

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.011

· 综述 ·

基于睾丸生殖细胞肿瘤发生发展机制的生物治疗新思路研究进展

Advances in biological therapy based on the tumorigenesis and progression of testicular germ cell tumors

张鑫辉 综述; 刘智勇 审阅(海军军医大学第一附属医院 泌尿外科, 上海 200433)

[摘要] 睾丸肿瘤好发于青少年和年轻男性, 其中生殖细胞肿瘤是最常见的睾丸肿瘤。目前普遍认为睾丸生殖细胞肿瘤是由生精小管内生殖细胞癌前病变发展而来, 生殖细胞癌前病变在机体青春后期可进一步发展侵袭性的睾丸生殖细胞肿瘤, 包括精原细胞瘤和非精原细胞瘤。近年来, 男性睾丸生殖细胞肿瘤发病率逐渐增加, 睾丸生殖细胞肿瘤具有高度遗传易感性和多基因遗传特性, 基因突变及其所介导的信号通路和 miRNA 的调控均可影响其发生发展与治疗敏感性。因此靶向突变基因或参与调控的 miRNA 可作为潜在的治疗靶点并为针对性生物治疗的研究拓展方向, 除此之外, 睾丸生殖细胞肿瘤还具有抗原特异性, 一些针对睾丸生殖细胞肿瘤特点开发而来的肿瘤疫苗以及生物治疗和常规治疗联合使用的治疗方式都得到了长足的发展, 具备十分广阔的前景。

[关键词] 睾丸生殖细胞肿瘤; 肿瘤生物治疗; 靶向治疗

[中图分类号] R737.21; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)05-0445-06

睾丸生殖细胞肿瘤(testicular germ cells tumor, TGCT)是20至34岁年轻男性中发病率最高的实体瘤, TGCT包括原位生殖细胞瘤(germ cell neoplasias in situ, GCNIS)和非GCNIS的精细胞肿瘤, 其中GCNIS包括精原细胞瘤和非精原细胞瘤(nonseminoma, NSE), 而NSE可以细分为胚胎癌、绒毛膜癌、卵黄囊肿瘤(yolk sac tumor, YST)和畸胎瘤^[1]。TGCT的发生源自生殖细胞的错误分化, 几乎所有TGCT都源于有缺陷的胎儿生殖细胞^[2]。手术和化疗是TGCT的主要治疗方法, 并且其治疗成功率与疾病的分期密切相关^[3]。在过去的几十年中, 尽管针对TGCT的治疗已经取得了巨大的进步, 但是由于肿瘤耐药以及肿瘤复发, 仍然有10%~20%的转移性TGCT患者在初次治疗后没有达到完全和持久的缓解^[4]。近年来, 随着对TGCT发生发展机制认识的深入, 发现TGCT有其独特的基因表达谱且若干蛋白以及miRNA在其中发挥调控作用, 针对上述靶点进一步研究靶向药物可能改变TGCT治疗的现状并有效提高其治疗效果。本文就影响睾丸生殖细胞肿瘤发生发展的分子机制及其作为潜在靶点的价值, 以及针对性的生物治疗与常规治疗联合使用的应用前景进行综述。

1 睾丸生殖细胞肿瘤的特点决定了生物治疗是其理想的治疗方式

TGCT是15至34岁男性中最常见的恶性肿瘤^[5]。TGCT具有高度遗传易感性, 其高危风险因素包括隐睾症、性发育障碍、生殖能力低下与不育, 以及对侧生殖细胞肿瘤等^[6-8]。研究^[9]发现, TGCT患者直系男

性亲属患TGCT的风险是正常人的4~10倍, 提示TGCT有较高的遗传易感性。全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)常用于预测易患TGCT的多种基因变异。最初的GWAS研究发现存在12q22染色体的c-KIT配体(KIT ligand, KITLG)等位基因突变的男性易患TGCT^[10]。然而, 最近的GWAS发现了多个新的TGCT易感位点, 包括sprouty RTK信号传导拮抗剂4(sprouty RTK signaling antagonist 4, SPRY4)、Bcl-2拮抗/杀伤因子(Bcl-2 antagonist/killer 1, BAK1)、端粒酶反转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)和X染色体内的几个区域, 这些研究表明了TGCT具有多基因遗传特性^[11-13]。

由于TGCT的临床症状较为隐匿, 所以其诊断非常困难, 检测TGCT的最佳方法是活检, 根据活检结果可以将TGCT的进展分为3个阶段: I期(肿瘤被限制在睾丸内), II期(肿瘤已扩散至腹部淋巴结)和III期(肿瘤已扩散转移到远处淋巴结、肝和肺等器官)^[14]。因为TGCT具有独特的组织结构, 所以在治疗上与其他实体肿瘤不同, 但是大多数TGCT都对铂类药物化疗高度敏感, 所以TGCT也是为数不多的可治愈癌症。然而, 仍有40%~60%的TGCT患者对化疗方案不敏感, 有关TGCT对铂类药物高度敏感分子机制以及TGCT对铂类药物耐药导致治疗失败的分子机制仍未明确^[15]。在一些铂类药物抵抗的患者

[基金项目] 军委后勤保障部卫生局面上项目(No.21JSZ04)

[作者简介] 张鑫辉(1995—), 男, 硕士生, 主要从事泌尿外科男科方向研究, E-mail:zxhchyy@163.com

[通信作者] 刘智勇, E-mail:medlzhzy@aliyun.com

中, siRNA 疗法、microRNA 疗法和免疫疗法也被认为是潜在的治疗方法, 然而这些治疗方式的临床价值还有待证明, 因此寻找针对难治性 TGCT 的新的治疗方式十分迫切^[16-18]。

综上所述, 睾丸生殖细胞肿瘤的遗传易感性、多基因遗传特性决定了其是生物治疗的理想适应症。

2 基于睾丸生殖细胞肿瘤中的基因突变寻找潜在的治疗靶点

2.1 TP53 信号通路

2.1.1 TP53 基因在 TGCT 中的正常表达促进化疗敏感性 肿瘤蛋白 P53 (tumor protein p53, TP53) 抑癌基因在 DNA 损伤反应和肿瘤发生中扮演十分重要的角色。虽然 TP53 突变存在于大部分实体瘤中, 通常与肿瘤的高侵袭性和不良预后相关, 但是在 TGCT 中 TP53 的突变相当罕见, 概率为 1%~5%^[19]。通过经典的分子生物学方法、全基因组关联研究以及新近的大规模基因测序研究对 TGCT 样本进行研究后, 均发现 TP53 基因可以影响 TGCT 的进展、治疗反应和铂类药物耐药性。TGCT 中 TP53 突变的缺乏通常被认为是 TGCT 表现出对铂类药物高度敏感的原因。在顺铂治疗诱导 DNA 损伤后, TP53 蛋白的促凋亡效应先于 DNA 损伤修复发生进而促进肿瘤细胞凋亡, 所以 TGCT 中野生型 TP53 的正常表达是其对铂类药物高度敏感的原因^[20]。但是 TP53 在 TGCT 中的作用仍有争议, 因为在 TGCT 中野生型 TP53 仍能正常表达, 表明 TP53 蛋白未能有效地抑制生殖细胞的恶性转化, 反而允许肿瘤的发生。

2.1.2 原癌基因 MDM2 通过抑制 TP53 蛋白表达促进 TGCT 化疗耐药 MDM2 原癌基因 (murine double minute 2 proto-oncogene, MDM2) 是一种 E3 泛素连接酶, 主要司职 TP53 蛋白的泛素化修饰并促进其进行泛素依赖的蛋白酶体途径降解, 同时招募 TP53 的转录抑制因子从而负向调节 TP53 蛋白表达及其介导的信号通路。另一方面, TP53 蛋白可通过促进 MDM2 基因的转录进而正向促进 MDM2 的表达^[21], 最终与 MDM2 蛋白形成正反馈环路。TGCT 患者存在 MDM2 基因的扩增, 其作用与 TP53 基因突变类似, 能够显著促进 TGCT 对铂类药物耐药。此外, 小分子药物 Nutlin-3 能够通过抑制 MDM2 的功能进而促进 TP53 蛋白及其转录靶点的积累, 提示 Nutlin-3 可作为一个潜在的治疗药物进而促进对铂类耐药的 TGCT 患者的顺铂敏感性^[22]。

2.1.3 转录因子 OCT3/4 通过抑制 TP53 表达促进 TGCT 化疗耐药 八聚体结合转录因子 3/4 (octamer-binding transcription factor 3/4, OCT3/4) 是维持细胞

干性的关键调控蛋白, 也是原始生殖细胞、生殖细胞原位肿瘤、胚胎癌和精原细胞瘤的分子标志^[23]。此外, 在正常成人干细胞和非生殖系统来源的癌细胞中 OCT3/4 表达也显著上调^[24]。有研究^[25]发现, OCT3/4 促进了 TGCT 的化疗抵抗, 机制研究表明 OCT3/4 通过与 TGCT 中的野生型 TP53 相互作用进而抑制 TP53 的功能, 最终促进 TGCT 的化疗抵抗。

2.2 雌激素受体 β 信号通路

2.2.1 HMGA1 与 HMGA2 促进 TGCT 发生发展 新近研究发现了许多新的生物标志物来区分 TGCT 的亚型, 包括 HMGA1 与 A2, 它们在 TGCT 肿瘤的不同阶段表达水平不同, 发挥促进 TGCT 的发生发展, 已经作为 TGCT 的诊断指标^[26]。其具体机制为在正常的生殖细胞中, AT 结合基序锌指蛋白 1 (POZ/BTB and AT hook containing zinc finger 1, PATZ1) 能够结合雌激素受体 β (oestrogen receptor β , ER β), 而在 TGCT 中 HMGA1 蛋白表达显著增加并与 PATZ1 蛋白结合进而改变其在细胞内的定位, 从而促进 PATZ1 蛋白与 ER β 解离并下调 ER β 的表达, 最终促进 TGCT 的发生发展^[27]。由于 HMGA1 和 HMGA2 在 TGCT 中的高表达及其促癌作用, 提示它们可以作为新的 TGCT 分子治疗靶点。

2.2.2 G 蛋白偶联雌激素受体促进 TGCT 发生发展 以往研究认为雌激素受体 α (estrogen receptors α , ER α) 和雌激素受体 β (oestrogen receptors β , ER β) 是雌激素主要的生理介质。新近文献表明 G 蛋白偶联雌激素受体 30 (G protein-coupled oestrogen receptor 30, GPR30) 在多种类型细胞的雌激素介导的信号通路中发挥着越来越关键的作用^[28-29]。有研究报导 GPR30 在人类精原细胞、精母细胞、人类精原细胞瘤 TCam-2 细胞和精原细胞瘤中表达显著增加^[30], 此外, 已有研究证实生殖细胞肿瘤原位癌和精原细胞瘤中 ER β 的下调与 GPR30 高表达显著相关^[31]。目前许多研究致力于通过设计靶向 GPR30 的抑制剂来开发一种新的治疗策略, 用于治疗生殖细胞肿瘤^[32]。

2.3 基于新型肿瘤抗原发现的潜在疫苗靶点

TGCT 的肿瘤疫苗是近年来研究的热点之一。成人睾丸生殖细胞通常表达癌症睾丸 (cancer testis, CT) 抗原, 在 TGCT 患者中, 发现染色体 X 编码的 CT 抗原的表达能够引起机体的自发免疫反应^[33]。此外, 黑色素瘤 B 抗原 (B melanoma antigen, BAGE)、黑色素瘤相关抗原 (melanoma associated antigen, MAGE) 和 G 抗原 1 (G Antigen 1, GAGE) 通常被认为能够诱导黑色素瘤患者中的细胞介导的免疫反应, 新近研究发现它们的表达仅限于睾丸组织^[34]。亦有研究通过对引起癌症患者抗体反应的抗原进行血清学克

隆, 鉴定出了 SSX、NY-ESO 和 CT7 基因^[35]。上述所有抗原都具有睾丸组织特异性表达并在多种癌症中非典型激活的独特特征, 提示它们具有成为 TGCT 癌症疫苗以及免疫治疗的潜在靶点。除此之外, 有文献报导针对抑制素- α 的疫苗接种对 TGCT 治疗有效, 在使用重组小鼠抑制素- α 接种雄性 BALB/c 小鼠后, 接种在小鼠身上的 TGCT 肿瘤细胞的生长被显著抑制。机制研究发现针对抑制素- α 的疫苗接种能显著诱导 T 细胞的浸润并促进 1 型/17 型促炎 T 细胞反应, 进而抑制 TGCT 的生长^[36]。因此, 针对 TGCT 新型肿瘤抗原的研究具有十分广阔的临床应用前景。

3 miRNA 调控生殖细胞肿瘤及其潜在的作用靶点

DNA 启动子区域甲基化、染色质重塑和 miRNA 等表观遗传调控机制在 TGCT 的发生发展中发挥重要作用, 尤其是 miRNA 所介导的表观遗传调控机制逐渐受到人们的关注^[37]。miRNA 是短的非编码 RNA, 参与调控基因的表达。因此, 它们在细胞分化和发育中发挥关键作用。miRNA 的表达紊乱在多种癌症的发生和发展中发挥重要作用, 包括 TGCT。本节就 miRNA 在 TGCT 中发挥促癌或者抑癌作用及其作为潜在的靶点分别进行分析。

3.1 miRNA 促进生殖细胞肿瘤发生发展

血清等体液中循环 miRNA 表达的检测作为一种新型的非侵入性诊断和跟踪疾病状态的方式逐渐受到人们的关注。有研究表明 miR-371 和 miR-372 在生殖细胞肿瘤患者的血清中特异性升高并发挥重要的促进作用, 机制研究发现 miR-372 和 miR-373 可以促使 TGCT 细胞逃逸细胞周期的 TP53 检查点进而促进肿瘤的增殖^[38]。此外, 亦有研究表明 miR-372 和 miR-373 靶向大肿瘤抑制激酶 2 (large tumor suppressor kinase 2, LATS2) 的 mRNA 从而促进其降解, LATS2 在 TGCT 中发挥抑制作用, miR-372 和 miR-373 通过抑制 LATS2 的表达进而促进 TGCT 的发生发展^[39]。此外, 研究^[40]发现 TGCT 细胞中表达增加的 miR-223-3p 通过靶向含 f-框 wd 重复域蛋白 7 重组蛋白 (F-box and WD repeat domain containing 7, FBXW7) 基因进而促进肿瘤细胞生长并抑制其凋亡, 在 TGCT 的发生发展中发挥促进作用。上述研究结果表明 miR-371、miR-372 以及 miR-223-3p 能够作为诊断或者判断 TGCT 患者预后的重要指标, 靶向抑制 miR-371、miR-372 以及 miR-223-3p 的表达可能抑制 TGCT 的发生发展。

3.2 miRNA 抑制生殖细胞肿瘤发生发展

有文献^[41-42]报导, 在使用小 RNA 测序法对 TGCT 和正常睾丸组织的 miRNA 表达情况进行分析后, 发

现 TGCT 中众多 miRNA 的表达发生了改变, 如 miR-199a-5p/3p 和 miR-514a-3p 在 TGCT 组织中表达下调, 提示它们在 TGCT 的发生发展中发挥调控作用。在 TGCT 细胞中过表达 miR-199a-5p/3p 会抑制肿瘤细胞生长、侵袭转移和肿瘤细胞代谢^[43], 表明 miR-199a-5p/3p 能够抑制 TGCT 的发生发展。其具体机制为 miR-199a-5p 通过靶向足细胞特异蛋白样基因 (podocalyxin like, PODXL) 和 v-maf 肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物 B (MAF bZIP transcription factor B, MAFB) 等促癌基因的 mRNA, 诱导它们降解进而抑制 TGCT 的发生, 而 miR-199a-3p 则通过靶向转录因子 SP1 和葡萄糖代谢信号通路关键酶的 mRNA 来抑制 TGCT 肿瘤细胞的生长和迁移。亦有研究^[44]发现 miR-199a-5p/3p 可以协同 miR-214 靶向非 ATP 酶蛋白酶体 26S 亚基 10 重组蛋白 (proteasome 26S subunit, non-ATPase 10, PSMD10)-TP53-DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 信号通路进而在 TGCT 细胞中形成自我调控网络。其具体机制为 DNMT1 抑制 miR-199a 和 miR-214 的表达, 而 TP53 通过下调 DNMT1 的表达进而促进 miR-199-3p/5p 和 miR-214 的表达。此外, PSMD10 也能够抑制 TP53 的表达, 而 miR-214 能够反馈性地下调 PSMD10 表达进而促进 TP53 上调, 最终形成了反馈调控网络, 这可能是治疗 TGCT 的一个潜在靶点。而在 TGCT 同样表达降低的 miR-514a-3p 则通过直接靶向父系表达基因 3 (paternally expressed 3, PEG3) 进而激活 PEG3 介导的 NF- κ B 信号通路来诱导肿瘤细胞凋亡, 最终抑制 TGCT 的发生发展^[45]。上述研究结论提示在 TGCT 细胞中 miRNA-mRNA 的相互作用在 TGCT 的发生发展中发挥重要作用, 进一步识别 TGCT 中的具有功能的 miRNA 将有助于完善 TGCT 发生发展的调控机制, 并可能从中找到新的治疗方法。

4 针对性生物治疗与常规治疗联合治疗 TGCT 的应用前景

尽管 TGCT 患者对外科手术和化疗的反应较好, 但是仍然有一些患者不能完全缓解。新近研究表明存在能够治疗 TGCT 新的生物治疗方法, 既可以促进耐药患者的响应性, 又可以防止一些副作用。如 Claudin 6 (CLDN6) 是一种穿膜蛋白, 在几乎所有 TGCT 细胞表面显著表达, 一项基于 CLDN6 表达的用于治疗 TGCT 的新发明专利表明, 使用 CLDN6 抗体阻断在 TGCT 细胞表面的 CLDN6 蛋白能够抑制肿瘤生长, 延长 TGCT 患者的寿命^[46]。亦有研究^[47]表明, 靶向 CLDN6 的 CAR-T 细胞免疫疗法既可作为单一治疗, 也可与编码 CLDN6 的 CAR-T 细胞扩增的

RNA疫苗(CARVac)联合用于CLDN6阳性复发/难治性TGCT患者,表明CAR-T治疗对TGCT患者有效,针对TGCT患者其它靶点的CAR-T疗法,如表达于正常睾丸细胞中的IL13RA2细胞因子目前已成为CAR-T疗法的新的靶点用于抗TGCT治疗研究。

此外,研究表明单克隆抗体(布伦妥昔单抗-维多丁)对于大剂量化疗后TGCT复发的患者有效,并且其疗效正在进行多中心II期研究^[48]。布伦妥昔单抗通常作为淋巴瘤抗癌治疗药物,其机制由两部分组成:一方面它能够特异性阻断肿瘤细胞表面蛋白(CD30),另一方面它可直接促进肿瘤细胞死亡^[49]。亦有文献报导极光激酶选择性抑制剂与紫杉烷类药物的联合使用可以协同抑制TGCT活性^[50]。其他新的方法如免疫检查点抑制剂联合FDA批准的药物帕博利珠单抗、纳武利尤单抗或溶瘤病毒Pelareorep用于治疗TGCT已经由溶瘤生物科技公司获得专利^[51],但是总体而言,大量文献报导抗PD-1抑制剂单药治疗在TGCT中的抗肿瘤活性非常有限,仍需要多药联合治疗。

5 展望

目前,对于睾丸生殖细胞肿瘤发生发展及治疗的研究进一步丰富了人们对于睾丸生殖细胞肿瘤的理解和认识。在不同类型的睾丸生殖细胞肿瘤及其发生和发展的不同病理阶段,多种蛋白以及miRNA发挥多元化的作用,从而对睾丸生殖细胞肿瘤的发生发展发挥促进或抑制的作用。此外,在睾丸生殖细胞肿瘤的治疗过程中,常规治疗和生物治疗亦发挥了多样化的作用,这些研究也从侧面说明了在睾丸生殖细胞肿瘤治疗干预的过程中存在新的靶点和生物治疗方式。因此,对于睾丸生殖细胞肿瘤的研究,有助于进一步揭示睾丸生殖细胞肿瘤发生发展的分子机制,从而为临床治疗睾丸生殖细胞肿瘤找到新的靶点和提供独特的生物治疗方式。

[参考文献]

- [1] KATABATHINA V S, VARGAS-ZAPATA D, MONGE R A, *et al.* Testicular germ cell tumors: classification, pathologic features, imaging findings, and management[J]. *RadioGraphics*, 2021, 41(6): 1698-1716. DOI: 10.1148/rg.2021210024.
- [2] GUO C C, CZERNIAK B. Somatic-type malignancies in testicular germ cell tumors[J]. *Hum Pathol*, 2022, 127: 123-135. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.06.024.
- [3] PFISTER D, OECHSLE K, SCHMIDT S, *et al.* First-line salvage treatment options for germ cell tumor patients failing stage-adapted primary treatment[J]. *World J Urol*, 2022, 40(12): 2853-2861. DOI: 10.1007/s00345-022-03959-8.
- [4] CHOVANEC M, CHENG L. Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer[J/OL]. *BMJ*, 2022, 379: e070499[2023-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36442868/>. DOI: 10.1136/bmj-2022-070499.
- [5] AL-OBAIDY K I, MAGERS M J, IDREES M T. Testicular cancer: contemporary updates in staging[J]. *Surg Pathol Clin*, 2022, 15(4): 745-757. DOI: 10.1016/j.path.2022.07.010.
- [6] JUNJIE, HUANG. Worldwide distribution, risk factors, and temporal trends of testicular cancer incidence and mortality: a global analysis[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(5): 566-576. DOI: 10.1016/j.euo.2022.06.009.
- [7] DEMIRCI A, BAŞAR H. Effects of epidemiological risk factors on prognosis in testicular cancer[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(1): 51-59. DOI: 10.1007/s11255-022-03359-2.
- [8] MUREZ T, FLÉCHON A, BRANGER N, *et al.* French AFU cancer committee guidelines-update 2022-2024: testicular germ cell cancer [J]. *Progrès En Urol*, 2022, 32(15): 1066-1101. DOI: 10.1016/j.purol.2022.09.009.
- [9] RICHIE J P. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology[J]. *J Urol*, 2005, 173(3): 832-833. DOI: 10.1097/01.ju.0000152348.49938.a5.
- [10] KANETSKY P A, MITRA N, VARDHANABHUTI S, *et al.* Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(7): 811-815. DOI: 10.1038/ng.393.
- [11] YAO X Y, ZHOU H, DUAN C, *et al.* Comprehensive characteristics of pathological subtypes in testicular germ cell tumor: gene expression, mutation and alternative splicing[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1096494[2023-05-06]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1096494>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1096494.
- [12] KARLSSON R, ANDREASSEN K E, KRISTIANSEN W, *et al.* Investigation of six testicular germ cell tumor susceptibility genes suggests a parent-of-origin effect in SPRY4[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(16): 3373-3380. DOI: 10.1093/hmg/DDT188.
- [13] QIN J X, YANG Y F, ZHUANG X, *et al.* Association between BAK1 gene rs210138 polymorphisms and testicular germ cell tumors: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 2 [2023-05-06]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00002>. DOI: 10.3389/fendo.2020.00002.
- [14] RUF C G, SCHMIDT S, KLIESCH S, *et al.* Testicular germ cell tumours' clinical stage I: comparison of surveillance with adjuvant treatment strategies regarding recurrence rates and overall survival — a systematic review[J]. *World J Urol*, 2022, 40(12): 2889-2900. DOI: 10.1007/s00345-022-04145-6.
- [15] TIMMERMAN D M, ELEVELD T F, SRIRAM S, *et al.* Chromosome 3p25.3 gain is associated with cisplatin resistance and is an independent predictor of poor outcome in male malignant germ cell tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(26): 3077-3087. DOI: 10.1200/jco.21.02809.
- [16] ROŠKA J, LOBO J, IVOVIČ D, *et al.* Integrated microarray-based data analysis of miRNA expression profiles: identification of novel biomarkers of cisplatin-resistance in testicular germ cell tumours[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2495 [2023-05-06]. <https://doi.org/10.3390/ijms24032495>. DOI: 10.3390/ijms24032495.
- [17] GUO J, WANG S, JIANG Z Z, *et al.* Long non-coding RNA RFPL3S functions as a biomarker of prognostic and

- immunotherapeutic prediction in testicular germ cell tumor[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 859730 [2023-05-06]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.859730>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.859730.
- [18] MENG J L, GAO J J, LI X, *et al.* TIMEAS, a promising method for the stratification of testicular germ cell tumor patients with distinct immune microenvironment, clinical outcome and sensitivity to frontline therapies[J]. *Cell Oncol*, 2023: 1-15. DOI: 10.1007/s13402-023-00781-1.
- [19] LUTZKER S G. P53 tumour suppressor gene and germ cell neoplasia[J]. *APMIS*, 1998, 106(1/2/3/4/5/6): 85-89. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1998.tb01323.x.
- [20] GUTEKUNST M, OREN M, WEILBACHER A, *et al.* p53 hypersensitivity is the predominant mechanism of the unique responsiveness of testicular germ cell tumor (TGCT) cells to cisplatin[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19198[2023-05-06]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019198>. DOI: 10.1371/journal.pone.0019198.
- [21] SHERR C J. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(14): 3689-3695.
- [22] BAUER S, MÜHLENBERG T, LEAHY M, *et al.* Therapeutic potential of Mdm2 inhibition in malignant germ cell tumours[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(4): 679-687. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.014.
- [23] ORSATTI A, SIROLI M, AMBROSI F, *et al.* SOX2 and PRAME in the “reprogramming” of seminoma cells[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2022, 237: 154044[2023-05-06]. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154044>. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154044.
- [24] DERA KHSHAN S, MAHDAVI N, KARDOUNI KHOOZESTANI N, *et al.* Assessment of the association of OCT3/4 with GLUT1 and CD105 in oral squamous cell carcinoma using dual immunohistochemistry[J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1): 1-8. DOI: 10.1186/s12903-022-02332-w.
- [25] CHIEFFI P, CHIEFFI S. Molecular biomarkers as potential targets for therapeutic strategies in human testicular germ cell tumors: an overview[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(8): 1641-1646. DOI: 10.1002/jcp.24328.
- [26] CHIEFFI P. An up-date on epigenetic and molecular markers in testicular germ cell tumors[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2017, 6(4): 319-321. DOI: 10.5582/irdr.2017.01070.
- [27] ESPOSITO F, BOSCIA F, FRANCO R, *et al.* Down-regulation of oestrogen receptor- β associates with transcriptional co-regulator PATZ1 delocalization in human testicular seminomas[J]. *J Pathol*, 2011, 224(1): 110-120. DOI: 10.1002/path.2846.
- [28] GUHA P, SEN K, CHOWDHURY P, *et al.* Estrogen receptors as potential therapeutic target in endometrial cancer[J]. *J Recept Signal Transduct*, 2023, 43(1): 19-26. DOI: 10.1080/10799893.2023.2187643.
- [29] XU X X, WANG J Z, GUO X Y, *et al.* GPR30-mediated non-classic estrogen pathway in mast cells participates in endometriosis pain via the production of FGF2[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1106771 [2023-05-06]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1106771>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1106771.
- [30] FRANCO R, BOSCIA F, GIGANTINO V, *et al.* GPR30 is overexpressed in post-puberal testicular germ cell tumors[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(6): 609-613. DOI: 10.4161/cbt.11.6.14672.
- [31] CHEVALIER N, HINAULT C, CLAVEL S, *et al.* GPER and testicular germ cell cancer[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2021, 11: 600404[2023-05-06]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600404>. DOI: 10.3389/fendo.2020.600404.
- [32] CHIEFFI P, DE MARTINO M, ESPOSITO F. Further insights into testicular germ cell tumor oncogenesis: potential therapeutic targets [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 20(3): 189-195. DOI: 10.1080/14737140.2020.1736566.
- [33] CHANG Y T, WANG X W, XU Y D, *et al.* Comprehensive characterization of cancer-testis genes in testicular germ cell tumor [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(7): 3511-3519. DOI: 10.1002/cam4.2223.
- [34] LÜFTL M, SCHULER G, JUNGBLUTH A A. Melanoma or not? cancer testis antigens may help[J]. *Br J Dermatol*, 2004, 151(6): 1213-1218. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06260.x.
- [35] MISCHO A, KUBUSCHOK B, ERTAN K, *et al.* Prospective study on the expression of cancer testis genes and antibody responses in 100 consecutive patients with primary breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(3): 696-703. DOI: 10.1002/ijc.21352.
- [36] AGUILAR R, JOHNSON J M, BARRETT P, *et al.* Vaccination with inhibin- α provides effective immunotherapy against testicular stromal cell tumors[J/OL]. *J Immunotherapy Cancer*, 2017, 5: 37 [2023-05-06]. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0237-2>. DOI: 10.1186/s40425-017-0237-2.
- [37] ILIJAZI D, SHARIAT S F, HASSLER M R, *et al.* Epigenetic alterations of testicular germ cell tumours[J]. *Curr Opin Urol*, 2020, 30(2): 264-270. DOI: 10.1097/mou.0000000000000724.
- [38] YE F, FELDMAN D R, VALENTINO A, *et al.* Analytical validation and performance characteristics of molecular serum biomarkers, miR-371a-3p and miR-372-3p, for male germ cell tumors, in a clinical laboratory setting[J]. *J Mol Diagn*, 2022, 24(8): 867-877. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2022.04.007.
- [39] PENG H, PAN X, SU Q, *et al.* MiR-372-3p promotes tumor progression by targeting LATS2 in colorectal cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19): 8332-8344. DOI: 10.26355/eurrev_201910_19144.
- [40] LIU X W, DUAN H Y, ZHOU S H, *et al.* MicroRNA-199a-3p functions as tumor suppressor by regulating glucose metabolism in testicular germ cell tumors[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2311-2320. DOI: 10.3892/mmr.2016.5472.
- [41] PROCÓPIO M S, DE AVELAR G F, COSTA G M J, *et al.* MicroRNAs in Sertoli cells: implications for spermatogenesis and fertility[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 370(3): 335-346. DOI: 10.1007/s00441-017-2667-z.
- [42] RIJLAARSDAM M A, VAN AGTHOVEN T, GILLIS A J M, *et al.* Identification of known and novel germ cell cancer-specific (embryonic) miRs in serum by high-throughput profiling[J]. *Andrology*, 2015, 3(1): 85-91. DOI: 10.1111/andr.298.
- [43] CHEUNG H H, DAVIS A J, LEE T L, *et al.* Methylation of an intronic region regulates miR-199a in testicular tumor malignancy[J]. *Oncogene*, 2011, 30(31): 3404-3415. DOI: 10.1038/onc.2011.60.
- [44] CHEN B F, SUEN Y K, GU S, *et al.* A miR-199a/miR-214 self-regulatory network via PSMD10, TP53 and DNMT1 in testicular germ cell tumor[J/OL]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6413 [2023-05-06]. <https://doi.org/10.1038/srep06413>. DOI: 10.1038/srep06413.
- [45] ÖZATA D M, LI X D, LEE L, *et al.* Loss of miR-514a-3p regulation of PEG3 activates the NF- κ B pathway in human testicular germ cell tumors[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5):

- e2759[2023-05-06]. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.464>. DOI: 10.1038/cddis.2016.464.
- [46] SKOWRON M A, KOTTHOFF M, BREMMER F, *et al.* Targeting CLDN6 in germ cell tumors by an antibody-drug-conjugate and studying therapy resistance of yolk-sac tumors to identify and screen specific therapeutic options[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 1-15. DOI: 10.1186/s10020-023-00636-3.
- [47] SCHEPISI G, GIANNI C, CURSANO M C, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor (CAR) -T cell therapy: potential treatment options against testicular germ cell tumors[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1118610[2023-05-06]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1118610>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1118610.
- [48] YESTE-VELASCO M, GUO T Y, MAO X Y, *et al.* The potential of brentuximab vedotin, alone or in combination with current clinical therapies, in the treatment of testicular germ cell tumors[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(5): 855-871.
- [49] YASUNAGA M. Antibody therapeutics and immunoregulation in cancer and autoimmune disease[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 1-12. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.001.
- [50] OING C, HENTRICH M, LORCH A, *et al.* Treatment of refractory germ-cell tumours with single-agent cabazitaxel: a German Testicular Cancer Study Group case series[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(2): 449-455. DOI: 10.1007/s00432-019-03071-2.
- [51] KAWAI K, TAWADA A, ONOZAWA M, *et al.* Rapid response to pembrolizumab in a chemo-refractory testicular germ cell cancer with microsatellite instability-high[J]. *Oncotargets Ther*, 2021, 14: 4853-4858. DOI: 10.2147/ott.s323898.

[收稿日期] 2023-04-20

[修回日期] 2023-05-06

[本文编辑] 黄静怡