

儿童颅外恶性生殖细胞肿瘤诊疗规范

(2021年版)

一、概述

恶性生殖细胞肿瘤(Malignant Germ Cell Tumors, MGCTs)来源于原始生殖细胞在胚胎发育时期由卵黄囊沿肠系膜迁移到生殖腺的过程中。根据发病部位,儿童MGCTs可分为颅内、性腺内、颅外性腺外三大类。其中性腺内MGCTs最常见于睾丸和卵巢,颅外性腺外MGCTs多位于中线部位,常见原发部位依次包括骶尾部、纵隔、颈部、腹膜后等。儿童颅外MGCTs可发生于任何年龄,发病部位异质性较强,与年龄有一定相关性,青春期儿童好发部位以睾丸、卵巢为主,婴幼儿常见于骶尾部、腹膜后等处。儿童MGCTs采取多学科协作的临床综合治疗模式,需要外科、内科、影像科、病理科、营养科等多专业共同参与。通过对手术技术的不断完善,手术前后化疗方案的优化改进,以及围手术期患者的治疗与评估水平的增强,达到提高疗效,改善预后的目的。

二、适用范围

- (一) 年龄<18岁, 未经治疗的患者;
- (二) 无严重脏器功能不全;

(三) 病理诊断明确，或经病史、体格检查、影像、血清肿瘤学标志物等方式临床诊断的颅外MGCTs。

三、诊断

(一) 临床表现

颅外MGCTs好发部位较多，主要包括：骶尾部、睾丸、卵巢，以及颈部、腹膜后、纵隔等其他部位，患者临床表现与发病部位相关。

1. 骶尾部：婴幼儿时期多见，常表现为骶尾部包块，呈结节状，质地较硬。当肿瘤压迫直肠，可造成便秘、排便困难、大便呈扁平或长条状等改变。压迫尿道可造成排尿滴沥，费力，直至出现尿潴留，需给予导尿方可排出。部分MGCTs肿瘤位置较高，大部分瘤体位于骶前，骶尾部外观常无明显异常，直肠指检有助于发现骶骨前坚硬肿物，合并腹股沟淋巴结转移者可出现双侧或单侧腹股沟无痛性淋巴结肿大。骶尾部肿瘤可压迫神经，引起神经源性大小便功能障碍，表现为尿潴留、尿失禁、大便失禁、便秘等症状。

2. 睾丸：典型症状为阴囊无痛性肿块，质地坚硬，伴阴囊坠胀感。婴幼儿患者多为家长无意中发现，肿块生长较快，透光试验阴性，可发生腹股沟、腹膜后淋巴结转移，常见血行转移部位为肺及肝脏。

3. 卵巢：最常见症状为间断性腹痛，肿物短时间内即可从下腹部生长至脐上，腹部可触及巨大实性肿物，表面可呈多结节样改变，质地硬，活动度较差，部分病例伴有中等至大量腹水。合并卵巢蒂扭转时，出现急性腹痛，呕吐，下腹部固定压痛。患者合并肿瘤破裂时，可出现剧烈腹痛，腹肌紧张，低血容量休克等表现。

4. 腹膜后：肿瘤起病相对隐匿，早期无显著症状，常于因其他疾病就诊检查时无意中发现。瘤体多位于中线附近，生长较迅速，常越过脊柱延伸至对侧，对腹部其他组织器官如肝、脾、胰腺、肠管、肾及输尿管、腹膜后大血管等形成推挤，并造成相应症状，如腹痛、恶心、呕吐、食欲不振、腹部膨隆等，个别患者可出现高血压。晚期患者可出现营养不良、贫血等状况。

5. 纵隔：常因咳嗽、发热、气促等症状，进行胸部影像学检查时偶然发现。对于体积较大的前纵隔肿瘤，由于肿瘤的占位效应，及对气管、大血管的压迫，可出现胸痛、胸廓饱满或异常隆起等表现。肿瘤压迫上腔静脉时，可出现上腔静脉压迫综合征，其他还有体质量减轻、乳房发育等表现。纵隔 MGCTs 较易出现淋巴结及血行转移，最常见转移部位是肺，其他还包括纵隔和胸外淋巴结，肝以及中枢神经系统。

（二）病理分型

儿童颅外MGCTs根据可大致分为以下组织学类型：

1. 生殖细胞性肿瘤（Seminomatous GCT），包括精原细胞瘤（睾丸），无性细胞瘤（卵巢）等；
2. 非生殖细胞性肿瘤（Non-seminomatous GCT），包括卵黄囊瘤（内胚窦瘤）、绒毛膜癌、胚胎性癌、性腺母细胞瘤、未成熟畸胎瘤等；
3. 混合性恶性生殖细胞肿瘤（至少包含上述两种恶性组织成分）。

免疫组化：所有类型GCT均表达PLAP和SALL4，精原细胞瘤均强表达PLAP、CD117和OCT3/4，不表达CKpan、CD30、CD45。卵黄囊瘤表达AFP和Glypican 3、GATA3。胚胎癌成分的肿瘤细胞表达CKpan、OCT3/4、CD30。

（三）辅助检查

1. 肿瘤血清学标志物

AFP是由卵黄囊分泌的一类糖蛋白，含有卵黄囊成分的MGCTs患者，其血清AFP常有不同程度升高，可作为诊断、疗效评估及预后监测的参考依据。

人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin, HCG）在绒毛膜癌、精原细胞瘤、无性细胞瘤等病理类型的MGCTs中可有升高。

2. 影像学检查

(1)B超:用于原发部位及转移瘤灶的诊断以及治疗效果评估,优势在于无创、可反复检查、简便易行;

(2)CT或MR平扫/增强扫描:用于反映肿瘤原发病灶的部位、大小、血流情况,对于周围组织器官的浸润程度,以及肿瘤转移灶的评估;

(3)PET/CT检查:有条件的单位可开展PET-CT检查,有助于全面评估全身转移情况;

(4)骨扫描:检测评估骨骼转移情况。

3. 各脏器功能评估

(1)血常规检查:血常规可表现轻至中度贫血,少数患儿表现血小板减少,进展期患者C反应蛋白常有升高;

(2)血生化检查:包括电解质、肝肾功能、心肌酶等;

(3)凝血功能:包括PT、APTT、FIB、D-二聚体等,部分患者可有APTT延长,FIB降低等异常表现;

(4)心电图、心脏彩超:评估心脏功能;

(5)听力检查:铂类化疗药物具有耳毒性,对儿童听力可产生影响,建议在化疗前进行听力检查。

4. 有创检查

病理学活检:根据患者耐受情况,可酌情进行肿瘤切开活检,或诊断性穿刺活检,获取标本进行组织学检查。为得到确切诊断,需注意病理活检应切取足够数量的肿瘤组织标本。

（四）鉴别诊断

发生于不同部位的MGCTs应注意与该部位其他常见疾病相鉴别。发生于睾丸者应与横纹肌肉瘤、畸胎瘤、白血病、睾丸炎、鞘膜积液、附睾结核等鉴别；发生于卵巢者应与卵泡生理性囊肿、黄体血肿、卵巢良性肿瘤、盆腔横纹肌肉瘤等鉴别；发生于骶尾部者应与畸胎瘤、脊膜膨出、神经源性肿瘤、脂肪瘤等鉴别；发生于纵隔者应与淋巴瘤、胸腺瘤、脂肪母细胞瘤等鉴别；发生于腹膜后者应与神经母细胞瘤、成熟性畸胎瘤、肾母细胞瘤等鉴别。

四、分期及危险度分层

（一）分期

参考美国儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group, COG）推荐的儿童恶性生殖细胞肿瘤分期标准，依据颅外MGCTs的肿瘤不同原发部位分别制定分期系统（表1-3）。

（二）危险度分层

参考COG根据MGCTs的发病部位和病理类型，制定对应危险度分层（表4）。国际恶性生殖细胞肿瘤协作组（Malignant Germ cell tumours International Collaborative, MaGIC）推荐的儿童颅外MGCTs危险度分层标准，强调了年龄因素对预后的影响（表5）。

五、治疗

颅外MGCTs主要采取手术结合化疗的综合治疗模式，MGCTs中部分病理类型，如精原细胞瘤和无性细胞瘤等对放疗较为敏感。但由于放疗对于儿童身体健康及生长发育方面较多的不良影响，以及放疗后第二肿瘤发生风险的增加，加之近年来手术技术的不断完善提高，化疗的有效性明显增加，故本规范对儿童颅外MGCTs的放疗暂不做推荐。

（一）手术治疗

手术完整切除肿瘤，是MGCTs获得良好预后的重要基础。根据肿瘤所在的不同部位，其手术方式及要点也有所差异，按照肿瘤原发部位，对于手术原则建议如下。

1. 睾丸：睾丸MGCTs的患者，建议选择经腹股沟入路切口，经腹股沟管将睾丸连同精索血管输精管提出体外，必要时术中行快速冰冻病理检查，如回报证实其为MGCTs后，高位结扎切断精索血管及输精管，行睾丸根治性切除术，以减少肿瘤术后复发转移几率，合并腹膜后淋巴结转移患者，应扩大切口行腹膜后淋巴结清扫术。

2. 卵巢：卵巢MGCTs的手术原则是进行患侧附件切除术，包括卵巢、输卵管、生殖静脉等器官结构，应注意输卵管切除范围应至距子宫角1cm以内，以避免肿瘤残留及远期的输卵管积水、异位妊娠等风险。术中常规探查双侧卵巢，对腹盆腔有淋巴结转移者行淋巴结清扫术，或对可疑淋巴结进行切除活检。术中

收集腹水进行细胞学检查，对受肿瘤侵犯的腹膜及网膜组织，予以彻底切除。术中必要时可行快速冰冻病理检查，确认其性质。经腹腔镜手术切除肿瘤时，在切除肿瘤及取出标本过程中，应避免肿瘤破溃造成腹盆腔播散。肿瘤合并卵巢扭转时应急诊行手术探查并切除。

3. 骶尾部：骶尾部MGCTs常呈浸润性生长，与周围组织器官界限不清，特别是直肠后壁常与瘤体关系密切，应仔细予以辨别，手术过程中注意保护，避免损伤。术中注意及时结扎骶前血管，避免大出血，手术时常规沿骶尾关节将尾骨完整切除，并送组织学检查。当肿瘤位置较高时，常需经下腹-骶尾部联合切口，进行肿瘤切除。伴有腹膜后或腹股沟淋巴结转移者，常规行淋巴结清扫术。

4. 腹膜后：腹膜后MGCTs体积通常较大，与周围正常组织结构无明显界限，尤其是化疗后患者，肿瘤纤维化明显，与周围组织及血管关系密切，分离困难。术中应注意沿肿瘤边缘仔细游离，通常在正常组织处沿血管鞘游离瘤体，提前分辨并保护输尿管等正常结构，切断结扎肿瘤滋养血管，妥善处理腹膜后小淋巴管，完整切除肿瘤或分块切除瘤体，需注意腹膜后大血管可能因为瘤体挤压而变形移位，术中注意识别，将紧邻瘤体，甚至穿行于肿瘤内部的重要血管逐一分离保护，避免误损伤。

如瘤体包绕血管不能分离，亦可将瘤体与血管整体切除，术中用自体血管或人工血管替换，术后需应用抗凝药物。

5. 纵隔：纵隔MGCTs生长较迅速，与纵隔内其他组织粘连浸润，并可能累及大血管，根据肿瘤具体情况及生长部位，采取侧开胸、前正中开胸或胸腔镜等方式，完整切除肿瘤，肿瘤包绕大血管时，可能分块切除。

6. 其他相对少见部位：如颈部、腹部脏器等部门，相对发病率低，手术应根据肿瘤具体生长情况，遵循仔细分离，避免瘤体破溃，完整切除肿瘤，保护正常器官的原则实施手术。

（二）化疗

儿童颅外MGCTs化疗主要依据COG制定的方案进行化疗。化疗方案是参照COG的危险度分组，COG的危险度分组不涉及年龄因素，所以在化疗方案中有不同年龄组的区别。

1. COG中/低危组患儿化疗方案（除外 ≥ 11 岁的睾丸COG-IV期患儿）。

对于满足上述要求的患儿在第一次手术（或取病理）后可行PEB方案治疗4疗程，每疗程间隔21天，完成4疗程后评估，肿瘤完全切除者可暂不继续治疗，注意随访；未完全切除肿瘤者可行第二次手术治疗。第二次术后肿瘤完全切除者可随访，有残留病灶的患儿可再行2~4疗程PEB方案化疗（表6），之

后再次评估患儿肿瘤情况，必要时可行第三次手术治疗。化疗过程中若发现肿瘤增大，则停止化疗，更换为其他治疗方案。

2. COG高危组 <11 岁患儿化疗方案。

对于满足上述条件的患儿在第一次手术（或取病理）后可行C-PEB方案治疗4疗程，每疗程间隔21天，完成4疗程后评估，对于肿瘤被完全切除者可暂不行继续治疗，注意随访；对未完全切除肿瘤者可行第二次手术治疗。第二次术后肿瘤被完全切除者可随访，对于有残留病灶的患儿可再行2疗程C-PEB方案化疗（表7），之后再次评估患儿肿瘤情况，必要时可行第三次手术治疗。化疗过程中若发现肿瘤增大，则停止化疗，更换为其他治疗方案。

3. COG高危组 ≥ 11 岁患儿及睾丸COG-IV期（中危）且 ≥ 11 岁患儿化疗方案。

对于满足上述条件的患儿在第一次手术（或取病理）后可行C-PEB或者BEP方案治疗4疗程，每疗程间隔21天，完成4疗程后评估，对于肿瘤被完全切除者可暂不行继续治疗，注意随访；对未完全切除肿瘤者可行第二次手术治疗。第二次术后肿瘤被完全切除者可随访，对于有残留病灶的患儿可再行2疗程C-PEB或者BEP方案化疗，之后再次评估患儿肿瘤情况，必要时可行第三次手术治疗。化疗过程中若发现肿瘤增大，则停止化疗，更换为其他治疗方案。C-PEB方案同前，BEP方案如下

(表 8)。

(三) 治疗效果评估

根据国际实体瘤疗效评估标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1版, 对疗效进行评估。

1. 完全缓解 (complete response, CR): 肿瘤病灶完全消失, 所有转移淋巴结的最小径线缩小至1 cm以下, 血清肿瘤学标志物降至正常, 保持4周以上;

2. 部分缓解 (partial response, PR): 以治疗前为参照, 瘤灶最大径至少缩短30%;

3. 疾病进展 (progressive disease, PD): 肿瘤病灶最大径增加20%以上 (数值至少增加5 mm), 或出现一处以上新发病灶;

4. 疾病稳定 (stable disease, SD): 肿瘤体积变化介于PR与PD的标准之间。

六、并发症与毒副作用及处理原则

(一) 肿瘤相关并发症

1. 肿瘤破裂出血: 极少数发生于腹部及卵巢的MGCTs, 可出现瘤体破裂出血。原因包括肿瘤自发性破裂, 腹部外伤, 或诊断性穿刺活检等。患者临床表现与出血量、出血速度及出血部位相关, 瘤体内部出血时可无明显症状或仅有间断腹痛。肿瘤被膜破裂出血时可表现为持续剧烈腹痛、腹部膨隆伴肌紧张、

面色苍白、还可出现低血容量性休克表现。血常规检查发现为红细胞计数、血红蛋白进行性下降。腹部超声、CT等检查提示肿瘤包膜连续性中断、瘤体周围浑浊积液、腹盆腔大量腹水等。治疗时应注意监测生命体征及腹部情况，对症使用止血药物，有休克表现者予抗休克治疗，给予成分输血或输注凝血因子等。如常规内科治疗无效，可根据情况选择外科手术或者介入治疗止血。但当患儿不能耐受手术治疗时，如临床高度怀疑MGCTs，特别是伴有肿瘤学标志物显著升高的患者，建议在与家长充分沟通的前提下，采取抢救性化疗，待情况稳定后再酌情及时实施诊断性穿刺等有创检查，而不强求化疗前必须获得病理结果。

2. 卵巢肿瘤合并扭转：患儿表现为突发剧烈腹痛、常无法直立或正常行走，呕吐，面色苍白等。体格检查可发现下腹部固定压痛、腹肌紧张等体征。超声检查可提示附件占位性病变，合并卵巢蒂部扭转，多普勒超声可反映卵巢血流情况。如临床高度怀疑此诊断，需及时行手术探查。

3. 尿便潴留：以尿潴留多见，由发生于骶尾部的MGCTs压迫尿道造成，患者初期为排尿滴沥，肿瘤继续进展，可于短时间内出现无法排尿，需行保留导尿，同时尽快明确诊断，给予化疗以帮助缓解症状。

4. 上腔静脉压迫综合征：由原发于纵隔的MGCTs压迫上腔静脉造成，表现为呼吸困难、面部水肿、颈部以及胸壁的浅静脉充盈曲张，需及时进行手术或化疗等治疗，以帮助缓解症状。

（二）手术相关并发症

与瘤体的生长部位、大小、与周围组织特别是大血管的关系，以及手术医师操作相关。围手术期常见的手术并发症包括：出血、感染、血管损伤、粘连性肠梗阻等。骶尾部肿瘤手术可出现直肠损伤，需酌情行缝合修补或结肠造瘘术；骶前神经丛受损可导致术后排尿困难，甚至神经源性膀胱，个别患者需长期行清洁导尿；纵隔或腹膜后肿瘤手术如累及淋巴管，可出现因淋巴瘘导致乳糜胸或乳糜腹，需给予低脂饮食，肠外营养，严重者需二次手术进行修补。

（三）化疗药物毒副作用

1. 肝脏毒性：转氨酶升高：治疗前单纯 ALT 升高不超过正常高限的 10 倍者治疗可不作任何调整。ALT 升高超过正常高限的 10 倍者应延迟化疗 1 周复查肝功能，ALT 持续超过 10 倍者应积极寻找和治疗肝功能损伤原因，同时可以在严密观察下继续治疗。治疗期间的单纯 ALT 升高，除非明确为非治疗相关性的升高，仅需观察不调整治疗。

2. 血液副作用

（1）贫血：一般可以通过输注红细胞缓解贫血，血红蛋白

低于 60 g/L 以下必须输注。

(2)血小板减少：血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 时应输注血小板，伴有明显出血症状或感染表现时输注指征可适当放宽。

(3)中性粒细胞缺乏：对预期会出现较长时间粒细胞缺乏者可以使用粒细胞集落刺激因子。

3.泌尿系反应：如环磷酰胺，异环磷酰胺等：当大剂量静滴，而缺乏有效预防措施时，可致出血性膀胱炎，表现为膀胱刺激症状、少尿、血尿及蛋白尿，系其代谢产物丙烯醛刺激膀胱所致，但环磷酰胺等化疗药物常规剂量应用时，其发生率较低，使用期间可予以水化，保护膀胱等对症治疗。

4.肾毒性：如卡铂、顺铂，可能引起肾毒性。主要为肾小管损伤。急性损害一般见于用药后 10~15 d，血尿素氮（BUN）及肌酐（Cr）增高，肌酐清除率降低，多为可逆性，反复高剂量治疗可致持久性轻至中度肾损害。目前除水化外尚无有效预防本品所致的肾毒性的手段。

以上化疗药物毒性分级标准详见表 9。

七、随访

1.治疗中监测和评估。每疗程复查血AFP、HCG、LDH；每2个疗程复查受累部位的影像学（B超、增强CT或MRI）；每3个月复查肺CT、头颅MRI。

2. 治疗结束后复查频率。第1年前3个月，每月复查一次肿瘤标记物，之后每3个月复查肿瘤标记物、原发和转移部位影像学；第2、3年，每6个月复查一次；第4、5年，每12个月复查一次；5年后建议每12~24个月复查一次。随访复查期限至18岁，之后转入综合性医院继续定期进行相关检查。

八、转诊标准

(一) 适用对象

1. 年龄<18岁，睾丸、卵巢、骶尾部、腹部、纵隔、头颈等部位经体格检查或影像学检查发现肿物，伴有血清AFP和(或)HCG升高的可疑MGCTs初诊患者；

2. 经病理检查确诊为MGCTs的患者。

(二) 纳入标准

1. I级转诊：症状及影像学怀疑MGCTs，如具有以下条件之一，则建议由区县级医院转至上级医院。

(1) 医院不具备进行超声、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穿刺、手术活检条件者；

(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等治疗, 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) 排除标准

1. 已明确诊断, 且符合转诊标准, 但已参加颅外恶性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、化疗或放疗等技术条件，但同级其它医院可进行者；

4. 经转诊双方医院评估，无法接受转诊患儿进一步诊疗者。

附：表1. 儿童睾丸MGCTs分期系统（COG）

表2. 儿童卵巢MGCTs分期系统（COG）

表3. 儿童性腺外MGCTs分期系统（COG）

表4. 儿童颅外MGCTs危险度分层系统（COG）

表5. 儿童颅外MGCTs危险度分层系统（MaGIC）

表6. PEB 化疗方案

表7. C-PEB 化疗方案

表8. BEP 化疗方案

表9. 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 儿童睾丸MGCTs分期系统（COG）

分期	临床病理特征
I	临床所见、影像学检查及病理检查均提示肿瘤局限于睾丸内，经高位完全切除，显微镜下切缘阴性；肿瘤包膜无侵犯（肿瘤破溃或穿刺 / 切开活检）
II	肿瘤包膜受侵犯（肿瘤破溃或穿刺 / 切开活检）；阴囊或高位精索（距近端<5 cm）镜下病变；睾丸外未见肿瘤累及；肿瘤标志物术后未能依照半衰期规律性下降至正常；淋巴结阴性
III	腹膜后淋巴结转移，但不累及腹部脏器或扩散至腹腔外；多维CT成像淋巴结短轴 ≥ 2 cm，或淋巴结短轴介于1~2 cm，持续4~6周无缓解
IV	远处转移，包括肺、肝、脑、骨骼等器官

表2 儿童卵巢MGCTs分期系统（COG）

分期	临床病理特征
I	肿瘤完整切除，包膜未受侵犯；腹水细胞学检查未见恶性细胞，腹膜表面及网膜未见病变
II	卵巢肿瘤完整切除，但术前曾行活检；肿瘤包膜受侵犯；经腹腔镜切除的>10 cm的肿瘤；肿瘤分块切除；腹水细胞学检查未见恶性细胞；腹部淋巴结、腹膜表面及网膜未见病变
III	肿瘤肉眼残留或仅行活检；腹部淋巴结转移；多维CT成像淋巴结短轴 ≥ 2 cm，或淋巴结短轴介于1~2 cm，持续4~6周无缓解；腹水细胞学检查发现恶性细胞；腹膜、网膜种植转移；腹膜活检阳性
IV	肿瘤转移至肝实质内（肝被膜表面转移归为III期）；或腹腔外脏器转移，包括肺、脑、骨骼等器官

表3 儿童性腺外MGCTs分期系统（COG）

分期	临床病理特征
I	肿瘤完整切除，骶尾部肿瘤应切除尾骨，显微镜下切缘阴性；如肿瘤位于腹腔或腹膜后，则腹水或冲洗液细胞学检查应为阴性；淋巴结未受累及
II	肿瘤肉眼切除，镜下切缘可见残留；术前、术中曾行活检或有包膜破裂的病理证据；腹水或冲洗液细胞学检查阴性；腹腔、盆腔、纵隔等处淋巴结未受累及
III	肿瘤肉眼残留或仅行活检；淋巴结可见转移；多维CT成像淋巴结短轴 ≥ 2 cm，或淋巴结短轴介于1~2 cm，持续4~6周无缓解
IV	远距离转移，包括肝脏、脑、骨、肺等器官

表4 儿童颅外MGCTs危险度分层系统（COG）

分期	卵巢	睾丸	性腺外
I	低危	低危	中危
II	中危	中危	中危
III	中危	中危	高危
IV	高危	中危	高危

表5 儿童颅外MGCTs危险度分层系统（MaGIC）

危险度	部位	COG分期	年龄（岁）
低危	睾丸	I	任何
	卵巢	I	任何
	性腺外	I	任何
标危1	睾丸	II~IV	<11
	卵巢	II~IV	<11
	性腺外	II~IV	<11
标危2			

高危	睾丸	II、III	≥11
	卵巢	II、III	≥11
	性腺外	II	≥11
	睾丸	IV	≥11
	卵巢	IV	≥11
	性腺外	III、IV	≥11

表6 PEB化疗方案

药物	途径	剂量	天数	备注
博来霉素 (BLEO)	静滴 > 10 min	年龄 ≥ 12个月: 15 U/m ² 年龄 < 12个月: 0.5 U/kg	d1	最大剂量30U
足叶乙甙 (VP16)	静滴4 h	年龄 ≥ 12个月: 100 mg/m ² 年龄 < 12个月: 3.3 mg/kg	d1~5	
顺铂 (CDDP)	静滴 > 1 h 静滴 > 4 h	年龄 ≥ 12个月: 20 mg/m ² 年龄 < 12个月: 0.67 mg/kg	d1~5	甘露醇治疗

每3周1个疗程，静点顺序为 BLEO、VP16、CDDP。

表7 C-PEB化疗方案

药物	途径	剂量	天数	备注
博来霉素 (BLEO)	静滴 > 10 min	年龄 ≥ 12个月: 15 U/m ² 年龄 < 12个月: 0.5 U/kg	d1	最大剂量30U
足叶乙甙 (VP16)	静滴 4 h	年龄 ≥ 12个月: 100 mg/m ² 年龄 < 12个月: 3.3 mg/kg	d1~5	
顺铂 (CDDP)	静滴 > 1 h	年龄 ≥ 12个月: 20 mg/m ²	d1~5	甘露醇治疗
	静滴 > 4 h	年龄 < 12个月: 0.67 mg/kg		
环磷酰胺 (CTX)	静滴 > 1 h	年龄 ≥ 12个月: 1.2 g/m ² 年龄 < 12个月: 40 mg/kg	d1	
美司钠	静点	40 mg/ (kg·d) (CTX 0, 3, 6, 9 h)	d1	

每3周1个疗程，静点顺序为 BLEO、VP16、CDDP、CTX。

表8 BEP化疗方案

药物	途径	剂量	天数	备注
博来霉素 (BLEO)	静滴 > 10 min	30 U/m ²	d1、8、15	最大剂量30U
足叶乙甙 (VP16)	静点 4 h	100 mg/m ²	d1~5	
顺铂 (CDDP)	静点 > 1 h	20 mg/m ²	d1~5	甘露醇治疗

每3周1个疗程，静点顺序为 BLEO、VP16、CDDP。

*注：BEP 方案与 PEB 的区别在于博来霉素增加了第 8 及 15 天，且用量也增加至 30 U/m²。

表9 化疗药物（血液、胃肠肝、肾肺心、脑、神经、听力）
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天）；与基线相比，大便次数增加每天<4次	能耐受（>2天）；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*~1.0g	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
肺毒性（并登记胸片所见）					

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 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%	≥50%时间嗜睡	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 dBHL; 或8 kHz听阈位于26~40 dB HL	41 ≤ PTA ≤ 55 dB HL; 或8 kHz听阈位于41~55 dB HL	56 ≤ PTA ≤ 70 dB HL; 或8 kHz听阈位于56~70 dB HL	71 ≤ PTA ≤ 90 dB HL; 或8 kHz听阈位于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)

儿童颅外恶性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 珊 王焕民 汤静燕 孙晓非

杨 维 吴晔明 何乐健 陈诚豪 赵 倩

赵 强 董岢然 曾 骐