

附件 5-1

儿童中枢神经系统生殖细胞肿瘤诊疗规范

(2021 年版)

一、概述

中枢神经系统生殖细胞肿瘤(germ cell tumors, GCTs)起源于原始生殖细胞,包括生殖细胞瘤、胚胎癌、内胚窦癌、绒毛膜上皮癌、畸胎瘤(成熟畸胎瘤和未成熟畸胎瘤)、混合性生殖细胞瘤,且除外睾丸、纵隔及妇科生殖系统原发生殖细胞肿瘤脑转移。中枢神经系统 GCTs 多见于 15 岁以下的儿童,诊断时的中位年龄为 10~14 岁。男性发生率略高于女性,男女比例为 2:1 到 3:1 之间,其中松果体区域 GCTs 男性优势更加显著。在北美和欧洲,中枢神经系统 GCTs 占儿童中枢神经系统(CNS)肿瘤的 0.5%~3%,在亚洲地区占儿童中枢神经系统肿瘤的 11%。

二、适用范围

经肿瘤组织病理学确诊的或经影像及肿瘤标记物临床诊断的 0~18 岁中枢神经系统生殖细胞肿瘤初诊患儿。

三、诊断

(一) 临床表现

原发中枢神经系统 GCTs 通常发生在脑中轴线附近,最常见松果体区(45%)、鞍上区(20%~30%),为单发或多发病灶。其他部位发生率较低,可见于基底神经节、脑室、

丘脑、大脑半球和小脑。5%~25%患者同时出现鞍上区和松果体区肿瘤，多见于生殖细胞瘤患者。

1. 松果体区肿瘤: 松果体区 GCTs 可压迫中脑导水管导致阻塞性脑积水, 较早出现颅内压增高症状, 表现头痛、呕吐、乳头水肿、嗜睡等。其他症状还包括共济失调、记忆力障碍、行为改变, 瘤体较大患儿可出现耳鸣、复视、听力障碍、眼球水平震颤等体征。帕里诺氏综合征 (Parinaud syndrome) 是松果体区肿瘤的经典神经系统综合征, 高达 50%松果体区 GCTs 出现, 表现为垂直凝视障碍、会聚性眼球震颤、瞳孔光近反射分离。松果体区 GCTs 很少表现内分泌疾病症状, 但性早熟已有报道, 原因不十分清楚。

2. 鞍区肿瘤: 可能会经历数月至数年病史。通常表现为下丘脑/垂体功能障碍, 包括尿崩症、青春期发育迟缓或性早熟、生长发育落后等; 还可引起眼科异常, 如交叉或视神经受压导致视力下降或视野缺损(典型的双侧偏盲)。尿崩症发生在 70%~90%患者, 是最常见前驱症状。颅压增高症状不明显或滞后。

3. 基底节区肿瘤: 患者多表现为进行性偏侧肢体无力, 可从上肢或下肢开始。肿瘤进展相对缓慢, 晚期才出现头痛、呕吐等颅压升高症状。

4. 双灶性颅内 GCTs: 5%~25%患者同时出现鞍上区和松果体区两个部位病灶, 两者之间没有连续性。患者可表现为松果体区占位性症状, 如脑积水, 但更多病例首先出现鞍上

区病变症状，即下丘脑/垂体功能障碍或由于视觉通路受压而出现视觉症状。双灶性颅内 GCTs 多见于生殖细胞瘤，多认为是独立的同步原发性肿瘤。

（二）实验室检查

1. 病理检查

在世界卫生组织的分类系统中，中枢神经系统 GCTs 分为生殖细胞瘤（germinomas）和非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤（non-germinomatous germ cell tumors, NGGCTs）。NGGCTs 包括胚胎瘤、内胚窦瘤（也称为卵黄囊瘤）、绒毛膜上皮瘤、畸胎瘤（包括成熟畸胎瘤、未成熟畸胎瘤和畸胎瘤恶性变）、混合性生殖细胞肿瘤。

组织学上，纯生殖细胞瘤是由具有丰富细胞质的巨大的多边形未分化细胞组成，排列成巢状，由结缔组织条带分隔。NGGCTs 的组织学表现因细胞类型不同而不同，与起源于性腺的生殖细胞肿瘤相似。混合性生殖细胞肿瘤是由两种或两种以上的不同生殖细胞肿瘤成份构成。

2. 影像学检查：CT 扫描在发现鞍区和松果体 GCTs 方面非常敏感，但磁共振成像 (MRI) 是诊断和分期的首选检查。中枢神经系统 GCTs 在 MRI 上表现 T1 序列呈等或低信号，T2 序列呈高信号。注入对比剂后表现为均匀增强，如果有囊肿则表现为不均匀增强。由于 10%~15% 的患者会有肿瘤沿软脑膜扩散的情况，因此脊髓 MRI 检查对于中枢神经系统 GCTs 的分期是必不可少的。

3. 肿瘤标记物：甲胎蛋白（AFP）和 β -人绒毛膜促性腺激素（ β -hCG）是颅内 GCTs 的肿瘤标志物。生殖细胞瘤和畸胎瘤患者通常表现为肿瘤标志物阴性，部分生殖细胞瘤患者有合体滋养细胞存在， β -hCG 可轻度升高（ <50 mIU/mL）。 β -hCG 极度增高应考虑绒癌或含有绒癌成分，AFP 极度增高应考虑卵黄囊瘤成分的存在。脑脊液中 AFP 和 β -hCG 的测定比血清检测更敏感，在没有临床禁忌症的情况下，血清和脑脊液中肿瘤标记物均应送检。中枢神经系统 GCTs 肿瘤标记物水平（表 1）。

（三）诊断标准

中枢神经系统 GCTs 的诊断依赖于特异性症状、体征、影像学、病理（如果可以得到）、血清或脑脊液的肿瘤标记物测定。

1. 病理诊断：肿瘤组织活检或手术切除标本组织学确诊。
2. 临床诊断（肿瘤组织手术切除或者活检风险大的情况下可采用）：具有典型临床表现、松果体区或鞍上区原发性肿瘤影像学特点，血清和（或）脑脊液 AFP 正常， β -hCG $3\sim 50$ mIU/mL，可临床诊断为生殖细胞瘤。具有典型临床表现、肿瘤影像学特点，血清和（或）脑脊液 AFP $>$ 正常值和（或）血清和脑脊液 β -hCG > 50 mIU/mL，则临床考虑为非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤（NGGCTs）。

四、治疗

本规范重点参考 COG、SIOP 方案和 CCG 方案，提供的

治疗方案各医院根据各自情况选择应用。特殊治疗措施的选择、化疗方案及适应症可参考《儿童原发中枢神经系统生殖细胞肿瘤多学科诊疗专家共识》的相关细则（中国小儿血液与肿瘤杂志，2018年第23卷第6期）。

（一）手术治疗

1. 活检：对于疑似中枢神经系统 GCTs (除外成熟畸胎瘤) 的患者，应充分考虑活检以进行组织学诊断，除非手术的效果弊大于利。此外，松果体区病变引起的梗阻性脑积水或鞍区病变引起的急性视力恶化，需要立即进行神经外科干预。然而，外科活检通常只能得到很小的样本，这可能导致组织学诊断不准确。

2. 切除：完全切除主要针对组织学和肿瘤标记物可确诊病变为成熟畸胎瘤。因为完全切除可以将其治愈，不需要进一步干预。NGGCTs 肿瘤全切除的好处尚未确定，目前所报道的文献并没有证实在诊断性手术治疗时切除肉眼/显微镜下肿瘤可以改善儿童颅内 NGGCTs 的最终结果。对于纯生殖细胞瘤，由于其对于放射治疗非常敏感，且手术或多或少会存在并发症的风险，所以不建议对其进行完全切除。手术切除作为化疗和(或)放射治疗瘤体缩小后的“二次观察”手术可能更安全。随着中枢神经系统 GCTs 化疗和放疗的不断发展，神经外科在治疗这些肿瘤中所占的比重正在逐渐减少。

（二）放射治疗

1. 放疗前准备

(1) 影像学：头颅及脊髓 MR 平扫+增强；胸 CT、腹部及睾丸 B 超排除颅外疾患(睾丸，纵隔和妇科生殖细胞肿瘤) 颅内转移。

(2) 肿瘤标志物：包括血/脑脊液 AFP、 β -hCG。

(3) 常规化验：血常规及生化，电解质尤其重要：鞍区 GCTs 往往有电解质紊乱，早期以低钠多见，晚期以高钠为主。内分泌：病程较长的鞍区 GCTs 患者甲状腺功能常低下，补充相应足量的激素可快速改善症。

(4) 认知功能检查：是评价治疗效果的必备项目。

2. 放疗具体实施

放疗实现至少要经过以下四个环节：体模阶段、计划设计、计划确认、计划执行。四个环节有机配合是放疗取得成功的关键。其中肿瘤准确定位、勾画，重要器官保护以及优化设计的照射方案是治疗的三要素。

(1) 靶区：GCTs 常用靶区有局部照射 (Focal Radiotherapy)、全脑室照射 (Whole-Ventricle Irradiation, WVI)、全脑照射 (Whole-Brain Irradiation, WBI) 和全脑全脊髓照射 (Craniospinal Irradiation, CSI)。局部照射复发风险最高。CSI 近远期毒副反应明显，WVI/WBI 加局部推量是目前主要的治疗选择。对于鞍区或松果体区单/双发病灶，首选 WVI 加局部推量；对于单侧或双侧底节 GCTs，优选 WBI 加局部推量；发生肿瘤播散或脊髓种植者应选 CSI；对于其他少见部位 GCTs，原则

上照射野应涵盖潜在转移部位。

(2) 剂量：生殖细胞瘤：局部总剂量 DT 30~36 Gy，WVI/WBI/CSI 预防照射剂量 DT 20~24 Gy。NGGCTs：局部总剂量 DT 45~60 Gy，鞍区 DT ≤54 Gy，CSI DT 30~36 Gy。

3. 放疗注意事项

(1) 患儿年龄越小，放疗导致的后遗反应越严重。特别需要注意的是，鞍区的照射剂量是影响生存质量的最重要因素。采用质子治疗可减轻远期反应。

(2) 放疗过程中，肿瘤体积、脑室大小可能变化很快，应及时复查影像并调整照射靶区。

(3) 在保护正常组织的同时防止漏照。

(4) 现有技术和经验不能准确预测 GCTs 播散，单发或鞍区/松果体区双灶 GCTs 推荐 WVI/WBI 加局部照射推量。对幼小女童选择 CSI 应十分慎重。

(三) 系统化疗

中枢神经系统 GCTs 和身体其他部位的生殖细胞肿瘤一样，对化疗很敏感，目前多与放疗联合应用来减少放疗的剂量和照射范围，以减少放疗对儿童的远期影响。常用的化疗药物包括环磷酰胺、异环磷酰胺、依托泊苷、顺铂、卡铂以及博来霉素，对中枢神经系统 GCTs 均有高度活性。由于环磷酰胺、异环磷酰胺和顺铂等药物应用同时需接受高剂量水化，而原发鞍上区 GCTs 患者多存在尿崩症和水电解质紊乱，因此往往面临管理上的更大挑战。在 COG 和 SIOP 的研究中，

局限性双灶性颅内生殖细胞瘤的治疗方法与局部、非转移性颅内生殖细胞瘤患者相同。

五、并发症及辅助治疗

（一）内分泌疾病

相当比例的中枢神经系统 GCTs 患者存在内分泌疾病，如垂体功能减退、尿崩症、性激素分泌紊乱等，尽管肿瘤得到了控制，但内分泌疾病是永久性的，患者需要接受持续的激素替代治疗。

（二）放疗并发症

放疗是中枢神经系统 GCTs 综合治疗的重要组成部分，但放疗对于儿童患者近远期影响值得关注，尤其在年龄较小的儿童。长期生存的患者可有智力下降、生长发育迟缓、内分泌功能紊乱、视野障碍、眼外运动障碍、不孕不育、学习障碍和中风等后遗症。接受全脑放疗患者的全量表智商测量低于全脑室放疗组。

（三）化疗毒副作用

化疗药物可能会引起肝肾功能、心脏毒性。如顺铂有神经毒性和耳毒性，用药前及用药过程中应常规检测听力。铂类药物会引起肾脏损害，用前需要计算肾小球滤过率 GFR，若明显降低，铂类药物需适当减量。异环磷、环磷酰胺均可引起出血性膀胱炎，应用时需要常规应用美司钠预防出血性膀胱炎，并给与充分水化碱化液静点，以预防破碎红细胞堵塞肾小管而造成肾脏不可逆的损害。化疗后可引起骨髓抑制，

表现为粒细胞减低、贫血、血小板减少，严重粒细胞缺乏时可能出现严重感染。化疗后出现粒细胞缺乏者可以化疗后 24 小时开始给予粒细胞集落刺激因子注射。粒细胞缺乏合并感染，在取送各种培养后，须立即给予初始经验性治疗，待病原体明确后，再进行针对性治疗。诊断贫血及血小板减少，严重时可对症输注红细胞、血小板。（化疗药物毒副反应详见附表 2）

（四）预防卡氏肺囊虫感染

建议长期服用复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺囊虫感染，直至化疗结束后 3 个月。

六、随访

一般建议在停治疗后第 1 年、第 2 年，每 3 个月复查一次；第 3 年、第 4 年，每 6 个月复查一次；之后每年复查一次。检查内容主要包括头部及脊髓 MR、肿瘤标记物、内分泌激素水平监测、放疗后遗症监测。

七、转诊条件

（一）适用对象

1. 存在可疑中枢生殖细胞肿瘤症状的初诊患儿；
2. 病理或临床诊断的中枢生殖细胞肿瘤的初诊患儿。

（二）转诊标准

1. I 级转诊：症状及影像学怀疑中枢生殖细胞肿瘤，如具有以下条件之一，则建议由县级医院转至上级医院。

- （1）医院不具备进行、MRI、CT 等影像检查条件者；

(2) 初步检查高度怀疑此类诊断，但医院不具备进行肿物手术活检、切除条件者；

(3) 医院不具备病理诊断条件者；

(4) 医院无儿童肿瘤治疗经验者。

2. II级转诊：符合以下条件之一者建议转诊至具有儿童肿瘤专科的省或有条件的地市级医院。

(1) 经就诊医院完成影像检查、活检等进一步检查仍无法明确诊断者（如当地多家医院病理会诊不一致或当地病理科无法确定诊断）；

(2) 当地医院无法完成肿瘤切除复杂手术者；

(3) 出现肿瘤或治疗相关严重并发症，而当地医院无相关治疗经验者。

3. 如具有以下条件之一，则建议由省、市级医院转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院。

(1) 已在省市级医院明确诊断、分期、分组，及制定出治疗方案患者，但是，因无儿童患者化疗或手术或放疗条件，不能实施后续治疗，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院继续完成后续治疗、评估、随访；

(2) 已在省市级医院完成复杂肿瘤切除手术、放疗、严重并发症得到控制，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院继续完成后续治疗、评估、随访。

(三) 不纳入转诊标准

1. 已明确诊断，且符合转诊标准，但已参加中枢生殖细

胞肿瘤相关临床研究者；

2. 患儿符合转诊标准，但已因肿瘤进展、复发、肿瘤和/或治疗相关并发症等原因出现生命体征不稳定，长途转运存在生命危险者；

3. 就诊的医院不具备影像检查、病理诊断、手术、化疗等技术条件，但同级其它医院可进行者；

4. 经转诊的双方医院评估，无法接受转诊患儿进一步诊疗者。

附：表 1. 中枢神经系统 GCTs 肿瘤标记物水平

表 2. 化疗药物（血液、胃肠肝、肾肺心、脑、神经、听力）毒性反应分级标准

表 1 中枢神经系统 GCTs 肿瘤标记物水平

肿瘤类型	β -hCG	AFP
生殖细胞瘤	-	-
生殖细胞瘤 (含合体滋养细胞)	+	-
内胚窦瘤	-	+
绒毛膜上皮癌	+	-
胚胎瘤	+/-	+/-
混合性生殖细胞肿瘤	+/-	+/-
成熟畸胎瘤	-	-
未成熟畸胎瘤	+/-	+/-

表2 化疗药物（血液、胃肠肝、肾肺心、脑、神经、听力）毒性反应分级标准

	0度	I度	II度	III度	IV度
血液学					
血红蛋白(g/L)	≥ 110	95~109	<95(80~94)	(65~79)	(<65)
白细胞(10 ⁹ /L)	≥ 4.0	3~3.9	2~2.9	1~1.9	<1.0
粒细胞(10 ⁹ /L)	≥ 2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血小板(10 ⁹ /L)	≥ 100	75~99	50~74	25~49	<25
出血	无	轻微	中度	重度	威胁生命
胃肠道（包括肝脏）					
恶心、呕吐	无	轻微恶心；无需治疗	呕吐需补液治疗	不能进食，需鼻饲或肠外营养	危及生命，需紧急治疗
腹泻	无	短暂（2 d）；与基线相比，大便次数增加每天<4次	能耐受（>2 d）；与基线相比，大便次数增加4~6次	与基线相比，大便次数增加≥7次；需治疗	血性腹泻；危及生命，需紧急治疗
胆红素	≤ 1.25×N*	1.26~2.5×N*	2.6~5×N*	5~10×N*	>10×N*
血清转氨酶	≤ 1.25×N*	1.26~2.5×N*	2.6~5×N*	5~10×N*	>10×N*
口腔黏膜炎	无	无症状或轻微；无需治疗	中度疼痛或溃疡、不影响经口进食；需调整饮食	溃疡、重度疼痛；影响经口进食	危及生命，需紧急救治
便秘	无	轻度	中度	腹胀	肠麻痹
泌尿系统					
BUN (mmol/L)	≤ 7.14	7.50~14.28	14.64~21.42	>21.42	症状性尿毒症
肌酐(μmol/L)	无异常	1~1.5N*	1.5~3.0N*或基线值	3~6N*或>3倍基线值	>6N*
蛋白尿	无	尿蛋白+，24小时尿蛋白≥N*~1.0 g	尿液中蛋白质/肌酐比值0.5~1.9	尿液中蛋白质/肌酐比值>1.9	-

血尿	无	无症状；仅为临床或诊断所见； 无需治疗	有症状，需导尿管或膀胱清洗	大量血尿，需治疗	危及生命，需紧急救治
呼吸困难	无	中度活动时呼吸短促	少量活动时呼吸短促	休息时呼吸短促	危及生命，需紧急治疗
心脏					
心律、心率	正常	窦性心动过速， (依据年龄)	单灶性早搏	多灶性早搏	严重心律不齐
功能	正常	无症状，有异常体征	短暂心动功能不全无需治疗	有症状的心功能不全、需治疗	充血性心衰
皮肤	无异常	红斑、色素沉着	水泡、瘙痒、干性脱皮	湿性脱皮、溃疡	剥脱性皮炎坏死
神经系统					
神志	清醒	短暂嗜睡	嗜睡时间 < 50%	嗜睡时间 ≥ 50%	昏迷
周围神经	正常	感觉异常/或腱反射减退	严重感觉异常或轻度无力	不能耐受的感觉异常或显著运动障碍	瘫痪
听力损伤	无	26 ≤ PTA ≤ 40 dB HL; 或8 kHz听阈26~40 dB HL	41 ≤ PTA ≤ 55 dB HL; 或8 kHz听阈41~55 dB HL	56 ≤ PTA ≤ 70 dB HL; 或8 kHz听阈56~70 dB HL	71 ≤ PTA ≤ 90 dB HL; 或8 kHz听阈71~90 dB HL

注：以 CTCAE5.0 版为参考标准；N*=正常值上限；PTA：(0.5~4 kHz)；平均听阈 (dB HL)

儿童中枢神经系统生殖细胞肿瘤

诊疗规范（2021年版）

编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：倪 鑫

成员：马晓莉 王 刚 田永吉 孙骇浪 孙晓非

苏 雁 李 昊 邱晓光 陈 乾 赵凤毛

宫 杰 葛 明 冀园琦