

骨肉瘤预后影响因素的 Meta 分析

王文剑 于秀淳

【摘要】 目的 系统评价骨肉瘤患者预后的影响因素。**方法** 检索 PubMed、EMbase、Springer、Science Direct、Wiley InterScience、ProQuest-Health&Medical Complete、EBSCO-MEDLINE、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库。搜集骨肉瘤预后影响因素相关的大样本(病例数>100例)病例对照研究,检索时限为1980年1月1日至2017年3月1日。由2位研究者独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的质量,应用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共24项研究符合纳入标准,总样本量11 677例。Meta 分析结果显示:男性患者5年无事件生存率(EFS)略低于女性患者[比值比(OR)=0.81,95%CI 0.71~0.93, $P=0.002$];青少年组(≤ 14 岁)5年EFS较成年组略低(OR=0.77,95%CI 0.63~0.95, $P=0.01$);规范化疗未常规开展前,手术联合化疗组5年总生存率高于单纯手术组(OR=2.65,95%CI 1.75~4.02, $P<0.0001$);规范化疗开展后,规范化疗组5年EFS高于非规范化疗组(OR=2.47,95%CI 1.64~3.73, $P<0.0001$);保肢手术组5年EFS高于截肢组(OR=1.94,95%CI 1.61~2.35, $P<0.0001$);化疗效果好组(Huvos 分级Ⅲ、Ⅳ级)5年EFS高于化疗效果差组(Huvos 分级Ⅰ、Ⅱ级)(OR=2.29,95%CI 1.94~2.69, $P<0.0001$);初诊无肿瘤转移组5年总生存率明显高于初诊伴转移组(OR=5.26,95%CI 3.56~7.79, $P<0.0001$)。**结论** 男性骨肉瘤患者较女性预后略差,手术联合规范化疗能明显提高患者5年EFS,保肢手术预后较好,化疗效果差与初诊伴有肿瘤转移则明显影响骨肉瘤患者预后。

【关键词】 骨肉瘤;预后;Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2018.01.012

Factors influencing the prognosis of osteosarcoma: a meta-analysis WANG Wenjian, YU Xiuchun. *Department of Osteopathy, Jinan Military General Hospital, Jinan 250031, China*
Corresponding author: YU Xiuchun E-mail: 13969132190@163.com

【Abstract】 Objective To systemically evaluate factors influencing the prognosis of osteosarcoma. **Methods** Case-control studies (sample size>100) investigating the factors influencing the prognosis of osteosarcoma published from 1st January 1980 to 1st March 2017 were searched in the databases, including PubMed, EMbase, Springer, Science Direct, Wiley InterScience, ProQuest Health & Medical Complete, EBSCO MEDLINE Complete, CNKI, CBM, Wanfang Database, China Scientific Journal Database, Chinese Journal Full-text Database. Two researchers independently selected literatures, extracted data and evaluated the quality of included studies. The meta-analysis was conducted within the Review Manager 5.3 software. **Results** According to the inclusion criteria, 24 case-control studies with 11 677 patients were selected. Five-year event-free survival(EFS) of male patients was significantly lower than that of female patients (OR=0.81,95%CI 0.71-0.93, $P=0.002$). Five-year EFS of the adolescent group (≤ 14 years old) was slightly lower than that of the adult group (over 14 years old) (OR=0.77,95%CI 0.63-0.94, $P=0.01$). Before standardized chemotherapy, which was started in 2000, five-year overall survival rate of patients receiving surgery and chemotherapy was significantly higher than patients only receiving surgery (OR=2.65,95%CI 1.75-4.02, $P<0.0001$). After 2000, five-year survival rate of patients receiving the standardized chemotherapy was significantly higher than those undergoing non-standardized chemotherapy (OR=2.47,95%CI 1.64-3.73, $P<0.0001$). Five-year EFS of the limb-salvage surgery group was higher than that of the amputation surgery group (OR=1.94, 95%CI 1.61-2.35, $P<0.0001$). Five-year EFS of patients with a good response to chemotherapy (Huvos Ⅲ + Ⅳ) was higher than that of patients with poor response to chemotherapy (Huvos Ⅰ + Ⅱ) (OR=2.29, 95%CI 1.94-2.69, $P<0.0001$). Patients without bone metastasis had significantly better five-year overall survival rate than those with bone metastasis at the initial consultation (OR=5.26, 95%CI 3.56-7.79, $P<0.0001$). **Conclusion** The prognosis of male osteosarcoma patients was slightly worse than that of female patients. Surgery plus standardized chemotherapy can improve five-year EFS of osteosarcoma patients. Patients who had undergone limb-salvage surgery had a better prognosis. Poor response to chemotherapy and bone metastasis had a negative influence on the prognosis of osteosarcoma.

【Key words】 Osteosarcoma; Prognosis; Meta-analysis

作者单位: 250031, 济南军区总医院骨病科

通信作者: 于秀淳 E-mail: 13969132190@163.com

骨肉瘤起源于间叶细胞,青少年好发,是最常见的原发性骨恶性肿瘤^[1]。其起病隐匿,恶性程度高,进展快。既往研究发现,10%~15%的骨肉瘤患者首次就诊时已存在常规检查(如肺部CT检查)可发现的肺转移病灶^[2-3]。近年来,包含术前化疗、保肢重建手术及术后化疗的综合治疗方案得到广泛应用,提高了骨肉瘤患者的生存率,降低了术后的肿瘤转移率及复发率,改善了患者及其家庭的生活质量^[4]。

美国国家卫生部1973年至2004年间对3482例骨肉瘤患者的调查显示,骨肉瘤存在青年及老年2个发病高峰(分别在15岁及75岁左右),男女发病比约为1.22:1^[5]。北京积水潭医院张清等1998年至2008年对国内17家骨肿瘤治疗中心2015例患者资料的分析显示,骨肉瘤保肢率及化疗率逐年提升,5年总生存率(OS)约为64.0%,但近10年骨肉瘤治疗进入平台期,即使应用更大剂量化疗药物或新化疗药物,骨肉瘤患者生存率未见提高^[6]。因此,有必要对影响骨肉瘤患者预后的相关因素进行研究,以达到个体化治疗的目的,进一步提高治愈率和缓解率,同时减少并发症发生。

既往骨肉瘤的相关文献多为回顾性研究,缺乏大样本的Meta分析。因此,我们检索骨肉瘤预后影响因素研究的大样本文献,通过Meta分析的方法,评价骨肉瘤患者预后的影响因素。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索PubMed、EMbase、Springer、Science Direct、Wiley InterScience、ProQuest-Health&Medical Complete、EBSCO-MEDLINE数据库。检索词为“osteosarcoma”,限定字段在题目及摘要中。检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库,检索词为“骨肉瘤”,限定字段在题目及摘要中。文献发表时间为1980年1月1日至2017年3月1日。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①国内外公开发表文献,研究设计为病例对照研究;②骨肉瘤预后影响因素的研究;③文献中提供了较为完整的原始数据可以计算比值比(OR);④随访期>5年;⑤研究的骨肉瘤病例数>

100例。

排除标准:①重复发表文献;②文献中未提供相关信息或数据不完整;③缺乏对照组的研究;④非中、英文文献。

1.3 观察指标

影响因素:性别、年龄、初诊伴转移情况、规范化疗、化疗效果、手术方式。

结局指标:5年OS、5年无事件生存率(EFS)。

1.4 文献筛选与资料提取

由2名研究人员独立进行文献筛选和资料提取。首先浏览文章题目和摘要选择相关文献,排除不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献查找全文并阅读,再次筛选。2名研究人员交叉核对纳入文献,对存有分歧难以达成共识的文献,请第3名研究人员决定。

提取的资料包括:①纳入文献的基本信息,包括作者、发表时间、研究实施的国家或地区、研究实施时间、研究类型、样本量;②研究对象基本情况,包括年龄和性别;③影响因素和结局指标;④文献质量评价的相关信息。

1.5 文献质量评价

由2名研究者根据纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入文献进行质量评价^[7],评分不一致时由第3位研究者评判。NOS评分满分为9分,评价内容包括病例对照研究的选择和暴露因素、组间可比性等,评分≥6分为高质量研究。

1.6 统计学分析

应用Review Manager 5.3软件对数据进行统计学分析。统计学异质性经计算 χ^2 及 I^2 进行评估, $P>0.05$ 或 $I^2<50\%$ 说明异质性较低,采用固定效应模型分析,反之采用随机效应模型分析。计算二分类数据的OR及其95%置信区间(CI)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征及质量评价

根据文献纳入和排除标准以及文献质量控制的要求,最终纳入24篇文献^[5,8-30],文献筛选流程及结果见图1。其中英文文献15篇,中文文献9篇,总病例数11677例。纳入研究的基本特征见表1,纳入的研究均为回顾性研究,NOS评分均在7分以上(表2)。

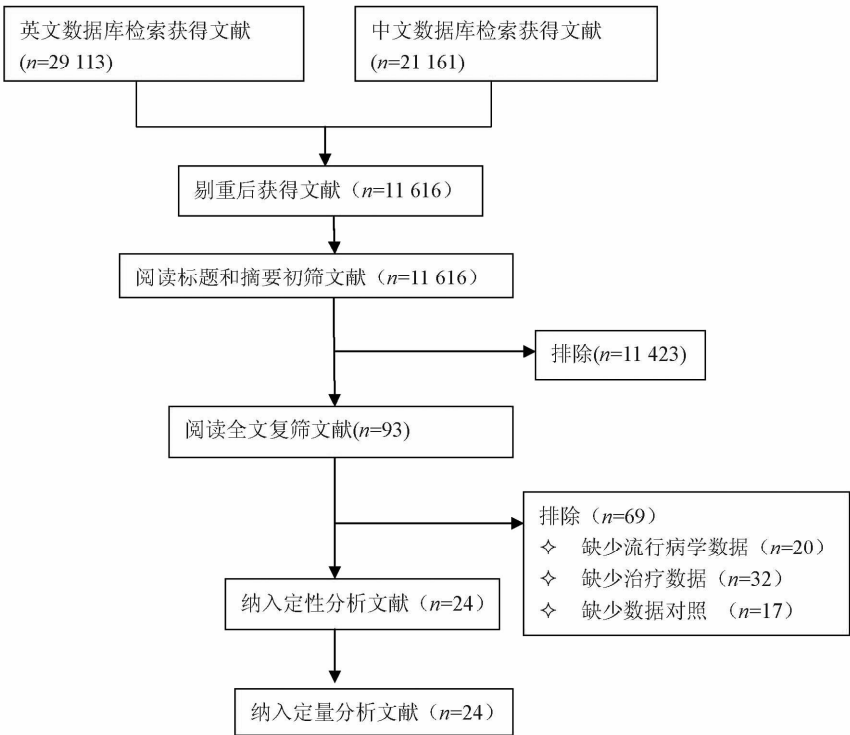


图 1 文献筛选流程及结果 所检索的数据库及检出文献数:PubMed($n = 10\,418$)、EMbase($n = 5\,233$)、Springer($n = 2\,703$)、Science Direct($n = 1\,542$)、Wiley InterScience($n = 4\,782$)、ProQuest-Health&Medical Complete($n = 3\,432$)、EBSCO-MEDLINE($n = 1\,003$)、CNKI($n = 3\,550$)、CBM($n = 5\,689$)、万方数据库($n = 3\,232$)、中文科技期刊数据库($n = 6\,008$)、中国期刊全文数据库($n = 2\,682$)

表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入研究 | 国家/类型 | 时间跨度(年) | 性别(男/女,例) | 年龄(均数/范围,岁) |
|--------------------------------|---------|-----------|-------------|-------------|
| Mirabello 2009 ^[5] | 美国/多中心 | 1973-2004 | 1 914/1 568 | — |
| 李国辉 1989 ^[8] | 中国/单中心 | 1964-1986 | 84/30 | — /8~73 |
| 孙福祥 2002 ^[9] | 中国/单中心 | — | 111/57 | 24.0/4~72 |
| 谭平先 2011 ^[10] | 中国/单中心 | 1998-2008 | 270/143 | 18.2/5~56 |
| 牛晓辉 2005 ^[11] | 中国/单中心 | 1992-2001 | 125/64 | 18.0/4~39 |
| Harting 2010 ^[12] | 东亚/多中心 | 1980-2000 | 252/186 | 22.9/0~78 |
| Xing 2014 ^[13] | 美国/多中心 | 1973-2012 | 218/163 | — |
| Hung 2016 ^[14] | 中国/单中心 | 1995-2011 | 126/76 | 18.1/3~66 |
| Kim 2008 ^[15] | 韩国/多中心 | 1985-2006 | 214/117 | 16.9/3~40 |
| Bacci 2000 ^[16] | 美国/多中心 | 1986-1989 | 89/75 | — |
| Lee 2015 ^[17] | 韩国/多中心 | 1989-2009 | 192/128 | 11.8/3~35 |
| Eleutério 2015 ^[18] | 巴西/多中心 | 1991-2005 | 310/243 | — /0~30 |
| Bacci 2001 ^[19] | 意大利/多中心 | 1983-1995 | — | — /0~40 |
| Bacci 1998 ^[20] | 意大利/单中心 | 1986-1992 | 149/123 | — /0~30 |
| Bacci 1990 ^[21] | 意大利/单中心 | 1983-1987 | 72/65 | — /0~50 |
| Bacci 2005 ^[22] | 意大利/多中心 | 1972-1999 | 926/677 | 16.7/2~40 |
| Bacci 2006 ^[23] | 意大利/单中心 | 1983-1999 | 449/334 | — /0~40 |
| Wang 2017 ^[24] | 中国/单中心 | 1999-2012 | 231/134 | 21.0/6~78 |
| 郭卫 2004 ^[25] | 中国/单中心 | 1996-2002 | 65/48 | — /7~32 |
| 谭平先 2012 ^[26] | 中国/单中心 | 1998-2008 | 206/105 | 18.6/5~59 |
| 王剑鸣 1997 ^[27] | 中国/单中心 | 1981-1995 | 143/75 | 23.8/4~72 |
| 钟景春 1991 ^[28] | 中国/单中心 | 1978-1988 | 102/57 | — /5~61 |
| 蔡樵伯 2000 ^[29] | 中国/单中心 | 1977-1992 | 112/58 | 21.0/6~52 |
| Joo 2015 ^[30] | 亚洲/多中心 | — | 116/116 | 50.0/40~80 |

表 2 纳入研究的 NOS 评分(分)

| 纳入研究 | 研究对象选择 | 组间可比性 | 暴露因素 | 总分 |
|--------------------------------|--------|-------|------|----|
| Mirabello 2009 ^[5] | 4 | 1 | 2 | 7 |
| 李国辉 1989 ^[8] | 4 | 1 | 3 | 8 |
| 孙福祥 2002 ^[9] | 4 | 1 | 3 | 8 |
| 谭平先 2011 ^[10] | 4 | 1 | 3 | 8 |
| 牛晓辉 2005 ^[11] | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Harting 2010 ^[12] | 4 | 1 | 2 | 7 |
| Xing 2014 ^[13] | 4 | 1 | 2 | 7 |
| Hung 2016 ^[14] | 4 | 2 | 3 | 9 |
| Kim 2008 ^[15] | 4 | 2 | 3 | 9 |
| Bacci 2000 ^[16] | 4 | 2 | 3 | 9 |
| Lee 2015 ^[17] | 4 | 2 | 3 | 9 |
| Eleutério 2015 ^[18] | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Bacci 2001 ^[19] | 4 | 2 | 3 | 9 |
| Bacci 1998 ^[20] | 4 | 1 | 2 | 7 |
| Bacci 1990 ^[21] | 4 | 2 | 3 | 9 |
| Bacci 2005 ^[22] | 4 | 1 | 2 | 7 |
| Bacci 2006 ^[23] | 4 | 2 | 3 | 9 |
| Wang 2017 ^[24] | 4 | 1 | 2 | 7 |
| 郭卫 2004 ^[25] | 4 | 1 | 3 | 8 |
| 谭平先 2012 ^[26] | 4 | 2 | 3 | 9 |
| 王剑鸣 1997 ^[27] | 4 | 1 | 3 | 8 |
| 钟景春 1991 ^[28] | 4 | 1 | 3 | 8 |
| 蔡榭伯 2000 ^[29] | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Joo 2015 ^[30] | 4 | 2 | 3 | 9 |

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 性别对骨肉瘤患者 5 年 EFS 的影响

共纳入 8 项研究^[14-16,21-23,26,30],研究间无异质性($P=0.830, I^2=0.0\%$),采用固定效应模型分析。分析结果显示,女性骨肉瘤患者 5 年 EFS 约为男性患者的 1.23 倍($OR=0.81, 95\% CI 0.71\sim0.92, P=0.002$)(图 2)。

2.2.2 年龄对骨肉瘤患者 5 年 EFS 的影响

国内研究多以 12 岁区分儿童患者与成年患者,以此标准仅检索到 2 篇文献,未行 Meta 分析。国外则以 14 岁为标准划分为青少年组(≤ 14 岁)和成年组(>14 岁),共纳入 5 项研究^[15-17,21,23],研究间无异质性($P=0.400, I^2=1.0\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,青少年组骨肉瘤患者 5 年 EFS 低于成年组($OR=0.77, 95\% CI 0.63\sim0.95, P=0.01$)(图 3)。

2.2.3 初诊肿瘤转移对骨肉瘤患者 5 年 OS 的影响

一般来说,初诊时伴有肿瘤转移常会导致骨肉瘤患者预后不良。共纳入 4 项研究^[14,17,26,30],研究间无异质性($P=0.880, I^2=0.0\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,初诊无肿瘤转移患者 5 年 OS 明显高于初诊有转移患者($OR=5.26, 95\% CI 3.56\sim7.79, P<0.000 01$)(图 4)。

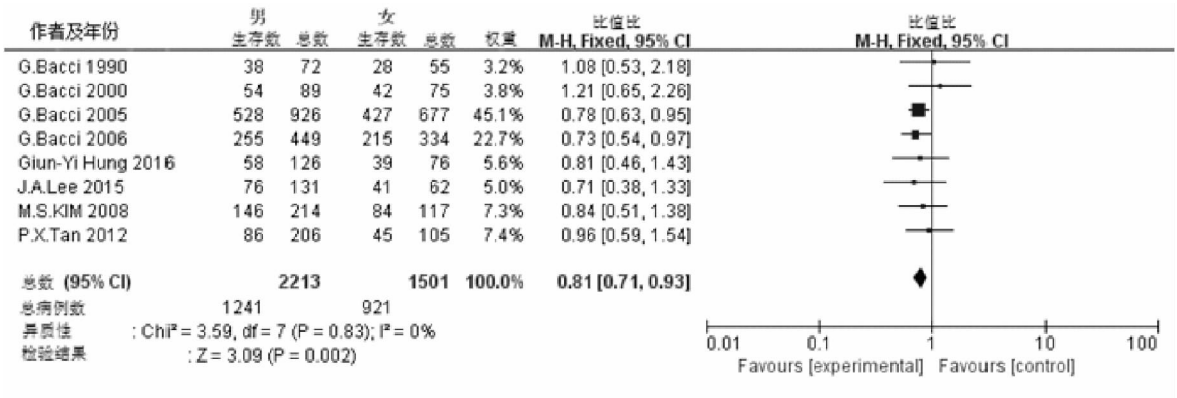


图 2 性别对骨肉瘤患者 5 年 EFS 影响的 Meta 分析

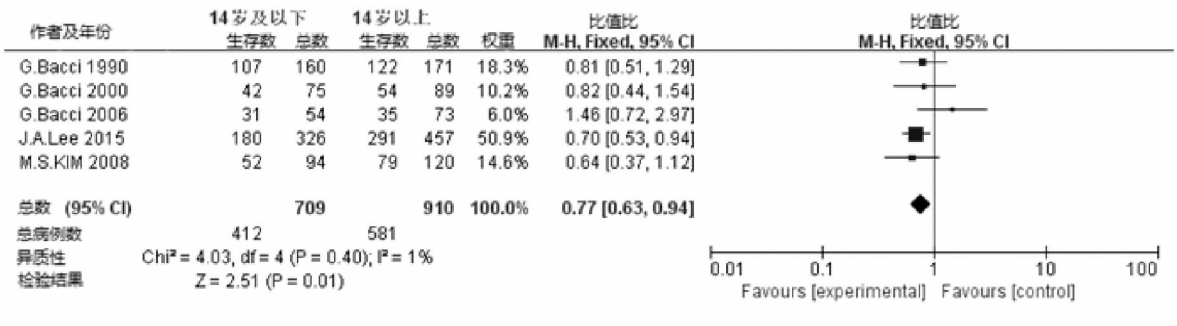


图 3 青少年组与成年组骨肉瘤患者 5 年 EFS 比较的 Meta 分析

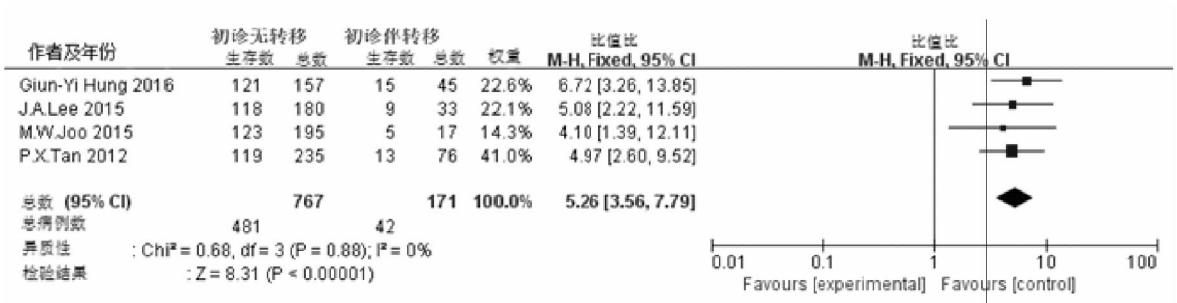


图 4 初诊肿瘤转移对骨肉瘤患者 5 年 OS 影响的 Meta 分析

2.2.4 化疗对骨肉瘤患者 5 年生存率的影响

2000 年以前,未常规开展规范性化疗,该时期的研究主要为比较手术治疗与手术联合化疗对骨肉瘤患者 5 年 OS 的影响,共纳入 4 项研究^[8-9,28-29],研究间无异质性($P = 0.310, I^2 = 17.0\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,手术联合化疗组患者 5 年 OS 高于手术组患者($OR = 2.65, 95\% CI 1.75 \sim 4.02, P < 0.000 01$)(图 5)。

2000 年后,新辅助化疗逐步广泛应用,该时期的研究着重于比较规范化疗与非规范化疗对骨肉瘤患者 5 年 EFS 的影响,共纳入 4 项研究^[10,22,26,30],研究间无异质性($P = 0.190, I^2 = 36.0\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,规范化疗组患者 5 年 EFS 高于非规范化疗组患者($OR = 2.11, 95\% CI 1.60 \sim 2.78, P < 0.000 01$)(图 6)。

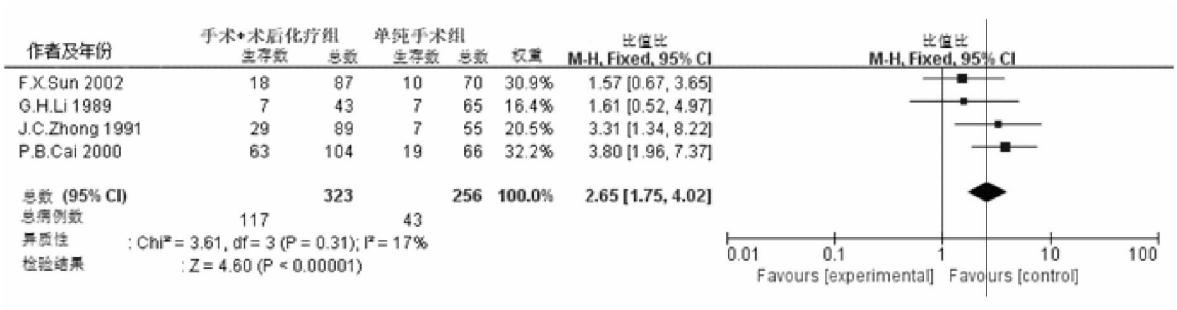


图 5 手术组与手术联合化疗组骨肉瘤患者 5 年 OS 比较的 Meta 分析

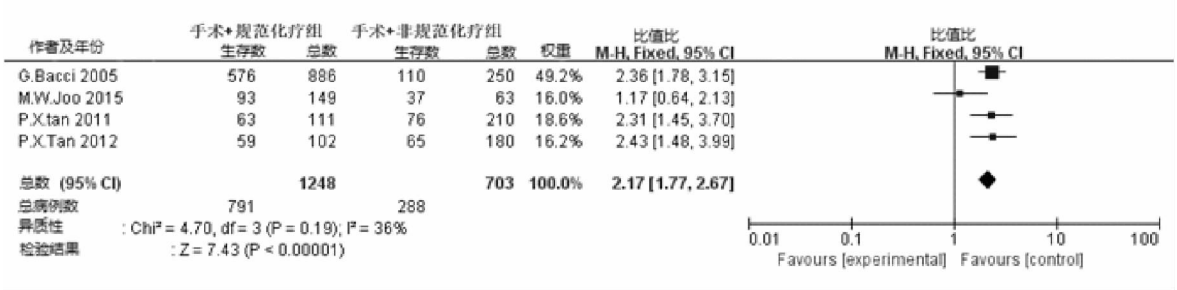


图 6 规范化疗组与非规范化疗组骨肉瘤患者 5 年 EFS 比较的 Meta 分析

2.2.5 手术方式对骨肉瘤患者 5 年 EFS 的影响

骨肉瘤的手术方式分为保肢手术与截肢手术,共纳入 6 项研究^[14,19,22-23,26,29],研究间无异质性($P = 0.720, I^2 = 0.0\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,保肢手术组患者 5 年 EFS 高于截肢手术组($OR = 1.94, 95\% CI 1.61 \sim 2.35, P < 0.000 01$)(下页图 7)。

2.2.6 化疗效果对骨肉瘤患者 5 年 EFS 的影响

化疗效果评价以肿瘤坏死率为标准, Huvos

肿瘤细胞坏死率分级Ⅲ、Ⅳ级(肿瘤坏死率 $\geq 90\%$)为化疗反应好组,Ⅰ、Ⅱ级(肿瘤坏死率 $< 90\%$)为化疗反应差组。共纳入 6 项研究^[15,17,19,22-23,25],研究间无异质性($P = 0.150, I^2 = 15.0\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,化疗反应好组患者的 5 年 EFS 高于化疗反应差组($OR = 2.29, 95\% CI 1.94 \sim 2.69, P < 0.000 01$)(下页图 8)。

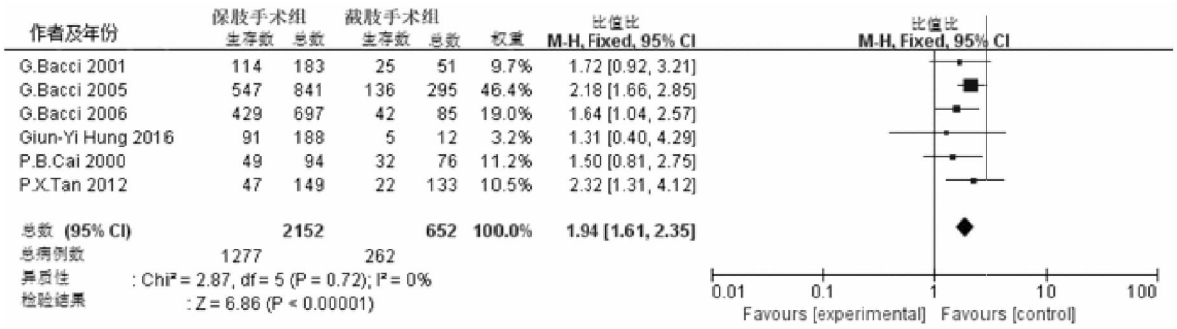


图 7 手术方式对骨肉瘤患者 5 年 EFS 影响的 Meta 分析

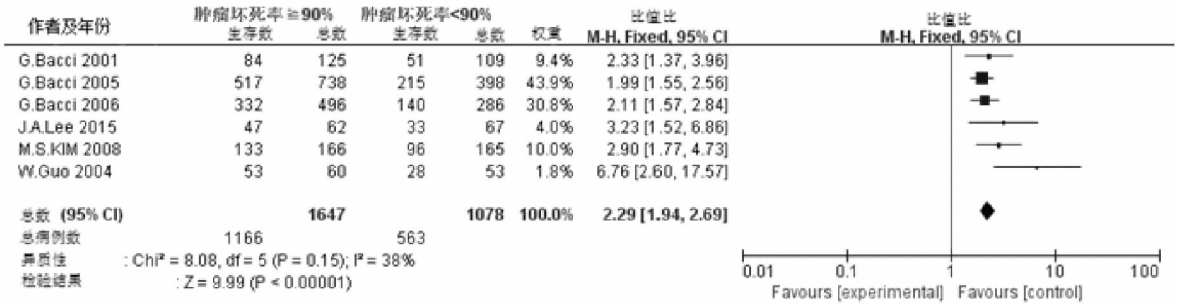


图 8 化疗效果对骨肉瘤患者 5 年 EFS 影响的 Meta 分析

2.3 发表偏倚

纳入 Meta 分析研究的漏斗图基本呈对称状态,提示性别、年龄、初诊伴肿瘤转移、化疗、手术方式影响的 Meta 分析纳入的研究无明显发表偏移,

但部分分析纳入的研究较少,导致漏斗图不典型(图 9a、b、c、d、e、f)。化疗效果分析纳入的研究存在一定发表偏移,但偏移不大,产生偏移的文章在研究中权重最低,考虑为病例数较少导致(图 9g)。

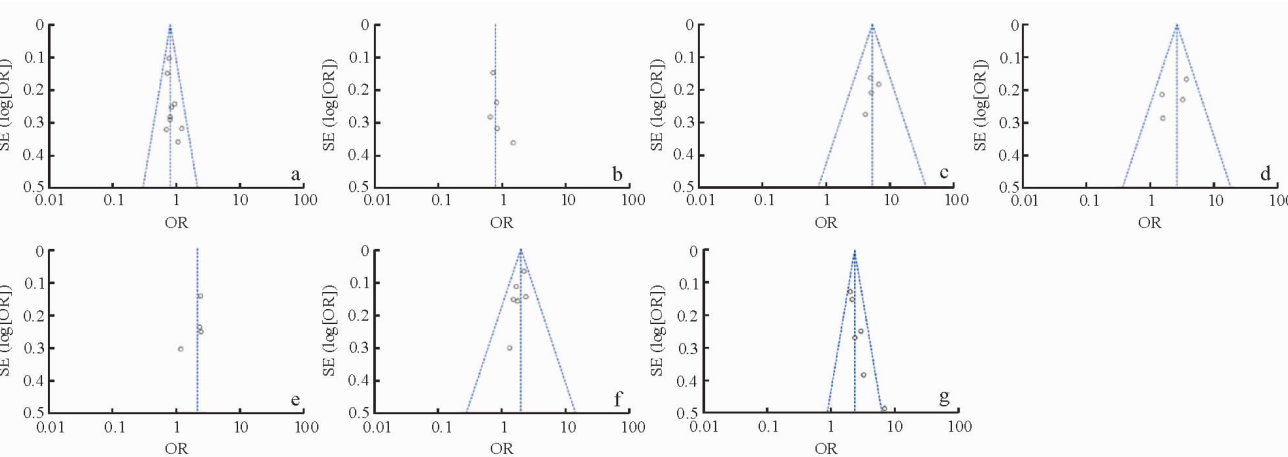


图 9 发表偏倚评估漏斗图 a. 性别影响漏斗图 b. 年龄影响漏斗图 c. 初诊肿瘤转移影响漏斗图 d. 手术与手术联合化疗比较漏斗图 e. 规范化疗与非规范化疗比较漏斗图 f. 手术方式比较漏斗图 g. 化疗效果影响漏斗图

3 讨论

目前,探索影响骨肉瘤预后的因素是骨科医生关注的焦点之一,其对于指导个体化治疗具有重要意义。本研究选择性别、年龄、初诊肿瘤转移、辅助化疗、手术方式、化疗效果 6 项因素进行 Meta 分析,结果显示这些因素对骨肉瘤患者预后的不同影响。

3.1 性别和年龄与骨肉瘤预后的相关性

骨肉瘤好发于男性,国内文献显示发病率男女比约 1.60 : 1^[10],国外文献约为 1.30 : 1^[31]。性别与骨肉瘤预后的关系一直存在争议。一些研究显示男性患者较女性患者预后差^[32-34],但近年来大多数学者的研究表明患者性别与骨肉瘤预后无相关性。本研究 Meta 分析结果表明,女性患者 5 年 EFS 约

为男性的 1.23 倍。这是数据偏倚还是肿瘤性质或性别差异所致,还需进一步研究。

年龄与骨肉瘤预后的相关性同样未得出统一结论。Bacci 等^[21]发现,14 岁以下青少年 5 年 EFS 约为 41.6%,低于其他年龄段患者。韩康等^[35]的研究认为,14 岁以下青少年 EFS 较低,其原因可能为骨代谢更频繁,更易导致肿瘤转移,且对化疗药物耐受较差。本研究 Meta 分析结果显示,成年组 5 年 EFS 较青少年组略高。不过,近期有文献指出,年龄在单因素分析中呈现相关性,但多因素分析中则失去意义^[34]。因而,关于年龄与预后的关系仍有待进一步研究。

3.2 初诊肿瘤转移与预后的关系

初诊伴肿瘤转移是预后差的标志,这是大多数学者的共识。我们的 Meta 分析显示,初诊无转移患者 5 年 OS 明显高于转移组,表明初诊伴转移(肺转移或肺、骨转移)的患者预后更差。骨肉瘤无明显的癌前病变,因此缺乏有助于预防、早期诊断和早期治疗的体征及生物学标志物和实验室指标,临床上早期就诊患者较少,大多数患者就诊时肿瘤 Enneking 分期已达 II B 期或 III 期^[3]。因此,仍需加强对骨肉瘤患者早期诊断的研究,这将有利于改善骨肉瘤患者的预后。

3.3 化疗与预后的关系

Bramer 等^[36]通过 Meta 分析发现,肿瘤对化疗的反应是影响骨肉瘤预后最可靠的独立风险因子。国内研究显示,新辅助化疗应用前,手术联合化疗可提高骨肉瘤患者的 5 年 OS^[28]。新辅助化疗应用后,规范化疗组 5 年 EFS 高于非规范化疗组^[23,26]。我们的 Meta 分析结果同样发现,规范化疗组 5 年生存率是非化疗组的 2 倍余,表明规范化疗可以极大提高骨肉瘤患者的生存率。

3.4 手术方式与预后的关系

随着新辅助化疗的出现、影像学技术的进步以及手术技术的不断提升,骨肉瘤患者保肢手术率逐渐提高,保肢手术的适应证也在扩大。有学者认为,不仅 Enneking I 期及 II A 期患者可行保肢手术,而且通过术前化疗,II B 期乃至 III 期患者均可行保肢手术^[37]。近年来,学者们多数认为保肢手术患者预后更佳。我们的 Meta 分析得出相同结论。不过,我们认为手术时必须保证足够的手术切缘,因此术式的选择应从多方面考虑,不必刻意追求高保肢率。

3.5 化疗效果与预后的关系

化疗效果的评价指标中,肿瘤坏死率具有可以被准确评估且敏感性好的优点。肿瘤坏死率与骨肉瘤患者的预后有明显相关性,这一点已基本达成共识。本研究结果也表明以肿瘤坏死率来评价化疗效果,化疗效果好的患者预后更好。

3.6 与预后相关的其他因素

除上述指标外,很多文献也讨论了与骨肉瘤预后相关的其他因素,如病理性骨折、肿瘤大小、发病部位、病理类型等。但大样本研究中涉及这些因素的较少,难以得出有意义的 Meta 分析结果,故未予分析。有 8 篇文献^[12,16-19,21-23]比较了肿瘤大小与预后的关系,不过各学者的“大肿瘤”定义标准不同,或以肿瘤体积定义(100、150、200 mL),或以肿瘤长度定义(8、10 cm),所以未行 Meta 分析,这些学者的结论基本一致,即肿瘤越大者预后越差。

我们的 Meta 分析结果初步说明了各因素对骨肉瘤患者生存率的影响。患者年龄与性别对骨肉瘤的预后有一定影响。初诊伴肿瘤转移对骨肉瘤预后有影响,因此规范的诊治系统及准确的肿瘤分期对提升骨肉瘤患者预后具有重要意义,为此,要加强临床医生尤其是县、乡级医院医生的肿瘤认知水平。是否化疗及肿瘤对化疗的敏感性对骨肉瘤患者生存率有明显影响,近 10 年来骨肉瘤患者生存率进入平台期,这可能与肿瘤的耐药性有关,因此积极发现新药和加大药物强度有助于提高化疗效果,更重要的是如何提高骨肉瘤细胞对化疗的敏感性。

4 研究的局限

因所检索数据库中涉及骨肉瘤预后影响因素的文献较多,难以检索完全,故本文仅选择病例数大于 100 例的大样本研究,其余研究未纳入,可能产生数据偏移。此外,纳入分析的文献多为 10 年前发表,与现在情况对比可能有所差别。

参考文献

- [1] Li X, Zhang Y, Wan S, et al. A comparative study between limb-salvage and amputation for treating osteosarcoma[J]. J Bone Oncol, 2016, 5(1): 15-21.
- [2] Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era[J]. Sarcoma, 2012, 2012: 704-872.
- [3] Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic

- osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10): 2011-2018.
- [4] Rothermundt C, Seddon BM, Dileo P, et al. Follow-up practices for high-grade extremity osteosarcoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 301-306.
- [5] Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004[J]. *Cancer*, 2009, 115(7): 1531-1543.
- [6] 张清, 徐万鹏, 郭卫, 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[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2009, 8(3): 129-132.
- [7] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawascale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [8] 李国辉. 114 例骨肉瘤手术治疗分析[J]. *实用癌症杂志*, 1989, 4(8): 178-179.
- [9] 孙福祥. 168 例骨肉瘤临床分析[J]. *现代医药卫生*, 2002, 18(1): 45-46.
- [10] 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.
- [11] 牛晓辉, 蔡樨伯, 张清, 等. II B 期肢体骨肉瘤 189 例综合治疗临床分析[J]. *中华外科杂志*, 2005, 43(24): 1576-1579.
- [12] Harting MT, Lally KP, Andrassy RJ, et al. Age as a prognostic factor for patients with osteosarcoma: an analysis of 438 patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(4): 561-570.
- [13] Xing D, Qasem SA, Owusu K, et al. Changing prognostic factors in osteosarcoma: analysis of 381 cases from two institutions[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(8): 1688-1696.
- [14] Hung GY, Yen HJ, Yen CC, et al. Improvement in high-grade osteosarcoma survival: results from 202 patients treated at a single institution in Taiwan. [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(15): e3420.
- [15] Kim MS, Lee SY, Cho WH, et al. Initial tumor size predicts histologic response and survival in localized osteosarcoma patients[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 97(5): 456-461.
- [16] 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]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(24): 4016-4027.
- [17] Lee JA. Osteosarcoma in korean children and adolescents[J]. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(4): 123-128.
- [18] Eleutério SJ, Senerchia AA, Da Costa CM, et al. Osteosarcoma in patients younger than 12 years old without metastases have similar prognosis as adolescent and young adults[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(7): 1209-1213.
- [19] Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(1): 32-38.
- [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] 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. [J]. *Cancer*, 1990, 65(11): 2539-2553.
- [22] Bacci G, Longhi A, Bertoni F, et al. Primary high-grade osteosarcoma[J]. *J Pediatr Oncol*, 2005, 27(3): 129-134.
- [23] 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[J]. *Cancer*, 2006, 106(5): 1154-1161.
- [24] Wang W, Yang J, Wang Y, et al. Survival and prognostic factors in Chinese patients with osteosarcoma: 13-year experience in 365 patients treated at a single institution[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(2): 119-125.
- [25] 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.
- [26] 谭平先, 雍碧城, 王晋, 等. 单中心四肢骨肉瘤 311 例预后分析[J]. *中华骨科杂志*, 2012, 32(11): 1032-1039.
- [27] 王剑鸣, 王占文, 刘争民. 骨肉瘤的治疗方法 with 预后关系(附 218 例分析)[J]. *伤残医学杂志*, 1997, 5(4): 40-41.
- [28] 钟景春, 刘洪波, 姜宏, 等. 原发性骨肉瘤 161 例疗效分析[J]. *实用肿瘤学杂志*, 1991, 5(2): 57-58.
- [29] 蔡樨伯, 牛晓辉, 张清. 肢体原发成骨肉瘤综合治疗的远期结果[J]. *中华外科杂志*, 2000, 38(5): 329-331.
- [30] Joo MW, Shin SH, Kang YK, et al. Osteosarcoma in Asian populations over the age of 40 years: a multicenter study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(11): 3557-3564.
- [31] 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.
- [32] Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma[J]. *Cancer*, 1991, 68(4): 733-737.
- [33] Samardziski M, Zafiroski G, Tolevska C, et al. Limb-sparing in patients with non-metastatic high-grade osteosarcoma[J]. *J BUON*, 2009, 14(1): 63-69.
- [34] 李健, 郭卫, 杨荣利, 等. 影响骨肉瘤预后因素的探讨[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2004, 3(6): 374-379.
- [35] 韩康, 赵廷宝, 卞娜, 等. 影响骨肉瘤治疗预后效果的临床

因素的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(29): 5783-5786.

[36] Bramer J, Van Linge JH, Grimer RJ, et al. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(10): 1030-1036.

[37] Smeele LE, Kostense PJ, van der Waall, et al. Effect of

chemotherapy on survival of craniofacial osteosarcoma: a systematic review of 201 patients[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(1): 363-367.

(收稿:2017-08-02;修回:2017-11-27)

(本文编辑:杨晓娟)

《国际骨科学杂志》投稿、邮购

《国际骨科学杂志》创刊于 1964 年,是国家级医学学术类期刊,入编中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、中国学术期刊统计源期刊、中国期刊全文数据库收录期刊等,由国家卫计委、上海市卫计委主管,上海市医学科学技术情报研究所主办。

《国际骨科学杂志》以广大骨科及相关临床医师、教学人员和研究人员为读者对象,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊宗旨,主要介绍国内外骨科领域的临床和基础研究的新理论、新方法、新技术和新成果。栏目设置包括综述、论著、专题报告、学术争鸣、专利介绍、病例报告、新技术新概念、国外来访者报告及信息报道等。目前本刊的 5 年影响因子为 1.052(《中国期刊引证研究报告·2014 年版》),居“国际医学系列期刊”前茅。欢迎广大作者投送稿件!来稿若符合录用标准,均可在 6 个月内发表。

投稿通道: 官方网站 <http://gjgkx.paperopen.com> 注册后投稿或发送电子邮件至 intjorthop@163.com。同时需将打印稿 2 份、作者单位推荐(介绍)信、作者简介(出生年月、学位、技术职称、研究方向、联系手机号码)等邮寄至上海市建国西路 602 号《国际骨科学杂志》编辑部,邮编 200031。来稿需标明是否为省部级以上基金资助项目并注明编号,以便优先审稿。

本刊历史悠久、内容翔实、可读性强,深受广大骨外科及相关学科临床医生、教研人员的欢迎和好评。本刊为双月刊,大 16 开本,每单月 25 日出版。邮局发行代号:4-268(定价:12.00 元,全年 72.00 元)。编辑部全年接受个人邮购,免收邮费。

投稿、邮购联系电话:021-33262069(直线)