

DOI:10.3969/j.issn.1673-5323.2024.01.001

· 专家共识 ·

儿童颅外生殖细胞肿瘤诊疗专家共识 (CCCCG-GCTs-2021)

中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会
中华医学会小儿外科分会肿瘤学组
中国研究型医院学会儿科肿瘤专业委员会

一、背景

生殖细胞肿瘤(germ cell tumors, GCTs)发生于原始生殖细胞,在胚胎发育过程中沿肠系膜迁移到生殖腺^[1]。儿童颅外生殖细胞瘤(extracranial germ cell tumors, EGCTs)是指发生在颅外的 GCTs,约占儿童癌症的 3.5%^[2],在青少年(15~19岁)中,这一比例增加到 14%^[3,4]。

该病起病隐匿,早期多无症状,临床表现多样,异质性强,预后与肿瘤原发部位、侵犯周围组织器官程度、病理类型及对治疗的反应相关。治疗为综合原则,手术切除肿瘤是其主要治疗手段,完整或完全切除肿瘤是影响预后的关键因素,但单纯手术,恶性生殖细胞肿瘤(malignant germ cell tumors, MGCTs)3年生存率为 15%~20%。经过临床与研究的逐渐进展,将铂类化疗药物引入使颅外 MGCTs 5年总体生存率(OS)超过 90%,目前以手术联合化疗为主的多学科诊疗成为治疗的标准模式^[5]。然而,20%~30%的晚期 MGCTs 会复发和死亡,因此首诊治疗的规范性非常重要。国际上主要有美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)、国际恶性生殖细胞肿瘤协作组(Malignant Germ cell tumours International Collaborative, MaGIC)等组织,我国诊断和治疗水平区域间相差较大,也无大宗多中心临床报告。为进一步推动我国儿童 GCTs 的规范诊疗,中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会(Chinese Children's Cancer Group, CCGG)成立了中国儿童颅外生殖细胞肿瘤协作组(CCCG-GCTs),参考国外临床规范及研究进展,结合我国专业诊治小儿实体肿瘤的大的医疗中心的诊治经验(包括了 ChiCTR-OOC-17013720、ChiCTR-OOC-17013750 两个临床注

册研究),在 2018 版相关多学科专家讨论基础上再次协作组工作会议修定了 2021 版,供从事儿童实体肿瘤的医师参考。

本共识制定采用 GRADE 标准对循证医学的证据质量和推荐强度进行评估。共识的推荐意见基于最高等级的研究数据,当无高质量研究或者研究结论不确定时,本共识基于已发表的专家共识意见和本共识制定的专家组一致意见,同时结合我国临床诊治现状,也考虑了相关诊疗措施在我国的有效性和可及性。

二、方案适应证

1. ≤18 岁,明确诊断。

2. 符合儿童肿瘤诊治的伦理要求,法定监护人签署同意书,愿意接受此方案治疗及随访。

三、治疗前诊断及检查

1. 疾病诊断 (1) 病理诊断:肿块切除、切取或穿刺活检免疫组化病理检查(病理作为独立诊断标准);(2) 临床诊断:AFP/β-HCG 阳性+明确的影像学依据。

推荐意见一(证据级别“高”,推荐强度“强”):国内外研究及共识认为,高水平肿瘤标志物和典型影像学表现的组合足以做出诊断并开始新辅助化疗。因此本共识建议:对于病情危重不能穿刺或手术活检、取材结果阴性的病人,根据其高水平 AFP/β-HCG 和典型影像学依据做出临床初步诊断,待患儿病情稳定后再完善病理组织学检查。儿童卵巢生殖细胞肿瘤穿刺或切取手术活检有增加腹膜种植的风险,如果术前评估不能完整切除可以依据临床诊断标准。

2. 分期及危险度分层检查 (1) 肿块部位彩

基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技创新专项项目(编号:cstc2016shms-ztx0042)
共识制定未受到基金资助影响

超;(2) 肿块部位增强 CT 或 CTA,腹膜后肿块加尿路显影 CTU 及睾丸彩超,椎管浸润及颅内转移加 MRI 或增强 MRI;骶尾部肿块 MRI 鉴别脊髓栓系或合并脊髓栓系;(3) 全身淋巴结超声;(4) 腹部超声;(5) 胸部 CT 平扫、原发肿瘤为纵膈行胸部增强 CT 或者胸部增强 MRI;(6) 全身 PET-CT(选择性)。

3. 各脏器功能及肿瘤标志物检查 (1) 三大常规、肝肾功能、心肌酶谱、凝血功能、电解质;(2) 肿瘤标志物(血清 AFP、 β -HCG 等);(3) 肝炎标志物、EBV、CMV 病毒感染检测;(4) 体液及细胞免疫检测;(5) 心电图、心脏彩超 + 心功能;(6) 听力检查(铂类化疗前、中期、结疗时);(7) 肌酐清除率、尿 β_2 微球蛋白(铂类化疗前);(8) 肿瘤椎管浸润时双下肢神经传导速度(选择性);(9) 肺功能试验(必要时);(10) 骨髓检查(纵膈部位或有血常规细胞形态异常时)。

4. 肿瘤基因测序个体化诊疗分析(高危、复发、难治组选择性)

推荐意见二(证据级别“高”,推荐级别“强”):术前应对患儿的一般情况和肿瘤分期进行全面评估,由于顺铂有明确耳毒性,故建议在化疗前评估患儿听力情况,根据听力检查结果慎选顺铂,尽量避免不可逆性医源性听力损害。考虑患儿有远处转移时建议完善 PET-CT 等检查以评估肿瘤转移情况;纵膈部位肿瘤及血常规异常时建议完善骨髓细胞学检查。

四、疾病分型、分级、分期、危险度分层

1. 病理组织学分型 由于生殖细胞的多功能性,GCTs 可以分为很多类型见表 1,大多数 GCTs 具有共同的遗传特征,包括普遍的低甲基化和 12 号染色体短臂 i12p 重复,其生物学特性因患者的肿瘤起

源位置和年龄不同而有表现差异^[5]。部分生殖细胞肿瘤中既有良性成分又有恶性成分,或恶性生殖细胞肿瘤可以含有较多或大量成熟及未成熟畸胎瘤组织成分,病理检查需做多点取材切片避免误诊,其恶性成分决定它的临床特征。部分未成熟畸胎瘤可以为恶性肿瘤特征或出现转移、复发。

表 1 GCTs 病理组织学类型(WHO)

畸胎瘤(成熟型、未成熟型、单胚层型、成熟型畸胎瘤伴体细胞恶变)
卵黄囊瘤(内胚窦瘤)
无性细胞瘤/精原细胞瘤
胚胎性癌
绒毛膜癌
混合性生殖细胞瘤
性腺母细胞瘤

注:睾丸生殖细胞肿瘤分:睾丸畸胎瘤(青春期前型、青春后期型);睾丸卵黄囊瘤(青春期前型、青春后期型)

2. 未成熟畸胎瘤分级 见表 2。

表 2 未成熟畸胎瘤病理分级(WHO)

组织学分级	组织学标准(在任意一张切片未成熟组织合计总量)
1 级(低级别)	任何切片未成熟神经上皮组织 ≤ 1 个低倍视野(40X)
2 级(高级别)	任何切片未成熟神经上皮组织占 2~3 个低倍视野(40X)
3 级(高级别)	任何切片未成熟神经上皮组织 > 3 个低倍视野(40X)

3. 分期 睾丸、卵巢、性腺外生殖细胞瘤 CCCC 分期见表 3~5。

4. 危险度分层 参照 COG 危险度分层及目前的文献并结合国内经验制定生殖细胞肿瘤 CCCC 危险度分层标准,见表 6。

表 3 儿童睾丸 MGCTs 分期

分期	疾病程度
I 期	(1) 局限于睾丸内并完整无破裂地经高位腹股沟切口,腹股沟管内环处高位离断精索后转入向阴囊方向游离行睾丸切除术 (2) 同时临床、影像学及组织学检查未发现睾丸以外病变 (3) 同时肿瘤标志物术后以半衰期衰减,迅速下降至正常 (4) 另外,如果经阴囊睾丸完整切除并在高位行精索离断并且切缘镜下阴性,并同时满足以上(2)(3)条件者也归为 I 期
II 期	经高位腹股沟切口或者经阴囊睾丸切除术伴肿瘤肉眼破溃,或者经阴囊肿瘤穿刺术或者阴囊或高位精索(≤ 5 CM)镜下病灶或者术后血清肿瘤标志物非半衰期下降
III 期	肿瘤肉眼残余或者明确的腹膜后淋巴结转移病灶但无内脏的或腹外的转移
IV 期	远处转移,包括肝脏、肺、骨、脑等

表 4 儿童卵巢 MGCTs 分期

分期	疾病程度
I 期	肿瘤局限于卵巢,完整切除无破溃,镜下切缘阴性及腹膜阴性,同时腹腔冲洗液没有恶性肿瘤细胞,同时临床、影像学及组织学检查未发现卵巢以外病变,同时肿瘤标志物术后以半衰期衰减,迅速下降至正常
II 期	肿瘤局限于卵巢,完全切除伴破溃,或者镜下切缘阳性;或者术后血清肿瘤标志物非半衰期下降,同时腹腔冲洗液没有恶性肿瘤细胞及腹膜病检阴性,同时临床、影像学及组织学检查未发现卵巢以外病变
III 期	肉眼残留病灶或仅取活检;或者有淋巴结受累或转移性结节;或者临近内脏受累(网膜、肠、膀胱);或者腹膜病检为阳性;或者腹水或腹腔冲洗液检查出恶性肿瘤细胞,同时肿瘤标志物阳性或者阴性
IV 期	远处转移,包括肝脏、肺、脑、骨等

注:1. 有腹膜神经胶质瘤病存在不影响肿瘤分期;2. 如果病变同时累及双侧卵巢,每侧卵巢依照上述分期标准分别进行分期

表 5 儿童颅外性腺外 MGCTs 分期

分期	疾病程度
I 期	局限性病灶肉眼完全切除,切缘镜下阴性,同时局部淋巴结阴性,同时术后肿瘤标志物呈半衰期性下降至正常,同时骶尾部病灶需要完整切除尾骨 (以上四条必须同时满足)
II 期	肿瘤肉眼完全切除,有镜下残余,或者肿瘤侵犯包膜;或者肿瘤标志物不能下降至正常或增高,同时淋巴结阴性
III 期	肿瘤切除后肉眼残余或仅取活检;或者伴有区域性淋巴结受累或转移性结节;或者腹膜阳性,同时腹膜后淋巴结阴性或者阳性
IV 期	远处转移包括肝脏、肺、骨、脑等

注:以上生殖细胞瘤 CCG 分期参考了 COG 分期^[6]并结合目前研究文献和国内经验作了补充和细化

表 6 儿童颅外 GCTs 危险度分层

危险度	分期
低危组	I 期睾丸生殖细胞肿瘤 * ; I 期卵巢生殖细胞肿瘤;未成熟畸胎瘤
中危组	II - IV 期睾丸生殖细胞肿瘤; II - III 期卵巢生殖细胞肿瘤; I - II 期性腺外生殖细胞肿瘤;成熟或未成熟畸胎瘤恶性复发或者进展
高危组	IV 期卵巢生殖细胞肿瘤; III - IV 期性腺外生殖细胞肿瘤 * *

注: * I 期睾丸生殖细胞肿瘤和 I 期卵巢生殖细胞肿瘤,AFP 在初始递减后未继续下降或反而升高,应重新分为中危。 * * 目前 MaGIC 的危险度分层标准与表 6 的区别^[7];加入了年龄因素后仅将大于 11 岁的 IV 期卵巢、睾丸生殖细胞肿瘤^[8]和 III、IV 期性腺外生殖细胞肿瘤归为高危,以上若低于 11 岁则为中危;同时任何年龄的 I 期性腺外生殖细胞肿瘤归为低危

推荐意见三(证据级别“高”,推荐级别“强”):推荐采纳此危险度分层系统。本共识基于国内外研究及单中心经验(ChiCTR-OOC-17013720)^[9]分析,分期、AFP、原发部位是影响 MGCTs 预后的最主要因素,不论年龄,性腺外 MGCTs 预后明显差于性腺,IV 期、AFP 高预后差。故本共识危险度分层暂未引入 11 岁龄标准。

五、总体治疗策略

恶性生殖细胞肿瘤为综合治疗原则,包括依据影像学分期选择手术,依据危险度分层进行化疗,难治者进行个体治疗。所有病例建议在首诊时依据影像学危险因素以帮助医师作出先切除手术或仅取活检后实施术前化疗的恰当的治疗选择。

六、手术

(一)手术治疗总体原则

1. 手术前依据 CCG 影像学定义的危险因子行分期评估及肿瘤标志物检测以决定手术方案。

2. 无瘤无血技术(避免肿瘤污染、出血可控)、完整完全切除、精准开放微创操作、保器官保功能手术原则^[10-11]。

(二)常见部位的手术要点

1. 睾丸恶性生殖细胞肿瘤

(1)易早期发生转移,应尽早施行睾丸肿瘤切除术。

(2)腹股沟入路切口,在腹股沟内环水平先行高位结扎切断精索,再行睾丸切除术,以减少肿瘤扩散,精索切缘也需送病理检查,如果睾丸肿块巨大,腹股沟切口应延伸至阴囊的上方,以避免手术期间肿瘤破裂。

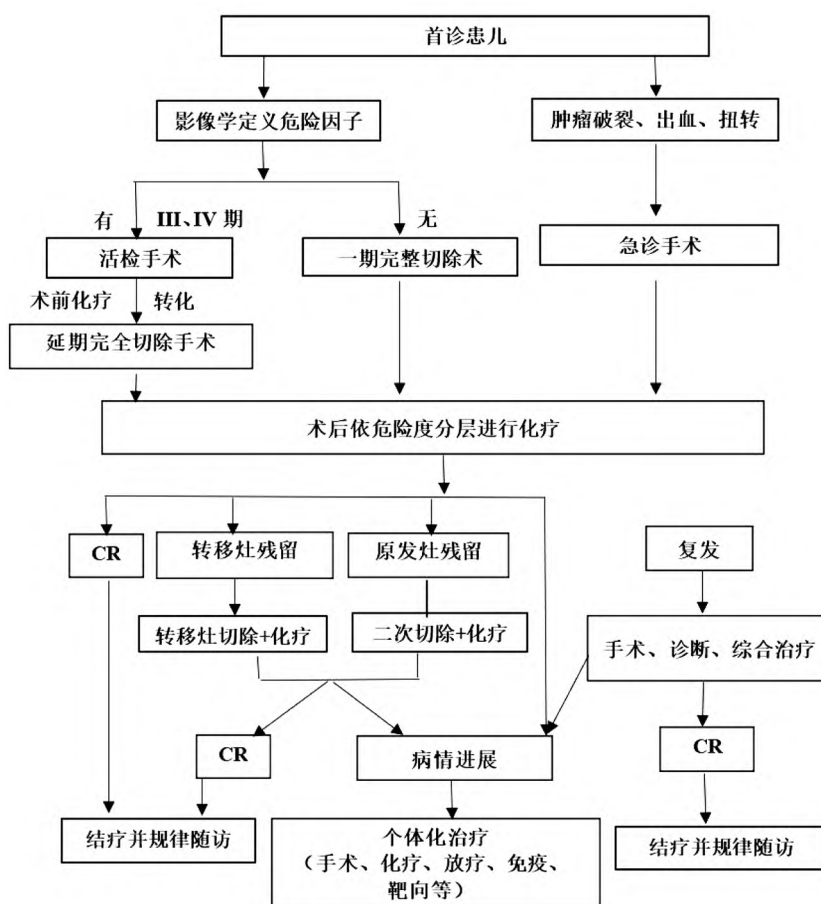


图 1 儿童颅外生殖细胞肿瘤 CCCG 总体治疗策略

注:儿童生殖细胞肿瘤 CCCG 影像学定义的危险因子包括:1. 肿瘤浸润周围组织器官;2. 包绕血管神经;3. 延伸至两个及以上体腔;4. 远处转移

(3) 避免经阴囊入路。如已行经阴囊肿瘤活检,按Ⅱ期中危行术后处理;如行经阴囊睾丸切除,肿瘤包膜完整无破裂,切缘阴性,高位切除的精索断端无肿瘤,可按Ⅰ期处理;如精索证实有肿瘤浸润,可再行经腹股沟精索切除,按Ⅱ期中危进行术后处理。

(4) 术前 CT 和超声检查腹膜后淋巴结 > 2 cm 者,或者 < 2 cm,但淋巴结形态比例失常或有融合或有钙化或 PET-CT 阳性,术中需要行手术切除病检。

(5) 首诊时,影像评估不能完整切除者,先行活检手术。

2. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤

卵巢肿瘤诊断后需及早手术切除,避免发生扭转、破裂甚至恶变等。

MOGCTs 的保留生殖能力手术 FSS 原则,无论分期及病理,需极大可能保留生殖能力、缩小手术范围。

(1) 完整切除肿瘤浸润的患侧卵巢及输卵管,如确定患侧输卵管无肿瘤累及,可考虑保留输卵管。保留对侧卵巢和子宫,仅对术前检查发现或术中探查发现对侧卵巢有结节病灶者进行活检并术中冰冻切片明确性质,摘除病灶,尽可能保留正常卵巢组织以保生殖;

(2) 收集腹水或腹腔冲洗液寻找肿瘤细胞;

(3) 探查腹腔了解肿瘤浸润范围,对可疑结节组织进行切除活检;腹膜结节活检;腹膜胶质瘤术中尽量切除;

(4) 对术前影像学显示腹部可疑淋巴结或者术中触诊盆腔和腹膜后有坚硬和增大的淋巴结进行完全切除活检;患侧淋巴结活检;不建议预防性淋巴结清扫;

(5) 大网膜切除不是必须的,仅切除粘连或可疑浸润的网膜;

(6) 术前影像提示肿瘤与腹盆腔内脏有粘连

和/或累及者,行原发肿瘤组织活检病理诊断后,予术前化疗后再二期行切除手术,术中对于化疗后肿块完全消失的患者,仍应切除原发肿瘤的卵巢;如果肿瘤巨大与周围组织粘连并血供丰富,考虑活检术致肿瘤破裂或者大出血的风险高,可以依据临床诊断行术前化疗。

(7)术前影像学提示为未成熟型畸胎瘤是否保病侧卵巢:建议术中对完整切除的肿瘤组织及切缘及残留的肉眼正常的卵巢组织均送冰冻切片决定术式;或者保留卵巢术后依据 AFP、未成熟畸胎瘤病理分级及免疫组化指标 Ki67 指数情况决定化疗的介入,及必要时行补救性残留的卵巢切除手术。

(8)阑尾有可疑病灶时行切除,卵巢黏液性癌应行阑尾切除。

(9)双侧卵巢肿瘤时,先行楔形活检,经术前新辅助化疗后再行二期手术,术中仔细检查两个卵巢有无与肿瘤组织有界限的残留正常卵巢组织,尽可能保留之并送冷冻切片证实,如果冰冻切片不确定为正常卵巢组织才能行双侧卵巢肿瘤卵巢切除手术;若患儿确定伴 XY 性染色体分化异常(DSD),行双侧卵巢切除术。冻卵、冻存卵巢组织及辅助生殖等技术在(双侧)卵巢切除术中的应用在儿童有待发展。

(10)术前考虑恶性者,建议开放手术。

3. 性腺外生殖细胞肿瘤

3.1 骶尾部肿瘤

(1)首先确定肿瘤的疾病程度:术前影像学肿瘤局限,边界较清楚,没有相邻组织器官的浸润,评估病灶可能完整切除者行 I 期切除术;术前影像学显示肿瘤浸润直肠、骶骨、广泛腹部受累或有远处转移灶,推荐行初始活检术,术前化疗待瘤体缩小、与周围组织出现假包膜后,肿瘤转移灶消失或失活或部分缓解后,再行 II 期肿瘤完全切除术。

(2)I 型、II 型和骶前盆腔内瘤体位置较低的 IV 型骶尾部肿瘤经尾后路倒“V”形切口入路行切除术;骶前腹盆腔内瘤体位置较高的通常肿瘤上界超过第 3 骶椎水平的 III 型、IV 型骶尾部肿瘤需要经腹联合骶尾部切口入路行肿瘤切除。

(3)进入腹盆腔的延伸部分开腹手术分离肿瘤时,尽早结扎骶中动静脉,并妥善保护盆腔血管、输尿管、膀胱、直肠、尿道、前列腺及男孩的输精管,同时检查腹膜后淋巴结,如有可疑则进行切除病检。骶尾部手术中沿骶尾关节完整切除尾骨,注意完全

切除肿瘤向周围正常组织嵌入或浸润生长的“卫星病灶”,切缘送病检;注意保护骶前神经和直肠,重建盆底肌肉、闭合创口、臀部皮瓣整形缝合。

(4)注意肿瘤分离中破溃、缩瘤减张放液时运用无瘤操作技术。

3.2 腹膜后肿瘤

取患侧上腹部横切口或患侧肋缘下切口,必要时超过中线向对侧延长。由于肿瘤多推移挤压肾、肾上腺、胰腺、肝脏等重要脏器并与其粘连,同时与腹主动脉、下腔静脉及其分支等血管包绕或镶嵌,故应从升或降结肠的外侧切开腹膜壁层,游离升、降结肠并推向对侧,充分暴露肿瘤,良性者沿肿瘤被膜外、恶性者沿肿瘤边缘正常组织或假包膜直视下由浅表向深面钝性锐性分离,注意受肿瘤挤压的临近器官的保护,注意被肿瘤推移变形或者镶嵌或被包绕在瘤体内的重要血管或结构,通常在瘤体端侧正常组织处识别被包绕的重要结构并沿其将瘤体逐渐分离,沿血管外膜游离瘤体、分块切除肿瘤并行血管骨骼化手术。保护所有与肿瘤关系密切的正常组织结构,完整或完全切除瘤体。

3.3 纵隔生殖细胞肿瘤

影像学评估不能一期手术完整切除者,首选经皮穿刺或开放式活检手术后,实施术前新辅助化疗后再行二期切除手术。

可采取正中胸骨切开术或侧胸廓切开术,手术完整、完全切除肿瘤,切缘也送病检。

对所有患儿术前及术中区域淋巴结的评估并决定切除病检。

3.4 阴道病变

婴幼儿阴道卵黄囊瘤首选保器官保功能手术,首诊时不能在保存阴道前提下一期完整切除肿瘤的患儿,需先活检病理诊断或临床诊断后实施术前化疗,二期手术行肿瘤切除、同时进行阴道整复的保存阴道的保育手术,手术入路可以经腹或经阴道;只接受部分切除和活检的患儿建议纳入高危组化疗。

3.5 其他部位

其他部位发现的恶性生殖细胞肿瘤,影像学评估不能一期完整手术切除者,实施活检手术,术前化疗后再行二期手术切除。检查区域淋巴结有可疑则切除病检。

3.6 转移灶

远隔部位的转移淋巴结、肝脏转移灶、肺部转移灶在原发病灶切除后,肿瘤标志物持续下降或者正

常,转移灶局限,可以及时手术完整完全切除。

推荐意见四(证据级别“高”,推荐级别“强”):保生殖手术是儿童肿瘤外科医生必须考虑的重点,性腺肿瘤应尽早手术切除,同时尽可能缩小手术范围,保留生殖能力;阴道肿瘤,大量临床研究表明精准肿瘤切除术、部分阴道切除术等保守手术,联合术后化疗已经初步显示出较好的总生存率和良好的保育质量。对于性腺恶性生殖细胞肿瘤,保留生殖能力手术是安全可行的。

七、化疗

国际上目前推荐的生殖细胞肿瘤化疗方案为 PEB(顺铂+足叶乙甙+博来霉素)及 JEB(卡铂+足叶乙甙+博来霉素)。随机对照研究显示,方案的 5 年无瘤生存率无显著性差异,但后者降低了顺铂累积剂量所造成的肾毒性及耳毒性,年长儿推荐首选 PEB。本共识结合文献报道^[12-15]及国内各大儿童实体肿瘤中心的临床经验,依据疾病的危险度及在相同疗效下尽量降低药物累积剂量所造成的肾毒性及耳毒性等副反应,制定并推荐以下化疗方案。

(一)生殖细胞瘤化疗方案:

注:以下化疗方案时如果体重低于 10Kg 或者年龄低于 1 岁,按照公斤体重计算药量,其换算公式见其后的备注。

1. 低危组

JEB-1 方案:新生儿~<3 个月儿可考虑首选

依托泊苷 VP16 120mg/(m²·d),d1-3 ivgtt

卡铂 100 mg/(m²·d),d1-5 ivgtt

博来霉素 BLM 5mg/m²,d1 iv 大于 15 min

博来霉素 BLM 10mg/m²,d8 iv 大于 15 min

JEB-2 方案:3 个月~<6 个月婴儿可考虑首选

依托泊苷 VP16 100 mg/(m²·d),d1-5 ivgtt

卡铂 112 mg/(m²·d),d1-5 ivgtt

博来霉素 BLM 5mg/m²,d1 iv 大于 15 min

博来霉素 BLM 10mg/m²,d8 iv 大于 15 min

(注:或者,每个疗程博来霉素 BLM 15mg/m² d1 iv 大于 30min,注意同时预防过敏及发热反应)

PEB 方案:推荐大年龄儿首选

依托泊苷 VP16 100 mg/(m²·d),d1-5 ivgtt

顺铂 20 mg/(m²·d),d1-5 ivgtt

博来霉素 BLM 5mg/m²,d1 iv 大于 15 min

博来霉素 BLM 10mg/m²,d8 iv 大于 15 min

(注:或者,每个疗程博来霉素 BLM 15mg/m² d1 iv 大于 30min,注意同时预防过敏及发热反应)

切除术后化疗 3-4 个疗程和/或术后血清肿瘤标志物正常后 2-3 疗程。

推荐意见五(证据级别“中”,推荐级别“强”):对于未成熟畸胎瘤及 I 期 MGCTs 的化疗仍存在争议,各个协作组、中心意见不一,结合国内外研究情况、指南以及国内专家意见,本共识建议(ChiCTR-OOC-17013720)^[9]:所有 3 级未成熟畸胎瘤均应化疗;2 级、1 级 ITs 依据影像学危险因素、不同分期、病理组化 AFP、SALL4、Ki67、血清肿瘤标志物、手术切除情况选择是否化疗,判断标准如下:(1)有影像学危险因素;(2)大于 I 期;(3)病理组化 AFP+、SALL4+、Ki67 高;(4)血清肿瘤标志物升高;(5)术中有破溃或镜下或肉眼残留。(1)+(2)和/或(5)者,同时具有(3)或(4)则需要术后化疗。I 期睾丸 MGCTs 术后 AFP 在初始指数递减后未继续下降或升高者,进入化疗。I 期卵巢 MGCTs 术后一般观察密切随访^[16],I 期卵巢非无性细胞瘤术后建议行辅助化疗 2-4 个疗程^[17]。I 期性腺外 MGCTs 根据年龄、影像学危险因素、病理、手术、肿瘤标志物等因素综合考虑选择是否化疗。

2. 中危组

首诊时依据影像学危险因素行分期评估,结合肿瘤标志物决定实施一期切除手术或活检手术。实施一期切除手术者,术后予化疗 4~6 个疗程和/或术后血清肿瘤标志物正常后 3~4 个疗程;不能一期切除手术者,术前予新辅助化疗 2~3 个疗程后评估切除手术,术后继续化疗 3~5 个疗程和/或术后血清肿瘤标志物正常后 3~4 个疗程。

JEB-2 方案:<6 个月婴儿可考虑首选

方案同低危组。

PEB 方案:(各年龄段)

方案同低危组。

注:新生儿包括<3 个月儿,可考虑减量同低危组新生儿 JEB-1 方案。

3. 高危组

首诊时依据影像学危险因素行分期预评估为高危组的患儿,经活检病理诊断或临床诊断后接受术前新辅助化疗 3-4 个疗程后评估切除手术,术后继续化疗 6-8 个疗程和/或术后血清肿瘤标志物正常后 3-4 个疗程。

PEB 方案:方案同低危组。

C-PEB 方案:

环磷酰胺 CTX 1.2g/(m²·疗程) d1 或 d1-5

(总量 24h 给予或者分 5 天给予)[如患儿骨髓抑制重,可减量为 CTX 1.0g/(m²·疗程)]

美司钠 240mg/m²(CTX 0,4,8h),d1 或 d1-5

依托泊苷 VP16 100mg/(m²·d),d1-5 ivgtt

顺铂 20mg/(m²·d),d1-5 ivgtt

博来霉素 BLM 15mg/m²,d1 iv 大于 30 min

PEB 和 C-PEB 可循环进行。

注:新生儿期~<3 个月儿,可据情考虑减量为 JEB-1 或 JEB-2 方案。

4. 个体化疗组

化疗中如果血清肿瘤标志物下降缓慢非指数,或不继续下降,及时升级化疗或进入个体化疗。可以参考的二线方案如下^[18]:

TICBP 方案

白蛋白紫杉醇 200mg/m²,d1 ivgtt

异环磷酰胺 1.2g/m²,d2-5 ivgtt

美司钠 240mg/m²(IFO 0,3,6,9h),d2-5

卡铂 500mg/m²,d2 ivgtt

TIP 方案

白蛋白紫杉醇 200mg/m²,d1 ivgtt

异环磷酰胺 1.5g/(m²·d),d2-5 ivgtt

美司钠 300mg/m²(IFO 0,3,6,9h),d2-5

顺铂 90mg/(m²·疗程),d2 或 d2-5 ivgtt(总量 1 天给予或者分 4 天给予)

另外,以下 1-3 组高强度化疗方案需要在有经验的大的儿童肿瘤专科评估进行。

1 方案 1:HD-PEB 方案

依托泊苷 VP16 100mg/(m²·d),d1-5

顺铂 30mg/(m²·d),d1-5

博来霉素 BLM 15mg/m²,d1 iv 大于 30 min

(2) 方案 2

白蛋白紫杉醇 200 mg/m² d1、异环磷酰胺 1.8 g/(m²·d),d1-5 和卡铂 112 mg/(m²·d) d1-5

(3) 方案 3

白蛋白紫杉醇 260 mg/m² d1 + 异环磷酰胺 1.2 g/(m²·d),d1-5 + 顺铂 20 mg/(m²·d),d1-5

注:①体重低于 10Kg 或者年龄低于 1 岁,按照公斤体重计算药量;对于体重<10 kg 的婴幼儿,需要按照体重调整药物剂量,剂量=体表面积剂量/30×体重(Kg)。

②超重患儿剂量调整原则(体重大于标准体重的 125% 及以上):调整体重=标准体重+0.4×(实际体重-标准体重),需根据调整体重计算体表面积,

且最大体表面积不超过 1.73m²。

③如某一疗程出现化疗相关严重并发症(感染性休克、非常严重的口腔黏膜溃疡等)或外周血象恢复时间超过 6 周,下一个疗程可降低药物剂量(建议按照 75%~50%~25% 原则减量;如严重并发症不再出现,则按照 25%~50%~75% 原则增加剂量)。

④每疗程间隔 3 周。

⑤每疗程病灶超声及肿瘤标志物评估疗效,术后化疗中血清肿瘤标志物非半衰期下降或者影像学未 CR,或者疾病 PD,则及时进入难治、个体化疗组。

⑥对于个体化疗或者姑息治疗者或者考虑药物累积或者药物副反应时,可以 CTX+ADM 或 Act-D,组合 VCR 或 BLM 或 VP16 等替换以上方案。

⑦患儿在化疗过程中若出现对既定化疗不敏感或身体不耐受,要考虑依据基因检测包括药物敏感检测调整用药方案和疗程及匹配靶向药物或免疫治疗^[19]。

⑧复方磺胺甲基异恶唑(SMZco):为预防卡氏肺囊虫肺炎,在整个治疗期间及全部化疗完成后 3 个月内,建议患儿服用 SMZco 25mg/(kg·d),分 2 次口服,每周连服 3 天停 4 天。

(二) 复发、难治、进展 MGCTs

总体原则:手术后在完成 3-4 个周期初始化疗后,评估病灶并考虑第二次外科手术,如果术后化疗所有已知病灶完全消失和肿瘤标志物正常达 CR 后至少 4 个周期的患儿将停止治疗并随访;如果术后化疗仅具有部分反应 PR 或稳定疾病 SD 的患儿将进行第三次手术并继续化疗,如果达到 CR,则随访;如果 6 个周期后未达到 CR 的患儿可再次评估局部手术及必要时加放疗。化疗参考以下方案或依据肿瘤基因检测分析选用个体化敏感药物治疗,包括靶向药物和/或免疫治疗。

1. 复发 MGCTs 的化疗方案^[18]

如果仍然对铂类敏感,依据危险度,以上中、高危组及个体化疗组中的 PEB,C-PEB,HD-PEB,均可以复发初始继续使用。如果不反应,进入个体化方案。

2. 难治、进展 MGCTs 化疗方案

对于难治、进展的 MGCTs,在以上复发化疗方案不反应的情况下,可以考虑试用 VIT 方案:长春新碱 1.5mg/(m²·d),d1 iv 大于 15min + 伊立替康 50mg/(m²·d),d1-5 ivgtt + 替莫唑胺 100mg/(m²·d)

d1-5 ivgtt or po。

在手术及放疗评估干预后,大剂量化疗+自体外周血干细胞移植(HDCT+PBSCT)必要时可以考虑^[20]。其他免疫治疗及诱导剂治疗及靶向药物等新的治疗需要依据肿瘤基因检测结果或者参考多中心临床试验数据。

推荐意见六(证据级别“高”,推荐级别“强”):依据相关临床试验结果,随着干细胞移植、免疫治疗、靶向治疗等技术的不断发展,对于复发、难治、进展患儿 C-PEB、TIP、TICBP、HD-PEB、大剂量化疗+自体外周血干细胞移植(HDCT+PBSCT)是可选择的主要治疗措施。

(三)畸胎瘤混合非生殖细胞肿瘤

生殖细胞肿瘤含 PNET、脑室管膜瘤、髓上皮瘤、横纹肌肉瘤、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、鳞状或腺癌成分者,其化疗方案参照相关恶性成分的方案实施,或者与生殖瘤方案交替实施或者参考药物风险基因检测用药,或者进入多中心临床试验。

例如畸胎瘤混合 PNET 成分:可加用 CAV 和 IE 方案交替化疗:CAV 环磷酰胺[1200 mg/(m²·疗程)]、阿霉素[60 mg/(m²·疗程)]和长春新碱[2 mg/(m²·疗程),每个疗程最大<2 mg];IE 异环磷酰胺[1.8 g/(m²·d),d1-5]和依托泊苷[100 mg/(m²·d),d1-5]交替化疗^[21]。

推荐意见七(证据级别“中”,推荐级别“强”):生殖细胞肿瘤混合非生殖细胞肿瘤成分,根据国内外报道,推荐其治疗方案需考虑所有恶性成分的化疗方案,全面考虑疾病状态,主要以成分占比最大及恶性程度最高的肿瘤组织类型而制定方案。

(四)胚胎性癌、绒毛膜癌

PEB 方案:如前

TPEB 方案:白蛋白紫杉醇 200mg/m²,d1 ivgtt + PEB

TICBP 方案:如前

另外,可以参考成人 MGCTs 方案:紫杉醇联合卡铂;多柔比星脂质体联合卡铂等。

八、放疗

颅外生殖细胞肿瘤大多对化疗敏感,如果手术切除干净,初治病人一般不推荐放射治疗。以下情况考虑放疗:

1. 合并颅内转移的颅外生殖细胞肿瘤,采取强化化疗和手术切除,在临床特殊情况下需考虑放疗^[22-23]。

2. 局部手术不能切除完全的病灶部位或肿瘤浸润骨、椎管,且通过化疗不能完全缓解者。

3. 纵隔的精原细胞瘤。

4. 复发耐药者和/或难治进展经多次手术及化疗后仍然有残留的。

5. 转移灶姑息放疗。

6. 放疗剂量因部位及肿瘤类型及残余灶情况而不同,通常总体大于 45Gy,骶尾部残留病变在 50~54Gy;腹膜后和纵隔在 45~50Gy;卵巢和睾丸 36~45Gy。

推荐意见八(证据级别“中”,推荐级别“强”):颅外 GCTs 大多数对化疗敏感,常规不推荐放疗,但是对于一些特殊情况,结合国内专家意见,本共识建议临床肿瘤医生沟通放疗医师共同充分评估患儿情况,必要时考虑放疗。

九、疗效判定

表 7 性腺外生殖细胞肿瘤疗效评估标准

临床反应	定义
完全缓解(CR)	体检阴性、影像学阴性、肿瘤标志物阴性,持续超过 4 周
外科缓解(sCR)	临床体检和/或影像学是 PR,但残余活性病灶被完全切除
病理缓解(pCR)	临床体检和/或影像学是 PR,残余病灶切除病检为成熟或未成熟,纤维和/或疤痕
部分缓解(PR)	所有可测量病灶的最大直径之体积缩小≥50%,任何部位无进展,无新发病灶,和/或肿瘤标志物半衰期下降,>4 周
微反应(MR)	所有可测量病灶的最大直径之体积缩小≥25% - <50%,任何部位无进展,无新发病灶,和/或肿瘤标志物半衰期下降,>4 周
无反应(NR)或稳定(SD)	所有可测量病灶的最大直径之体积缩小<25%,任何部位无进展,无新发病灶,和/或肿瘤标志物下降缓慢或无下降无改变
进展(PD)	所有可测量病灶的最大直径之体积增加≥25%,发现新病灶或肿瘤标志物上升
复发(Recurrence)	活检证实;或明确的影像学证据且血清 AFP 4 周内连续 3 次增高

推荐意见十一(证据级别“高”,推荐级别“强”):鉴于诊断和治疗后评估标准的不一致性,建议按此统一标准评估疗效指导治疗及随访,统计分析国内数据。

十、随访

结束治疗后随访:综合治疗结束后定期复查肿瘤标志物 AFP 和 β -HCG,超声和/或 CT 和/或 MRI 检查原发部位和易转移部位(肝、肺和引流淋巴结等),性腺肿瘤要注意随访患儿性腺功能(性激素、生殖器、第二性征等),规律随访至少 5 年。

1. 第 1 年前 3 月:1 次/月;每个月复查肿瘤标志物 AFP 和 β -HCG,性腺检查,超声检查原发部位和易转移部位(肝、肺和引流淋巴结等)。

2. 第 1-2 年:1 次/3 个月;每 3 个月复查肿瘤标志物 AFP 和 β -HCG,性腺检查,超声;每 6 个月复查 CT 和/或 MRI。

3. 第 3 年:1 次/6 个月;所有指标均每 6 个月复查 1 次。

4. 第 4-5 年:1 次/6-12 个月;所有指标均每年复查 1 次。

5. 建议终身随访,所有指标均每年复查 1 次。

推荐意见十二(证据级别“中”,推荐级别“强”):按疗效评估标准及 GCTs 随访策略进行治疗结束后规律随。

执笔人:王珊 Email: wangshan778@163.com, wangshan@hospital.cqmu.edu.cn(重庆医科大学附属儿童医院)

参与讨论专家团队:(按单位及姓名首字拼音排序)

安徽省儿童医院(汪俭);北京大学第一医院(赵卫红);北京右安门医院(贾海威);川北医学院附属医院(王城);重庆医科大学附属儿童医院(王珍妮、徐曼、杨超、朱进);复旦大学附属儿科医院(董岿然、李凯);广州市妇女儿童医疗中心(贺静);海南省人民医院(符策君);杭州市儿童医院(刘伟光、楼毅);河北省儿童医院(牛会忠);河北医科大学第二医院(徐伟立、仲智勇);河南省儿童医院(刘炜);河南省肿瘤医院(张文林);湖南省儿童医院(李勇、唐湘莲);湖南省人民医院(贺湘玲);华中科技大学同济医学院附属同济医院(冯杰雄、吴晓娟);华中科技大学同济医学院附属协和医院(李时望);吉林大学第一医院(常健);南京医科大学附属

儿童医院(方拥军);山东大学附属山东省肿瘤医院(王景福);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(高怡瑾、顾松、汤静燕、徐敏、殷敏智);上海交通大学医学院附属新华医院(蒋马伟、吴晔明、袁晓军);上海市儿童医院(刘江斌);首都儿科研究所(武玉睿);首都医科大学附属北京儿童医院(马晓莉、苏雁、王焕民);首都医科大学附属北京同仁医院(黄东升);苏州大学附属儿童医院(卢俊);天津医科大学肿瘤医院(李璋琳、闫杰、赵强);温州医科大学附属第二医院(李仲荣);武汉儿童医院(陈开兰);西安交通大学第二附属医院(高亚);浙江大学医学院附属儿童医院(汤永民、王金湖);中国人民解放军总医院(唐锁勤);中国医科大学附属盛京医院(蔡炜嵩);中山大学孙逸仙纪念医院(黎阳);中山大学肿瘤防治中心(孙晓非、张翼鹭)

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Kaatsch P, Hafner C, Calaminus G, *et al.* Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: Incidence rates, time trends, and survival. *Pediatrics*, 2015, 135: e136-43.
- [2] Fonseca A, Frazier AL, Shaikh F. Germ cell tumors in adolescents and young adults. *J Oncol Pract*, 2019, 15: 433-441.
- [3] Van Leeuwen MT, Gurney H, Turner JJ, *et al.* Patterns and trends in the incidence of paediatric and adult germ cell tumours in Australia, 1982-2011. *Cancer Epidemiol*, 2016, 43: 15-21.
- [4] UK CR. Teenage and young adult cancer statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/testicular-cancer>. Access April 21, 2020. [Z].
- [5] Olson TA, Murray MJ, Rodriguez-Galindo C, *et al.* Pediatric and adolescent extracranial germ cell tumors: The road to collaboration. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 3018-3028.
- [6] Niramis R, Anuntkosol M, Buranakitjaroen V, *et al.* Long-term outcomes of sacrococcygeal germ cell tumors in infancy and childhood. *Surg Res Pract*, 2015, 2015: 398549.
- [7] Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, *et al.* Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 195-201.
- [8] Shaikh F, Stark D, Fonseca A, *et al.* Outcomes of adolescent males with extracranial metastatic germ cell tumors: A report from the Malignant Germ Cell Tumor International Consortium. *Cancer*, 2021, 127: 193-202.
- [9] 王珍妮, 王珊, 李长春, 等. 700 例儿童颅外生殖细胞肿瘤单中心临床诊疗总结. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2023, 28: 231-236. (ChiCTR-OOC-17013720) (下转第 40 页)

- Ther, 2018, 23; 417-420.
11. Dennison JB, Kulanthaivel P, Barbuch RJ, *et al.* Selective metabolism of vincristine in vitro by CYP3A5. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34; 1317-1327.
 12. Lin C, Chen G, Huang J, *et al.* Posaconazole aggravates vincristine-related hypertension in children with acute lymphoblastic leukemia; A case report. *J Int Med Res*, 2020, 48; 300060520969579.
 13. Rybak JM, Marx KR, Nishimoto AT, *et al.* Isavuconazole; Pharmacology, pharmacodynamics, and current clinical experience with a new triazole antifungal agent. *Pharmacotherapy*, 2015, 35; 1037-1051.
 14. Geocadin RG. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, 2023, 388; 2171-2178.
 15. Zhou H, Li L, Zhou Y, *et al.* Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion from concomitant use of itraconazole and vindesine. *J Clin Pharm Ther*, 2018, 43; 137-140.
 16. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia; Clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66; e27594.
 17. Nikanjam M, Sun A, Albers M, *et al.* Vincristine-associated neuropathy with antifungal usage: A Kaiser Northern California Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40; e273-e277.
 18. 范伟斌, 吴佳琪, 杨隽, 等. 1 例长春地辛联用伊曲康唑导致麻痹性肠梗阻的病例报告及文献复习. *中南药学*, 2019, 17; 299-302.
 19. Meryk A, Kropshofer G, Hutter J, *et al.* Benefits of risk-adapted and mould-specific antifungal prophylaxis in childhood leukaemia. *Br J Haematol*, 2020, 191; 816-824.
 20. Jain S, Kapoor G. Severe life threatening neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia receiving posaconazole and vincristine. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54; 783.
- (收稿日期: 2023-04-12; 修回日期: 2023-10-10)
(本文编辑: 司英健)

(上接第 9 页)

- [10] Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, *et al.* Trends in the surgical management of malignant ovarian germcell tumors. *Gynecol Oncol*, 2020, 157; 89-93.
 - [11] Tamauchi S, Kajiyama H, Yoshihara M, *et al.* Reproductive outcomes of 105 malignant ovarian germ cell tumor survivors; A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219; 385, e1- e7.
 - [12] Rogers PC, Olosun TA, Cullen JW, *et al.* Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors; A Pediatric Intergroup Study--Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *J Clin Oncol*, 2004, 22; 3563-3569.
 - [13] Depani S, Stoneham S, Krailo M, *et al.* Results from the UK Children's Cancer and Leukaemia Group study of extracranial germ cell tumours in children and adolescents (GCIII). *Eur J Cancer*, 2019, 118; 49-57.
 - [14] Shaikh F, Cullen JW, Olson TA, *et al.* Reduced and compressed cisplatin-based chemotherapy in children and adolescents with intermediate-risk extracranial malignant germ cell tumors; A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2017, 35; 1203-1210.
 - [15] Malogolowkin MH, Krailo M, Marina N, *et al.* Pilot study of cisplatin, etoposide, bleomycin, and escalating dose cyclophosphamide therapy for children with high risk germ cell tumors; A report of the children's oncology group (COG). *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60; 1602-1605.
 - [16] Pavone R, Dijoud F, Galmiche L, *et al.* Pure pediatric ovarian immature teratomas: The French experience. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67; e28186.
 - [17] Billmire DF, Cullen JW, Rrescorla FJ, *et al.* Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors; Report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2014, 32; 465-470.
 - [18] Pashankar F, Frazier AL, Krailo M, *et al.* Treatment of refractory germ cell tumors in children with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin: A report from the Children's Oncology Group AGCT0521 study. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65; e27111.
 - [19] Cierna Z, Mego M, Miskovska V, *et al.* Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. *Ann Oncol*, 2016, 27; 300-305.
 - [20] Suleiman Y, Siddiqui BK, Brames MJ, *et al.* Salvage therapy with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplant in patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19; 161-163.
 - [21] Al-hader AA, Jain A, Al-nasrallah N, *et al.* Metastatic malignant transformation of teratoma to primitive neuroectodermal tumor (PNET): Results with PNET-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38; 364-366.
 - [22] Khalifa J, Flechon A, Chevreau C. Brain metastases from germ cell tumor: Time to reconsider radiotherapy? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 150; 102946.
 - [23] Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G, *et al.* Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: Analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol*, 2001, 19; 1951-1960.
- (收稿日期: 2023-09-28; 修回日期: 2023-12-12)
(本文编辑: 赵卫红)