

儿童及青少年骨肉瘤诊疗规范

(2019 版)

一、概述

骨肉瘤 (Osteosarcoma) 是起源于间叶细胞恶性增殖产生骨样基质所构成的骨肿瘤，是最常见的原发性骨恶性肿瘤，多发生于骨骼快速生长发育的青少年或者儿童。75% 的患者发病年龄在 10~20 岁，年发病大约为 2~3/100 万，占人类恶性肿瘤的 0.2%，占原发骨肿瘤的 11.7%。男性多于女性，比例约 1.4:1。同其他实体瘤类似，骨肉瘤恶性程度高，预后差，易出现远处转移，尤其短时间内容易出现肺转移，病死率较高。近年来，采用手术与化疗相结合的新辅助化疗方案治疗的患者 5 年生存率达到 60%~70%，其中伴有远处转移者 5 年生存率仅为 20%~30%。有一些骨肉瘤治疗中心报道 5 生存率可达到 80% 以上。

二、适用范围

根据临床表现、影像学检查及病理检查明确为骨肉瘤的初诊患儿。

三、骨肉瘤诊断

骨肉瘤诊治需要具备骨肿瘤诊断能力的影像科、病理科、骨科、肿瘤内科多学科协作。

（一）临床表现

大约80%~90%的经典型骨肉瘤发生在长管状骨，最常见发病部位是股骨远端和胫骨近端，其次是肱骨近端，这三个部位大约占有所有肢体骨肉瘤的85%，也可发生于扁平骨如骨盆、颅骨、肩胛骨、肋骨和脊柱。骨肉瘤无特异性临床表现，通常表现为原发肿瘤部位的疼痛和肿块。

1. 疼痛：肿瘤部位的疼痛是骨肉瘤的常见症状，由肿瘤组织侵蚀和破坏骨皮质，刺激骨膜神经末梢引起。疼痛可由早期的间歇性发展为数周后的持续性，程度逐渐增强。下肢疼痛可出现避痛性跛行。

2. 肿块：随着病情发展，局部可出现肿胀，患处皮温增高，伴明显的压痛。肿块增长迅速者，表面可见静脉怒张。因骨化程度的不同，肿块的硬度各异。肿块的增大，可引起关节活动受限和失用性肌肉萎缩。

3. 全身状况：部分患儿伴有全身症状，表现为发热、体重下降、贫血，严重者器官功能衰竭。个别患儿肿瘤增长迅速，早期发生肺转移，致全身状况恶化。与肿瘤相关的病理骨折可使症状更加明显。

（二）实验室检查

1. 血常规检查：骨肉瘤晚期患儿可有血红蛋白和血小板减低。

2. 血生化检查：根据2018年发表的EURO-BOSS临床试

验的结果，30%~40%的病人初始状态下碱性磷酸酶升高，20%~40%的病人在初始状态下乳酸脱氢酶升高。这两个酶升高缺乏特异性。

（三）影像学检查

1. X线：包括病灶部位的正侧位平片，特点是骨破坏兼有新骨形成、肿瘤多居长管状骨的干骺端中心部，表现为正常骨小梁缺失而出现境界不清的破坏区，很少会破坏骨骺板和骨髓，进入关节腔。在皮质骨穿透区，可见反应骨的Codman三角，而病损边缘一般无反应骨。病变的其他部位不完全矿化，有不定形的非应力定向瘤性骨。当新生骨与长骨纵轴呈直角时，呈“日光放射线”状，但“日光放射线”并不是骨肉瘤的特有表现。

2. CT：可显示骨皮质破坏状况、骨髓内浸润、骨内外出现不规则高密度瘤骨。强化后可显示肿瘤的血运状况、肿瘤与血管的关系、在骨与软组织中的范围。增强CT可以显示皮质破坏的界限以及三维的解剖情况。肺是骨肉瘤最常见的转移部位，也是影响患儿预后的重要因素，因此肺部CT是必需的影像学检查。

3. MRI：MRI在显示肿瘤的软组织侵犯方面更具优势，能提示肿瘤的反应区范围，与邻近肌肉、皮下脂肪、关节以及主要神经血管束的关系。另外，MRI可较好地显示病变远近端的髓腔情况，以及发现有无跳跃转移灶。

4. B超：骨肉瘤的区域淋巴结转移很少见，但淋巴结也

可受到骨肉瘤的侵犯，因此区域淋巴结 B 超检查是必要的。

5. 骨扫描：骨扫描可显示全身其他部位骨骼的病灶，有助于诊断多中心骨肉瘤或跳跃转移病灶，对于判断化疗效果也有指导意义。

6. PET/CT：检查全身其他部位病灶情况，了解有无转移病灶。协助诊断分期及疗效评估判定。

（四）活检

当患儿临床和影像学表现均提示为典型骨肉瘤时，常用穿刺组织活检确诊。活检位置应考虑后期的保肢和重建，穿刺点必须位于最终手术的切口线部位，以便于最终手术时连同肿瘤组织一并切除。

（五）骨肉瘤病理

显微镜下骨肉瘤往往含有多形性的基质成分，含有明显异型性的瘤细胞，瘤细胞大小不一，可出现单核或多核瘤巨细胞，核深染，染色质呈粗颗粒状或凝块状，部分细胞可见粗大核仁，常见核分裂现象。肿瘤性骨质，多为骨样组织或不规则的网状骨质，不形成板层骨，当骨样组织（类骨）形成的早期，瘤细胞周围出现同质性淡红染物质，呈飘带状或网状结构，有时与透明变性的胶原纤维难以区别，但根据其特殊结构，周围无明显纤维化，而其内见异型性瘤细胞等有助于鉴别。有的病例明显见到新生骨肿瘤组织，大量长入残存的正常骨小梁之间。骨肉瘤的病理分型有多种，最常见的是经典型骨肉瘤（见下表）。

骨肉瘤的病理分型

骨肉瘤的病理分型（WHO 2013 版）

低级别中心型骨肉瘤

经典型骨肉瘤

成软骨型骨肉瘤

成纤维型骨肉瘤

成骨型骨肉瘤

毛细血管扩张型骨肉瘤

小细胞骨肉瘤

继发性骨肉瘤

骨旁骨肉瘤

骨膜骨肉瘤

高级别表面骨肉瘤

经典型骨肉瘤具有广泛的免疫组化表达谱，意义有限，常表达 osteocalcin, osteonectin, S100, actin, SMA, NSE, CD99, SATB2, 但均缺乏特异性。部分骨肉瘤亦可表达 keratin 和 EMA。目前，随着分子病理学的发展，骨肉瘤的组织标本二代测序的发展，发现骨肉瘤属于肉瘤中相对肿瘤突变负荷高（TMB）的亚型，其中中位 TMB 水平在 2 ~ 16.7 突变负荷 /Mb，其中 TP53、Rb1 内含子突变比较常见，基因扩增常出现在 KIT, KDR 和 PDGFRA 的部位，而 CDK4 和 MDM2 的扩增往往合并 PI3KA 通路的激活中。

（六）骨肉瘤分期

1. 外科分期：目前临床上使用最为广泛的分期系统是 Enneking 提出的外科分期系统，此分期系统与肿瘤的预后有关。

很好的相关性，后被美国骨骼肌肉系统肿瘤协会

(Musculoskeletal Tumor Society, MSTS) 及国际保肢协会采纳，又称 MSTS 外科分期。此系统根据肿瘤的组织学级别 (G, 低度恶性: I 期; 高度恶性: II 期) 和局部累及范围 (T, A: 间室内; B: 间室外) 对局限性恶性骨肿瘤进行分期，肿瘤的间室状态取决于肿瘤是否突破骨皮质，出现远隔转移 (M) 的患者为 III 期。

2. AJCC 分期系统: 美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期系统是目前国际上最为通用的肿瘤分期系统，因此临床上更为肿瘤内科医生所熟悉。该系统按照肿瘤大小 (T)、累及区域 (N) 和/或远处转移 (M) 进行分期 (见下表)。

美国癌症联合委员会 (AJCC) 骨肿瘤分期系统 (第八版)

分期	肿瘤大小	淋巴结	转移	肿瘤分级
I A 期	T1	N0	M0	G1, GX
I B 期	T2/T3	N0	M0	G1, GX
II A 期	T1	N0	M0	G2, G3
II B 期	T2	N0	M0	G2, G3
III 期	T3	N0	M0	G2, G3
IVA 期	任何 T	N0	M1a	Any G
IVB 期	任何 T	N1	任何 M	Any G
	任何 T	任何 N	M1b	Any G

四、治疗

目前儿童及青少年骨肉瘤的治疗原则相似，该规范的治疗原则和细则重点参考 COG 骨肉瘤方案、骨肉瘤临床循证指南（中华骨与关节外科杂志 2018 年 4 月第 11 卷）、经典性骨肉瘤临床诊疗专家共识（临床肿瘤杂志 2012 年 10 月第 17 卷）以及四肢骨肉瘤保肢指南（中华骨科杂志 2019 年 1 月第 39 卷）。提供的以下治疗方案各医院根据各自情况选择应用，部分病人可结合所在医院实际情况适当改良。在应用一些特殊治疗时，建议重点参考上述我国的相关指南和共识。

（一）系统化疗

1. 术前化疗的作用

通过术前化疗敏感性及化疗后肿瘤坏死率 (tumor necrosis rate, TNR) 来决定是否有必要更改术后的化疗方案，肿瘤坏死率的分级方法有很多报道，目前认为 TNR $\geq 90\%$ 反应好，TNR $< 90\%$ 反应差，肿瘤坏死率与病人的预后有明显相关性。

术前化疗可以消灭体内微小转移灶。骨肉瘤确诊时，80%~90% 患者存在肺内微小转移灶。

通过术前化疗，大部分原发灶内的肿瘤细胞坏死，将极大地减少术中肿瘤细胞扩散以及播种的机会。此外，肿瘤周围炎性水肿反应区和肿瘤新生血管消失，瘤体缩小能获得相对安全的外科切除缘，保留更多的肌肉，提高保肢手术的成功率。

2. 化疗药物

公认有效的化疗药物主要有大剂量甲氨蝶呤（HD-MTX）、顺铂（DDP）、阿霉素（ADM）、环磷酰胺（CTX）、异环磷酰胺（IFO）、博来霉素（BLM）、放线菌素（AMD）等。其中，HD-MTX、DDP、ADM、IFO四种药物为一线药物，将HD-MTX、DDP、ADM、IFO联合，按照不同的剂量、组合及不同顺序使用，能衍变成不同的化疗方案。将此四种药物联合使用能极大地提高保肢率以及5年生存率，并降低耐药性。

3. 初始化疗前准备

（1）病史需包括：过去健康状况、家族中肿瘤性疾病史及有无病理性骨折等。

（2）专科体检：如皮肤、黏膜、骨骼、肝、脾、淋巴结大小，病灶范围大小，关节活动度，患肢周径，皮温等。

（3）实验室检查：诊断时的血常规，包括白细胞及血小板计数，血红蛋白，骨髓检查，血液生化检查：肝功能（谷丙转氨酶、直接胆红素）及输血前检查：乙肝、丙肝抗体、梅毒、艾滋病毒检查；肾功能（尿素氮、肌酐、尿酸）；电解质；乳酸脱氢酶；碱性磷酸酶；凝血功能；ESR；心脏功能检查：ECG、UCG、心肌酶测定等；听力；PPD。

（4）影像学检查：瘤灶部位X正侧位片、CT、MRI，胸部CT，PET/CT，腹部B超、瘤灶部位B超及瘤灶部位区域淋巴结B超检查，头颅MRI等。

(5) 其他：对患儿进行营养状态及体能状态评估，积极改善机体状况。化疗前行 PICC 置管或植入输液港。积极清除感染和潜伏感染灶如龋齿等。病情解释及心理疏导。

(二) 化疗方案 (流程图见附图 1)

1. 诱导化疗-MAP 治疗(1~2 疗程): $ANC \geq 0.75 \times 10^9/L$,
血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$, 开始化疗。具体如下表:

药物	途径	剂量	周	天
阿霉素 (DOXO)	静脉滴注, 48 小时	$37.5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ $\times 2$ 天 (总 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$)	1, 6	连续 两天
顺铂 (CDDP)	静脉滴注, 4 小时	$60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ $\times 2$ 天 (总 $120 \text{ mg}/\text{m}^2$)	1, 6	1~2
甲氨蝶呤 (MTX)	静脉滴注, 4 小时	$8 \sim 12 \text{ g}/\text{m}^2$	4, 5, 9 , 10	1

(1) 诱导化疗包括 2 疗程 MAP, 共持续 10 周。如果 11 周时无法手术, 病人可继续接受 2 轮 HD-MTX (手术前最多 6 轮 MTX)。另外, 如果病人发展为严重黏膜炎或转氨酶升高无法继续 MTX 治疗, 则病人手术前可以只接受 2 疗程 HD-MTX (而非 4 疗程)。

(2) 原发、转移灶评估: 2 疗程 MAP 后, 术前化疗疗效评估包括以下几点:

① 症状与体征 肢体疼痛有无改善、皮温（与健侧对比）、肢体肿胀及浅静脉怒张（与化疗前比较）、关节活动度（与化疗前比较）、患肢周径变化。

② 实验室检查 碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶的变化趋势。

③ 影像学 X线、B超、CT、MRI 等。

④ 肿瘤坏死率的评估。

手术前对前三者进行评估，出现三者不一致的情况，需要具体分析判断。肿瘤坏死率的评估只能在术后进行，目前可作为术前化疗疗效评估的金标准。

2. 诱导治疗后方案选择：手术后满足如下标准进入继续化疗治疗流程：

（1）原发肿瘤的组织学反应评估必须在手术后 35 天内完成；

（2）手术前给予 2 疗程顺铂+阿霉素；至少 2 疗程，最多 6 疗程 MTX 治疗；

（3）没有局部肿瘤进展，没有新发转移灶或以前转移灶的进展；

（4）所有瘤灶（原发、转移）都在诱导化疗后可切除或预计可切除；

（5）诱导治疗后组织学反应良好类型 (Good responders, <10% viable tumor) 病人，将继续接受 MAP 治疗（总 29 周）；

(6) 诱导治疗后组织学反应不良类型 (Poor responders, $\geq 10\%$ viable tumor) 病人, 将继续接受 MAP 和 IF0+VP16 治疗 (总 40 周)。

(7) 组织学反应判断不明确, 或无法得到, 或未得到充足化疗治疗病人, 建议手术后继续给予 MAP 化疗。手术前出现肿瘤进展病人, 建议手术后给予 MAPIE 化疗。如果病人无法完成手术完全切除, 则建议接受放疗, 和/或其他实验性治疗。

3. 组织学反应良好类型 (good responders) 化疗: MAP 治疗方案治疗组: MAP → MAP → MA → MA。

(1) MAP 治疗 (3 ~ 4 疗程): $ANC \geq 0.75 \times 10^9/L$, 血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$

药物	途径	剂量	周	天
阿霉素 (DOXO)	静脉滴注, 48 小时	$37.5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ $\times 2$ 天 (总 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$)	12, 17	连续 两天
顺铂 (CDDP)	静脉滴注, 4 小 时	$60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ $\times 2$ 天 (总 $120 \text{ mg}/\text{m}^2$)	12, 17	1 ~ 2
甲氨蝶呤 (MTX)	静脉滴注, 4 小 时	$8 \sim 12 \text{ g}/\text{m}^2$	15, 16, 20, 21	1

(2) MA 治疗 (5~6 疗程): $ANC \geq 0.75 \times 10^9/L$, 血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$

药物	途径	剂量	周	天
阿霉素 (DOXO)	静脉滴注, 48 小时	$37.5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ $\times 2$ 天 (总 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$)	22, 26	1~2
甲氨蝶呤 (MTX)	静脉滴注, 4 小时	$8 \sim 12 \text{ g}/\text{m}^2$	24, 25, 28, 29	1

4. 组织学反应不良类型 (poor responders) 化疗: MAPIE 方案治疗组: 顺序为 “MAP→MIE→ MAi→MIE→ “MAP”→ MIE→MMAi

(1) “MAP” 治疗 (3 和 7 疗程): $ANC \geq 0.75 \times 10^9/L$, 血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$

药物	途径	剂量	周	天
阿霉素 (DOXO)	静脉滴注, 48 小时	$37.5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ $\times 2$ 天 (总 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$)	12, 28	连续两 天
顺铂 (CDDP)	静脉滴注, 4 小时	$60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ $\times 2$ 天 (总 $120 \text{ mg}/\text{m}^2$)	12, 28	1~2
甲氨蝶呤 (MTX)	静脉滴注, 4 小时	$8 \sim 12 \text{ g}/\text{m}^2$	15, 31	1

注：MAP 方案 MTX 为每周 1 次，共 2 次，“MAP” 方案 MTX 为每周 1 次，共 1 次。

(2) MIE (4、6、8 疗程): $ANC \geq 0.75 \times 10^9/L$, 血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$

药物	途径	剂量	周	天
异环磷酰胺 (IFOS)	静脉滴注, 1 小时	$2.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times$ 5 天 (总 $12.5 \text{ g}/\text{m}^2$)	16, 24 , 32	1 ~ 5
依托泊苷 (ETOP)	静脉滴注, 4 小时	$100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ $\times 5$ 天 (总 $500 \text{ mg}/\text{m}^2$)	16, 24 , 32	1 ~ 5
美司钠 (MESNA)	静脉滴注, 分 为 3~4 次	$2.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times$ 5 天 (总 $12.5 \text{ g}/\text{m}^2$)	16, 24 , 32	1 ~ 5
甲氨蝶呤 (MTX)	静脉滴 注, 4 小时	$8 \sim 12 \text{ g}/\text{m}^2$	19, 27 , 35	1

(3) MAi (5 疗程): $ANC \geq 0.75 \times 10^9/L$, 血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$

药物	途径	剂量	周	天
阿霉素 (DOXO)	静脉滴 注, 48 小 时	$37.5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ $\times 2$ 天 (总 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$)	20	连续 两天

异环磷酰胺 (IFOS)	静脉滴注, 1小时	3 g/ (m ² · d) × 3 天 (总 9 g/m ²)	20	1 ~ 3
美司钠 (MESNA)	静脉滴注, 分为3 ~ 4次	3 g/ (m ² · d) × 3 天 (总 9 g/m ²)	20	1 ~ 3
甲氨蝶呤 (MTX)	静脉滴注, 4小时	8 ~ 12 g/m ²	23	1

(4) MMAi (9 疗程): ANC ≥ 0.75 × 10⁹/L, 血小板 ≥ 75 × 10⁹/L

药物	途径	剂量	周	天
阿霉素 (DOXO)	静脉滴注, 48小时	37.5 mg/ (m ² · d) × 2 天 (总 75 mg/m ²)	36	连续 两天
异环磷酰胺 (IFOS)	静脉滴注, 1小时	3 g/ (m ² · d) × 3 天 (总 9 g/m ²)	36	1 ~ 3
美司钠 (MESNA)	静脉滴注, 分为3 ~ 4次	3 g/ (m ² · d) × 3 天 (总 9 g/m ²)	36	1 ~ 3

甲氨蝶呤 (MTX)	静脉滴 注, 4小 时	8 ~ 12 g/m ²	39, 40	1
---------------	-------------------	-------------------------	--------	---

(三) 手术治疗

1. 手术治疗原则

手术切除是骨肉瘤的主要治疗手段, 分为保肢手术和截肢手术, 现在 90% 以上的肢体骨肉瘤患者可成功保肢。在保肢后患者的生存率并未下降, 局部复发率为 5% ~ 10%, 与截肢治疗的生存率, 局部复发率相同。骨肉瘤广泛性切除术为在肿瘤周围正常肌肉和软组织内切除, 截骨面在 MRI 确定的髓腔内肿瘤侵犯范围以上 3cm ~ 5cm, 肿瘤切除各外科边界均为阴性。

2. 保肢手术的适应症

(1) 四肢和部分中轴骨的肿瘤, 软组织内的侵犯中等程度。

(2) 主要神经血管束未被侵犯, 肿瘤能获得最佳边界切除。

(3) 无转移病灶或转移灶可以治愈。

(4) 病人一般情况良好, 无感染征象, 能积极配合治疗。

3. 保肢手术的禁忌症

瘤体巨大、分化极差、软组织条件不好的复发瘤, 或者

肿瘤周围的主要神经血管受到肿瘤的侵犯，以截肢为宜。

4. 保肢手术的重建方法

保肢手术的重建方法包括瘤骨骨壳灭活再植术、异体骨半关节移植术、人工假体置换术（最常用）和关节融合术等。

5. 保肢术后肢体功能评价

参照 1993 年美国骨肿瘤学会评分系统（MSTS 评分）。该功能评分系统是基于分析疼痛、功能活动及心理接受程度等全身因素及分析上肢（手的位置，手部活动及抬举能力）或下肢（是否需要外部支持，行走能力和步态）的局部因素而建立的。

（四）放射治疗

如果外科无法完全切除肿瘤可以考虑放疗。放疗建议针对无法手术切除部位，或无法预留充足边缘的部位。放疗在化疗结束时进行。若放化疗同时进行，需密切关注相关毒副作用。若脊髓在放疗视野中时，放疗期间 HD-MTX 应避免使用。中轴肿瘤放疗时，应避免使用阿霉素，因为会增加肠道毒性以及皮肤毒性。在放疗视野中涉及到膀胱时，应避免使用异环磷酰胺。手术后边缘有镜下残留病人应接受总计 60Gy 剂量放疗，而对于有肉眼残留肿瘤组织病人，应接受 66Gy 放疗，未能手术病人应尽量给予 70Gy 放疗。在有条件情况下，采用质子放疗能减少对靶区周围正常组织或器官的损伤。

（五）分子靶向药物治疗

近年来对于骨肉瘤的新型分子靶向药物也有了一定程度的发展，集中在多靶点抗血管生成小分子靶向药物。索拉非尼是首个应用在骨肉瘤中的此类靶向小分子靶向药物，索拉非尼是口服的多激酶抑制剂，是一种多靶点药物，索拉非尼具有双重抗肿瘤效应，一方面，它可以通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路，直接抑制肿瘤生长；另一方面，它又可通过抑制 VEGFR 和 PDGFR 而阻断肿瘤新生血管的形成，间接抑制肿瘤细胞的生长。

2018 年骨肉瘤第一个随机对照临床试验验证了瑞戈非尼（regorafenib）在骨肉瘤中的疗效，另外，在全世界范围内各种抗血管生成靶向药物在骨肉瘤的 II 期临床研究证实，卡铂替尼（cabozantinib），帕唑帕尼（pazopanib），阿帕替尼（apatinib）均有助于延长进展期化疗耐药后骨肉瘤病人的疾病无进展生存期。

五、药物毒性及辅助治疗

（一）心脏毒性

主要指蒽环类药物的心脏毒性，包括急性心肌损伤和慢性心功能损害。前者为短暂而可逆的心肌局部缺血，可表现为心慌、气短、胸闷、心前区不适等；后者为不可逆的充血性心力衰竭，与药物累积剂量相关。一旦心功能检测提示心脏射血分数 $< 55\%$ 或轴缩短分数 $< 28\%$ ，若能证明左心功能异常和细菌感染有关，可以继续使用蒽环类药物，否则应该暂

停，直到射血分数 $\geq 55\%$ 或轴缩短分数 $\geq 28\%$ 。根据蒽环类药物使用剂量或心肌损伤程度选择右丙亚胺 (Zinecard)，左旋肉碱、能量合剂等药物。

(二) 肝脏毒性

治疗过程中根据临床情况检查肝功能，不宜过度频繁。每个疗程前一般需要检查肝功能以确定是否可以按时化疗。转氨酶升高：HD-MTX 前转氨酶升高 5 倍或以上者需要延迟给药；其它疗程单纯 ALT、AST 升高不超过正常高限的 10 倍者化疗可不作任何调整；ALT、AST 达正常高限 10 倍或以上时可延缓化疗，一周后仍有异常者可以在严密观察下化疗。

(三) 肾脏毒性

1. 阿霉素 / 顺铂：血肌酐高于正常或 $GFR < 70\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ，延迟化疗 1 周复查，若肾功能仍无改善，则取消顺铂化疗，只给予阿霉素。当 $GFR > 70 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时，重新开始顺铂化疗。

2. HD-MTX：肾毒性药物（如阿昔洛韦）可导致血清肌酐正常 GFR 降低的亚临床性肾功能异常，如有可能这类药物应该延迟到 HD-MTX 后 20 小时以后或 MTX 已经充分排泄后给予。如果肌酐值提示肾功能异常，MTX 用量需要调整。（详见附表 2）

(四) 听力毒性

铂类药物可引起听力损伤，故每次用药前应常规监测听力。若出现听力下降，需首先除外感染、耵聍堵塞等导致

的听力下降，及时对症治疗。若确认无其他原因所致听力受损，铂类药物应适当减量，甚至暂时停用。待听力恢复，再考虑使用。

（五）复方新诺明（SMZco）预防卡氏肺囊虫感染

建议长期服用 SMZco 预防卡氏肺囊虫感染，25 mg/（kg·天），分两次，最大剂量每次 0.5 g，bid，每周 3 天。直至化疗结束后 3 月。HD-MTX 用前 24 小时到用 MTX 后至少 72 小时停用复方磺胺异噁唑。

（六）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 60g/L 以下必须输注。

2. 血小板减少：血小板计数小于 $20 \times 10^9/L$ 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。

以上化疗药物毒性分级标准(详见附表 3)

六、疗效评价标准和随访

（一）疗效评价标准（详见附表4）

治疗中首次评价为 CR、PR 和 PD 的患儿，间隔 6-8 周再评价以确认。治疗结束后针对总体的治疗效果再次评价和确认。

（二）随访

化疗结束两年内，每3月复查一次；化疗结束三年到五年，每6个月复查一次；化疗结束五年后，每12个月复查一次。

随访内容包括病史、体格检查、原发部位 X 线片、原发部位 B 超、胸部 CT、原发部位 CT、全身骨扫描等。对于肺转移患者，在治疗期间每月行肺 CT 检查，对于缓解期患者每2月肺 CT 检查。其他检查还包括治疗可能导致心、肾、听力、关节损害和其他晚期副作用如继发的恶性肿瘤等的检查。

七、转诊条件

（一）适用对象

1. 存在以下可疑骨肉瘤的初诊患儿：持续骨痛而用其它原因无法解释，伴或不伴发热，体重减轻，四肢、臀部、躯干等部位发现软组织包块，伴或不伴疼痛及压迫症状，发现骨质破坏等；

2. 病理确诊的骨肉瘤。

（二）转诊标准

1. I 级转诊：症状及影像学怀疑骨肉瘤，如具有以下条件之一，则建议由县级医院转至上级医院或骨肿瘤专科医院：

（1）医院不具备进行 B 超、核磁、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) 医院无儿童肿瘤或骨肿瘤治疗经验者。

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或当地骨肿瘤专科医院:

(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等条件, 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, 但是, 因无儿童患者化疗条件, 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。

(三) 不纳入转诊标准

1. 已明确诊断, 且符合转诊标准, 但已参加骨肉瘤相关

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、MTX 浓度检测、手术、化疗或放疗等技术条件，但同级其它医院可进行者；

4. 经转诊的双方医院评估，无法接受转诊患儿进一步诊疗者。

附：

图1. 骨肉瘤诊断与治疗流程图及方案选择图

表2. MTX血药浓度监测和四氢叶酸钙 (CF) 解救

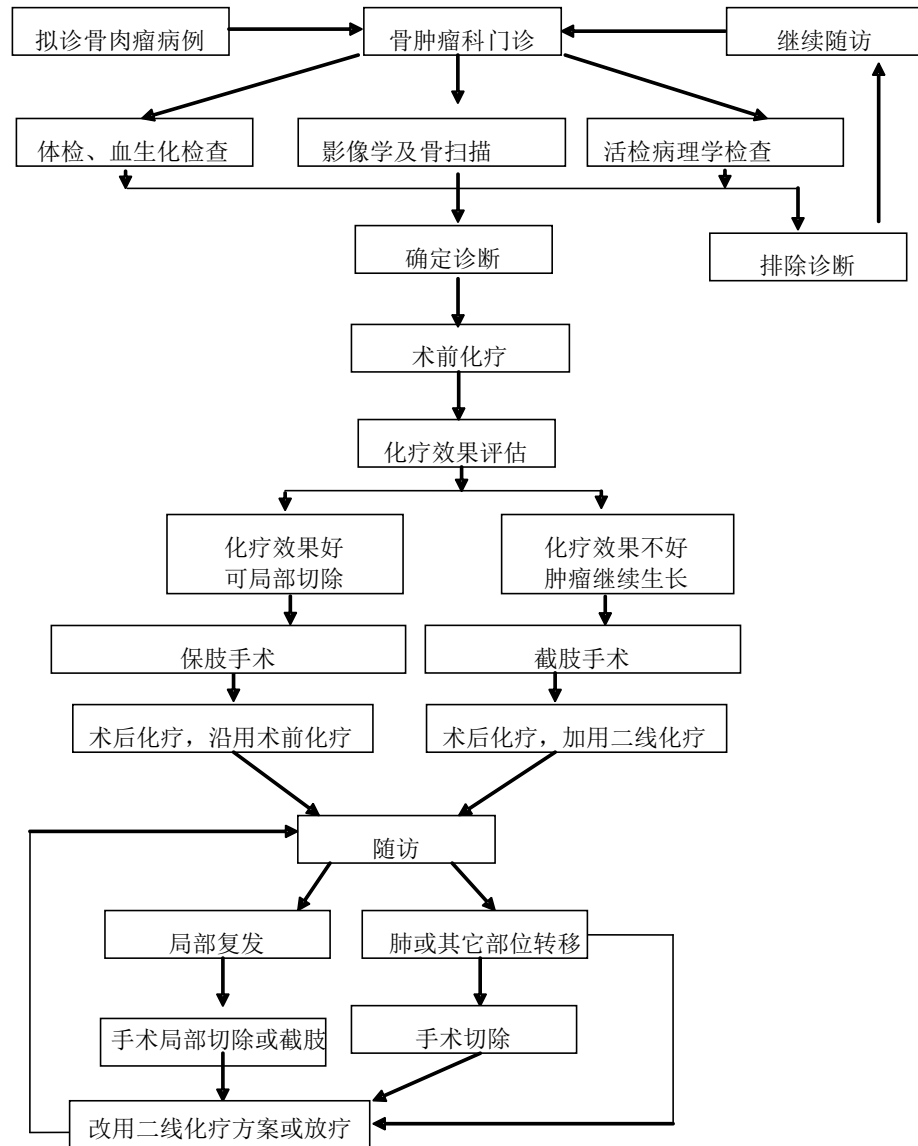
表3. 化疗药物（血液、胃肠肝、肾肺心、脑、神经、听力）
毒性反应分级标准

表4. 实体肿瘤疗效评价标准1.1版

5. 儿童及青少年骨肉瘤诊疗规范（2019年版）编写
审定专家组

附图 1

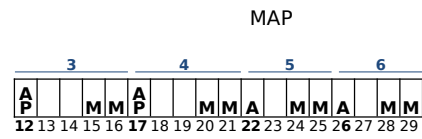
骨肉瘤诊断与治疗流程图



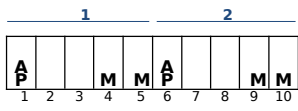
骨肉瘤术后组织学与方案选择图

A= 阿霉素 37.5 mg/(m²·d)
d1,d2
P= 顺铂 60 mg/(m²·d)
d1,d2
M=甲氨蝶呤 8~12 g/(m²·d)
E=依托泊苷 100 mg/(m²·d)
I=异环磷酰胺 2.5 g/(m²·d) *

组织学
反应良好



疗程

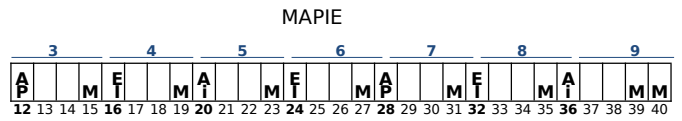


手术

组织学
反应评估

11

组织学
反应不良



附表 2

MTX 血药浓度监测和四氢叶酸钙 (CF) 解救

1、 HD-MTX 水化碱化

(1) -6h ~ 0h: 提前 6 小时给予水化碱化液 1200 ml/m², 尿 PH ≥ 7;

(2) 0h ~ 4h: MTX 8 ~ 12 g/m² (最大量 20 g) 溶入 500 ml/m² 液体中静脉滴注 4 小时;

(3) 4h ~ 52h: 水化碱化液 3000 ml / (m² · d), 静脉滴注 2 天 (48 小时);

(4) MTX 开始静脉滴注的 24h 开始给予亚叶酸钙 15 mg/m², Q6h, 静脉滴注/口服解救, 直到 MTX 浓度 ≤ 0.1 μM/L;

(5) MTX 的 24h、48h、72h、96h, 应测 MTX 浓度;

(6) MTX 排泄延迟: 如果 72h 的 MTX 浓度 > 0.1 μM/L, 则 96h 继续监测; 若 96h < 0.08 μM/L, 则停止监测; 如果未达到, 则继续监测到 < 0.05 μM/L。

2、 四氢叶酸钙 (CF) 解救:

监测 MTX 血药浓度根据血药浓度予以 CF 解救, 同时予以水化碱化, 根据 MTX 血药浓度调整 CF 解救。如果 24h 的 MTX 浓度 < 10 μM/L, 给予亚叶酸钙 15 mg/m², Q6h, 静脉/口服解救; 如果 24h 的 MTX 浓度 > 10 μM/L, 建议增加水化碱化剂量, 利尿促进液体排出, 给予激素抑制粘膜反应, 3 小时

后复查血浓度。

根据 48 小时 MTX 血药浓度调整 CF 解救，每 3~6 小时解救一次，待浓度低于 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 停止解救。

MTX 浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	CF 解救量	
< 0.1	15 mg/m^2	Q6h
0.1 ~	15 mg/m^2	Q6h
0.5 ~	15 mg/m^2	Q3h
5 ~	150 mg/m^2	Q3h
≥ 50	1500 mg/m^2	Q6h

如果单次的亚叶酸钙解救量超过 20 mg/kg ，或是 600 mg/m^2 ，为预防高钙副作用，则单次亚叶酸钙需要静脉滴注 1 小时给予。

3、 初始 MTX 剂量调整表

根据内生肌酐清除率和肾图了解患儿的肾功能，并根据内生肌酐清除率调整初始用药剂量，后续疗程的剂量根据上一疗程 48 小时 MTX 浓度的检测结果加以调整。

校正 Ccr (ml/min)	剂量校正
> 100	100%
80 ~	80%
60 ~	70%
40 ~	50%
20 ~	40%

附表 3

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

项目	0度	I度	II度	III度	IV度
血液学					
血红蛋白 (g/L)	≥ 110	95~109	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
便秘	无	轻度	中度	腹胀	肠麻痹
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
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	(1~1.5) × N*	(1.5~3.0) × N*或基线值	(3~6) × N*或>3倍基线值	> 6 × N*
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					
	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 ≤ 40dBHL; 或8kHz听阈位于26~40 dB HL	41 ≤ PTA ≤ 55 dB HL; 或8kHz听阈位于41~55 dB HL	56 ≤ PTA ≤ 70 dB HL; 或8kHz听阈位于56~70 dB HL	71 ≤ PTA ≤ 90 dB HL; 或8kHz听阈位于71~90 dB HL

注: 以 CTCAB5.0 版为参考标准; N*=正常值上限; PTA: (0.5~4 kHz); 平均听阈 (dB HL)

附表 4

实体肿瘤疗效评价标准1.1 版

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST

Version 1.1

1 肿瘤基线可测量

1.1 定义

基线，肿瘤病灶/淋巴结将按以下定义分为可测量和不可测量两种：

1.1.1 可测量病灶

肿瘤病灶：至少一个方向上可以精确测量（记录可测量的最长径，后面简称长径），其最小值必须满足：：

- CT 图像中至少 > 10 mm（CT 图像层厚 ≤ 5 mm）。
- 临床常规检查仪器 10 mm（肿瘤病灶不能用测量仪器准确测量的应记录为不可测量）。
- 胸部 X-射线 20 mm。
- 恶性淋巴结：病理学增大且可测量，单个淋巴结 CT 扫描短径须 ≥ 15 mm（CT 扫描层厚不超过 5 mm）。基线和随访中，仅测量和随访短径。

1.1.2 不可测量病灶

所有其他病灶，包括小病灶（最长径 < 10 mm 或者病理淋巴结短径 ≥ 10 mm 至 < 15 mm）和无法测量的病灶。无法测量的病灶包括：脑膜病变、腹水、胸膜或者心包积液、皮

肤/肺的淋巴管受累、体检发现的腹部包块/器官增大但采用影像学不能重复测量。

1.1.3 关于病灶测量的特殊考虑

骨病灶、囊性病灶和先前接受过局部治疗的病灶需要特别说明。

骨病灶：

- 骨扫描，PET 扫描或者平片不适合于测量骨病灶，但是可用于确认骨病灶的存在或者消失；
- 溶骨性病灶或者混合性溶骨/成骨病灶有确定的软组织成分，且软组织成分符合上述可测量性定义时，如果这些病灶可用断层影像技术如 CT 或者 MRI 进行评价，那么这些病灶可以作为可测量病灶；
- 成骨病灶属不可测量病灶。

囊性病灶：

- 符合单纯囊肿影像学诊断标准的病灶，不按恶性病变计（既不属于可测量病灶，也不属于不可测量病灶）；
- 若为囊性转移病灶，且符合上述可测量性定义的，可以作为是可测量病灶。但如果同一病人中存在非囊性病灶，应优先选择非囊性病灶作为靶病灶。

局部治疗过的病灶：

- 位于曾放疗过或经其他局部区域性治疗的部位的病灶，一般作为不可测量病灶，除非该病灶出现明确进展。

2 肿瘤缓解评估

2.1 靶病灶和非靶病灶的基线记录

基线评估时有超过一个以上可测量病灶，应记录并测量所有病灶，但总数不超过5个（且每个器官不超过2个），作为靶病灶，以此代表所有累及器官（也就是说只有一个或两个累及器官的患者最多选择两个或四个靶病灶作为基线测量病灶）。

靶病灶必须基于尺寸进行选择（最长直径），能代表所有累及器官，且测量的重复性好。对于某些病例，如随访时发现最大病灶不能重复测量，可重新选择一个可重复测量的第二大病灶。

2.2 缓解标准

2.2.1 靶病灶评估

- 完全缓解（CR）：所有靶病灶消失，任何病理性淋巴结（不管靶病灶和非靶病灶）短径必须减小到 < 10 mm。
- 部分缓解（PR）：靶病灶与基线的径线总和比，至少减少30%。
- 疾病进展（PD）：以整个研究过程中靶病灶径线总和的最小值（如果基线测量值最小就以基线值）为参照，径线总和增加至少20%；除此之外，径线总和的绝对值至少也要增加5 mm（出现一个或多个新病灶也视为疾病进展）。
- 疾病稳定（SD）：研究过程中，依据靶病灶径线总和的最

小值，靶病灶径线总和既没有减小到 PR，也没有增加到 PD。

2.2.2 非靶病灶的评估

- 完全缓解 (CR): 所有非靶病灶消失，且肿瘤标记物恢复至正常水平。所有淋巴结为非病理性尺寸 (短径 < 10mm)。
- 非完全缓解/非疾病进展: 仍有一个或多个非靶病灶和/或肿瘤标记物水平仍超出正常值范围。
- 疾病进展: 已存在的非靶病灶出现明确进展。

注: 出现一个或多个新病灶也视为疾病进展。

2.2.3 新病灶

新的恶性病灶的出现意味着疾病进展，因此，对于新病灶的检测非常重要。

3 总体疗效评估 (见下表)

靶病灶	非靶病灶	新病灶	总疗效
CR	CR	无	CR
CR	非 CR/非 PD	无	PR
CR	不能评估	无	PR
PR	非进展或者不能全评估	无	PR
SD	非进展或者不能全评估	无	SD
不能全评估	非进展	无	NE

PD	任何情况	有或无	PD
任何情况	PD	有或无	PD
任何情况	任何情况	有	PD

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; NE: 不能评估

附5

儿童及青少年骨肉瘤诊疗规范（2019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、王焕民、王珊、孙保胜、孙晓非、吴晔明、
张大伟、张福泉、何乐健、汤静燕、赵强、倪鑫、
翟晓文