

儿童中枢神经系统生殖细胞肿瘤诊疗规范 (2021年版)

中华人民共和国国家卫生健康委员会

1 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、内胚窦瘤、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2:1~3:1,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肿瘤的0.5%~3%,在亚洲地区占儿童中枢神经系统肿瘤的11%。

2 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GCTs初诊患儿。

3 诊断

3.1 临床表现 原发中枢神经系统GCTs通常发生在脑中轴线附近,最常见于松果体区(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。

3.1.1 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。

3.1.2 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)。尿崩症是最常见前驱症状,发生在70%~90%患者。颅压增高症状不明显或滞后。

3.1.3 基底节区肿瘤 患者多表现为进行性偏侧肢体无力,可从四肢或下肢开始。肿瘤进展相对缓慢,晚期才出现头痛、呕吐等颅压升高症状。

3.1.4 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肿瘤。

3.2 实验室检查

3.2.1 病理检查 在世界卫生组织的分类系统中,将中枢神经系统GCTs分为生殖细胞瘤和非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤(non-germinomatous germ cell tumors, NGGCTs)。NGGCTs包括胚胎癌、内胚窦瘤(也称为卵黄囊瘤)、绒毛膜上皮癌、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。

3.2.2 影像学检查 CT扫描在发现鞍区和松果体区GCTs方面非常敏感,但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。

3.2.3 肿瘤标志物 颅内GCTs的肿瘤标志物是甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)和 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -hCG)。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极度增高应考虑绒毛膜上皮癌或含有绒毛膜上皮癌成分,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,在没有临床禁忌证的情况下,血清和脑脊液中肿瘤标志物均应送检。中枢神经系统GCTs肿瘤标志物水平见表1。

表1 中枢神经系统GCTs肿瘤标志物水平

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	+	-
胚胎癌	+/-	+/-
混合性生殖细胞肿瘤	+/-	+/-
成熟畸胎瘤	-	-
未成熟畸胎瘤	+/-	+/-

3.3 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志物测定。

3.3.1 病理诊断 肿瘤组织活检或手术切除标本组织学确诊。

3.3.2 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 3~50 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NGGCTs。

4 治疗

本规范重点参考COG、SIOP方案和CCCG方案,提供的治疗方案各医院根据自身情况选择应用。特殊治疗措施的选择、化疗方案及适应证可参考《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)。

4.1 手术治疗

4.1.1 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。

4.1.2 切除 完全切除主要针对组织学和肿瘤标志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。

4.2 放射治疗

4.2.1 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状。④认知功能检查:是评价治疗效果的必备项目。

4.2.2 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。

4.2.2.1 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。

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

4.2.3 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患者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。

4.3 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,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。

5 并发症及辅助治疗

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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,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,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 h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,严重时对症输注红细胞、血小板。

5.4 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。

6 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MRI、肿瘤标记物、内分泌激素水平监测、放疗后遗症监测。

7 转诊条件

7.1 适用对象 存在可疑中枢GCTs症状的初诊患儿;病理或临床诊断的中枢GCTs的初诊患儿。

7.2 转诊标准

7.2.1 I级转诊 症状及影像学怀疑中枢生GCTs,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。

7.2.2 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。

7.2.3 如具有以下条件之一的患儿,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。

7.3 不纳入转诊标准 ①已明确诊断,且符合转诊

标准,但已参加GCTs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。

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

摘自中华人民共和国国家卫生健康委员会国
卫办医函[2021]249号文件

· 消息 ·

《全科医学临床与教育》杂志征稿、征订启事

《全科医学临床与教育》杂志(ISSN:1672-3686 CN:33-1311/R)是由国家教育部主管、浙江大学主办、浙江大学医学院附属邵逸夫医院承办的国家级学术性期刊,列入浙江省卫生厅评审高级卫技职务资格二级医学卫生刊物名录。

稿件范围:各种常见病和多发病的预防和诊治、全科医学领域的基本理论知识和新进展、全科医学临床或教育领域的科研成果或阶段性报告、临床诊治经验、医学教育实践总结、急诊急救、相关药物与药理、社区健康教育、疾病监测和社区卫生管理等,尤其欢迎跨学科的理论与实践、探索与总结。

《全科医学临床与教育杂志》为月刊,国内外公开发行,大16开,96页,铜版纸印刷,每期订价10.00元,全年120.00元。欢迎广大医务工作者和教学工作者征订本刊和投稿。可向本刊编辑部征订。

地址:浙江省杭州市庆春东路3号邵逸夫医院《全科医学临床与教育》杂志编辑部(310016)

电话:0571-86006390 Email:quankeyixue@hotmail.com 投稿唯一官网:www.qkxylcyjy.cn

《全科医学临床与教育》杂志编辑部