

• 指南 •

中国儿童及青少年中枢神经系统非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤
诊治指南(2026 版)

中华医学会神经外科分会小儿神经外科学组, 马杰^{1,2,3*}, 陈忠平^{4*}, 张荣^{5*}

¹ 国家儿童医学中心/上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 201210; ² 温州医科大学附属第一医院, 浙江温州 325000; ³ 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; ⁴ 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060; ⁵ 上海复旦大学附属华山医院, 上海 200040

【摘要】 中枢神经系统生殖细胞肿瘤是常见于儿童和青少年的中枢神经系统恶性肿瘤, 其中纯生殖细胞瘤对放疗和化疗的敏感性显著优于其他类型, 故其他类型统称为非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤(NGGCT)。中枢神经系统 NGGCT 的国际标准治疗采用手术、化疗与放疗相结合的综合治疗策略, 但其亚型多样、病情复杂, 治疗方案需结合患者年龄、临床症状、肿瘤标志物表达、肿瘤部位、大小及病理类型等因素个体化制定。为规范诊疗流程, 中华医学会神经外科分会小儿神经外科学组基于国内外临床研究与实践经验, 制定了中国儿童及青少年中枢神经系统 NGGCT 诊治指南。本指南涵盖 3 岁以上初发与复发患者的综合诊疗方案, 旨在提升国内中枢神经系统 NGGCT 患者的治疗效果并改善预后。

【关键词】 指南; 生殖细胞肿瘤; 中枢神经系统; 儿童; 非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤; 化疗; 放疗; 后继探查手术

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-2897.2026.02.002

Guidelines for diagnosis and treatment of central nervous system non-germinomatous germ cell tumors in Chinese children and adolescents (Version 2026)

PEDIATRIC NEUROSURGERY GROUP OF THE CHINESE SOCIETY OF NEUROSURGERY, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, MA Jie^{1,2,3*}, CHEN Zhongping^{4*}, ZHANG Rong^{5*}

¹National Children's Medical Center/Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201210, China; ²The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; ³School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; ⁴Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong 510060, China; ⁵Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

【Abstract】 Central nervous system germ cell tumors are common malignant tumors in children and adolescents. Pure germ cell tumors are significantly more sensitive to radiotherapy and chemotherapy than other types of germ cell tumors, so other types of germ cell tumors are collectively referred to as non-germinomatous germ cell tumors (NGGCT). The internationally recognized treatment method for central nervous system NGGCT is an integrated treatment approach combining surgery, chemotherapy, and radiotherapy. However, due to the diversity and complexity of its subtypes, treatment strategies also vary based on multiple related factors such as patient age, clinical symptoms, tumor marker expression, tumor location, tumor size, and pathological type. To standardize the diagnosis and treatment of central nervous system NGGCT, the Pediatric Neurosurgery Group of the Chinese Medical Association's Neurosurgery Branch has developed guidelines for the diagnosis and treatment of central nervous system NGGCT in Chinese children and adolescents based on domestic and international clinical research and experience. This guideline covers the integrated diagnosis and treatment plans for primary and recurrent central nervous system NGGCT in patients over 3 years old, hoping to further improve the treatment outcomes and prognosis of patients with central nervous system NGGCT in China.

【Key words】 guideline; germ cell tumor; central nervous system; children; non-germinomatous germ cell tumors; chemotherapy; radiotherapy; second-look surgery

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2705002); 国家自然科学基金(8227102214)

*通讯作者: 马杰, E-mail: majie@scmc.com.cn; 陈忠平, E-mail: chenzhp@sysucc.org.cn; 张荣, E-mail: zhang_rong@msn.com

中枢神经系统生殖细胞肿瘤 (central nervous system germ cell tumors, CNS GCT) 是常见于儿童和青少年的中枢神经系统肿瘤, 多发生于松果体区、鞍上区或基底节区, 少数见于第三脑室、脑干及胼胝体等中线结构^[1-2]。根据 2021 年版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类, 生殖细胞肿瘤 (germ cell tumors, GCT) 可分为生殖细胞瘤 (germinoma)、胚胎瘤、卵黄囊瘤、绒毛膜细胞瘤、畸胎瘤 (成熟型与未成熟型)、畸胎瘤伴恶性转化以及混合性生殖细胞肿瘤。其中, 由两种或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。由于生殖细胞瘤对放疗和化疗的敏感性显著高于其他类型 GCT, 临床通常将除生殖细胞瘤以外的亚型统称为非生殖细胞瘤性生殖细胞肿瘤 (non-germinomatous germ cell tumor, NGGCT)。NGGCT 中除成熟畸胎瘤外, 其余亚型均为恶性肿瘤, 统称为非生殖细胞瘤性恶性生殖细胞肿瘤 (non-germinomatous malignant germ cell tumor, NGmGCT)。

儿童和青少年颅内 NGGCT 约占颅内生殖细胞肿瘤的 35%~45%, 以混合性生殖细胞肿瘤最为常见, 其次为畸胎瘤, 单纯的 NGGCT 亚型则较为罕见^[3-6]。肿瘤好发于松果体区与鞍区: 松果体区 NGGCT 常引起梗阻性脑积水及中脑背侧四叠体受压症状, 如头痛、呕吐、上视麻痹等; 鞍区 NGGCT 多表现为视力障碍与内分泌异常, 如多饮多尿、发育迟缓或性早熟。NGGCT 诊断需结合影像学表现、肿瘤标志物检测与病理结果进行综合判断。治疗方面, 除成熟畸胎瘤可行手术全切外, 其余类型均需采用手术联合化疗与放疗的综合治疗, 或采用化疗-手术-(继续化疗)-放疗的序贯策略。目前经规范治疗后, NGGCT 患者 5 年无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 可超过 70%^[7]。

尽管国际公认 NGGCT 需采用手术、化疗和放疗相结合的综合治疗策略, 但鉴于其亚型多样、病情复杂, 具体治疗方案需结合患者年龄、临床表现、肿瘤标志物表达、肿瘤部位与大小、病理类型等多因素个体化制定。为规范中枢神经系统 NGGCT 的诊疗, 本指南从肿瘤标志物与诊断、外科手术、放疗、化疗及复发后再治疗等方面提出阐述与推荐, 供儿童及青少年神经肿瘤诊疗工作者参考。由于 3 岁以下患儿治疗经验文献较少, 本指南仅针对 3 岁以上儿童和青少年的诊疗方案。推荐意见基于文献证据质量等级、临床实践及专家意见形成, 经 24 名学科专家评审并投票确定推荐强度。

1 指南制订方法

本指南借鉴了国内外儿童和青少年中枢神经系统生殖细胞肿瘤相关共识及文献, 通过儿童中枢神经系统生殖细胞肿瘤诊治专家研讨会方式完成。本指南由神经外科、放疗科、肿瘤科、影像科、神经病理科和内分泌科等多学科专家共同制定, 分三个阶段进行撰写和修订, 并以专家讨论会和外审形式开展讨论和验证。

第一阶段: 由中华医学会神经外科分会小儿神经外科学组确定指南主题, 成立《中国儿童及青少年中枢神经系统生殖细胞肿瘤诊治指南》编写组, 进行数据资料整理、提供推荐意见、编写等主题分工, 撰写指南初稿。

第二阶段: 成立指南核心工作小组, 对初稿进行讨论、修改和确认, 编写形成草案。经小组内互审与讨论后, 根据推荐意见分级的评估、制订、及评价 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 方法 (见附录), 评定推荐意见证据等级并生成推荐意见调查表, 后将推荐意见调查表转发给编写组专家审定和投票。每一项推荐意见均由 24 位多学科专家选择推荐程度 (强烈推荐、推荐、赞同或者不赞同; 调查表中明确“强烈推荐”程度为 100%、“推荐”为 80%、“赞同”为 50%、“不赞同”为 0%), 统计各位专家对于每一项推荐意见的推荐程度的平均值, 形成推荐强度。

第三阶段, 建立外审评价专家组, 对前期核心工作小组确认的指南内容进行评议, 核心工作小组根据评议意见修改草案后定稿。

2 诊断

NGGCT 常伴有血浆或脑脊液中甲胎蛋白 (alpha fetal protein, AFP) 和/或 β -绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -hCG) 水平升高^[8], 因此临床诊断可结合临床表现、影像学表现与肿瘤标志物 AFP 和/或 β -hCG 阳性结果确诊, 手术病理并非必需。对于血浆和脑脊液中肿瘤标志物 AFP 和 β -hCG 均正常范围的病例, 通常需要手术切除肿瘤获取组织病理明确诊断, 由于 NGGCT 亚型多样、异质性强, 活检取材不足可能导致混合性生殖细胞肿瘤中某些成分漏诊, 故病理诊断往往难以全面反映肿瘤组成, 建议术中多点取材以尽可能涵盖混合性肿瘤的各亚型成分。此外, 对经化疗或放疗后行探查手术所获标本, 因治疗影响, 原发肿瘤可能坏死消失或发生诱导分化, 病理检查常以畸胎瘤或未成熟畸胎瘤为主要或残余成分, 并不能反映出原始的病理类型和实际的临床诊断。因

此, NGGCT 的临床诊断需综合临床表现、影像学、肿瘤标志物与病理结果, 只有精准全面的临床诊断才能避免治疗不足或过度, 以降低复发率及治疗相关不良反应。

2.1 诊断时的评估要求 同“中国儿童及青少年中枢神经系统生殖细胞瘤诊治指南”中的“诊断时的评估要求”。

推荐意见 1: 诊断时影像学评估包括术前头颅 MRI 平扫+增强、头颅 CT 平扫、全腹部 CT 平扫、术前颈胸腰椎 MRI 增强 (至少含矢状位)。(证据等级: 高; 推荐强度: 96%)

推荐意见 2: 疑似颅内 GCT 患者应该尽早检测血清 AFP 和 β -hCG 水平。(证据等级: 高; 推荐强度: 100%)

推荐意见 3: 若条件允许, 建议在检测血清 AFP 和 β -hCG 水平的同时检测脑脊液 AFP 和 β -hCG 水平。(证据等级: 高; 推荐强度: 91%)

推荐意见 4: 对疑似颅内 GCT 病例, 在脑积水得到妥善控制的前提下, 有条件的可在治疗前采集脑脊液进行肿瘤标志物及细胞学检测。(证据等级: 高; 推荐强度: 72%)

2.2 肿瘤标志物 根据治疗前血清和/或脑脊液检查肿瘤标志物甲胎蛋白 (AFP) 或 β -绒毛膜促性腺激素 (β -hCG) 的升高程度将 GCT 分为分泌型和非分泌型。

2.2.1 分泌型 NGGCT 需满足为原发中枢神经系统肿瘤, 且术前血清和/或脑脊液 AFP >10 ng/mL 和/或 β -hCG >50 IU/L。分泌型 NGGCT 多含有卵黄囊瘤和/或绒毛膜细胞癌成分, 通常可诊断为 NGmGCT 并进行相应治疗。但不同地区对肿瘤标志物的界定略有差异。北美协作组认为, 如血清和/或脑脊液中的 AFP 水平 ≥ 10 ng/mL 和/或 β -hCG 水平 ≥ 50 IU/L, 则肿瘤为分泌型 GCT^[9]。欧洲协作组将血清和/或脑脊液中的 AFP 水平 ≥ 50 ng/mL 和/或 β -hCG 水平 ≥ 100 IU/L 的肿瘤称为分泌型 GCT^[10]。

推荐意见 5: 推荐将术前血清和/或脑脊液的 AFP >10 ng/mL 和/或 β -hCG >50 IU/L 作为肿瘤标志物阳性的阈值。(证据等级: 中; 推荐强度: 81%)

推荐意见 6: 对肿瘤标志物阳性的患者, 若临床表现与影像学特征亦支持 GCT, 可临床诊断为 NGGCT 而无需病理证实。经充分评估手术风险后, 可选择手术或直接进行化疗。(证据等级: 高; 推荐强度: 74%)

2.2.2 非分泌型 NGGCT 需满足为原发中枢神经系统肿瘤, 且血清和/或脑脊液 AFP 阴性或 10 ng/mL $\geq$ AFP $>$ 正常值, 同时血清和/或脑脊液 β -hCG 阴性或 50 IU/L $\geq$ β -hCG $>$ 正常值。未成熟畸胎瘤和胚胎癌常见 AFP 或 β -hCG 轻度升高但未达分泌型标准, 鉴于其

恶性生物学行为, 仍应按 NGGCT 进行治疗。

2.3 脊髓播散 NGGCT 病例初诊时可能已存在脊髓播散, 部分病例甚至以脊髓受压所致的肢体麻木、乏力为首发症状。术前颈胸腰椎增强 MRI (至少含矢状位) 有助于评估脊髓播散情况, 可显示椎管内强化结节灶。脊髓播散灶在 T1W 像呈等或稍低信号, T2W 像呈稍高信号, 增强后可见强化。

3 手术治疗

NGGCT 治疗应遵循多学科整合诊疗原则。需根据患者症状、脑积水严重程度、血清肿瘤标志物水平、肿瘤部位及大小综合制定整合治疗方案。手术、化疗与放疗为主要治疗手段。手术目的包括: (1) 缓解颅高压; (2) 明确病理诊断; (3) 切除肿瘤。

推荐意见 7: 若结合肿瘤标志物与影像学表现高度怀疑存在成熟畸胎瘤成分, 建议直接手术切除。(证据等级: 高; 推荐强度: 92%)

推荐意见 8: 若肿瘤引起脑积水且无播散转移, 和/或影像学提示存在脂肪、皮脂分泌物或钙化等畸胎瘤成分, 在充分评估手术风险后, 可考虑先行手术切除肿瘤并缓解脑积水, 术后予以化疗及放疗。(证据等级: 中; 推荐强度: 86%)

推荐意见 9: 对瘤体较小 (最大径 <3 cm) 或手术风险较低的患者, 可考虑先行手术切除, 再行化疗及放疗。(证据等级: 中; 推荐强度: 80%)

推荐意见 10: 鞍区较大瘤体若已导致严重视力损害, 且影像学提示存在畸胎瘤或未成熟畸胎瘤成分, 在保护视觉通路与内分泌结构的前提下, 应尽量手术切除以便视神经减压; 若肿瘤巨大难以安全全切, 需准确评估再手术风险, 选择化疗或二次手术。(证据等级: 中; 推荐强度: 78%)

推荐意见 11: 若 NGGCT 瘤体较大且肿瘤标志物显著升高 (如 AFP 或 β -hCG 升高 50 倍以上), 评估提示手术出血量大、切除风险高或难以全切, 建议先行脑脊液分流术/三脑室底造瘘术/外引流术缓解脑积水, 随后进行化疗。(证据等级: 高; 推荐强度: 84%)

推荐意见 12: 若化疗期间肿瘤无明显缩小或出现增大趋势, 应考虑行后续探查手术 (second-look surgery) 并尽量全切, 后继续完成化疗及放疗。(证据等级: 高; 推荐强度: 96%)

推荐意见 13: 若化疗结束后仍有残留肿瘤 (最大径 >1 cm) 和/或肿瘤标志物高于正常值, 建议行二次探查手术全切肿瘤, 后续进行放疗。(证据等级: 高; 推荐强度: 81%)

4 化疗

化疗是 NGGCT 的重要治疗手段，除成熟畸胎瘤外，其余各类型 NGGCT 均需接受化疗。当分泌型 NGGCT 瘤体较大、肿瘤标志物异常升高，且 MRI 增强扫描显示病灶均匀强化时，化疗常作为首选疗法。旨在减少肿瘤血供、缩小肿瘤体积，为后续全切肿瘤创造条件。

推荐意见 14：对瘤体较大、肿瘤标志物异常升高或手术风险较高的 NGGCT 患者，若无明显脑积水或脑积水已通过手术处理，推荐先行化疗。（证据等级：高；推荐强度：78%）

若化疗后肿瘤完全消退，可避免手术，直接在化疗后进行放疗。化疗方案以铂类药物为基础，初治分泌型 GCT 的化疗方案主要有三种（见表 1）。肿瘤标志物需于每个化疗疗程前评估，MRI 影像学评估通常每 1~2 个周期进行一次。完成全部化疗后，若存在肿瘤残留和/或肿瘤标志物高于正常，建议手术切除残余肿瘤后行放疗；若自第二疗程起评估显示瘤体缩小不明显，为降低生长性畸胎瘤综合征风险，可先行肿瘤切除再继续化疗，最后进行放疗。

推荐意见 15：经手术切除的 NGGCT，除临床和病理确诊为成熟畸胎瘤外，无论是否全切，均需进行化疗。（证据等级：高；推荐强度：90%）

化疗不良反应的预防和处理：见“中国儿童及青少年中枢神经系统纯生殖细胞瘤诊治指南”中的“化疗不良反应的预防和处理”

NGGCT 化疗过程中可能出现肿瘤标志物降至正常，但肿瘤持续增大的现象，称为“生长性畸胎瘤综合征”^[11]。此时病灶以成熟畸胎瘤为主要成分，手术是唯一有效治疗方法，全切后患者预后良好，有治愈可能。该综合征在 NGGCT 病例中的发生率约为 11%，常表现为神经外科危象。因其发生于化疗期间，可在骨髓抑制基础上并发颅内压增高甚至脑疝，导致需要手术时患者的血小板与白细胞严重低下，患者可能无法及时接受手术。

推荐意见 16：NGGCT 治疗过程中出现“生长性畸胎瘤综合征”时，应尽快手术切除。（证据等级：高；推荐强度：90%）

推荐意见 17：二次探查手术时机，应从第二疗程化疗前开始评估，以避免生长性畸胎瘤综合征在化疗骨髓抑制期引发颅内高压危象。（证据等级：中；推荐强度：75%）

推荐意见 18：二次探查手术后，即使病理结果为成熟畸胎瘤，仍需完成剩余化疗疗程，并按计划进行放疗。（证据等级：高；推荐强度：90%）

表 1 NGmGCTs 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 /d	第 1 天，静脉	• CARE 3 疗程，与放疗同步；同步化疗结束后，部分缓解者，继续 ICE 3 疗程，每疗程 28 d • 高危组病人则采用 ICE 与放疗同步，共 5 疗程，每疗程 28 d
		依托泊苷 150 mg/m ² /d	第 1~3 天，静脉	
	ICE	异环磷酰胺 900 mg/m ² /d	第 1~5 天，静脉	
		美斯钠 180 mg/m ² /剂	每日 3 剂，第 1~5 天，静脉（0，4，8 h）	
		顺铂 20 mg/m ² /d	第 1~5 天，静脉	
		依托泊苷 60 mg/m ² /d	第 1~5 天，静脉	
ACNS0122	A	依托泊苷 90 mg/m ² /d	第 1~3 天，静脉	• A 方案和 B 方案交替，每疗程 21 d，共 6 疗程 • 化疗在手术后 31 d 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 /d	第 1 天，静脉	
	B	异环磷酰胺 1800 mg/m ² /d	第 1~5 天，静脉	
		美斯钠 ^c 360 mg/m ² /剂	每日 5 剂，第 1~5 天，静脉（0，3，6，9，12 h）	
		依托泊苷 90 mg/m ² /d	第 1~5 天，静脉	
PEI		异环磷酰胺 1500 mg/m ² /d	第 1~5 天，静脉	• 共 4 疗程
		美斯钠 300 mg/m ² /剂	每日 3 剂，第 1~5 天，静脉（0，4，8 h）	
		顺铂 20 mg/m ² /d	第 1~5 天，静脉	
		依托泊苷 60 mg/m ² /d	第 1~5 天，静脉	

注：a 为化疗存在风险，治疗相关并发症可能导致患者死亡，故建议在有化疗经验的治疗中心进行，支持治疗可参照“化疗不良反应的预防和处理”，也可依据各治疗中心诊疗常规。b 为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。c 为美斯钠每日总剂量为 1800 mg/m²/d（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。（d：天；h：小时）

5 放疗

放疗是 NGGCT 不可或缺的治疗手段。目前 NGGCT 的放疗方案多采用全脑全脊髓放疗 (craniospinal irradiation, CSI) 30~36 Gy, 并对局部病灶追加剂量至 54 Gy。分泌型 GCT 的放疗方案主要基于以下研究, 需注意不同放疗方案对应不同的化疗方案:

5.1 美国儿童肿瘤协作组 ACNS0122^[12] 化疗 (6 疗程) 后所有患者接受 CSI (36 Gy) 并局部追加至总剂量 54 Gy。在 102 例符合入组条件 (无转移, M0) 的患者中, 5 年无事件生存率 (event-free survival, EFS) 为 $84\% \pm 4\%$, 5 年总生存率 (overall survival, OS) 为 $93\% \pm 3\%$ ^[12]。局部复发率为 10%, 远处转移率为 4%, 结果提示 CSI 可有效控制远处复发^[13]。

5.2 欧洲国际儿童肿瘤协作组 SIOP-CNS-GCT96^[14] 化疗 (4 疗程) 后患者接受放疗: 局部病变者仅行局部放疗 (focal radiation, FR) 54 Gy, 转移患者接受 CSI 30 Gy 并且原发肿瘤及可见转移灶处追加 24 Gy。两组远处转移率相近 (局部组 11% vs. 转移组 12%)。116 例 M0 患者 5 年无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 为 $72\% \pm 4\%$, 5 年 OS 为 $82\% \pm 4\%$ ^[14]。

5.3 美国儿童肿瘤协作组 ACNS1123^[15] 化疗 (同 ACNS0122 方案) 后行全脑室放疗 (whole ventricular irradiation, WVI) 30.6 Gy 并局部追加至 54 Gy (总剂量)。66 例 M0 患者 3 年 PFS 为 $87.8\% \pm 4.04\%$, 3 年 OS 为 $92.4\% \pm 3.3\%$ ^[15]。随访期间共有 8 例 (12.1%) 出现脑脊液播散。

5.4 放疗不良反应的预防和处理 (1) 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, 一般经积极对症治疗后可缓解。患者每周至少复查一次血常规和电解质, 当中性粒细胞绝对值 (absolute neutrophil count, ANC) $<1.0 \times 10^9/L$ (或无法获取 ANC 时白细胞 $<2 \times 10^9/L$) 或血小板 $<50 \times 10^9/L$ 时应暂停放疗; 出现其他 3~4 级严重不良反应时也建议暂停放疗。(2) 放疗远期不良反应: 高剂量放疗可能导致患者 (尤其低龄儿童) 出现生长发育迟缓、神经认知功能受损及内分泌功能障碍等远期影响^[16]。降低放疗剂量可减少相关不良反应, 但可能影响肿瘤的治疗效果, 因此对低龄儿童需在选择放疗技术、剂量、范围和尽可能减少不良反应中寻求合适的平衡点。

推荐意见 19: 除成熟畸胎瘤外, 所有含其他恶性成分的 NGGCT 均需放疗。方案为 CSI 30~36 Gy, 局部病灶推量至 54 Gy。(证据等级: 高; 推荐强度: 88%)

推荐意见 20: 畸胎瘤首次手术未全切时, 应优先评估二次手术的可能性。若二次手术风险高, 可考虑立

体定向放射外科治疗。(证据等级: 中; 推荐强度: 67%)

6 随访

除成熟畸胎瘤外, NGGCT 其余类型均为高度恶性肿瘤, 治疗后需密切随访。若随访期间出现肿瘤标志物再次升高, 或影像学显示局部病灶增大、出现新发远处病灶或脊髓播散, 应考虑为 NGGCT 复发或播散, 需积极再治疗。

推荐意见 21: 除手术全切除的成熟畸胎瘤外, 其余 NGGCT 患者建议长期随访。在治疗完成后的第 1 年, 每 3 个月进行一次头颅及全脊髓增强 MRI 和血肿瘤标志物检测; 第 2~5 年, 每 6 个月一次; 第 6~10 年, 每年一次。(证据等级: 中; 推荐强度: 90%)

推荐意见 22: 成熟畸胎瘤全切术后, 建议于术后 3 个月、6 个月、1 年分别进行头颅及全脊髓增强 MRI 和血肿瘤标志物检测。术后第 2~5 年, 每年复查一次。(证据等级: 中; 推荐强度: 81%)

7 NGGCT 治疗后复发或播散

NGGCT 治疗后复发比生殖细胞瘤更常见, 尤其多见于含卵黄囊瘤成分的患者, 预后较差。治疗选择包括再次手术、再放疗、二线化疗或综合治疗, 目的是延缓疾病进展。

7.1 复发后手术 手术指征包括: (1) 复发肿瘤占位效应明显, 需手术切除以减轻肿瘤负荷、降低颅内压; (2) 肿瘤导致梗阻性脑积水; (3) 既往未手术者, 经挽救化疗后肿瘤缩小但仍有残留, 可行二次探查手术力争全切。

7.2 复发后化疗 复发 NGGCT 预后极差, 常规剂量化疗或大剂量化疗联合自体造血干细胞移植疗效均有限。即使采用大剂量化疗 + 移植, 患者中位生存时间仅约 12 个月, 仅少数可长期生存 (5 年生存率 14%)^[17]。预后较好的相关因素包括: 仅 β -hCG 升高 (AFP 正常)、大剂量化疗达完全缓解、复发后可行全中枢放疗。此类复发患者常出现铂类耐药, 其定义为初始铂类方案 (如 PEI、ICE、EP 方案) 治疗期间或结束后 1 个月内进展, 或二线铂类化疗后仍进展。此时可换用以紫杉醇为基础的挽救方案, 常规剂量方案包括 TIP、VeIP 和 PEI 方案, 其中 TIP 为紫杉醇为基础的方案^[18-19] (表 2)。

大剂量化疗 + 自体干细胞移植方案包括 TAXIF II、TI-CE 和 HEADSTART III 方案, 前两者为紫杉醇基础方案。大剂量化疗包括诱导化疗 (期间采集自体干细胞) 与清髓化疗 (回输自体干细胞), 渡过骨髓抑制期后转出层流病房。主要风险为继发感染、出血及肝肾功能损害^[20-24], 需在具备移植经验的中心开展。以 TAXIF II 和 TI-CE 方案为例 (表 3)。

表 2 常用剂量挽救化疗方案				
方案	药物	剂量	用药时间/途径	备注
TIP	紫杉醇	250 mg/m ² /d	第 1 天, 静脉	• 每疗程 21 d, 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 /d	第 2~5 天, 静脉	
	顺铂	25 mg/m ² /d	第 2~5 天, 静脉	
VeIP	长春花碱	0.11 mg/kg/d	第 1~2 天, 静脉	• 每疗程 21 d, 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 /d	第 1~5 天, 静脉	
	顺铂	20 mg/m ² /d	第 1~5 天, 静脉	
PEI	依托泊苷	100 mg/m ² /d	第 1~5 天, 静脉	• 每疗程 21 d, 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 /d	第 1~5 天, 静脉	
	顺铂	20 mg/m ² /d	第 1~5 天, 静脉	

表 3 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 /d	第 1 天, 第 15 天, 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 /d	第 1 天, 第 15 天, 静脉	
	清髓化疗 Thio-Tax	噻替哌 240 mg/m ² /d	第 34~36 天, 维持 6 h, 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 /d	第 34~36 天, 持续静脉输注	
	清髓化疗 ICE-1	异环磷酰胺 2.4 g/m ² /d	第 62 ~ 66 天, 静脉	
		卡铂 AUC 4/d	第 62 ~ 66 天, 静脉	
		依托泊苷 300 mg/m ² /d	第 62 ~ 66 天, 静脉	
	清髓化疗 ICE-2	异环磷酰胺 2.4 g/m ² /d	第 90 ~ 94 天, 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/d	第 90 ~ 94 天, 静脉	
		依托泊苷 300 mg/m ² /d	第 90 ~ 94 天, 静脉	
TI-CE	诱导方案 第 1~2 疗程	紫杉醇 200 mg/m ² /d	第 1 天, 静脉	• 14 d 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 /d	第 1 ~ 3 天, 静脉	
	清髓化疗第 3~5 疗程	卡铂 AUC 7~8/d	第 1 ~ 3 天, 静脉	• 21 d 为一疗程, 连续 3 疗程 • 期间干细胞回输
		依托泊苷 400 mg/m ² /d	第 1 ~ 3 天, 静脉	

7.3 再放疗与立体定向放射外科治疗 需综合考虑既往放疗的照射野、剂量与间隔时间。近期接受 CSI 者干细胞动员困难, 化疗毒性增加, 应尽量在化疗后骨髓功能恢复后进行。复发未成熟畸胎瘤可考虑立体定向放射外科治疗 (如伽玛刀)^[25]。

推荐意见 23: 对治疗后复发的 NGGCT, 挽救治疗旨在延缓疾病进展, 若疗效不佳或患者全身状况无法耐受, 可考虑姑息支持治疗。(证据等级: 中; 推荐强度: 77%)

推荐意见 24: 复发的 NGGCT 再手术后, 可对病理组织进行基因检测或类器官培养, 为探索潜在靶向治疗提供依据。(证据等级: 中; 推荐强度: 73%)

推荐意见 25: 复发 NGGCT 的化疗推荐采用以紫杉醇为基础的常规剂量挽救方案或大剂量化疗联合自体干细胞移植。(证据等级: 中; 推荐强度: 62%)

推荐意见 26: 复发 NGGCT 的再放疗, 建议在大剂量化疗结束后进行。(证据等级: 中; 推荐强度: 72%)

推荐意见 27: 对于复发的未成熟畸胎瘤或者其再手术后残留病灶, 可考虑立体定向放射外科治疗。(证据等级: 中; 推荐强度: 62%)

声明 本指南基于现有的文献和专家意见, 有助于临床决策, 但不可替代具体情况下的个体化治疗方案, 更不可作为法律依据

执笔人 张超(复旦大学附属华山医院)、田帅伟(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、黄翔(复旦大学附属华山医院)、高怡瑾(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、汪洋(复旦大学附属华山医院)、叶红英(复旦大学附属华山医院)、陈宏(复旦大学附属华山医院)、张俊平(首都医科大学三博脑科医院)、王俊华(清华大学玉泉医院)、却天石(南方医科大学南方医院)、蔡林波(广东三九脑科医院)、李春德(首都医科大学附属北京天坛医院)、李鲁(上海协华脑科医院)、李强(兰州大学第二医院)、张玉琪(清华大学玉泉医院)、王超(上海儿童医院中心贵州医院)、王勤华(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、王靖生(深圳市儿童医院)、漆松涛(南方医科大学南方医院)、初曙光(同济大学附属东方医院)

编委会名单(按姓氏汉语拼音排序) 蔡林波(广东三九脑科医院)、陈宏(复旦大学附属华山医院)、陈忠平(中山大学肿瘤防治中心)、初曙光(同济大学附属东方医院)、高怡瑾(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、宫杰(山东大学齐鲁医院)、贺晓生(空军军医大学西京医院)、黄若凡(复旦大学附属华山医院)、黄翔(复旦大学附属华山医院)、蒋马伟(上海交通大学医学院附属新华医院)、靳文(山西省儿童医院)、鞠延(四川大学华西医院)、李春德(首都医科大学附属北京天坛医院)、李昊(复旦大学附属儿科医院)、李鲁(上海协华脑科医院)、李强(兰州大学第二医院)、梁平(重庆医科大学附属儿童医院)、林江凯(陆军军医大学西南医院)、林志雄(首都医科大学三博脑科医院)、刘景平(常德湘雅医院)、罗飞宏(复旦大学附属儿科医院)、马杰(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、朴哲浩(辽宁省肿瘤医院)、齐林(河南省儿童医院)、漆松涛(南方医科大学南方医院)、邱晓光(首都医科大学附属北京天坛医院)、却天石(南方医科大学南方医院)、申戈(北京丰台右安门医院)、沈志鹏(浙江大学医学院附属儿童医院)、孙晓非(中山大学肿瘤防治中心)、田帅伟(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、万锋(广东省人民医院)、王超(上海儿童医院中心贵州医院)、王广宇(山东大学附属儿童医院)、王杭州(苏州大学附属儿童医院)、王举磊(空军军医大学唐都医院)、王靖生(深圳市儿童医院)、王俊华(清华大学玉泉医院)、王勤华(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、汪洋(复旦大学附属华山医院)、夏云飞(中山大学肿瘤防治中心)、杨群英(中山大学肿瘤防治中心)、叶红英(复旦大学附属华山医院)、张超(复旦大学附属华山医院)、张俊平(首都医科大学三博脑科医院)、张雷(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、张荣(复旦大学附属华山医院)、张玉琪(清华大学玉泉医院)、赵昌志(上海理工大学健康科学与工程学院)、赵杰(中南大学湘雅医院)、赵世

光(深圳大学总医院)、赵阳(上海交通大学医学院附属新华医院)、周浩宇(温州医科大学外科学)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Villano JL, Propp JM, Porter KR, et al. Malignant pineal germ-cell tumors: an analysis of cases from three tumor registries[J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(2): 121-130. DOI: 10.1215/15228517-2007-054.
- [2] Goodwin TL, Sainani K, Fisher PG. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a seer study[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31(8): 541-544. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181983af5.
- [3] Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(12): 1-105. DOI: 10.1093/neuonc/noab200.
- [4] 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 Oncol*, 2022, 24(4): 503-515. DOI: 10.1093/neuonc/noab242.
- [5] 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 Oncol*, 2022, 24(4): 516-527. DOI: 10.1093/neuonc/noab252.
- [6] Committee of Brain Tumor Registry of J. Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996)[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2003, 43: 1-111.
- [7] Huang X, Zhang R, Zhou LF. Grading system for diagnosis and treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(33): 2333-2336.
- [8] Bowzyk AL-Naeab A, Murray M, Horan G, et al. Current management of intracranial germ cell tumours[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2018, 30(4): 204-214. DOI: 10.1016/j.clon.2018.01.009.
- [9] 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 (Basel)*, 2020, 12(9): 2688. DOI: 10.3390/cancers12092688.
- [10] 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): 71-77. DOI: 10.1055/s-2005-837582.
- [11] Michael G, Strother D, Gottardo N, et al. Intracranial growing teratoma syndrome (iGTS): an international case series and review of the literature[J]. *J Neurooncol*, 2020, 147(3): 721-730. DOI: 10.1007/s11060-020-03486-9.
- [12] Goldman S, Bouffet E, Fisher PG, 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]. J clin oncol, 2015, 33(22): 2464-2471. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5132.

[13] Abu Arja MH, Bouffet E, Finlay JL, et al. Critical review of the management of primary central nervous nongerminomatous germ cell tumors[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(6): e27658. DOI: 10.1002/pbc.27658.

[14] Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, et al. Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(12): 1661-1672. DOI: 10.1093/neuonc/nox122.

[15] Fangusaro J, Wu S, Macdonald S, et al. Phase II trial of response-based radiation therapy for patients with localized cns nongerminomatous germ cell tumors: a children's oncology group study[J]. J clin oncol, 2019, 37(34): 3283-3290. DOI: 10.1200/JCO.19.00701.

[16] Liang SY, Yang TF, Chen YW, et al. Neuropsychological functions and quality of life in survived patients with intracranial germ cell tumors after treatment[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(11): 1543-1551. DOI: 10.1093/neuonc/not127.

[17] 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]. J clin oncol, 2011, 29(16): 2178-2184. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6678.

[18] Loehrer PJSR, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor[J]. J clin oncol, 1998, 16(7): 2500-2504. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.7.2500.

[19] Kurobe M, Kawai K, Oikawa T, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(1): 127-133. DOI: 10.1007/s00432-014-1760-x.

[20] 2Selle 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]. Ann Oncol, 2014, 25(9): 1775-1782. DOI: 10.1093/annonc/mdl98.

[21] Pico JL, 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]. Ann Oncol, 2005, 16(7): 1152-1159. DOI: 10.1093/annonc/mdi228.

[22] Lotz JP, Bui B, Gomez 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]. Ann Oncol, 2005, 16(3): 411-418. DOI: 10.1093/annonc/mdi087.

[23] Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis[J]. J clin oncol, 2010, 28(10): 1706-1713. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1561.

[24] 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 Med, 2021, 10(7): 2250-2258. DOI: 10.1002/cam4.3687.

[25] Huang X, Zhang R, Zhou LF. Diagnosis and treatment of intracranial immature teratoma[J]. Pediatr Neurosurg, 2009, 45(5): 354-360. DOI: 10.1159/000257524.

(收稿日期: 2025-09-09)

附录 GRADE 分级标准	
证据等级	具体描述
高	结论确定性最高，未来研究几乎不可能改变现有的结论
中	未来研究可能影响现有结论的可信度，可能改变现有的结论
低	未来研究很可能影响现有结论的可信度，改变现有结论的可能性较大
极低	结论具有高度不确定性