•临床研究与应用•

骨来源恶性肿瘤临床疗效的评估*

谢璐^① 许婕^① 李原^② 刘蓉^② 孙昆昆^③ 沈丹华^③ 郭卫^①

摘要 目的:通过现有实体瘤临床评估体系,对骨来源恶性肿瘤术前化疗前后的影像学资料进行总结,对比病理学评估结果,进 一步提出并完善适合骨来源恶性肿瘤疗效的临床评估体系。方法:回顾性分析自2014年6月至2017年3月就诊于北京大学人民 医院的190例连续病例,最后纳入研究157例,通过病理学Huvos分级将病例进行分组,对术前化疗前后的临床资料(肿瘤最大径 变化、代谢参数的变化,以及一些公认的描述性参数)进行差异性检验及通过受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)计算肿瘤各项参数的变化率对术前化疗病理反应的ROC曲线下面积,并判断病理学分级的截点。结果:对原发肢体 骨包含软组织包块的病例,判断坏死率为100%、90%及50%的最大径变化率截点分别为86%、50.7%和0.02%,骨扫描的T/B值变 化率对坏死率预测效果不好,而PET/CT的SUVmax变化率对应坏死率为90%和50%的截点分别为60.7%和31.4%;而骨性边界变 清晰及骨性密度增高为90%以上的病理学特异性表现形式。对不含软组织包块的原发纯骨内病变的病例,尚未发现有意义的临 床评估指标。对中轴骨(包括颌面骨、脊柱及骨盆等)的病灶,由于病例数少,临床评估的截点目前区分度不大。结论:本研究对 骨来源肿瘤的疗效临床评估提出了更具体的定义和不同病理学分级的界值,该临床评估体系的完善需通过前瞻、多中心、大宗数 据进一步验证和讨论。

关键词 骨肉瘤 尤文肉瘤 临床评估 病理学评估 化疗 靶向治疗 doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.04.119

Clinical evaluation of drug efficiency in primary malignant bone tumors

Lu Xie¹, Jie Xu¹, Yuan Li², Rong Liu², Kunkun Sun³, Danhua Shen³, Wei Guo¹

Correspondence to: Wei Guo, E-mail: bonetumor@163.com

¹Musculoskeletal Tumor Center; ²Department of Radiology; ³Department of Pathology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81572633)

Abstract Objective: To evaluate whether clinical imaging findings of sarcomas after preoperative chemotherapy correlate with tumor responses by pathological evaluation using the rate of necrosis, so as to develop reliable and quantitative evaluation of clinical response. Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 190 patients with high-grade sarcomas (mainly osteosarcomas and Ewing's sarcomas) that originated from the bone and who received neoadjuvant chemotherapy from June 1, 2014 to March 1, 2017 at Peking University People's Hospital. Finally, 157 lesions were evaluated by clinical imaging, including X-ray, computed tomography, magnetic resonance imaging, and bone scans or PET/CT. All patients underwent surgery at our center and pathological evaluation by tumor necrosis rates, which were graded by Huvos' classification, where grade I is 0 to 49%, grade II is 50% to 89%, grade II is 90% to 99%, and grade IV is 100% necrosis. Statistical diversity analysis was performed by different pathological groups and receiver operating characteristic (ROC) curves. ROC curves were generated to determine the dividing clinical parameters (cut-off values) to distinguish different pathological groups. Results: The cut-off values of the rate change in maximum diameters of tumors located in the extremities were 86%, 50.7%, and 0.02% for Huvos' IV, III, II, and I groups, respectively. The differentiation was not obvious using bone scans to distinguish different pathological responses. The cut-off value for SUVmax for Huvos' III, II, and I groups were 60.7% and 31.4%, respectively. We did not identify any valuable clinical parameters to evaluate the lesion restricted inside the bone. For sarcomas that originated from the axial skeleton, because of the small size of the sample, the differentiation was not so obvious. Conclusions: This study clearly defined the measuring methods for sarcomas primarily originating from the bone and attempted to determine meaningful cut-off values for multiple pathological response groups. A prospective multicenter trial is warranted to expand the sample size to make this clinical evaluation more precise and practical.

Keywords: osteosarcoma, Ewing's sarcoma, clinical evaluation, pathological evaluation, chemotherapy, targeted therapy

作者单位:①北京大学人民医院骨肿瘤科(北京市100044);②影像科;③病理科

^{*}本文课题受国家自然科学基金面上项目(编号:81572633)资助

通信作者:郭卫 bonetumor@163.com

在药物治疗及肿瘤临床试验的过程中,需实时 对疗效做出评价,以便指导治疗。自1979年WHO及 2009年 RECIST1.1临床评估的统一标准提出以 来^[1-6],临床评估的各项概念目前已成为各种实体瘤 临床试验中疗效评估的有效手段。

但是,对骨来源的恶性肿瘤,临床评估较为困 难。骨组织对药物的反应表现为骨修复,不像实体 瘤的软组织体积的变化那么直观而敏感,并且,骨来 源的肿瘤中还有成骨肉瘤等常见的肿瘤,肿瘤性成骨 与用药有效的修复性成骨往往难以区分。

Rosen 等^[7]在1982年提出 Huvos 分级系统的理论。本研究拟通过病理学评估对骨来源恶性肿瘤术前化疗的临床评估中各项参数变化进行界定,以期完善和丰富实体瘤的临床评估标准。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析自2014年6月至2017年3月就诊于 北京大学人民医院的190例连续病例。纳入标准:1) 初治于本院,经粗针穿刺活检病理证实为高级别骨 肉瘤或尤文肉瘤;2)均行规范的术前化疗;3)行手术 切除局部病灶,并获得标本的坏死率;4)术前化疗前 后均行局部X线片、CT、MRI及骨扫描或局部断层 PET/CT检查,资料完整。最后入组病例157例,其 中,23例为中轴骨肿瘤,134例为肢体骨肿瘤(120例 为肢体骨肿瘤包含软组织包块的病例,14例为纯骨 内的病灶)。排除标准:1)未经手术治疗(软组织包 块最大径>1 cm)无法获得病理学评估;2)化疗前后资 料不全无法进行临床评估。

1.2 方法

1.2.1 标准化定义 1)参考 RECIST1.1标准^[8],所有 骨来源的肿瘤病灶的测量须在增强 CT 或增强 MRI上 进行。2)无论大小或代谢变化如何,化疗前后均应 在同一个层面测量同一个部分经线的变化。所有的 测量参数,均应由3个不同年资的影像科医生分别完 成,且最后取其所测数据的均值。肢体骨包含软组 织包块的经线测量D1:测量薄层CT/MRI轴位的软组 织垂直于纵轴的最大径(图1),记为D1。肢体骨纯骨 内病变的经线测量D2(对骨破坏不伴软组织包块或 软组织包块不明显的病灶):为断层轴位CT/MRI上两 个垂直经线的加和(图2),记为D2。中轴骨软组织包 块的经线测量D3(中轴骨的病灶一般均包含软组织 包块),由于骨的形状不规则,在定义测量的最大经 线D3为断层轴位CT/MRI上垂直于骨面的单侧最大 经线 [例如, 髂骨板内外侧均含软组织包块, 则应分 别测量内外侧软组织包块的最大径,选择更大的一 侧作为测量基线,而不是将两者叠加(图3)]。



图 1 肢体原发恶性肿瘤(包含软组织包块最大径≥1 cm 的病灶)CT/ MRI轴位上软组织最大径的测量方法D1(垂直于骨面测量软组织)



图2 肢体原发恶性肿瘤(不含软组织包块的病灶)采用轴位CT/MRI 上垂直经线测量方法D2(两条垂直最大经线的加和)



图 3 原发骨盆恶性肿瘤 CT/MRI 轴位上最大经线的测量方法 D3(挑选出垂直于髂骨内外板的软组织包块最大径)

1.2.2 骨显像 T/B 值的测量 无论是肢体骨还是中轴 骨,骨显像量化(肿瘤/本底比值(tumor/base value, T/B) 值的测量方法均是勾画肿瘤化疗前后的感兴趣区域 (region of interest, ROI),计算平均核素放射性计数值, 勾画化疗前后左、右髂嵴处固定大小的方形 ROI,计算 其平均放射性计数值作为本底比值, T/B 值等于两个值 之比。PET-CT 的 SUVmax 的测量:患者需在化疗前后 均行正电子发射计算机断层显像仪/X-射线计算机体 层显像技术检查(positron emission tomography/computed tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG PET-CT)。SUV 是半定量指标^[9](指局部组织摄取的显 像剂的放射性活度标准化处理后的数值)。SUV=病灶的放射性浓度(kBq/mL)/注射剂量(MBq)/体重(kg)。病灶内最大SUV摄取值即为SUVmax。

本研究中部分评估概念相对主观,如肿瘤中心 坏死:指化疗前后肿瘤中心出现明显液化区域范围 较前增加50%,肺实质病变及已存在液化区域的肿瘤 除外^[10]。骨性边界清晰:指化疗前后的平片及局部 CT骨窗下观察到原骨质破坏区域出现完整骨壳形成 (图4)。骨性密度增高:指化疗后的平片或局部CT 骨窗下观察到骨质破坏区域出现骨化密度明显增高 (相比化疗前CT值,单位Hu至少增加50%以上)的现 象。化疗前已经为成骨表现为主或溶骨与成骨混合 的病灶不属于此评估标准。



A:化疗前X线片上可见胫骨近端恶性肿瘤,骨皮质破坏;B:化疗后X 线片可见胫骨近端出现边界清楚的硬化边,为治疗有效的标志;C:化 疗前的局部CT可见胫骨近端骨皮质破坏,边界不清;D:化疗后的局 部CT可见出现了完整的硬化边

图4 骨原发恶性肿瘤化疗前后骨性边界比较

1.2.3 研究流程 所有研究对象在术前化疗前后均 行局部X线片、增强CT、增强MRI及代谢显像检查 (包括骨扫描或局部断层PET/CT检查,但化疗前后需 行同一检查),所有病例均遵循本中心的治疗流程进 行术前化疗。骨肉瘤的术前化疗方案包含以下4种 药物为主的联合方案(阿霉素、顺铂、大剂量甲氨蝶 呤和异环磷酰胺)^[11]。对尤文肉瘤的病例,术前需行 2~3个周期VDC-IE的方案^[12](共4~6组药物),具 体剂量为:长春新碱1.4 mg/m²(最大2 mg)d1、阿霉素 60 mg/m² d1,2、环磷酰胺1.2 g/m² d1,序贯异环磷酰胺 1 800 mg/m²/d d1-5、依托泊苷100 mg/m²/d d1-5。 1.2.4 病理学评估 手术后,所有的标本均按照Huvos系统进行分级^[13]。根据手术病理坏死率的不同,研 究者将肿瘤对新辅助化疗的反应分为4种级别,其中 I级为化疗无效或效果极不明显;Ⅱ级为化疗部分 有效,肿瘤坏死率超过50%,但部分区域可见残余活 跃肿瘤细胞;Ⅲ级为肿瘤坏死率超过90%,但部分区 域局灶可见残余活跃肿瘤细胞;Ⅳ级为全部区域均无 活跃肿瘤细胞。随后以T10方案为基础进行多项临床 试验^[14-15],均证明Huvos分级Ⅲ级以上(坏死率>90%) 是预后良好的独立影响因素。

1.3 统计学分析

采用SPSS15.0软件进行统计学分析,将所有病例 按Huvos分级分组,判断术前化疗前后肿瘤最大径及代 谢参数的变化率是否均服从正态分布。对两组的最大 径缩小率进行两组独立样本t检验比较(非正态分布的 数据进行Mann-WhitneyU检验)。以术后病理反应性 分组作为"金标准",采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)分析,计算肿瘤各项 参数的变化率对术前化疗病理反应性评估的ROC的曲 线下面积值,并判断诊断的截断点(cut-off值)。P<0.05 为差异具有统计学意义。

- 2 结果
- 2.1 数据分布

最终共157例完整病例资料入组。141例为骨肉 瘤,16例为尤文肉瘤。其中120例为肢体骨包含软组 织包块的病例,14例为肢体骨纯骨内病变的病例,23 例为中轴骨的病例。在肢体骨中,Huvos分级Ⅳ级6 例,Ⅲ级49例,Ⅱ级61例,Ⅰ级18例。由于中轴骨的 病例数太少未行正态分布检验。在肢体骨中,D1变 化率在Huvos分级的Ⅲ级,Ⅱ级均不呈正态分布(P= 0.000,P=0.020),Ⅳ级、Ⅱ级呈正态分布(P=0.112,P= 0.200);T/B值变化率在Ⅲ级、Ⅱ级呈正态分布(均P= 0.200);SUVmax变化率在Huvos分级的Ⅳ级、Ⅲ级、 Ⅰ级成正态分布(P=0.879,P=0.200,P=0.200),Ⅱ级 成非正态分布(P=0.011)。

2.2 肢体骨包含软组织包块的各项参数

2.2.1 肢体骨软组织包块的最大径D1 1)D1变化率: 对肢体骨包含软组织包块的病例,已经提到2种不同的 测量方法。通过方法D1测量的病灶,D1变化率在Huvos 不同分级间差异有统计学意义(P=0.000),并且D1的变 化率在Ⅳ及Ⅲ分牟间的差异性(P=0.322),Ⅲ及Ⅱ分牟 间的差异性(P=0.028),Ⅱ及Ⅰ分牟间差异性(P=0.000) 均具有统计学意义。通过行ROC曲线分析,判断不同 病理学分级间的截点及敏感度、特异度的情况详见表 1。2)D1化疗后的值:针对坏死率为100%即临床认为 完全缓解的病例,对单纯化疗后的D1测量值(而非变化率)行ROC曲线分析,坏死率为100%的D1化疗后测量

值的截点为0.45cm,曲线下面积为0.688,该截点的敏感 度为55.8%,特异度为100%。

表1 预测组织学坏死率的各项参	駗数
-----------------	----

参数指标	变化率截点	不同的组织学坏死率分级	敏感度	特异度	ROC 曲线	不同分级间的差异性检验的P值
		(参考 Huvos 分级)	(%)	(%)		(t检验或Whitney U检验)
$\Delta D1$	86.20%	Ⅱ和N	80.0	58.1	0.642	0.322
	50.70%	Ⅱ和Ⅲ	51.2	77.4	0.63	0.028
	0.00%	Ⅰ和Ⅱ	71.7	83.3	0.786	0
$\Delta SUVmax$	-	Ⅲ和N	-	-	< 0.500	0.476
	60.70%	Ⅱ和Ⅲ	45.5	95.7	0.687	0.055
	31.40%	Ⅰ和Ⅱ	56.5	100	0.739	0.080
ΔD	44.70%	Ⅲ和IV	100	50.0	0.667	0.643
	36.00%	Ⅱ和Ⅲ	66.7	87.5	0.771	0.108
	-	Ⅰ和Ⅱ	-	-	< 0.500	0.694
$\Delta D2$	-	Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ和N	-	-	-	0.704
$\Delta T/B$	-	Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ和Ⅳ	-	-	-	0.829
肿瘤坏死率						
I 级	-	肿瘤中心坏死	-	-	-	0.125
Ⅱ级	92.04%	是否出现明显的骨性边界	46.7	71.9	0.557	0.047
Ⅲ级	88.01%	是否出现骨密度增加	62.5	62.7	0.596	0.049

2.2.2 骨扫描中的 T/B 值 本研究中肢体骨包含软 组织包块的病例化疗前后行骨扫描检查的病例共15 例,其中 Huvos 分级 Ⅳ级 0 例,Ⅲ级 7 例,Ⅱ级 7 例, I 级 1 例。通过秩和检验发现 T/B 值的变化率在 Huvos 不同分级间差异无统计学意义(*P*=0.829)。Huvos Ⅲ 级与 Ⅱ 级间做 ROC 曲线分析,发现曲线下面积为 0.490,不适合找截点,差异无统计学意义。

2.2.3 PET/CT中的病灶内SUVmax的检测 本研究中, 肢体骨带软组织包块的病例,共有41例行化疗前后的 PET/CT检查,其中,Huvos Ⅳ级3例,Ⅲ级11例,Ⅱ级21 例,Ⅰ级6例,通过行ROC曲线分析,判断坏死率为100% 的SUVmax变化率的ROC曲线下面积<0.50,未作截点 分析。坏死率为90%的SUVmax变化率的截点为60.7%, 曲线下面积为0.687,该截点的敏感度为45.5%,特异度 为95.7%。坏死率为50%的SUVmax变化率的截点为 31.4%,曲线下面积为0.739,该截点的敏感度为56.5%, 特异度为100%。

2.2.4 描述性参数定义 在观察肢体肿瘤化疗前后的 影像学表现时,发现一些描述性的变化,例如:肿瘤中 心坏死、骨性边界清晰、骨性密度增高。对这些参数作 为分类变量加以记录,并以肿瘤手术病理坏死率为连 续变量,倒过来做ROC曲线分析。结果发现在所有肢 体骨的病例中,出现肿瘤中心坏死8例,未出现肿瘤中 心坏死126例,两组间未发现肿瘤坏死率差异有统计学 意义(P=0.444),ROC曲线下面积<0.50,未找到有意义 的截点。45 例出现骨性边界变清晰,89 例未出现骨性 边界变清晰,两组坏死率差异无统计学意义(P=0.138), ROC曲线下面积为0.557,坏死率的截点为92.04%,该 截点的敏感度为46.7%,特异度为71.9%。32 例出现骨 性密度增高,102 例未出现骨性密度增高,两组坏死率 差异无统计学意义(P=0.153),ROC曲线下面积为0.596, 坏死率的截点为88.01%,该截点的敏感度为62.5%,特 异度为62.7%。

2.3 肢体纯骨内病变的各项参数

对肢体纯骨内病变的D2变化率、T/B值、SUVmax以及各项描述性参数在化疗前后病理学分级间差异无统计学意义(P=0.233,P=0.895、P=0.295,P=0.109),ROC曲线无法获得有效的截点。

2.4 中轴骨化疗前后各项参数的变化

2.4.1 D3变化率 本研究中共有23例中轴骨的病 灶,其中14例为骨肉瘤,9例为尤文肉瘤。由于病例 数较少,D3变化率在Ⅳ及Ⅲ分级间的差异性P值为 0.643,Ⅲ及Ⅱ分级间的差异性P值为0.108,Ⅱ及Ⅰ分 级间差异性P值为0.694。通过行ROC曲线分析,判 断坏死率为100%的D3变化率的截点为44.7%,曲线 下面积为0.667,该截点的敏感度为100%,特异度为 50%。坏死率为90%的D3变化率的截点为36%,曲 线下面积为0.771,该截点的敏感度为66.7%,特异度 为87.5%。坏死率为50%的D3的ROC曲线下面积为 0.429,未找到有意义的截点。 2.4.2 T/B值 中轴骨的病例只有3例行化疗前后的骨 扫描检查,不足以行统计学分析T/B值对坏死率的影响。 2.4.3 SUVmax 中轴骨 因病例只有1例行化疗前后 的 PET/CT 检查,也不足以进行统计学分析 SUVmax 对坏死率的预测情况。

2.4.4 中轴骨的描述性参数 本研究的中轴骨病例中, 由于病例数较少,通过秩和检验,发现肿瘤中心坏死、 骨性边界变清晰和骨性密度增高均在不同坏死率间差 异无统计学意义(P=0.177,P=0.505,P=0.870)。由于病 例数的限制,未行 ROC 曲线进一步分析各个分类变量 的参数分组对坏死率的影响。

本研究对一些肢体骨包含软组织包块的参数检 验发现,肿瘤经线D1的变化率对坏死率的预测准确 性优于PET/CT中SUVmax的预测,同时,一些分类变 量的参数可作为辅助评估的工作,或可将骨来源肿 瘤药物治疗的临床评估手段进一步完善(表2)。

表2 骨来源病灶的临床评估

评价分类	指标			
预测病理学坏死率100%(完全缓解)	骨外软组织包块最大径D1消失86%			
	或化疗后 D1 绝对值<0.45 cm			
	或CT或MRI内骨质呈正常信号密度/单纯溶骨性病灶在CT内呈硬化性填充			
	且骨扫描中骨质呈正常摄取			
	或PET/CT中目标病灶SUVmax低于肝平均SUV且与周围正常软组织SUVmax类似			
预测病理学坏死率90%~100%	肢体骨D1减少≥50%(中轴骨D3减少≥36%)			
	或骨性边界变清晰			
	或骨病灶密度增高			
	或在PET/CT目标病灶的SUVmax摄取减少>60%			
预测病理学坏死率50%-90%	肢体骨D1减少<50%但未增大			
	中轴骨D3减少<36%			
	或PET/CT中的目标病灶的SUVmax摄取减少>30%,<60%			
预测病理学坏死率50%以下	肢体骨 D1 增大(无论多少)			
	或在PET/CT中目标病灶的SUVmax摄取减少<30%			
	或出现新发病灶			

3 讨论

2009年,RECIST工作委员会通过基于EORTC的 病例数据库(包含>6 500例病例的>1 800个靶目标对 临床反应和疾病无进展生存期的影响)的研究结果, 提出了RECIST 1.1的临床评估体系^[16]。目前,这项 临床评估系统已沿用至今,仍然是各种实体瘤临床 评估最常用和最实用的系统。

本研究由于样本量较小,很多参数的检测ROC 曲线下面积均<0.7,数据量小易导致的误差和偏倚。 目前本研究仅提供一个方法学的评估手段,不足以 成为骨来源临床评估系统指南式的提纲。

在本研究中肢体骨纯骨内病变的(不含软组织包块)病例数为14例,但是在临床评估中尚未发现有意义的指标以利于预测肿瘤的病理学反应情况。 Choi等^[2]评估GISTs使用伊马替尼的临床疗效,发现 RECIST的指标不够敏感,一些有临床受益的病例并 未出现病灶形态学最大径线的变化。于是对40例 GISTs患者的172个病灶进行病灶局部增强CT和 PET/CT的检查,提出薄层CT上肿瘤增强信号减弱 15%或肿瘤最大径减少10%的病例可算临床缓解。 在本研究中,对1例纯骨内病变的左胫骨近端骨肉瘤 患者进行测量,结果发现化疗前后病灶同层面溶骨 部分选取 ROI,化疗前增强较平扫 CT 值增加约 200%,化疗后增加约67%,术后病理坏死率81%,有 明显变化。因此,是否可以采用类似的CT 值来进行 客观评估,是值得探讨的问题。

本研究还有许多亟待解决的不足。1)临床评估 是为了指导进一步用药的有效手段,往往在临床化 疗或靶向治疗的过程中,只有肿瘤出现进展,才更换 药物。而本研究中主要是通过坏死率的Huvos分级 来分组,而肿瘤坏死率<50%是否就是临床用药中肿 瘤进展的病例有待商议。也许其中的部分病例虽然 没有肿瘤的缓解,但也属于疾病稳定的范畴。如何 通过病理学评估划分出更为有临床意义的患者组群 来是研究的宗旨。2)中轴骨的病例是否应该用Huvos分级来划分,也是一个亟待讨论的问题。中轴骨 对化疗的反应更差,是否结合临床情况需要区别对 待,需要进一步增加临床参数,例如CT值增强信号的 减弱,进而提出不同参数的不同权重,使临床评估更加合理;这些问题的解决有待于临床医师进一步讨论和多中心联合大宗数据库进行前瞻性临床试验来验证。

本研究通过单中心回顾性数据对骨来源的肿瘤 的疗效临床评估提出了更具体的定义和不同病理学 分组的界值,该临床评估体系的完善需通过前瞻、多 中心、大宗数据进一步验证和专家讨论完善。

参考文献

- Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer[J]. Cancer, 1976, 38 (1):388-394.
- [2] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(13):1753-1759.
- [3] Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA et al. Bone imaging in metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14):2942-2953.
- [4] Smith AD, Shah SN, Rini BI ,et al. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(6):1470-1478.
- [5] Smith AD, Lieber ML, Shah SN. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010,194(1):157-165.
- [6] Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, et al. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST[J]. J Cancer, 2010, 1:80-92.
- [7] Rosen G, Caparros B, Huvos AG et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy[J]. Cancer, 1982, 49(6):1221-1230.
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evalua-

tion criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(7):228-247.

- [9] O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0[J]. Radiology ,2016, 280 (2):576-584.
- [10] Stacchiotti S, Collini P, Messina A et al. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment--pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria[J]. Radiology, 2009, 251(2):447-456.
- [11] Xie L, Guo W, Tang X, et al. Effects of arsenic trioxide on minor progressive high-grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: results of 39 patients treated in a single institution[J]. Case Rep Oncol, 2016, 9(3):1-19.
- [12] Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB, Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data[J]. J Pediatr Hematol Oncol ,2008, 30(2):425-430.
- [13] Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor[J]. Cancer, 1985, 56:1515-1521.
- [14] 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.
- [15] Boussen H, Mezzi F, Gamoudi A, et al. [Primary chemotherapy with the Rosen T10 protocol before conservative surgery in limb primitive osteosarcomas: results about 56 cases][J]. Bull Cancer, 2000,87 (2):183-188.
- [16] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. J Nucl Med, 2009, 50(Suppl 1):122S-150S.

(2018-10-21收稿) (2019-01-26修回) (编辑:杨红欣 校对:郑莉)

作者简介

谢璐 专业方向为骨软组织肿瘤基础研究与临床 治疗。 E-mail:sweetdoctor@163.com

