

中枢神经系统生殖细胞肿瘤

名誉主编

樊代明

主 编

陈忠平 张 荣

副主编

卞修武 赵世光 马 军 夏云飞 张俊平

编 委 (姓氏笔画排序)

万 锋 马 军 马 杰 卞修武 王广宇

王杭州 王举磊 王靖生 叶红英 申 戈

刘景平 孙晓非 朴浩哲 齐 林 初曙光

张玉琪 张俊平 张 荣 张 蓓 李 昊

李春德 杨群英 汪 洋 沈志鹏 邱晓光

陈 宏 陈忠平 林江凯 林志雄 罗飞宏

官 杰 贺晓生 赵世光 赵 阳 赵 杰

夏云飞 高怡瑾 梁 平 黄若凡 黄圆圆

黄 翔 蒋马伟 靳 文 漆松涛 蔡林波

鞠 延

执 笔

张 荣 高怡瑾 汪 洋 叶红英 陈 宏

张俊平 蔡林波 李春德 张玉琪 王靖生

漆松涛 初曙光 黄圆圆

前言

中枢神经系统生殖细胞肿瘤（central nervous system germ cell tumors, CNS GCTs）是儿童及青少年中枢神经系统常见的恶性肿瘤，占儿童原发性神经系统肿瘤的8.1%（中国）~15.3%（日本），好发于3~15岁，常发生于松果体区、鞍上区或丘脑基底节区、少数可发生在三脑室、脑干、胼胝体等中线部位。

生殖细胞肿瘤（Germ Cell Tumors, GCTs）包括生殖细胞瘤（germinoma）和非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤（nongerminomatous germ cell tumor, NGGCT）两大类。NGGCT包括胚胎瘤、卵黄囊瘤、绒毛膜细胞瘤、畸胎瘤（成熟型和未成熟型）和畸胎瘤伴恶性转化和混合型生殖细胞肿瘤。其中由两种或两种以上不同生殖细胞肿瘤成分构成的肿瘤称为混合性生殖细胞肿瘤。在生殖细胞肿瘤中，除成熟型畸胎瘤属良性外，其余均为恶性肿瘤。颅内生殖细胞肿瘤中以生殖细胞瘤最多见，占半数以上。

目前国际上治疗CNS GCTs均采用放疗、化疗和手术等整合治疗手段。采用整合治疗，纯生殖细胞瘤生存率大于90%，非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤生存率达70%，但肿瘤内成份是预后的关键因素。放疗是CNS GCTs整合治疗的重要组成部分，但对儿童远期副作用值得关注，尤其对年龄较小的儿童。长期生存患者可有智力下降、生长发育迟缓、内分泌功能紊乱和不孕不育等后遗症。目前对3岁以下的CNS GCTs的治疗经验参考文献较少，本指南仅讨论3岁以上CNS GCTs的诊治方案，并将其简称GCTs。

第一章

概述

第一节 发病率

GCTs 占儿童原发性神经系统肿瘤的 8.1% (中国) ~15.3% (日本), 但西方国家资料统计中枢神经系统 GCTs 发生率占颅内肿瘤比例 <4%。颅内生殖细胞肿瘤 (intracranial germ cell tumors, iGCTs) 男性多见, 男女比例为 (4~5): 1, 但鞍区以女性居多。常发生于松果体区、鞍上区或丘脑基底节区、少数可发生在三脑室、脑干、胼胝体等中线部位。

第二节 病理

1 颅内 GCTs 的 WHO 2021 分类表

表 3-1-1 WHO 2021CNS GCTs 的分类

Germ cell tumors	生殖细胞肿瘤
Mature teratoma	成熟型畸胎瘤
Immature teratoma	未成熟型畸胎瘤
Teratoma with somatic-type malignancy	畸胎瘤伴体细胞恶变
Germinoma	生殖细胞瘤
Embryonal carcinoma	胚胎癌
Yolk sac tumor	卵黄囊瘤
Choriocarcinoma	绒毛膜癌
Mixed germ cell tumor	混合性生殖细胞肿瘤

2 生殖细胞瘤

2.1 大体所见

生殖细胞瘤约占 iGCTs 的 2/3, 色灰红, 大多呈浸润性生长, 与周围脑组织边界

不清，质软而脆，结节状，肿瘤组织易于脱落，也有肿瘤呈胶冻状，瘤内可出血、坏死和囊性变。肿瘤常以直接蔓延形式向周围脑组织浸润破坏，更可沿脑室壁“匍匐”生长。在松果体区肿瘤可完全取代松果体腺；在鞍上区，肿瘤可直接压迫甚至浸润性侵犯视神经、视交叉和下丘脑。

2.2 镜下观察

显微镜下，瘤细胞由大小两种细胞组成，大细胞类似如上皮细胞，呈圆形，大小一致，胞浆丰富，色灰白，有时嗜伊红色的细胞浆内含有数量各异的糖原颗粒（PAS反应阳性）；细胞核圆形，常见有一突出核仁，并有核分裂象；小细胞混杂于大细胞中间，属于淋巴细胞，免疫学标记显示主要是T淋巴细胞。某些区域还可见到非干酪样肉芽肿浸润，并有异物巨细胞存在，造成诊断困难，尤其是立体定向穿刺活检的标本。两种细胞呈散在或各自呈巢状，彼此互相穿插分布。肿瘤间质较少，血管多少不一。可看到肿瘤呈小灶状或片状坏死，有小出血灶，偶见点状钙化。生殖细胞瘤常含有其他GCTs成分，最多见的是畸胎瘤。

2.3 免疫组化

胎盘碱性磷酸酶（placental alkaline phosphatase, PLAP）在大多数生殖细胞瘤的细胞膜和细胞浆中存在（70%~100%）。半数生殖细胞瘤对人绒毛促性腺激素（HCG）表达阳性。OCT4可在生殖细胞瘤细胞核中表达阳性。

3 畸胎瘤与未成熟畸胎瘤

畸胎瘤由2种或3种胚层分化而成，这些组织虽同时存在，但排列无序，外观上不像正常可辨的组织器官。畸胎瘤可分：成熟型，组织分化充分；未成熟型，组织类似于发育中的胎儿结构；畸胎瘤恶性转化。三种类型可同时存在，有时不容易辨别。

3.1 大体所见

成熟畸胎瘤有完整包膜，边界清楚，表面光滑或结节状，球形或卵圆形，囊变十分常见，切面可见大小不等的囊腔和实体的肿瘤团块以及软骨、骨、毛发等，包膜与脑组织可有粘连。未成熟畸胎瘤边界不清，常有局部浸润；肿瘤中心区的出血和坏死比成熟畸胎瘤更多见。

3.2 镜下观察

在显微镜下，成熟的畸胎瘤常可见紧密连接软骨、骨、腺上皮和横纹肌分布的鳞状上皮，囊壁为纤维结缔组织构成，囊内为多胚层混合组织结构，如皮肤及其附属器、软骨、脂肪、肌肉、神经、呼吸道上皮、肠上皮和柱状上皮等；常见类似于神经元和神经胶质细胞的神经上皮组织。成熟畸胎瘤除发生于松果体区和鞍上区外，还较多见于第四脑室，有浸润性，可随脑脊液播种。脑内畸胎瘤有时包含有生殖细

胞瘤、绒毛膜细胞癌或一些幼稚的上皮成分，这种情况应诊断为恶性畸胎瘤或未成熟畸胎瘤。因此诊断畸胎瘤应观察囊内各种结构，以免遗漏恶性畸胎瘤的证据而延误诊断和治疗。

3.3 免疫组化

畸胎瘤结构复杂，免疫组化也呈多样性。胶质细胞组织分化处有胶质纤维酸性蛋白（GFAP）阳性表达。神经元及神经母细胞分化区有神经元特异烯醇化酶（NSE）表达。S-100蛋白对胶质细胞和神经元均为阳性。有滋养细胞分化区者对HCG，HPL（胎盘催乳素），SP1（妊娠特异性B1糖蛋白）为阳性。鳞状上皮分化区对CK，EMA阳性。但纯畸胎瘤对AFP，HCG均为阴性。

4 卵黄囊瘤

4.1 大体所见

卵黄囊瘤以有内胚窦存在为特征。一般肿瘤质地稍韧，可见出血坏死，肿物可局部浸润，常会随脑脊液通路播散。

4.2 镜下观察

卵黄囊瘤为原始内胚窦的未分化上皮细胞。肿瘤细胞内和细胞间的间质内均有嗜伊红和PAS反应阳性结节，这些结节免疫组化AFP染色阳性。有时瘤细胞可形成乳头状，乳头中心为一血管及其周围的黏液性间质，单层细胞周围形成上皮管套为一诊断特征。另外，透明小球是另一诊断特征，位于瘤细胞内或游离间质中，大小不一呈球形，均质性透明状，嗜酸性。

4.3 免疫组化

部分卵黄囊瘤对PLAP呈阳性表达，多数内胚窦瘤对AFP，Keratin呈阳性表达。对EMA，HPL，SP1，Vimentin呈阴性表达。

5 胚胎癌

5.1 大体所见

肿瘤灰白色，质脆，常浸润周围脑组织并伴坏死。

5.2 镜下观察

胚胎癌由原始低分化上皮性成分构成，细胞呈多角形，柱状或立方体。细胞核呈泡状，可见核仁，核分裂象多见。常伴有出血和坏死，有时可有软骨结构。

5.3 免疫组化

CD30，CK，PLAP呈阳性表达。AFP，HCG常阴性。

6 绒毛膜细胞癌

6.1 大体所见

绒癌是GCTs中最罕见的一种类型，原发于颅内单纯的绒癌极为罕见，仅见数例报道。绒癌可在蛛网膜下腔广泛转移，近23%的病例出现颅外转移，主要是肺，颅外转移病灶常是单纯绒癌。

6.2 镜下观察

主要病理特征是含合体滋养层细胞，此细胞也常在生殖细胞瘤、内胚窦瘤和畸胎瘤等中作为主要成分出现；绒癌的另一个重要细胞组成是细胞滋养层。合体滋养层细胞胞体较大，边界欠清，胞浆嗜伊红，核多形；细胞滋养层胞体较小，边界清楚，胞浆染色清亮，核椭圆。

6.3 免疫组化

HCG，HPL，SP1可呈阳性表达。尤其HCG可呈强阳性表达。PLAP，EMA可部分阳性表达。但AFP，Vim呈阴性表达。

7 免疫组化标记与GCTs类型

表3-1-2 GCTs亚型肿瘤标记物免疫组化表达情况

肿瘤类型	β -HCG	AFP	PLAP
纯生殖细胞瘤	±	—	±
生殖细胞瘤（合体滋养细胞）	+	—	±
胚胎瘤	—	—	+
卵黄囊瘤	—	+++	±
绒毛膜细胞癌	+++	—	±
未成熟畸胎瘤	±	±	—
成熟畸胎瘤	—	—	—
混合性生殖细胞肿瘤	±	±	±

第三节 诊断与分型

1 诊断

1.1 临床诊断

iGCT的诊断需结合临床表现、CT及MRI检查的影像学证据以及血清肿瘤标记物。血清肿瘤标记物阳性结合影像学证据即可诊断iGCT。血清肿瘤标记物阴性的GCT如生殖细胞瘤，成熟畸胎瘤及部分血清肿瘤标记物阴性的非成熟畸胎瘤需要手术

病理明确诊断。但临床上常因手术取材不足，病理诊断不是诊断肿瘤标记物阴性 iGCT 的金标准。混合型 GCTs 因含多个亚型成分，故含有多亚型的病理特征，临床上出现因取材不足导致混合性 GCTs 中某种成份漏诊的情况。故建议 iGCTs 的病理诊断提倡多点取材，尽可能捕捉到混合性 GCTs 的各种亚型成分。此外，当进行化疗或放疗后的肿瘤进行后继探查手术后所获的标本，因肿瘤受到放疗和化疗影响，部分原始肿瘤坏死消失或经放化疗的诱导分化，在病理检查中常以畸胎瘤或未成熟畸胎瘤为主要或仅剩成分。

1.2 诊断时的评估要求

(1) 影像学检查：术前头颅 MRI（平扫加增强）、头颅 CT 平扫、术前颈胸腰椎 MRI（增强）。

(2) 血清和脑脊液中的肿瘤标志物：AFP 和 β -hCG。

(3) 脑脊液脱落细胞检查。

(4) 鞍区肿瘤患者尚需对垂体/下丘脑功能评估（内分泌功能），包括：

①下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴（HPA 轴）：晨 8:00-9:00 血皮质醇（服用糖皮质激素前）；②下丘脑-垂体-甲状腺轴（HPT 轴）：血清 TSH、TT3、TT4、FT3、FT4；③下丘脑-垂体-性腺轴（HPG 轴）：FSH、LH 和雌二醇（E2）（女性）/睾酮（T）（男性）；④生长激素（GH）与血 IGF-1；E. 泌乳素（PRL）；⑤垂体后叶：记录 24h 尿量，测定血钠、尿比重、血渗透压、尿渗透压。

(5) 视力视野检查。

(6) 神经心理基线检查（内分泌功能不足及颅高压症状缓解后）。

(7) 体格检查和神经系统检查。

2 脊髓播散

脊髓播散常见于生殖细胞瘤及混合性 GCTs，脊髓 MRI 可发现椎管内增强的结节性占位。脊髓播散灶在 T1W 像上常为等或稍低信号，T2W 上为稍高信号，增强后可有强化。

3 病理分型

根据 2021WHO 病理分类方法，iGCTs 可分为生殖细胞瘤、成熟畸胎瘤、未成熟畸胎瘤、畸胎瘤伴体细胞恶变、胚胎癌、卵黄囊瘤、绒癌和混合性生殖细胞肿瘤等不同亚型。根据治疗的不同将其分为纯生殖细胞瘤和非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤。NGGCT 通常为混合性生殖细胞肿瘤。混合性 GCTs 可包含生殖细胞瘤、成熟畸胎瘤、未成熟畸胎瘤、胚胎癌、卵黄囊瘤、绒癌等不同的亚型成分。

4 肿瘤标记物分型

根据治疗前血清和/或脑脊液检查肿瘤标记物绒毛膜促性腺激素 (β -HCG) 或甲胎蛋白 (AFP) 的升高程度将GCT分为分泌型GCT与非分泌型GCT。

4.1 分泌型GCT

符合原发中枢神经系统肿瘤，且术前血清和/或脑脊液 β -HCG > 50mIU/mL和/或AFP > 10ng/mL。但不同地区对肿瘤指标的界定略有差异。北美协作组认为，如血清和/或脑脊液AFP水平为10 ng/mL或更高和/或血清和/或脑脊液 β -HCG水平为50 IU/L或更高，则肿瘤为分泌型GCTs。欧洲协作组将血清和/或脑脊液AFP水平为50 ng/mL或更高和/或 β -HCG水平为100 IU/L或更高的肿瘤称为分泌型GCTs。

4.2 非分泌型iGCTs

需符合原发中枢神经系统肿瘤，且血清和/或脑脊液 β -hCG阴性或大于正常值但 \leq 50mIU/mL，和AFP阴性或大于正常值但 \leq 10ng/mL。在未成熟畸胎瘤中，并非所有患者AFP或 β -hCG都达到分泌型GCTs的诊断标准，但由于未成熟畸胎瘤的恶性生物学行为及预后分类，应归入分泌型GCTs进行治疗。

5 预后分型

Matsutani等根据iGCTs的预后提出了对治疗选择具有指导价值的分类方法：①预后良好组：单纯生殖细胞瘤和成熟畸胎瘤；②预后中等组：含合体滋养层细胞的生殖细胞瘤、未成熟畸胎瘤、伴有恶变的畸胎瘤和以生殖细胞瘤或畸胎瘤为主要成分的混合性GCTs；③预后不良组：胚胎癌、卵黄囊瘤、绒癌和以这三者为主要成分的混合性GCTs。

第四节 治疗原则

GCT的治疗应强调多学科整合诊疗 (MDT to HIM) 的整合治疗方案。根据血清肿瘤标记物、肿瘤部位、大小，患者症状和脑积水的严重程度整合判断决定整合治疗方案。手术、化疗和放疗是主要治疗方法。

手术目的为：①解除颅高压；②明确病理性质；③切除肿瘤。对非生殖细胞瘤性GCTs全切肿瘤可有效提高5年生存率。对松果体病灶引起的脑积水，可采用脑室镜下三脑室底造瘘术；而鞍上病灶引起的脑积水，可使用脑室-腹腔分流术。肿瘤组织活检是明确肿瘤性质的客观标准。位于松果体区、脑室内的病灶可采用脑室镜下活检；位于丘脑基底节区的病灶可采用立体定向穿刺活检；位于鞍内的病灶可采用显微镜下或内镜下经蝶入路进行活检；位于视交叉、视神经、垂体柄等不易穿刺部

位则需采用开颅手术活检。对畸胎瘤或其他非纯生殖细胞瘤性 GCTs 经化疗和/或放疗后的残留部分则需开颅手术切除。

放疗是 iGCTs 不可替代的治疗方法。除单纯的成熟畸胎瘤，其余各种类型的 GCTs 都要放疗。

化疗是 iGCT 重要的治疗手段，分泌型 GCTs 均需化疗。对纯生殖细胞瘤，为减小放疗给儿童神经系统带来的损害，目前基于辅助化疗后给予减量减照射野的放疗。

1 分泌型生殖细胞肿瘤

1.1 治疗原则

对 AFP>10 ng/mL 和/或 (-hCG >50 mIU/mL 的分泌型 GCTs 推荐根据肿瘤大小及影像学特征拟定整合治疗方案。AFP 及 (-hCG 阴性的未成熟畸胎瘤也归入此治疗方案。

肿瘤引起明显脑积水，且无播散转移，和/或影像学上支持含有脂肪、皮脂分泌物或钙化骨质等畸胎瘤成份，在充分评估手术风险前提下，可考虑先行手术切除，全切肿瘤同时缓解脑积水，术后行化疗 4~6 周期，再行放疗。

瘤体较大，影像学不支持典型的畸胎瘤成份，经评估手术切除风险高或肿瘤全切可能性不大，则行分流术/三脑室底造瘘术/外引流术缓解脑积水后行化疗 4~6 周期。应在化疗的每个周期进行肿瘤标记物检测，通常每两周期化疗行核磁共振影像评估；若肿瘤标志物无下降或出现升高，或患者症状进展，应及时行核磁检查评估肿瘤情况。若化疗过程中瘤体无明显缩小或出现增大趋势，肿瘤标记物无进行性下降，则应考虑手术切除，然后行放疗。

瘤体较小患者，如影像学支持含明显的畸胎瘤成份，可考虑先手术切除肿瘤。切除肿瘤后行化疗 4~6 周期，然后做全脑全脊髓放疗。

瘤体较小且无明显脑积水患者，影像学上不支持含典型的畸胎瘤成份，可直接行化疗。应在化疗每个周期行肿瘤标记物检测，通常每两周期化疗行 MRI 影像评估；若肿瘤标志物无下降或出现升高，或患者症状进展，应及时行 MRI 检查评估肿瘤情况。如肿瘤全消 (CR) 或肿瘤明显缩小 (PR) 且肿瘤标志物恢复正常，化疗结束后行放疗；如化疗期间肿瘤残留和/或肿瘤标志物仍高于正常者，推荐行后继探查手术 (second look surgery) 尽量全切肿瘤，再完成后续化疗疗程，最后行放疗。

1.2 化疗

1.2.1 分泌型 NGGCT 的化疗方案

化疗是分泌型 GCTs 重要的治疗方法。当分泌型 GCTs 瘤体较大，磁共振增强扫描病灶均匀强化时，化疗常为首先实施的治疗方法。目的是减少肿瘤血供，缩小肿瘤体积，为全切肿瘤创造条件。当化疗后肿瘤完全消退，则避免了手术，化疗后直接放疗即可。化疗以铂类为基础。目前对初治分泌型 GCTs 的化疗方案有如下三种 (见

表3-1-3)。肿瘤标志物的评估需每个化疗疗程前进行。MRI影像学评估通常每一到两周期化疗进行。当完成所有化疗疗程后，若肿瘤有残留，和/或肿瘤标志物仍高于正常者，推荐行手术切除残余肿瘤，然后再行放疗。另一种情况是，当自第二疗程起化疗前评估发现瘤体缩小不明显，为减少生长性畸胎瘤综合征带来的危害，可建议先行肿瘤切除，然后继续完成化疗，最后行放疗。

表3-1-3 非生殖细胞瘤性恶性GCTs的化疗方案^a

方案	药物	剂量	用药时间/途径	备注	
日本协作组 ^b	CARE	卡铂	450 mg/m ² /天	Day 1, 静脉	● CARE 3 疗程，与放疗同步；同步放化疗结束后，部分缓解者，继续 ICE 3 疗程，每疗程 28 天 ● 高危组病人则采用 ICE 与放疗同步，共 5 疗程，每疗程 28 天
		依托泊苷	150 mg/m ² /天	Day 1~3, 静脉	
	ICE	异环磷酰胺	900 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	
		美斯钠	180 mg/m ² /剂	每日 3 剂，Day 1~5, 静脉 (0, 4, 8 小时)	
		顺铂	20 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	
		依托泊苷	60 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	
ACNS0122	A	依托泊苷	90 mg/m ² /天	Day 1~3, 静脉	● A 方案和 B 方案交替，每疗程 21 天，共 6 疗程 ● 化疗在手术后 31 天内开始 ● 放疗在最后 1 次化疗结束血象恢复时即开始，不晚于 6 周
		卡铂	600 mg/m ² /天	Day 1, 静脉	
	B	异环磷酰胺	1800 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	
		美斯钠 ^c	360 mg/m ² /剂	每日 5 剂，Day 1~5, 静脉 (0, 3, 6, 9, 12 小时)	
		依托泊苷	90 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	
PEI	异环磷酰胺	1500 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	共 4 疗程	
	美斯钠	300 mg/m ² /剂	每日 3 剂，Day 1~5, 静脉 (0, 4, 8 小时)		
	顺铂	20 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉		
	依托泊苷	60 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉		

注：

- 化疗存在风险，治疗相关并发症可能导致病人死亡，故建议在有化疗经验的治疗中心进行，支持治疗可参照第一章第四节 1.2.2，也可依据各治疗中心诊疗常规。
- 日本协作组采用放化疗同步策略，故 ICE 方案化疗剂量低于 PEI 方案。其他协作组采用先化疗后放疗，两种策略未曾比较优劣。
- 美斯钠每日总剂量为 1800 mg/m²/天（ACNS0122 方案规定），具体给药方法各中心可根据本中心常规调整，但每日总剂量不应少于方案规定。

1.2.2 化疗不良反应的预防和处理

化疗期间常见不良反应包括恶心、呕吐、骨髓抑制、感染、心肌损害、肝肾功能不全等。化疗患者必须建立静脉通路，推荐使用中心静脉留置导管。常见化疗并发症如下：

(1) 呕吐：异环磷酰胺、依托泊苷和卡铂属中高致吐化疗药物，应根据需要预防性使用相应止吐药。对颅内 GCTs，应尽可能避免使用皮质类固醇作为止吐药。

(2) 骨髓抑制：如有条件，患儿（者）化疗结束后24~48h起使用G-CSF，并持续到血象经过最低点后中性粒细胞绝对值（ANC）回升至 $>1.5 \times 10^9/L$ 结束。下一疗程至少应在G-CSF停止后48h才开始使用。如血红蛋白（Hb） $<60\sim 70g/L$ 或贫血伴有相应症状，输注浓缩红细胞。血小板 $<20 \times 10^9/L$ 或有出血症状，输注血小板。如条件允许，辐照血制品更合适。

(3) 粒细胞缺乏性发热（neutropenic fever）：中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 或预计2d后降至 $0.5 \times 10^9/L$ 以下者，24h内3次口温 $>38.0^\circ C$ （间隔4h以上）或1次体温 $>38.3^\circ C$ ，或1次体温 $>38.0^\circ C$ 持续1h以上，即为粒细胞缺乏发热。进行各种微生物学检查同时，应积极使用广谱抗生素。广谱抗生素使用后，粒细胞缺乏持续5d以上且体温不退，即使无辅助检查依据，应考虑开始经验性抗深部真菌治疗，并进行必要的检查如肺高分辨CT，以发现早期真菌感染。如微生物学检查均阴性，抗感染治疗应持续到ANC至少 $>0.5 \times 10^9/L$ 且 $>48h$ 无热。

(4) 伊氏肺孢子菌肺炎：应积极预防。所有患儿从治疗开始使用复方新诺明25 mg/（kg·d）（分2次，每周3d）进行预防。直至全部放化疗结束后6月。

(5) 出血性膀胱炎：异环磷酰胺和大剂量环磷酰胺可导致出血性膀胱炎。充分水化和同时使用美斯钠可预防出血性膀胱炎发生。

1.3 放疗

分泌型GCTs的放疗方案目前采用全脑全脊髓放疗30~36Gy，局部病灶推量至54Gy。分泌型GCTs的放疗方案基于以下研究，需注意，不同放疗方案所对应的化疗方案有所不同。

1.3.1 美国儿童肿瘤协作组ACNS0122

化疗（6疗程）后所有患者均接受CSI放疗（36 Gy）加局部补量（总剂量54 Gy），102例符合研究条件的病例中（M0），5年EFS为 $84\% \pm 4\%$ ，5年OS为 $93\% \pm 3\%$ 。局部复发10%，远处转移4%。提示CSI放疗对远处复发有控制作用。

1.3.2 欧洲国际儿童肿瘤协作组SIOP-CNS-GCT96

化疗（4疗程）后患者接受放疗。局部病变患者仅接受局部照射（FR 54Gy），有转移患者接受CSI。两组远处转移率相似，分别是11%和12%。116例符合研究条件的局部病变患者（M0），5年PFS为 $72\% \pm 4\%$ ，5年OS为 $82\% \pm 4\%$ 。

1.3.3 美国儿童肿瘤协作组ACNS1123

化疗（同ACNS0122研究）后，接受WVI（30.6 Gy）加局部补量（总剂量54 Gy），66例符合研究条件的病例中（M0），3年PFS为 $87.8\% \pm 4.04\%$ ，3年OS为 $92.4\% \pm 3.3\%$ 。在随访期内全组有8例患者（12.1%）出现脑脊液播散。

1.3.4 放疗不良反应的预防和处理

放疗期间常见不良反应包括恶心、呕吐、骨髓抑制、皮肤反应和感染等，一般

予积极对症治疗后好转。患者每周至少复查1次血常规和电解质，在中性粒细胞绝对值（absolute value of neutrophils, ANC） $<1.0 \times 10^9/L$ （或白细胞 $<2 \times 10^9/L$, ANC不可得时），或血小板 $<50 \times 10^9/L$ 时中止放疗，出现其他3~4级严重不良反应时也建议暂停放疗。

放疗后的远期不良反应：高剂量放疗会给患者（尤其是低龄儿童）带来生长发育、神经认知和内分泌功能受损等远期不良反应。减低放疗剂量后，放疗反应会减少。不过对低龄儿童，选择放疗技术和剂量时仍需尽量减免放疗不良反应。

2 非分泌型GCTs

2.1 治疗方案

2.1.1 肿瘤标志物阳性

AFP高于实验室参考值上限但 $\leq 10 \text{ng/mL}$ 和/或（-hCG高于实验室参考值但 $\leq 50 \text{mIU/mL}$ ，诊断上考虑含合体滋养层巨细胞的生殖细胞瘤、未成熟畸胎瘤或含少量卵黄囊瘤及绒癌的混合性GCTs。单纯AFP的轻度升高，也需除外急慢性肝炎、病毒性肝炎等非肿瘤因素所致。由于肿瘤标志物阈值达不到诊断标准，故推荐行立体定向活检或内镜下活检或开颅手术活检，术中送快速病理诊断。如病理为未成熟畸胎瘤和混合性GCTs，治疗参见前述章节（第一章第四节1分泌型生殖细胞肿瘤）。如为生殖细胞瘤，则可直接行减量全中枢放疗加局部推量放疗，不做化疗；纯生殖细胞瘤另一种治疗方案是可先行化疗4周期，然后行减量放疗，此种方案尤其适于低龄儿童或放疗耐受性差者。对纯生殖细胞瘤的上述两种治疗方案哪种更优尚无明确结论。

2.1.2 肿瘤标志物阴性

肿瘤标志物阴性，诊断考虑纯生殖细胞瘤或畸胎瘤（或含有未成熟成份）。若影像提示纯生殖细胞瘤，建议行立体定向活检或内镜下活检或开颅手术活检，术中送快速病理诊断。纯生殖细胞瘤明确诊断后，年长儿童及成年人对放疗耐受性好者，可不行化疗，直接行减量全中枢放疗加局部推量放疗。年幼儿童或放射耐受差者可行化疗4周期，然后行减量放疗（见第一章第四节2.3）。若影像提示畸胎瘤，则建议开颅手术，术中快速病理诊断含有畸胎瘤成份，则尽量全切肿瘤。根据病理结果，成熟畸胎瘤可长期随访，未成熟畸胎瘤术后需化放疗。未行活检者须密切随访。活检提示炎性病变时，应进一步排除假阴性可能。

2.1.3 诊断性治疗

非分泌型GCTs由于肿瘤标志物是阴性或轻度升高，不能依靠肿瘤标志物明确诊断，为了避免误诊误治，首选活检或手术明确病理诊断。但在一些特殊情况下，患者全身条件差不能耐受麻醉等有创操作、手术风险极高或不适宜活检、或患者不接受手术，当病史和临床特点高度符合纯生殖细胞瘤诊断时，可考虑诊断性放疗或诊断性化疗。诊断性治疗需充分知情同意，并密切观察病情，诊断性化疗一周期即需

复查MRI了解肿瘤是否缩小；诊断性放疗次数不超过10次，传统试验性放疗剂量一般是15–20Gy/10次。国内也有学者提出采用更低剂量如10.8Gy/6次、10Gy/5次，或3.4Gy/2次的试验性放疗整合化疗方法也能取得相仿的效果。如肿瘤无明显缩小，则终止诊断性治疗。尽管如此，对肿瘤标记物阴性者，国内外目前多提倡手术明确组织学病理诊断，尽可能避免试验性治疗。

2.2 放疗

2.2.1 局限型单纯性生殖细胞瘤

目前尚无标准放疗方案。可采用单纯减低剂量全脑全脊髓放疗（craniospinal Irradiation, CSI）整合局部病灶推量，也可采用先以铂类为基础的整合化疗之后行全脑室照射（Whole-Ventricle Irradiation, WVI）、全脑照射（Whole-Brain Irradiation, WBI）或CSI的整合治疗方案，每种方案各有利弊，均能获得较好疗效，5年OS达90%以上。纯生殖细胞瘤放射剂量低于分泌型GCTs的放射剂量，放射不良反应相对较小。

2.2.2 播散型生殖细胞瘤

建议采用CSI 24Gy+局部补充放疗 16Gy。目前，以CSI加局部补量的单纯放疗模式是播散型生殖细胞瘤的主要治疗方法。

2.3 化疗整合放疗

生殖细胞瘤对化疗敏感。一般来讲，化疗药物多数以铂类（P）为基础，整合长春新碱（V），依托泊苷（E），环磷酰胺（C），异环磷酰胺（I），博来霉素（B），甲氨蝶呤（M）等。但长期观察发现，单独化疗长期疗效较差。总体分析，目前初治单纯生殖细胞瘤在放疗基础上加用化疗无生存期获益，但对儿童有可能降低放疗剂量和减少全中枢照射范围，因此可能减少放疗不良反应。但相关研究尚未取得最后肯定结果。纯生殖细胞瘤化疗方案如表3-1-4。

采用化疗整合放疗的治疗模式，放疗技术多采用全脑室放疗（WVI）和全脑放疗（WBI）技术，也有采用全脑全脊髓放疗。目前常用化疗后放疗剂量：预防性WVI/WBI/CSI放疗剂量20~24 Gy，局部补量加至总剂量30~40Gy。

由于缺乏高级别证据，关于非分泌型GCTs放疗的最佳治疗模式尚待临床研究。放疗科医师需整合考虑患者年龄、肿瘤大小、生长发育和前期化疗反应等多种因素合理选择放疗技术。

纯生殖细胞瘤的化疗反应及处理见上文第一章第四节1.2.2。

表 3-1-4 纯生殖细胞瘤化疗方案^a

方案	药物	剂量	用药时间/途径	备注	
日本协作组 ^b	CARE	卡铂	450 mg/m ² /天	Day 1, 静脉	3疗程，与放疗同步；
		依托泊苷	150 mg/m ² /天	Day 1~3, 静脉	

方案	药物	剂量	用药时间/途径	备注	
EP	依托泊苷	100 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	●每疗程21天, 共4疗程; ●放疗在全部化疗结束血象恢复时即开始	
	顺铂	20 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉		
EC	依托泊苷	150 mg/m ² /天	Day 1~3, 静脉	●每疗程21天, 共4疗程; ●放疗在最后1次化疗结束血象恢复时即开始, 不晚于6周	
	卡铂	600 mg/m ² /天	Day 1, 静脉		
KSPNO G051/ G081	A	依托泊苷	150 mg/m ² /天	Day 1~3, 静脉	●A方案和B方案交替, 每疗程21天, 共4疗程; ●放疗在全部化疗结束后4~5周内开始
		卡铂	450 mg/m ² /天	Day 1, 静脉	
	B	依托泊苷	150 mg/m ² /天	Day 1~3, 静脉	
		环磷酰胺	1000 mg/m ² /天	Day 1~2, 静脉	
		美斯钠 ^c	350 mg/m ² /剂	每日3剂, Day 1~2, 静脉 (0, 3, 6小时)	

注:

- a. 化疗存在风险, 治疗相关并发症可能导致病人死亡, 故建议在有化疗经验的治疗中心进行, 支持治疗可参照上文第一章第四节1.2.2, 也可依据各治疗中心诊疗常规。
- b. 日本协作组采用放化疗同步策略, 其他协作者采用先化疗后放疗, 两种策略未曾比较优劣。
- c. 美斯钠每日总剂量为1050 mg/m²/天 (文献方案规定), 具体给药方法各中心可根据本中心常规调整, 但每日总剂量不应少于方案规定。

第五节 首程治疗与后继探查手术

1 首程治疗

颅内GCTs的首程治疗包括: 化疗、放疗、与手术治疗等, 不同病理类型的GCTs首程治疗方式不尽相同。正如上文所述, 纯生殖细胞瘤属于非分泌型GCTs, 可采用减低剂量的全脑全脊髓放疗 (见上文第一章第四节2.2) 或化疗与放疗的整合治疗方案 (见上文第一章第四节2.3)。分泌型混合性GCTs可采用先化疗后放疗的整合治疗方案。而肿瘤标志物阴性的未成熟畸胎瘤则采用先手术后辅助化疗和放疗的整合治疗。首程治疗对GCTs非常重要。错误的首程治疗方案常会贻误治疗机会, 有时可给患者带来致命性不良后果。首程治疗前肿瘤标志物的水平, 对GCTs的病理整合诊断有重要意义, 且对预后、危险度的划分具有提示意义。同时首程治疗后肿瘤标志物的变化需密切随访, 特别关注。尤其是治疗过程中指标反弹预示着高危播散风险。

2 生长性畸胎瘤综合征

颅内GCTs在首程治疗中, 尤其是分泌型GCTs在化疗过程中出现肿瘤指标达到

正常，但肿瘤持续增大的现象。这时病灶以成熟畸胎瘤为主要成分。手术是唯一有效的治疗方法。手术全切肿瘤后，患者预后较好，可获治愈可能性。

生长性畸胎瘤综合征发生率约11%，常成为神经外科危象。由于生长性畸胎瘤综合征发生在化疗中，可出现颅内高压甚至脑疝时与骨髓抑制同时存在，导致需做手术时血小板和白细胞极低，患者无法或得及时手术的可能性。

3 后继探查手术 (Second look surgery)

国内有学者译为二次手术或二次观察手术，相对于首程治疗 (Primary treatment)，译为后继探查手术更加符合原意。首次治疗包括化疗，放疗和/或手术治疗。Second look surgery 特指对首次治疗后残留病灶做手术切除，以达到根治肿瘤的目的，有时并非第2次手术。后继探查手术的意义在于明确残留肿瘤的病理性质，以及再次全切肿瘤给予患者在生存期上的获益。

后继探查手术的时机应在化疗第二个疗程前开始评估，以避免生长性畸胎瘤现象的出现，导致治疗上因在化疗时的骨髓抑制期出现肿瘤突然生长而导致高颅压危象。在后继探查术之后，即使是生长性畸胎瘤也应完成剩余的化疗疗程及化疗后常规放疗方案。

4 残存小病灶的处理

如残存病灶小，直径小于1cm，无临床症状，且PET，3D MRS等未能证实肿瘤活性，可能只是残存的“疤痕组织”，可密切随访。如残留小病灶是曾经手术证实的未成熟畸胎瘤，可考虑对残存小病灶追加放射外科治疗。

第六节 脑积水的处理

有明显阻塞性脑积水者应作脑脊液转流术 (脑室外引流术、三脑室造瘘术或者脑室-腹腔/心房分流术，可根据实际情况选择)，以降低颅内压，为进一步治疗创造条件。

第二章

松果体区GCTs

第一节 临床表现

表现为颅内压增高症状，一般病程较短，约数月。常因肿瘤突向第三脑室后部，阻塞中脑导水管上口，或向前下发展压迫导水管发生阻塞性脑积水，引起颅内压升高，出现头痛、呕吐、视乳头水肿及视力减退、外展麻痹等。Parinaud综合征，肿瘤压迫四叠体上丘，引起眼球上下运动困难、瞳孔扩大及光反应消失，或瞳孔不等大。肿瘤较大压迫下丘和内侧膝状体，可引起耳鸣和听力减退。压迫小脑上脚和上蚓部可出现躯体共济失调及眼震。分泌型肿瘤可表现性早熟现象。

第二节 影像学表现

松果体是GCTs第一好发部位。影像学上纯生殖细胞瘤及畸胎瘤有相对特异表现，其他亚类肿瘤影像无明显特征，主要鉴别肿瘤为松果体实质细胞来源肿瘤。

1 纯生殖细胞瘤

纯生殖细胞瘤CT特征包括：边界清楚，实性为主，平扫呈略高密度，可有囊变。原有松果体钙化表现为被肿瘤包裹，呈“弹丸样”表现。这与松果体实质细胞肿瘤原有松果体钙化呈爆裂状散布不同。典型生殖细胞瘤在MRI上，T1W像上常为等或稍低信号，T2W上为稍高信号，增强后明显强化呈蝴蝶征；囊变病灶在T1W为低信号，T2W为更高信号。当有周围结构浸润时可见瘤周水肿。

2 混合性生殖细胞肿瘤

混合性生殖细胞肿瘤常表现为实质性。MRI T1WI通常等呈或低信号，若T1WI出现稍高或混杂信号，则考虑肿瘤卒中可能；T2WI为不均匀高信号，增强后有明显

不均匀强化；且恶性程度愈高，肿瘤强化就愈明显。而畸胎瘤因内部不同组织成分增殖速度不同且多有囊变，呈不规则结节或分叶状，肿瘤周边呈泡状突出，结合CT钙化灶及MRI脂质成分，可确定畸胎瘤存在；不含畸胎瘤成分的混合性GCTs形状多呈圆形或类圆形，边缘稍有毛糙，且增强明显，信号相对均匀，胚胎性癌和绒癌成分常伴出血。

第三节 诊断与鉴别诊断

松果体区GCT的诊断需结合临床表现、CT及MRI的影像学证据及血清肿瘤标记物。分泌型GCTs当血清肿瘤标记物阳性结合影像学证据即可诊断。血清肿瘤标记物阴性的GCTs如生殖细胞瘤、畸胎瘤及部分血清肿瘤标记物阴性的非成熟畸胎瘤需要与松果体细胞瘤，松果体母细胞瘤，松果体区胶质瘤等相鉴别，最终根据病理结果确诊。

第四节 治疗

1 解除脑积水

松果体区GCTs伴有脑积水且症状较明显时需急诊或限时行脑积水引流术。推荐脑室镜下行三脑室底造瘘术，此术式可同时做松果体区肿瘤活检。此外在条件或技术受限医院可行脑室外引流术，或脑室腹腔分流术。

2 初治成熟畸胎瘤

对成熟畸胎瘤，手术治疗是首选，最大可能全切肿瘤（maximal surgical resection）是最基本疗法。对未能切除的成熟畸胎瘤可尝试立体定向放疗或普通放疗。

3 纯生殖细胞瘤

对AFP及hCG阴性患者，需手术明确病理。可采用脑室镜下活检、或立体定向穿刺、或开颅手术切除获得病理。然后进行放疗，或化疗与放疗整合。方案详见第一章第四节。

当AFP高于参考值但 $\leq 10\text{ng/mL}$ 和/或（-hCG高于实验室参考值但 $\leq 50\text{mIU/mL}$ ）时，处理参照第一章第四节2.1。原则上应尽可能活检得病理确诊后再进相应的整合治疗。如患者不愿意手术或具有手术禁忌征，可适当采取诊断性治疗，见第一章第四节2.1。

4 分泌型GCTs

分泌性GCTs，有多种不同的组织病理类型，有时同时存在。不同病理类型预后不同，但治疗方案相同。标准治疗方案是在解除脑积水后，先以铂类为基础的整合化疗后行放疗和手术治疗。

4.1 手术治疗

当松果体区GCTs中的成份在影像学上表现高度符合畸胎瘤（如含有脂肪、皮脂分泌物、或钙化骨质等）或未成熟畸胎瘤（如多囊变等）时，建议首选手术治疗。当分泌型GCTs体积较小，最大径小于3cm时，可考虑先行手术治疗。术前肿瘤标志物为阳性，不管病理检查报告为何种类型，术后都必须行化疗和放疗。

4.2 化疗

当松果体区分泌型GCTs体积较大（最大径超过3cm），化疗常为首先实施的治疗方法。目的是减少肿瘤血供，缩小瘤体，为全切肿瘤创造条件。化疗以铂类为基础。方案见上文第一章第四节。

此外，各种肿瘤化疗相关的支持治疗，如，集落刺激因子、血制品输注、化疗药物剂量调整和感染预防等常规，同样适用，此处不再赘述。

4.3 化疗后放疗

NGMGCT的放疗方案目前多采用全脑全脊髓放疗30~36Gy，局部病灶推量至54Gy。详见上文第一章第四节。

4.4 后继探查手术（Second look surgery）

后继探查手术意义在于明确残留肿瘤的病理性质，以及全切肿瘤给予患者在生存期上的获益。详见上文第一章第五节。

第三章

鞍区 GCTs

第一节 临床表现

多数患者以尿崩症（diabetes insipidus）为首发症状，并可在较长时间（数月~数年）内为唯一症状。24小时尿量可达4~6L，最多10L以上，尿比重尿渗透压明显低于正常。儿童青少年可伴有生长和/或发育障碍，分泌HCG者特别是男性儿童可表现为性早熟。随病灶增大，出现更多垂体功能减退症状如乏力纳差体重下降和视力下降视野缺损等占位表现。肿瘤直接压迫或为巨大肿瘤阻塞室间孔引起脑积水而致颅高压性头痛、呕吐等。

第二节 影像学表现

鞍区为GCTs第二好发部位。常起源于垂体柄和下丘脑，因此多数肿瘤MRI上可见正常垂体，从而鉴别垂体来源肿瘤。

1 纯生殖细胞瘤

纯生殖细胞瘤在CT上为密度较高且均匀的实质性病灶，较大者可侵犯海绵窦。典型生殖细胞瘤在MRI上，T1W像上常为等或稍低信号，T2W上为稍高信号，增强后明显均匀强化。肿瘤小时常表现为垂体柄小结节，或仅表现为垂体柄增粗，此时与组织细胞增生症鉴别困难。

2 混合性GCTs

混合性GCTs常表现为实质性。MRI T1WI通常等呈或低信号，若T1WI出现稍高或混杂信号，则考虑为肿瘤卒中可能；T2WI为不均匀高信号，增强后有明显不均匀强化；而且恶性程度愈高，肿瘤强化愈明显。而畸胎瘤因内部不同组织成分增殖速

度不同且多有囊变，呈不规则结节或分叶状，肿瘤周边呈泡状突出，结合CT所见钙化灶及MRI所见脂质成分，可确定畸胎瘤的存在；不含畸胎瘤成分的混合性GCTs形状多呈圆形或类圆形，边缘稍有毛糙，且增强明显，信号相对均匀，胚胎性癌和绒癌成分常伴出血。

第三节 诊断与鉴别诊断

鞍区GCTs的诊断需结合临床表现、CT及MRI检查的影像学证据以及血清肿瘤标记物。分泌型GCTs当血清或脑脊液肿瘤标记物阳性结合影像学证据即可诊断。血清或脑脊液肿瘤标记物阴性的GCT如生殖细胞瘤、畸胎瘤以及部分血清肿瘤标记物阴性的非成熟畸胎瘤需要与下丘脑胶质瘤、颅咽管瘤、组织细胞增生症等相鉴别。

第四节 治疗

1 解除脑积水

鞍区GCTs出现脑积水且颅高压症状明显时需急诊或限时行脑脊液引流术。由于鞍区病灶经常阻塞双侧孟氏孔，常需做双侧脑室外引流或带“Y”形管的双侧脑室腹腔分流。术时应考虑到日后可能需要做开颅肿瘤切除，因此分流管应从耳后排入腹腔。

2 非分泌型GCTs

非分泌型GCTs治疗原则以活检后放疗为主。有视力视野影响的患者同时做视神经减压。

2.1 肿瘤标记物阳性

AFP高于参考值但 $\leq 10\text{ng/mL}$ 和/或(-hCG高于参考值但 $\leq 50\text{mIU/mL}$ ，结合影像学检查考虑疑似混合性GCTs的患者优先推荐手术做安全切除肿瘤或活检，以明确病理，指导下一步治疗策略。如影像学考虑纯生殖细胞瘤者，经多学科整合诊疗(MDT to HIM)讨论后，可施行诊断性治疗。但目前治疗有先手术活检取得病理证实后再施行治疗的趋势。

2.2 肿瘤标记物阴性

先行手术活检，术中送快速病理，若考虑纯生殖细胞瘤，则停止手术，术后行化疗整合放疗。若术中见肿瘤含有畸胎瘤成分，则尽量全切肿瘤。根据病理结果，成熟畸胎瘤可长期随访，未成熟畸胎瘤术后需化放疗。尿崩症起病，影像仅见垂体

柄增粗患者，应积极活检（垂体柄 $>6\text{mm}$ ）；未行活检者必须密切随访。活检提示炎症病变时，应进一步排除假阴性可能。

2.3 鞍区非分泌型GCTs，对于儿童患者为减轻放疗对垂体及下丘脑、视神经的影响，可采用活检后化疗整合减量放疗或单纯减量全中枢放疗整合局部病灶推量。

3 分泌型GCTs

当 $\text{AFP}>10\text{ng/mL}$ ，和/或 $(-\text{hCG}>50\text{ mIU/mL})$ ，考虑非生殖细胞瘤性恶性生殖细胞肿瘤（NGmGCT）时，推荐据肿瘤大小及视神经受压情况选治疗方案。

(1) 视力视野未受明显影响者，先行化疗，化疗1~2疗程后若瘤体无明显缩小，则行后继探查手术尽可能安全全切肿瘤，再完成后续化疗疗程，最后行放疗。如化疗1~2疗程后，瘤体明显缩小，则继续化疗至疗程结束后再放疗。若化疗疗程结束后肿瘤体积仍 $>1\text{cm}^3$ ，则也可考虑后继探查手术切除肿瘤后再行放疗。

(2) 肿瘤虽然不大（最大径 $<3\text{cm}$ ），但影像学表现肿瘤不均质，疑似以成熟或未成熟畸胎瘤为主，则先行肿瘤切除，然后根据病理诊断再行化疗及放疗。

(3) 若肿瘤体积大，患者视力已受严重影响，且影像学支持有畸胎瘤或未成熟畸胎瘤成份，则先行手术做视神经减压。对此类巨大鞍区肿瘤首次手术在完成视神经减压目的后全切有困难者建议结束手术。在行化疗后评估进行后继探查手术的可能性。如果外科评估手术不易达到视神经解压，或影像学表现肿瘤内以非畸胎瘤（或未成熟畸胎瘤）成分为主，也可行化疗1~2疗程后进行评估，再决定后续治疗方案（参见第三章第四节3.1）。

(4) 化疗方案详见上文第一章第四节。由于鞍区GCTs常同时伴尿崩症等各种内分泌功能紊乱，常用化疗药物（如环磷酰胺，异环磷酰胺和顺铂）又需大量水化（hyperhydration），此类方案仅适合在具有良好内分泌科支持且有丰富化疗经验的化疗中心使用。

(5) 放疗方案见上文第一章第四节。

4 内分泌评估和治疗

鞍区GCT患者多以尿崩、生长发育障碍等垂体功能异常表现就诊。明确诊断、治疗中和治疗后长期随访，患者均应由内分泌科专科医师评估内分泌功能、下丘脑功能和代谢异常，并予以相应治疗。

4.1 评估

(1) 内分泌功能：晨血皮质醇、甲状腺功能（TSH、TT3、TT4、FT3、FT4）、性腺激素[FSH、LH和E2（女性）/T（男性）]、生长激素（GH）/胰岛素样生长因子1（IGF-1）；泌乳素（PRL）；必要时行胰岛素低血糖兴奋试验或ACTH兴奋试验明确肾

上腺皮质功能、胰岛素低血糖兴奋试验和精氨酸兴奋试验等明确GH分泌储备功能；评估24h尿量，测定血电解质、血尿渗透压，必要时禁水加压试验确认有无尿崩症；渴感缺失尿崩症患者易饮水不足而脱水出现高钠血症。临床上监测儿童/青少年患者的身高增长速度和发育情况可有效辨识其生长激素分泌和性腺功能。

(2) 下丘脑功能评估：病灶累及下丘脑患者可有摄食障碍如贪食、体温调节障碍如中枢性发热、情绪改变、记忆力减退、嗜睡、无汗等。

(3) 代谢异常：鞍区GCT患者高尿酸、高血脂、脂肪肝、糖尿病、骨质疏松等代谢异常发生风险增加。需监测体重、腰围和臀围；空腹血糖及餐后血糖、糖化血红蛋白；血脂谱（甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇）；血尿酸和尿尿酸；肝肾功能电解质和肝脏超声等。

4.2 治疗

鞍区GCT患者治疗前后全程内分泌平和治疗是整合治疗的重要内容，是提高GCT患者肿瘤治愈后身体状况和生活质量的关键。

4.2.1 垂体功能减退治疗的基本原则为替代治疗。

(1) 肾上腺皮质功能减退：首选氢化可的松或可的松替代。日常替代剂量为氢化可的松（5~20mg，分2~3次）或可的松（5~25mg，分2次）（晨起用50%剂量），可根据体重、精神胃纳体重变化等调整，感染、手术等应激状况下适当增加剂量。在放/化疗期间，如用较大剂量地塞米松或甲强龙等治疗，停用氢化可的松/可的松的替代；同时应警惕大剂量糖皮质激素的副作用，合理使用有效安全剂量。

(2) 甲状腺功能减退：建议选用左旋甲状腺素钠片替代，晨起空腹顿服，剂量范围12.5ug~150ug/日，与体重和甲状腺激素缺乏程度相关；开始用药或剂量改变后4~6周复查血清FT₃、FT₄、TT₃、TT₄，以维持TT₄、FT₄在正常参考范围中上水平和TT₃、FT₃维持在正常范围内为目标，注意不应根据TSH水平调整剂量。替代剂量达标的儿童青少年患者仍应每半年复查甲状腺功能以优化剂量。

(3) 尿崩症：首选去氨加压素（desmopressin, DDAVP），常用口服片剂。每日剂量范围0.05~1.2mg，分1~4次给药。常以睡前给药作为起始治疗以改善夜尿症状，之后可按需加用早晨和/或中午给药。也可选用长效尿崩停即鞣酸加压素注射液，深部肌肉注射，可从0.05mL起始，根据尿量调整剂量，以一次注射能控制多尿症状3~6天为宜。渴感缺失患者主动饮水意愿弱饮水少于尿量易致脱水而发生高钠血症，需要更多细致照护，积极控制尿量同时量出为入维持出入液量平衡。

(4) 生长激素（GH）缺乏与性腺功能减退：目前尚无证据显示GH或性激素替代治疗会增加肿瘤的发生或复发，但尚无针对GCT患者GH或性激素替代治疗的指南或共识。

4.2.2 代谢异常

规范内分泌激素替代治疗同时合理营养和适当运动预防高血糖高血脂和高尿酸、骨质疏松，必要时给予相应降糖、降脂、降尿酸药物治疗。

4.2.3 其他下丘脑功能障碍

可能在病因治疗后好转或持续存在。相关治疗证据较少，目前一般仅能对症处理。发热应注意排除其他原因。

第四章

丘脑基底节区GCTs

第一节 临床表现

病程缓慢，发病隐匿。平均为2.6年，首发症状以锥体束或锥体外系症状为主，如单侧肢体无力、行走不稳等，可有性格改变或精神障碍。分泌型GCTs可有性早熟。而因肿瘤出血突然起病者较其他部位为多。

第二节 影像学表现

1 纯生殖细胞瘤

丘脑基底节区GCTs中，最常见为纯生殖细胞瘤。常见两种影像表现：一种即肿块，影像特征与松果体及鞍区病灶类似，CT呈略高密度，肿块内可见钙化、囊变，增强后实质部分强化明显。另一种表现特殊，仅在T2W上有小片高信号，无强化或轻微强化，容易忽视。但SWI可见信号减低，同时常可见负性占位效应，即病灶同侧侧脑室较对侧增大，同侧大脑脚萎缩变小。此种现象常为GCTs的早期表现。

2 混合性GCTs

影像特征相对较少，常表现为实质性。MRI T1WI通常等呈或低信号，若T1WI出现稍高或混杂信号，则考虑为肿瘤卒中可能；T2WI为不均匀高信号，增强后有明显不均匀强化；且恶性程度愈高，肿瘤强化愈明显。而畸胎瘤因内部不同组织成分增殖速度不同且多有囊变，故呈不规则结节或分叶状，肿瘤周边呈泡状突出，结合CT的钙化灶及MRI的脂质成分，可确定畸胎瘤的存在；不含畸胎瘤成分的混合性GCTs形状多不规则，边缘稍有毛糙，且增强明显，信号相对均匀。卵黄囊瘤形态不规则，信号混杂；绒癌多伴有明显瘤内出血，尤其年轻患者突发脑出血、脑室内出

血时，要考虑绒癌可能。

3 诊断与鉴别诊断

基底节区 GCTs 的诊断需结合临床表现、CT 及 MRI 检查的影像学证据以及血清肿瘤标记物。分泌型 GCTs 当血清肿瘤标记物阳性结合影像学证据即可诊断。血清肿瘤标记物阴性的 GCTs 如生殖细胞瘤需与丘脑基底节区胶质瘤、淋巴瘤、海绵状血管瘤等相鉴别。

4 治疗

4.1 纯生殖细胞瘤

4.1.1 丘脑底核处纯生殖细胞瘤，治疗原则以立体定向活检后放疗为主

(1) AFP 高于参考值上限但 $\leq 10\text{ng/mL}$ 和/或 (-hCG 高于参考值上限但 $\leq 50\text{mIU/mL}$ ，应考虑争取立体定向手术行安全活检明确病理，再行单纯放疗或化疗整合放疗。具体化放疗方案见上文第一章第四节。如果病人和家属拒绝手术或手术风险太大，可经多学科整合诊治 (MDT to HIM) 讨论后尝试诊断性治疗。

(2) 肿瘤标记物阴性应先行立体定向手术活检，明确病理后行单纯减量全中枢放疗整合局部病灶推量或化疗联合减量放疗，方案见上文第一章第四节。活检提示非肿瘤性病变时，应进一步加强随访并尽可能排除假阴性可能。未行活检者必须密切随访。

4.1.2 后继探查手术

丘脑底核区 GCTs 在首程放疗后 6~9 个月，如有肿瘤残留超过 1cm^3 ，根据病灶部位和病灶跟传导束的关系，可行后继探查手术切除残留部分。因此类病灶可能是治疗后畸胎瘤改变。手术需在有 DTI 融合导航及电生理监护下进行。

4.2 分泌型 GCTs

(1) 丘脑底核区分泌型 GCTs 可先行化疗，化疗方案详见上文第一章第四节。化疗 1-2 疗程后若瘤体仍 $>1\text{cm}^3$ ，根据病灶部位和病灶跟传导束的关系，可行后继探查手术切除残留部分。手术需在有 DTI 融合导航及电生理监护下进行。后继探查手术全切肿瘤后应完成后续化疗疗程，最后行放疗。放疗方案详见上文第一章第四节。

(2) 丘脑底核区肿瘤如压迫导水管引起脑积水，应急诊或限时行脑脊液引流术。可行脑室外引流或脑室腹腔分流以缓解脑积水。

(3) 丘脑底核肿瘤如向脑室内生长为主，同侧脑室狭小引起同侧脑脊液引流困难，且影像学支持有畸胎瘤或未成熟畸胎瘤成份，可考虑首程手术开颅切除肿瘤。手术需在有 DTI 融合导航及电生理监护下进行。术后进行全程化疗及化疗后放疗。放化疗方案见上文第一章第四节。

双灶或多灶 GCTs

多灶性肿瘤常见于生殖细胞瘤，有时也见于其他亚型或混合性 GCTs，如常见鞍区生殖细胞瘤同时有松果体区畸胎瘤。最常见组合形式为松果体区+鞍上区双灶型肿瘤，但也存在其他组合形式，比如松果体区+鞍上区+脑室壁、松果体区+脑室壁、鞍上区+脑室壁等。标准的处理尚无高级别临床依据。对于松果体区+鞍上区双灶型生殖细胞瘤，可按局限型生殖细胞瘤的方案诊疗；多灶生殖细胞瘤按照播散型生殖细胞瘤的方案诊疗；对于临床或病理证实的双灶或多灶分泌型 GCTs，则按照分泌型 GCTs 的方案诊疗。

第六章

治疗后复发或播散的GCTs

针对复发儿童 CNS GCTs 的临床研究非常有限，多数参考数据来自于外周（睾丸、卵巢、纵隔、腹膜后等）GCTs 的治疗经验。在一线治疗失败后（包括手术、铂类为基础的化疗方案和放疗）后复发的可定义为复发 GCTs。不少患者前期已经进行手术、多程化疗和全脑全脊髓放疗，全身情况较差，此时的整合治疗方案安排需要考虑到 GCTs 的病理类别和前期的治疗方式。

第一节 初次诊断为纯生殖细胞瘤

此类患者预后较好。初发治疗时未曾接受放疗的纯生殖细胞瘤：再次化疗后接受放疗。初发治疗时已经接受放疗的纯生殖细胞瘤患者，常规剂量化疗整合再放疗或大剂量化疗整合自体造血干细胞移植，加或不加再放疗都是有效挽救治疗方法，两者那种更优尚无法得出结论。少数患者首次病理为纯生殖细胞瘤，但复发时血清标志物升高，或二次手术病理提示有其他成分，预后较差，此时参照 NGGCT。

第二节 初次诊断为分泌型 GCTs

初次诊断为分泌型 GCTs，尤其是包含卵黄囊瘤成分者预后差，在复发 GCTs 中最常见。此时选择有：再手术、再放疗、二线化疗或以上的结合。

1 手术

复发患者手术的指征为：①复发肿瘤有明显占位效应，手术切除肿瘤减轻肿瘤负荷、降低颅内压；②肿瘤引起梗阻性脑积水；③此前未行手术，挽救化疗后肿瘤缩小但仍有残余，行后继探查手术尽量全切残余肿瘤。术后病理组织可考虑行肿瘤基因检测及类器官培养，为寻找可能的靶向药物提供依据。

2 化疗

复发NGGCT预后非常差，无论常规剂量化疗还是大剂量化疗+自体造血干细胞支持化疗疗效都有限。即使进行大剂量化疗+自体造血干细胞支持化疗，患者的中位生存时间仅12个月左右，只有少数患者可较长时间生存（5年生存率14%）。仅（-hCG升高（AFP正常）、大剂量化疗阶段达到CR、复发后有条件进行全中枢放疗是复发NGGCT进行大剂量化疗+自体造血干细胞支持化疗预后较好的相关因素。此类复发肿瘤中，铂类耐药常见。铂类耐药的定义为在完成初始铂类方案（PEI、ICE、EP等）治疗期间或化疗后1个月内进展，或在二线铂类方案化疗后仍进展的患者。此时，应考虑更改为紫杉醇为基础的方案进行挽救化疗。常用的常规剂量化疗方案包括TIP、VeIP和PEI方案，其中TIP为紫杉醇为基础的方案。（表3-6-1）

表 3-6-1 常规剂量挽救化疗方案

方案	药物	剂量	用药时间/途径	备注
TIP	紫杉醇	250 mg/m ² /天	Day 1, 静脉	● 每疗程21天，共4个疗程，同期使用美斯钠预防出血性膀胱炎
	异环磷酰胺	1.5 g/m ² /天	Day 2~5, 静脉	
	顺铂	25 mg/m ² /天	Day 2~5, 静脉	
VeIP	长春花碱	0.11 mg/kg/天	Day 1~2, 静脉	● 每疗程21天，共4个疗程，同期使用美斯钠预防出血性膀胱炎 ● 长春花碱目前尚未进入国内市场，需要患者自行购买，审批后使用
	异环磷酰胺	1.2 g/m ² /天	Day 1~5, 静脉	
	顺铂	20 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	
PEI	依托泊苷	100 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	● 每疗程21天，共4个疗程，同期使用美斯钠预防出血性膀胱炎 ● 此方案一般用于前期尚未使用过依托泊苷的复发患者
	异环磷酰胺	1.2 g/m ² /天	Day 1~5, 静脉	
	顺铂	20 mg/m ² /天	Day 1~5, 静脉	

大剂量化疗+自体干细胞支持化疗的整合方案包括TAXIF II、TI-CE和HEAD-START III，前两者为紫杉醇基础方案。大剂量化疗包括诱导化疗阶段和清髓化疗阶段，在诱导化疗期间实施自体干细胞采集，清髓化疗阶段回输自体干细胞。在渡过骨髓荒芜期后，转出层流仓。主要治疗风险包括继发感染、出血倾向和肝肾损害，此治疗需要在有干细胞移植经验的中心进行。以TAXIF II和TI-CE方案列举如下（表3-6-2）：

表 3-6-2 大剂量挽救化疗方案

方案		药物/剂量	用药时间/途径	备注	
TAXIF II	诱导方案	紫杉醇 250 mg/m ² /天	Day 1, Day 15, 静脉	● 诱导期间采集自体干细胞, 目标 CD34+ / kg BW > 9*10 ⁶	
		表阿霉素 100 mg/m ² /天	Day 1, Day 15, 静脉		
	清髓化疗 Thio-Tax	噻替哌 240 mg/m ² /天	Day 34-36, 维持6小时, 静脉	● 噻替哌目前尚未进入国内市场, 需要患者自行购买, 审批后使用	
		紫杉醇 120 mg/m ² /天	Day 34-36, 持续静脉输注		
	清髓化疗 ICE-1	异环磷酰胺 2.4 g/m ² /天	Day 62 ~ 66, 静脉		
		卡铂 AUC 4/天	Day 62 ~ 66, 静脉		
		依托泊苷 300 mg/m ² /天	Day 62 ~ 66, 静脉		
	清髓化疗 ICE-2	异环磷酰胺 2.4 g/m ² /天	Day 90 ~ 94, 静脉		● 如 ICE-1 期间出现脑白质病, ICE-2 则去除异环磷酰胺
		卡铂 AUC 4/天	Day 90 ~ 94, 静脉		
依托泊苷 300 mg/m ² /天		Day 90 ~ 94, 静脉			
TI-CE	诱导方案 1-2	紫杉醇 200 mg/m ² /天	Day 1, 静脉		● 14 天为一疗程, 连续 2 疗程 ● 诱导化疗后采集自体干细胞
		异环磷酰胺 2 g/m ² /天	Day 1 ~ 3, 静脉		
	清髓化疗 3-5	卡铂 AUC 7~8/天	Day 1 ~ 3, 静脉	● 21 天为一疗程, 连续 3 疗程 ● 期间干细胞回输	
		依托泊苷 400 mg/m ² /天	Day 1 ~ 3, 静脉		

对于近期进行过 CSI 的患者, 动员干细胞较为困难, 且化疗毒性也更明显, 所以建议在大剂量化疗之后进行放疗。

3 再放疗与立体定向放射外科治疗

需要考虑到前次放疗的照射野、剂量和时间间隔, 如有可能, 在完成化疗, 渡过骨髓抑制后进行。对于复发的未成熟畸胎瘤也可考虑立体定向放射外科治疗, 如伽马刀和射波刀。

4 姑息治疗

在肿瘤进展难以控制, 或全身条件难以承受治疗方案时, 可考虑最佳支持治疗。

第七章

GCTs 的中医辨证诊治

第一节 中医病因病机

本类疾病中医临证时予辨病与辨证相结合的治疗。

(1) 脑水肿、颅内压增高症状：归属于中医学“中风”“真头痛”“痫病”“脑瘤”等范畴。早在《素问·调经论》就有记载：“孙络水溢，则经有留血”。

(2) 内分泌症状：表现为性征发育紊乱，多数为性早熟。现代中医认为，儿童性早熟在临床上可分为肾虚火旺证、肝经郁热证和痰湿（热）阻滞证三型。小儿具有“肝常有余，肾常虚”的特点，所以在病理上易出现阴阳失调、肾阴亏损、阳火偏旺，发育提前的症状。

第二节 中医治疗

1 基本辨证分型与治疗

1.1 邪毒内盛

主证：头痛如劈，恶心呕吐或复视，或失语，或半身不遂，神志昏糊，表情丧失，苔薄腻或厚腻，脉滑或数。

治法：清热、化痰、醒脑。

方药：化坚丸合安宫牛黄丸加减。

1.2 肝肾阴虚

主证：头晕目眩，视物不清，手足心烦热，舌红苔少，脉细数。

治法：滋补肝肾。

方药：杞菊地黄丸加减。

1.3 脾肾阳虚证

主证：神疲乏力，形体肥胖，头胀，头痛，耳鸣，腰酸，苔薄，舌体胖，脉沉细。

治法：温补脾肾，化痰消肿。

方药：附子理中汤加减。

1.4 气虚血瘀证

主证：头部刺痛，固定不移，头重不欲举，神疲乏力，气短懒言，头晕目眩，肢体麻木，半身不遂，舌强语謇，舌暗淡有瘀斑，苔薄腻，脉细涩。

治法：益气化痰，活血通络。

方药：补阳还五汤加减。

2 出现内分泌症状如性早熟的中医辨证治疗

2.1 辨证用药

2.1.1 阴虚火旺（最常见证型）

主证：五心烦热，潮热，怕热，颧红，盗汗，烦躁易怒，咽干口燥，小便短黄，大便干结，舌红绛、少苔或无苔，脉细数。

治法：滋阴补肾、清泻相火。

方药：知柏地黄丸加减。

2.1.2 痰湿壅滞（常作为兼证伴随出现）

主证：形体偏肥胖，胸闷叹息，肢体困重，口中黏腻，多食肥甘，舌质红、苔腻，脉滑数。

治法：滋阴降火、燥湿化痰。

方药：知柏地黄丸合二陈汤加减。

2.1.3 肝郁化火（常作为兼证伴随出现）

主证：烦躁易怒，情绪抑郁，胸胁胀闷，头晕胀痛，面红目赤，失眠多梦，溲赤便秘，口苦咽干，舌红、苔黄，脉弦数。

治法：滋阴降火、疏肝解郁。

方药：知柏地黄丸合丹栀逍遥散加减。

2.2 中成药

(1) 知柏地黄丸：3~6岁每次1.5g，每日3次，口服；6岁以上，每次3g，每日2次，口服。用于阴虚火旺证。

(2) 丹栀逍遥丸：3岁以下每次2g，3~6岁每次4g，6岁以上每次6g，每日2次。用于肝郁化火证。

第三节 治疗后的辨证治疗

治疗后的辨证治疗见：《中枢神经系统转移瘤临床诊疗指南——综合治疗后的辨证》部分，因该病以儿童和青少年高发，需适当调整药物剂量。

参考文献

- [1] 樊代明. 整合肿瘤学·临床卷[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [2] 樊代明. 整合肿瘤学·基础卷[M]. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2021.
- [3] NAKAMURA H, TAKAMI H, YANAGISAWA T, et al. The Japan Society for Neuro-Oncology Guideline on the Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Germ Cell Tumors [J]. *Neuro-oncology*, 2021.
- [4] Frappaz D, Dhall G, Murray MJ, et al. EANO, SNO and Euracan consensus review on the current management and future development of intracranial germ cell tumors in adolescents and young adults [J]. *Neuro-oncology*, 2021.
- [5] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, LIAO P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014 [J]. *Neuro-oncology*, 2017, 19 (suppl_5): v1–v88.
- [6] Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969–1996) [J]. *Neurologia medico-chirurgica*, 2003, 43 Suppl: i–vii, 1–111.
- [7] GOODWIN T L, SAINANI K, FISHER P G. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study [J]. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2009, 31 (8): 541–4.
- [8] VILLANO J L, PROPP J M, PORTER K R, et al. Malignant pineal germ-cell tumors: an analysis of cases from three tumor registries [J]. *Neuro-oncology*, 2008, 10 (2): 121–30.
- [9] 黄翔, 张荣, 周良辅. 颅内非生殖细胞瘤性恶性生殖细胞肿瘤的分级诊治 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89 (33): 2333–2336.
- [10] 黄翔, 张荣. 颅内原发生殖细胞肿瘤的治疗效果评价 [J]. *中国临床神经科学*, 2009, 17 (1): 95–9.
- [11] BIASSONI V, SCHIAVELLO E, GANDOLA L, et al. Secreting Germ Cell Tumors of the Central Nervous System: A Long-Term Follow-up Experience [J]. *Cancers*, 2020, 12 (9) .
- [12] CALAMINUS G, BAMBERG M, HARMS D, et al. AFP/beta-HCG secreting CNS germ cell tumors: long-term outcome with respect to initial symptoms and primary tumor resection. Results of the cooperative trial MAKEI 89 [J]. *Neuropediatrics*, 2005, 36 (2): 71–7.
- [13] BREEN W G, BLANCHARD M J, RAO A N, et al. Optimal radiotherapy target volumes in intracranial nongerminomatous germ cell tumors: Long-term institutional experience with chemotherapy, surgery, and dose- and field-adapted radiotherapy [J]. *Pediatric blood & cancer*, 2017, 64 (11) .
- [14] BOWZYK AL-NAEEB A, MURRAY M, HORAN G, et al. Current Management of Intracranial Germ Cell Tumours [J]. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 2018, 30 (4): 204–14.
- [15] GOLDMAN S, BOUFFET E, FISHER P G, et al. Phase II Trial Assessing the Ability of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Second-Look Surgery to Eliminate Measurable Disease for Nongerminomatous Germ Cell Tumors: A Children's Oncology Group Study [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015, 33 (22): 2464–71.
- [16] ABU ARJA M H, BOUFFET E, FINLAY J L, et al. Critical review of the management of primary central nervous nongerminomatous germ cell tumors [J]. *Pediatric blood & cancer*, 2019, 66 (6): e27658.
- [17] CALAMINUS G, FRAPPAZ D, KORTMANN R D, et al. Outcome of patients with intracranial nongerminomatous germ cell tumors—lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial [J]. *Neuro-oncology*, 2017, 19 (12): 1661–72.
- [18] FANGUSARO J, WU S, MACDONALD S, et al. Phase II Trial of Response-Based Radiation Thera-

- py for Patients With Localized CNS Nongerminomatous Germ Cell Tumors: A Children's Oncology Group Study [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019, 37 (34): 3283-90.
- [19] LIANG S Y, YANG T F, CHEN Y W, et al. Neuropsychological functions and quality of life in survived patients with intracranial germ cell tumors after treatment [J]. *Neuro-oncology*, 2013, 15 (11): 1543-51.
- [20] 黄翔, 张超, 汪洋, 等. 血清肿瘤标志物阴性颅内未成熟畸胎瘤的治疗策略和预后 [J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36 (9): 891-895.
- [21] YANG Q Y, GUO C C, DENG M L, et al. Treatment of primary intracranial germ cell tumors: Single center experience with 42 clinically diagnosed cases [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (37): 60665-75.
- [22] CHO J, CHOI J U, KIM D S, et al. Low-dose craniospinal irradiation as a definitive treatment for intracranial germinoma [J]. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2009, 91 (1): 75-9.
- [23] 黄立敏, 雷竹, 曹雪, 等. 低剂量诊断性放疗联合化疗在诊治颅内生殖细胞肿瘤中的价值 [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28 (4): 270-275.
- [24] BAMBERG M, KORTMANN R D, CALAMINUS G, et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89 [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1999, 17 (8): 2585-92.
- [25] SHIBAMOTO Y, ABE M, YAMASHITA J, et al. Treatment results of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 1988, 15 (2): 285-90.
- [26] HUANG P I, CHEN Y W, WONG T T, et al. Extended focal radiotherapy of 30 Gy alone for intracranial synchronous bifocal germinoma: a single institute experience [J]. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 2008, 24 (11): 1315-21.
- [27] EOM K Y, KIM I H, PARK C I, et al. Upfront chemotherapy and involved-field radiotherapy results in more relapses than extended radiotherapy for intracranial germinomas: modification in radiotherapy volume might be needed [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2008, 71 (3): 667-71.
- [28] BUCKNER J C, PEETHAMBARAM P P, SMITHSON W A, et al. Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ cell tumors [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1999, 17 (3): 933-40.
- [29] CHENG S, KILDAY J P, LAPERRIERE N, et al. Outcomes of children with central nervous system germinoma treated with multi-agent chemotherapy followed by reduced radiation [J]. *Journal of neuro-oncology*, 2016, 127 (1): 173-80.
- [30] LEE D S, LIM D H, KIM I H, et al. Upfront chemotherapy followed by response adaptive radiotherapy for intracranial germinoma: Prospective multicenter cohort study [J]. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2019, 138: 180-6.
- [31] ALLEN J C, DAROSSO R C, DONAHUE B, et al. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system [J]. *Cancer*, 1994, 74 (3): 940-4.
- [32] KRETSCHMAR C, KLEINBERG L, GREENBERG M, et al. Pre-radiation chemotherapy with response-based radiation therapy in children with central nervous system germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Pediatric blood & cancer*, 2007, 48 (3): 285-91.
- [33] KHATUA S, DHALL G, O'NEIL S, et al. Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation [J]. *Pediatric blood & cancer*, 2010, 55 (1): 42-6.
- [34] O'NEIL S, JI L, BURANAHIRUN C, et al. Neurocognitive outcomes in pediatric and adolescent pa-

- tients with central nervous system germinoma treated with a strategy of chemotherapy followed by reduced-dose and volume irradiation [J]. *Pediatric blood & cancer*, 2011, 57 (4): 669-73.
- [35] MICHAIEL G, STROTHER D, GOTTARDO N, et al. Intracranial growing teratoma syndrome (iGTS): an international case series and review of the literature [J]. *Journal of neuro-oncology*, 2020, 147 (3): 721-30.
- [36] GARCÍA GARCÍA E, GÓMEZ GILA A L, MERCHANTE E, et al. Endocrine manifestations of central nervous system germ cell tumors in children [J]. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 2020, 67 (8): 540-4.
- [37] XIANG B, ZHU X, HE M, et al. Pituitary Dysfunction in Patients with Intracranial Germ Cell Tumors Treated with Radiotherapy [J]. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 2020, 26 (12): 1458-68.
- [38] ZHANG H, QI S T, FAN J, et al. Bifocal germinomas in the pineal region and hypothalamo-neurohypophyseal axis: Primary or metastasis? [J]. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 2016, 34: 151-7.
- [39] WEKSBERG D C, SHIBAMOTO Y, PAULINO A C. Bifocal intracranial germinoma: a retrospective analysis of treatment outcomes in 20 patients and review of the literature [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2012, 82 (4): 1341-51.
- [40] SAWAMURA Y, IKEDA J L, TADA M, et al. Salvage therapy for recurrent germinomas in the central nervous system [J]. *British journal of neurosurgery*, 1999, 13 (4): 376-81.
- [41] LORCH A, BASCOUL-MOLLEVI C, KRAMAR A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2011, 29 (16): 2178-84.
- [42] KUROBE M, KAWAI K, OIKAWA T, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor [J]. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2015, 141 (1): 127-33.
- [43] LOEHRER P J, SR., GONIN R, NICHOLS C R, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1998, 16 (7): 2500-4.
- [44] PICO J L, ROSTI G, KRAMAR A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2005, 16 (7): 1152-9.
- [45] SELLE F, WITTNEBEL S, BIRON P, et al. A phase II trial of high-dose chemotherapy (HDCT) supported by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) in germ-cell tumors (GCTs) patients failing cisplatin-based chemotherapy: the Multicentric TAXIF II study [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2014, 25 (9): 1775-82.
- [46] CHEVREAU C, MASSARD C, FLECHON A, et al. Multicentric phase II trial of TI-CE high-dose chemotherapy with therapeutic drug monitoring of carboplatin in patients with relapsed advanced germ cell tumors [J]. *Cancer medicine*, 2021, 10 (7): 2250-8.
- [47] LOTZ J P, BUI B, GÓMEZ F, et al. Sequential high-dose chemotherapy protocol for relapsed poor prognosis germ cell tumors combining two mobilization and cytoreductive treatments followed by three high-dose chemotherapy regimens supported by autologous stem cell transplantation. Results of the phase II multicentric TAXIF trial [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2005, 16 (3): 411-8.
- [48] FELDMAN D R, SHEINFELD J, BAJORIN D F, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients

- with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2010, 28 (10): 1706-13.
- [49] HUANG X, ZHANG R, ZHOU L F. Diagnosis and treatment of intracranial immature teratoma [J]. Pediatric neurosurgery, 2009, 45 (5): 354-60.
- [50] 林甦, 杨文庆, 俞建. 中医儿科临床诊疗指南·性早熟(修订) [J]. 中医儿科杂志, 2016, 12 (03): 1-5.

