

影响ⅡB期骨肉瘤术前化疗疗效的多因素分析

于秀淳¹, 王伟²

Multivariate Analysis of Factors Influencing on Preoperative Chemotherapy Response for Osteosarcoma

YU Xiu-chun¹, WANG Wei²

Orthopedic Department, The General Hospital of Jinan military commanding region, Jinan 250031, China

Abstract:**Objective** To study the correlation between tumor cell necrosis rate (TCNR) and the possible factors influencing preoperative chemotherapy response for osteosarcoma, with multivariate and univaried analysis, and to investigate the value of those factors in predicting the chemotherapy response. **Methods** Using clinic opathological date of 40 patients with osteosarcoma in our hospital treated with preoperative chemotherapy, the factors such as gender, age, location, duration of symptoms, tumor volume, pre- and post-chemotherapy AKP and LDH, the expression of Pgp before treatment, chemotherapy protocol, the lowest level of blood leucocytes and lymphocyte after chemotherapy, and the type of x-ray appearance, were analyzed and evaluated TCNR after operation. and demanding the influencing pre- and post-chemotherapy changes of the above factors on chemotherapy response with multivariate logistic regression. **Results** Among 40 patients, 24 with TCNR above 90% (60%). We found that, with univaried factor analysis and multivariate non-conditional logistic regression analysis, the relationship existed between TCNR and tumor volume, post-chemotherapy AKP, the lowest level of post-chemotherapy peripheral blood leucocytes and chemotherapy protocol. **Conclusion** The major factors influencing preoperative chemotherapy response were tumor volume, post-chemotherapy AKP, the lowest level of post-chemotherapy peripheral blood leucocytes and chemotherapy protocol. Larger tumor volume and higher post-chemotherapy AKP were risk factors and predicted poor chemotherapy response. The lowest level of post-chemotherapy blood leucocytes could reflect the chemotherapy response indirectly; the chemotherapy response of DIA protocol was much better than that of MMIA.

Key words: Osteosarcoma; Preoperative chemotherapy; Chemotherapy response; Multivariate analysis

摘 要:**目的** 探讨和分析相关因素在影响骨肉瘤术前化疗疗效中的意义。**方法** 分析 40 例骨肉瘤患者的性别、年龄、部位、病程、肿瘤体积、AKP 和 LDH、化疗前骨肉瘤 Pgp 表达、化疗方案、化疗后白细胞和淋巴细胞最低值以及 X 线类型等因素的特点,行多因素 Logistic 回归分析上述因素对 TCNR 的影响。**结果** 40 例中 24 例的 TCNR>90%(60%);通过单因素分析及多因素非条件 Logistic 回归分析发现肿瘤体积、化疗后 AKP、白细胞最低值及化疗方案与 TCNR 有相关性($P=0.020, P=0.024, P=0.034, P=0.034$),并得出了相关回归方程。**结论** 肿瘤体积、化疗后 AKP、化疗后白细胞最低值和化疗方案是影响骨肉瘤术前化疗疗效的最主要因素。肿瘤体积大及化疗后 AKP 水平高是术前化疗疗效差的危险因素;化疗后白细胞下降的程度可以间接反映术前化疗疗效;DIA 方案的疗效优于 MMIA 方案。

关键词: 骨肉瘤;术前化疗;化疗疗效;多因素分析

中图分类号:R738. 1;R730. 53 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2009)10-0863-06

0 引言

近年来新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)的应用,使骨肉瘤患者的生存率及保肢成功率有了明显的提高。但仍然存在 5 年生存率难以进一步

提高等问题^[1-6]。肿瘤细胞坏死率(tumor cell necrosis rate, TCNR)是评价骨肉瘤术前化疗疗效(preoperative chemotherapy response, POCTR)最为有效的指标,然而存在明显的滞后性^[7-9]。如何在术前化疗过程中及时评估化疗疗效成为目前临床研究的重点。为此我们对接受术前化疗的 40 例ⅡB 期骨肉瘤进行综合分析,以 TCNR 为 POCTR 的评定依据,采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析的方法,探讨相关因素在影响骨肉瘤 POCTR 中

收稿日期:2008-09-16;修回日期:2008-10-29
作者单位:1. 250031 济南军区总医院骨科;2. 临沂市人民医院骨科
作者简介:于秀淳(1965-),男,博士,教授,主要从事骨肿瘤的临床与基础理论研究

的价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

1.1.1 病例选择标准

(1)在我院经穿刺或切开活检,病理组织学证实为骨肉瘤;(2)治疗前经胸片、CT 扫描排除远处转移,Enneking 分期均为ⅡB 期骨肉瘤;(3)入院前未行任何治疗;(4)随机应用 MMIA 和 DIA (DDP-IFO-ADM)两种化疗方案系统治疗,术前 2 疗程化疗,手术切除肿瘤组织,计算 TCNR;(5)化疗前病理标本行免疫组织化学染色无脱片。按上述标准选择我院 1999 年 1 月~2005 年 12 月诊断为骨肉瘤资料完整的 40 例患者。

1.1.2 一般情况

男 18 例,女 22 例。年龄 5~40 岁,平均 16.325 岁;病程≤1 月 13 例,≤2 月 7 例,≤6 月 11 例,>6 月 9 例。股骨下端 19 例,胫骨上端 13 例,肱骨上端 3 例、股骨上端 2 例、股骨干 2 例、腓骨上端 1 例;Enneking 分期:均为ⅡB 期;X 线表现为成骨型 18 例(45%),混合型 19 例(47.5%),溶骨型 3 例(7.5%);合并病理性骨折 4 例(占 10%)。治疗方式:明确诊断后行化疗 2 疗程,2 周后手术,术后 2 周继续化疗 6 疗程。化疗方案:(1)MMIA 方案 17 例,(2)DIA 方案 23 例。手术方法:保留骨骺的灭活再植术 8 例、瘤段骨切除灭活再植术 16 例、肿瘤切除假体置换术 12 例、肿瘤切除同侧锁骨反转代肱骨术 2 例、肿瘤扩大切除术 1 例、髌关节离断术 1 例。

1.2 分析指标及判定标准

1.2.1 化疗前骨肉瘤细胞中 Pgp 表达的测定

所选试剂、操作方法与判定标准均与以前文献报道的内容相同^[1-2,10-11]。

1.2.2 肿瘤细胞坏死率(tumor cell necrosis rate, TCNR)的计算与分组

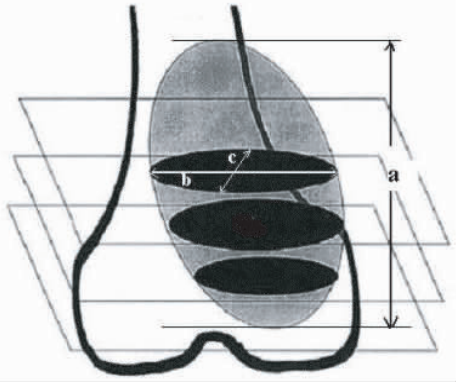
按国内文献报道的方法计算 TCNR 并分为两组^[1-2,10-11]:(1)POCTR 差(TCNR≤90%);Huvos 分级为Ⅰ、Ⅱ级;(2)POCTR 好(TCNR>90%);Huvos 分级为Ⅲ、Ⅳ级。

1.2.3 肿瘤体积的计算

按照文献报道的方法^[2-3,12],在化疗前拍摄常规正侧位 X 线片,标记肿瘤最外边界,测量立体三个方向的最大径(a 长度、b 宽度和 c 深度),以椭圆体体积计算公式作为肿瘤的体积: $v = \pi abc/6$,见图 1。

1.2.4 临床特点

详细询问并记录发病时间、疼痛或不适性质及程度、是否存在夜间痛等症状,观察病变部位肿胀程



The tumor length (a) was measured in coronal section. Tumor width (b) and depth (c) were measured in axial sections. Tumor volume (V): calculated from the three parameters, i. e., a: length, b: width, and c: depth, by the ellipsoid formula: $v = \pi abc/6$

图 1 肿瘤体积计算示意图

Figure 1 Method of calculation for tumor volume

度、肿块大小、压痛程度及硬度、静脉怒张及关节活动度,化疗 2 疗程后于术前再次对上述指标进行评估,观察其变化。临床评价 POCTR 好的标准^[13-14]:疼痛、不适或夜间痛等自觉症状明显缓解或消失,肿胀减轻、肿块缩小、无压痛或减轻、静脉怒张消失或明显减轻及关节活动度的改善等;反之评价为 POCTR 差。

1.2.5 影像学检查

化疗前后常规拍 X 线片,观察骨破坏的类型以及化疗前后病变特点的变化^[15-16]。X 线表现评价 POCTR 好的标准^[5,13-14,17]:化疗后病变范围缩小,肿瘤边界清晰,钙化增加、溶骨减轻或局限,软组织肿胀减轻,肿块缩小及骨膜反应减轻等;反之,评价为 POCTR 差。

1.2.6 化疗方案 MMIA 方案

具体药物组成、剂量、应用方法与文献报道相同^[10]。DIA 方案:由顺铂(DDP)、异环磷酰胺(IFO)及阿霉素(ADM)组成。用药顺序:首先给予 DDP,间隔 1 周后,再给予 IFO、ADM,为 1 疗程,2 周给予第 2 疗程化疗。剂量:DDP:120 mg/m²,4~6 小时滴入。IFO 和 ADM 的剂量、用药时间及方法同 MMIA 方案。

1.2.7 外周血 AKP、LDH

化疗前后连续测外周血 AKP、LDH。每疗程化疗后第 3、5 天查血常规,并根据白细胞下降的程度,一般在白细胞低于 $2.0 \times 10^9/L$ 给予 G-CSF,并按病情及时复查血常规,给予相应治疗,记录化疗过程中白细胞及淋巴细胞的最低值。

1.3 统计学方法

采用 χ^2 检验分析各分类变量(x_1 性别、 x_2 病变

部位、 x_3 化疗方案、 x_4 X 线表现的类型、 x_5 化疗前 Pgp 的表达)与 TCNR 的相关性;采用独立样本 t 检验分析数值型变量(x_6 年龄、 x_7 发病-就诊时间、 x_8 肿瘤体积、 x_{9-12} 化疗前后 AKP 和 LDH、 x_{13} 化疗后白细胞最低值和 x_{14} 化疗后淋巴细胞的最低值)与 TCNR 的相关性;采用配对 t 检验观察患者化疗前后 AKP 和 LDH 的变化及相关性;采用非条件 Logistic 回归的方法分析 12 项指标对 TCNR 的影响。采用 SPSS10.0 软件处理。

2 结果

2.1 一般结果

所有患者均按计划完成化疗。化疗后 35 例临床表现均呈不同程度的改善;5 例呈进行性加重;其中 1 例股骨下端骨肉瘤化疗后疼痛加重,出现病理性骨折;2 例胫骨上端病变化疗后疼痛持续存在,软组织肿胀加重;2 例股骨下端骨肉瘤化疗后软组织肿块明显增大。

对比分析化疗前后 X 线片,18 例成骨性骨肉瘤中,2 例表现为 POCTR 差;3 例化疗前后无明显变化;13 例表现为 POCTR 好。19 例混合性骨肉瘤中,3 例 POCTR 差;4 例化疗前后无明显变化;12 例 POCTR 好。3 例溶骨性骨肉瘤中 1 例化疗后溶骨增加,出现病理性骨折;另 2 例入院时合并病理性骨折,化疗后肿瘤边缘钙化清晰,肿物缩小,溶骨破坏区未见明显修复,骨折区无明显变化。

本组 38 例获得随访,随访时间平均 24.7 月(5~69 月)。随访期内肺转移 14 例,死亡 11 例,现 3 例带瘤生存;复发 4 例,再次行肿瘤扩大切除 2 例,根治性切除 2 例,现随访(5~44)月无异常。

本组 $TCNR \leq 90\%$ 16 例(40%), $TCNR > 90\%$ 24 例(60%)。

化疗前骨肉瘤 Pgp 的表达:40 例中,17 例呈阳性表达(42.5%),23 例呈阴性表达(57.5%)。

2.2 统计学分析结果

2.2.1 各分类变量与 TCNR 的关系

从表 1 中发现性别、病变部位、X 线类型、化疗前 Pgp 的表达与 TCNR 之间无相关性;化疗方案与 TCNR 存在显著相关性($P = 0.037$),表明 DIA 方案较 MMIA 方案能更有效杀灭肿瘤细胞。

2.2.2 各数值型变量与 TCNR 的关系

结果见表 2,表明 TCNR 与肿瘤体积、化疗后 AKP 及白细胞最低值存在相关性,化疗前 LDH 与 TCNR 的相关性在临界范围($P = 0.054$);年龄、病程、化疗前 AKP 水平、化疗后 LDH 水平及化疗后淋巴细胞最低值与 TCNR 无相关性。

表 1 各分类变量与 TCNR 的关系
Table 1 The relationship between variables and TCNR

Variables	Patients	Cases	TCNR>90%	
			%	$P(\chi^2)$
x_1 M	18	8	44.4	0.069(3, 300)
	F	22	72.7	
x_2 Distal Femur	19	11	57.9	0.660(0, 830)
	Proximal Tibia	13	69.2	
	Others	8	50.0	
x_3 MMIA	17	7	41.2	0.037(4, 365)
	DIA	23	73.9	
x_4 Osteogenic	18	12	66.6	0.533(1, 257)
	Mixed	19	57.9	
	Osteolytic	3	33.3	
x_5 Positive	17	8	47.1	0.151(2, 063)
	Negative	23	69.6	

表 2 各数值型变量与 TCNR 的关系
Table 2 The relationship between variables and TCNR

	$TCNR \leq 90\%$	$TCNR > 90\%$	t	P
x_6	17.6875 ± 7.8801	15.4167 ± 8.9098	0.826	0.414
x_7	4.2688 ± 5.9517	3.4167 ± 3.1300	0.592	0.558
x_8	267.7500 ± 115.5044	147.8542 ± 107.8432	3.349	0.002
x_9	283.9375 ± 175.0674	217.7083 ± 147.7758	1.290	0.205
x_{10}	192.0625 ± 105.8272	115.1667 ± 51.7642	3.065	0.014
x_{11}	253.5625 ± 101.3199	201.1250 ± 65.9257	1.987	0.054
x_{12}	220.3125 ± 89.4119	178.4167 ± 62.7028	1.745	0.089
x_{13}	1.9550 ± 1.2251	1.2946 ± 0.6596	2.212	0.033
x_{14}	0.6144 ± 0.2954	0.5308 ± 0.6518	0.479	0.634

2.2.3 化疗前后 AKP 和 LDH 的变化

40 例患者中化疗前 AKP 12 例正常(<150 IU/L),28 例增高(≥ 150 IU/L);化疗后 AKP 25 例正常,15 例增高。化疗前 LDH 34 例正常(<300 IU/L),6 例增高(≥ 300 IU/L);化疗后 LDH 34 例正常,6 例增高。配对 t 检验结果显示,化疗后 AKP 及 LDH 均呈下降趋势,化疗前后 AKP、LDH 差异具有统计学意义,见表 3;化疗前后 AKP、LDH 存在相关性($P = 0.011$,相关系数为 0.398; $P = 0.000$,相关系数为 0.646),化疗前 AKP 与 LDH 之间以及化疗后 AKP 与 LDH 之间无相关性($P = 0.086$, $P = 0.183$),见表 4。

表 3 AKP 和 LDH 化疗前后的变化
Table 3 The changes of serum AKP, LDH in pre- and post-chemotherapy

	Pre-chemotherapy	Post-chemotherapy	t	P
AKP	244.2000 ± 160.4564	145.9250 ± 85.6925	4.177	0.000
LDH	222.1000 ± 84.7841	84.7841 ± 76.3252	2.497	0.017

2.2.4 多因素非条件 Logistic 回归分析

采用似然比估计的向前逐步回归的方法(Forward Stepwise; Likelihood Ratio),将可能影响 TCNR(y)的 12 项变量(x_1 、 x_2 、 x_3 、 x_4 、 x_5 、 x_6 、 x_7 、 x_8 、 x_{10} 、 x_{11} 、 x_{13} 、 x_{14})输入模型,引入变量的检验水准为 $P=0.05$,剔除变量的检验水准为 $P=0.10$,4 个变量依次进入方程并得回归方程: $Y=11.426-0.019X_8-0.030X_{10}+3.560X_3-3.321X_{13}$ 。表明肿瘤体积、化疗后 AKP 和化疗后白细胞最低值与 TCNR 呈负相关,化疗方案与 TCNR 呈正相关,见表 5。8 项没有进入方程的变量见表 6,表明这些因素与 TCNR 无相关性。

表 4 化疗前后 AKP 和 LDH 的相关性
Table 4 The relationship of serum AKP,LDH between pre- and post-chemotherapy

	Correlation Coefficient	P
Pre-and Post chemotherapy AKP	0.398	0.011
Pre-and Post chemotherapy LDH	0.646	0.000
Pre-chemotherapy AKP and LDH	0.275	0.086
Post-chemotherapy AKP and LDH	0.215	0.183

表 5 多因素非条件 Logistic 回归分析进入方程的变量
Table 5 Variables of in Logistic analysis

Variables	β	Standard Error	P	Exp(β)	Exp(β) 95% CI
x_8	-0.019	0.008	0.020	0.981	0.965-0.997
x_{10}	-0.030	0.013	0.024	0.970	0.946-0.996
x_3	3.560	1.683	0.034	35.160	1.300-951.406
x_{13}	-3.321	1.570	0.034	0.036	0.002-0.784
Constant	11.426	4.685	0.015		

表 6 多因素非条件 Logistic 回归分析未进入方程的变量
Table 6 Variables of in Logistic analysis

Variables	Scoring	P
x_1	0.918	0.338
x_2	0.349	0.554
x_4	0.666	0.415
x_5	0.401	0.527
x_6	0.115	0.734
x_7	1.613	0.204
x_{11}	3.400	0.065
x_{14}	0.087	0.769

2.2.5 体积、化疗后 AKP 与 TCNR 的关系

本组肿瘤体积为(42~500) cm^3 ,中位体积 147.5 cm^3 ,以 150 cm^3 作为肿瘤体积大小分界点^[14,19],分为大、小两组;化疗后 AKP 为(49~367) IU/L,分为正常组(<150 IU/L)和增高组(≥ 150 IU/L)^[19-20]。如表 7 所示,体积高低两组和化疗后 AKP 正常与增高两组化疗疗效的差异均有统计

学意义(分别为 $P=0.001$ 和 $P=0.046$)。

表 7 体积、AKP 分组与 TCNR 的关系
Table 7 The relationships betweenVOL,AKP and TCNR

Variables	Patients	TCNR>90%		
		cases	%	P
VOL <150 cm^3	20	17	85.0	0.001
$\geq 150\text{cm}^3$	20	7	35.0	
AKP <150IU/L	25	18	72.0	0.046
$\geq 150\text{IU/L}$	15	6	40.0	

3 讨论

关于患者的临床表现是否可以评价 POCTR,尚无学者对其进行统计学分析^[13-14]。Shin 等^[2]认为临床指标评价 POCTR 的方法不可靠。本组 40 例中 35 例化疗后临床表现评价为 POCTR 好,其中 24 例 TCNR>90%,11 例 TCNR $\leq 90\%$;5 例临床表现呈进行性加重的患者 TCNR 均未超过 90%。因此临床表现仅可以评价 POCTR 差的患者难以准确评价 POCTR。

有学者发现病程 ≤ 6 月的患者 POCTR 差^[18]。Bielack 等^[19]发现病程长的患者 POCTR 差[(104 $\pm$ 142) d vs. (77 $\pm$ 80) d, $P=0.0006$]。本组 40 例患者中病程 ≤ 2 月与>2 月的病例数相当统计学分析未发现病程与 POCTR 的相关性。

对影像学检查评价骨肉瘤 POCTR 的可靠性存在不同的观点。Bacci 等^[3]认为影像学评价 POCTR 敏感度较低。Wittig 等^[5]认为影像学可以提示 POCTR 好。我们的研究发现 X 线表现明显 POCTR 差的患者,肿瘤细胞坏死程度较低,而 X 线表现反应好以及变化不明显的患者术前难以评价其 POCTR。

有学者发现性别对肿瘤细胞坏死率无影响^[3,20]。我们发现男性患者化疗疗效明显比女性患者差(44.4%vs. 72.7%),然而统计学分析未发现性别与 TCNR 存在相关性,这可能与本组病例数有一定关系。

Bacci 等^[20]的研究未发现骨肉瘤的发病部位对 POCTR 的影响。本组 40 例,股骨下端(19 例)、胫骨上端(13 例)及其他部位(8 例) TCNR>90%的比例分别为 57.9%、69.2%和 50.0%,尽管发现位于股骨骨肉瘤的 POCTR 稍差,但经统计学分析未发现发病部位对 POCTR 的影响。

Bacci 等^[1]以 12 岁为界分析年龄对 POCTR 的影响,发现低龄组与高龄组的 TCNR 差异无统计学意义(66% vs. 64%)。Bielack 等^[19]对化疗后组织学反应高低两组的年龄进行分析,发现差异有统计

学意义 $[(15 \pm 6)y \text{ vs. } (17 \pm 8)y, P < 0.0001]$;以 40 岁为界,无论是单因素分析还是多因素分析,均未发现年龄与 TCNR 之间存在相关性。本组年龄为 5~40 岁,在 TCNR 高低两组的平均年龄与 Bielack 等报道的相似 $[(15.4167 \pm 8.9098)y \text{ vs. } (17.6875 \pm 7.8801)y]$,多因素分析没有发现年龄与 POCTR 存在相关性,说明年龄对 POCTR 无影响。

关于肿瘤体积与 TCNR 相关性的研究,存在不同的观点。Bielack 等^[19]的研究未发现肿瘤大小对化疗疗效的影响($P = 0.196$)。Bacci 等^[20]在单因素分析中发现体积与 TCNR 存在相关性($P = 0.014$),在多因素分析中未发现其差异($P = 0.1441$)。Bieling 等^[12]发现以 150cm^3 为界,肿瘤的体积与 TCNR 之间存在明显的相关性($P < 0.0001$)。本组研究发现肿瘤体积与 POCTR 呈负相关,提示我们对于体积较大的肿瘤,术前应给予更有效的化疗药物治疗。若以 150cm^3 作为肿瘤体积大小分界点,统计学分析发现肿瘤体积大、小两组 TCNR 差异有统计学意义,证明了肿瘤体积 $> 150\text{cm}^3$ 是影响 TCNR 的危险因素。

Bramwell 等^[21]随机研究 179 例骨肉瘤患者,发现不同化疗方案的 POCTR 差异无统计学意义。Bacci 等^[3]以 MTX、DDP 为两药化疗方案,加入 ADM 为三药化疗方案,再加入 IFO 为四药化疗方案,经多因素分析三者之间差异有统计学意义($P < 0.0001$)。我们结合国内外的化疗方案,根据临床经验把 IFO 用于术前化疗,总结出两种化疗方案即 MMIA 方案和 DIA 方案,发现 DIA 方案 POCTR 优于 MMIA 方案。两种化疗方案 IFO、ADM 用药相同,差别在 MTX 和 DDP 的不同。DDP 化疗持续时间短,应用方便,患者易于接受,具有更好的治疗依从性;MTX 与化疗疗效之间存在明显剂量-效应关系,MTX 剂量减小或用药延迟都会造成 POCTR 的降低;DDP、MTX 产生耐药的途径不同^[22],这也是造成两种方案化疗疗效差异的可能原因。

肿瘤细胞对化疗药物的耐药性是否影响 POCTR 存在不同意见。Chan 等^[23]研究发现 Pgp 阳性表达的患者肿瘤坏死程度减少,两者的相关性在临界范围($P = 0.057$)。Pakos 等^[24]的 Meta 分析未发现 Pgp 与 POCTR 之间存在相关性。我们的研究同样没有发现化疗前 Pgp 水平影响 POCTR。表明化疗前 Pgp 水平仅反映了肿瘤细胞对化疗药物的原发性耐药,是否为影响 POCTR 的因素尚难以确定。

Bacci 等^[20]认为术前 AKP 与 LDH 水平增高与 TCNR 无相关性。Bramer 等^[25]认为化疗后 AKP 水平仍增高提示 POCTR 差。我们的研究发现化疗

后 AKP 和 LDH 水平较化疗前均出现不同程度下降。单因素分析结果表明在 TCNR 高低两组中化疗后 AKP 水平差异有统计学意义,化疗前 LDH 之间的差异在临界范围,化疗前 AKP 水平与化疗后 LDH 水平在 TCNR 高低两组中差异无统计学意义。多因素分析结果表明化疗后 AKP 水平与 POCTR 呈负相关,化疗前 AKP 和化疗前、后 LDH 尚不能评价 POCTR,提示我们应注意化疗后 AKP 水平仍然增高的患者。若将 AKP 分为正常组($< 150\text{IU/L}$)和增高组($\geq 150\text{IU/L}$),统计学分析发现两组化疗后 AKP 差异有统计学意义,说明化疗后 $\text{AKP} \geq 150\text{IU/L}$ 是影响 TCNR 的危险因素。

化疗后外周血白细胞的降低是化疗药物导致骨髓抑制的表现,反映了整个机体组织细胞对化疗药物的反应,这种现象能否间接反映化疗药物对机体生长最为活跃的肿瘤细胞的杀伤情况,国内外尚未见报道。本组研究发现白细胞下降的程度与肿瘤细胞坏死呈明显的一致性,能够间接反映 POCTR。提示临床应该注意化疗后白细胞下降不明显的患者。

本研究结果表明肿瘤体积、化疗后 AKP、化疗后白细胞最低值和化疗方案是影响骨肉瘤 POCTR 的最主要因素,肿瘤体积、化疗后 AKP 和白细胞最低值与 POCTR 呈负相关,肿瘤体积 $\geq 150\text{cm}^3$ 、化疗后 $\text{AKP} \geq 150\text{IU/L}$ 是影响 POCTR 的危险因素;DIA 方案的化疗疗效优于 MMIA 方案。

参考文献:

- [1] Bacci G, Longhi A, Bertoni F, et al. Primary high-grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2005,27(3):129-134.
- [2] Shin KH, Moon SH, Suh JS, et al. Tumor volume change as a predictor of chemotherapeutic response in osteosarcoma [J]. Clin Orthop Relat Res, 2000, (376):200-208.
- [3] Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Histologic response of high-grade nonmetastatic osteosarcoma of the extremity to chemotherapy [J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, (386):186-196.
- [4] Mankin HJ, Hornicek FJ, Rosenberg AE, et al. Survival data for 648 patients with osteosarcoma treated at one institution [J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, (429):286-291.
- [5] Wittig JC, Bickels J, Priebat D, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment [J]. Am Fam Physician, 2002,65(6):1123-1132.
- [6] Serra M, Scotlandi K, Reverter-Branchat G, et al. Value of P-glycoprotein and clinicopathologic factors as the basis for new treatment strategies in high-grade osteosarcoma of the extremities [J]. J Clin Oncol, 2003,21(3):536-542.
- [7] Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs [J]. Ann Oncol, 1998,9

(8):893-899.

[8] Meyers PA, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience [J]. J Clin Oncol,1992,10(1):5-15.

[9] Winkler K, Bielack SS, Delling G, et al. Treatment of osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) [J]. Cancer Treat Res, 1993,62:269-277.

[10] 于秀淳, 刘晓平, 周银, 等. MMIA 术前化疗在骨肉瘤保肢术中的意义[J]. 肿瘤防治研究, 2003,30(3):217-219.

[11] 徐瑾. 化疗所致恶性骨肿瘤坏死的组织学评估及其意义[J]. 中华骨科杂志, 1999,19(1):23.

[12] Bieling P, Rehan N, Winkler P, et al. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma [J]. J Clin Oncol, 1996,14(3):848-858.

[13] 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[J]. 中华医学杂志, 2004,84(14):1186-1190.

[14] 蔡樾伯, 孙宇庆. 骨肉瘤诊断与治疗的进展[J]. 癌症进展杂志, 2005,3(4):309-315.

[15] 曹来宾, 刘吉华. 骨肉瘤的影像学诊断(一) [J]. 放射学实践, 2001,15(3):193-195.

[16] 程晓光, 屈辉, 王云钊. 骨肿瘤 X 线平片分析方法(续)[J]. 中国临床医学影像杂志, 2003,14(6):440-442.

[17] 胡永成. 骨肉瘤化疗效果的影像学评价 [J]. 中华骨科杂志, 2004,24(9):569-571.

[18] OHara JM, Hutter RVP, Foote FW Jr, et al. An analysis of thirty patients surviving longer than ten years after treatment for osteogenic sarcoma [J]. J Bone Joint Surg Am, 1968,50(2):335-354.

[19] 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]. J Clin Oncol, 2002, 20(3):776-790.

[20] Bacci G, Ferrari S, Delepine N, et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: Study of 272 patients preoperatively treated with high-dose Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin [J]. J Clin Oncol,1998,16(2):658-663.

[21] Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, et al. 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 Osteosarcoma Intergroup [J]. J Clin Oncol, 1992,10(10):1579-1591.

[22] Bruheim S, Bruland OS, Breistol K, et al. Human osteosarcoma xenografts and their sensitivity to chemotherapy [J]. Pathol Oncol Res,2004,10(3):133-141.

[23] Chan HS, Grogan TM, Haddad G, et al. P-glycoprotein Expression;Critical determinant in the Response to osteosarcoma chemotherapy [J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89(22):1706-1715.

[24] Pakos EE, Ioannidis JP. The association of P-glycoprotein with response to chemotherapy and clinical outcome in patients with osteosarcoma. A meta-analysis [J]. Cancer,2003,98(3):581-589.

[25] Bramer JA, Abudu AA, Tillman RM, et al. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma [J]. Eur J Cancer, 2005,41(18):2846-2852.

[编辑:贺文;校对:杨卉]