0.050$),两两比较显示,TGF β 2基因在恶性生殖细胞肿瘤患者中表达最高,提示该基因可作为鉴别恶性生殖细胞肿瘤的标志物,而且针对单纯生殖细胞瘤和NGGCTs的交叉验证表明,TGF β 2对二者的鉴别诊断度超过70%^[33]。(2)细胞衰老与凋亡相关标志物:细胞衰老及凋亡与多种基因的表达变化有关,其中p21和p53分别为

细胞衰老和凋亡过程中的重要基因,二者与颅内生殖细胞肿瘤的发生发展相关。根据免疫组化研究结果,约有20%(7/35)的颅内生殖细胞肿瘤患者P21表达阳性,其中恶性生殖细胞肿瘤患者阳性率可高达80%(4/5),推测P21表达异常可能是恶性生殖细胞肿瘤患者对放化疗不敏感且预后不良的原因;此外,所纳入的颅内生殖细胞肿瘤患者P53阳性率明显高于P21,高达94.29%(33/35)^[34]。Kim等^[35]通过显微解剖技术对19例颅内生殖细胞肿瘤病例进行研究,经对特定亚型进行显微解剖后,利用双脱氧指纹图谱(ddF)筛选DNA序列中发生基因突变的p53基因,结果显示:约26.32%(5/19)的患者存在p53基因突变,包括4个错义突变和2个沉默突变,而且错义突变主要发生于恶性生殖细胞肿瘤,但生存者(3/13)错义突变率与死亡病例之间差异并无统计学意义。因此该作者认为,p53基因突变可能仅与颅内生殖细胞肿瘤,尤其是非生殖细胞瘤性恶性生殖细胞肿瘤的发生具有关联性,而与患者预后无明显联系。针对P53的免疫组化研究发现,75%(12/16)的颅内生殖细胞肿瘤患者过表达P53,单链构象多态性分析(SSCP)测序结果显示,6.25%(1/16)患者的肿瘤组织中存在p53基因突变,但广泛性P53过表达与治疗反应无明显关联性^[36],提示p53基因突变和表达水平升高可能对颅内生殖细胞肿瘤的发生具有重要意义。(3)其他标志物:LIN28、正性调节区锌指蛋白14(PRDM14)、平足蛋白(podoplanin)、巢蛋白(Nes)等蛋白质的异常表达,可能参与颅内生殖细胞肿瘤的发生发展。RNA结合蛋白LIN28参与人类胚胎发育过程,与颅内生殖细胞肿瘤的发生发展密切相关。根据一项观察LIN28表达变化的组织病理学研究结果,单纯生殖细胞瘤(48例)、胚胎性癌(7例)和卵黄囊瘤(26例)患者的肿瘤组织中LIN28表达均呈阳性,其中大多数呈强阳性;绒毛膜上皮癌(5/6)和未成熟畸胎瘤(8/13)患者中大部分(>70%)表达阳性,而绝大多数成熟畸胎瘤(14/15)患者表达阴性^[37],表明LIN28可能是辅助诊断颅内生殖细胞肿瘤,尤其是对单纯生殖细胞瘤、胚胎性癌和卵黄囊瘤较为敏感且特异的肿瘤标志物。李亚飞等^[38]发现,高水平的LIN28可影响微小RNA(miRNA)的表达或调控,以及mRNA转录翻译过程,从而诱导正常细胞发生恶性转化,促进恶性肿瘤的增殖和转移。作为生殖细胞增殖和分化过程中的关键因子,LIN28与人类睾丸生殖细胞肿

瘤的发生与恶性变密切相关,可作为一种稳定的生殖细胞标记因子^[39]。转录调控因子PRDM14是含B淋巴细胞诱导成熟蛋白1(BLIMP1或PRDI-BF1)和视网膜母细胞瘤蛋白结合锌指结构基因(RIZ)同源结构域家族的成员,在胚胎发育和细胞分化过程中发挥重要作用。PRDM14是诊断颅内生殖细胞肿瘤(尤其是颅内生殖细胞瘤及内胚窦瘤)的重要标志物,有研究显示,颅内生殖细胞瘤(12例)以及内胚窦瘤(2例)患者的脑组织均表达PRDM14,但畸胎瘤(3例)患者未检测到其表达^[40]。单核苷酸多态性(SNP)和实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)基因组学分析也发现,颅内生殖细胞肿瘤(62例)患者呈现PRDM14基因的频繁获得^[32],提示该基因可能是颅内生殖细胞肿瘤发展过程中的重要因子。平足蛋白是一种黏蛋白样跨膜唾液酸糖蛋白,在肺癌、乳腺癌及食管癌等多种恶性肿瘤组织中呈高表达,且这种差异性表达对于颅内恶性肿瘤的诊断、治疗及预后评估具有重要临床意义^[41]。Mishima等^[42]对62例颅内生殖细胞肿瘤(62例)患者的平足蛋白表达变化进行观察发现,97.56%(40/41)生殖细胞瘤和70.59%(12/17)未成熟畸胎瘤患者中呈阳性表达,而NGGCTs患者均表达阴性,提示平足蛋白是诊断颅内生殖细胞瘤的高敏感性和高特异性标志物,同时也可能是潜在的抗体治疗靶点。巢蛋白作为神经干细胞标志物之一,是一种中间丝蛋白,与颅内生殖细胞肿瘤之间关系密切。Sakurada等^[43]对19例颅内生殖细胞肿瘤的免疫组化研究显示,部分(3/9)单纯生殖细胞瘤和成熟畸胎瘤(2例)患者不表达巢蛋白,而其他类型均有表达,该作者还认为,巢蛋白与颅内生殖细胞肿瘤的扩散与进展有关。

二、血清和(或)脑脊液肿瘤标志物

目前可用于临床诊断与鉴别诊断的免疫组化标志物种类繁多,但是由于颅内生殖细胞肿瘤部位特殊且大多部位较深,活检难度大、风险高,其中仅有部分患者符合外科手术适应证,导致获取组织标本困难,故血清和(或)脑脊液肿瘤标志物对辅助诊断亦具有重要意义。目前临床常用的血清和(或)脑脊液标志物主要为AFP、 β -hCG,此外还有一些潜在的标志物如PLAP、CD117等仍在研究中。(1)AFP和hCG:与组织学标志物相同,AFP和hCG均为经典的肿瘤标志物,是颅内生殖细胞肿瘤诊断与分型的重要辅助手段, β -hCG因可诱导产生特异性抗体,故临床上大多以 β -hCG作为检测指标。AFP和 β -hCG

不仅能够辅助诊断颅内生殖细胞肿瘤,以及作为制定治疗方案的参考依据,同时也是评估疗效的重要手段。目前用于辅助颅内生殖细胞肿瘤早期诊断的公认参考值范围是:脑脊液AFP ≥ 3.80 ng/ml、血清AFP ≥ 25 ng/ml;脑脊液 β -hCG ≥ 8.20 IU/L、血清 β -hCG ≥ 2.50 IU/L,与既往常用参考值范围(AFP ≥ 25 ng/ml、 β -hCG ≥ 50 IU/L)相比,上述参考值不仅提高了诊断的敏感性和特异性,而且减少了误诊与漏诊^[44]。血清和(或)脑脊液中AFP和hCG水平还是预测颅内生殖细胞肿瘤患者预后的重要依据之一^[3,45],在欧洲和北美地区,AFP和 β -hCG水平甚至作为颅内生殖细胞肿瘤分类的依据,AFP ≥ 10 ng/dl(或高于正常值)和(或) β -hCG ≥ 50 IU/L(或高于正常值)为分泌型,反之则为非分泌型^[10]。作为颅内生殖细胞肿瘤的经典肿瘤标志物,血清和(或)脑脊液AFP和 β -hCG水平也是评价放化疗疗效的重要指标^[15,46-48]。早在上世纪80年代即有研究表明,血清AFP和hCG水平有助于推测颅内生殖细胞肿瘤类型,且与患者预后密切相关^[49-50]。Seregini等^[51]认为,结合AFP和 β -hCG水平升高,以及MRI检查结果,可以辅助诊断,同时,在治疗过程中观察AFP和 β -hCG是否降至正常或可预测的治疗效果。而在Kawaguchi等^[52]的研究中,通过新辅助化疗期间AFP和hCG表达水平呈对数降低并最终达到正常参考值范围的现象,可从高度恶性的颅内生殖细胞肿瘤类型中鉴别预后良好的亚组。2016年,Sasagawa等^[53]报告1例hCG治疗的垂体性腺功能减退症病例,治疗期间其颅内生殖细胞肿瘤体积迅速增大,最终组织病理学检查提示为未成熟畸胎瘤,说明hCG可能与颅内生殖细胞肿瘤的发展密切相关。但晚近研究提出新的观点,Takami等^[54]通过对94例颅内生殖细胞肿瘤患者组织标本的研究发现,93.33%(84/90)的患者 β -hCG mRNA表达水平升高,而血清或脑脊液检测 β -hCG阳性比例却远低于组织学检测结果。目前对于出现这一结果的机制尚不明确,因此血清和(或)脑脊液 β -hCG异常变化对颅内生殖细胞肿瘤的临床意义仍有待进一步验证。Bourdillon等^[55]发现,部分颅咽管瘤患者亦可表现为血清和(或)脑脊液 β -hCG表达阳性,因此对于hCG阳性的颅内肿瘤病例应当注意鉴别。此外,血清和脑脊液中AFP水平突然升高,很可能提示颅内生殖细胞肿瘤发生恶性变,但此种情况较罕见^[56]。(2)PLAP:Aihara等^[57]对74例颅内生殖细胞肿瘤患

者脑脊液 PLAP 表达水平的研究提示,所有单纯生殖细胞瘤患者(38例)脑脊液 PLAP 表达水平均显著升高,说明脑脊液 PLAP 是一种具有高度特异性的肿瘤标志物,其对单纯生殖细胞瘤的诊断可信度可与组织病理学相媲美。另一项免疫组化研究共纳入 76 例颅内生殖细胞肿瘤病例,通过 5 种不同抗体的免疫组化染色,分别观察不同类型肿瘤阳性率、细胞形态以及着色特点,结果显示,生殖细胞瘤患者 PLAP 阳性率为 81.82%(45/55),其胞膜着色,胞质不着色,肿瘤细胞呈空泡状,提示 PLAP 对颅内生殖细胞瘤具有很好的鉴别诊断意义^[58]。由于目前对血清或脑脊液 PLAP 的临床研究较少,检测方法亦不十分成熟,故尚未在临床推广应用,作为非常规检测指标,其临床价值仍有待更进一步验证。

(3)miRNA 标志物:是一类长度约为 21 个核苷酸的小分子 RNA,一般呈单链排列,不编码蛋白质,而是作为基因表达调控因子,通过转录后对经过加工形成成熟 mRNA 的过程进行调节,从而调控细胞增殖、凋亡、个体发育等多个生理过程。研究表明,miRNA-371~373 和 miRNA-302 在所有颅内生殖细胞瘤中均呈高表达^[59-60],提示这些 miRNA 作为辅助诊断手段具有重要意义。Hsieh 等^[61]针对颅内生殖细胞瘤的球状 DNA 甲基化进行分析,发现 miRNA-214-3p 可通过降低促凋亡蛋白 Bcl2 样 11 (Bcl2-like 11) 的表达,诱导肿瘤细胞对顺铂产生耐药性,尤其是恶性颅内生殖细胞瘤患者。目前针对颅内生殖细胞瘤的 miRNA 相关研究较少,今后随着分子生物学研究的不断深入,将会发现更多重要的 miRNA 标志物并用于颅内生殖细胞瘤的辅助诊断与治疗。(4)其他:Miyahara 等^[26]发现,单纯生殖细胞瘤患者 CD117 表达水平明显高于畸胎瘤和 NGGCTs。

三、其他用于颅内生殖细胞瘤的辅助诊断方法

血循环肿瘤细胞(CTCs)及脑脊液细胞学检查对辅助诊断颅内生殖细胞瘤也有一定临床意义。血循环肿瘤细胞检测对绒毛膜上皮癌等易经血行转移肿瘤的诊断具有重要意义,随着研究的深入,也会逐渐成为颅内生殖细胞瘤辅助诊断、预后判断及疗效评估的重要手段。而脑脊液细胞学检测除用于评估肿瘤是否发生转移^[4],还可作为判断肿瘤生长呈局灶性或广泛性的重要依据^[12]。此外,作为一种临床常见的检测手段,脑脊液细胞学

检测还有助于明确诊断、判断播散情况^[62]。

四、总结与展望

目前肿瘤标志物在颅内生殖细胞瘤诊断、预后评估和疗效监测方面的应用仍以免疫组化标志物检测为主,血清和(或)脑脊液标志物的应用尚未在临床普及。然而,颅内生殖细胞瘤的生物学特点决定了血清和(或)脑脊液高敏感性和高特异性标志物在诊断与鉴别诊断中不可或缺的地位,尤其在减小患者手术创伤方面意义重大,是今后研究的方向之一。另一方面,目前已经在临床应用的标志物大多具有局限性,单一性肿瘤标志物诊断颅内生殖细胞瘤的效果仍存在严重缺陷,多种肿瘤标志物的联合应用将有助于提高诊断的准确性,如何制定高敏感性和高特异性联合方案,也将成为今后关注的重要课题。相信随着对颅内生殖细胞瘤分子机制研究的深入,会有更多的肿瘤标志物被发现,从而为颅内生殖细胞瘤的早期诊断、组织分型、治疗及预后提供理论基础。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Acta Neuropathologica*, 2016, 131:803-820.
- [2] Kamoshima Y, Sawamura Y. Update on current standard treatments in central nervous system germ cell tumors [J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 2:571-575.
- [3] Lai IC, Wong TT, Shiao CY, Hu YW, Ho DM, Chang KP, Guo WY, Chang FC, Liang ML, Lee YY, Chen HH, Yen SH, Chen YW. Treatment results and prognostic factors for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: single institute experience [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31:683-691.
- [4] Denyer S, Bhimani AD, Patil SN, Mudreac A, Behbahani M, Mehta AI. Treatment and survival of primary intracranial germ cell tumors: a population-based study using SEER database [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 146:671-685.
- [5] Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata N, Seto T. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases [J]. *J Neurosurg*, 1997, 86:446-455.
- [6] Mufti ST, Jamal A. Primary intracranial germ cell tumors [J]. *Asian J Neurosurg*, 2012, 7:197-202.
- [7] Fetcko K, Dey M. Primary central nervous system germ cell tumors: a review and update [J]. *Med Res Arch*, 2018, 6: pii1719.
- [8] Bowzyk Al-Naeef A, Murray M, Horan G, Harris F, Kortmann RD, Nicholson J, Ajithkumar T. Current management of intracranial germ cell tumours [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018, 30:204-214.
- [9] Cardellicchio S, Farina S, Buccoliero AM, Agresti B, Genitori L, de Martino M, Fangusaro J, Sardi I. Successful treatment of metastatic beta HCG - secreting germ cell tumor occurring 3

- years after total resection of a pineal mature teratoma[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173:1011-1015.
- [10] Yang QY, Guo CC, Deng ML, Wang J, Wang J, Lin FH, Zhang J, Jiang XB, Mou YG, Chen ZP. Treatment of primary intracranial germ cell tumors: single center experience with 42 clinically diagnosed cases[J]. *Oncotarget*, 2016, 7:60665-60675.
- [11] Murray MJ, Bailey S, Heinemann K, Mann J, Göbel UK, Saran F, Hale JP, Calaminus G, Nicholson JC. Treatment and outcomes of UK and German patients with relapsed intracranial germ cell tumors following uniform first-line therapy[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141:621-635.
- [12] Sun XF, Zhang F, Zhen ZJ, Yang QY, Xia YF, Wu SX, Zhu J, Lu SY, Wang J, Sun FF, Cai RQ, Chen Y, Li PF. The clinical characteristics and treatment outcome of 57 children and adolescents with primary central nervous system germ cell tumors[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33:395-401.
- [13] Bromberg JE, Baumert BG, de Vos F, Gijtenbeek JM, Kurt E, Westermann AM, Wesseling P. Primary intracranial germ-cell tumors in adults: a practical review[J]. *J Neurooncol*, 2013, 113:175-183.
- [14] Iczkowski KA, Butler SL, Shanks JH, Hossain D, Schall A, Meiers I, Zhou M, Torkko KC, Kim SJ, MacLennan GT. Trials of new germ cell immunohistochemical stains in 93 extragonadal and metastatic germ cell tumors[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39:275-281.
- [15] Nagasawa DT, Lagman C, Sun M, Yew A, Chung LK, Lee SJ, Bui TT, Ooi YC, Robison RA, Zada G, Yang I. Pineal germ cell tumors: two cases with review of histopathologies and biomarkers[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 38:23-31.
- [16] Sato K, Takeuchi H, Kubota T. Pathology of intracranial germ cell tumors[J]. *Prog Neurol Surg*, 2009, 23:59-75.
- [17] Song YY. Progress in diagnosis and treatment of intracranial germ cell tumors in children[J]. *Guo Ji Er Ke Xue Za Zhi*, 2019, 46:589-593.[宋媛媛. 儿童颅内生殖细胞肿瘤诊治进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46:589-593.]
- [18] Takeuchi J, Hirai O, Konishi T, Gi S, Watanabe H, Handa H, Ohta T, Nishimura S. Value of blood AFP and HCG levels in the diagnosis of intracranial germ cell tumors[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1980, 20:1197-1202.
- [19] Ho DM, Liu HC. Primary intracranial germ cell tumor: pathologic study of 51 patients[J]. *Cancer*, 1992, 70:1577-1584.
- [20] Shinoda J, Miwa Y, Sakai N, Yamada H, Shima H, Kato K, Takahashi M, Shimokawa K. Immunohistochemical study of placental alkaline phosphatase in primary intracranial germ-cell tumors[J]. *J Neurosurg*, 1985, 63:733-739.
- [21] Gao Y, Jiang J, Liu Q. Extragonadal malignant germ cell tumors: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 48 cases at a single Chinese institution[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8:5650-5607.
- [22] Teng LH, Lu DH, Xu QZ, Fu YJ, Yang H. Expression and differential diagnosis of OCT4, CD117 and CD30 in germ cell tumors[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2005, 34:18-22.[滕梁红, 卢庆宏, 徐庆中, 付永娟, 杨虹. OCT4, CD117, CD30在生殖细胞肿瘤中的表达及鉴别诊断意义[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34:18-22.]
- [23] Watanabe A, Horikoshi T, Naganuma H, Satoh E, Nukui H. Intramedullary spinal cord germinoma expresses the protooncogene c-kit[J]. *Acta Neurochirurgica*, 2005, 147:303-308.
- [24] Sakuma Y, Sakurai S, Oguni S, Satoh M, Hironaka M, Saito K. c-kit gene mutations in intracranial germinomas[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95:716-720.
- [25] Takeshima H, Kaji M, Uchida H, Hirano H, Kuratsu J. Expression and distribution of c-kit receptor and its ligand in human CNS germ cell tumors: a useful histological marker for the diagnosis of germinoma[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2004, 21:13-16.
- [26] Miyahara O, Takeshima H, Kaji M, Hirano H, Sawamura Y, Kochi M, Kuratsu J. Diagnostic significance of soluble c-kit in the cerebrospinal fluid of patients with germ cell tumors[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97:177-183.
- [27] Bu JS, Li BY, Qin CL, Miao S. Research advances of SALL4 in disease[J]. *Zhong Wai Yi Xue Yan Jiu*, 2011, 9:157-159.[卜建设, 李宝艳, 秦成路, 廖蔚. SALL4在疾病中的研究进展[J]. 中外医学研究, 2011, 9:157-159.]
- [28] Mei K, Liu A, Allan RW, Wang P, Lane Z, Abel TW, Wei L, Cheng H, Guo S, Peng Y, Rakheja D, Wang M, Ma J, Rodriguez MM, Li J, Cao D. Diagnostic utility of SALL4 in primary germ cell tumors of the central nervous system: a study of 77 cases[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22:1628-1636.
- [29] Inoue HK, Naganuma H, Ono N. Pathobiology of intracranial germ-cell tumors: immunochemical, immunohistochemical, and electron microscopic investigations[J]. *J Neurooncol*, 1987, 5: 105-115.
- [30] Nakagawa Y, Perentes E, Ross GW, Ross AN, Rubinstein LJ. Immunohistochemical differences between intracranial germinomas and their gonadal equivalents: an immunoperoxidase study of germ cell tumors with epithelial membrane antigen, cytokeratin, and vimentin[J]. *J Pathol*, 1988, 156:67-72.
- [31] Huang X, Zhang R, Mao Y, Zhou LF, Zhang C. Recent advances in molecular biology and treatment strategies for intracranial germ cell tumors[J]. *World J Pediatr*, 2016, 12:275-282.
- [32] Terashima K, Yu A, Chow WY, Hsu WC, Chen P, Wong S, Hung YS, Suzuki T, Nishikawa R, Matsutani M, Nakamura H, Ng HK, Allen JC, Aldape KD, Su JM, Adesina AM, Leung HC, Man TK, Lau CC. Genome-wide analysis of DNA copy number alterations and loss of heterozygosity in intracranial germ cell tumors[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61:593-600.
- [33] Kim D, Lee DH, Choi J, Shim KW, Kim SH. Validation of tumor markers in central nervous system germ cell tumors by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction using formalin-fixed paraffin-embedded tissues[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7:337-341.
- [34] Nishikawa R, Matsutani M. Immunohistochemical analysis of p53 and p21(WAF1/Cip1) expression in primary intracranial germ cell tumors[J]. *Neurosurg Focus*, 1998, 5:E2.
- [35] Kim SK, Cho BK, Paek SH, Hong SJ, Kim HS, Hong SY, Choe G, Chi JG, Nam DH, Wang KC. The detection of p53 gene mutation using a microdissection technique in primary intracranial germ cell tumors[J]. *Int J Oncol*, 2001, 18:111-116.
- [36] Iwato M, Tachibana O, Tohma Y, Nitta H, Hayashi Y, Yamashita J. Molecular analysis for p53 and mdm2 in intracranial germ cell tumors[J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99:21-25.
- [37] Cao D, Liu A, Wang F, Allan RW, Mei K, Peng Y, Du J, Guo S, Abel TW, Lane Z, Ma J, Rodriguez M, Akhi S, Dehiya N, Li J. RNA-binding protein LIN28 is a marker for primary extragonadal germ cell tumors: an immunohistochemical study of 131 cases[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24:288-296.
- [38] Li YF, Zhang X, Wang XF, Weng MJ, Wang TZ. The role and molecular mechanism of RNA-binding protein LIN28 in malignant tumors[J]. *Shi Yong Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2019, 33:456-460.[李亚飞, 张霄, 王雪飞, 翁明娇, 王天真. RNA结合蛋白LIN28在恶性肿瘤发生发展中的作用和分子机制[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33:456-460.]
- [39] Feng HQ. Expression of RNA-binding protein LIN28 in primordial germ cell develop of male embryo[D]. Zhengzhou:

- Zhengzhou University, 2014.[冯涵琪. RNA 结合蛋白 LIN28 在男胎原始生殖细胞中的表达[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.]
- [40] Gell JJ, Zhao J, Chen D, Hunt TJ, Clark AT. PRDM14 is expressed in germ cell tumors with constitutive overexpression altering human germline differentiation and proliferation [J]. *Stem Cell Res*, 2018, 27:46-56.
- [41] Wang XC, Qu GF, Xu YJ. Advances in expression of Podoplanin in malignant tumors[J]. *Zhongguo Yi Yao Dao Bao*, 2016, 13:41-44.[王新成, 曲国蕃, 徐永军. Podoplanin 在恶性肿瘤中表达的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2016, 13:41-44.]
- [42] Mishima K, Kato Y, Kaneko MK, Nakazawa Y, Kunita A, Fujita N, Tsuruo T, Nishikawa R, Hirose T, Matsutani M. Podoplanin expression in primary central nervous system germ cell tumors: a useful histological marker for the diagnosis of germinoma[J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 111:563-568.
- [43] Sakurada K, Saino M, Mouri W, Sato A, Kitanaka C, Kayama T. Nestin expression in central nervous system germ cell tumors [J]. *Neurosurg Rev*, 2008, 31:173-176.
- [44] Hu M, Guan H, Lau CC, Terashima K, Jin Z, Cui L, Wang Y, Li G, Yao Y, Guo Y, Li YM, Zhong D, Xiao J, Wan X, Lian X, Feng F, Ren H, Zhao Y, Cheng X, Gu F. An update on the clinical diagnostic value of beta - hCG and alphaFP for intracranial germ cell tumors[J]. *Eur J Med Res*, 2016, 21:10.
- [45] Legault G, Allen JC. Potential role of ventricular tumor markers in CNS germ cell tumors[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60: 1647-1650.
- [46] Kim A, Ji L, Balmaceda C, Diez B, Kellie SJ, Dunkel IJ, Gardner SL, Sposto R, Finlay JL. The prognostic value of tumor markers in newly diagnosed patients with primary central nervous system germ cell tumors [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51:768-773.
- [47] Martinez S, Khakoo Y, Gilheaney S, Kramer K, Wolden S, Souweidane M, Dunkel IJ. Marker (+) CNS germ cell tumors in remission: are surveillance MRI scans necessary [J]? *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61:853-854.
- [48] Fujimaki T, Mishima K, Asai A, Tabuchi K, Kobayashi M, Suzuki I, Kirino T. Levels of beta - human chorionic gonadotropin in cerebrospinal fluid of patients with malignant germ cell tumor can be used to detect early recurrence and monitor the response to treatment[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2000, 30:291-294.
- [49] Arita N, Ushio Y, Hayakawa T, Uozumi T, Watanabe M, Mori T, Mogami H. Serum levels of alpha - fetoprotein, human chorionic gonadotropin and carcinoembryonic antigen in patients with primary intracranial germ cell tumors[J]. *Oncodev Biol Med*, 1980, 1(4/5):235-240.
- [50] Sugiyama K, Arita K, Tominaga A, Hanaya R, Taniguchi E, Okamura T, Itoh Y, Yamasaki F, Kurisu K. Morphologic features of human chorionic gonadotropin- or alpha-fetoprotein-producing germ cell tumors of the central nervous system: histological heterogeneity and surgical meaning [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2001, 18:115-122.
- [51] Seregini E, Massimino M, Nerini Molteni S, Pallotti F, van der Hiel B, Cefalo G, Spreafico F, Fossati F, Bombardieri E. Serum and cerebrospinal fluid human chorionic gonadotropin (hCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in intracranial germ cell tumors[J]. *Int J Biol Markers*, 2002, 17:112-118.
- [52] Kawaguchi T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T. Logarithmic decrease of serum alpha - fetoprotein or human chorionic gonadotropin in response to chemotherapy can distinguish a subgroup with better prognosis among highly malignant intracranial non - germinomatous germ cell tumors [J]. *J Neurooncol*, 2011, 104: 779-787.
- [53] Sasagawa Y, Tachibana O, Nakagawa A, Nakada S, Nojima T, Koya D, Iizuka H. Rapid enlargement of an intracranial germ cell tumor after gonadotropin hormone therapy [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 31:185-188.
- [54] Takami H, Fukushima S, Fukuoka K, Suzuki T, Yanagisawa T, Matsushita Y, Nakamura T, Arita H, Mukasa A, Saito N, Kanamori M, Kumabe T, Tominaga T, Kobayashi K, Nagane M, Iuchi T, Tamura K, Maehara T, Sugiyama K, Nakada M, Kanemura Y, Nonaka M, Yokogami K, Takeshima H, Narita Y, Shibui S, Nakazato Y, Nishikawa R, Ichimura K, Matsutani M. Human chorionic gonadotropin is expressed virtually in all intracranial germ cell tumors [J]. *J Neurooncol*, 2015, 124:23-32.
- [55] Bourdillon P, Frappaz D, Vasiljevic A, Jouanneau E. Human chorionic gonadotropin elevation is not an intracranial germ cell tumor signature [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155:1037-1038.
- [56] Wong JM, Chi SN, Marcus KJ, Levine BS, Ullrich NJ, MacDonald S, Lechpammer M, Goumnerova LC. Germinoma with malignant transformation to nongerminomatous germ cell tumor [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 6:295-298.
- [57] Aihara Y, Watanabe S, Amano K, Komatsu K, Chiba K, Imanaka K, Hori T, Ohba T, Dairoku H, Okada Y, Kubo O, Kawamata T. Placental alkaline phosphatase levels in cerebrospinal fluid can have a decisive role in the differential diagnosis of intracranial germ cell tumors [J]. *J Neurosurg*, 2018, 131:687-694.
- [58] Dai K, Luo L, Yue SL, Sun SQ. Immunohistochemical study of intracranial germ cell tumors [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 1998, 14:31-34.[戴珂, 罗麟, 岳盛琳, 孙淑清. 颅内生殖细胞肿瘤的免疫组织化学研究[J]. *中华神经外科杂志*, 1998, 14:31-34.]
- [59] Kim JY, Park J. Understanding the treatment strategies of intracranial germ cell tumors: focusing on radiotherapy [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 57:315-322.
- [60] Palmer RD, Murray MJ, Saini HK, van Dongen S, Abreu - Goodger C, Muralidhar B, Pett MR, Thornton CM, Nicholson JC, Enright AJ, Coleman N; Children's Cancer and Leukaemia Group. Malignant germ cell tumors display common microRNA profiles resulting in global changes in expression of messenger RNA targets [J]. *Cancer Res*, 2010, 70:2911-2923.
- [61] Hsieh TH, Liu YR, Chang TY, Liang ML, Chen HH, Wang HW, Yen Y, Wong TT. Global DNA methylation analysis reveals miR - 214 - 3p contributes to cisplatin resistance in pediatric intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20:519-530.
- [62] Grenabo L, Wang Y, Bratell S, Dahlstrand C, Haraldsson G, Hedelin H, Henriksson C, Wikholm G, Pettersson S, Zachrisson BF. Cytologic diagnosis of primary pineal germ cell tumor with a yolk sac component, in cerebrospinal fluid [J]. *Cytopathology*, 2019, 138:25-29.

(收稿日期:2020-04-05)

(本文编辑:袁云)