doi: 10.3969/j.issn.1672-5972.2023.05.005
文章编号: swgk2022-06-00159

论著·临床研究

儿童四肢骨肉瘤保肢治疗临床疗效分析

杜俊炜 张强 武峻申 杨文鹏 江仁兵*

[摘要] 目的 探讨儿童四肢骨肉瘤保肢治疗临床疗效情况。**方法** 回顾性分析2010年1月至2021年10月新疆医科大学附属肿瘤医院儿童四肢骨肉瘤保肢患者的临床资料。随访时间6～116个月，平均随访时间为（30.0±27.5）个月，中位生存时间为47个月。根据随访结果，分析儿童四肢骨肉瘤的发生部位、术前碱性磷酸酶、Enneking分期、手术方式、肿瘤最大直径、病理类型、是否规律完成化疗、是否局部复发以及术后肺转移情况等因素对患者预后的影响。采用单因素及多因素分析影响儿童四肢骨肉瘤保肢预后的因素。**结果** 男女比例为1.2∶1，1年内总生存率为82.7%，3年内总生存率为53.6%，5年内总生存率为40.5%。经分析显示肿瘤最大直径≥10 cm、是否规律完成化疗、肿瘤坏死率及肺转移情况是影响儿童四肢骨肉瘤保肢患者预后的独立危险因素（$P<0.05$）。**结论** 肿瘤最大直径、是否规律完成化疗、肿瘤坏死率及肺转移情况可明确影响儿童四肢骨肉瘤保肢患者预后，因此早发现、早治疗以及全程规律地完成化疗并预防肺转移的发生是治疗骨肉瘤的关键。

[关键词] 骨肉瘤；儿童；保肢；预后
[中图分类号] R738.1 **[文献标识码]** B

Clinical efficacy analysis of limb salvage treatment for children with extremity osteosarcoma

Du Junwei, Zhang Qiang, Wu Junshen, Yang Wenpeng, Jiang Renbing. Department of Bone and Soft Tissue Tumors and Melanoma, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang, 830000, China

[Abstract] Objective To investigate the clinical curative effect of limb salvage treatment for children with extremity osteosarcoma. **Methods** The clinical data of children with limb osteosarcoma in Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University from January 2010 to October 2021 were analyzed retrospectively. The follow-up period was 6-116 months, the average follow-up time was (30.0±27.5) months, and the median survival time was 47 months. According to the follow-up results, the effects of the location of osteosarcoma in children's extremities, preoperative alkaline phosphatase, Enneking stage, surgical methods, the maximum diameter of tumor, pathological type, regular completion of chemotherapy, local recurrence, and postoperative lung metastasis on the prognosis of children were analyzed. Univariate and multivariate analyses were used to analyze the factors affecting the prognosis of limb salvage osteosarcoma in children. **Results** The ratio of males to females was 1.2∶1. The overall survival rate within 1 year was 82.7%. The overall survival rate within 3 years was 53.6%. The overall survival rate within 5 years was 40.5%. The analysis showed that the maximum diameter of tumor ≥10 cm, regular completion of chemotherapy, tumor necrosis rate, and lung metastasis were independent risk factors affecting the prognosis of children with limb salvage osteosarcoma($P<0.05$). **Conclusion** The maximum diameter of tumor, regular completion of chemotherapy, tumor necrosis rate and lung metastasis can clearly affect the prognosis of children with limb osteosarcoma. Therefore, early detection and early treatment and regular completion of chemotherapy and prevention of lung metastasis are the key to the treatment of osteosarcoma.

[Key words] Osteosarcoma; Children; Limb salvage; Prognosis

骨肉瘤起源于间叶细胞，是最常见的原发性骨恶性肿瘤[1]。骨肉瘤在各个年龄段均可发病，且以青少年居多，常常发生于膝关节周围。手术和化疗是治疗骨肉瘤的标准方案，手术方式主要分为保肢术和截肢术，以往临床上多采取截肢的方法，但这对患者身心是一次重大的打击[2]。随着新辅助化疗理念和广泛切除的外科原则的不断深入，儿童四肢骨肉瘤从截肢手术逐渐转变为保肢手术，患者生活质量有了质的提升，总生存率从20%提高到70%[3-4]。然而影响儿童四肢骨肉瘤保肢的因素诸多，转移是影响骨肉瘤患者预后重要的因素之一，其中肺转移约占总数的80%，也是导致患者死亡的最重要因素[5]。因此早发现转移灶并采取积极的治疗措施，可显著延长患者的生存率。本研究通过收集新疆医科大学附属肿瘤医院2010年1月至2021年10月儿童四肢骨肉瘤保肢患者资料，分析影响其预后的相

作者单位：新疆医科大学附属肿瘤医院骨与软组织肿瘤及黑色素瘤科，新疆 乌鲁木齐，830000

关情况，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集新疆医科大学附属肿瘤医院2010年1月至2021年10月骨肉瘤的患者病历资料。纳入标准：①年龄≤18岁；②经临床、影像和病理证实为骨肉瘤；③行保肢治疗；④随访资料齐全者。排除标准：①合并严重的内科疾病；②随访中因非骨肉瘤的原因死亡。

1.2 治疗方法

所有患者术前均行新辅助化疗，采用AP方案（阿霉素80 mg/m^2+顺铂100 mg/m^2）4个周期。新辅助化疗结束后再行影像学检查进行评估，并制定手术方案（人工假体置换、自体/异体骨重建）。术后辅助化疗方案：①对于术前化疗疗效好（肿瘤坏死率≥90%）的患者继续原化疗方案；②对于术前化疗疗效不佳（肿瘤坏死率<90%）的患者调整原化疗方案：阿霉素80 mg/m^2、大剂量甲氨蝶呤12 g/m^2、顺铂100 mg/m^2、异环磷酰胺12 g/m^{2}交替使用至少6个周期。

1.3 评价指标

①对比两组患者的性别、年龄、发生部位、碱性磷酸酶、Enneking分期、手术方式、肿瘤最大直径是否≥10 cm、病理类型、是否规律完成化疗、肿瘤坏死率、是否局部复发以及术后是否肺转移等资料进行单因素分析。②将单因素中具有统计学差异的因素纳入多因素回归分析，筛选影响儿童四肢骨肉瘤预后的相关危险因素。

1.4 随访情况

所有患者通过电话或门诊随访，每3个月随访一次。记录患者术后相关情况，如有无规律完成化疗及术后有无转移灶等。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料以[例（%）]表示，利用Kaplan-Meier法对患者相关因素进行单因素分析。对于有统计学差异的（P<0.05）因素应用Cox回归模型进行多因素分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果

通过分析有75例患者行手术治疗，剔除截肢患者10例，最终本研究纳入65例患者（保肢率为86.7%）。其中男36例（55.4%），女29例（44.6%），男女比例为1.2∶1。确诊时年龄为4～18岁，平均（13.9±3.3）岁，其中男性平均为（14.8±3.3）岁，女性平均为（12.8±3.3）岁。

2.2 骨肉瘤术后预后情况分析

65例儿童四肢骨肉瘤保肢患者随访6～116个月，平均随访时间为（30.0±27.5）个月，中位生存时间为47个月。1年内总生存率为82.7%，3年内总生存率为53.6%，5年内总生存率为40.5%，生存曲线图详见图1。

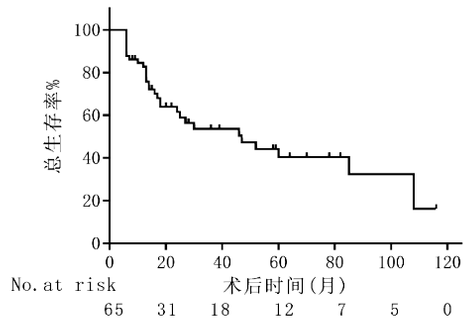


图1 儿童四肢骨肉瘤保肢总生存曲线图

本研究将儿童四肢骨肉瘤患者按照相关预后因素进行分组。经Log-rank检验分析显示肿瘤最大直径是否≥10 cm、是否规律完成化疗、肿瘤坏死率是否≥90%以及术后是否肺转移与儿童四肢骨肉瘤预后情况有明显相关性（P<0.05），单因素分析详见表1。

对于影响术后复发的单因素分析中P<0.05的指标进行Cox多因素分析，结果显示肿瘤最大直径≥10 cm、未规律完成化疗、肿瘤坏死率<90%以及出现肺转移是影响儿童骨肉瘤保肢患者预后的独立危险因素（P<0.05），COX多因素分析详见表2。其对应的术后生存曲线图见图2。

表1 儿童骨肉瘤保肢患者预后情况单因素分析

因素	总计	死亡（%）	中位生存时间（月）	Log-Rank	P值
性别				0.023	0.992
男	36	16（44.4）	30		
女	29	15（51.7）	47		
年龄（岁）				0.381	0.537
<10	9	4（44.4）	30		
≥10	56	27（48.2）	47		
部位				0.149	0.700
上肢	7	3（42.9）	-		
下肢	58	28（48.3）	47		
碱性磷酸酶				0.262	0.608
正常	5	3（60.0）	60		
升高	60	28（46.7）	46		
Enneking分期					
ⅡA期	5	2（40.0）	-	2.136	0.344
ⅡB期	37	13（35.1）	52		
Ⅲ期	23	16（69.6）	25		

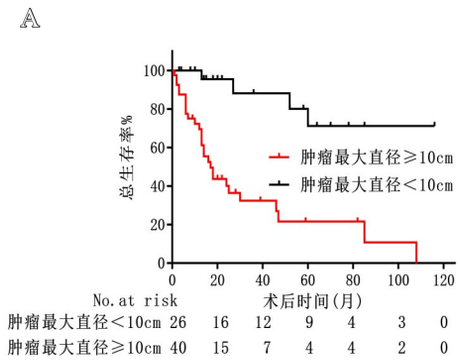
续表

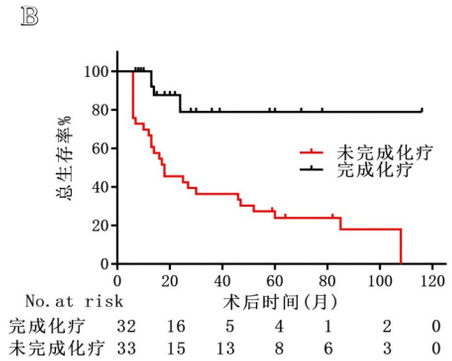
因素	总计	死亡（%）	中位生存时间（月）	Log-Rank	*P*值
手术方式				1.554	0.213
人工假体置换	49	26（53.1）	30		
自体/异体骨重建	16	5（31.3）	85		
肿瘤最大直径（cm）				18.429	＜0.001
＜10	26	4（15.4）	-		
≥10	39	27（69.2）	18		
病理类型				0.145	0.703
普通型	58	28（48.3）	46		
其他*	7	3（42.9）	60		
规律完成化疗				14.490	＜0.001
是	32	4（12.5）	-		
否	33	27（81.8）	18		
肿瘤坏死率				9.795	0.002
＜90%	33	20（60.6）	14		
≥90%	32	11（34.4）	85		
局部复发				0.024	0.877
是	8	4（50.0）	24		
否	57	27（47.4）	47		
术后肺转移				36.178	＜0.001
是	32	29（90.6）	14		
否	33	2（6.1）	-		

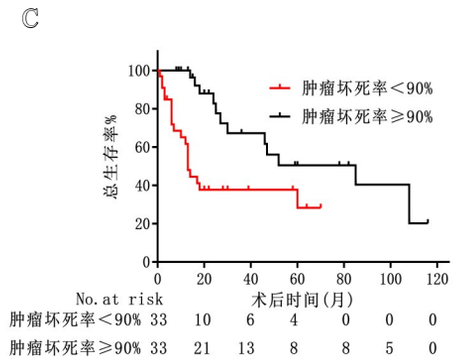
注：*其他包含毛细血管扩张性骨肉瘤、软骨母细胞性骨肉瘤等。

表2 影响儿童骨肉瘤保肢患者预后COX回归多因素分析

因素	*β*	*SE*	*Wald*	*P*值	*EXP*（*B*）	95%*CI*
肿瘤最大直径≥10 cm	1.784	0.637	7.852	0.005	5.956	1.710-20.751
完成化疗	-1.351	0.595	5.152	0.023	0.259	0.081-0.832
肿瘤坏死率≥90%	-1.892	0.521	13.160	＜0.001	0.151	0.054-0.419
术后肺转移	1.899	0.773	6.035	0.014	6.682	0.081-0.419







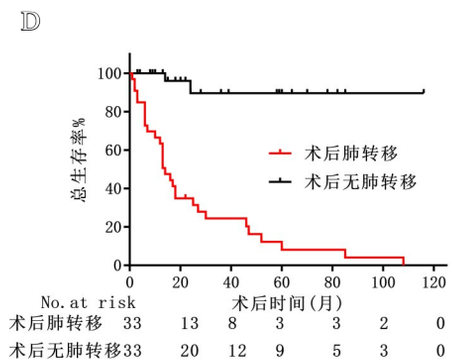


图2 A. 肿瘤最大直径是否≥10 cm生存曲线图，3年内总生存率分别为肿瘤最大直径≥10 cm组33.2%、＜10 cm组88.1%；B. 是否规律完成化疗生存曲线图，3年内总生存率分别为完成化疗组78.9%，未完成化疗组36.4%；C. 肿瘤坏死率是否≥90%生存曲线图，3年内总生存率分别为肿瘤坏死率≥90%组71.0%，＜90%组36.9%；D. 术后肺转移情况生存曲线图，3年内总生存率分别为未转移组89.6%，转移组25.2%

3 讨论

骨肉瘤是最常见的恶性骨肿瘤，在儿童中具有高度恶性和致残率，5年疾病自然病程的存活率仅为10%～20%，普通型骨肉瘤是其最常见的亚型，约占所有骨肉瘤类型的80%[6]。本研究显示，女性的发病高峰比男性要早，可能是因为骨肉瘤的发生与生长发育有关，但本研究与既往的研

究结果一致，男女患者的生存率无明显差异，这也解释了骨肉瘤不是一个与性激素分泌相关的肿瘤[7]。

目前对于儿童四肢骨肉瘤患者，保肢治疗是其标准治疗方法之一，有将近90%的患者接受保肢手术，成功率高达80%[8]。本研究结果显示，肿瘤最大直径≥10 cm、未规律完成化疗、肿瘤坏死率＜90%以及出现肺转移是影响儿童骨肉瘤保肢患者预后的独立危险因素。Wei等[9]分析了83例骨肉瘤预后相关因素，肿瘤直径不是影响预后的危险因素，而出现远处转移及术后辅助化疗次数＜6次是骨肉瘤患者死亡的重要影响因素。但有学者发现骨肉瘤出现肺转移的患者，其组织学类型和原发肿瘤直径与总生存期显著相关[10]。对此笔者认为肿瘤直径是对预后是有影响的，肿瘤直径越长其T分期越高，恶性程度也随着增高。在儿童骨肉瘤的治疗中，化疗起着举足轻重的作用。目前临床常用的化疗药物主要为大剂量甲氨蝶呤、顺铂、表柔比星等[11]。新辅助化疗可促使肿瘤边界清晰化并缩小肿瘤，使得手术更安全、顺利地进行。有研究显示，术前新辅助化疗可显著降低骨肉瘤中谷氨酰胺酶1（GLS1）的表达，有效提高骨肉瘤的保肢治疗效果[12]。但有部分儿童骨肉瘤患者对化疗不敏感（肿瘤坏死率＜90%），因此对于这类患者常常有较高的局部复发风险，其生存率也相对较低。上海一项保肢治疗膝关节周围骨肉瘤的长期随访显示，未完成术前新辅助化疗、术后化疗延迟（＞21 d）是儿童骨肉瘤预后不良的危险因素，而肿瘤坏死率＜90%是局部复发的独立危险因素。该结果和本研究结果相一致，因此全程规律地完成化疗是十分必要的，可有效提高儿童四肢骨肉瘤保肢的生存率[13]。肿瘤转移是影响患者转归和预后的重要因素之一，骨肉瘤远处转移是临床医生最棘手的问题。相较于非转移患者，转移患者的预后普遍较差，其5年生存率不超过20%[14]。在骨肉瘤转移患者中，以肺转移最为常见，国内一项多中心研究分析了16年内共计336例四肢骨肉瘤患者，结果显示局部肿瘤复发和远处转移是患者死亡的主要原因，也是影响预后的独立危险因素[15]。

治疗儿童骨肉瘤的手术方式有很多，Ayerza等[16]分析了不同手术方式对骨肉瘤患者生存率的影响，结果显示保肢手术的患者生存率相对较高，因为保留了肢体，故提高了患者的生活质量。因此专家们一致认为若无其他手术禁忌证的情况下，儿童四肢骨肉瘤患者应首选保肢治疗[17]。对于保肢手术，其重建方法有很多，如人工假体置换、自体或异体骨移植等[18]。应用最广泛的保肢手术是肿瘤型人工假体，英国一项研究显示18例16岁以下的儿童，他们接受了保留骨骺定制肿瘤型假体的保肢手术，其5年总生存率为78%，且未出现局部复发，此手术方法可以保护骺板的生长、肢体长度和关节功能[19]。但鉴于骨肉瘤保肢手术的复杂性，应用人工假体置换后的翻修率也相对较高[20]。

虽然本研究结果数据未发现碱性磷酸酶升高对预后有明显影响，但有92.3%（60/65）儿童出现碱性磷酸酶升高。一项荟萃分析显示血清碱性磷酸酶升高与骨肉瘤总生存率低有密切关系，该指标是反映患者预后的有效标志物[21]。Vasquez等[22]也发现术前血清碱性磷酸酶升高和新辅助化疗后肿瘤坏死率低都是骨肉瘤预后不良的重要因素，这提示我们应优化分期和强化治疗，以提高患者的生存率。目前大部分医生都面临着相同问题，儿童骨肉瘤患者的依从性相对较差，常常存在患者未规律完成化疗、失访率高等问题。中国一项10年随访研究中发现，骨肉瘤患者1年失随访率高达39.2%，这对儿童骨肉瘤患者预后影响极大[23]。

综上所述，对于儿童四肢骨肉瘤患者应首选保肢手术治疗。肿瘤最大直径≥10 cm、是否规律完成化疗、肿瘤坏死率及肺转移情况是影响儿童四肢骨肉瘤保肢患者预后的独立危险因素，因此早发现、早治疗以及全程规律地完成化疗并预防肺转移的发生是治疗骨肉瘤的关键。

参考文献

[1] Gong X, Zheng X, Huang Y, et al. Monoacylglycerol lipase (MAGL) inhibition impedes the osteosarcoma progression by regulating epithelial mesenchymal transition[J]. Tohoku J Exp Med, 2022, 256(1): 19-26.

[2] He X, Gao Z, Xu H, et al. A meta-analysis of randomized control trials of surgical methods with osteosarcoma outcomes[J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1): 5.

[3] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组. 四肢骨肉瘤保肢治疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2019, 39(1): 1-9.

[4] Lilienthal I, Herold N. Targeting molecular mechanisms underlying treatment efficacy and resistance in osteosarcoma: A review of current and future strategies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6885.

[5] Zhang L, Akiyama T, Fukushima T, et al. Surgical resection of the primary lesion for osteosarcoma patients with metastasis at initial diagnosis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(3): 416-423.

[6] Xu M, Wang Z, Yu XC, et al. Guideline for limb-salvage treatment of osteosarcoma[J]. Orthop Surg, 2020, 12(4): 1021-1029.

[7] Wang Z, Wu B, Zhou Y, et al. Predictors of the survival of primary and secondary older osteosarcoma patients[J]. J Cancer, 2019, 10(19): 4614-4622.

[8] Xu M, Wang Z, Yu XC, et al. Guideline for limb-salvage treatment of osteosarcoma[J]. Orthop Surg, 2020, 12(4): 1021-1029.

[9] Wei J, Liang Z, Xu G. Analysis of clinical manifestations and prognostic factors affecting osteosarcoma[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 1599112.

[10] Omura A, Kimura T, Tanaka R, et al. Surgical indication of pulmonary metastasis arising from osteosarcoma or soft tissue sarcoma[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 70(3): 273-279.

[11] Zhao X, Wu Q, Gong X, et al. Osteosarcoma: a review of current and future therapeutic approaches[J]. Biomed Eng Online, 2021, 20(1): 24.
[12] Zhang SP, Li X, Li H, et al. Significance of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in limb salvage treatment of osteosarcoma and its effect on GLS1 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22: 6538-6544.
[13] Hu J, Zhang C, Zhu K, et al. Treatment-related prognostic factors in managing osteosarcoma around the knee with limb salvage surgery: A lesson from a long-term follow-up study[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 3215824.
[14] Lu S, Wang Y, Liu G, et al. Construction and validation of nomogram to predict distant metastasis in osteosarcoma: A retrospective study[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 231.
[15] Han J, Yu Y, Wu S, et al. Clinical factors affecting prognosis of limb osteosarcoma in China: A multicenter retrospective analysis[J]. J Int Med Res, 2020, 48(8): 300060520930856.
[16] Ayerza MA, Farfalli GL, Aponte-Tinao L, et al. Does increased rate of limb-sparing surgery affect survival in osteosarcoma? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(11): 2854-2859.
[17] Wang J, Tang J, Tan X, et al. Amputation predisposes to higher cancer-specific mortality than limb salvage surgery in pediatric patients with osteosarcoma of the limbs: A propensity matching analysis[J]. Front Surg, 2022, 9: 817051.
[18] 郭卫, 牛晓辉, 肖建如, 等. 骨肉瘤临床循证诊疗指南[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(4): 288-301.
[19] Tsuda Y, Fujiwara T, Sree D, et al. Physeal preserving endoprosthetic replacement with short segment fixation in children with bone sarcomas [J]. Bone Joint J, 2019, 101-B(9): 1144-1150.
[20] Houdek MT, Wagner ER, Wilke BK, et al. Long term outcomes of cemented endoprosthetic reconstruction for periarticular tumors of the distal femur[J]. Knee, 2016, 23: 167-172.
[21] Gu R, Sun Y. Does serum alkaline phosphatase level really indicate the prognosis in patients with osteosarcoma? A meta-analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14: S468-S472.
[22] Vasquez L, Tarrillo F, Oscanoa M, et al. Analysis of prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities in children: A 15-year single-institution experience[J]. Front Oncol, 2016, 6: 22.
[23] 谭平先, 雍碧城, 沈靖南, 等. 413例骨肉瘤化疗、手术和预后的10年随访研究[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2011, 3(4): 256-262.

[作者简介] 杜俊炜(1995-)男,硕士,主治医师。研究方向:骨与软组织肿瘤。
***[通信作者]** 江仁兵(1968-)男,博士,主任医师。研究方向:骨与软组织肿瘤。

(收稿日期:2022-06-28)

本文引用格式:
杜俊炜, 张强, 武峻申, 等. 儿童四肢骨肉瘤保肢治疗临床疗效分析[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2023, 20(5): 24-28.

本刊消息

《生物骨科材料与临床研究》征稿启事

《生物骨科材料与临床研究》(CN 42-1715/R, ISSN 1672-5972)是以生物骨科材料、骨科学、医疗器械研发为重点,注重临床基础与理论研究,集理、工、医为一体的专业学术期刊,是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。于2003年创刊,为双月刊。主要栏目有:专家论坛、论著·实验研究、论著·临床研究、论著·经验交流、综述与讲座、医疗器械研发、临床经验、个案报道等。欢迎广大读作者朋友投稿,对优秀稿件开设审稿绿色通道。

投稿范围:

1. 骨科临床相关新技术、新方法;创伤、脊柱、关节、运动医学、骨肿瘤、骨病、手足显微外科等。

2. 骨科生物材料相关:生物医用高分子材料;生物医用无机非金属材料;生物医用金属材料;生物医用复合材料;组织工程与干细胞;纳米生物材料及纳米技术;生物矿化与仿生制备;生物材料的表面修饰及其生物应答特性;生物医学材料的组织再生及临床应用研究;生物材料表征和生物相容性评价;生物力学和力学生物学;生物材料及其3D打印快速成型技术。

3. 其他骨科相关:医疗器械设计、研发、改进;骨科相关行业标准、规范、指南、评审等相关学术报道。

联系方式:

联系电话:027-88138800;工作邮箱:swgkcl@163.com;杂志官网:www. swgkcl. com