



中国临床肿瘤学会 (CSCO)

经典型骨肉瘤诊疗指南 2020

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)

CONVENTIONAL OSTEOSARCOMA

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组 长 赫 捷 李 进

副组长（以姓氏汉语拼音为序）

程 颖	樊 嘉	郭 军	江泽飞
梁 军	马 军	秦叔逵	王 洁
吴一龙	徐瑞华	于金明	

**中国临床肿瘤学会（CSCO）
经典型骨肉瘤诊疗指南**

2020

组 长

牛晓辉 北京积水潭医院骨肿瘤科

副组长

王 洁 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科

徐兵河 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科

于世英 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科

秘 书

黄 真 北京积水潭医院骨肿瘤科

专家组成员（以姓氏汉语拼音为序）（* 为执笔人）

陈 静* 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心

丁 宜 北京积水潭医院病理科

董 扬 上海市第六人民医院骨科

郭 卫 北京大学人民医院骨肿瘤科

胡宇贤	北京朝阳中西医结合急诊抢救中心骨肿瘤科
姜 亮	北京大学第三医院骨科
金 晶*	中国医学科学院肿瘤医院放射治疗科
李 宁*	中国医学科学院肿瘤医院放射治疗科
李建民	山东大学齐鲁医院骨肿瘤科
刘巍峰*	北京积水潭医院骨肿瘤科
牛晓辉*	北京积水潭医院骨肿瘤科
沈靖南	中山大学附属第一医院骨肿瘤科
屠重棋	四川大学华西医院骨科
王 洁	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科
王 臻	中国人民解放军空军军医大学西京医院骨肿瘤骨病科
王佳玉	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科
吴 荻*	吉林大学白求恩第一医院肿瘤中心
徐兵河	中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科

徐海荣* 北京积水潭医院骨肿瘤科
于世英* 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科
鱼 锋* 北京积水潭医院骨肿瘤科
张 清 北京积水潭医院骨肿瘤科
张 薇 北京协和医院血液内科
张 星 中山大学附属肿瘤医院黑色素瘤与肉瘤内科
张红梅 中国人民解放军空军军医大学西京医院肿瘤科
张宇辉 中国医学科学院阜外医院心衰重症监护病房

顾 问

孙 燕 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科
秦叔逵 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
徐万鹏 北京世纪坛医院骨外科
黄啸原 北京积水潭医院病理科
余子豪 中国医学科学院肿瘤医院放射治疗科

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展，制定中国常见癌症的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合发展中国家或地区差异性显著的国家 and 地区。中国是幅员辽阔，地区经济和学术发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性以及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO 指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见，需根据循证医学证据和专家共识度形成证据级别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据级别高、可及性好的方案，作为Ⅰ级推荐；证据级别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为Ⅱ级推荐；临床实用，但证据等级不高的，作为Ⅲ级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见，确定推荐等级，便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见，并将在更新时认真考虑、积极采纳合理建议，保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

CSCO 诊疗指南证据类别 / 1	
CSCO 诊疗指南推荐等级 / 2	
CSCO 经典型骨肉瘤诊疗指南 (2020) 更新要点 / 3	
1 诊断与分期 / 11	
1.1 自然病程 / 12	
1.2 影像学诊断 / 16	
1.3 实验室检查 / 21	
1.4 分期 / 24	
2 病理学检查 / 29	
2.1 活检方式 / 30	
2.2 病理分析 / 33	
3 术前化疗 / 39	
4 外科治疗 / 49	
4.1 外科治疗原则 / 50	
4.2 肢体 II A 期骨肉瘤的外科治疗 / 52	
4.3 肢体 II B 期骨肉瘤的外科治疗 / 53	

目录

- 4.4 肢体Ⅲ期骨肉瘤的外科治疗 / 55
- 4.5 骨盆骨肉瘤的外科治疗 / 57
- 4.6 骶骨和脊柱骨肉瘤的外科治疗 / 60
- 5 术后化疗 / 67
 - 5.1 辅助化疗前评估及检查 / 68
 - 5.2 术后化疗 / 72
- 6 放射治疗 / 83
- 7 二线药物治疗 / 89
- 8 化疗管理 / 99
 - 8.1 止吐 / 100
 - 8.2 骨髓抑制的预防和治疗 / 104
 - 8.3 蒽环类药物心脏毒性的预防 / 113
- 9 骨肉瘤诊断与治疗的多学科协作 / 125
- 10 随访 / 131
 - 10.1 随访时间策略 / 132
 - 10.2 随访内容 / 133

11 附录 / 137

- 11.1 美国癌症联合委员会（AJCC）骨肿瘤分期系统（第八版）
（不包括淋巴瘤和骨髓瘤） / 138
- 11.2 WHO 化疗毒副反应分级标准（血液系统） / 143
- 11.3 心脏不良事件评定标准（NCI CTC AE 4.0） / 144
- 11.4 蒽环类药物心脏毒性的监测方法 / 153
- 11.5 化疗所致恶心和呕吐的分类 / 154
- 11.6 抗肿瘤药物的致吐性分级 / 155
- 11.7 Huvos 评级系统 / 157

CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识，但争议小 (支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	基本一致共识，但争议小 (支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识，且争议大 (支持意见 $<60\%$)

CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	1A 类证据和部分 2A 类证据 一般情况下，CSCO 指南将 1A 类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐。具体来说，CSCO 指南 I 级推荐具有如下特征：可及性好的普适性诊治措施（包括适应证明确），肿瘤治疗价值相对稳定，基本为国家医保所收录；I 级推荐的确定，不因商业医疗保险而改变，主要考虑的因素是患者的明确获益性
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据 一般情况下，CSCO 指南将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A 类证据作为 II 级推荐。具体来说，CSCO 指南 II 级推荐具有如下特征：在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据，但是可及性差或者效价比低，已超出平民经济承受能力的药物或治疗措施；对于获益明显但价格昂贵的措施，以肿瘤治疗价值为主要考虑因素，也可以作为 II 级推荐
III 级推荐	2B 类证据和 3 类证据 对于正在探索的诊治手段，虽然缺乏强有力的循证医学证据，但是专家组具有一致共识的，可以作为 III 级推荐供医疗人员参考
不推荐 / 反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的，甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术，专家组具有一致共识的，应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

CSCO 经典型骨肉瘤诊疗指南（2020）更新要点

参照 CSCO 诊疗指南制定标准，将本指南的目录和章节格式进行调整，并对全文参考文献进行了核对修正。

1 诊断与分期

1.1 自然病程

两处“远隔转移”改为“远处转移”。

1.2 影像学诊断

对推荐表格中不同项目重新进行了分层。

注释 2：对 PET-CT 的作用进一步阐述为“PET-CT 作为功能影像，不仅可以用于局部，如化疗前后的评估，还可用于全身筛查和评估”。

注释 3：据新调整的表格，增加了相应内容“复发肿瘤需要对局部肿瘤进行细致的影像学检查。同时需要注意，复发患者转移的风险较前明显增高，包括不常见部位的转移，因此复发肿瘤同时需要做分期检查。PET-CT 的推荐级别提高到Ⅱ级推荐”。

注释 4：据新调整的表格，增加了相应内容“转移瘤一般需要根据具体部位和疾病情况，对其进行 CT/MRI 检查。如果转移灶在骨骼上，还应进行 X 线、骨扫描等检查”。

1.4 分期

注释 1 和注释 2 中“远隔转移”改为“远处转移”。

增加注释 4。

2 病理学检查

2.1 活检方式

注释 5: 不推荐进行细针活检 (fine-needle aspiration), 是由于细针活检获得的是细胞, 而带芯穿刺活检获得的是组织, 前者不能进行组织学分析, 对骨肉瘤诊断敏感度低, 骨肉瘤的诊断是依靠组织学分析而不是细胞学分析。

2.2 病理分析

在推荐表格中增加“复发标本”和“转移标本”两种情况的病理诊断策略。

3 术前化疗

删除“不同分期骨肉瘤的术前化疗策略”的原有表格, 依据肿瘤分期、是否可保肢或切除重新制表。

注释 2: 将新辅助化疗的优点进行了优化调整, 变为“促使肿瘤边界清晰化, 缩小肿瘤所需的外科边界, 使得外科手术更易于进行; 降低局部复发率, 使得保肢手术可以更安全地进行, 可能迅速改善症状, 结合肿瘤坏死率评估疗效和判断预后”。同时根据新制表格对调整内容进行了注释“骨肉瘤新辅助化疗的多数研究尽管纳入了Ⅱ期患者, 但并没有将ⅡA期和ⅡB期区分开来。我国临床实践中对ⅡB期可保肢患者选择术前化疗基本达成共识, 但对ⅡA期和没有保肢条件的ⅡB期患者, 部分有经验的医师会推荐不行术前化疗, 直接手术。原因在于, 对于ⅡA期患者, 如果术前化疗进展, 转变为ⅡB期, 反而增加手术难度, 潜在增加局部复发率, 而对于没有保肢条件的ⅡB期, 如果术前化疗进展, 肿瘤可能进一步增大, 甚至出现破溃, 给截肢造成困难。但也有部分有经验的医师会选择先进行化疗 2~3 个月再手术。目前尚无研究证实哪种方案对患者的

预后更有益，存在争议”。

注释 3：调整“异环磷酰胺”顺序在“顺铂”后。

注释 4：调整“异环磷酰胺 12~15g/m²”顺序在“顺铂 120~140mg/m²”后，“多柔比星 90mg/m²”修改为“多柔比星 75~90mg/m²”。

注释 5：将“AP 方案（多柔比星，顺铂）”的顺序调整到“MAP 方案（大剂量甲氨蝶呤、顺铂、多柔比星）后”。“异环磷酰胺，顺铂和表柔比星”中“表柔比星”改为“多柔比星”。增加对推荐方案的注释。

注释 7：增加了脂质体多柔比星与多柔比星骨肉瘤疗效比较内容“与普通多柔比星相比，脂质体多柔比星的安全性已获得广泛认可，在骨肉瘤治疗中，已有文献报道脂质体多柔比星与普通多柔比星疗效相当，但仅为回顾性研究，有待前瞻性研究进一步证实”。

4 外科治疗

增加 4.1 外科治疗原则（含骨肉瘤外科治疗边界的推荐策略表格和注释）。

4.2 肢体ⅡA 期型骨肉瘤的外科治疗

增加注释 1~3。

4.3 肢体ⅡB 期骨肉瘤的外科治疗

增加注释 1~3。

4.4 肢体Ⅲ期骨肉瘤的外科治疗

增加注释 1~3。

4.5 骨盆骨肉瘤的外科治疗

增加注释 1~3。

4.6 骶骨和脊柱骨肉瘤的外科治疗

删除注释 1~7。

注释 8 改为注释 1，注释 1 中“远隔转移”改为“远处转移”。

注释 9 改为注释 2，注释 2 中“远隔转移”改为“远处转移”。

注释 10 改为注释 3。

5 术后化疗

5.1 辅助化疗前评估及检查

注释 5：删除“肿瘤坏死率Ⅲ~Ⅳ级者为化疗反应好，推荐术后化疗采用与术前相同化疗方案；肿瘤坏死率Ⅰ~Ⅱ级者为化疗反应差，提示远期预后差，术后应提高剂量强度或修改化疗方案（包括增加新药），但由于目前除一线四大治疗药物外的其他有效药物较少，因此在增加新药上受到很多限制”。增加“肿瘤坏死率是预测患者预后的重要指标，5 年 DFS 和 OS 与肿瘤坏死率显著相关。化疗反应好者（肿瘤坏死率 $\geq 90\%$ ）和化疗反应差者（肿瘤坏死率 $<90\%$ ）的 5 年 DFS 和 OS 分别为 67.9% 与 51.3%（ $P<0.0001$ ）和 78.4% 与 63.7%（ $P<0.0001$ ）”。

5.2 术后化疗

删除“骨肉瘤术后化疗推荐药物与术前化疗相同，仍为大剂量甲氨蝶呤、异环磷酰胺、多柔比星、顺铂（详见术前化疗）”。

5.2.1 骨肉瘤术后治疗策略

删除不同分期的骨肉瘤治疗策略的原有表格，更换为骨肉瘤术后化疗选择策略表格，依据术前是否行化疗以及化疗后肿瘤坏死率重新分层制表。删除原表格后的三条说明。新增对“调整化疗方案”和“更换化疗方案”的说明。

将原有注释 1~4 调整到此章节里。

注释 2：将四种药物中的“异环磷酰胺”的顺序调整到“顺铂”后，将术后化疗的用药时间由“8~12 个月”修改为“6~10 个月”。

注释 3：为与新辅助化疗中的表述一致，对年龄因素和 40 岁以上患者辅助化疗的获益进行了更清楚的阐述，调整为“年龄是影响预后的因素之一，虽存在争议，但有 meta 分析结果显示，年龄大于 18 岁的患者预后较小于 18 岁患者差，并随着年龄增加而更差；40 岁以上患者的辅助化疗也存在不同专家意见，但与新辅助化疗不一样的是，更多专家倾向于辅助化疗仍是有效的，预后较不接受化疗的患者好”。同时增加了注释内容“除此之外，肿瘤部位和大小、转移瘤的存在及其位置、对化疗的组织学反应、手术类型和手术切缘，体重指数（BMI）、血清碱性磷酸酶（ALP）和乳酸脱氢酶（LDH）水平也是骨肉瘤患者的重要预后因素”。

注释 4：删除原注释，对新表中内容新增注释。

5.2.2 不同时期出现肺转移的骨肉瘤治疗策略

删除不同时期出现肺转移的骨肉瘤治疗策略的原有表格，依据肺转移出现的时间、对术前化疗的敏感性和肺转移是否可以切除等因素进行重新分层制表。



原注释 5 调整为此小节注释 1，并将内容扩充为“肺是骨肉瘤患者最常见的转移部位，不论肺转移灶何时出现，均将是否可以行局部治疗作为一个分层考虑因素，能够局部治疗者均应行局部治疗。已有多个研究证实手术可改善骨肉瘤肺转移患者的预后，提高总体生存率。如果所有肺转移瘤都能被完全切除，行切除术的患者可以长期生存。二次手术缓解的患者超过 1/3 可以存活超过 5 年，而且只要复发是可以切除的，多次复发的患者也可能通过多次开胸手术治愈”。

新增注释 2。

新增注释 3。

新增注释 4。

6 放射治疗

注释 1：增加放疗在骨肉瘤中的地位，解释了骨肉瘤对放疗不敏感的具体内容“骨肉瘤 R0 手术切除联合化疗的局部控制率已经达到 90%~98%。然而，未获得根治性切除甚至无法接受手术的病例预后差，特别是盆腔、脊柱和颅骨等。放射治疗成为治疗的选择之一。骨肉瘤协作研究组（COSS）的报道中，结果发现新辅助化疗反应差和手术切缘不充分是影响发生于躯干的骨肉瘤总生存的预后不良因素。多个研究同样发现切缘不充分导致躯干部位骨肉瘤局部复发率高，盆腔部位、脊柱和颅骨分别达到 70%、68% 和 50%。此类患者可能从放射治疗中获益。然而，即使是非 R0 手术切除联合放疗的预后也优于单纯放疗。因此，骨肉瘤的放射治疗应尽量结合手术切除。不能接受手术的骨肉瘤单纯放疗效果较差，治疗策略可以考虑结合化疗。研究报道，新辅助化疗后再接受辅助放疗患者的 10 年局部控制率、无病生存率和总生存率可达到 82%、58% 和 73%。但是有学者认为新辅助

化疗不敏感的患者预后较差。对化疗敏感的病例，放疗后的5年局部控制率可达到100%，不敏感者则局部均失败”。

注释2：增加了放疗范围的具体解释内容，尽可能结合更多的影像学资料准确地判断病变累及的范围以及边界，并在可见肿瘤范围的基础上外放一定的体积作为亚临床病灶区域。对于R1手术切除术后的患者，则应根据术前影像、手术记录以及术后病理情况，明确切缘阳性的部位，避免靶区范围和剂量的不足”。

注释3：增加了放疗剂量更具体内容“放疗剂量是重要的影响因素，局部控制率与剂量呈正相关关系。临床实践中，放疗剂量可根据放疗部位以及周围正常器官限量进行调整。另外，三维适形调强放疗技术对于靶区范围的剂量给予非常确定，可以给予靶区的高剂量和正常组织的保护。三维适形调强放疗应作为推荐的标准放疗技术。对于三维适形调强技术难以给予病变区以及亚临床病变足够高剂量的特殊部位病变放疗，可推荐质子重离子放射治疗”。

7 二线药物治疗

删除“目前骨肉瘤暂无证据级别较高、能明显提高生存率的二线治疗方案，因此，一线治疗失败后首选推荐患者参加临床试验。根据文献报道，推荐骨肉瘤二线药物备选方案如下”。

骨肉瘤二线药物治疗备选方案的表格中，将“吉西他滨”单药合并到“吉西他滨和多西他赛”中，将“大剂量异环磷酰胺+-依托泊苷”改为“大剂量异环磷酰胺和依托泊苷”，增加“吉西他滨和西罗莫司”和“瑞戈非尼”、“帕博利珠单抗（MSI-H/dMMR 阳性者）”。删除“pazopanib”。

注释2：删除原注释2内容，对新调整的二线药物治疗备选方案表格中的方案逐一进行注释。

注释 3：对新调整的二线药物治疗备选方案表格中的方案中帕博利珠单抗进行解释。

原注释 3 调整为注释 4。

8 化疗管理

8.2 骨髓抑制的预防和治疗

根据 CSCO 指南标准，将表格位置调整到最前，其后部分为注释。

注释 4：国家食品药品监督管理局，调整为“国家药品监督管理局”。

8.3 蒽环类药物的心脏毒性的预防

表 1 中第二行“多柔比星”修正为“表柔比星”。

10 随访

“远隔转移”改为“远处转移”。

1 诊断与分期

1.1 自然病程

经典型骨肉瘤^{*}是最常见的骨原发性恶性肿瘤，年发病为(2~3)/100万^[1-3]，占人类恶性肿瘤的0.2%^[1-2]，占原发性骨肿瘤的11.7%^[1-3]。经典型骨肉瘤好发于青少年，大约75%的患者发病年龄在15~25岁，中位发病年龄为20岁，小于6岁或者大于60岁发病相对罕见^[3-8]。本病男性多于女性，比例约为1.4:1，这种差异在20岁前尤其明显^[3-8]。80%~90%的经典型骨肉瘤发生在长管状骨，最常见的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肢体骨肉瘤的85%^[8-11]。经典型骨肉瘤主要发生在干骺端，发生于骺(骨)端和骨干的病例相对罕见。经典型骨肉瘤的病史常为1~3个月，局部疼痛为早期症状，可发生在肿块出现以前，起初为间断性疼痛，渐转为持续性剧烈疼痛，尤以夜间为甚。骨端近关节处肿大，硬度不一，有压痛，局部温度高，静脉曲张，有时可触及搏动，可有病理骨折^[12-15]。

经典型骨肉瘤的自然病程有以下特点^[16]。

(1) 生长方式：肿瘤从中心向周围生长，最不成熟的组织一般位于肿瘤边缘，肿瘤生长挤压周围组织时形成包膜，包膜并不能限制肿瘤的生长，肿瘤会沿着阻力最小的方向生长，主要是血管周围间隙。肿瘤生长可刺激周围组织产生反应性变化，在推挤性包膜和周围正常组织之间形成反应区，反应区中有3种反应：间质反应、血管反应和炎症反应，这些反应不仅局限于反应区中，肿瘤组织中也可能有这些反应。假包膜可以理解为包膜和周围的反应区，是一个解剖结构。假包膜内可能有

卫星病灶。在正常组织中可出现跳跃病灶。

(2) 宿主 - 肿瘤相互作用：肿瘤表现为高度恶性肿瘤的生长方式，局部侵袭性强，可通过特异和非特异性反应直接破坏周围包绕的组织，并有突破进入反应区的倾向。

(3) 自然屏障：骨肉瘤生长过程中遇到的自然屏障主要包括皮质骨、关节软骨、肌间隔、关节囊、腱鞘、神经鞘膜和韧带等。少血运的解剖结构都有暂时的屏障作用，如关节软骨可暂时阻碍肿瘤的生长。肿瘤组织通过挤压、刺激吸收和直接破坏正常组织向周围生长，表现为比良性或低度恶性肿瘤更强的局部扩散能力。

(4) 创伤和医源性的影响：外伤或不当手术导致的创伤会影响肿瘤的自然病程，不当手术主要包括不当活检和非计划手术。肿瘤本身的自然病程受影响主要表现在以下几个方面：自然屏障受破坏，肿瘤向外扩散生长；引起血肿，导致肿瘤细胞突破原有边界；直接引起肿瘤细胞或组织播散。

(5) 肿瘤播散：大约 90% 的转移发生于肺，转移多发生于 2 年之内。经典型骨肉瘤极少出现淋巴结转移，区域转移与远处转移具有相同的预后^[17]，出现区域 +/- 远处转移都定义为晚期肿瘤 (AJCC 分期Ⅳ期，SSS 分期为Ⅲ期)。

* 本指南描述的骨肉瘤均为经典型骨肉瘤，后文亦把经典型骨肉瘤简称为骨肉瘤。

参考文献

- [1] PICCI P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma) . Orphanet J Rare Dis, 2007, 2: 6.
- [2] CHOU AJ, GELLER DS, GORLICK R, et al. Therapy for osteosarcoma: where do we go from here ? Pediatric Drugs, 2008, 10 (5) : 315-327.
- [3] BIELACK S, CARRLE D, CASALI PG, et al. ESMO Guidelines Working Group. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2009, 20 Suppl 4: 137-139.
- [4] MEYERS PA, GORLICK R. Osteosarcoma. Pediatr Clin North Am, 1997, 44 (4) : 973-989.
- [5] 牛晓辉,蔡樾伯,张清,等. II B 期肢体骨肉瘤 189 例综合治疗临床分析. 中华外科杂志, 2005, 43 (24): 1576-1579.
- [6] TA HT, DASS CR, CHOONG PFM, et al. Osteosarcoma treatment: state of the art. Cancer Metastasis Rev, 2009, 28 (1-2) : 247-263.
- [7] 张清,徐万鹏,牛晓辉,等. 我国骨肉瘤治疗现状及改进建议 17 家骨肿瘤治疗中心 1998~2008 年资料分析. 中国骨肿瘤骨病, 2009, 8 (3) : 129-132.
- [8] RITTER J, BIELACK SS. Osteosarcoma. Ann Oncol, 2010, 21 Suppl 7: vii320-325.

- [9] GELLER DS, GORLICK R. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8 (10) : 705-718.
- [10] MESSERSCHMITT PJ, GARCIA RM, ABDUL-KARIM FW, et al. Osteosarcoma. J Am Acad Orthop Surg, 2009, 17 (8) : 515-527.
- [11] SAETER G. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2007, 18 Suppl 2: ii77-78.
- [12] JAFFE N, TRAGGIS D, CASSADY JR, et al. Multidisciplinary treatment for macrometastatic osteogenic sarcoma. Br Med J, 1976, 2 (6043) : 1039-1041.
- [13] MEYERS PA, GORLICK R. Osteosarcoma. Pediatr Clin North Am. 1997. 44 (4) : 973-989.
- [14] CRAFT AW. Osteosarcoma: the European Osteosarcoma Intergroup (EOI) perspective. Cancer Treat Res, 2009, 152: 263-274.
- [15] GUO J, REDDICK WE, GLASS JO, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a prognostic factor in predicting event-free and overall survival in pediatric patients with osteosarcoma. Cancer, 2012, 118 (15) : 3776-3785.
- [16] ENNEKING WF. Musculoskeletal Tumor Surgery. New York: Churchill Livingstone, 1983.
- [17] 牛晓辉, 王涛, 李远, 等. 骨肉瘤区域淋巴结检查的临床意义. 中国骨肿瘤骨病, 2005, 4 (3) : 131-132, 153.

1.2 影像学诊断

骨肉瘤影像学检查策略

分层 1	分层 2	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
肿瘤部位	原发肿瘤	• X 线 • CT (平扫 + 增强) • MRI (平扫 + 增强) • 全身骨扫描 (ECT Tc-99m)		• PET-CT (FDG)
	复发肿瘤	• X 线 • CT (平扫 + 增强) /MRI (平扫 + 增强) • B 超 • 全身骨扫描 (ECT Tc-99m)	• PET-CT (FDG)	
	转移瘤	• CT (平扫 + 增强) /MRI (平扫 + 增强) • 全身骨扫描 (ECT Tc-99m)	• X 线 • PET-CT (FDG)	
分期检查		• 胸部 CT 平扫 • 全身骨扫描 (ECT Tc-99m)	• 胸部 X 线 • 区域淋巴结 B 超和 MRI	• PET-CT (FDG)

【注释】

1. 所有疑似骨肉瘤的患者标准诊断步骤应包括：体检、原发病灶的影像学检查（X 线，局部增强 CT，局部增强 MRI）、全身骨扫描、胸部 CT；然后进行活检（首选穿刺活检）获得组织学诊断，完成骨肉瘤分期诊断。如条件允许，可应用 PET-CT 对肿瘤进行分期，为化疗后疗效评估提供基线值^[1-6]。

2. 原发肿瘤的影像学诊断：X 线检查包括病灶部位的正侧位 X 线，一般可表现为骨质破坏、不规则新生骨。在长管状骨，多于干骺端发病。增强 CT 检查包括病灶部位骨窗、软组织窗和软组织增强窗，可显示骨破坏状况、显示肿瘤内部矿化程度、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。MRI 对软组织显示清楚，便于术前计划、可显示肿瘤在软组织内侵及范围、清晰显示骨髓腔内侵及范围、发现跳跃病灶、提供计划截骨长度的依据。增强 CT 和 MRI 确定的肿瘤范围的精确性已被手术切除标本所证实，因此增强 CT 和 MRI 是骨肉瘤影像学检查的必要手段。增强 CT 可以较好地显示皮质破坏的界限以及三维的解剖情况^[4, 5, 7]。与 CT 相比，MRI 在显示肿瘤的软组织侵犯方面更具优势，能精确显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 可以很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^[8-11]。骨扫描（ECT Tc-99m）和 PET-CT（FDG）作为功能成像检查，可反映肿瘤部位的代谢活跃程度，对于判断化疗效果也有指导意义，如骨扫描可以显示肿瘤部位的浓聚程度变化^[12]，PET-CT 可以显示肿瘤部位的 SUVmax 值变化^[13]。骨扫描和 PET-CT 作为功能影像，不

仅可以用于局部，如化疗前后的评估，还可用于全身筛查和评估。

3. 分期的影像学诊断：肺是骨肉瘤最常见的转移部位，也是影响患者预后的重要因素，因此胸部 CT 是必需的影像学检查。全身骨扫描可以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，为化疗后评估提供基线值。有条件者可行 PET-CT 检查全身其他部位病灶情况^[14]。虽然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 超和 MRI 检查是诊断区域淋巴结转移的可选策略^[15-16]。

4. 复发肿瘤需要对局部肿瘤进行细致的影像学检查。同时需要注意，复发患者转移的风险较前明显增高，包括不常见部位的转移，因此复发肿瘤同时需要做分期检查。PET-CT 的推荐级别提高到 II 级推荐。

5. 转移瘤一般需要根据具体部位和疾病情况，对其进行 CT/MRI 检查。如果转移灶位于骨骼，还应进行 X 线、骨扫描等检查。

参考文献

-
- [1] TA HT, DASS CR, CHOONG PFM, et al. Osteosarcoma treatment: state of the art. Cancer Metastasis Rev, 2009, 28 (1-2) : 247-263.
- [2] GELLER DS, GORLICK R, et al. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment

strategies. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8 (10) : 705-718.

- [3] NAGARAJAN R, WEIGEL BJ, THOMPSON RC, et al. Osteosarcoma in the first decade of life. Med Pediatr Oncol, 2003, 41 (5) : 480-483.
- [4] FERRARI S, BALLADELLI A, PALMERINI E, et al. Imaging in bone sarcomas. The chemotherapist's point of view. Eur J Radiol, 2013, 82 (12) : 2076.
- [5] ERRANI C, KRESHAK J, RUGGIERI P, et al. Imaging of bone tumors for the musculoskeletal oncologic surgeon. Eur J Radiol, 2013, 82 (12) : 2083.
- [6] EFTEKHARI F. Imaging assessment of osteosarcoma in childhood and adolescence: diagnosis, staging, and evaluating response to chemotherapy. Cancer Treat Res, 2009, 152: 33-62.
- [7] AISEN AM, MARTEL W, BRAUNSTEIN EM, et al. MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors. AJR Am J Roentgenol, 1986, 146 (4) : 749-756.
- [8] MEYER JS, NADEL HR, MARINA N, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51 (2) : 163-170.
- [9] REDDICK WE, WANG S, XIONG X, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of regional contrast access as an additional prognostic factor in pediatric osteosarcoma. Cancer, 2001, 91 (12) : 2230-2237.
- [10] SUNDARAM M, MCGUIRE MH, HERBOLD DR, et al. Magnetic resonance imaging in planning limb-salvage surgery for primary malignant tumors of bone. J Bone Joint Surg

- Am, 1986, 68 (6) : 809-819.
- [11] WALLACK ST, WISNER ER, WERNER JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for estimating intramedullary osteosarcoma extent in pre-operative planning of canine limb-salvage procedures. Vet Radiol Ultrasound, 2002, 43 (5) : 432-441.
 - [12] MANFRINI M, RIMONDI E, BRUNO A, et al. Total body bone scan in the evaluation of tumor response to preoperative chemotherapy in the treatment of osteosarcoma. Chir Organi Mov, 1990, 75 (4) : 325-330.
 - [13] BYUN BH, KIM SH, LIM SM, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma using dual-phase (18) F-FDG PET/CT. Eur Radiol, 2015, 25 (7) : 2015-2024.
 - [14] HURLEY C, MCCARVILLE MB, SHULKIN BL, et al. Comparison of (18) F-FDG-PET-CT and bone scintigraphy for evaluation of osseous metastases in newly diagnosed and recurrent osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63 (8) : 1381-1386.
 - [15] 牛晓辉, 王涛, 李远, 等. 骨肉瘤区域淋巴结检查的临床意义. 中国骨肿瘤骨病, 2005, 4 (3) : 131-132, 153.
 - [16] VEGA F, DIAZ L, CASTRO L, et al. Lymphatic metastases of Osteosarcomas. Rev Med Univ Navarra, 1996, 40: 27-30.

1.3 实验室检查

骨肉瘤的实验室检查策略

检查	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
实验室检查	• 碱性磷酸酶 (ALP) (2A 类证据) • 乳酸脱氢酶 (LDH) (2A 类证据)		• 骨特异碱性磷酸酶 (BALP) (3 类证据)

【注释】

1. 骨肉瘤有特殊诊断意义的实验室检查主要包括碱性磷酸酶 (ALP) 和乳酸脱氢酶 (LDH)。

2. 碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶与骨肉瘤诊断与预后相关^[1-6]。40%~80% 的骨肉瘤患者碱性磷酸酶水平有升高,伴有转移或多中心骨肉瘤患者的碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶水平可有更为显著的升高^[7-9]。需要注意的是,碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶的升高可能缺乏特异性,不仅见于骨肿瘤。碱性磷酸酶包含不同类型的同工酶,其水平升高还可见于儿童期生理性增高和肝胆疾病等,有条件者可检查骨特异碱性磷酸酶 (BALP),以提高骨肉瘤诊断的特异性^[10]。乳酸脱氢酶分为不同亚型,其水平升高还可见于肝炎、溶血性贫血、肾脏疾病等多种疾病。化疗前碱性磷酸酶大幅度增高可能提示多中心

骨肉瘤。

3. 碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶动态观察的意义。实验室检查应在患者接受新辅助化疗前进行，在化疗的过程中应监测碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶水平，化疗结束后和随访期间应定期复查，碱性磷酸酶或乳酸脱氢酶水平显著升高往往提示患者预后不良或肿瘤复发。新辅助化疗后碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶水平降低可能提示化疗有效^[6, 11, 12]。化疗中或化疗后出现碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶大幅度增高可能提示肿瘤复发或远处转移。

参考文献

-
- [1] POCHANUGOOL L, SUBHADHARAPHANDOU T, DHANACHAI M, et al. Prognostic factors among 130 patients with osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res, 1997 (345) : 206-214.
 - [2] BACCI G, AVELLA M, MCDONALD D, et al. Serum lactate dehydrogenase (LDH) as a tumor marker in Ewing's sarcoma. Tumori, 1988, 74 (6) : 649-655.
 - [3] BACCI G, CAPANNA R, ORLANDI M, et al. Prognostic significance of serum lactic acid dehydrogenase in Ewing's tumor of bone. Ric Clin Lab, 1985, 15 (1) : 89-96.
 - [4] GLAUBIGER DL, MAKUCH R, SCHWARZ J, et al. Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. Cancer, 1980, 45 (8) : 2213-2219.
 - [5] BACCI G, DALLARI D, BATTISTINI A, et al. The prognostic value of serum alkaline phosphatase in

osteosarcoma of the limbs. *Chir Organi Mov*, 1992, 77 (2) : 171-180.

- [6] BACCI G, PICCI P, FERRARI S, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase measurements in patients with osteosarcoma treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 1993, 71 (4) : 1224-1230.
- [7] REN HY, SUN LL, LI HY, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase level in osteosarcoma: A meta-analysis of published data. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 160835.
- [8] KIM SH, SHIN KH, MOON SH, et al. Reassessment of alkaline phosphatase as serum tumor marker with high specificity in osteosarcoma. *Cancer Med*, 2017, 6 (6) : 1311-1322.
- [9] CHEN J, SUN MX, HUA YQ, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase level in osteosarcoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140 (7) : 1205-1210.
- [10] LIU PP, LEUNG KS, KUMTA SM, et al. Bone-specific alkaline phosphatase in plasma as tumour marker for osteosarcoma. *Oncology*, 1996, 53 (4) : 275-280.
- [11] BACCI G, LONGHI A, FERRARI S, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30 years. *Tumori*, 2004, 90 (5) : 478-484.
- [12] MARAIS LC, BERTIE J, RODSETH R, et al N. Pre-treatment serum lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase as predictors of metastases in extremity osteosarcoma. *J Bone Oncol*, 2015, 4 (3) : 80-84.

1.4 分期

- 美国癌症联合委员会（AJCC）骨肿瘤分期系统（第八版）（不包括淋巴瘤和骨髓瘤）

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
IV A 期	任何 T	N0	M1a	Any G
IV B 期	任何 T	N1	任何 M	Any G
	任何 T	任何 N	M1b	Any G

● 骨及软组织肿瘤外科分期系统（SSS 分期）

分期	分级	部位	转移
I A	G1	T1	M0
I B	G1	T2	M0
II A	G2	T1	M0
II B	G2	T2	M0
III	G1-2	T1-2	M1

骨肉瘤的分期策略

分期	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
分期方法	骨及软组织肿瘤外科分期系统（SSS 分期）	美国癌症联合委员会（AJCC）骨肿瘤分期系统	

【注释】

1. 对新诊断骨肉瘤患者进行肿瘤分期是必要的，具有十分重要的意义。不同分期的骨肉瘤的预后和治疗原则有很大差别，因此，准确而完整的分期是制定和实施有效治疗的重要基础。分期还可提示肿瘤的恶性程度、局部受累、区域和远处转移情况，这些与患者的肿瘤学预后密切相关。骨肉瘤通常使用 SSS 分期系统和 AJCC 分期系统，两种分期系统具有不同的特点。

2. Enneking 提出的 SSS 外科分期系统是目前临床上使用最为广泛的分期系统^[1-3]，此分期系统与肿瘤的预后有很好的相关性，不同分期肿瘤 5 年生存率有显著差异^[2]。此分期系统被美国骨骼肌肉系统肿瘤协会（Musculoskeletal Tumor Society, MSTS）及国际保肢协会（International Society of Limb Salvage, ISOLS）采纳，又称 MSTS 外科分期。此系统根据肿瘤的组织学级别、局部累及范围和有无远处转移对恶性骨肿瘤进行分期。骨肉瘤完全位于骨内的称为间室内（A）肿瘤，而穿透骨皮质的称为间室外（B）肿瘤；通过影像学分期，没有转移证据的患者被归于 M0，有转移者为 M1。SSS 分期的主要特点如下：①肿瘤位于间室内或间室外能体现骨肉瘤特有的生物学行为特征，对于治疗方案的选择和肿瘤切除范围的计划有指导意义^[3-7]；②转移灶通常位于肺、淋巴结或髓内的“跳跃”病灶，预示着预后不良。

3. 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师所熟悉，但在骨肿瘤中不常用。该系统按照肿瘤大小（T）、累及区域（N）和/或远处转移（M）进行分类。与 SSS 分期系统的主要不同点是 AJCC 分期包括原发肿瘤的大小，采

用最大径是否大于 8cm 来分界，而不是像 SSS 分期中表达骨骼肌肉系统中间室的概念，而肿瘤大小对于提示骨肉瘤预后的显著性并不明显^[8]。

4. 由于 SSS 外科分期系统考虑到局部解剖因素，涉及肿瘤的间室和自然屏障，更有利于外科治疗时对手术计划的设计和实施，而且不影响内科治疗，因此更推荐应用 SSS 分期，在本指南中，化疗和外科治疗主要章节也都以 SSS 外科分期进行分层叙述。但对于晚期发生远处转移的患者，需要更多地全身评价和治疗，因此 AJCC 分期系统更适合，为内科医师广泛应用。两种分期系统使用的部分参数是一致的，在需要时，补充其他参数，是可以相互转换的。

参考文献

-
- [1] WOLF RE, ENNEKING WF. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. Orthop Clin North Am, 1996, 27 (3) : 473-481.
 - [2] ENNEKING WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. Clin Orthop Relat Res, 1986, 204: 9-24.
 - [3] ENNEKING WF, SPANIER SS, GOODMAN MA, et al. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res, 1980, 153: 106-120.
 - [4] BACCI G, PICCI P, RUGGIERI P, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant

chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The Istituto Rizzoli Experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin. *Cancer*, 1990, 65: 2539-2553.

- [5] FERRARI S, PALMERINI E, STAALS EL, et al. The treatment of nonmetastatic high grade osteosarcoma of the extremity: review of the Italian Rizzoli experience. Impact on the future. *Cancer Treat Res*, 2009, 152: 275-287.
- [6] WUNDER JS, HEALAY JH, DAVIS AM, et al. A comparison of staging systems for localized extremity soft tissue sarcoma. *Cancer*, 2000, 88 (12) : 2721-2730.
- [7] 牛晓辉 . 骨肿瘤外科分期的肿瘤学意义 . *山东医药* , 2009, 49 (8) : 1-2.
- [8] CATES JM. Comparison of the AJCC, MSTS, and modified spanier systems for clinical and pathologic staging of osteosarcoma. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41 (3) : 405-413.

2 病理学检查

2.1 活检方式

骨肉瘤活检方式选择策略

活检	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
对可疑病灶的活检方式	• 穿刺活检 • 切开活检	• 切除活检	

【注释】

1. 骨肉瘤是常见的骨原发恶性肿瘤之一，其病理学定义为镜下可见直接产生骨样基质或成骨的肉瘤^[1-2]。

2. 外科治疗前一定要对可疑病灶进行组织学活检。一般来说，没有遵循适当的活检程序可能引致不良的治疗效果，活检位置选择对以后的保肢手术非常重要，穿刺点必须位于最终手术的切口线部位，以便最终手术时能够切除穿刺道，因此建议在拟行外科治疗的医院、由最终手术医师或其助手进行活检术。当可疑病灶的临床和影像学表现都提示为典型的骨肉瘤时，常用穿刺活检确诊^[3-6]。

3. 当病理医师经验丰富时，推荐进行带芯穿刺活检（core needle biopsy）。切开活检可获

得更多的标本，利于诊断。不推荐进行冰冻活检，骨肉瘤为成骨性肿瘤，不适宜制作冰冻切片，质软的肿瘤部分即使能制作冰冻切片，因为形态多样，诊断准确性差。如果病变位于腓骨近端、尺骨远端及桡骨近端^[7]，影像学表现为典型的骨肉瘤，手术可完整切除病灶且切除后不会造成重大功能障碍，如行穿刺活检会造成相对于原病灶更大的污染，当满足这些条件时可做切除活检。

4. 活检应尽量获得足够肿瘤组织，以便病理科进行常规的病理检查，还可对新鲜标本进行分子生物学分析^[8-10]。

5. 不推荐进行细针活检（fine-needle aspiration），是由于细针活检获得的是细胞，而带芯穿刺活检获得的是组织，前者不能进行组织学分析，对骨肉瘤诊断敏感度低^[11]，骨肉瘤的诊断依靠组织学分析而不是细胞学分析。

参考文献

-
- [1] PICCI P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma) . Orphanet J Rare Dis, 2007, 2: 6.
 - [2] FERGUSON WS, GOORIN AM. Current treatment of osteosarcoma. Cancer Invest, 2001, 19 (3) : 292-315.
 - [3] TAUPIN T, DECOUVELAERE AV, VAZ G, et al. Accuracy of core needle biopsy for the diagnosis of osteosarcoma: A retrospective analysis of 73 patients. Diagn Interv Imaging, 2016, 97 (3) : 327-331.

- [4] ADAMS SC, POTTER BK, PITCHER DJ, et al. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468: 2774.
- [5] WU JS, GOLDSMITH JD, HORWICH PJ, et al. Bone and soft-tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided core-needle biopsy ? Radiology, 2008, 248: 962.
- [6] HEARE TC, ENNEKING WF, HEARE MM. Staging techniques and biopsy of bone tumors, Orthop Clin North Am, 1989, 20: 273.
- [7] CANALE ST. Campbell's Operative Orthopaedics. 12th ed. Elsevier, American, 2013.
- [8] RAYMOND AK, SIMMS W, AYALA AG, et al. Osteosarcoma Specimen management following primary chemotherapy. Hematology/oncology clinics of North America, 1995, 9 (4) : 841-867.
- [9] HUDSON TM, SCHIEBLER M, SPRINGFIELD DS, et al. Radiologic imaging of osteosarcoma: role in planning surgical treatment. Skeletal Radiol, 1983, 10 (3) : 137-169.
- [10] DELLING G, KRUMME H, SALZER-KUNTSCHEK M, et al. Morphological changes in osteosarcoma after chemotherapy—COSS 80. Journal of cancer research and clinical oncology, 1983, 106 Suppl: 32-37.
- [11] DODD LG, SCULLY SP, COTHRAN RL, et al. Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of primary osteosarcoma. Diagn Cytopathol, 2002, 27 (6) : 350-353.

2.2 病理分析

病理学诊断和分子分型策略

标本类别	分析类别	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
活检标本	切片	HE 染色切片光镜观察		免疫组化 其他分子病理 • FISH • PCR • DNA 测序
术后标本	大体	边界分析	坏死率	
	切片	HE 染色切片光镜观察	坏死率	免疫组化 其他分子病理 • FISH • PCR • DNA 测序

病理学诊断和分子分型策略（续表）

标本类别	分析类别	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
复发标本	大体	边界分析		
	切片	HE 染色切片光镜观察		免疫组化 其他分子病理 •FISH •PCR •DNA 测序
转移标本	切片	HE 染色切片光镜观察		免疫组化 其他分子病理 •FISH •PCR •DNA 测序

【注释】

1. 经典型骨肉瘤是骨内高级别恶性肿瘤，肿瘤细胞直接产生瘤骨或肿瘤性骨样基质是其根本特点^[1-4]。对于 HE 条件下符合骨肉瘤组织学特征的活检标本，可直接进行诊断。不推荐电镜进行诊断，电镜

可以观察骨肉瘤超微结构变化特点，但并不特异，辅助诊断意义有限，且电镜设备昂贵，标本制备过程复杂，很难推广。

2. 经典型骨肉瘤组织学形态多样，HE 诊断要点包括：①浸润性生长方式，肿瘤替代髓腔组织，包围并浸润宿主骨小梁生长，破坏哈弗斯系统。②肿瘤细胞异型性及多形性常明显，可以呈上皮样、浆细胞样、纺锤型、小细胞型、梭形细胞型等，但有时由于骨样基质围绕，肿瘤细胞小而看似正常，这些细胞可部分混合存在。肿瘤细胞胞浆常嗜酸或透亮，坏死及病理学核分裂象易见。③肿瘤性成骨可多可少，形态多样，可呈编织状、花边状、细网状、斑片状、佩吉特（Paget）骨病样等，“脚手架”现象及同时合并存在肿瘤性软骨并不少见。经典型骨肉瘤分为多个组织学亚型，最常见的亚型依次为成骨型（76%~80%）、成软骨型（10%~13%）和成纤维型（10%）。经典型骨肉瘤是高级别恶性肿瘤，无需进行组织学分级。

3. 骨肉瘤的大体标本应该进行边界评估，从标本的 6 个面观察是否达到安全的边界，使用福尔马林浸泡后将大体标本切开，观察骨内边界和软组织边界是否安全^[5-6]。对于可疑边界较小的部位应进行病理取材在组织学上判断边界是否安全。

4. 经典型骨肉瘤具有广泛的免疫组化表达谱，但诊断意义有限，建议以套餐形式完成。检测项目包括 Osteocalcin, Osteonectin, Osteopontin, Vim, S100, Actin, SMA, CK, NSE, CD99, SATB2, MDM2, CDK4, Ki67 及 P53，但均缺乏特异性^[2]。部分骨肉瘤亦可表达 Keratin 和 EMA。

5. 经典型骨肉瘤中存在复杂的染色体数目和结构异常以及非整倍体核型。这种染色体高度不稳定性导致很难用一种或几种机制来解释骨肉瘤的发生及发展，虽然分子检测手段有很多，包括荧光

原位杂交 (FISH), 实时定量荧光 PCR, DNA 倍体分析, 流式细胞学, 基因测序, 比较基因组杂交微阵列分析等, 但没有一项有效手段可以重复检测经典型骨肉瘤特异的分子异常, 不推荐应用于临床诊断^[7]。

6. 化疗坏死率是预测患者预后的重要指标。将骨肿瘤标本沿长轴锯开, 取最大径薄片, 薄片应包括肿瘤主体和周围组织, 以及邻近的皮质、骨膜、骨髓、关节软骨及软组织交界区域等, 对标本照相, 并复习手术前影像学资料, 核对肿瘤位置大小, 对薄片进行脱钙处理, 对薄片进行“网格”样地图分割, 每厘米取材一块并逐一编号, 取材部分应包括累及软组织的部分, 肿瘤与正常组织交界处等, 进行逐块评估, 最后汇总数据^[8-10]。根据 Huvos 评级系统, 进行评估, 发出报告^[11]。Huvos 评级系统见附录 11.7。

参考文献

-
- [1] FLETCHER CDM, BRIDGE JA, HOGENDOORN P, et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, Lyon (France) : IARC, 2013.
 - [2] BOGDAN CZERNIAK. Dorfman and Czerniak's Bone Tumors. second edition, American, 2014.
 - [3] JUDITH BOVÉE. Bone Tumor Pathology, An Issue of Surgical Pathology Clinics. Volume 10-3, 1st Edition, American, 2017.
 - [4] CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Tumors of Bone (Updated Oct 2017) .

- [5] KAWAGUCHI N, MATUMOTO S, MANABE J. New method of evaluating the surgical margin and safety margin for musculoskeletal sarcoma, analysed on the basis of 457 surgical cases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1995, 121 (9-10) : 555-563.
- [6] KAWAGUCHI N, AHMED AR, MATSUMOTO S. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*, 2004 Feb, (419) : 165-172.
- [7] FLORIAN PULS, ANGELA J, NIBLETT D, et al. Molecular pathology of bone tumours: diagnostic implications. *Histopathology*, 2014, 64, 461-476.
- [8] BACCI G, LONGHI A, VERSARI M. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer*, 2006 Mar 1, 106 (5) : 1154-1161.
- [9] COFFIN CM, LOWICHIK A, ZHOU H. Treatment effects in pediatric soft tissue and bone tumors: practical considerations for the pathologist. *Am J Clin Pathol*, 2005 Jan, 123 (1) : 75-90.
- [10] PICCI P, BACCI G, CAMMANACCI M. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer*, 1985 Oct 1, 56 (7) : 1515-1521.
- [11] HUVOS AG, ROSEN G, MARCOVE RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med*, 1977, 101: 14-18.

3 术前化疗

目前骨肉瘤治疗通常采用术前化疗 - 外科手术 - 术后化疗的综合治疗模式。采用术前化疗的治疗亦被称为新辅助化疗。术前化疗前需要详细评估患者的一般情况，评估其对治疗的耐受性，综合制定治疗方案。

不同分期骨肉瘤的术前化疗策略

分期		I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
II A		化疗 2~3 个月，限期手术 (1A 类证据)	不行术前化疗 *	
II B	可保肢	化疗 2~3 个月，限期手术 (1A 类证据)	化疗联合重组人血管内皮抑制素 (2A 类证据)	
	不可保肢	化疗 2~3 个月，限期手术 (1A 类证据)	化疗联合重组人血管内皮抑制素 (2A 类证据) 不行术前化疗 *	
III	可切除	化疗 2~3 个月，限期手术 (1A 类证据)	化疗联合重组人血管内皮抑制素 *	
	不可切除	姑息性化疗 (1A 类证据)	化疗联合重组人血管内皮抑制素 *	

* 因缺乏研究证据，仅为临床医师经验，故未注明证据级别

【注释】

1. 术前化疗于 20 世纪 70 年代开始应用于骨肉瘤的综合治疗，并有效提高了保肢率，从而开始了骨肉瘤的新辅助化疗时代^[1-2]。

2. 目前观点认为，新辅助化疗并不能在辅助化疗的基础上提高生存率^[3]，但至少有以下优点：促使肿瘤边界清晰化，缩小肿瘤所需的外科边界，使得外科手术更易于进行^[1, 4]；降低局部复发率，使得保肢手术可以更安全地进行；可能迅速改善症状，结合肿瘤坏死率评估疗效和判断预后^[5-6]。骨肉瘤新辅助化疗的多数研究尽管纳入了Ⅱ期患者，但并没有将ⅡA期和ⅡB期区分开来。我国临床实践中对ⅡB期可保肢患者选择术前化疗基本达成共识，但对ⅡA期和没有保肢条件的ⅡB期患者，部分有经验的医师会推荐不行术前化疗，直接手术。原因在于，对于ⅡA期患者，如果术前化疗进展，转变为ⅡB期，反而增加手术难度，潜在增加局部复发率，而对于没有保肢条件的ⅡB期，如果术前化疗进展，肿瘤可能进一步增大，甚至出现破溃，给截肢造成困难。但也有部分有经验的医师会选择先进行化疗 2~3 个月再手术。目前尚无研究证实哪种方案对患者的预后更有益，存在争议。

3. 骨肉瘤新辅助化疗推荐药物为大剂量甲氨蝶呤、多柔比星、顺铂、异环磷酰胺^[5-8]（证据级别：1A/Ⅰ级专家推荐），给药方式可考虑序贯用药或联合用药。

4. 每个患者要选用两种以上药物，并保证足够的剂量强度。动脉或静脉给药（MTX、IFO 不适合动脉给药），可参考的剂量范围为：甲氨蝶呤 8~12g/m²（MTX 化疗需行血药浓度监测），多柔比星

75~90mg/m²，顺铂 120~140mg/m²，异环磷酰胺 12~15g/m²，以上为单药应用推荐剂量，若联合用药则需酌情减量，用药时间达 2~3 个月^[9]。

5. 骨肉瘤新辅助化疗的推荐方案如下：

- MAP 方案（大剂量甲氨蝶呤，多柔比星，顺铂）
- AP 方案（多柔比星，顺铂）
- 多柔比星，顺铂，异环磷酰胺和大剂量甲氨蝶呤
- 异环磷酰胺，顺铂和多柔比星

一项 meta 分析统计了 50 项单药治疗骨肉瘤的 II 期临床研究，结果显示单药有效率大于 20% 的四种药物分别是多柔比星、顺铂、异环磷酰胺和大剂量甲氨蝶呤，因此这些药物被列入骨肉瘤的一线化疗药物。在其中选择三药联合方案（8 种不同联合方式）较两药联合方案（4 种不同联合方式）在无事件生存率（event-free survival, EFS）及总生存率（overall survival, OS）上更有优势，5 年 EFS 率分别为 58% 及 48%，5 年 OS 率分别为 70% 及 62%；而四药联合（6 种不同联合方式）与三药联合方案在 EFS 及 OS 上并没有明显差异^[6]。INT-0133 研究也间接比较了 MAP 方案（顺铂、多柔比星和甲氨蝶呤）和 MAPI 方案（顺铂、多柔比星、甲氨蝶呤和异环磷酰胺）治疗非转移性可切除骨肉瘤患者的疗效，显示两组的 6 年 EFS（63% vs. 64%）和 OS（73% vs. 75%）没有统计学差异^[10]。鉴于 MAP 方案（大剂量甲氨蝶呤，多柔比星，顺铂）和 AP 方案（多柔比星，顺铂）具有高级别循证医学证据且共识度高^[11-14]，因此 MAP 方案为 1A/ I 级专家推荐，对于不能进行 MTX 血药浓度监测的单位可将 AP 方案作为首选。

高龄患者出现 MTX 代谢延迟的概率（11%）明显高于年轻患者（3%），由此而导致的副作用发生率和严重程度均显著升高，且国际上多项包含 MTX 化疗方案的临床研究均将入组标准均设定为年龄 <40 岁^[15-16]，因此 50~60 岁患者不常规使用大剂量 MTX（high-dose MTX，HD-MTX），60 岁及以上患者不建议使用 HD-MTX。异环磷酰胺，顺铂和多柔比星三药联合方案可以作为 40 岁以上患者的选择。

6. 年龄是否影响新辅助化疗效果目前尚存在争议，荟萃分析发现儿童肿瘤化疗坏死率高于成人。有文献表明 40 岁以上骨肉瘤化疗风险大、受益率低，但也有观点认为 41~60 岁的骨肉瘤患者应用新辅助化疗仍可获益^[6, 16, 17]。

7. 自 20 世纪 70 年代术前化疗 + 手术 + 术后化疗应用于骨肉瘤治疗后，5 年生存率获得了显著提高，由原来的 10%~20% 提高到 60%~80%，但近 30 年来进入了平台期，尚未发现证据级别较高的、能显著提高生存率的药物。在有限的证据内，某些药物的使用可提高生存率^[18-21]，例如米伐木肽（MTP-PE），恩度。由于米伐木肽未在中国上市，因而在本指南中未做推荐。重组人血管内皮抑制素（recombinant human endostatin）在体外能够显著抑制内皮细胞增殖、迁移和管状结构形成，在体内能够抑制肿瘤的生长。动物实验的体内和体外的实验结果，重组人血管内皮抑制素单药对骨肉瘤具有抑瘤作用，与多柔比星联合用药具有协同作用，联合治疗的协同作用支持重组人血管内皮抑制素促使“肿瘤血管正常化”理论。有研究结果显示，围术期给予重组人血管内皮抑制素治疗骨肉瘤能够增加 5 年总生存率，安全性好^[20-21]，有一定参考价值。另外，与普通多柔比星相比，脂质体多柔比星的安全性已获得广泛认可，在骨肉瘤治疗中，已有文献报道脂质体多柔比星与普通多柔比

星疗效相当，但仅为回顾性研究，有待前瞻性研究进一步证实^[22]。

8. 骨肉瘤术前化疗疗效评估（具体见术后化疗部分）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）、肢体肿胀及表浅静脉怒张（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、CT、MRI、ECT变化。需要根据以上结果，进行综合评估，判断新辅助化疗效果。④肿瘤坏死率的评估（具体见术后化疗部分）。

参考文献

-
- [1] BACCI G, LONGHI A, FAGIOLI F, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute, Italy. Eur J Cancer, 2005, 41 (18) : 2836-2845.
 - [2] BACCI G, BALLADELLI A, PALMERINI E, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in preadolescent patients: the Rizzoli Institute experience. J Pediatr Hematol Oncol, 2008, 30 (12) : 908-912.
 - [3] WADA T, ISU K, TAKEDA N, et al. A preliminary report of neoadjuvant chemotherapy NSH-7 study in osteosarcoma: preoperative salvage chemotherapy based on clinical tumor response and the use of granulocyte colony-stimulating factor. Oncology, 1996, 53 (3) : 221-227.

- [4] GOORIN A. M. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (8) : 1574-1580.
- [5] BACCI G, PICCI P, FERRARI S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for the treatment of osteosarcoma of the extremities: excellent response of the primary tumor to preoperative treatment with methotrexate, cisplatin, adriamycin, and ifosfamide. Preliminary results. *Chir Organi Mov*, 1995, 80 (1) : 1-10.
- [6] COLLINS M, WILHELM M, CONYERS R, et al. Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (18) : 2303-2312.
- [7] 郭卫, 杨荣利, 汤小东, 等. 成骨肉瘤新辅助化学药物治疗的疗效分析. *中华医学杂志*, 2004, 14: 46-50.
- [8] 牛晓辉, 蔡樵伯, 张清, 等. II B 期肢体骨肉瘤 189 例综合治疗临床分析. *中华外科杂志*, 2005, 24: 1576-1579.
- [9] 牛晓辉. 经典型骨肉瘤临床诊疗专家共识. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17 (10) : 934-945.
- [10] MEYERS P. A., SCHWARTZ C L, KRAILO M D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (4) : 633-638.
- [11] BRAMWELL V. H. C. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteo-

sarcoma Intergroup. J Clin Oncol, 1992, 10 (10) : 1579-1591.

- [12] SOUAMI R L, CRAFT A W, EIJKEN J W V D, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. Lancet, 1997, 350 (9082) : 911-917.
- [13] BACCI G, FERRARI S, BERTONI F, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. J Clin Oncol, 2000, 18 (24) : 4016-4027.
- [14] MARINA N. M. , SIGBJØRN SMELAND, STEFAN S BIELACK, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1) : an open-label, international, randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2016, 17 (10) : 1396-1408.
- [15] STEFAN S. BIELACK, SIGBJØRN SMELAND, JEREMY S. WHELAN, et al. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon Alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol, 2015, 33 (20) : 2279-2287.
- [16] OKADA K. , HASEGAWA T, NISHIDA J, et al. Osteosarcomas after the age of 50: a clinicopathologic study of 64 cases—an experience in northern Japan. Ann Surg Oncol, 2004, 11 (11) : 998-1004.

- [17] BACCI G, FERRARI S, MERCURI M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in patients aged 41-60 years: outcome in 34 cases treated with adriamycin, cisplatin and ifosfamide between 1984 and 1999. *Acta Orthop*, 2007, 78 (3) : 377-384.
- [18] MEYERS P. A. , SCHWARTZ C L, KRAILO M D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (4) : 633-638.
- [19] CHOU A. J. , KLEINERMAN E S, KRAILO M D, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children’s Oncology Group. *Cancer*, 2009, 115 (22) : 5339-5348.
- [20] XU M. , XU C X, BI W Z, et al. Effects of endostar combined multidrug chemotherapy in osteosarcoma. *Bone*, 2013, 57 (1) : 111-115.
- [21] XU H, HUANG Z, LI Y, et al. Perioperative rh-endostatin with chemotherapy improves the survival of conventional osteosarcoma patients: a prospective non-randomized controlled study. *Cancer Biology & Medicine*, 2019, 16 (1) : 166-172.
- [22] 李远, 黄真, 单华超, 等. 骨肉瘤脂质体多柔比星与多柔比星新辅助化疗单中心非随机对照研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 15: 72-76.

4 外科治疗

4.1 外科治疗原则

骨肉瘤外科治疗边界的推荐策略

是否行术前化疗	术前化疗是否有效	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
是	有效	广泛切除边界（2A 类证据）	边缘切除边界（1B 类证据）	
	无效	根治 / 广泛切除边界（2A 类证据）		
否		广泛 / 根治切除边界（2A 类证据）		

【注释】

1. 经典型骨肉瘤的治疗是以外科治疗为主的综合治疗。外科治疗边界是手术成功的最关键因素。

2. 成功的保肢手术是建立在安全的外科边界和良好的化疗反应上。随着新辅助化疗的应用，保肢手术能获得更好的功能。研究表明，良好化疗反应后的保肢与截肢术后的生存率和局部复发率没有显著差异^[1-2]。如果化疗效果不佳，或未行化疗的患者，根治或广泛外科边界的截肢仍然是肿瘤局部控制的最好方法。因外科边界不够导致的局部复发将是灾难性的后果。不可切除的肿瘤见指南的放射治疗部分。此处的化疗是否有效依靠临床和影像综合评估。

3. 骨肉瘤的外科手术需要有周密的术前设计，术中按计划严格实施，术后准确评估外科边界，这一系列术前设计 - 术中实施 - 术后评估系统是保证手术成功的关键^[3]。

4.2 肢体ⅡA期骨肉瘤的外科治疗

肢体ⅡA期骨肉瘤的外科治疗策略

分期	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
II A 期	保肢手术 ^[1-2] （2A 类证据）	截肢手术（1B 类证据）	

【注释】

1. 肢体骨肉瘤的外科治疗方式通常分为截肢和保肢。
2. 新辅助化疗的作用主要作用是提高保肢率，对于ⅡA期骨肉瘤，由于肿瘤位于间室内，因此保肢手术作为Ⅰ级推荐，截肢手术作为早期的外科治疗方式，仍可以有效安全去除肿瘤，而作为Ⅱ级推荐。
3. 如果ⅡA期骨肉瘤接受了术前化疗，但在术前化疗中出现进展，转变为ⅡB期，治疗策略应参考ⅡB期骨肉瘤的外科治疗策略。

4.3 肢体ⅡB期骨肉瘤的外科治疗

肢体ⅡB期骨肉瘤^a的外科治疗策略

化疗分层 ^b	参数分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
有效	血管、神经未侵犯	保肢手术 ^[1-2] （2A类证据）	截肢手术（1B类证据）	
	血管、神经受侵犯	截肢手术 ^[4] （2A类证据）	保肢手术 ^{cde} （1B类证据）	
无效		截肢手术 ^[4-5] （2A类证据）	保肢手术（1B类证据）	

b. 对于ⅡB期肢体骨肉瘤，建议术前新辅助化疗有效作为保肢手术的前提。

c. 血管如果穿行进入肿瘤，只能行血管置换；如紧邻肿瘤，可采取血管外膜剥离术。

d. 神经切除后肢体感觉和运动功能受影响。

e. 病理骨折术前化疗有效，未累及神经、血管，具有安全边界可以保肢治疗。

【注释】

1. 对于化疗反应好而有截肢要求的患者，截肢手术可以作为II级推荐。
2. 截肢包括经骨截肢和关节离断术。其优点在于能最大限度地切除原发病灶，手术操作简单，

无需特别技术及设备，而且费用低廉，术后并发症少，术后即可尽快施行化疗以及其他辅助治疗，控制和杀灭原发病灶以外的转移。截肢的适应证包括：预计手术难以达到安全的外科边界，患者要求截肢、化疗无效的肿瘤、重要血管及神经束受累、缺乏保肢后骨或软组织重建条件、预计义肢功能优于保肢^[5]。旋转成型术可认为是一种改良的截肢，在早期运用中发挥了较好的效果，但是因为较低的社会认可度而难以被大多数患者接受。

3. 目前，大约 90% 的患者可接受保肢治疗，保肢适应证：预计手术可以达到安全的外科边界，化疗有效的肿瘤、重要血管及神经束未受累、软组织覆盖完好、预计保留肢体功能优于义肢。远处转移不是保肢的禁忌证，因此对于Ⅲ期肿瘤，也可以进行保肢治疗，甚至可以行姑息性保肢治疗。但是需要引起重视的是，化疗反应好仍然是保肢治疗的前提；如果化疗反应不好，进行保肢治疗的复发风险会增高^[6]。

4.4 肢体Ⅲ期骨肉瘤的外科治疗

肢体Ⅲ期骨肉瘤的外科治疗策略

化疗 分层	参数分层 ^f	I 级推荐	II 级 推荐	III 级推荐
有效		局部手术 + 转移瘤切除 ^[7, 8] ^g (2A 类证据)		放疗 ^[9] (2B 类证据)
无效 ^h	局 部 有 效、 转移灶进展	局部手术 ^[10] (2A 类证据)		转移灶切除 / 放疗 ^[11] 或 二线药物治疗 (2B 类证据)
	局 部 及 转 移 灶均进展			局部姑息手术 + 转移灶切除 / 放疗 / 化 疗 (二线药物治疗) ^[8] (2B 类证据)

f. 骨肉瘤淋巴结转移罕见。

g. 肺外转移灶主要包括骨、软组织、内脏，需个体化评估，多学科协作。

h. Ⅲ期骨肉瘤为晚期患者，化疗无效情况下，患者预计生存期短，为保证生活质量，以姑息手术为主。

【注释】

1. 肢体Ⅲ期骨肉瘤患者在局部病灶和转移瘤化疗均有效的前提下，推荐进行局部肢手术和转移瘤切除。术前化疗反应不好，预示患者疗效不好，不建议行局部根治术，推荐放疗（参见放射治疗章节）。

2. 保肢手术包括肿瘤切除和功能重建两个步骤，对应骨肿瘤学所涵盖的肿瘤学和骨科学。在对骨肉瘤的治疗上，首先要满足肿瘤学的要求，完整、彻底切除肿瘤（细胞学意义上的去除肿瘤），其次才是骨科学重建因切除肿瘤所造成的骨骼及肌肉系统功能缺损（骨及软组织重建）^[3]。重建方法包括生物重建和非生物重建（如金属假体），生物重建如获成功，则持久有效，缺点是具有较高的早期并发症；非生物重建则具有较高比例的晚期并发症，如假体松动；儿童重建后的短肢和不等长尚未能完全解决，可以根据患儿的参数进行评估和计算^[12]。

3. 病理骨折不是保肢的绝对禁忌证，肢体骨肉瘤发生病理骨折，由于间室破坏及血肿污染，建议行术前化疗后再行评估保肢治疗。部分研究显示病理骨折截肢率更高，复发率增加且病理骨折患者的生存率较低，但是在术前化疗有效前提下，多个研究表明病理骨折保肢治疗复发率并不增加^[13-14]。

4.5 骨盆骨肉瘤的外科治疗

骨盆骨肉瘤的外科治疗策略

分期	化疗 分层	参数分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
无 远 处 转 移	有效	主要血管、主要神经及髋关节共3项，有0~1项侵犯	保肢手术 ^[15-16] (2A类证据)		截肢手术 ^[1] (3类证据)
		主要血管、主要神经及髋关节共3项，有2~3项侵犯 ^j	截肢手术 (2A类证据)	保肢手术 / 局部放疗 (1B类证据)	
	无效				局部姑息手术 / 局部放疗 / 临床试验 ^[16-17] (2B类证据) ^k

骨盆骨肉瘤的外科治疗策略（续表）

分期	化疗 分层	参数分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
有 远 处 转 移	有效		局部手术 + 转移 瘤切除 ^[18] (2A 类证据)		放疗 ^[16-17] (3 类证据)
	无效	局部有效 + 转移 瘤进展 ^k		局部手术 ^[19] (1B 类证据)	局部放疗 ^[16-17] + 转移灶切除 / 放疗或二线药物治疗 / 临床 试验 (2B 类证据)
		局部及转移瘤均 进展			局部姑息手术 / 局部放疗 + 转移灶切除 / 放疗或二线 药物治疗 / 临床试验 (3 类证据)

j. 股神经、坐骨神经和髋关节中如其中二者被肿瘤侵犯而无法保留，则下肢功能丧失，建议行截肢手术。

k. 骨盆肿瘤建议在化疗有效且能达到安全外科边界前提下进行手术，如化疗无效，不建议手术或仅姑息手术，局部放疗，或参加临床试验。

【注释】

1. 骨盆骨肉瘤为少见病变，临床有效证据少。由于其复杂的解剖结构，毗邻重要脏器，血管及神经等结构使得难以获得和肢体骨肉瘤一样的外科边界^[15]。骨盆骨肉瘤手术可能出现盆腔脏器、神经及血管损伤，皮瓣坏死等较高的并发症以及高复发率，预后差。

2. 化疗作为重要的辅助手段来获得全身和局部控制，如化疗无效且不能达到广泛的外科边界，不建议手术治疗，众多研究表明骨盆骨肉瘤的局部复发率和转移率均高于肢体，预后较差^[20]。

3. 有研究表明，肿瘤大小、边界、早期发生转移、是否累及骶骨是影响骨盆骨肉瘤预后的因素。手术治疗中外科边界是关键因素，对于外科治疗失败和难以达到足够外科边界的骨盆骨肉瘤，局部放疗和全身化疗则非常必要，可改善患者生存率^[16-17]。

4. 骨盆保肢除了化疗有效以外，主要血管、主要神经及髋关节这3项中有2项保留才能保证术后肢体功能，因此，如果有2项或者3项不能保留，应建议截肢。

4.6 骶骨和脊柱骨肉瘤的外科治疗

骶骨和脊柱骨肉瘤的外科治疗策略

分期	化疗 分层 ¹	参数分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
无远处转移	有效		局部手术 ^[21, 22-23] (2A 类证据) ^m	放疗 (1B 类证据)	
	无效			放疗 (1B 类证据)	姑息手术 + 放疗 ^[24-25] / 临床试验 (3 类证据)
有远处转移	有效		局部手术 + 转移瘤切除 ^[26] (2A 类证据)		局部放疗 ^[27-28] (3 类证据)
	无效	局部有效 + 转移灶进展	局部手术 (2A 类证据)		局部放疗 + 转移灶切除 / 放疗或二线药物治疗 / 临床试验 ^[29] (3 类证据)
		局部及转移瘤均进展			局部姑息手术 / 局部放疗 + 转移灶切除 / 放疗或二线药物治疗 / 临床试验 ^[21, 28] (3 类证据)

1. 40 岁以上的患者化疗获益有限^[30]。
- m. 局部手术安全有效的外科边界仍是成功的关键。

【注释】

1. 骶骨骨肉瘤为少见病变，临床有效证据少。骶骨骨肉瘤由于解剖结构深在，涉及重要盆腔脏器和骶神经，以及血运丰富，外科治疗并发症和风险较高。对于化疗有效的骶骨骨肉瘤，有研究表明安全的外科边界切除有利于减少局部复发和提高无疾病生存^[10, 24]。肿瘤大小、对化疗的反应、远处转移直接影响预后，由于骶神经受损，患者的生活质量下降，但是仍不推荐牺牲边界而保留功能。因此对于化疗无效的骶骨骨肉瘤，放疗作为局部控制的重要手段。

2. 脊柱骨肉瘤为少见病变，临床有效证据少，安全有效的外科边界仍是成功的关键，但基于解剖结构的局限性，外科治疗具有其局限性，辅助放疗在脊柱骨肉瘤中具有重要意义。

其外科治疗选择需要根据术前化疗反应、病灶部位、是否存在脊髓及神经根压迫等因素来考虑。同样，化疗有效对于脊柱肿瘤外科治疗意义重大，随着外科技术的提高，报道显示全椎体整块切除术对局部复发控制明显优于分块切除^[22-23]，总体而言，脊柱肿瘤由于本身解剖结构的限制，其局部复发率高及远处转移，尤其是如果化疗无效，其生存率很低^[31]。

对于不可切除或难以整块切除的病例，辅助放疗和化疗仍然是重要的治疗手段^[21, 28]。

3. 骨盆、骶骨、脊柱及其他部位的骨肉瘤发病率低，其治疗结果差于肢体骨肉瘤。

参考文献

- [1] BACCI G, FERRARI S, LARI S, et al. Osteosarcoma of the limb. Amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. J Bone Joint Surg Br, 2002, 84: 88-92.
- [2] MAVROGENIS AF, ABATI CN, ROMAGNOLI C, et al. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470: 1735-748.
- [3] 牛晓辉, 恶性骨肿瘤外科治疗的术前计划及术后评估. 中华外科杂志, 2007: 699-701.
- [4] REDDY KI, WAFA H, GASTON CL, et al. Does amputation offer any survival benefit over limb salvage in osteosarcoma patients with poor chemonecrosis and close margins? Bone Joint J, 2015, 97: 115-120.
- [5] BIELACK S, JURGENS H, JUNDT G, et al. Osteosarcoma: the COSS experience. Cancer Treat Res, 2009, 152: 289-308.
- [6] FERRARI S, PALMERINI E, STAALS EL, et al. The treatment of nonmetastatic high grade osteosarcoma of the extremity: review of the Italian Rizzoli experience. Impact on the future. Cancer Treat Res, 2009, 152: 275-287.

- [7] KAGER L, ZOUBEK A, POTSCGER U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. J Clin Oncol, 2003, 21: 2011-2018.
- [8] BRICCOLI A, ROCCA M, SALONE M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. Surg Oncol, 2010, 19: 193-199.
- [9] DELANEY TF, PARK L, GOLDBERG SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61: 492-498.
- [10] BERTRAND TE, CRUZ A, BINITIE O, et al. Do surgical margins affect local recurrence and survival in extremity, nonmetastatic, high-grade osteosarcoma? Clin Orthop Relat Res, 2016, 474: 677-683.
- [11] KEMPF-BIELACK B, BIELACK SS, JURGENS H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) . J Clin Oncol, 2005, 23: 559-568.
- [12] LI Y, LIAO F, XU HR, et al. Is there a reliable method to predict the limb length discrepancy after chemotherapy and limb salvage surgery in Children with osteosarcoma ? Chin Med J (Engl) , 2016, 129 (16) : 1912-1916.
- [13] BACCI G, FERRARI S, LONGHI A, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with patho-

logic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Acta Orthop Scand*, 2003, 74: 449-454.

- [14] DENG ZP, DING Y, PURI A, et al. The surgical treatment and outcome of nonmetastatic extremity osteosarcoma with pathological fractures. *Chin Med J (Engl)* , 2015, 128: 2605-2608.
- [15] GUO W, SUN X, JI T, et al. Outcome of surgical treatment of pelvic osteosarcoma. *J Surg Oncol*, 2012, 106: 406-410.
- [16] OZAKI T, FLEGE S, KEVRIC M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 334-341.
- [17] M PARRY MC, LAITINEN M, ALBERGO J, et al. Osteosarcoma of the pelvis. *Bone Joint J*, 2016, 98: 555-563.
- [18] LEARY SE, WOZNIAL AW, BILLUPS CA, et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer*, 2013, 119: 2645-2653.
- [19] SALUNKE AA, SHAH J, WARIKOO V, et al. Surgical management of pelvic bone sarcoma with internal hemipelvectomy: Oncologic and Functional outcomes. *J Clin Orthop Trauma*, 2017, 8: 249-253.
- [20] FUCHS B, HOEKZEMA N, LARSON DR, et al. Osteosarcoma of the pelvis: outcome analysis of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*, 2009, 467: 510-518.
- [21] SHANKAR GM, CLARKE MJ, AILON T, et al. The role of revision surgery and adjuvant therapy

- following subtotal resection of osteosarcoma of the spine: a systematic review with meta-analysis. *J Neurosurg Spine*, 2017, 27: 97-104.
- [22] FENG D, YANG X, LIU T, et al. Osteosarcoma of the spine: surgical treatment and outcomes. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 89.
- [23] DEKUTOSKI MB, CLARKE MJ, ROSE P, et al. Osteosarcoma of the spine: prognostic variables for local recurrence and overall survival, a multicenter ambispective study. *J Neurosurg Spine*, 2016, 25: 59-68.
- [24] WANG Y, GUO W, SHEN D, et al. Surgical treatment of primary osteosarcoma of the sacrum: A case series of 26 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2017, 42: 1207-1213.
- [25] MAHAJAN A, WOO SY, KORNGUTH DG, et al. Multimodality treatment of osteosarcoma: radiation in a high-risk cohort. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50: 976-982.
- [26] MILNE T, SOLOMON MJ, LEE P, et al. Sacral resection with pelvic exenteration for advanced primary and recurrent pelvic cancer: a single-institution experience of 100 sacrectomies. *Dis Colon Rectum*, 2014, 57: 1153-1161.
- [27] OZAKI T, FLEGE S, LILJENQVIST U, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer*, 2002, 94: 1069-1077.
- [28] HERSHEY A, BOS GD, STEVENS K, et al. Successful treatment of spinal osteosarcoma with radiation and chemotherapy. *Orthopedics*, 1996, 19: 617-618.

- [29] BIELACK SS, KEMPF-BIELACK B, BRANSCHIED D, et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. J Clin Oncol, 2009, 27: 557-565.
- [30] JOO MW, SHIN SH, KANG YK, et al. Osteosarcoma in Asian populations over the age of 40 years: A multicenter study. Ann Surg Oncol, 2015, 22: 3557-3564.
- [31] SCHOENFELD AJ, HORNICEK FJ, PEDLOW FX, et al. Osteosarcoma of the spine: experience in 26 patients treated at the Massachusetts General Hospital. Spine, 2010, 10: 708-714.

5 术后化疗

5.1 辅助化疗前评估及检查

骨肉瘤辅助化疗前的评估策略

项目	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
术前化疗疗效评估	• 临床（症状和体征） • 影像（X 线、局部平扫 + 增强 CT、局部平扫 + 增强 MRI、胸部 CT、全身骨扫描）	• 肿瘤坏死率检测^[1]	• PET-CT（FDG）
自身状况评估	• 病史采集（包括：年龄，恶性肿瘤化疗史，放疗史，内科基础病）^[1] • 体格检查 • 血液学检查（血常规、肝肾功能、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、凝血功能） • 重要脏器功能评价（心脏、肝、肾、肺等） • 评估术前化疗毒性（骨髓抑制、消化道症状、神经毒性、静脉炎等）		• 育龄期患者，必要时可考虑进行生育咨询

【注释】

1. 术前化疗的疗效影响着术后化疗方案的选择，因此本指南中术前化疗的评估在本章节中进行描述。

2. 年龄是影响化疗效果的因素之一，有文献表明，40岁以上骨肉瘤患者行化疗危险大。随着年龄增加，化疗后肿瘤坏死率逐渐降低，影响预后^[1]，但也有文献支持新辅助化疗仍可获益^[2, 3]。

3. 需要详细评估患者的体力状态，评估术前新辅助化疗毒性和效果，综合制定治疗方案。

4. 骨肉瘤术前化疗疗效评估包括以下几点^[3, 4, 5]：①症状与体征；②实验室检查；③影像学；④肿瘤坏死率的评估。在手术前，可对前三者进行评估，有时候会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。

5. 由于肿瘤坏死率切片困难，工作量巨大，费用高，目前在国内难以在大多数医院推广，故作为可选策略。如条件允许，可作为基本检测项目。骨肉瘤化疗疗效的评价最重要的是组织病理学对肿瘤坏死率的评估。研究人员以术后标本中肿瘤细胞的构成和坏死情况为基础，制定了多种病理评分标准，但是存在主观性过强和受取材部位的影响。因此要求多点、足量取材。关于肿瘤坏死率评估的具体技术方法和标准，文献报道各个中心不尽相同，其中 Huvos 评级系统是至今应用最为广泛的方法^[6]。肿瘤坏死率是预测患者预后的重要指标，5年无病生存率（disease free survival, DFS）和 OS 与肿瘤坏死率显著相关。化疗反应好者（肿瘤坏死率 $\geq 90\%$ ）和化疗反应差者（肿瘤坏死率 $<90\%$ ）的5年 DFS 和 OS 分别为 67.9% 与 51.3%（ $P<0.0001$ ）和 78.4% 与 63.7%（ $P<0.0001$ ）^[7]。

参考文献

- [1] MARNIE C, MIRIAM W, RACHEL C, et al. Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2013, 31 (18) : 2303-2312.
- [2] BACCI G, FERRARI S, MERCURI M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in patients aged 41-60 years: outcome in 34 cases treated with adriamycin, cisplatinum and ifosfamide between 1984 and 1999. *Acta Orthop*, 2007, 78 (3) : 377-384.
- [3] BACCI G, LARI S. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma. *La Chirurgia degli organi di movimento*, 2001, 86 (4) : 253-268.
- [4] UCHIDA A, MYOUI A, ARAKI N, et al. Neoadjuvant chemotherapy for pediatric osteosarcoma patients. *Cancer*, 1997, 79 (2) : 411-415.
- [5] BACCI G, LONGHI A, FORNI C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for radioinduced osteosarcoma of the extremity: The Rizzoli experience in 20 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67 (2) : 505-511.
- [6] ROSEN G, MARCOVE RC, HUVOS AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 1983, 106 Suppl: 55-67.

- [7] BACCI G, MERCURI M, LONGHI A, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. Eur J Cancer, 2005, 41 (14) : 2079-2085.

5.2 术后化疗

5.2.1 骨肉瘤术后治疗策略

骨肉瘤术后化疗选择策略

分层 1	分层 2	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
已行术前化疗	术前化疗疗效好 (TNR* ≥ 90%)	维持原化疗方案 (1A 类证据)		
	术前化疗疗效不好 (TNR<90%)	调整/维持原化疗方案** (1A 类证据)		临床试验 (2B 类证据)
未行术前化疗		一线化疗 (1A 类证据)		

注：*TNR：肿瘤坏死率

**调整化疗方案：指在一线化疗药物（多柔比星/甲氨蝶呤/顺铂/异环磷酰胺）中更换化疗药物种类或调整剂量。

【注释】

1. 尽管 20 世纪 60 年代前就有学者对骨肉瘤进行试验性化疗，但直到 20 世纪 60 年代，有学者将一些细胞毒性药物联合用于骨肉瘤的术后治疗，骨肉瘤的术后化疗才真正拉开了序幕^[1]。许多学

者进行了前瞻性的随机对照临床研究证实辅助化疗的确切疗效：辅助化疗组和单纯手术组的2年生存率分别为63%和12% ($P<0.01$)^[2]。此后，众多数据均显示了术后辅助化疗能够显著提高患者生存率^[3-7]，其主要原因在于化疗能够杀灭肺微小转移灶或者延迟肺转移灶出现时间。目前文献报道无转移骨肉瘤患者的5年生存率通常在50%~80%^[4-7]。

2. 骨肉瘤辅助化疗推荐药物亦为大剂量甲氨蝶呤、多柔比星、顺铂、异环磷酰胺^[8-10]，给药方式可考虑序贯用药或联合用药。建议骨肉瘤患者术后化疗维持总的药物剂量强度，用药时间6~10个月。需要说明的是，国际上关于骨肉瘤的化疗方案众多，包括多个版本的T方案、不同历史时期的COSS方案和Rizzoli方案等。尽管不同的治疗中心采用的具体方案各异，但由于使用的药物种类和剂量强度相似，其疗效是相似。中国人口众多，研究中心遍布全国各地，很难实行统一化疗方案。因此，本版指南并不强烈推荐某一具体化疗方案，但强调药物种类和剂量强度。

3. 年龄是影响预后的因素之一，虽存在争议，但有meta分析结果显示，年龄大于18岁的患者预后较小于18岁患者差，并随着年龄增加而更差^[11]；40岁以上患者的辅助化疗也存在不同专家意见，但与新辅助化疗不一样的是，更多专家倾向于辅助化疗仍是有效的，预后较不接受化疗的患者好^[12-14]。除此之外，肿瘤部位和大小、转移瘤的存在及其位置、对化疗的组织学反应、手术类型和手术切缘，体重指数（BMI）、血清碱性磷酸酶（ALP）和乳酸脱氢酶（LDH）水平也是骨肉瘤患者的重要预后因素^[15-17]。

4. 术后化疗需要详细评估患者的体力状态、术前化疗的疗效和毒性，综合考虑以制定治疗方案。

术前化疗的疗效影响着术后化疗方案的选择。

（1）已行术前化疗且疗效好（ $TNR \geq 90\%$ ）的患者，术后可维持术前化疗药物种类和剂量强度。

（2）已行术前化疗但疗效不好（ $TNR < 90\%$ ）的患者，过去认为应该换用新的方案，但是通过更换方案来改善预后的尝试尚未成功^[18-22]。EURAMOS-1 前瞻性试验根据术前化疗的 TNR 决定可切除骨肉瘤的治疗策略，发现对于术前 MAP 方案 $TNR < 90\%$ 的患者，术后增加异环磷酰胺和依托泊苷与继续使用 MAP 方案化疗患者相比，未能提高患者的生存率^[19]。因此除非一线化疗药物使用不充分或者剂量不足时可以在一线化疗药物中调整化疗方案，还是推荐维持原化疗方案。另外，术前化疗疗效不好提示患者整体预后可能不好，需在复查时密切注意。

（3）术前未进行化疗的，术后进行一线常规化疗。

5.2.2 不同时期出现肺转移的骨肉瘤治疗策略

骨肉瘤肺转移治疗选择策略

不同时期出现肺转移	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
术前*出现	术前化疗中疾病未进展且术前化疗疗效好 (TNR $\geq$ 90%)	局部治疗**+ 原化疗方案 (1A 类证据)		
	术前化疗中疾病未进展但术前化疗疗效不好 (TNR<90%)	局部治疗+ 原化疗方案 (1A 类证据)	局部治疗+ 调整化疗方案 (2A 类证据)	局部治疗+ 临床试验 (2B 类证据)
	术前化疗中疾病进展	调整/ 更换化疗方案*** (2A 类证据)		临床试验 (2B 类证据)
	未行术前化疗	一线化疗+ 局部治疗 (2A 类证据)		

术后化疗

骨肉瘤肺转移治疗选择策略（续表）

不同时期出现肺转移	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
辅助化疗期出现	可行局部治疗	局部治疗 ± 更换 / 调整化疗方案（2A 类证据）		临床试验（2B 类证据）
	不可行局部治疗	更换 / 调整化疗方案（2A 类证据）	临床试验（2A 类证据）	
化疗结束后 1 年内出现	可行局部治疗	局部治疗 ± 更换 / 调整化疗方案（2A 类证据）		临床试验（2B 类证据） 局部治疗（2B 类证据）
	不可行局部治疗	更换 / 调整化疗方案（2A 类证据）	临床试验（2A 类证据）	
化疗结束 1 年后出现	可行局部治疗	局部治疗 ± 原化疗方案（2A 类证据）		局部治疗（2B 类证据）
	不可行局部治疗	原化疗方案（2A 类证据）		

* 术前出现包括以下情况：初诊时发现肺转移，以及新辅助化疗期间或新辅助化疗结束时的术前检查发现肺转移。在原发灶术前通常不考虑转移灶的局部治疗，因此在此阶段不再对可否局部治疗进行分层。

** 局部治疗：本表中局部治疗指的是肺转移瘤的局部治疗。

*** 更换/调整化疗方案：①调整化疗方案指在一线化疗药物（多柔比星/甲氨蝶呤/顺铂/异环磷酰胺）中更换化疗药物种类或调整剂量。②更换化疗方案指换用二线治疗药物如吉西他滨等。

【注释】

1. 肺是骨肉瘤最常见的转移部位，不论肺转移灶何时出现，均将是否可以行局部治疗作为一个分层考虑因素，能够局部治疗者均应行局部治疗。已有多个研究证实手术可改善骨肉瘤肺转移患者的预后，提高总体生存率。如果所有肺转移瘤都能被完全切除，行切除术的患者可以长期生存。二次手术缓解的患者超过 1/3 可以存活超过 5 年，而且只要复发是可以切除的，多次复发的患者也可能通过多次开胸手术治愈^[20-23]。

2. 射频消融和立体定向放疗也是可选的肺转移灶治疗方式^[24, 25]。一项法国的回顾性研究分析了 2006—2012 年间 10 例骨肉瘤肺转移儿童，接受了 13 次共 22 个病灶的肺转移射频消融，7 例患者完全缓解，治疗部位无一例复发，不良反应包括咯血和气胸各 3 例。另一项骨肉瘤肺转移的研究回顾性对比了 33 例接受立体定向放疗和 40 例接受手术切除的患者，两者治疗后的 PFS 和 OS 均没有差异，且放疗组耐受良好，认为立体定向放疗可以作为手术的替代方案。因

此，对于初诊时出现肺转移且术前化疗未出现疾病进展的患者，推荐术后局部治疗联合原化疗方案。

3. 在转移瘤局部治疗的基础上，初诊时出现肺转移且术前化疗未出现疾病进展的患者，术后化疗推荐原化疗方案；初诊时出现肺转移且术前化疗中出现疾病进展的患者，应考虑术后更换或调整化疗方案；初诊时出现肺转移且未行术前化疗的患者，推荐术后采用一线化疗方案。

4. 化疗结束后出现的肺转移灶如果能手术完全切除，这类患者术后是否还需要接受化疗，目前缺乏前瞻性研究，仍存在争议。多数回顾性研究认为，肺转移灶完全切除后行辅助化疗并不能带来生存获益^[23, 26, 27]；但是进一步分层分析显示，当存在某些高危因素（如转移灶 ≥ 3 个或存在肺外转移灶）时，化疗有生存获益倾向^[23]。鉴于目前缺乏高质量证据，这类患者是否需要接受化疗可结合患者具体情况决定。如果决定化疗，对化疗过程中出现的肺转移或化疗结束1年内出现的肺转移，可选择二线药物治疗；化疗结束1年后出现的肺转移则推荐原方案化疗。化疗结束1年后出现的肺转移，如果不能行局部治疗，推荐按照原方案化疗。

参考文献

- [1] ROSEN G, TEFFT M, MARTINEZ A, et al. Combination chemotherapy and radiation therapy in the treatment of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer*, 1975, 35 (3) : 622-630.

- [2] LINK MP, GOORIN AM, HOROWITZ M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clinical orthopaedics and related research*, 1991, 270: 8-14.
- [3] ANNINGA JK, GELDERBLOM H, FIOCCO M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand ? *European journal of cancer*, 2011, 47 (16) : 2431-2445.
- [4] EILBER F, GIULIANO A, ECKARDT J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol*, 1987, 5 (1) : 21-26.
- [5] FREI E, JAFFT N, GERO M, et al. Adjuvant chemotherapy of osteogenic sarcoma: progress and perspectives. *Journal of the National Cancer Institute*, 1978, 60 (1) : 3-10.
- [6] WINKLER K, BERON G, KOTZ R, et al. Adjuvant chemotherapy in osteosarcoma-effects of cisplatin, BCD, and fibroblast interferon in sequential combination with HD-MTX and adriamycin. Preliminary results of the COSS 80 study. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 1983, 106: 1-7.
- [7] MEYERS PA, HELLER G, HEALAY J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol*, 1992, 10 (1) : 5-15.
- [8] BACCI G, PICCI P, RUGGIERI P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for the treatment of osteosarcoma of the limbs. Preliminary results in 100 patients treated preoperatively with high doses of methotrexate i. v. followed by cisplatin (i. . a.) and adriamycin. *La Chirurgia degli organi di movimento*, 1991, 76 (1) : 1-16.

- [9] CASSANO WF, GRAHAM-POLE J, DICKSON N, et al. Etoposide, cyclophosphamide, cisplatin, and doxorubicin as neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *Cancer*, 1991, 68 (9) : 1899-1902.
- [10] UCHIDA A, MYOUI A, ARAKI N, et al. Neoadjuvant chemotherapy for pediatric osteosarcoma patients. *Cancer*, 1997, 79 (2) : 411-415.
- [11] MARNIE C, MIRIAM W, RACHEL C, et al. Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (18) : 2303-2312.
- [12] OZKURT B, BASARIR K, YALCIN B, et al. Chemotherapy in primary osteogenic sarcoma in patients over the age of forty. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2017, 51 (2) : 213-217.
- [13] MANOSO M W, HEALEY J H, BOLAND P J, et al. De novo osteogenic sarcoma in patients older than forty: benefit of multimodality therapy. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, 438: 110-115.
- [14] FERRARI S, BIELACK S S, SIGBJØRN SMELAND, et al. EURO-B. O. S. S. : A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori*, 2017, 104 (1) : 1-7.
- [15] BACCI G, LONGHI A, FERRARI S, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30 years. *Tumori*, 2004, 90: 478-484.
- [16] BACCI G, LONGHI A, VERSARI M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity

treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer*, 2006, 106: 1154-1161.

- [17] ALTAF S, ENDERS F, JEAUVONS E, et al. High-BMI at diagnosis is associated with inferior survival in patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60: 2042-2046.
- [18] WINKLER K, BERON G, DELLING G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol*, 1988, 6: 329-337.
- [19] MARINA NM, SMELAND S, BIELACK SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1) : an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (10) : 1396-1408.
- [20] MATTHEW T. H, MARTIN L. B. Management of osteosarcoma pulmonary metastase. *Seminars in Pediatric Surgery*, 2006, 15 (1) : 25-29.
- [21] WENDY T. SU, JOSEPH CHEWNING, SARA ABRAMSON, et al. Surgical management and outcome of ssteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *Journal of Pediatric Surgery*, 2004, 39 (3) : 418-423.
- [22] GARCIA FRANCO CE, TORRE W, TAMURA A, et al. Long-term results after resection for bone

sarcoma pulmonary metastases. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 37: 1205-1208.

- [23] FERRARI S, BRICCOLI A, MERCURI M, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. J Clin Oncol, 2003, 21: 710-715.
- [24] SAUMET L, DESCHAMPS F, MAREC-BERARD P, et al. Radiofrequency ablation of metastases from osteosarcoma in patients under 25 years: The SCFE Experience. Pediatric Hematology and Oncology, 2015, 32 (1) : 41-49.
- [25] YU W, LIU Z, TANG L, et al. Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for pulmonary metastases from osteosarcoma: Experience in 73 patients. Scientific Reports, 2017, 7 (1) : 174-180.
- [26] HARTING M T, BLAKELY M L, JAFFE N, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. J Pediatr Surg, 2006, 41 (1) : 194-199.
- [27] BRICCOLI A, ROCCA M, SALONE M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. Surg Oncol, 2010, 19 (4) : 193-199.

6 放射治疗

骨肉瘤的放疗策略选择

适应证	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
不可切除部位的骨肉瘤	化疗 + 放疗 (2A 类证据)	单纯放疗 (2A 类证据)	质子 / 重离子治疗 (3 类证据)
切除后边界不佳或复发的骨肉瘤		术后辅助放疗 (2A 类证据)	

【注释】

1. 骨肉瘤 R0 手术切除联合化疗的局部控制率已经达到 90%~98%。然而，未获得根治性切除甚至无法接受手术的病例预后差，特别是盆腔、脊柱和颅骨等。放射治疗成为治疗的选择之一。

骨肉瘤协作研究组 (COSS) 的报道结果发现，新辅助化疗反应差和手术切缘不充分是影响发生于躯干的骨肉瘤总生存的预后不良因素^[1]。多个研究同样发现切缘不充分导致躯干部位骨肉瘤局部复发率高，盆腔部位、脊柱和颅骨分别达到 70%、68% 和 50%^[2-5]。此类患者可能从放射治疗中获益。然而，即使是非 R0 手术切除联合放疗的预后也优于单纯放疗^[6]。因此，骨肉瘤的放射治疗应尽量结合手术切除。

不能接受手术的骨肉瘤单纯放疗效果较差，治疗策略可以考虑结合化疗。研究报道，新辅助化疗后再接受辅助放疗患者的10年局部控制率、无病生存率和总生存率可达到82%、58%和73%^[7]。但是有学者认为新辅助化疗不敏感的患者预后较差。对化疗敏感的病例，放疗后的5年局部控制率可达到100%，不敏感者则局部均失败^[8]。因此，骨肉瘤对放疗不敏感，单纯放射治疗效果差，可以作为综合治疗的一种手段，用于以下情况^[4-6, 8-12]：

- (1) 因内科疾病不可外科手术的骨肉瘤；
- (2) 不可或难以手术切除部位（如骶骨/骨盆/脊柱等）的骨肉瘤；
- (3) 切缘阳性的骨肉瘤。

2. 放疗范围应尽可能结合更多的影像学资料准确地判断病变累及的范围以及边界，并在可见肿瘤范围的基础上外放一定的体积作为亚临床病灶区域^[6]。对于R1手术切除术后的患者，则应根据术前影像、手术记录以及术后病理情况，明确切缘阳性的部位，避免靶区范围和剂量的不足：

- (1) 未手术者应包括原发灶和亚临床病灶区域

GTV：影像学（CT和MRI）所见原发病灶；

CTV：GTV外放2~3cm范围；

- (2) 术后应包括瘤床、切缘阳性区域以及手术瘢痕

3. 放疗剂量是重要的影响因素，局部控制率与剂量呈正相关关系^[9, 10]。临床实践中，放疗剂量可根据放疗部位以及周围正常器官限量进行调整。另外，三维适形调强放疗技术对于靶区范围的剂量给予非常确定，可以给予靶区的高剂量和正常组织的保护。三维适形调强放疗应作为推荐的标

准放疗技术。对于三维适形调强技术难以给予病变区以及亚临床病变足够高剂量的特殊部位病变放疗，可推荐质子重离子放射治疗^[10, 11, 13]。

放疗剂量建议如下：

- (1) 近切缘但切缘阴性：56~60Gy/2Gy；
- (2) 切缘阳性：60~68Gy/2Gy；
- (3) 未手术： ≥ 68 Gy/2Gy。

放疗剂量须根据放疗部位以及周围正常器官限量进行调整。

参考文献

- [1] BIELACK SS, KEMPF-BIELACK B, DELLING G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol, 2002, 20 (3) : 776-790.
- [2] OZAKI T., TOSHIFUMI O, SILKE F, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. J Clin Oncol, 2003, 21 (2) : 334-341.
- [3] PICCI P, SANGIORGI L, BAHAMONDE L, et al. Risk factors for local recurrences after limb-salvage surgery for high-grade osteosarcoma of the extremities. Ann Oncol, 1997, 8 (9) : 899-903.

- [4] KASSIR R R, RASSEKH C H, KINSELLA J B, et al. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies. *Laryngoscope*, 1997, 107 (1) : 56-61.
- [5] OZAKI T, FLEGE S, LILJENQVIST U, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer*, 2002, 94 (4) : 1069-1077.
- [6] DELANEY T F, PARK L, GOLDBERG S I, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61 (2) : 492-498.
- [7] ALVAREZ, EDUARDO, SAN, et al. Adjuvant radiation therapy in resected high-grade localized skeletal osteosarcomas treated with neoadjuvant chemotherapy: Long-term outcomes. *Radiother Oncol*, 2016, 119 (1) : 30-34.
- [8] MACHAK G. N. , TKACHEV S. I. , SOLOVYEV Y. N. , et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78 (2) : 147-155.
- [9] GAITAN-YANGUAS M. A study of the response of osteogenic sarcoma and adjacent normal tissues to radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981, 7 (5) : 593-595.
- [10] CIERNIK I. F. , NIEMIERKO A, HARMON D. C. , et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer*, 2011, 117 (19) : 4522-4530.
- [11] MATSUNOBU A. , IMAI R. , KAMADA T. , et al. Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. *Cancer*, 2012, 118 (18) : 4555-4563.
- [12] QUEK R. , FARID M. , CHAN L. P. , et al. Singapore Cancer Network Sarcoma, W. , Singa-

pore Cancer Network (SCAN) Guidelines for the Initial Evaluation, Diagnosis, and Management of Extremity Soft Tissue Sarcoma and Osteosarcoma. Ann Acad Med Singapore, 2015, 44 (10) : 474-483.

- [13] ZHANG W. , TANAKA M. , SUGIMOTO Y. , et al. Carbon-ion radiotherapy of spinal osteosarcoma with long-term follow. Eur Spine J, 2016, 25 (Supl 1) : 113-117.

7 二线药物治疗

骨肉瘤二线药物治疗备选方案

治疗方案	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
骨肉瘤二线药物	临床试验 (1A 类证据)	• 吉西他滨 ± 多西他赛 • 环磷酰胺和依托泊苷 • 环磷酰胺和托泊替康 • 大剂量异环磷酰胺和依托泊苷 • 异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷 • 大剂量甲氨蝶呤、依托泊苷和异环磷酰胺 • 吉西他滨和西罗莫司 • 153Sm-EDTMP • Ra223 • 索拉非尼 • 索拉非尼 + 依维莫司 • 瑞戈非尼 • 帕博利珠单抗 (MSI-H/dMMR 阳性者)	最佳支持治疗 (3 类证据)

【注释】

1. 由于暂无总体生存率获益的二线治疗方案，骨肉瘤患者一线化疗失败后，参加临床试验是一个获得更好疗效或者最新治疗的机会，更有可能获得免费的药物和检查，以大大减轻患者的经济负担，同时很可能为后来的患者提供宝贵治疗经验和方向。文献报道认为^[1]，临床试验中有效药物标准认为是有效率>5%或4个月PFS率>40%。

2. 骨肉瘤二线药物治疗方案循证医学证据力度均较弱，现将应用较多的方案分述如下：

(1) 吉西他滨 ± 多西他赛：吉西他滨 ± 多西他赛可作为骨肉瘤肺转移的二线治疗选择，疾病控制率报道不一（9.6%~67%）^[2-5]，此两药联合化疗基础上加用贝伐单抗（TAG方案：多西他赛100mg/m² d8，贝伐单抗15mg/kg d1，吉西他滨1000mg/m² d1、d8 q21d）治疗15~30岁的青少年骨肉瘤及肉瘤患者，客观缓解率（ORR）及疾病控制率（DCR）高达57%和79%，中位PFS和OS分别为7个月和19个月^[6]。但此方案尚缺乏较大病例研究及与其他化疗方案比较的临床数据。

(2) 环磷酰胺和依托泊苷：在一项复发或难治骨肉瘤患者的Ⅱ期临床研究中，大剂量环磷酰胺联合依托泊苷（CTX 4g/m² d1+VP16 200mg/m² d2~4 q3~4w）的ORR为19%，DCR为54%，4个月PFS率亦可达42%^[7]，但需要注意防治Ⅳ度血液学毒性反应。

(3) 环磷酰胺和托泊替康：在一项关于83例复发或难治性儿童实体瘤的Ⅱ期临床研究中，采用环磷酰胺和托泊替康（CTX 250mg/m² d1~5和TPT 0.75mg/m² d1~5）联合化疗，18例骨肉瘤患者中有2例达到PR，其疗效有待进一步研究^[8]。

(4) 大剂量异环磷酰胺和依托泊苷：在Ⅱ/Ⅲ临床研究中，大剂量异环磷酰胺+依托泊苷(IFO 3.5g/m² d1~5+VP16 100mg/m² d1~5 q3w)治疗初治转移性骨肉瘤患者的总缓解率为59%±8%，但研究的无进展生存期及总生存期尚未达到，但83%的患者出现Ⅳ级中性粒细胞减少症，29%的患者出现Ⅳ级血小板减少症^[9]。

(5) 异环磷酰胺、卡铂联合依托泊苷(ICE)：一项Ⅱ期临床研究中，采用ICE(异环磷酰胺 1 800mg/m² d0~4+卡铂 400mg/m² d0~1+依托泊苷 100mg/m² d0~4)治疗34例骨肉瘤，ORR达到36%，1年和2年OS率分别为41%和26%，Ⅲ~Ⅳ级血液学毒性发生率为100%^[10]，因其副反应严重，需谨慎选择。

(6) 大剂量甲氨蝶呤、异环磷酰胺联合依托泊苷：一项研究将此联合方案用于复发性骨肉瘤(MTX 8g/m² d10~14+IFO 2.5g/m² d1~3+VP16 150mg/m² d1~3, q3w)，中位总生存期18个月，Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制占80%^[11]。

(7) 吉西他滨联合西罗莫司治疗：在一项吉西他滨联合西罗莫司治疗标准化疗后进展的不可切除骨肉瘤患者的Ⅱ期临床研究中，可分析的33例患者的4个月PFS为44%，2例患者达PR，14例达SD，DCR为48.5%，Ⅲ~Ⅳ级不良事件包括中性粒细胞减少(37%)、血小板减少(20%)、贫血(23%)和疲乏(15%)^[12]。

(8) ¹⁵³钐-乙二胺四亚甲基膦酸盐(¹⁵³Sm-EDTMP)：Andersen等报道，¹⁵³Sm-EDTMP可缓解局部复发骨肉瘤患者的疼痛，具有较低的非血液学毒性^[13]。另外一项¹⁵³Sm-EDTMP治疗高危骨肉瘤的研究显示，38%患者在研究结束时疾病稳定^[14]。

(9) 镭-223 二氯化物 (Ra-223): Ra-223 主要通过释放 α 粒子作用于骨组织, 初步研究表明该药物治疗骨肉瘤可能比 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的疗效更好, 骨髓毒性更低^[15-16]。

(10) 索拉非尼: 索拉非尼具有双重抗肿瘤效应, 意大利肉瘤协作组的一项 II 期临床研究采用索拉非尼治疗一线失败的复发及不可切除的骨肉瘤患者, 中位 PFS 为 4 个月, 临床获益率为 29%, 17% 患者临床获益时间超过 6 个月^[17]。

(11) 索拉非尼联合依维莫司: 一项 II 期临床研究发现, 仅使用索拉非尼的 6 个月 PFS 率为 29%, 而索拉非尼联合依维莫司 (索拉非尼 500mg/d+ 依维莫司 5mg/d) 可达 65%, 但 III~IV 级不良事件占 10%, 且 66% 的患者因与研究相关的毒副作用需要减少剂量或中断治疗^[18]。

(12) 瑞戈非尼: 在一项治疗成年转移性骨肿瘤的随机双盲安慰剂对照的 II 期临床研究中, 26 例瑞戈非尼组 (160mg/d, 服用 3 周, 停 1 周) 和 12 例安慰剂组, 8 周 PFS 率分别为 65% 和 0%, 瑞戈非尼组中位 PFS 和 OS 分别为 16.4 周和 11.3 个月, III~IV 级不良事件占 24% (安慰剂组 0%), 最常见的不良反应包括高血压、手足综合征、疲乏、胸痛等, 无治疗相关死亡^[19]。SARC024 是研究瑞戈非尼用于转移性骨源性肉瘤的研究, 42 例骨肉瘤患者, 中位 PFS 为 3.6 个月, 而安慰剂组为 1.7 个月 ($P=0.017$)^[20]。

3. PD-1 抑制剂^{[21][22]}: 一项前瞻性研究评估了 PD-1 抑制剂治疗 86 例 dMMR 的晚期恶性肿瘤患者, 其中包括骨源性肉瘤在内, 研究发现可引发持久反应 (ORR 为 53%)。但另一项研究 (SARC 028) 提示, 帕博利珠单抗在治疗骨肉瘤时 ORR 仅为 5%, 且 12% 出现 SAEs。免疫治疗虽然在实体瘤中广为使用并取得了确切疗效, 但在骨肉瘤治疗中尚在探索阶段, 需要进一步开展临床研究证

实。目前证据级别稍高些的 PD-1 抑制剂为帕博利珠单抗，其是一种适用于无法切除或有远处转移、肿瘤具有高度微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）、既往治疗后进展且没有令人满意的替代治疗方案的肿瘤患者的全身性治疗选择。

4. 总体而言，骨肉瘤的靶向免疫治疗循证医学证据尚不充分，寻求或采用新的细胞毒性药或靶向药物治疗方有可能为骨肉瘤的二线治疗带来新的契机^[2, 23-25]。

参考文献

- [1] SCHWARTZ G. K. , TAP W. D. , QIN L. -X. , et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: A multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 371-382.
- [2] MERIMSKY O, MELLER I, FLUSSER G, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2000, 45 (2) : 177-181.
- [3] LEU KM, OSTRUSZKA LJ, SHEWACH D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin oncol*, 2004, 22 (9) : 1706-1712.

- [4] NAVID F, WILLERT J R, MCCARVILLE M B, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma [J] . Cancer, 2008, 113 (2) : 419-425.
- [5] XU J, GUO W, XIE L. Combination of gemcitabine and docetaxel: a regimen overestimated in refractory metastatic osteosarcoma. BMC Cancer, 2018, 18 (1) : 987.
- [6] KUO C, KENT PM, LOGAN AD, et al. Docetaxel, bevacizumab, and gemcitabine for very high risk sarcomas in adolescents and young adults: A single-center experience. Pediatr Blood Cancer. 2017, 64 (4) : 6265.
- [7] BERGER M, GRIGNANI G, FERRARI S, et al. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. Cancer, 2009, 115: 2980-2987.
- [8] SAYLORS R L, STINE K C, SULLIVAN J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group Phase II Study. Journal of Clinical Oncology, 2001, 19 (15) : 3463-3469.
- [9] GOORIN AM, HARRIS MB, BERNSTEIN M, et al. Phase II / III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. J Clin Oncol, 2002, 20 (2) : 426-433.
- [10] VAN WINKLE P, ANGIOLILLO A, KRAILO M, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recur-

- rent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 44 (4) : 338-347.
- [11] MICHELAGNOLI MP, LEWIS IJ, GATTAMANENI HR, et al. Ifosfamide/etoposide alternating with high-dose methotrexate: evaluation of a chemotherapy regimen for poor-risk osteosarcoma. *Br J Cancer*, 1999, 79 (7-8) : 1174-1178.
- [12] MARTIN-BROTO J, REDONDO A, VALVERDE C, et al. Gemcitabine plus sirolimus for relapsed and progressing osteosarcoma patients after standard chemotherapy: a multicenter, single-arm phase II trial of Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS) . *Annals of Oncology*, 2017.
- [13] ANDERSON PM, WESEMAN GA, DISPENZIERI A, et al. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases [J] . *J Clin Oncol*, 2002, 20 (1) : 189-196.
- [14] LOEB DM, GARRETT-MAYER E, HOBBS RF, et al. Dose-finding study of ¹⁵³Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. *Cancer*, 2009, 115 (11) : 2514-2525.
- [15] SUBBIAH V, ANDERSON P, ROHREN E. Alpha emitter radium 223 in high-risk osteosarcoma: first clinical evidence of response and blood-brain barrier penetration. *JAMA Oncol*, 2015, 1 (2) : 253-255.
- [16] ANDERSON PM, SUBBIAH V, ROHREN E. Bone-seeking radiopharmaceuticals as targeted agents of osteosarcoma: samarium-153-EDTMP and radium-223. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 804: 291-304.

- [17] GRIGNANI G, PALMERINI E, DILEO P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol*, 2012, 23 (2) : 508-516.
- [18] GRIGNANI G, PALMERINI E, FERRARESI V, et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 98-107.
- [19] DUFFAUD F, MIR O, BOUDOU-ROUQUET DUFFAUD F, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2019 Jan, 20 (1) : 120-133.
- [20] DAVIS LE, BOLEJACK V, RYAN CW, et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (16) : 1424-1431.
- [21] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017, 57 (6349) : 409-413.
- [22] TAWBI H A, BURGESS M, BOLEJACK V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028) : A multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, 18 (11) : 1493-1501.
- [23] LU, XIE, JIE, et al. Apatinib for advanced osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: An open label phase II clinical trial. *The oncologist*, 2018, 18: 396-405.

- [24] WAGNER L. M, FOULADI M, AHMED A, et al. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer*, 2015, 62: 440-444.
- [25] 牛晓辉, 杨勇昆, 黄真, 等. 白蛋白结合型紫杉醇二线治疗骨肉瘤肺转移的临床观察. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 2: 114-116.

8 化疗管理

8.1 止吐

骨肉瘤化疗止吐策略

化疗药物	致吐风险	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
大剂量 甲氨蝶呤	中度	选择性 5-HT ₃ 受体拮抗剂 + 地塞米松 (1A 类证据)	• NK1 受体拮抗剂 • 质子泵抑制剂 • 镇静剂 • H₂ 受体拮抗剂 (2A 类证据)	
异环磷酰胺 盐酸多柔比星 顺铂	高度	选择性 5-HT ₃ 受体拮抗剂 + 地塞米松 + NK1 受体拮抗剂 (1A 类证据)	• 质子泵抑制剂 • 劳拉西泮 • H₂ 受体拮抗剂 (2A 类证据)	

【注释】

1. 临床上多种抗肿瘤治疗都可以引起恶心和呕吐，其中以化疗引起的最为常见和较为严重，化疗所致恶心和呕吐（CINV）等消化道系统症状表现直观，恶心和呕吐对患者的情感、社会和体力功能都会产生明显的负面影响，降低患者的生活质量和对于治疗的依从性，并可能造成代谢紊乱、营养失调、体重减轻，增加患者对治疗的恐惧感，影响化疗的剂量与疗程，严重时不得不终止抗肿瘤治疗。因此，化疗期间对于止吐的管理非常重要，应常规采用预防性止吐方案，保证化疗的实施。

2. 骨肉瘤的化疗基本为静脉化疗，按致吐风险分级均为中高度致吐危险方案，二线以上方案多数为低度致吐危险。

3. 止吐药的选择^[1-6]：

（1）高度致吐性化疗方案所致恶心和呕吐的预防：推荐在化疗前采用三药方案，包括单剂量 5-HT₃ 受体拮抗剂、地塞米松和 NK-1 受体拮抗剂。

（2）中度致吐性化疗方案所致恶心和呕吐的预防：推荐第 1 天采用 5-HT₃ 受体拮抗剂联合地塞米松，第 2 天和第 3 天继续使用地塞米松。对于有较高致吐风险的中度致吐性化疗方案，推荐在地塞米松和 5-HT₃ 受体拮抗剂的基础上加 NK-1 受体拮抗剂。

（3）低度致吐性化疗方案所致恶心和呕吐的预防：建议使用单一止吐药物例如地塞米松、5-HT₃ 受体拮抗剂或多巴胺受体拮抗剂预防呕吐。

（4）轻微致吐性化疗方案所致恶心和呕吐的预防：对于无恶心和呕吐史的患者，不必在化疗前

常规给予止吐药物。尽管恶心和呕吐在该催吐水平药物治疗中并不常见，但如果患者发生呕吐，后续化疗前仍建议给予高一个级别的止吐治疗方案。

（5）多日化疗所致恶心及呕吐的预防：5-HT₃ 受体拮抗剂联合地塞米松是预防多日化疗所致 CINV 的标准治疗，通常主张在化疗期间每日使用第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂，地塞米松应连续使用至化疗结束后 2~3 天。对于高度致吐性或延迟性恶心和呕吐高风险的多日化疗方案，可以考虑加入 NK-1 受体拮抗剂。

临床上常用的 5-HT₃ 受体拮抗剂有托烷司琼、昂丹司琼、帕洛诺司琼等，NK-1 受体拮抗剂有阿瑞吡坦，多巴胺受体拮抗剂有甲氧氯普胺等。

4. 良好的生活方式也能缓解恶心和呕吐，例如少食多餐，选择健康有益的食物，控制食量，不吃过冷或过热的食物等。应注意可能导致或者加重肿瘤患者恶心和呕吐的其他影响因素：部分或者完全性肠梗阻；前庭功能障碍；脑转移；电解质紊乱；尿毒症；与阿片类药物联合使用；肿瘤或者化疗（如长春新碱），或者其他因素如糖尿病引起的胃轻瘫；心理因素：焦虑、预期性恶心和呕吐等^[6]。

参考文献

-
- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Antiemesis (Version 1. 2017)
 - [2] RUDOLPH M. NAVARI, RUI QIN. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med, 2016, 14, 375 (2) : 134-142.

- [3] ROLIA F, RUGGERI B, BALLATORI E, et al. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 101-106.
- [4] JORDAN K, KINITZ I, VOIGT W, et al. Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (7) : 1184-1187.
- [5] ALBANY C, BRAMES MJ, FAUSEL C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (32) : 3998-4003.
- [6] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 肿瘤治疗相关呕吐防治指南. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19 (3) : 263-273.

8.2 骨髓抑制的预防和治疗

骨肉瘤化疗预防升白策略

化疗药物	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
大剂量 MTX	如既往大剂量 MTX 化疗出现IV度骨髓抑制，下次大剂量 MTX 化疗时预防应用 G-CSF（1A 类证据）	预防应用 G-CSF（2A 类证据）	
异环磷酰胺 盐酸多柔比星	预防应用 G-CSF（1A 类证据）		
多药联合	预防应用 G-CSF（1A 类证据）		

【注释】

1. 化疗药物引起的骨髓毒性具有以下特点：①剂量限制性；②对粒细胞影响最大，其次为血小板，而红细胞系由于半衰期长，所受影响有时不易察觉；③随着累积量增加，骨髓抑制也逐渐加重，

多数患者在化疗过程中骨髓毒性逐渐加重，恢复时间逐渐延长，甚至无法恢复到正常。大多数联合化疗在用药后 1~2 周出现白细胞数下降，10~14 天达到最低点，3~4 周时恢复正常。为保证化疗的正常进行和减少化疗的骨髓毒性，通常需要给予对症支持。

2. 骨肉瘤化疗导致Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制及中性粒细胞缺乏性发热（febrile neutropenia, FN）的风险及预防措施：骨肉瘤的化疗方案多为大剂量甲氨蝶呤、异环磷酰胺、多柔比星、顺铂，剂量强度与疗效密切相关，强调大剂量化疗，出现严重骨髓抑制的风险较高^[1-9]，Ⅲ~Ⅳ度粒细胞减少发生率 12.4%~100%，中性粒细胞缺乏性发热发生率可达 4%~38%^[10-12]，属于高风险化疗方案（FN 发生率 >20% 的化疗方案），推荐预防性应用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）^[13, 14]。

注：FN 通常被定义为^[12]中性粒细胞绝对值（ANC） $<0.5 \times 10^9/L$ ，或者 $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ 且预计在 48 小时内 $<0.5 \times 10^9/L$ ，同时患者单次口腔体温 $>38.3^\circ C$ （腋温 $>38.1^\circ C$ ）或 2 小时内连续 2 次测量口腔温度 $>38.0^\circ C$ （腋温 $>37.8^\circ C$ ）。

3. 预防性应用 G-CSF 的用法与用量：G-CSF 主要包括重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）和聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（PEG-rhG-CSF）。

（1）rhG-CSF：化疗后 2~4 天开始使用，以 $5\mu g/kg$ 皮下或静脉注射，1 次/d，持续用药至 ANC 恢复至正常或接近正常水平（ $ANC \geq 2.0 \times 10^9/L$ ）；

（2）PEG-rhG-CSF：每个周期推荐使用 6mg，并于化疗给药结束后 24 小时给予。对于第 1 周期应用后，粒细胞数升高过于明显的患者，可以在后续治疗过程中减量至 3mg；若预防措施为应用

G-CSF, 则剂量为 3~5 μ g/kg, 1 次/d, 于化疗后 24~48 小时给予, 直到 ANC 恢复到正常或接近正常水平(实验室标准)。PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 疗效相当^[15], 且我国临床实践中 rhG-CSF 基本存在延迟用药和提前停药的情况^[16], 患者依从性差, 因此在非特殊情况下, 建议预防用药时使用 PEG-rhG-CSF。

4. 化疗所致血小板减少症(CIT)的诊治: CIT 的治疗主要包括血小板输注^[17]、促血小板生长因子^[18, 19], 目前国家药品监督管理局(CFDA)批准的用于肿瘤相关血小板减少的药物为重组人血小板生成素(rhTPO)及重组人白细胞介素 11(rhIL-11), 具体的诊治流程见图 8.2-1^[20]。对出血风险较高的患者, 为预防下一个化疗周期再次出现严重的血小板减少, 可预防性使用血小板生长因子, 从而保证化疗顺利进行。

5. 化疗所致贫血的诊治: 促红细胞生成素(EPO)及输血均为主要治疗手段。一般仅在重度及以上的贫血或伴有严重症状下考虑输血治疗^[21-23]。当 Hb $\leq$ 100g/L 时可考虑起始 EPO 治疗^[24-26], 必要时补充铁剂^[27, 28], 使 Hb 平稳上升(每 4 周上升 10~20g/L), 目标值为 110~120g/L^[29]。

注:

- 血小板生长因子停药指征: 血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L 或至血小板较用药前升高 50×10^9 /L。
- 需做手术者, 应根据需要使用血小板生长因子, 提高血小板到需要的水平。如 100×10^9 /L > PLT > 75×10^9 /L 无出血者, 需使用 rhTPO/rhIL-11 以达手术要求。
- rhIL-11 在肾功能受损患者须减量使用。蒽环类药物引起的骨髓抑制和心脏毒性等毒副反应,

rhIL-11 应慎用。

- 对于既往有体液潴留、充血性心功能衰竭、房性心律不齐或冠状动脉疾病史的患者，尤其是老年患者，rhIL-11 不推荐使用。

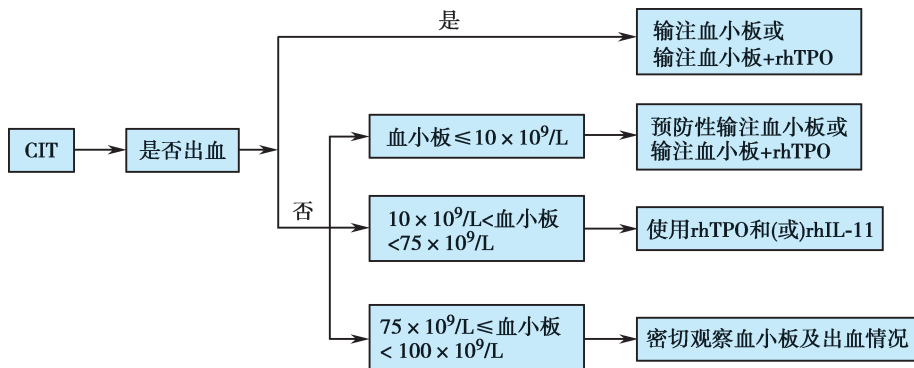


图 8.2-1 化疗所致血小板减少症(CIT)的治疗流程

参考文献

- [1] LEWIS IJ, NOOIJ MA, WHELAN J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. J Natl Cancer Inst, 2007, 17, 99 (2) : 112-128.
- [2] BACCI G, FERRARI S, BERTONI F, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. J Clin Oncol, 2000, 15, 18 (24) : 4016-4027.
- [3] BACCI G, BRICCOLI A, ROCCA M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. Ann Oncol, 2003Jul, 14 (7) : 1126-1134.
- [4] BASARAN M, BAVBEK ES, SAGLAM S, et al. A phase II study of cisplatin, ifosfamide and epirubicin combination chemotherapy in adults with nonmetastatic and extremity osteosarcomas. Oncology, 2007, 72 (3-4) : 255-560.
- [5] NAVID F, WILLERT JR, MCCARVILLE MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the

treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*, 2008, 15, 113 (2) : 419-425.

- [6] BERGER M, GRIGNANI G, FERRARI S, et al. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer*, 2009, 115 (13) : 2980-2987.
- [7] SAYLORS RL, STINE KC, SULLIVAN J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (15) : 3463-3469.
- [8] MAKI RG, WATHEN JK, PATEL SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (19) : 2755-2763.
- [9] MISER JS, KINSELLA TJ, TRICHE TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol*, 1987Aug, 5 (8) : 1191-1198.
- [10] VAN WINKLE P, ANGIOLILLO A, KRAILO M, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 44 (4) : 338-347.
- [11] LE DELEY MC, GUINEBRETIERE JM, GENtTET JC, et al. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etopo-

- side and ifosfamide in osteosarcoma patients. Eur J Cancer, 2007, 43 (4) : 752-671.
- [12] KLASTERSKY J, DE NAUROIS J, ROLSTON K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016; 27 (suppl 5) : v111-v118.
- [13] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-myeloid growth factor (Version 2. 2017)
- [14] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会 . 肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南 . 中华肿瘤杂志 , 2017 (11) : 868-878.
- [15] XU B, TIAN F, YU J et al. A multicenter, randomized, controlled, phase III clinical study of PEG-rhG-CSF for preventing chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer and non-small cell lung cancer. Chin J Oncol, 2016, 38 (1) : 23-27.
- [16] 杨晟 , 何小慧 , 刘鹏 , 等 . 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少的有效性分析 . 中国肿瘤临床 , 2015 (12) : 626-631.
- [17] SCHIFFER CA, ANDERSON KC, BENNETT CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 2001, 19 (5) : 1519-1538.
- [18] VADHAN-RAJ S, PATEL S, BUESO-RAMOS C, et al. Importance of predosing of recombinant human thrombopoietin to reduce chemotherapy-induced early thrombocytopenia. J Clin Oncol, 2003 Aug 15, 21 (16) : 3158-3167.
- [19] 马军 . 重组人白细胞介素 11 在血液病实体瘤血小板减少症合理应用的专家共识 . 中华肿瘤杂

- 志, 2010, 32 (12) : 948-950.
- [20] 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会 . 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识 (2014 版) . 中华肿瘤杂志, 2014, 36 (11) : 876-879.
- [21] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cancer-and Chemotherapy-Induced Anemia (Version 2. 2018)
- [22] GILREATH JA, STENEHJEM DD, RODGERS GM, et al. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. Am J Hematol, 2014, 89: 203-212.
- [23] PRESCOTT LS, TAYLOR JS, LOPEZ-OLIVO MA, et al. How low should we go: a systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. Cancer Treat Rev, 2016, 46: 1-8.
- [24] OHASHI Y, UEMURA Y, FUJISAKA Y, et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. Cancer Sci, 2013, 104: 481-485.
- [25] BOHLIUS J, SCHMIDLIN K, BRILLANT C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet, 2009, 373: 1532-1542.
- [26] NITZ U, GLUZ O, ZUNA I, et al. Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetin alfa on event-free survival in early breast cancer. Ann

Oncol, 2014, 25: 75-80.

- [27] STEINMETZ T, TSCHECHNE B, HARLIN O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer-and chemotherapy-associated anaemia. Ann Oncol, 2013, 24 (2) : 475-482.
- [28] HETZEL D, STRAUSS W, BERNARD K, et al. A Phase III , randomized, open-label trial of ferumoxitol compared with iron sucrose for the treatment of iron deficiency anemia in patients with a history of unsatisfactory oral iron therapy. Am J Hematol, 2014, 89: 646-650.
- [29] 马军, 王杰军, 张力, 等. 肿瘤相关性贫血临床实践指南 (2015—2016 版) . 中国实用内科杂志, 2015 (11) : 921-930.

8.3 蒽环类药物心脏毒性的预防

蒽环类药物心脏毒性的预防策略

化疗药物	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
盐酸多柔比星	- 多柔比星终生累积剂量^a<550mg/m² - 右雷佐生 (1A 类证据)	换用脂质体多柔比星^[1-3] (2A 类证据)	- 其他心脏保护剂 (3 类证据) - 辅酶 Q10 - N- 乙半胱氨酸 - 抗氧化剂 (维生素 C 和维生素 E 等) - 铁螯合剂
盐酸多柔比星脂质体	右雷佐生 (1A 类证据)		- 其他心脏保护剂 (3 类证据) - 辅酶 Q10 - N- 乙半胱氨酸 - 抗氧化剂 (维生素 C 和维生素 E 等) - 铁螯合剂

a. 多柔比星推荐最大累积剂量^a应 <550mg/m²，如有纵隔放疗史或合用其他心脏毒性化疗药物，最大累积剂量建议 <350mg/m²。

【注释】

1. 癌症患者心脏毒性风险：近年来，随着癌症患者的生存期明显延长，美国心脏协会 / 学会（AHA/ACC）指南认为接受蒽环类药物（ANT）治疗患儿尽管暂时无任何临床症状，也属远期慢性心力衰竭的高危人群；目前报道的蒽环类药物相关心功能异常的发病率多不一致，2015 年 Cardinale 团队发表文章^[4]，对 2 625 例接受蒽环类药物治疗的肿瘤患者经过长达 5.2 年的随访发现其发病率约 8.6%，9 人在化疗期间发生急性心力衰竭，其中 6 人死亡；98% 的心功能异常患者发生在蒽环类药物治疗结束后 1 年内。研究结果表明：尽管化疗方案不断改良，心脏毒性发病率依然高，尤其是亚临床心毒性（12%~24%），其发病率是临床心毒性的 3 倍（3%~9%），更应得到临床医师的关注^[5]。

2. 蒽环类药物所致心脏毒性的潜在机制仍未阐明，目前基本观点认为主要与产生有损伤作用的氧自由基直接相关^[6]，但是一些研究使用活性氧清除剂治疗未能防止蒽环类药物相关的心脏毒性^[7]，因此考虑存在其他发病机制，包括自由基导致脂膜的过氧化、抑制线粒体呼吸、药物毒性代谢物的形成、干扰钙离子稳态、自噬相关凋亡、破坏正常肌小节结构^[8-10]；近些年来也有新发现一些致病机制，如有研究提示与拓扑异构酶 - II（topoisomerase- II，Top2）有关，心肌细胞表达 Top2-β，蒽环类药物可与 Top2-β 相互作用，进而诱导 DNA 双链断裂，导致细胞死亡^[11]；还可能与抑制 Erbb2 信号通路，破坏心肌细胞正常的纤维结构^[12] 相关。

临床研究和实践观察都显示蒽环类药物导致的心脏毒性往往呈进展性和不可逆性，特别是初次

使用蒽环类药物就可能造成心脏损伤，随着蒽环类药物剂量累积，出现心脏毒性的风险也逐步增高。蒽环类药物所致心脏毒性呈剂量依赖性（表 8.3-1）。但是不同患者对蒽环类药物所致心脏毒性的表现有差异性。有些患者当第一次应用蒽环类药物时就可能出现心脏毒性表现^[13]。常见的蒽环类药物导致心功能异常的危险因素有多种（表 8.3-2）。

表 8.3-1 蒽环累积剂量与心衰发生的关系

蒽环类药物	累积剂量	心衰发生率（%）
多柔比星	400mg/m ²	3~5
	550mg/m ²	7~26
	700mg/m ²	18~48
表柔比星	>900mg/m ²	0. 9~11.4
脂质体多柔比星	>900mg/m ²	2
去甲氧柔红霉素	>90mg/m ²	5~18
米托蒽醌	>120mg/m ²	2. 6

表 8.3-2 蒽环类化疗药相关的心脏毒性危险因素

危险因素
• 累积剂量 • 女性 • 年龄 - 大于 65 岁 - 低龄患者（小于 18 岁） • 肾功能不全 • 联合或者既往放疗累及心脏 • 联合应用其他化疗药 - 烷化剂或者抗微管药 - 免疫治疗或靶向治疗 • 既往史 - 心脏疾病所致室壁张力增高 - 高血压 - 遗传素质

3. 蒽环类化疗患者的心脏毒性预防策略^[14]

(1) 既往有心血管疾病，接受过蒽环类药物化疗或放射治疗，年龄 >65 岁等具有心脏损伤高危因素患者使用药物前应充分评估心脏毒性风险，调整用药方案和用药剂量。风险高的患者避免使用蒽环类药物，对于需要用蒽环类的患者，在应用过程中早期监测和预防心脏毒性，对于 LVEF 降低超过 10% 的患者，建议选择更灵敏的方法监测，如动态监测肌钙蛋白等。

(2) 目前指南推荐，对于以下两种情况应强化控制危险因素并考虑预防性应用心脏保护药物：

1) 高危患者，如患有心血管病、曾用蒽环类药物治疗或难以控制的危险因素。

2) 低危患者计划应用阿霉素的累积剂量 >250~300mg/m² (或等量的结构类似物)^[15]，心脏保护药物主要有 ACEI/ARB、β-受体阻滞剂、他汀类药物和右雷佐生^[16]。

● 所有的 ACEI/ARB 类药物应用后均被证实有效，但是 β-受体阻滞剂类药物中仅有卡维地洛和奈必洛尔被证实有效。

● 右雷佐生是唯一经过循证医学证据表明可以有效预防蒽环类心脏毒性的药物。右雷佐生是铁离子螯合剂，其可降低蒽环类药物相关心脏毒性^[14, 17-21]，但需要注意的是，右雷佐生是预防蒽环类药物的心脏毒性，而非用于治疗。右雷佐生的具体使用方法：第一次使用蒽环类药物即可联合应用右雷佐生，右雷佐生与蒽环类药物的剂量比为 (10~20) : 1。

● 其他心脏保护剂，包括辅酶 Q 10、左卡尼汀、乙酰半胱氨酸、抗氧化剂 (维生素 C 和维生素 E 等) 以及其他铁螯合剂 (如去铁胺和 EDTA) 等，理论上讲也可能具有一定的心脏保护效果，但

其防治心肌病的作用尚需要进一步研究。

(3) 蒽环类药物的慢性和迟发性心脏毒性与其累积剂量相关，因此限制蒽环类药物的累积剂量可以降低其心脏毒性发生率；脂质体蒽环类药物也有可能减少蒽环类药物心脏毒性的发生率。

(4) 出现心脏症状时需要请心脏内科专科医师协同治疗，给予对症处理 [血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 和 β -受体阻滞剂]。目前为止，大多数已发表的相关研究多集中在蒽环类药物所致心功能异常的治疗方面，ACEI 作为一线用药已被证实在蒽环类药物所致 LVEF 降低的治疗中具有明显效果，建议长期应用，但具体应用的持续时间仍需进一步探索。但类似的效果并未在接受 ARB 治疗的患者中出现。 β -受体阻滞剂同样是治疗抗肿瘤药物相关心功能异常的药物，尤其是在与 ACEI 联合应用时。醛固酮受体拮抗剂在抗肿瘤治疗所致心功能异常的诊治中的确切作用仍未明确，但是对于 NYHA> I 级且 LVEF $\leq$ 35% 的患者可应用。利尿剂和地高辛均不能使左室收缩功能恢复。

4. 脂质体多柔比星可降低传统蒽环类药物的不良反应 (尤其是心脏毒性)，已在乳腺癌及血液系统肿瘤中获得疗效证据，但在骨肉瘤中疗效循证医学证据尚未十分充分，因此暂仅推荐对于下述患者^[22]，可用脂质体多柔比星替代传统化疗方案中的多柔比星：①体力状态评分较差患者 (ECOG $\geq$ 2)；②器官功能低下，纽约心脏协会 (NYHA) 评分认定 II 级以下 (尤其是伴有左心室功能不全的患者或具有心脏毒性风险高危因素) 的患者；③ $\geq$ 60 岁的老年患者；④要注意远期毒性反应及需要保护

心脏功能的儿童青少年患者；⑤根据患者意愿，对生活质量要求较高者。（证据级别 2A/ II 级推荐）。

5. 超声心动图、心电图、生物标记物、心脏核磁、心内膜活检等均是监测心脏毒性的方法（见附录）。但是各种监测方法均有其优缺点。究竟以何种检查工具、检查频率来监测肿瘤治疗相关心脏毒性的发生尚没有一致的结论，目前多依赖于临床试验的方法或专家共识的建议^[23]。推荐将零射线、重复性最佳的、能反映更多临床信息的影像学检查和化验指标作为监测指标。目前监测左心功能最常用的指标是左室射血分数（LVEF）。监测心律失常最常用的方法是心电图。心脏标记物在心脏毒性的早期监测和诊断中有重要作用。然而，目前并无明确证据表明依据某一新生物标记物结果异常可暂停或终止化疗、靶向治疗。

参考文献

- [1] JUDSON I, RADFORD JA, HARRIS M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer, 2001, 37 (7) : 870-877.
- [2] SKUBITZ KM. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in sarcoma. Cancer Invest, 2003, 21 (2) : 167-176.

- [3] O'BRIEN ME, WIGLER N, INBAR M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 2004, 15: 440-449.
- [4] CARDINALE D, COLOMBO A, BACCHIANI G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 2015, 131 (22) : 1981-1988.
- [5] LOTRIONTE M, BIONDI-ZOCCAI G, ABBATE A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol*, 2013, 112 (12) : 1980-1984.
- [6] MINOTTI G, MENNA P, SALVATORELLI E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*, 2004, 56 (2) : 185-229.
- [7] MARTIN E, THOUGAARD AV, GRAUSLUND M, et al. Evaluation of the topoisomerase II -inactive bisdioxopiperazine ICRF-161 as a protectant against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Toxicology*, 2009, 255 (1-2) : 72-79.
- [8] AN T, HUANG Y, ZHOU Q, et al. Neuregulin-1 attenuates doxorubicin-induced autophagy in neonatal rat cardiomyocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62 (2) : 130-137.
- [9] BARRY E, ALVAREZ JA, SCULLY RE, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, patho-

physiology, prevention and management. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8 (8) : 1039-1058.

- [10] ITO H, MILLER SC, BILLINGHAM ME, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87 (11) : 4275-4259.
- [11] ZHANG S, LIU X, BAWA-KHALFE T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med, 2012, 18 (11) : 1639-1642.
- [12] SAWYER DB, PENG X, CHEN B, et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection ? Prog Cardiovasc Dis, 2010, 53 (2) : 105-113.
- [13] STEVEN E. LIPSHULTZ, NADER RIFAI, STEPHEN E. SALLAN, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. Circulation, 1997, 96: 2641-2648.
- [14] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会. 防治蒽环类抗肿瘤药心脏毒性的中国专家共识 2013 版. 临床肿瘤学杂志 [J]. 2013, 10 (18) : 925-934.
- [15] The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) . 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J, 2016, 21, 37 (36) : 2768-2801.

- [16] CARDINALE D, COLOMBO A, LAMANTIA G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 213-220.
- [17] STEVEN E. LIPSHULTZ, NADER RIFAI, VIRGINIA M. DALTON, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2004, 351: 145-153.
- [18] RISTO S. CVETKOVI, LESLEY J. COTT, et al. Dexrazoxane A review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs*, 2005, 65 (7) : 1005-1024.
- [19] MOURIDSEN, S. W. LANGER, J. BUTER, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane) : results from two prospective clinical multicentre studies. *Annals of Oncology*, 2007, 18: 546-550.
- [20] ELVIRA C VAN DALEN, HUIB N CARON, HEATHER O DICKINSON, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.
- [21] ELLY V. BARRY, LYNDIA M. VROOMAN, SUZANNE E. DAHLBERG, et al. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1106-1111.
- [22] 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会抗淋巴瘤联盟, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中

华血液学会白血病淋巴瘤组,等. 脂质体阿霉素治疗恶性淋巴瘤及多发性骨髓瘤的中国专家共识. 中国肿瘤临床, 2014, 41 (24): 1550-1555.

- [23] JAWORSKI C, MARIANI JA, WHEELER G, et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 2319-2328.

9 骨肉瘤诊断与治疗的多学科协作

肿瘤的诊断与治疗是一个多学科的问题，需要多学科协作，骨肉瘤也不例外。目前骨肉瘤的诊断是临床、影像、病理三者相结合，其后续治疗也涉及多个学科，因此多学科协作在骨肉瘤诊治中起重要作用^[1-11]。

骨肉瘤多学科协作组策略

多学科协作策略	I 级推荐 (多学科协作核心科室)	II 级推荐 (多学科协作可能需要学科)	III 级推荐
学科构成	• 骨肿瘤外科 • 骨影像科 • 骨病理科 • 肿瘤(包括儿童肿瘤)内科	• 胸外科 • 整形外科 • 介入科 • 血管外科 • 泌尿外科 • 普外科 • 神经外科 • 麻醉科 • 康复科 • 心理科 • 放疗科	

【注释】

1. 共识推荐骨肉瘤多学科协作组的核心学科为：骨肿瘤外科、骨影像科、骨病理科、肿瘤（包括儿童肿瘤）内科；可能需要的学科有胸外科、整形外科、介入科、血管外科、泌尿外科、肛肠外科、神经外科、麻醉手术室、康复科、心理科及放疗科^[10]。

2. 骨肿瘤外科、骨影像科、骨病理科、肿瘤（包括儿童肿瘤）内科医师是骨肉瘤多学科协作团队的核心，是骨肉瘤治疗队伍中不可缺少的一部分，他们与骨肉瘤患者的接触时间最早、最密切、也最频繁，在骨肉瘤患者的诊断和治疗中扮演着非常重要的角色。骨肿瘤外科、骨影像科及病理科医师三者相结合方能正确诊断骨肉瘤^[12-14]。

3. 骨肿瘤外科、肿瘤内科、放疗科分别代表了肿瘤治疗的三种主要方法：外科手术、化疗及放疗^[15-16]。手术是骨肉瘤最主要的治疗方法，而化疗是骨肉瘤的重要辅助治疗手段，在骨肉瘤的综合治疗中占有重要的地位。目前骨肉瘤化疗主要作用为提高保肢率和长期生存率，对于转移的晚期骨肉瘤患者，化疗是最主要的治疗方法之一。骨肉瘤是一种对放疗不敏感的肿瘤，在大剂量放疗后大多数患者仍有明显的肿瘤残存，局部控制率低，因此不建议单独应用放疗来治疗骨肉瘤。放疗的作用主要是辅助性治疗或姑息治疗，对于不能手术切除的病变或拒绝截肢的患者，局部放疗有特定的作用和地位。

4. 骨肉瘤的治疗是一个综合过程：骨肉瘤肺转移灶的治疗可能需要外科手术，就需要胸外科医师的参与；部分骨肉瘤患者的外科治疗需要进行皮瓣、肌瓣移植，这时需要整形外科医师的参与；

在骨肉瘤化疗中，部分药物可以通过动脉灌注的形式给药，也可能需要栓塞治疗或血管造影，脊椎深部病灶在 CT 引导下穿刺活检和消融治疗，因此需要介入科医师参与；有些四肢和骨盆骨肉瘤侵及重要血管，为行保肢治疗，有时需要血管外科医师辅助进行游离或血管移植术；骨盆巨大肿瘤术前术中，需要输尿管插管或结直肠修补造瘘，需要普外科医师的辅助；骨肉瘤患者保肢术后，其关节及肌肉功能恢复至关重要，可能需要康复科医师的辅助；骨肉瘤患者，尤其是青少年患者，在治疗过程中可能经历截肢、化疗、手术等重大事件，心理科医师能评估患者的心理状态，并提供适宜的心理干预，帮助他们建立治疗肿瘤的信心。

参考文献

- [1] JAFFE N, MURRAY J, TRAGGIS D, et al. Multidisciplinary treatment for childhood sarcoma. American journal of surgery, 1977, 133 (4) : 405-413.
- [2] DOUGLASS HO, Jr. Osteosarcoma: survival gains resulting from multidisciplinary therapy. Progress in clinical cancer, 1978, 7: 83-96.
- [3] CALVO FA, ORTIZ DE URBINA D, SIERRASESUMAGA L, et al. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of bone sarcomas in children and adolescents. Medical and pediatric oncology, 1991, 19 (6) : 478-485.

- [4] DELEPINE N, DELEPINE G, DESBOIS JC, et al. Osteogenic osteosarcoma: a model of curable disease by multidisciplinary approach of treatment. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 1990, 44 (5) : 243-248.
- [5] CALVO FA, SIERRASESUMAGA L, MARTIN I, et al. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of pediatric tumors. A preliminary report on initial results. *Acta oncologica*, 1989, 28 (2) : 257-260.
- [6] JURGENS H, EXNER U, GADNER H, et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer*, 1988, 61 (1) : 23-32.
- [7] ENGLUND R, CHEW K, BIGGS J, Set al. Ewing's sarcoma of mandible: management by a multidisciplinary approach. *The Australian and New Zealand journal of surgery*, 1984, 54 (1) : 83-86.
- [8] ROSEN G, JUERGENS H, CAPARROS B, et al. Combination chemotherapy (T-6) in the multidisciplinary treatment of Ewing's sarcoma. *National Cancer Institute monograph*, 1981, 56: 289-299.
- [9] ROSEN G. Primary Ewing's sarcoma: the multidisciplinary lesion. *International journal of radiation oncology biology physics*, 1978, 4 (5-6) : 527-532.
- [10] FEDERMAN N, BERNTHAL N, EILBER FC, et al. The multidisciplinary management of osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2009, 10 (1-2) : 82-93.
- [11] 牛晓辉. 中国骨肉瘤的规范化诊治势在必行. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35 (3) : 161-163.
- [12] ESMO GUIDELINES WORKING GROUP, SAETER G. Osteosarcoma: ESMO clinical recommen-

dations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2007, 18 Suppl 2: ii77-78.

- [13] JAFFE N. Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. The American experience. Cancer Treat Res, 2009, 152: 239-262.
- [14] FLETCHER BD. Imaging pediatric bone sarcomas-Diagnosis and treatment-related issues. Radiol Clin North Am, 1997, 35 (6) : 1477-1497.
- [15] 牛晓辉,徐海荣,张清,等.骨肉瘤的综合治疗.中国骨肿瘤骨病,2008,7(1):36-39.
- [16] 牛晓辉,徐海荣.骨肉瘤的化疗.中国癌症杂志,2010,20(2):81-85.

10 随访

骨肉瘤患者术后需要进行长期的规范化随访，随访的目的和意义主要有以下几个方面：①作为高度恶性肿瘤，局部复发和远处转移是骨肉瘤的肿瘤学特点，因此，局部和全身的检查有助于及时发现复发和转移，并进行治疗；②骨科术后可能面临多种并发症，如伤口感染、不愈合、皮瓣坏死等近期并发症，以及假体松动、假体周围骨折和内固定失效等远期并发症；③骨骼系统肿瘤患者术后的肢体功能康复十分重要，如肌肉力量、关节活动度和步态训练，这些与患者能否恢复日常生活功能密切相关，因此术后需要进行功能评估的随访。

10.1 随访时间策略

时间	随访频率
第1年、第2年	每3个月一次
第3年	每4个月一次
第4年、第5年	每6个月一次
5年后	每年一次

10.2 随访内容

随访内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
局部	• 体格检查 • X 线 • B 超 • 肢体功能 / 功能评分	• 局部 CT	
全身	• 胸部 CT • 全身骨扫描 (ECT Tc-99m)	• 胸部 X 线 • 区域淋巴结 B 超或 / 和 MRI	• PET-CT (FDG)
	• 实验室检查 • 碱性磷酸酶 • 乳酸脱氢酶		

【注释】

1. 早期发现局部复发和远处转移有助于及时进行治疗。由于存在复发、转移、化疗和放疗相

关合并症的危险，长期随访是必要的，应安排一个多学科小组进行随访。长期生存患者还需要注意手术的潜在并发症以及放疗和化疗的潜在副作用，如假体松动、心脏毒性、不育、继发恶性肿瘤等^[1-3]。

2. 治疗结束后即应开始随访。术后半年内主要面临的是外科问题，例如伤口不愈合、感染等。术后2年之内是骨肉瘤局部复发的高峰时间，术后半年到1年半是肺转移的高峰时间，但也可在多年后出现^[4-5]。本共识推荐的随访时间间隔为：手术后最初2年，每3个月一次；第3年，每4个月一次；第4、5年，每6个月一次；以后，每年一次至术后10年。随访的内容包括：全面体检、局部X线、B超或CT、骨扫描、胸部影像学检查（胸部CT）、功能评分和实验室检查。全面体检、局部X线和B超以及胸部CT是每次随访均应包括的检查项目，有助于发现局部复发或远处转移。如怀疑有复发可能，需行局部增强CT检查。全身骨扫描、实验室检查和肢体功能评分在术后5年内，每6个月检查一次，术后5年以后，每年检查一次。

参考文献

- [1] SAETER G. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2007, 18 Suppl 2: ii77-78.
- [2] FITZHUGH CD, WISE B, BAIRD K, et al. Secondary supratentorial primitive neuroectodermal tumor following treatment of childhood osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer, 2009, 53 (3) : 496-498.

- [3] FERRARI S, BACCI G, PICCI P, et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. Ann Oncol, 1997, 8 (8) : 765-771.
- [4] 牛晓辉, 蔡樵伯, 张清, 等. II B 期肢体骨肉瘤 189 例综合治疗临床分析. 中华外科杂志, 2005, 43 (24) : 1576-1579.
- [5] BACCI G, FERRARI S, LONGHI A, et al. Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer, 2001, 37 (1) : 32-38.

11 附录

11.1 美国癌症联合委员会（AJCC）骨肿瘤分期系统（第八版）（不包括淋巴瘤和骨髓瘤）

原发肿瘤（T）包括四肢、躯干、头面骨

T 分期	定义
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤
T1	肿瘤最大径为 $\leq 8\text{cm}$
T2	肿瘤最大径 $>8\text{cm}$
T3	原发部位的不连续肿瘤

原发性肿瘤（T）脊柱

T 分期	定义
TX	原发性肿瘤无法评估
T0	无原发性肿瘤
T1	肿瘤局限于一个椎体或 2 个相邻椎体
T2	肿瘤局限于 3 个相邻椎体
T3	肿瘤累及 4 个或 4 个以上相邻椎体或任意不相邻椎体
T4	肿瘤累及椎管或大血管
T4a	肿瘤累及椎管
T4b	肿瘤侵犯血管或有大血管瘤栓证据

原发肿瘤（T）骨盆

T 分期	定义
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤
T1	肿瘤局限于骨盆一个区，同时没有骨外受累
T1a	肿瘤最大径 ≤ 8cm
T1b	肿瘤最大径 >8cm
T2	肿瘤局限于骨盆一个区伴骨外受累，或者肿瘤累及骨盆两个区同时没有骨外受累
T2a	肿瘤最大径 ≤ 8cm
T2b	肿瘤最大径 >8cm
T3	肿瘤累及于骨盆两个区，同时伴有骨外受累
T3a	肿瘤最大径 ≤ 8cm
T3b	肿瘤最大径 >8cm
T4	肿瘤累及骨盆三个区或跨越骶髂关节
T4a	肿瘤累及骶髂关节和达到骶神经孔内侧
T4b	肿瘤累及髂外血管或主要盆腔大血管有瘤栓

注：AJCC 预后分期组不包括脊柱和骨盆

区域淋巴结（N）

区域淋巴结（N）	定义
NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	有区域淋巴结转移

注：由于肉瘤的淋巴结转移很罕见，当没有淋巴结浸润的临床证据时，采用上述 *NX* 可能不合适，应使用 *N0* 表示。

远处转移（M）

远处转移（M）	定义
M0	无远处转移
M1	有远处转移
M1a	肺转移
M1b	骨或其他远处转移

组织学级别 (G)

组织学级别 (G)	定义
GX	无法评定级别
G1	高分化 - 低级别
G2	中分化 - 低级别
G3	低分化 - 高级别

11.2 WHO 化疗毒副反应分级标准（血液系统）

毒副反应指标	分级（分度）				
	0	I	II	III	IV
血红蛋白（g/L）	≥ 110	95~109	80~94	65~79	<65
白细胞（ $\times 10^9/L$ ）	≥ 4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
粒细胞（ $\times 10^9/L$ ）	≥ 2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血小板（ $\times 10^9/L$ ）	≥ 100	75~99	50~74	25~49	<25
出血	无	瘀点	轻度失血	明显失血	严重失血

11.3 心脏不良事件评定标准 (NCI CTC AE 4.0)

不良反应	心脏 / 心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
急性冠状动脉综合征	-	有症状，进展性绞痛；心肌酶类正常；血流动力学稳定	有症状，不稳定绞痛和 / 或急性心肌梗死；心肌酶类异常；血流动力学稳定	有症状，不稳定绞痛和 / 或急性心肌梗死；心肌酶类异常；血流动力学不稳定	死亡
心脏停搏	阶段性心脏停搏；需要非紧急医学处理	-	-	危及生命的后果；需要紧急介入治疗	死亡
心房颤动、心房扑动	无症状，无需介入治疗	非紧急医学介入治疗	有症状，药物不能完全控制，或需使用装置控制（如起搏器），或部分切除	危及生命的后果；需要紧急介入治疗	死亡

心脏不良事件评定标准（NCI CTC AE 4.0）（续表）

不良反应	心脏 / 心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
完全性房室传导阻滞	-	非紧急医学介入治疗	有症状，药物不能完全控制，或需使用装置控制（如起搏器）	危及生命的后果；需要紧急介入治疗	死亡
一度房室传导阻滞	无症状，无需介入治疗阻滞	非紧急医学介入治疗	-	-	-
心脏骤停	-	-	-	危及生命的后果；需要紧急介入治疗	死亡
胸痛（心源性）	轻度疼痛	中度疼痛；工具性 ADL 受影响	静止时疼痛；自理 ADL 受影响	-	-
传导紊乱	轻度症状；无需介入治疗	中度症状	严重症状；需要介入治疗	危及生命的后果；需要紧急介入治疗	死亡

心脏不良事件评定标准（NCI CTC AE 4.0）（续表）

不良反应	心脏 / 心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
缩窄性心包炎	-	-	有症状心衰，或其他心脏病症状，对治疗有反应	难治疗的心衰或其他难以控制的心脏病症状	死亡
心力衰竭	无 症 状， 实 验 室（如 B 型钠尿肽）或心脏影像学检查异常	轻度至中度活动或劳累时产生症状	静止或最低程度活动或劳累时严重症状；需要介入治疗	危及生命的后果；需要紧急介入治疗（如持续静脉治疗或机械血流动力学支持治疗）	死亡

心脏不良事件评定标准（NCI CTC AE 4.0）（续表）

不良反应	心脏 / 心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
左心室收缩功能异常	-	-	由于射血分数下降引发症状，对治疗有反应	由射血分数下降导致的难治性或控制效果差的心力衰竭；需要左室辅助装置，注射血管加压药辅助或心脏移植治疗	死亡
莫氏 I / II 型房室传导阻滞	无症状，无需介入治疗	有症状，需要医学介入治疗	有症状，药物不能完全控制，或需使用装置控制（如起搏器）	危及生命的后果；需要紧急介入治疗	死亡
心肌梗死	-	无症状，心脏酶系最低程度异常，无局部缺血性 ECG 改变的证据	严重症状；心脏酶系异常；血流动力学稳定；ECG 改变与梗死形成一致	危及生命的后果；血流动力学不稳定	死亡

心脏不良事件评定标准（NCI CTC AE 4.0）（续表）

不良反应	心脏 / 心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
心肌炎	无 症 状， 实 验室（如 B 型 钠尿肽）或心 脏影像学检查 异常	轻度至中度活动或劳累 时产生症状	静 止或微量活动或 劳累时严重症状； 需要介入治疗	危及生命的 后果；需要 紧急介入治 疗（如持续 静脉治疗或 机械血流动 力学支持治 疗）	死亡
心悸	轻度症状；无 需介入	需要介入治疗	-	-	-
心包积液	无 症 状，ECG 或体检（摩擦 音）时发现心 包炎	有症状性心包炎（如胸痛）	心包炎伴生理改变 （如心包缩窄）	危及生命的后 果；需要紧急 介入治疗	死亡

心脏不良事件评定标准（NCI CTC AE 4.0）（续表）

不良反应	心脏 / 心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
限制型心肌病	-	-	有症状的心力衰竭或其他心脏病症， 对治疗有反应	难治性心力衰竭，或其他控制效果差的心脏病症	死亡
右心室功能障碍	无症状，实验室（如 B 型钠尿肽）或心脏影像学检查异常	轻度或中度活动或劳累时产生症状	严重症状，伴随低氧血症、右心衰竭； 需要输氧治疗	危及生命的后果；需要紧急介入治疗（如心室辅助装置）； 需要心脏移植手术	死亡
室性心律失常	无症状，无需介入治疗	需要非紧急介入治疗	需要医学治疗	危及生命的后果；血流动力学危害； 需要紧急介入治疗	死亡

心脏不良事件评定标准 (NCI CTC AE 4.0) (续表)

不良反应	心脏 / 心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
高血压	高血压前期 (收缩压为 120~139mmHg 或舒张压为 80~89mmHg)	一级高血压 (收缩压为 140~159mmHg 或舒张压为 90~99mmHg); 需要医学介入; 复发或持续 ($\geq 24h$); 症状加重通过舒张压加大超过 20mmHg 或之前血压正常但现在大于 140/90mmHg; 需要单一疗法。儿科患者: 复发或持续, 血压超过正常上限大于等于 24h; 需要单一疗法	二级高血压 (收缩压 $\geq 160mmHg$ 或舒张压 $\geq 100mmHg$); 需要医学介入; 需要多于一个药的治疗或比之前更强烈的疗法。儿科患者: 与成人相同	危及生命的后果 (如恶性高血压, 暂时或持续的神经功能缺失, 高血压危象); 需要紧急介入。儿科患者: 与成人相同	死亡
低血压	无症状; 无需介入	需要非紧急医学介入	需要医学介入或住院	危及生命, 需要紧急介入	死亡

心脏不良事件评定标准（NCI CTC AE 4.0）（续表）

不良反应	心脏 / 心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
心肌肌钙蛋白 I 升高	根据厂商的定义，水平高于正常上限低于心肌梗死时的水平	-	根据厂商的定义，水平与心肌梗死时一致	-	-
心肌肌钙蛋白 T 升高	根据厂商的定义，水平高于正常上限低于心肌梗死时的水平	-	根据厂商的定义，水平与心肌梗死时一致	-	-
射血分数下降	-	静止时射血分数 50%~40%；比基线下降 10%~19%	静止时射血分数 39%~20%；比基线下降 >20%	静止时射血分数 <20%	

心脏不良事件评定标准（NCI CTC AE 4.0）（续表）

不良反应	心脏 / 心血管病症				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
心电图 QT 间期 校正间隔 时间延长	QTc 450~480ms	QTc 481~500ms	至少两个单独的心 电图中 QTc $\geq$ 501ms	QTc $\geq$ 501ms 或较基线改 变 >60 ms, 尖端扭转型 或多态性室 性心动过速 或严重心律 失常征兆/ 症状	-

11.4 蒽环类药物心脏毒性的监测方法

方法	优点	缺点
超声心动图	显示心脏形态和功能；患者不需接触电离辐射；组织多普勒对监测心脏收缩舒张功能更敏感	LVEF 检测费时，操作重复性差；LVEF 对监测早期的临床前心脏病变不敏感；FS 和 LVEF 受前、后负荷影响
放射性核素心室显像术（MUGA）	很好地评估射血分数；可评估局部室壁的运动和舒张功能	侵入性的——患者接触辐射，影响其重复性；低空间分辨率；不能显示瓣膜功能；LVEF 对监测早期的临床前心脏病变不敏感
负荷超声心动图	可检测出静息状态下掩藏的心脏异常	非常规应用
生化标记	肌钙蛋白是监测心肌损伤的高特异性和敏感性的标记物；是潜在的、有效的筛查工具	关于临床价值的数据比较有限
磁共振成像（MRI）	评估心肌功能与损伤的有价值的工具	价格因素限制其应用
计算机 X 射线断层扫描（CT）	图像质量与 MRI 相似	高辐射剂量，应用受限
心内膜心肌活检	提供心脏毒性的组织学证据	有创伤；需专家操作并解释结果；只能检测小样本的心肌组织；在中国不适合进行

11.5 化疗所致恶心和呕吐的分类

化疗所致恶心和呕吐的分类（按照发生时间）	
急性恶心和呕吐	一般发生在给药数分钟至数小时，并在给药后 5~6h 达高峰，但多在 24h 内缓解
延迟性恶心和呕吐	多在化疗 24h 之后发生，常见于顺铂、卡铂、环磷酰胺和多柔比星化疗时，可持续数日
预期性恶心和呕吐	在前一次化疗时经历了难以控制的 CINV 之后，在下一次化疗开始之前即发生的恶心和呕吐，是一种条件反射，主要由于精神、心理因素等引起。预期性恶心和呕吐往往伴随焦虑、抑郁，与以往 CINV 控制不良有关，发生率为 18%~57%，恶心比呕吐常见。由于年轻患者往往比老年患者接受更强烈的化疗，并且控制呕吐的能力较差，容易发生预期性恶心和呕吐
爆发性呕吐	即使进行了预防处理但仍出现的呕吐，并需要进行“解救性治疗”
难治性呕吐	在以往的化疗周期中使用预防性和 / 或解救性止吐治疗失败，而在接下来的化疗周期中仍然出现呕吐

11.6 抗肿瘤药物的致吐性分级

抗肿瘤药物所致呕吐主要取决于所使用药物的致吐潜能。一般可将抗肿瘤药物分为高度、中度、低度和轻微4个致吐风险等级，是指如不予以预防处理呕吐发生率分别为>90%、30%~90%、10%~30%和<10%。抗肿瘤药物的致吐性分级参见表11.6-1。多种抗肿瘤药物的合并使用时以及多周期化疗后，都有可能增加恶心和呕吐的发生率。

表 11.6-1 抗肿瘤药物的致吐性分级

催吐性分级	静脉给药	口服给药
高度致吐危险(致呕率>90%)	顺铂、多柔比星或表柔比星+环磷酰胺(AC)、环磷酰胺 $\geq 1500\text{mg/m}^2$ 、卡莫司汀 $>250\text{mg/m}^2$ 、多柔比星 $>60\text{mg/m}^2$ 、表柔比星 $>90\text{mg/m}^2$ 、异环磷酰胺 $\geq 2\text{g/m}^2$ 、氮芥、氮烯咪胺(达卡巴嗪)	丙卡巴肼 六甲蜜胺
中度致吐危险(致呕率30%~90%)	白介素-2 $>1200\text{万} \sim 1500\text{万 IU/m}^2$ 、阿米福汀 $>300\text{mg/m}^2$ 、苯达莫司汀、卡铂、卡莫司汀 $\leq 250\text{mg/m}^2$ 、环磷酰胺 $\leq 1500\text{mg/m}^2$ 、阿糖胞苷 $>200\text{mg/m}^2$ 、奥沙利铂、甲氨蝶呤 $\geq 250\text{mg/m}^2$ 、多柔比星 $\leq 60\text{mg/m}^2$ 、表柔比星 $\leq 90\text{mg/m}^2$ 、伊达比星、异环磷酰胺 $<2\text{g/m}^2$ 、 α 干扰素 $\geq 1000\text{万 IU/m}^2$ 、伊立替康、美法仑、更生霉素、柔红霉素、阿仑珠单抗	环磷酰胺 替莫唑胺 伊马替尼

抗肿瘤药物的致吐性分级（续表）

催吐性分级	静脉给药	口服给药
低度致吐危险（致呕率10%~30%）	阿米福汀 $\leq 300\text{mg/m}^2$ 、白介素-2 $\leq 1\,200\text{万 IU/m}^2$ 、卡巴他赛、阿糖胞苷（低剂量） $100\sim 200\text{mg/m}^2$ 、多西他赛、多柔比星（脂质体）、足叶乙苷、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、吉西他滨、 α 干扰素 $500\text{万}\sim 1\,000\text{万 IU/m}^2$ 、甲氨蝶呤 $50\sim 250\text{mg/m}^2$ 、丝裂霉素、米托蒽醌、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、培美曲塞、喷司他丁、塞替派、拓扑替康、硼替佐米、西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗	卡培他滨、替加氟、氟达拉滨、沙利度胺、足叶乙苷、来那度胺、舒尼替尼、拉帕替尼、依维莫司
轻微致吐危险（致呕率 $<10\%$ ）	门冬酰胺酶、博来霉素（平阳霉素）、克拉屈滨（2-氯脱氧腺苷）、阿糖胞苷 $<100\text{mg/m}^2$ 、长春瑞滨、地西他滨、右雷佐生（右丙亚胺）、氟达拉滨、 α 干扰素 $\leq 500\text{万 IU/m}^2$ 、贝伐珠单抗	苯丁酸氮芥、羟基脲、美法仑、硫鸟嘌呤、甲氨蝶呤、吉非替尼、索拉非尼、厄洛替尼

11.7 Huvos 评级系统

Huvos 评级系统的具体标准

I 级：几乎未见化疗所致的肿瘤坏死

II 级：化疗轻度有效，肿瘤组织坏死率 $>50\%$ ，尚存有活的肿瘤组织

III 级：化疗部分有效，肿瘤组织坏死率 $>90\%$ ，部分组织切片上可见残留的存活的肿瘤组织

IV 级：所有组织切片未见活的肿瘤组织