

儿童及青少年尤文肉瘤诊疗规范

(2019 年版)

一、概述

尤文肉瘤 (Ewing sarcoma, ES) 是一种少见的小圆细胞恶性肿瘤, 属于尤文氏肉瘤家族肿瘤 (Ewing sarcoma family of tumors, ESFT)。目前多数学者认为 ESFT 具有相似的组织学, 免疫组化特征和共同的非随机染色体易位, 认为这些肿瘤是同一细胞起源。ESFT 包括骨尤文肉瘤和骨外尤文肉瘤 (extraosseous Ewing sarcoma, EES), 原始神经外胚层肿瘤 (primitive neuroectodermal tumor, PNET), 骨的 PNET 和胸壁的小细胞恶性肿瘤 (Askin 瘤)。

本病好发年龄为 10~15 岁。男孩较女孩多见。该病虽然罕见, 但发生于骨的 ES 是影响儿童和青少年的第二常见原发性恶性骨肿瘤。这类肿瘤恶性程度高、易复发、预后差。其可发生于几乎所有的骨和软组织中, 骨 ES 好发于髌骨、股骨、肱骨、腓骨、胫骨, 侵犯长管状骨时, 多发生在骨干。与骨 ES 相比, EES 发生部位主要在躯干和中轴部位。目前 ES 的治疗方法为化疗、手术、放疗等多学科综合治疗策略。多学科团队还应包括护理、营养、心理及康复学科。

二、适用范围

专科肿瘤医院经病理检查、影像学等检查确诊的初诊儿

童和青少年 ES，无严重脏器功能不全，符合儿童和青少年肿瘤诊治的伦理要求并签署知情同意书。不包括原发于中枢的 ES。

三、诊断

(一) 临床表现

最常见的临床表现为局部疼痛或肿块以及肿块所引起的压迫症状。另外，根据病变部位、大小、周围器官的侵袭情况以及远处转移的情况而出现不同的症状。

1. 全身症状：10%~20%的患儿就诊时存在全身症状，如发热、乏力、食欲低下、体重减轻或贫血等。多数尤文肉瘤肿瘤患者的首发症状是低热或高热，排除明确的发热原因后，需要考虑肿瘤热的可能。

2. 局部症状：80%患儿临床表现为局部症状，其中局部疼痛和肿胀最为常见，且持续数周或数月之久。创伤可能是最先引起对病变注意的事件。疼痛开始时可能较轻，但迅速加重，运动疼痛加重，往往夜晚更显著。部分患儿可触及明显的软组织肿块，常常牢固地贴附于骨上，触诊时有中等到剧烈的压痛。临近关节的病变表现为关节活动受限，同时肋骨的病变表现为大的骨外肿块，如病变累及胸膜还可出现胸腔积液；脊柱或骶骨的病变表现为神经根刺激或受压可导致背痛、神经根病或脊髓压迫的症状（如尿、便潴留或失禁）。

3. 转移症状：诊断时转移部位多见于肺、骨、骨髓以及颅内。最常累及的骨骼是脊柱，出现脊柱受累时可能会出现

无力或二便失禁等表现。70%~80%病例远处转移的首发部位为肺，肺转移是患儿死亡的主要原因。肺部侵犯的患儿表现为发热、咳嗽、喘憋，甚至呼吸困难等表现。出现骨髓侵犯的患儿，临床上可表现为发热、贫血、出血、感染等血细胞异常而出现的症状。若肿瘤转移至颅内，由于占位效应引起的颅高压症状，主要表现为头痛、恶心、喷射状呕吐等。另外，由于肿瘤压迫症状导致的神经系统定位症状，主要表现为运动障碍、感觉障碍、癫痫发作等。

（二）辅助检查。

1. 影像学检查

（1）原发部位

X线平片：累及骨的ES通常表现为边界不清的破坏性病变，后逐渐融合。病变部位的皮质常膨胀，且骨膜下的肿瘤使骨膜移位，造成骨膜三角的临床征象。特征性的骨膜反应产生了数层反应骨，积累成为“洋葱皮”外观。10%~15%的病例在诊断时有病理性骨折。

CT：更好地显示皮质破坏和软组织病变的范围，同时了解有无肿瘤出血及炎症改变。

MRI：更好的分辨肿瘤的大小、局部骨内和骨外病变的范围，以及筋膜面、血管、神经和器官与肿瘤的关系。

超声：可了解原发及转移部位肿瘤大小、性质、肿瘤范围、供血情况及与周围组织的关系等。为最无创的检查，且方便易行。

(2) 转移病变：转移病变的诊断性检查包括胸部 CT 扫描以评估肺部是

否有转移；头颅 MRI 检查了解有无颅内转移；有条件的单位可以通过 PET-CT 对疾病进行初始分期的评估；若患儿全身肢体疼痛症状明显，有条件者可行放射性核素骨扫描以评估全身骨骼是否存在多发性病变。

2. 病理检查：通过穿刺或切除活检、根治术等方法获得病理组织标本。病理检查的方法有冰冻切片、印片、石蜡包埋切片 HE 染色。基本组织病理学检查主要包括组织形态、免疫细胞化学、光学和电子显微镜、细胞遗传学、分子生物学等检查。

(1) 组织形态学：典型的 ES 在苏木素和伊红染色的组织切片上可见多层排列紧密、细胞形态单一的小圆形蓝色细胞，核深染，胞浆少而透明。通常有广泛的坏死，仅在血管周围残留有活的肿瘤细胞。核异形不明显、瘤细胞可呈栅栏样，可见菊形团或假菊形团的形成。血管侵犯常见，但该类肿瘤并不具有特征性的丰富血管。核分裂像罕见。约一半外周 ES 患儿存在神经免疫表型，或瘤细胞超微结构或光镜检查显示的神经分化证据（即 Flexner 型菊形团或 Homer-Wright 型假菊形团）。但未见成熟的神经成分（即神经节细胞、神经纤维束或雪旺氏）。肿瘤细胞通常排列为器官样、腺泡状或小叶状。

(2) 免疫组织化学染色

几乎所有的瘤细胞均出现特征性的膜表达，大部分肿瘤表达 Vimentin, NSE 等神经标志物的表达也很常见。

3. 分子生物学特点

特异性染色体是 ESFT 的重要诊断特征，目前认为融合基因的蛋白产物在肿瘤发生和生物学中发挥重要作用。目前一般指南推荐使用免疫荧光染色（FISH）的方案进行鉴别，但是 FISH 有假阴性的可能，如果实验室条件允许，尽量进行 PCR 的方法进行验证。

（1）EWSR1 易位：

ESFT 共有的独特非随机染色体易位是共同细胞起源最强有力的论据之一。大多数病例都表达几种不同相互易位中的一种，大部分相互易位涉及集中在染色体 22q12 上单基因位点（即 EWSR1 基因）内的断裂点。85%~90%的 ESFT 病例中，通过荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization, FISH）检出频发性染色体易位 $t(11; 22)(q24; q12)$ 使 22 号染色体上 EWSR1 基因的 5' 端与 11 号染色体上 Friend 白血病整合位点-1 (Friend leukemia integration locus-1, FLI1) 基因的 3' 端融合。

（2）其他基因易位：在缺乏 EWSR1-FLI1 易位的 EFT 中，类似易位使 EWSR1 基因与其他与 FLI1 结构同源的 ETS 家族基因（即 ERG、ETV1、ETV4 或 FEV）融合，分别形成 $t(21; 22)(q22; q12)$ 、 $t(7; 22)(p22; q12)$ 、 $t(17; 22)(q12; q12)$ 或 $t(2; 22)(q35; q12)$ 易位。EWSR1-ERG

易位 t (21; 22) (q22; q12) 见于 5%-10% 的 ESFT 病例，而其他易位不太常见。

(3) 其他类型的尤文样肉瘤：值得一提的是，随着分子病理学的发展，有些尤文样肉瘤的亚型也需要进一步明确，其治疗方案和原则和尤文肉瘤类似，但是预后可能有显著差异。例如：BCOR-CCNB3，CIC-DUX4 等。

4. 脏器功能及常规检查

(1) 生化及动态红细胞沉降率检查：肝肾功能、乳酸脱氢酶 (LDH)、电解质、动态红细胞沉降率是必查项目。肿瘤负荷大的患儿可出现血尿酸及 LDH 增高。

(2) 心电图及心脏彩超检查：评估心脏功能情况。

(3) 血常规检查：了解血细胞情况，骨髓侵犯患儿常出现白细胞升高，血红蛋白及血小板减低。

(4) 凝血功能：治疗前了解患儿出凝血功能，了解有无出血及血栓。

5. 其他

(1) 脑脊液：对于肿瘤侵犯眼眶、鼻腔、鼻窦、鼻咽、颞下窝等脑脊膜旁区域或颅内侵犯的患儿，应做脑脊液检查。除了行脑脊液压力检查外，常规和生化检查的同时，还必须同时做离心甩片法检查。如果腰穿无损伤，脑脊液中可见蛋白及白细胞增多，且可见肿瘤细胞，提示为肿瘤中枢神经系统侵犯。但对有颅内压高表现及视乳头水肿者腰穿要谨

慎，以免诱发脑疝。当患儿伴有血小板严重减低时应避免行腰椎穿刺。

(2) 骨髓：当患儿出现血细胞改变，和/或影像学检查提示骨髓侵犯时，建议行骨髓常规及染色体核型分析检查会诊。对于骨髓干抽或骨髓坏死的患儿应进行骨髓活检。

(三) ES 的诊断标准及分期。

1. 诊断标准

根据患儿的发病年龄、临床表现、影像学征象，临床考虑 ES，肿瘤穿刺活检或肿瘤切除的大体标本病理诊断结果为确诊的金标准。有条件的单位可行 EWSR-1 基因检查，若 EWSR1 基因断裂点易位阳性，可明确诊断。

2. 分期系统

ES 不像其他实体肿瘤那样有通用的分期系统。尽管美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) /国际抗癌联盟 (International Union Against Cancer, UICC) 提出了骨和软组织原发性肿瘤的 TNM (tumor node metastasis) 分期系统，但因没有指明原发部位，而未广泛应用于临床。对于软组织肉瘤分期系统是 UICC 和 AJCC 共同制定的 TNM 系统，AJCC TNM 系统采用肿瘤大小 (T)、淋巴结受累情况 (N)、有无远处转移 (M) 和组织学分级 (G) 来确定软组织肉瘤的分期。

(四) 鉴别诊断

1. 亚急性骨髓炎：对于表现为原发性骨肿瘤的 ES，因都存在发热，且骨扫描显示放射性示踪剂摄取增强，其他影像学检查显示软组织肿块，与 ES 表现相似。亚急性骨髓炎肿物穿刺抽吸可能得到脓样物质，但细菌培养阴性。病理结果可鉴别。

2. 骨嗜酸性肉芽肿和巨细胞瘤：影像学亦可表现为溶骨性病变，但二者为良性，多数不伴有较大的软组织肿块，病理检查可明确诊断。

3. 其他恶性肿瘤：骨肉瘤、骨原发性淋巴瘤、骨未分化高级别多形性肉瘤、急性白血病及其他非骨肿瘤的转移瘤鉴别。病理检查可明确诊断。

四、治疗

（一）一般治疗原则

目前，国际上儿童及青少年 ES 的治疗原则相似，治疗方案为化疗、手术、放疗等多学科综合治疗策略。尽管只有少数 ES 患儿在诊断时没有明显的转移，但该病为全身性疾病。由于单纯局部治疗的复发率高（80%~90%），所以大多数患儿在诊断时即使没有明显转移灶，也存在亚临床转移。治疗方案采用初始化疗，然后局部治疗+后续化疗。过短的内科系统药物治疗时间，可能导致停药后肿瘤的快速复燃。

该规范的治疗原则和细则重点参考 COG 方案，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。

（二）化疗

1. 初始化疗前准备

（1）病史，包括：过去健康状况、家族中肿瘤性疾病史及有关接触有害理化因素的生活社会环境。

（2）查体：需要对原发及转移肿瘤进行详尽查体，包括肿瘤大小、质地、有无触痛；若出现肿瘤压迫症状及中枢神经系统症状，需要进行神经系统检查；另外，对于转移性病变需要肺部查体、皮肤、黏膜、骨骼、肝、脾、淋巴结大小等检查；身高、体重、体表面积。

（3）病理及分子生物学检查：肿瘤穿刺活检或肿瘤大体病理需要省级诊疗中心或肿瘤专科医院病理会诊明确诊断。有条件单位可行 EWSR-1 基因检查。

（4）实验室检查：初次诊断时进行血常规、血液生化（肝肾功能、电解质、心肌酶）、凝血功能、动态红细胞沉降率、骨髓检查、染色体核型分析、脑脊液检查（脑脊膜旁区域或颅内侵犯的患儿，应做脑脊液检查）、输血前传染病筛查（乙肝、丙肝病毒抗体、梅毒、艾滋病毒检查）、心脏功能检查（心电图及心脏彩超）、尿常规、便常规等。每疗程化疗前应做血常规、血液生化、尿常规、便常规、心电图、心脏彩超检查。

（5）影像学检查：初次诊断时对于原发部位需进行 B 超、局部增强 CT/增强 MRI、脊髓 MRI（有脊髓压迫症状者）；转移部位：B 超（观察有无脏器、远处淋巴结转移病灶）、

头颅 MRI、肺 CT，有条件单位可行 PET-CT、骨扫描（有骨痛等全身症状时）。

（6）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，酌情输红细胞、血小板及其他支持治疗。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。

2. 化疗方案

ES 的标准化治疗方案为 VDC（V：长春新碱+D：多柔比星+：C 环磷酰胺）与 IE（I 异环磷酰胺+E 依托泊苷）两者交替。。化疗间隔 2~3 周（病初未予手术切除患儿，若骨髓抑制恢复，无明显化疗禁忌证，可适当缩减化疗间隔时间），总疗程 48 周左右。通常，在无疾病进展的情况下，先给予 4~6 周期的化疗，然后进行局部治疗，并再给予相同的化疗方案。具体方案如下。

（1）按照体表面积计算：

1) VDC：长春新碱（VCR）： $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ （最大剂量 2mg），静推，d1、d8、d15；多柔比星（ADR）： $30\sim 37.5\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉滴注 6 小时以上，QD，d1~d2；环磷酰胺（CTX）： $1.2\text{g}/\text{m}^2$ ，静脉滴注 1 小时以上，一次，d1；美司钠（Mesna）： $360\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{次})$ ，于 CTX0、3、6、9h，静脉注射。化疗期间充分水化碱化至少 3 天。当 ADR 累积剂量大于 $360\text{mg}/\text{m}^2$ 时，可将化疗方案替换为 VTC/VAC。VTC 即拓扑替康（Topotecan, TOP0）

1.5 ~ 2mg/m²，静脉滴注 3 小时以上，Qd，d1 ~ d2；VCR 及 CTX 同前。VAC 即放线菌素 D (actinomycin D, AMD) 0.045mg/kg，静脉滴注，大于 5 分钟，一次，d1；VCR 及 CTX 同前。

2) IE: 异环磷酰胺 (IFO) : 1.8g/m²，静脉滴注 1 小时以上，Qd，d1 ~ d5；Mesna: 360mg/(m².次)，于 IFO0、3、6、9h，静脉注射；依托泊苷 (VP16) : 100mg/m²，静脉滴注 4 小时以上，Qd，d1 ~ d5；化疗期间充分水化碱化至少 6 天。

(2) 按照体重计算 (小于 3 岁或大于 3 岁但体表面积 <0.6m²) :

1) VDC: VCR: 0.5mg/kg，静脉注射，d1、d8、d15；ADR: 1mg/kg，静脉滴注 6 小时以上，Qd，d1 ~ d2；CTX: 40mg/kg，静脉滴注 1 小时以上，一次，d1；Mesna: 360mg/(m².次)，于 CTX0、3、6、9h 静脉推注。化疗期间充分水化碱化至少 3 天。

2) IE: IFO: 6.6mg/kg，静脉点滴 1 小时以上，Qd，d1 ~ d5；Mesna: 360mg/(m².次)，于 IFO0\3\6\9h 静脉推注；VP16: 3.3mg/kg，静脉滴注 4 小时以上，Qd，d1 ~ d5。化疗期间充分水化碱化至少 6 天。

(三) 手术

通过手术将病变骨和组织切除是 ES 综合治疗的重要组成部分。在肿瘤局部处理中，比较单纯局部放疗，手术切除病灶可减少局部复发和二次肿瘤问题。随着外科技术的进

步，尤其是骨和软组织重建技术的进步，一些原来需要截肢或术后功能有障碍的患者得以肢体保留或功能保留。

对于 ES 手术的要求是达到切缘阴性，如果需要截肢才能达到切缘阴性的话则应考虑截肢。在术前评估中，应充分考虑并设计好肿瘤切除后的骨和软组织重建。

术后常见的并发症：骨折、骨不连、感染等，通常需要再次手术给予纠治。

（四）放射治疗

新诊断无远处转移的肿瘤：术后有大体残留或镜下残留、术中肿瘤污染、淋巴结或胸膜转移时给予局部放射治疗；也可用于有可能完全切除肿物时的术前放疗；术前放疗时机在第 13 周开始、第 6 疗程结束，术后放疗时机在第 15 周与第 7 疗程同时开始，第 7 或 8 疗程的化疗方案可以与局部放疗同时进行。剂量一般为 45Gy，起源于骨外软组织、无骨骼受累的 ES 为 50.4Gy，根据病人情况分次进行。

新诊断有远处转移的肿瘤：美国 COG 方案与疗程 5 同时开始，考虑到国内现状，可在第 5 疗程结束后开始放疗，后续化疗适当推迟。骨及软组织残留病变放疗剂量一般为 55.8Gy，分 31 次；镜下残留 50.4Gy，分 28 次；椎骨受累 45Gy，分 25 次；淋巴结转移切除后 50.4Gy，分 28 次，未切除 55.8Gy。

（五）分子靶向药物治疗

随着尤文肉瘤发生、发展和转移机制的深入研究，尤文肉瘤的分子靶向治疗逐渐成为研究新热点。目前主要集中在靶向沉默 EWS / FLI-1 融合基因、靶向阻滞胰岛素样因子受体、靶向抑制受体酪氨酸激酶、抗血管生成等方面。但是，目前尤文肉瘤的治疗仍然以化疗为主，靶向治疗以及免疫治疗的单药治疗的临床试验基本均以失败告终，建议如果尝试靶向或免疫治疗，以联合化疗的综合治疗为主。

五、并发症及辅助治疗

（一）肾脏毒性

出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis, HC): 可由放疗、化疗以及感染引起。化疗药物中 IFO、CTX、ADR 均可引起出血性膀胱炎，其中 IFO 最为常见，也是其引起的最严重的毒副作用，是停止化疗的指征。其特征为弥漫性膀胱黏膜炎症伴出血，累及整个膀胱。出血量可从极少（尿液显微镜检查中发现每高倍镜视野可见 5~50 个红细胞）至大量（需要输血以维持血红蛋白水平），患儿可能出现尿急、尿频及尿少，以及排尿时烧灼痛。常见耻骨弓上疼痛。HC 患儿膀胱的容量受影响。化疗期间必须每天监测尿常规（有无血尿）。

美司钠对于预防发生 HC 非常有效，其应用方法是 $360\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$ ，于 IFO 或 CTX 后 0\3\6\9h 给予。同时应用 IFO 或 CTX 期间充分给予水化碱化液静点，以预防破碎红细胞堵塞肾小管而造成肾脏不可逆的损害。然而，一旦确定为

出血性膀胱炎，治疗方式取决于血尿的严重程度，具体见表1。

（二）心脏毒性

主要指蒽环类药物 ADR 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 ADR，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）等药物。

（三）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。单纯 ALT 升高不超过正常高限的 10 倍者化疗可不作任何调整；ALT 达正常高限 10 倍或以上时可延缓化疗，1 周后仍有异常者可以在严密观察下化疗。

（四）神经毒性

1. 长春新碱：单次剂量不得超过 2mg。常见的轻度毒性有肢体疼痛、便秘、深反射减弱。如果有持续存在的腹绞痛、步态不稳、严重的疼痛或抗利尿激素尿激素异常分泌（SIADH）等明显的中毒表现者应停药或减量应用。

2. 依托泊苷: 存在不同程度周围神经系统的毒副作用, 如指(趾)麻木、腱反射消失, 感觉异常; 有时还会发生便秘或麻痹性肠梗阻。

3. 异环磷酰胺: 可出现中枢神经系统毒性, 主要表现为感觉异常、振动感减弱、肢体麻木、刺痛、步态失调、共济失调、嗜睡、精神异常等。

(五) 肺脏毒性

如果患儿出现呼吸困难、低氧血症 ($SpO_2 < 92\%$)、胸部影像提示两肺浸润同时能排除感染和蒽环类药物所致的左心功能不全应该考虑 ADR 导致的 ARDS。这类病人应该通过胸部 CT 扫描鉴别是否有肺部感染。同时应该反复作心脏超声检查左心功能排除蒽环类药物的心脏毒性。有条件者可以邀请小儿呼吸科医生会诊。

对确定为蒽环类药物 ADR 导致的 ARDS 推荐使用甲基强的松龙。轻症患儿: $1\text{mg}/\text{kg}$, 静脉滴注, Qd; 重症患儿: $500\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注, Qd, 4 天后开始减量。具体疗程视病情变化确定。其它糖皮质激素也可以使用。

(六) 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, $25\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 分两次, 最大剂量每次 0.5g , Bid, 每周 3 天。直至化疗结束后 3 个月。

(七) 血液副作用

1. 贫血: 一般可以通过输注红细胞缓解贫血, 血色素 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 2

(八) 化疗前的血象、肝肾功能等要求

疗程已到预定时间且符合以下所有条件: $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ 、 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 、 $ALT < \text{正常高限} 10 \text{ 倍}$ 。尿常规正常。

六、疗效评估

(一) 治疗中评估检查

诊断初、手术前和停治疗前全面的全身检查, 包括肺 CT、头颅 MRI、原发瘤灶 B 超和局部增强 CT 或 MRI。化疗每间隔 2 疗程评估内容为原发瘤灶及转移瘤灶大小: 复查局部 B 超, 酌情复查增强 MRI。治疗中每 3 个月复查肺 CT、头颅 MRI 了解有无肺部及头颅转移。治疗结束前评估原发瘤灶 B 超、增强核磁或 CT、胸部 CT、头颅 MRI, 必要时行骨扫描。有骨髓侵犯及中枢神经系统侵犯者, 每 2 疗程行骨髓常规及脑脊液检查。

(二) 瘤灶评估标准

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(附表1)。

七、随访

(一) 停药时至停药后 2 年内，每 3 个月 1 次全面体格检查，血液常规检查、胸部影像学检查、头颅 MRI 及原发灶的局部影像学检查，必要时行骨扫描。有骨髓侵犯及中枢神经系统侵犯者，定期复查骨髓常规及脑脊液检查。

(二) 停药第 3~5 年，每 6 个月一次上述检查。

(三) 停药第 6 年以后，每年 1 次上述检查，出现复发症状随时复诊。

八、转诊条件

(一) 适用对象

1. 存在以下可疑尤文肉瘤的初诊患者：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. 病理确诊的尤文肉瘤。

(二) 转诊标准

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

(1) 医院不具备进行 B 超、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、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, 但已参加尤文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、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：

表1. 实体肿瘤疗效评价标准1.1 版

表2. 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3. 出血性膀胱炎的分级与治疗

4. 儿童及青少年尤文肉瘤诊疗规范（2019年版）编写
审定专家组

附表 1

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

附表 2

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

	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 (umol/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 ≤ 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: (0.5-4k Hz)；平均听阈 (dB HL)

附表 3

出血性膀胱炎的分级与治疗

轻度血尿（CTCAE 1-2级）

水化碱化

抗痉挛药物

中度血尿（CTCAE 2-3级）

持续膀胱冲洗

膀胱镜电灼疗法和/或血凝块提取

手术中灌入止血药物（明胶、硅酸根、氨基丙酸）或口服氨基丙酸

全身性应用戊糖聚硫酸钠

高压氧(主要用于放疗引起的出血性膀胱炎)

重度血尿（CTCAE 4级）

输血、血凝块取出

除了上述的治疗外，可能需要排尿分流、血管内福尔马林、肠动脉血管栓塞，和/或膀胱切除术

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

附 4

儿童及青少年尤文肉瘤诊疗规范（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、孙晓非、吴晔明、张福泉、
何乐健、汤静燕、赵强、倪鑫、翟晓文