

颅内生殖细胞肿瘤患者的预后模型：一项基于SEER数据库的研究

杨守博 于建宇 王灿 康勋 陈峰 李文斌

100070 首都医科大学附属北京天坛医院 肿瘤综合治疗中心 神经肿瘤综合治疗病区

通信作者：李文斌, Email: liwenbin@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.10.007

【摘要】目的 采用监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库构建颅内生殖细胞肿瘤(iGCT)总生存期的预后模型,预测患者预后并指导治疗。**方法** 收集SEER数据库1975—2020年1 105例iGCT患者的临床病理学和社会人口学资料。通过1:1比例将患者随机分为训练集和验证集,采用单变量和多变量Cox回归模型筛选独立预后因素,构建预后评分表预测iGCT患者的总生存期。通过受试者工作特征曲线下面积(AUC)、一致性指数(C-index)、校准曲线和决策曲线分析(DCA)指标来评估预后评分表的性能。**结果** 所有iGCT患者的中位随访时间为84个月,其中成年患者为79个月,儿童患者为87个月。原发部位($HR=0.616$, $95\%CI=0.451 \sim 0.843$, $P=0.002$)、放疗($HR=0.390$, $95\%CI=0.286 \sim 0.533$, $P<0.001$)、化疗($HR=0.656$, $95\%CI=0.475 \sim 0.905$, $P=0.01$)和年龄($HR=0.658$, $95\%CI=0.479 \sim 0.905$, $P=0.01$)是总生存期的独立预后因素。利用这些临床因素构建预测总生存期的预后评分表,该模型在训练集1年、5年、10年生存率的AUC分别为0.751、0.658、0.644, C-index分别为0.739、0.645、0.649,在验证集1年、5年、10年生存率的AUC分别为0.862、0.752、0.734, C-index分别为0.850、0.716、0.720,校准曲线与标准参考曲线重合度较好, DCA提示模型训练集风险概率为0.125~0.25时净收益较高,验证集风险概率为0.25~0.375时净收益较高,该模型与全变量预测模型曲线重合度较好。**结论** iGCT患者的原发部位、治疗方法、年龄组与预后相关,据此构建的预后评分表有助于预测患者预后并指导治疗。

【关键词】 预后评分表; 颅内生殖细胞肿瘤; 总生存期; 预后模型

基金项目: 国家自然科学基金项目(81972338)

A prognostic model for patients with intracranial germ cell tumors: a SEER population-based study

Yang Shoubo, Yu Jianyu, Wang Can, Kang Xun, Chen Feng, Li Wenbin

Department of Neuro-oncology, Cancer Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Li Wenbin, Email: liwenbin@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To construct a prognostic model for the overall survival of intracranial germ cell tumors (iGCT) based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, so as to predict prognosis and guide treatment. **Methods** Clinical pathological and sociodemographic data of 1 105 iGCT patients from 1975 to 2020 were collected from the SEER database. The patients were randomly divided into a training set and a validation set in a 1:1 ratio. Univariate and multivariate Cox regression were used to screen for independent prognostic factors and construct the Outcome Scale to predict the overall survival of iGCT patients. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC), consistency index (C-index), calibration curve, and decision curve analysis (DCA) indicators were used to evaluate the performance of the Outcome Scale. **Results** The median follow-up time for all iGCT patients was 84 months, including 79 months for adult patients and 87 months for pediatric patients. Primary site [$HR=0.616$, $95\%CI(0.451, 0.843)$, $P=0.002$], radiotherapy [$HR=0.390$, $95\%CI(0.286, 0.533)$, $P<0.001$], chemotherapy [$HR=0.656$, $95\%CI(0.475, 0.905)$, $P=0.01$], and age [$HR=0.658$, $95\%CI(0.479, 0.905)$, $P=0.01$] were independent prognostic factors for overall survival, with statistically significant differences. The Outcome Scale for predicting overall survival constructed using these clinical factors showed that the AUC of the 1-year, 5-year, and 10-year survival rates in the training set were 0.751, 0.658, and 0.644, respectively, and the C-indices were 0.739, 0.645, and

0.649, respectively. The AUC of the 1-year, 5-year, and 10-year survival rates in the validation set were 0.862, 0.752, and 0.734, respectively, and the C-indices were 0.850, 0.716, and 0.720, respectively. The calibration curve had a good overlap with the standard reference curve. DCA suggested that the training set of the model had a high net return between risk probabilities of 0.125 and 0.25, while the validation set has a high net return between risk probabilities of 0.25 and 0.375. The model had a good overlap with the curve of the full variable prediction model. **Conclusions** The primary site, treatment method, age, and prognosis of iGCT patients are correlated, and the Outcome Scale constructed based on this can help predict patient prognosis and guide treatment.

【Key words】 Outcome Scale; Intracranial germ cell tumors; Overall survival; Prognostic model

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81972338)

颅内生殖细胞肿瘤(intracranial germ cell tumor, iGCT)是一种罕见的中枢神经系统肿瘤,主要影响青少年和年轻人,发病高峰年龄为10~14岁^[1]。大约50%的iGCT发生在10~19岁的青春期儿童中,大多数诊断发生在30岁之前^[2]。欧洲和北美人群的发病率远低于亚洲人群,在欧洲和北美,iGCT占所有原发中枢神经系统肿瘤类型的0.5%~3%,而在东亚占8%~15%^[3-4]。iGCT在病理上可分为两类,包括生殖细胞瘤(germ cell tumor, GCT)和非生殖性生殖细胞肿瘤(non-germinomatous germ cell tumor, NGGCT),后者包括生殖细胞瘤、胚胎性癌、卵黄囊瘤、绒毛膜癌、畸胎瘤(成熟和未成熟)和混合性生殖细胞瘤6种亚型^[5-6]。大多数iGCT发生在中线松果体区(40%~60%)或鞍区(30%~40%),有时同时出现在这两个部位(2%~26%),在基底节或其他大脑部位较少见^[7]。虽然大多数iGCT患者对放化疗敏感且预后较好,但是一些预后不良的类型(绒癌、卵黄囊瘤、胚胎性癌或主要由这些恶性成分组成的混合瘤)的10年总生存率仅为67%^[8]。有报道了针对性腺外生殖细胞肿瘤患者的预后模型,该模型依据病灶位置、组织学、血清肿瘤标志物水平等因素构建,但并未提供明确的预后指标^[9]。另外一些研究探讨了绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白、淋巴细胞亚群等因素的预后价值,但这些标志物只在某些条件下发挥作用,并不能简单使用^[10-11]。迄今为止,尚无大样本的iGCT预后研究及预测模型。

监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库由美国国家癌症研究所建立,自1973年1月1日开始收集病例资料,包含了来自美国各个州的注册癌症患者的公开信息数据,其中包括患者的人口特征(如年龄、性别、种族)、癌症类型、诊断时间、治疗和生存状况,这些可以为建立预测模型提供基础。本研究使用来自SEER数据库的临床病理和社会人口学因素等与总生存期相关的信息,以分析iGCT的预后相

关因素并进一步构建预后评分模型。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取1975—2020年在美国国家癌症研究所SEER计划中登记的iGCT患者为研究对象。纳入标准:(1)组织病理学证实为iGCT^[5-6];(2)临床资料、生存信息完整。排除标准:合并其他肿瘤。通过初步检索共得到1 123例iGCT患者,其中符合纳入、排除标准者共1 105例患者,包括400例成人和705例儿童。

2. 研究方法: 使用SEER*Stat软件(版本8.3.8)收集人口统计学和临床数据。本研究考察了7个变量,包括诊断时年龄、性别、种族、原发部位、手术、放疗和化疗。患者按诊断时年龄分为儿童(<18岁)和成人(≥18岁),并按此分组进行临床数据对比分析;按种族分为白色人种、黑色人种和黄色人种;按发病部位分为松果体区/鞍区和脑;按手术情况分为活检、全部切除、无/未知和部分切除;放疗和化疗为二分类变量(是或否/未知)。本研究的主要终点为总生存期。

3. 统计学方法: 采用R 4.4.1版本统计软件进行数据处理。采用Kolmogorov-Smirnov检验方法进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料用频数和百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用survival绘制Kaplan-Meier生存曲线,log-rank检验比较曲线之间的差异,绘制单变量和多变量Cox回归模型,并计算风险比(hazard ratio, HR)和95%置信区间以确定这些因素是否与总生存期相关。通过生存分析进行组间比较,通过Cox回归模型交互项检验进行交互作用分析。将所有患者按1:1比例随机分为训练集和验证集两组,利用训练集构建预测模型,在验证集中进行验证^[12]。通过逐步变量选择方法构建预测模型,并通过Akaike信息准则获得最佳模型拟合。使用nomogram包构

建预测1年、5年、10年总生存期的曲线。最后,使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和一致性指数(C-index)评估模型的预测性能。校准曲线用于估计基于模型预测的总生存期与患者实际总生存期之间的一致程度。决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)使用不同的临床受益阈值概率评估模型的临床价值。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 患者特征: 两组患者性别、部位编码、原发部位、化疗、年龄和预后等临床和社会人口学特征方面比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但在种族、手术、偏侧、生存时间和放疗方面两组比较差异无

统计学意义($P > 0.05$), 见表1。所有患者的年龄为9~28岁, 其中成年患者的年龄为20~28岁, 儿童患者的年龄为9~15岁。

2. Kaplan-Meier生存分析和Log-Rank检验: 由于数据统计时未达到半数患者出现结局事件, 因此尚不能获得中位总生存期。采用Kaplan-Meier曲线和log-rank检验比较患者性别、原发部位(松果区/鞍区和脑部)、治疗方法(手术、放疗和化疗)、年龄(儿童和成人)和种族对生存率的影响。儿童患者的预后比成人患者好, 差异有统计学意义($P=0.006$), 见图1A; 男性患者的预后比女性患者好, 差异有统计学意义($P=0.01$), 见图1B; 松果体区/鞍区为原发部位的个体比脑部原发部位的个体存活时间更长($P <$

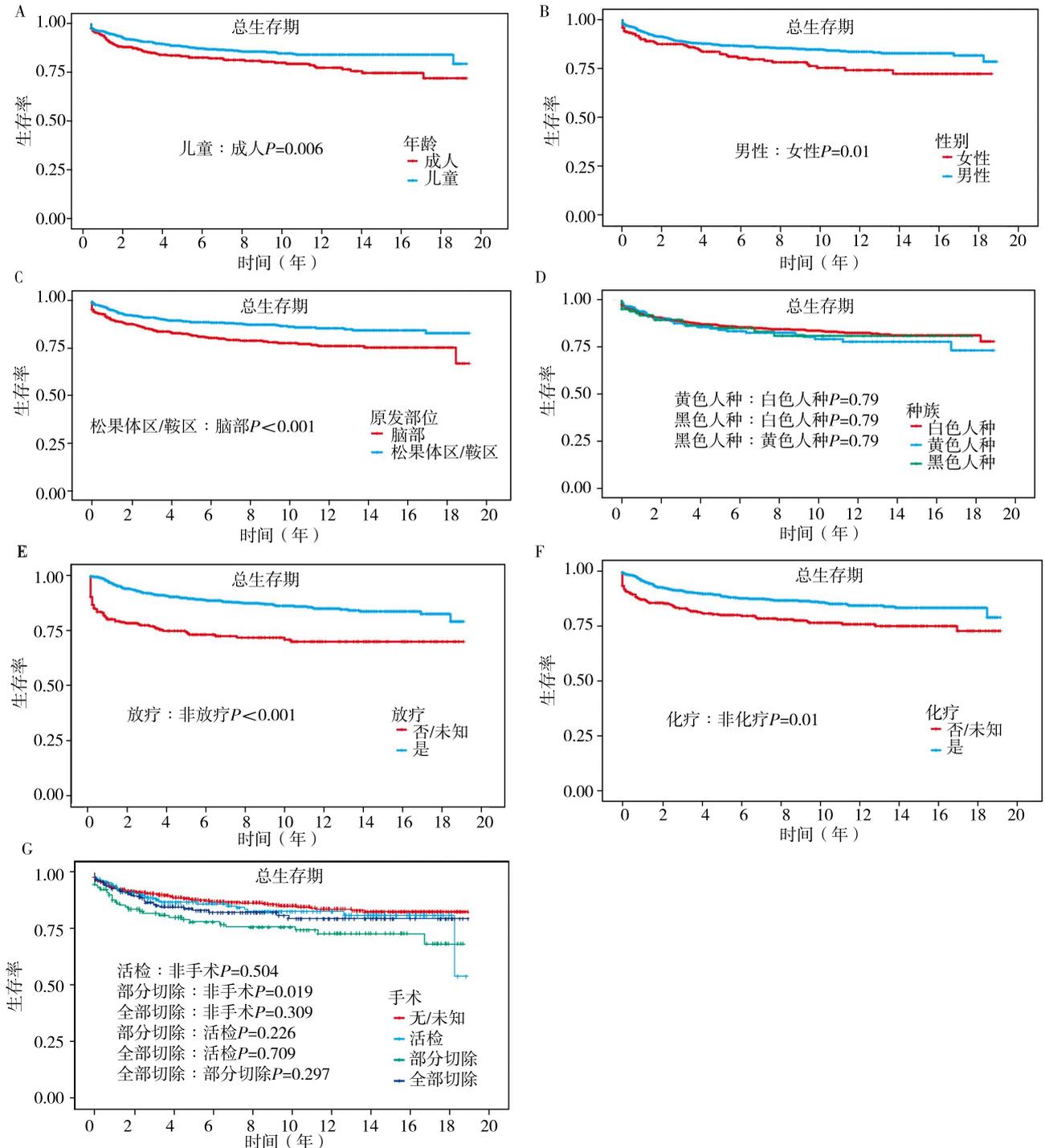
表1 颅内生殖细胞肿瘤患者的一般资料比较

项目	总数(n=1 105)	成人(n=400)	儿童(n=705)	Z/ χ^2 值	P值
总生存期[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	84(30, 151)	79(25, 147)	87(34, 152)	133 405.5	0.136
结局[例(%)]					
生存	933(84)	322(80)	611(87)		
死亡	172(16)	78(20)	94(13)	6.9	0.009
性别[例(%)]					
女	230(21)	50(12)	180(26)		
男	875(79)	350(88)	525(74)	25.5	<0.001
种族[例(%)]					
黑色人种/未知	101(9)	38(10)	63(9)		
白色人种	805(73)	291(73)	514(73)	0.1	0.945
黄色人种	199(18)	71(18)	128(18)		
部位编码[例(%)]					
脑	463(42)	150(38)	313(44)		
内分泌区域	642(58)	250(62)	392(56)	4.7	0.030
原发部位[例(%)]					
脑	463(42)	150(38)	313(44)		
松果体区/鞍区	642(58)	250(62)	392(56)	4.7	0.030
手术类型[例(%)]					
活检	201(18)	78(20)	123(17)		
全部切除	198(18)	63(16)	135(19)		
无/未知	572(52)	212(53)	360(51)	2.5	0.476
部分切除	134(12)	47(12)	87(12)		
偏侧[例(%)]					
左侧	51(5)	20(5)	31(4)		
其他/未知	988(89)	353(88)	635(90)	0.9	0.628
右侧	66(6)	27(7)	39(6)		
化疗[例(%)]					
否/未知	361(33)	208(52)	153(22)		
是	744(67)	192(48)	552(78)	105.1	<0.001
放疗[例(%)]					
否/未知	257(23)	86(22)	171(24)		
是	848(77)	314(78)	534(76)	0.9	0.333
中位年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	15(11, 21)	23(20, 28)	12(9, 15)	288 200.0	<0.001

0.001), 见图 1C; 不同种族之间的总生存期比较, 差异无统计学意义($P=0.79$), 见图 1D; 接受放疗、化疗的患者比未接受治疗的患者预后更好, 差异有统计学意义($P < 0.001$ 、 $P=0.01$), 见图 1E、1F; 接受部分切除的患者比未行手术的患者预后更好, 差异有统计学意义($P=0.019$), 见图 1G。

3. 总生存期的单变量和多变量分析: 对 iGCT 患

者的临床和社会人口学信息进行单变量和多变量 Cox 回归分析, 以确定独立的预后因素。以上变量均满足比例风险假设。单变量 Cox 分析显示, 男性、松果体区/鞍区病灶、放疗、化疗及儿童患者预后较好。多变量分析发现, 原发部位、放疗与否、化疗与否以及年龄组是 iGCT 患者总生存期的独立预后指标。见表 2。



注: iGCT 颅内生殖细胞肿瘤

图1 iGCT 患者生存曲线

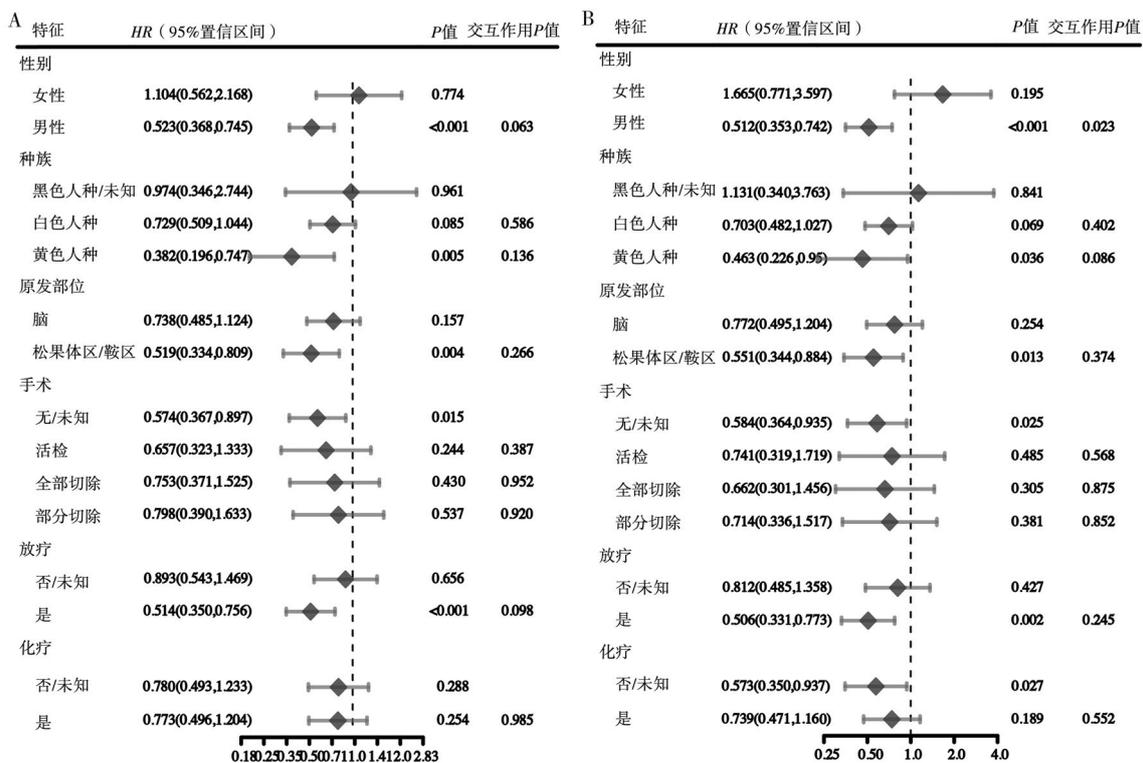
4. 亚组分析和交互作用检验：将年龄特征作为主要变量进行单变量及多变量交互作用分析。在亚组单变量分析中，性别、种族、原发部位、手术、化疗或放疗之间没有交互作用的证据(交互作用 $P > 0.05$)，见图2A。亚组多变量分析显示性别与主要变量(年龄：儿童比成人)之间存在显著交互作用(交互作用 $P=0.023$)，男性患者中儿童组相对于成人组的风险比 < 1 ，表明儿童组别对男性而言是一种保护因素，但对女性而言不是。种族、原发部位、手术、化疗或放疗之间没有显著交互作用($P > 0.05$)，见图2B。

5. 预后评分模型的开发和验证：使用多变量Cox模型构建预测iGCT患者1年、5年、10年总生

存期的评分模型。图中包括5个变量：年龄组、原发部位、化疗、放疗和性别，通过列线图描述了所有患者风险评分的分布。见图3。该模型在训练集1年、5年、10年生存率的AUC分别为0.751、0.658、0.644，C-index分别为0.739、0.645、0.649，在验证集1年、5年、10年生存率的AUC分别为0.862、0.752、0.734，C-index分别为0.850、0.716、0.720，这些结果表明预后模型和Cox回归模型具有相近的预测能力。见图4A、4B。校准曲线与标准参考曲线重合度较好，见图4C、4D，DCA提示模型训练集在风险概率为0.125~0.25净收益较高，验证集在风险概率为0.25~0.375净收益较高，该模型与全变量预测模型曲线重合度较好，见图4E、4F。

表2 单变量和多变量Cox回归分析

项目	单变量分析HR(95%CI)	P值	多变量分析HR(95%CI)	P值
性别: 男性(以“女性”为参照)	0.648(0.464 ~ 0.904)	0.011	0.775(0.546 ~ 1.101)	0.155
种族: 白色人种(以“黑色人种或未知”为参照)	0.913(0.534 ~ 1.562)	0.740	1.061(0.616 ~ 1.827)	0.831
种族: 黄色人种(以“黑色人种或未知”为参照)	1.093(0.597 ~ 2.001)	0.774	1.345(0.727 ~ 2.488)	0.345
原发部位: 松果体区或鞍区(以“脑”为参照)	0.576(0.426 ~ 0.777)	< 0.001	0.616(0.451 ~ 0.843)	0.002
手术类型: 全部切除(以“活检”为参照)	1.100(0.671 ~ 1.803)	0.704	1.049(0.638 ~ 1.725)	0.849
手术类型: 无手术或未知(以“活检”为参照)	0.845(0.557 ~ 1.282)	0.427	0.812(0.534 ~ 1.235)	0.330
手术类型: 部分切除(以“活检”为参照)	1.570(0.958 ~ 2.573)	0.074	1.320(0.800 ~ 2.180)	0.278
放疗: 是(以“否或未知”为参照)	0.385(0.283 ~ 0.522)	< 0.001	0.390(0.286 ~ 0.533)	< 0.001
化疗: 是(以“否或未知”为参照)	0.553(0.410 ~ 0.747)	< 0.001	0.656(0.475 ~ 0.905)	0.010
年龄: 儿童(以“成人”为参照)	0.657(0.487 ~ 0.887)	0.006	0.658(0.479 ~ 0.905)	0.010



注：A为单变量分析；B为多变量分析
图2 亚组分析和交互作用分析

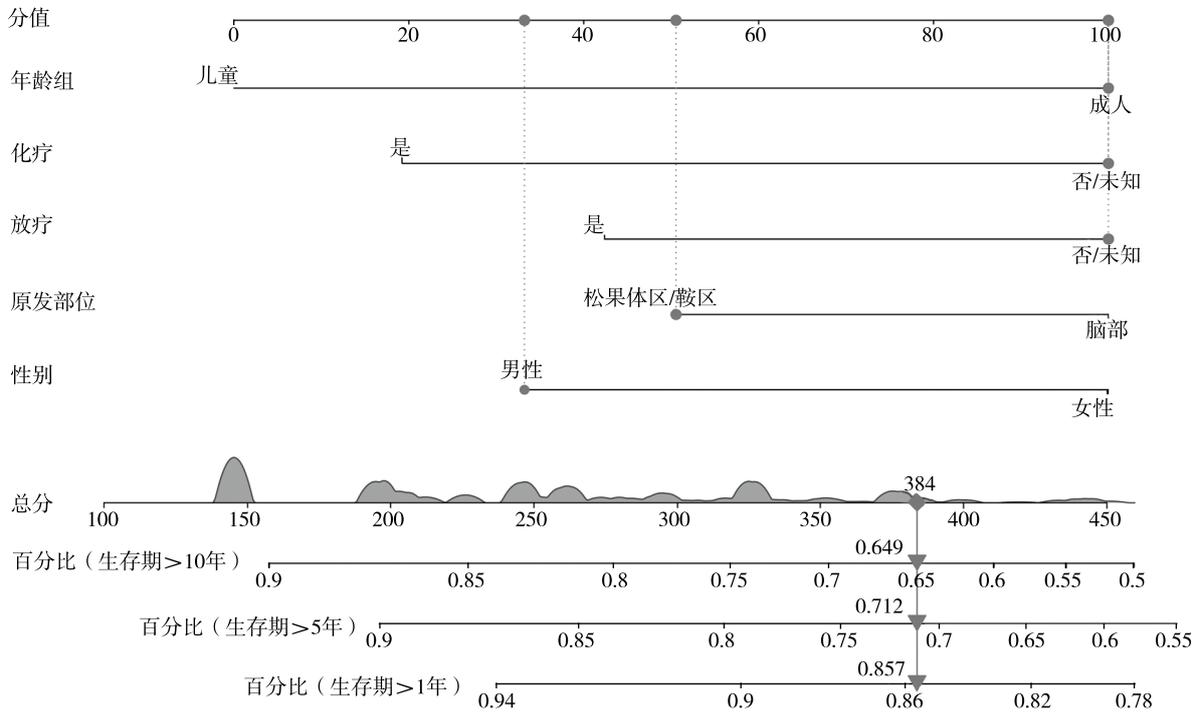


图3 预后模型列线图

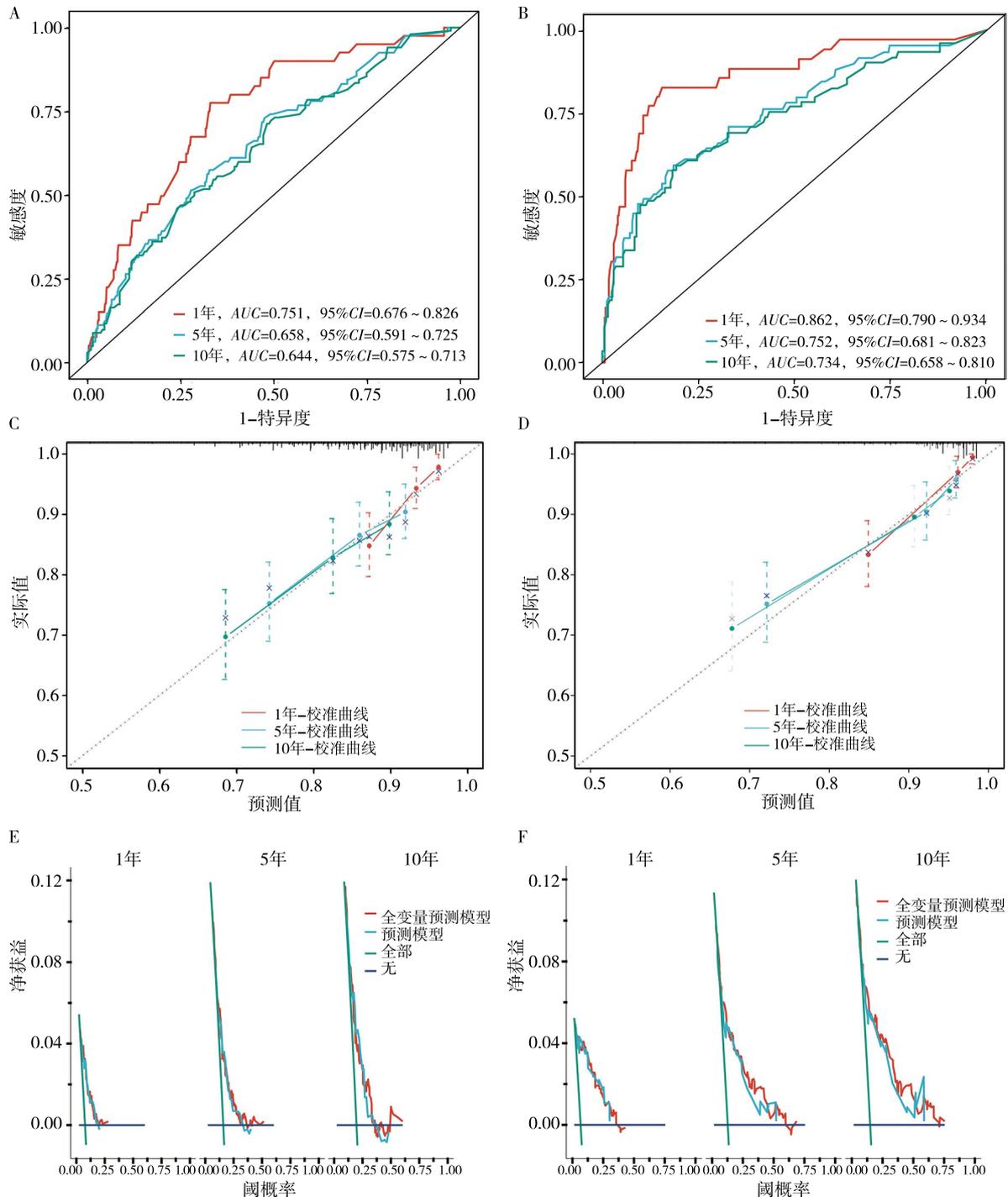
讨论 本研究中,所有患者的诊断中位年龄为15岁,年龄范围为9~28岁。其中成年患者的中位年龄为23岁,年龄范围为20~28岁;而儿童患者的中位年龄为12岁,年龄范围为9~15岁。这与既往的流行病学结果类似^[1]。本研究发现,儿童比成年人具有更好的预后,其深层次原因仍待进一步探索。另外,iGCT在日本和其他东亚国家的发生率比西方国家高出5~8倍,提示在GCT的病因中,遗传因素可能比环境因素更重要^[13]。

在本研究中,基于1 105例iGCT患者的临床病理和社会人口数据,通过Cox回归分析得出原发部位、放疗、化疗和年龄与iGCT患者的总生存期相关,这与既往的一些研究结论一致^[8-11]。以往研究表明,非典型部位的生殖瘤预后较典型部位(鞍区或松果体区)差($P=0.03$)^[13]。iGCT对化疗和放疗均较为敏感。然而,仅用化疗的治愈率低于50%,而大剂量放疗则带来显著的不良反应。因此,在过去30年中,化疗和放疗的联合使用被认为是iGCT的最有效治疗方法^[15-18]。多项研究表明,不同年龄组的肿瘤生物学和临床结果存在差异,年轻和老年患者的肿瘤组织具有不同的分子特征,年轻个体的肿瘤表现出失调的分子衰老表型,与过早衰老有关,而老年患者具有免疫浸润和功能下降的趋势^[19-20]。这些对了解iGCT儿童患者的较好预后具有提示,未来可进一步行分子水平研究以深入探索。目前仅知不同剂

量的化疗和不同肿瘤部位可能有不同的预后,但关于临床数据和患者预后的系统分析与比较尚未找到^[21-22]。本研究结果显示,鞍区iGCT多数会出现激素分泌异常,松果体区肿瘤由于接近鞍区,也有部分患者有此类表现,而其他脑区iGCT极少发生内分泌紊乱,这可能是预后差异的一种原因,但仍需进一步探索。

由于iGCT发生率较低,既往文献报道多为低于100例的小样本研究,且尚无已知的预后模型来预测iGCT的预后^[23-25]。Denyer等^[26]的研究通过检索SEER数据库获得了1 043例iGCT患者资料,将iGCT分为生殖细胞瘤、恶性畸胎瘤、混合性生殖细胞肿瘤进行生存分析,确定了一些预后影响因素,对临床治疗有一定的指导意义,但未构建预测模型。通过使用SEER数据库,本研究发现年龄组、化疗、放疗和原发部位是iGCT患者总生存期的独立预后因素。病灶位于松果体/鞍区并接受过放疗或化疗的儿童生存率最高。本研究构建了一个预测iGCT患者总生存期的模型,涵盖了所有上述显著的临床指标。该模型是首次报道的iGCT预后模型,相关验证分析表明该模型校准良好。此外,本研究还使用了AUC和DCA值等附加模型评估指标,以确认预测值符合预期。

本研究具有以下优点。首先,本研究基于SEER数据库,可以在短时间内获得大量的临床信息和社会人口数据。其次,增加癌症等重大疾病病



注: A为训练集AUC曲线; B为验证集AUC曲线; C为训练集校准曲线; D为验证集校准曲线; E为训练集DCA曲线; F为验证集DCA曲线; AUC曲线下面积; DCA决策曲线分析

图4 预测模型的验证

例的数量可以减轻病理诊断的偶然或随机误分类的影响。另一方面,这项研究也存在一些局限性。首先,数据库缺乏组织学分型、疾病的分期和治疗方式的具体信息,不能进行更深层次的分析。其次,SEER数据库是美国权威的癌症统计数据库,涵盖了数百万名癌症患者在美国各州和县的数据,但缺乏其他族裔癌症患者的数据将限制其结果的适用性,比

如其中黄色人种占比较少,对我国iGCT患者的指导意义需要谨慎看待。第三,与其他回顾性研究一样,存在选择偏倚和回顾性偏倚的问题。

综上所述,本研究基于大样本SEER数据分析得出iGCT患者的原发部位、放化疗、年龄组与预后相关,据此构建的预后评分表有助于预测患者预后并指导治疗。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为杨守博、李文斌,文献查阅为康勋、陈峰,资料收集为于建宇,数据分析、论文撰写为杨守博、于建宇,论文修订和审核为王灿

参 考 文 献

- [1] Tan C, Scotting PJ. Stem cell research points the way to the cell of origin for intracranial germ cell tumours[J]. J Pathol, 2013, 229(1): 4-11. DOI: 10.1002/path.4098.
- [2] Phi JH, Wang KC, Kim SK. Intracranial germ cell tumor in the molecular era[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2018, 61(3): 333-342. DOI: 10.3340/jkns.2018.0056.
- [3] Wang L, Yamaguchi S, Burstein MD, et al. Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumours[J]. Nature, 2014, 511(7508): 241-245. DOI: 10.1038/nature13296.
- [4] Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review[J]. Oncologist, 2008, 13(6): 690-699. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0037.
- [5] Zhang Y, Zhong C, Ke X, et al. Advances in genetic abnormalities, epigenetic reprogramming, and immune landscape of intracranial germ cell tumors[J]. Acta Neuropathol Commun, 2023, 11(1): 188. DOI: 10.1186/s40478-023-01682-y.
- [6] Horbinski C, Berger T, Packer RJ, et al. Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumours[J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(9): 515-529. DOI: 10.1038/s41582-022-00679-w.
- [7] Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(9): e470-e477. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00244-2.
- [8] Kim JW, Kim WC, Cho JH, et al. A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(3): 625-631. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.077.
- [9] Amato R. Development of a prognostic model for patients with extragonadal germ-cell tumors[J]. Ann Oncol, 2002, 13(7): 991-992. DOI: 10.1093/annonc/mdf267.
- [10] 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(6): 788-796. DOI: 10.1093/neuonc/not019.
- [11] Wang H, Huang H, Lin X, et al. Dynamic analysis of immune status in patients with intracranial germ cell tumor and establishment of an immune risk prognostic model[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1010146. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1010146.
- [12] Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, et al. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2008, 8: 53. DOI: 10.1186/1472-6947-8-53.
- [13] Poynter JN. Incidence of intracranial germ cell tumors by race in the United States, 1992-2010 [J]. J Neurooncol, 2014, 120(2): 381-388. DOI: 10.1007/s11060-014-1562-7.
- [14] 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(12): 1565-1577. DOI: 10.1093/neuonc/noz139.
- [15] Murray MJ, Bailey S, Heinemann K, et al. 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(3): 621-635. DOI: 10.1002/ijc.30755.
- [16] Chen YW, Huang PI, Ho DM, et al. Change in treatment strategy for intracranial germinoma: long-term follow-up experience at a single institute[J]. Cancer, 2012, 118(10): 2752-2762. DOI: 10.1002/cncr.26564.
- [17] Alapetite C, Brisse H, Patte C, et al. Pattern of relapse and outcome of non-metastatic germinoma patients treated with chemotherapy and limited field radiation: the SFOP experience[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(12): 1318-1325. DOI: 10.1093/neuonc/noq093.
- [18] Sakanaka K, Mizowaki T, Hiraoka M. Dosimetric advantage of intensity-modulated radiotherapy for whole ventricles in the treatment of localized intracranial germinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(2): e273-e280. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.007.
- [19] Shah Y, Verma A, Marderstein AR, et al. Pan-cancer analysis reveals molecular patterns associated with age[J]. Cell Rep, 2021, 37(10): 110100. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110100.
- [20] Montégut L, López-Otín C, Kroemer G. Aging and cancer[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 106. DOI: 10.1186/s12943-024-02020-z.
- [21] 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(9): 1194-1200. DOI: 10.1093/neuonc/nos155.
- [22] Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 846-853. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.006.
- [23] Fonseca A, Faure-Contier C, Murray MJ, et al. Pattern of treatment failures in patients with central nervous system non-germinomatous germ cell tumors (CNS-NGGCT): a pooled analysis of clinical trials[J]. Neuro Oncol, 2022, 24(11): 1950-1961. DOI: 10.1093/neuonc/noac057.
- [24] Ogino H, Shibamoto Y, Takanaka T, et al. CNS germinoma with elevated serum human chorionic gonadotropin level: clinical characteristics and treatment outcome[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(3): 803-808. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.10.026.
- [25] Shibamoto Y, Takahashi M, Sasai K. Prognosis of intracranial germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells treated by radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37(3): 505-510. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00611-6.
- [26] Denyer S, Bhimani AD, Patil SN, et al. Treatment and survival of primary intracranial germ cell tumors: a population-based study using SEER database[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(3): 671-685. DOI: 10.1007/s00432-019-03088-7.

(收稿日期: 2024-08-15)

(本文编辑: 赵金鑫)