



儿童骨肉瘤幸存者的肌肉骨骼后遗症

MUSCULOSKELETAL SEQUELAE OF CHILDHOOD BONE SARCOMA SURVIVORS

© A.V. Petrichenko¹, E.A. Bukreeva¹, P.A. Romanov¹, O.A. Tiganova², N.M. Ivanova¹, A.A. Ochkurenko³, A.I. Snetkov³, O.V. Kozhevnikov³, A.K. Morozov³

¹ St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³ N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

Received: 25.10.2018

Revised: 14.12.2018

Accepted: 05.03.2019

背景: 儿童实体瘤幸存者存在发生严重肌肉骨骼晚期效应的风险, 可致残疾。这与多组分肿瘤治疗有关。

目的: 提高儿童骨肉瘤幸存者的生活质量。

材料与方法: 46名儿童及青少年(22名男性, 24名女性)接受原发性骨肉瘤治疗(随访22至216个月不等)。骨科诊断患者平均年龄为15.09岁(6至23岁)。治疗包括采用新辅助化疗治疗原发性肿瘤及诱导后转移, 以及/或肿瘤手术和辅助化疗。我们使用美国国家癌症研究所(NCI)不良事件通用术语标准进行报告。

结果: 据观察, 最常见的晚期效应为2级(91例), 严重不良事件包括5例4级事件(危及生命的后果)与1例5级事件(与不良事件相关的死亡)。共有32名骨科患者的晚期效应少于6种, 14名患者的晚期效应多于6种。

结论: 由于需要采用高强度治疗策略提高生存率, 大多数幸存者不可避免地出现肌肉骨骼后遗症。有必要进行早期诊断及通过骨科治疗纠正不良反应, 以确保患者拥有满意的生活质量, 能够较好地适应社会。

关键词: 肌肉骨骼; 长期负面影响; 癌症幸存者; 尤因肉瘤; 骨肉瘤。

Background. Childhood solid tumor survivors are known to be at risk for serious musculoskeletal late effects that may result in disability, associated with multicomponent antitumor treatment.

Aims. To improve the quality of life of childhood bone sarcoma survivors.

Materials and methods. Forty-six children and adolescents (22 males, 24 females) were treated for primary bone sarcomas (follow-up, 22–216 months). Mean age at orthopedic diagnosis was 15.09 years (range, 6–23 years). Treatment consisted of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy of the initial tumor and metastasis left after induction and/or oncologic surgery and adjuvant chemotherapy. We used the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events for reporting.

Results. The most common grade of late effects observed was grade 2 (91 cases). We observed serious adverse events, that is, grade 4 (life-threatening consequences) in five cases and grade 5 (death related to adverse events) in one. A total of 32 orthopedic patients had fewer than six late effects, while 14 had more than six late effects.

Conclusions. The development of musculoskeletal sequelae is unavoidable in the majority of the survivors due to the need to use them in very aggressive treatment strategies leading to a significant increase in survival. Early diagnosis and orthopedic correction of adverse effects are necessary to ensure an acceptable quality of life and good social adaptation of patients.

Keywords: musculoskeletal; long-term adverse effects; cancer survivors; Ewing sarcoma; osteosarcoma.

背景

在儿科患者中进行高强度多组分治疗会导致不良后果，影响患者的解剖及生理健康。此外，化疗药物、植入物和扩大切除术的使用，会清除患骨和周围软组织，并对组织施加破坏性的电离辐射。在恶性疾病中幸存的患儿在接受治疗后面临着矫形风险。遗憾的是，迄今为止，人们对保留器官手术治疗的并发症和长期矫形效果，以及放射治疗（RT）和手术对长期矫形效果进展的影响，仍了解甚少。

对于肌肉骨骼系统恶性肿瘤史的患儿，晚期矫形效果的进展尚未引起足够的重视，相关文献也很少。在俄罗斯研究中，尚无专门研究特殊治疗矫形效果和纠正方法的出版文献。而在国外，已有学者提出建议，需及时识别并纠正与综合治疗效果有关的疾病[1]。但即使是患儿内假体置换并发症现代分类 [2]，也只包含两类矫形效果，并不包括其他众多效果。本文对儿童骨肉瘤患者肿瘤治疗的矫形效果进行研究，在俄罗斯联邦尚属首次。

本研究旨在通过发现骨肉瘤的不良矫形效果、矫形效果的严重程度以及相应的纠正措施，提高骨肉瘤病史患儿的生活质量。

方法

研究设计

本研究组包括46名接受了骨肉瘤抗癌治疗患儿（莫斯科居民），他们在莫斯科卫生部莫斯科儿童肿瘤所（Moscow Pediatric Oncology office）接受了儿科肿瘤学医生的随访检查，以确定和评估抗癌治疗矫形效果程度。通常而言，处于缓解期的患儿在18岁之前都接受肿瘤科医生的监督，这使得专家能够跟踪患者的诊后情况。

但患者肌肉骨骼系统的情况无法确定，因为在初级医院，患者未接受骨科医生的治疗。

入选标准

本研究入选标准是患者患有骨肉瘤疾病，且在儿童时期接受过肿瘤治疗。骨科医生检查了缓解期患者。

条件

这项研究在莫斯科市卫生部管辖机构、莫斯科卫生部莫斯科儿童肿瘤所以及Priorov 国家创伤和骨科医学研究中心（Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics）进行。

研究时间

随访时间自开始治疗之日起至2017年6月1日止，历时22 ~ 216个月不等，平均 102.29 ± 7.51 个月（SD = 50.96）。

医疗干预描述

本研究对象包括22名男孩（47.8%）和24名女孩（52.2%）。骨科检查时患儿平均年龄为 15.09 ± 0.65 岁（6.0 至23.0岁，SD = 4.42）。接受检查的有13例（28.3%）6 至12岁患儿、24例（52.2%）13至18岁患者以及9例（19.6%）18岁以上患者（表1）。

13岁以上患儿因发生肌肉骨骼不良反应，更常在骨科就诊（ $n = 33$ ，71.8%）。这是因为患儿在11至18岁之间生长突增，比例和体重发生变化。肿瘤形态进行分类，发现患者中有尤文氏肉瘤29例（63.0%），骨肉瘤15例（32.6%），左股软骨肉瘤1例，以及复发性左腓骨恶性黏质瘤1例（2.2%）。

肿瘤最常累及长管状骨 ($n = 32$, 69.6%)。4例 (8.7%) 患者包括骶骨和尾骨在内的椎骨受累, 3例 (6.5%) 患者扁骨受累, 5例 (10.9%) 患者其他骨受累。2例 (4.3%) 患儿为骨外骨肉瘤, 分别为左侧髌部软组织的尤文氏肉瘤/原始神经外胚层肿瘤和Th8尤文氏椎旁肉瘤/原始神经外胚层肿瘤。长管状骨在51.7%的尤文氏肉瘤病例和100%骨肉瘤及其他肿瘤病例中受累 (表2)。

II B期患儿占多数 (20例, 45.5%) (表3)。

12例患儿 (27.3%) 骨上最大病灶扩展程度为8cm。32例 (72.7%) 患儿骨上最大病灶扩展程度大于8cm。这一点决定了切除范围 (表4)。

肿瘤内软组织成分体积决定了软组织切除范围。原发肿瘤平均体积为 $190.28 \pm 52.84 \text{ cm}^3$ (0 至 1697.3 cm^3 ; $SD = 330.04$)。9例 (19.6%) 患者未检出软组织成分。17例 (37.0%) 患者软组织成分小于 100 cm^3 。20例 (43.5%) 患者软组织成分大于 100 cm^3 。

在患病率方面, 33例 (71.7%) 患儿为局部骨肉瘤, 13例 (28.3%) 为弥漫性骨肉瘤。

特殊肿瘤治疗针对肿瘤的具体形态, 包括综合化疗 (PCT)、肿瘤切除手术和尤文氏肉瘤放疗 (表5)。

41例 (89.1%) 患者接受了手术治疗, 21例 (45.6%) 患儿接受了两次或两次以上的手术干预。24例 (52.2%) 患儿接受了放射治疗。

表1

骨肉瘤缓解期患儿的年龄和性别分布 (经骨科医生检查)

年龄	男孩		女孩	
	数量 (n)	%	数量 (n)	%
6 - 12岁	5	22.7	8	33.3
13 - 18岁	12	54.5	12	50.0
19 - 23岁	5	22.7	4	16.7
总计	22	100.0	24	100.0

表2

按肿瘤形态划分的骨骼病变情况

骨骼	尤文肉瘤		骨肉瘤		其它	
	数量 (n)	%	数量 (n)	%	数量 (n)	%
长管骨	15	51.7	15	100.0	2	100.0
椎骨	4	13.8	-	-	-	-
扁骨	3	10.3	-	-	-	-
其它骨	5	17.2	-	-	-	-
骨外结构	2	6.9	-	-	-	-
总计	29	100.0	15	100.0	2	100.0

表3

按疾病阶段划分的骨科患儿分布情况

阶段	TNM临床病理分期	数量 (n)	%
II A	T1NOMO	7	15.9
II B	T2NOMO	20	45.5
III	T3NOMO	5	11.4
IVA	T1-3NOM1a	7	15.9
IVB	T1-3N1M0-1a, b T1-3N0-1M1b	5	11.4
总计		44	100.0

表4

肿瘤病变扩展分布

扩展 (cm)	长管骨		椎骨		扁骨		其它骨	
	数量 (n)	%						
8	4	12.5	3	75.0	1	33.3	4	80.0
大于8	28	87.5	1	25.0	2	66.7	1	20.0
总计	32	100.0	4	100.0	3	100.0	5	100.0

表5

按特殊治疗量划分的患者特征

特殊治疗量	患者数量	%
综合化疗+手术+放疗	19	41.3
综合化疗+手术	22	47.8
综合化疗+放疗	5	10.9

表6

矫形效果

不良反应	数量	%
淋巴淤滞	1	2.2
结缔组织纤维化	1	2.2
脱位	2	4.3
骨折	3	6.5
轻度瘫痪	13	28.3
步态障碍	17	36.9
畸形	18	39.1
肢体短缩	25	54.3
骨质疏松	28	60.9
脊柱侧凸	31	67.4
关节僵直	31	67.4
肌肉萎缩 (疤痕)	42	91.3

主要研究成果

本研究记录了所有患者放化疗的矫形效果（表6）。

特殊肿瘤治疗不良反应数量从1到10不等。

成果记录法

采用CTCAE 4.0版量表[3]评估肌肉骨骼效应的严重程度（表7）。

统计分析

在Windows系统通过IBM SPSS 20.0 对数据进行统计处理。在比较参数值时，采

用成对比较 *t*-试验评估结果的可信度。在没有参数值的情况下，使用列联表通过皮尔逊（Pearson） χ^2 检验进行评估。当 $p < 0.05$ 时，认为有显著差异。

结果

肌肉瘢痕性营养不良最为常见，共42例（91.3%）。4例患儿（8.7%）未见肿瘤病灶累及区域肌肉体积下降。24例（57.1%）肌营养不良的患儿接受了放射治疗，18例（42.9%）患儿未接受全量放疗。

31例（67.4%）患儿发现有节僵直。21例（67.7%）患儿在内假体置换术后出

表7

效应的严重程度（CTCAE 4.0版）

效应	I 级	II 级	III级	IV级
肌肉萎缩症	轻度	中度	自理受限	该级别尚未确定
僵直	活动度限制， <25%	活动度限制， 大于25%， 最大不超过50%	活动度限制（>50%）、 关节挛缩	该级别尚未确定
脊柱侧凸	<20°；临床无法检测	>20° - 45°；前弯时可临床检测	>45°；驼背，需手术矫正	该级别尚未确定
骨质疏松症	X线示骨密度下降	骨组织明显改变、 骨折	自理受限，需住院治疗	该级别尚未确定
肢体短缩	轻微缩短， <2 cm	有必要进行长度纠正， 缩短 2~5 cm	四肢长度明显不同， 缩短程度超过 5cm； 需手术矫正	该级别尚未确定
畸形	外观和功能上无明显 对称	外观及功能缺陷明显， 可通过衣服或矫正设备 隐藏	外观及功能缺陷明显， 不能通过衣服或矫正设备 隐藏	该级别尚未确定
神经障碍	轻微	比较明显	轻度瘫痪	该级别尚未确定
步态障碍	跛行	使用外部支撑	无法走动	该级别尚未确定
骨折	无症状，检查发现	非移位，需要固定	需复位	需要在医院进行手术
淋巴淤滞	肢体体积或周长的最大 可见差异为5%-10%	肢体体积或周长的最大 可见差异>10% - 30%	肢体体积最大差异>30%	该级别尚未确定

现关节僵直，10例（32.3%）在其他手术后出现关节僵直。在比较接受内假体置换术的患儿和未接受内假体置换术的患儿在活动量上的差异时，未发现统计学显著性差异， $p = 0.114$ (χ^2 Pearson)。15例（48.4%）关节僵直患儿接受放疗，16例（51.6%）未行放疗。

31例（67.4%）患儿发生脊柱侧弯畸形。20例（64.5%）弯曲度小于 20° ，与I至II级畸形程度相对应。7例（22.6%）弯曲度在 $20^\circ \sim 45^\circ$ 之间，4例（12.9%）弯曲度大于 45° ，分别对应畸形III级和IV级。20例I至II级畸形患儿中有18例（90%）为静态脊柱畸形，因下肢长度差异导致。其中有两例患儿由于严重挛缩出现静态脊柱畸形。4例患儿被检出III级畸形，肢体缩短 $5 \sim 8$ cm，未进行缩短补偿治疗。3例患儿的脊柱畸形由胸部放疗所致。4例在脊柱区接受放疗的患儿存在IV级畸形。对3例患儿建议手术治疗，但仅1例患儿接受手术并取得良好效果，2例患儿拒绝手术。1例患儿由于严重的骨质疏松症未拟手术治疗。有内假体置换史的患儿中，未发现脊柱侧弯畸形超过 45° 的病例。这与接受其它下肢手术的患儿不同($p = 0.043$) (χ^2 Pearson)。

通过放射学检查发现28例（60.9%）患儿患有骨质疏松症。表现为皮质层变薄，小梁减少，骨组织结构破坏。其中13例（46.4%）接受了放射治疗。测定了血生化指标（蛋白、蛋白组分、钙、磷、骨碱性磷酸酶、 Ca^{2+} 、肌酸酐和尿素）和日尿生化指标（钙和磷）。癌症检查未测定尿脱氧吡啶啉（DPID）、血甲状旁腺素、骨钙素、 β -胶原降解产物（ β -cross-laps）和 $25(\text{OH})\text{D}_3$ ，因此，这些指标无法用于筛查有骨髓肉瘤病史的患儿。在初级医院，患儿未接受骨质疏松症检查和密度测定。

25例（54.3%）患儿出现肢体短缩（并发症VI型）。其中17例（占患肢体短缩症

患儿总数的68.0%）行内假体置换术，3例（12.0%）患儿行腓骨切除或摘除术。1例患儿在跟骨脱位后发生肢体短缩。1例患儿切除髌关节软组织肿瘤后发生肢体短缩。对3例患儿切除的肿瘤床与淋巴结盆腔进行放疗，其中2例行盆腔放疗，1例行肩胛骨放疗。对11例（44.0%）肢体短缩患儿行放疗，14例（56.0%）肢体短缩患儿未行放疗。肢体缩短范围为 $1 \sim 11$ cm，平均 3.74 ± 0.53 cm ($\text{SD} = 2.65$)。5例（20.0%）患儿肢体短缩程度小于2 cm，13例（52.0%）患儿肢体短缩范围为 $2 \sim 5$ cm，7例（28.0%）患儿肢体短缩大于5 cm。

有7例肢体短缩超过5cm的患者，随着患儿发育而不断缩短，其中3例的胫骨生长区受到损伤。3例患者髌部生长区受损，1例患者小腿和髌部生长区受损。6例患儿接受内假体置换术，3例患儿行延长型内假体置换术，2例患儿行放射治疗。比较有人工关节置换术史的患儿和既往行其他手术治疗患儿的肢体长度时，未发现统计学显著性差异($p = 0.484$) (χ^2 Pearson)。

18例（39.1%）患者发生肌肉骨骼畸形，其中肢体畸形10例（55.6%），前胸壁畸形5例（27.8%），脊柱畸形3例（16.7%）。10例肢体畸形患者中有7例存在骨关节炎畸形现象。10例肢体轴畸形的患儿中，有4例接受了内假体置换术，4例接受腓骨切除或摘除，1例患儿跟骨脱位后出现畸形脚踝骨关节炎，1例患儿在切除髌关节软组织肿瘤，接受肿瘤切除床放疗，并行淋巴结盆腔切除后，出现胫骨外翻畸形。5例胸壁畸形患儿中，有4例接受肋骨摘除、胸壁切除和放疗，1例患儿行肩胛区放疗，3例患儿出现脊柱畸形，行脊柱放疗。共有14例（77.8%）肌肉骨骼畸形患儿接受放疗，4例（22.2%）未接受放疗。

13例患儿出现轻度瘫痪神经障碍(28.4%)。出现足部麻痹的患儿中,4例有内假体置换史,3例接受了胫骨近端切除,1例接受了膝关节切除。股骨远端和胫骨近端水平在手术中出现坐骨神经麻痹,造成麻痹性足内翻,足底出现慢性缺血性溃疡。因此行矫形手术。6例患儿接受了腓骨摘除/切除手术。下肢瘫痪发生一例,我们通过手术器械切除了该患者的硬膜外肿瘤且行后置经椎弓根脊椎融合术(D₇-D₁₂)。两例接受骶部放疗的患儿出现膀胱麻痹。在接受放疗的患者中,有8例(61.5%)出现轻瘫,在未接受放疗的患者中,有5例(38.5%)出现轻瘫。

16例(34.8%)患者出现步态障碍。其中轻度跛行7例(43.8%),有9例(56.3%)患者需要外部支撑,2例患儿出现足瘫,7例患儿下肢短缩5 cm以上。1例患者接受硬膜外肿瘤手术器械切除和后置经椎弓根脊椎融合术(D₇-D₁₂),无法行走。

3例(6.5%)患儿假体周围骨折,2例(4.1%)内假体头部脱位,需再次行手术干预。

以下临床病例值得我们单独描述。

女,2001年3月27日出生,2003年患有右肋XI型尤文氏肉瘤和转移性肺病。行综合治疗,包括综合化疗、肋骨摘除、肺大剂量照射(累积剂量为12 Gy)、全部原发灶放疗(累积剂量=50 Gy)、外周干细胞(PSC)自体移植高剂量治疗。病情得以缓解。33个月后,在2007年患者被诊断出第二肿瘤,即急性髓细胞白血病(M2形态变体)。经4个疗程的综合化疗和PSC异基因移植治疗后,患者病情得到缓解。然而,出现了慢性移植物抗宿主病(GVHD),与此同时结缔组织广泛纤维化逐步发展。2015年,检查发现患儿有严重肌肉萎缩、胸壁畸形、骨代谢受损、上下肢关节僵直、屈指肌腱韧

带炎、指关节弯曲挛缩、膝关节及踝关节变形性关节炎。2016年,该患儿死于肺纤维化慢性肺炎。

不良效果的严重程度导致8例患者需要重复进行内假体置换术。3例患者因假体周围骨折行手术治疗。2例患者行髋踝关节脱位开放性复位术。2例足麻痹患儿接受胫骨前外侧皮肤移植术,以及矫治手术消除麻痹性足内翻。1例患者行脊柱后凸畸形矫治。

IV级矫形不良反应(骨折除外)包括一系列危及生命的情况、瘫痪、紧急情况和白血病。V级为矫形后果所致死亡。脱位按CTCAE 4.0版归为III级(表8)。

在有骨肉瘤病史的患儿中,记录到几种骨科疾病,且以不同形式组合,从1到10不等,平均为 4.61 ± 0.28 (SD = 1.96)(表9)。

从过往特殊治疗量来看,综合治疗与联合治疗无统计学显著性差异($p = 0.215$)(χ^2 Pearson)(表10)。

根据放疗方法分析特殊治疗的矫形后果,未发现显著性差异, $p = 0.695$ (χ^2 Pearson)。

讨论

本研究显示,所有处于缓解期的研究对象(骨肉瘤患儿)均有矫形效应。尽早发现和矫形干预有助于改善迟发型肌肉骨骼不良反应,预防后续并发症。根据严重程度进行长期效应分级的首个研究与放疗有关。1998年,NCI发布首版《常见毒性标准》(CTC, Common Toxicity Criteria),根据使用的治疗方法(放疗、化疗与手术)来评估长期负面效应的严重性。目前人们使用的是《不良事件通用术语标

表8

根据CTCAE 4.0版矫形效应严重程度划分的患者分布情况

效应	I	II	III	IV	总计
肌肉萎缩	8 (19.0%)	25 (59.5%)	9 (21.4%)	-	42 (100%)
僵直	2 (6.5%)	16 (51.6%)	13 (41.9%)	-	31 (100%)
脊柱侧凸	20 (64.5%)	7 (22.6%)	4 (12.9%)	-	31 (100%)
骨质疏松	13 (46.4%)	12 (42.9%)	3 (10.7%)	-	28 (100%)
肢体短缩	5 (20.0%)	13 (52.0%)	7 (28.0%)	-	25(100%)
畸形	2 (11.1%)	7 (38.9%)	9 (50.0%)	-	18 (100%)
神经障碍	-	1 (7.7%)	11 (84.6%)	1 (7.7%)	13 (100%)
步态障碍	7 (41.2%)	9 (52.9%)	1 (5.9%)	-	17(100%)
骨折	-	-	-	3 (100.0%)	3 (100%)
脱位	-	-	2 (100%)	-	2 (100%)
淋巴淤滞	-	1 (100%)	-	-	1 (100%)
白血病	-	-	-	1 (100%)	1 (100%)
总计	57 (26.8%)	91 (42.9%)	59 (27.8%)	5 (2.5%)	212 (100%)

表9

按原发部位划分的矫形后果分布

并发症数量	原发部位									
	长管骨		脊椎		扁骨		其它骨		骨外	
	数量 (n)	%	数量 (n)	%	n	%	数量 (n)	%	数量 (n)	%
1-2	4	12.5	1	25.0	-	-	-	-	-	-
3-5	17	53.1	3	75.0	2	66.7	4	80.0	1	50.0
6-8	10	31.3	-	-	1	33.3	1	20.0	-	-
9-10	1	3.1	-	-	-	-	-	-	1	50.0
总计	32	100.0	4	100.0	3	100.0	5	100.0	2	100.0

表10

按治疗类型划分的矫形后果分布

特殊治疗量	患者数量		总计
	小于5	大于5	
综合化疗+手术+放疗	12 (63.2%)	7 (36.8%)	19 (100%)
综合化疗+手术	14 (66.7%)	7 (33.3%)	21 (100%)
综合化疗+放疗	6 (100.0)	-	6 (100.0)

准（CTCAE）第4.0版》[3]。众所周知，在年纪较小时，高剂量放疗和不对称或部分骨组织照射对肌肉骨骼系统有不利影响。甲氨蝶呤和长春新碱影响肌肉弹性和强度。椎板切除术和胸壁切除可导致脊柱畸形。放疗、化疗和外科手术干预对骨骼肌的发育有独立及叠加性影响[4]。对于有至少5年尤文氏肉瘤病史的幸存者，绝大多数（77%）出现长期效应。最常见的长期效应是肌肉骨骼疾病（50%）和心脏毒性（28%）。10年后发生二次肿瘤的风险为5%[5]。

瑞士一项研究对在1976年至2003年间被诊断为恶性肿瘤的患儿进行分析。这些患儿年龄小于16岁，存活超过5年。研究评估了患儿身体在运动和日常活动中受到的限制。被诊断为骨肿瘤后幸存下来并接受放射治疗（包括按照现代治疗方案进行的治疗）的患儿，受影响最大[6]。在有尤文氏肉瘤病史的幸存患儿中，常见Ⅱ级慢性副作用包括全身肌肉无力（23%）和总运动度下降（23%）[7]。根据我们的数据，在有骨肉瘤病史的患儿中，Ⅱ级矫形效应占多数（ $n = 91, 42.9$ ）；5例（2.5%）患者出现Ⅳ级矫形效应，表现为瘫痪、需要手术治疗的骨折和白血病。一例白血病（二次肿瘤）患儿因结缔组织广泛纤维化而死亡（Ⅴ级）。32例（69.6%）患者的不良反应少于5种，14例（30.4%）患者的不良反应多于5种。在矫形效应最多的14例患儿中，行放疗与未行放疗的患儿数量分布均匀。研究表明，一些研究人员高估了放疗在长期肌肉骨骼效应发展中的作用。

在48例高级别骨肉瘤的幸存患者中，骨密度（BMD）有所下降。这些患者依据德瑞澳骨肉瘤合作研究组的化疗方案进行治疗。该方案包括高剂量甲氨蝶呤。平均随访时间为 16 ± 2.2 年，诊断出10例骨质疏松，21例骨质减少，17例符合世界卫生组织（WHO）的健康标准，18例化疗后发生骨折[2]。暴露于甲氨蝶呤后可发生BMD缺乏

及随后骨折[8]。这是由于生长区的细胞活动停止，钙化软骨的形成减少，以及初级骨小梁因干骺端成骨细胞池减少开始形成。多变量分析显示，接受甲氨蝶呤治疗的女性幸存患者（ $p = 0.015$ ）的骨折风险更高[9]。

儿童肿瘤学协会（COG）的不良反应识别指南（《儿童、青少年和青壮年幸存者长期随访指南》4.0版）建议对接受甲氨蝶呤治疗的幸存者进行BMD缺乏症筛查[5]。儿童和青少年患者的BMD缺乏也可由维生素D缺乏[10]、低蛋白摄入和低身体活动量[11]引起。我们的研究结果完全证实了其他研究提供的数据。在携带植入物和/或接受放疗的患儿中，有60.9%的患儿骨密度下降。因骨质疏松、放射性骨坏死、骨重塑假骨折线而骨折的患儿仅占6.5%。接受植入载体的患者普遍存在骨密度下降。此外，由于在现代治疗骨肉瘤方案中包含甲氨蝶呤、阿霉素、放线菌素D和铂化合物，不排除会导致骨量减少、维生素D缺乏和身体活动降低。这通常需要超过12个月的治疗期。然而，虽然骨质疏松症综合实验室检测和密度测定应该成为骨肉瘤患儿的强制检查项目，但实际上并不包含在治疗标准之中。

在本研究中，我们观察到了骨骼畸形，如脊柱和椎旁区受到局部影响造成脊柱畸形、肢体（特别是植入物载体）长度差异，以及肋骨切除后胸部发育异常。我们一致认为，在很多情况下，骨骼畸形由放疗引起，因为放疗导致肌肉组织纤维化及生长不对称。然而，肿瘤病灶的扩大切除，包括胸壁切除和椎板切除，以及内假体置换的机械性并发症（亨德森I-III型）也会产生一定效应。

体外研究表明，阿霉素、放线菌素D及铂化合物直接影响生长区的软骨细胞。综合化疗临床研究表明，抗代谢物降低骨生长及其最终长度[1]。骨骼畸形包括脊柱畸形[12]、四肢长度差异[13]和胸部

异常[14]。在许多情况下，骨骼畸形由放疗引起。放疗可阻止管状骨和脊椎软骨形成，影响扁骨（如颅骨、骨盆或肋骨）膜骨化，导致发育不良和生长不对称。放疗破坏骨细胞DNA，产生游离羟基自由基[15]。临床证据表明，放疗可导致生长骺板软骨形成终止，钙化软骨和干骺端骨吸收不足，改变骨干骨膜活性，从而影响骨形成[16]。脊柱畸形在接受放疗和/或椎板切除术的脊柱肿瘤幸存者中也很常见[17]。脊柱（包括胸椎）侧凸导致限制性肺缺损，其特征是肺总容量下降，呼吸能力下降，以及呼吸速率增加[19]。这些情况导致呼吸所需的能量消耗增加，且经过一段时间后会呼吸肌疲劳、呼吸衰竭和肺动脉高压[20]。脊柱后凸和胸部异常也会影响呼吸，压缩肺部。在严重的情况下会导致下肢无力，增加对脊髓神经根的压力[21]。肋骨切除后会出现脊柱侧凸畸形。脊柱侧凸病程呈进行性加重，肋骨切除时年龄越小，进展越严重。在肋骨切除后的前10年，进展率最高[22]。

放疗对肌肉长期不良影响的主要病理生理机制尚不明确。急性照射抑制肌卫星细胞祖细胞的有丝分裂[23]，损害细胞膜通透性和液体流动性，可导致神经肌肉接点的钠钾泵失效[24]。此外，改变生长因子- β 介导的照射后炎症可以抑制肌肉生长[25]。辐射引起的血管损害和实质损伤可影响肌肉营养[26]。放疗则可导致肌肉病变[27]。所有这些因素都可导致肌肉萎缩、纤维化、发育不良和瘢痕性营养不良[28]。放射纤维病是纤维组织的病理硬化，可由放疗引起。放射纤维病综合征描述了许多放疗所致纤维组织进行性硬化的临床表现。辐射引起的损伤包括“脊髓-神经根-神经丛-神经肌病”，引起肌肉无力和功能障碍，并导致神经肌肉损伤[29]。

关节挛缩、骨质疏松和缺血性坏死是有PSC移植史的慢性GVHD患儿的晚期临床表现[30]。虽然许多肢体肿瘤患儿已

经很好地适应了功能障碍或肢体缺失的状态，但有丧失机体功能的危险[31]。然后，最近一项研究对1094例四肢恶性肿瘤（CCSS）存活患者（年龄中位数33岁）分析后发现，危险因素包括肿瘤在下肢的位置、性别（女性）、年龄、肿瘤类型以及膝关节以上截肢[32]。根据研究数据，所有接受大关节内假体置换的患儿在保留器官手术后均出现不同程度的肢体功能障碍；因此，尽早康复对这些患儿恢复功能、掌握代偿策略或适应环境、最大程度上恢复功能具有重要意义[7]。83%的患者在保留器官手术后出现肢体功能障碍，86%的患者在需要较大膝关节屈曲角度的活动时出现相关功能障碍。不同类型的关节内假体置换在功能低下程度（ $p = 0.962$ ）和伤残程度（ $p = 0.411$ ）上无显著性差异[33]。对于有髋关节置换术史的患者，髋关节的平均活动范围为 103° 。有髋关节置换术史的患者以及股骨远端或胫骨近端切除的患者，膝关节的平均运动范围分别为 127° 、 97° 和 107° 。骨成熟时平均伸长4.5 cm，肢体平均长度差为0.7 cm [34]。对于有截肢及保留器官治疗史的患者，影响生活质量的长期效应未见显著性差异 [35]。

下肢骨肉瘤或尤文氏肉瘤幸存者（ $n = 629$ ）对环境适应良好。一些幸存者报告称，其身体活动能力和生活质量方面受到中等限制，而大多数人报告称，他们在融入社会方面没有困难[36]。很明显，不仅是疾病本身，对疾病的治疗也会长期严重损害身体健康[37]。

有癌症史的患儿，出现长期不良问题的风险更高。对患儿的药物治疗和高强度综合治疗会导致治疗后果的出现，这些后果不仅与成长器官的解剖和生理特征有关，而且与强化药物治疗过程中身体活动大幅减少、化疗药物的毒性作用、植入物的使用、广泛切

除术和电离辐射对组织造成的危害有关。对于经历高强度综合治疗的骨肉瘤患儿，重要的不仅仅是存活，还有生活质量。

结论

骨肉瘤患儿抗癌治疗的矫形效应不可避免，因为需要对其进行高强度的治疗管理，极大提高这些患儿（包括IV期患者）的存活率。加强恶性骨肿瘤多组分治疗矫形效应的及时诊断与纠正工作，极为重要。尽早发现和适当纠正抗癌治疗效应，可使患者保持健康，增强社会适应能力，提高患儿的生活质量。

其他信息

经费来源。 该研究无任何资助。

利益冲突。 作者声明，不存在与本文发表有关的明显及潜在利益冲突。

伦理审查。 2014年4月18日，Priorov 国家创伤与矫形医学研究中心当地伦理委员会批准了该项目。患者（及其代理人）同意参与研究，允许处理和发布个人数据。

作者贡献

*A. V. Petrichenko*负责收集处理数据，撰写文稿，进行肿瘤诊断，对患者进行抗癌治疗和矫形后果的治疗。

*E. A. Bukreeva*与*P. A. Romanov* 负责数据采集和处理，撰写文稿文本。

*O. A. Tiganova*与*N. M. Ivanova* 对患者进行抗癌治疗。

*A. A. Ochkurenko*负责肿瘤诊断和矫形后果分析，撰写文稿并负责文稿的最终编辑。

*A. I. Snetkov*负责肿瘤和矫形后果的诊断与治疗

*O. V. Kozhevnikov*负责矫形后果的诊断与治疗。

*A. K. Morozov*负责肿瘤和矫形后果的诊断工作。

References

1. Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3038-3045. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9088>.
2. Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J*. 2014;96-B(11):1436-1440. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B11.34747>.
3. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010.
4. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(4):249-262.
5. Hamilton SN, Carlson R, Hasan H, et al. Long-term Outcomes and Complications in Pediatric Ewing Sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(4):423-428. <https://doi.org/10.1097/COC.000000000000176>.
6. Rueegg CS, Michel G, Wengenroth L, et al. Physical performance limitations in adolescent and adult survivors of childhood cancer and their siblings. *PLoS One*. 2012;7(10):e47944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047944>.
7. Lopez-Guerra JL, Marquez-Vega C, Praena-Fernandez JM, et al. Health related quality of life and late side effects of long-term survivors of Ewing's sarcoma of bone. *J BUON*. 2011;16(3):528-536.
8. Xian CJ, Cool JC, Scherer MA, et al. Cellular mechanisms for methotrexate chemotherapy-induced bone growth defects. *Bone*. 2007;41(5):842-850. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.07.021>.
9. Wilson CL, Dilley K, Ness KK, et al. Fractures among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2012;118(23):5920-5928. <https://doi.org/10.1002/cncr.27626>.

10. Frisk P, Arvidson J, Ljunggren O, Gustafsson J. Decreased bone mineral density in young adults treated with SCT in childhood: the role of 25-hydroxyvitamin D. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(5):657-662. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.147>.
11. Polgreen LE, Petryk A, Dietz AC, et al. Modifiable risk factors associated with bone deficits in childhood cancer survivors. *BMC Pediatr.* 2012;12:40. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-40>.
12. Butler MS, Robertson WW, Jr., Rate W, et al. Skeletal sequelae of radiation therapy for malignant childhood tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 1990(251):235-240.
13. Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):265-274. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.001>.
14. Merchant TE, Nguyen L, Nguyen D, et al. Differential attenuation of clavicle growth after asymmetric mantle radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2):556-561. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.11.005>.
15. Powell S, McMillan TJ. DNA damage and repair following treatment with ionizing radiation. *Radiother Oncol.* 1990;19(2):95-108. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(90\)90123-e](https://doi.org/10.1016/0167-8140(90)90123-e).
16. Eifel PJ, Donaldson SS, Thomas PRM. Response of growing bone to irradiation: A proposed late effects scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1301-1307. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00420-p](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00420-p).
17. Poretti A, Zehnder D, Boltshauser E, Grotzer MA. Long-term complications and quality of life in children with intraspinal tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(4):844-848. <https://doi.org/10.1002/pbc.21284>.
18. de Jonge T, Slullitel H, Dubousset J, et al. Late-onset spinal deformities in children treated by laminectomy and radiation therapy for malignant tumours. *Eur Spine J.* 2005;14(8):765-771. <https://doi.org/10.1007/s00586-004-0778-1>.
19. Tsiligiannis T, Grivas T. Pulmonary function in children with idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2012;7(1):7. <https://doi.org/10.1186/1748-7161-7-7>.
20. Charles YP, Dimeglio A, Marcoul M, et al. Influence of idiopathic scoliosis on three-dimensional thoracic growth. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(11):1209-1218. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181715272>.
21. Goldberg CJ, Moore DP, Fogarty EE, Dowling FE. Scoliosis: a review. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(2):129-144. <https://doi.org/10.1007/s00383-007-2016-5>.
22. Soyer T, Karnak I, Ciftci AO, et al. The results of surgical treatment of chest wall tumors in childhood. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(2):135-139. <https://doi.org/10.1007/s00383-005-1537-z>.
23. Caiozzo VJ, Giedzinski E, Baker M, et al. The radiosensitivity of satellite cells: cell cycle regulation, apoptosis and oxidative stress. *Radiat Res.* 2010;174(5):582-589. <https://doi.org/10.1667/RR2190.1>.
24. Leyko W, Bartosz G. Membrane Effects of Ionizing Radiation and Hyperthermia. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 2009;49(5):743-770. <https://doi.org/10.1080/09553008514552971>.
25. Anscher MS, Jirtle RL. Role of transforming growth factor- β and hepatocyte growth factor in late normal tissue effects of radiation. *Radiat Oncol Investig.* 1993;1(6):305-313. <https://doi.org/10.1002/roi.2970010602>.
26. Powers BE, Gillette EL, Gillette SLM, et al. Muscle injury following experimental intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(3):463-471. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90058-c](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90058-c).
27. Portlock CS, Boland P, Hays AP, et al. Nemaline myopathy: a possible late complication of Hodgkin's disease therapy. *Hum Pathol.* 2003;34(8):816-818. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(03\)00242-9](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(03)00242-9).
28. Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):265-274. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.001>.
29. Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome: neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PMR.* 2011;3(11):1041-1054. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.08.535>.
30. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008;21(2):309-331. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.02.016>.
31. Nagarajan R, Mogil R, Neglia JP, et al. Self-reported global function among adult survivors of childhood lower-extremity bone tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *J Cancer Surviv.* 2009;3(1):59-65. <https://doi.org/10.1007/s11764-008-0073-y>.
32. Marina N, Hudson MM, Jones KE, et al. Changes in health status among aging survivors of pediatric upper and lower extremity sarcoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(6):1062-1073. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.01.013>.
33. Carty CP, Dickinson IC, Watts MC, et al. Impairment and disability following limb salvage procedures for bone sarcoma. *Knee.* 2009;16(5):405-408. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2009.02.006>.
34. Henderson ER, Pepper AM, Marulanda G, et al. Outcome of lower-limb preservation with an expandable endoprosthesis after bone tumor resection in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(6):537-547. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01575>.
35. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisey DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? *J Clin Oncol.* 2002;20(22):4493-4501. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.09.006>.

36. Nagarajan R, Mogil R, Neglia JP, et al. Self-reported global function among adult survivors of childhood lower-extremity bone tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *J Cancer Surviv.* 2009;3(1):59-65. <https://doi.org/10.1007/s11764-008-0073-y>.
37. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA.* 2007;297(24):2705-2715. <https://doi.org/10.1001/jama.297.24.2705>.

Information about the authors

Anna V. Petrichenko — MD, PhD, Academic Secretary of The St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6876-7898>. eLibrary SPIN 6906-6292. E-mail: a.shvarova@rambler.ru.

Elena A. Bukreeva — MD, Head of the Physical Therapy and Physical Training Department of The St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia. eLibrary SPIN: 2813-1090. E-mail: bukreeva191965@gmail.com.

Pavel A. Romanov — MD, Radiologist of The St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia. E-mail: Pavelromanov0305@gmail.com.

Olga A. Tiganova — MD, PhD, Hematologist-Oncologist of the Morozov Children's City Clinical Hospital, Chief Visiting Oncologist of the Health Department in Moscow, Moscow, Russia. eLibrary SPIN 2813-1090. E-mail: svudy@yandex.ru.

Nadezda M. Ivanova — MD, PhD, Professor, Head of the Oncology Department of The St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8123-6944>. eLibrary SPIN 3825-8785. E-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru.

Alexander A. Ochkurenko — MD, PhD, Professor, Head of the Science and Methodology Department of N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia.

Andrey I. Snetkov — MD, PhD, Professor, Head of the Pediatric Bone Pathology and Adolescent Orthopedics Department of N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia.

Oleg V. Kozhevnikov — MD, PhD, Head of the 10th Traumatological and Orthopedic Children's Department of N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia.

Alexander K. Morozov — MD, PhD, Professor, Head of the Radiation Diagnostics Department of N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia.