

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.29.047

· 专论与综述 ·

影响骨肉瘤治疗预后效果的临床因素的研究进展*

韩康^{1,2#} 赵廷宝^{2#} 卞娜¹ 蔡成魁¹ 颜世举¹ 杨彤涛¹ 周勇^{1△}

(1 第四军医大学唐都医院全军骨科中心暨全军骨肿瘤研究所 陕西 西安 710038;

2 济南军区总医院脊髓修复科 山东 济南 250000)

摘要:骨肉瘤是最常见的骨的原发性恶性肿瘤,常常好发于15-19岁。目前治疗上已经有了很大的进步,其最有效的治疗方案包括新辅助加上局部控制。但不幸的是,其治疗效果仍然非常低。因此在选择不同的治疗方式前需要对患者的预后进行严谨和科学的预测和判断,从而选择最佳的治疗方案。传统意义上影响骨肉瘤治疗预后效果的因素主要包括以下几点:年龄,性别,肿瘤大小,位置,分期和耐药性等。但是这些因素有着太多的测量和衡量方法,在不同的研究中进行统一标准下的比较是很难的。通常来讲,利用转移,耐药性等因素来进行预后的判断尽管能达到较高的准确性,但已经往往处于疾病的后期,对疾病治疗本身的意义不大。因此,需要去寻找新的,能够在早期对于预后进行判断,能够于早期进行准确的诊断从而进行早期治疗的方法。本文从位置,大小,年龄,分期,肿瘤的复发或转移,病理性骨折,手术和化学治疗等方面对骨肉瘤的预后及影响因素进行综述。

关键词:骨肉瘤;预后;转移;化疗

中图分类号:R681 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)29-5783-04

Research Progress of Clinical Prognostic Factors in Osteosarcoma*

HAN Kang^{1,2#}, ZHAO Ting-bao^{2#}, BIAN Na¹, CAI Cheng-kui¹, YAN Shi-ju¹, YANG Tong-tao¹, ZHOU Yong^{1△}

(1 Department of Orthopedic Surgery Center and Orthopedic Oncology Institute of PLA, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China; 2 Department of Spinal Cord Injury, General Hospital of Jinan Military Area Command of Chinese PLA, Jinan, Shandong, 250000, China)

ABSTRACT: Osteosarcoma (OS) is the most common primary malignant neoplasm in adolescents, with a peak incidence at the age of 15-19 years. Advances in osteosarcoma therapy have enhanced patient outcomes. The most effective regimens currently include neoadjuvant and adjuvant chemotherapy coupled with local control. Unfortunately, the cure rate is still very poor due to pulmonary metastases. Therefore, it is necessary to have a rigorous and scientific forecast and judgment before the choice of different treatment in order to make a best outcome. Traditional prognostic determinants in osteosarcoma have included demographics (age, sex), tumor size, site, stage, and the response to chemotherapy. Many of these are determined using varying techniques and units of measurement, which can make comparison between studies difficult. Commonly used prognostic determinants such as metastases, and response to chemotherapy enable a high degree of prognostic accuracy but usually at a late stage in the course of disease. Based on this, there is need to uncover new ways over osteosarcoma progression to facilitate more accurate diagnosis and earlier treatment. Here, the research progress of prognosis of osteosarcoma is reviewed from the aspects of tumor size, position, age, stage, recurrence or metastasis, surgery and chemotherapy.

Key words: Osteosarcoma; Prognosis; Metastasis; Chemotherapy

Chinese Library Classification(CLC): R681 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)29-5783-04

前言

骨肉瘤是一类好发于年轻人的骨的原发性恶性肿瘤,尽管

各种化疗药物及术式不断出现并应用,其预后仍然非常不尽如人意^[1]。无复发5年生存率大约为65%^[2]。已经有很多研究中心在进行大规模多样本的关于骨肉瘤预后因素的研究^[3-6]。研究发

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81201633)

作者简介:韩康(1983-),男,博士研究生,主要研究方向:骨肿瘤的诊断与治疗,

电话:13572081887, E-mail: gan_7758525@163.com;

赵廷宝(1963-),男,主任医师,博士研究生,研究方向:骨缺损修复、脊柱外科,

电话:(029) 83777591, E-mail: zhaotingbao @21cn. com

为共同第一作者

△ 通讯作者:周勇(1962-),男,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:骨肿瘤外科的诊断和治疗

(收稿日期:2014-04-15 接受日期:2014-05-12)

现耐药性,肿瘤的大小,位置,转移是影响骨肉瘤预后的关键因素。我们将把这些发现进行综述。

1 肿瘤位置

骨肉瘤最好发的位置是股骨远端,其次是胫骨近端。这些位置的骨质较大且高度活跃,尤其在年轻人中增殖很快。研究发现,在这两个地方发生的骨肉瘤的预后相对较好。研究发现,胫骨近端的骨肉瘤的5年生存率约为77.5%,股骨远端则为66%^[7]。Bielack^[6]等发现这两个地方的5年生存率在全身骨肿瘤中排在第二位,仅次于桡骨骨肉瘤(81.3%)。大面积的关节软骨以及释放的高浓度的抗血管新生因子(PEDF)可能是导致此处预后较好的原因^[8]。

骨盆骨肉瘤约占所有骨肉瘤的7%-9%左右^[9]。生存率为27%-47%,并且能够结合放射治疗一起进行手术治疗的话,总生存率较保守治疗患者有明显的提高^[9]。而在另一篇报道中,大约有34%的骨盆骨肉瘤患者进行了手术治疗,尽管其中只有53%可以达到边缘切除,其生存率仍然高于非手术组^[10]。

脊柱的骨肉瘤患者的生存率也非常低。有报道表明,脊柱骨肉瘤平均存活时间只有10-23个月^[11]。和骨盆骨肉瘤相似的是,放射治疗辅助后,生存率有较明显的提高^[9]。

所有关于骨肉瘤的临床研究中,前臂和手的骨肉瘤的生存率是最高的^[12]。上臂远端的骨肉瘤的5年生存率可达到86.5%,而另一篇报道中的相应结果则是81.3%^[6]。上肢远端的骨肉瘤一般仅在骨的表面,并且更多的被诊断为非传统型组织亚型。

2 分期

骨肉瘤的临床分期对于预后具有指导意义,并且可以用来指导是否进行手术治疗。最为广泛使用的分期系统是Enneking提出的外科分期系统。Enneking创立了经典的肌与骨骼肿瘤分级系统,他在397例骨肉瘤患者中具体阐述了分期与预后的关系^[13]。所有的病例都是1970年之前的。值得注意的是,由于其病例来源于美国和其他国家的多个中心,其治疗标准并不统一。

I-A期主要包括低度恶性,局限性的骨肉瘤,其5年生存率可高达100%。但不幸的是,处于此阶段分期的病例相当之少。I-B期是指低度恶性,但是间室外的肿瘤。II期主要是指高度恶性的骨肉瘤。并且根据是否在间室内分为A期和B期。其中,II-B期在所有分期中是最常见的,而它也有着较为悲观的5年生存率,仅为40%左右^[6,13]。令人悲观的是,这一数据还是在应用新的辅助化疗后得到的结果。此外,在另一篇关于膝关节周围骨肉瘤的报道中,处于II-B期的5年生存率为47%,基本与上述结果相符合^[14]。

III期患者的定义是发生转移的骨肉瘤患者,而其5年生存率在以往则接近0%,最近几十年,随着CT、MRI、PET的应用,使得转移可以尽早的被发现和诊断,同时新化疗药物的应用使得处于这一分期的患者的生存率有所提高。在一项关于骨肉瘤肺转移的报道中,III期患者的5年生存率高达68%^[15]。

AJCC分期^[16]则与Enneking分期非常相似,它的III期是指发生在原发部位的跳跃性肿瘤。IV期是指发生转移的骨肉瘤,又根据肺部是否发生转移分为IVA和IVB。而在I期和II期,根据肿瘤是否大于8cm将之分为A期和B期。

3 年龄

关于在所有年龄段的骨肉瘤患者中,青少年和老人比起其他大部分人来说都有着较低的生存率。Bacci^[17]发现14岁以下的青少年的5年生存率比其他年龄段都要低,大约为41.65%。出现这个情况可能与这一阶段的人群骨的代谢更频繁,更容易出现转移,对化疗药物的耐受较差有关。

4 肿瘤大小

评价骨肉瘤预后的一个重要标准便是肿瘤的大小。尽管随着新的影像学技术的发展,判断肿瘤的大小越来越精确,但将肿瘤准确的大小与肿瘤的预后相联系起来仍是一件比较困难的事情。利用肿瘤大小判断预后的方法主要有ATL(绝对肿瘤大小),RTL(相对肿瘤大小),ATP(较少绝对肿瘤大小),ATV(较多绝对肿瘤大小)等方法^[18]。

Jaffe N^[18]对128例进行化疗加手术的患者进行了调查和总结。研究发现肿瘤的绝对长度、宽度和面积与生存率有显著性差异。他们发现,基于ATV进行测量的数据中有一个150cm³的截断值。在此值之下的患者5年生存率达到92%;相对应的,在此之上的生存率则降到58%。值得注意的是,大于150cm³的肿瘤往往有远端的转移,而小于150cm³的肿瘤更多的是原发性肿瘤。这一发现给肿瘤的大小可以决定预后的效果提供了有力的证据。其他的研究也证明了这一点。如Bacci^[17]发现,大于200mL的肿瘤会导致明显的低生存率。而Malagelada F^[19]探测的相关截断点是400cm³。

5 病理性骨折

不管是医生还是患者都认为病理性骨折是一场灾难。在一个50例患者的回顾性分析中^[20],按照是否发生病理性骨折将患者分为两组,研究发现,发生骨折组的5年生存率为55%,相对应的未发生骨折组的生存率为77%。

发生病理性骨折之后,进行临床处理的一个关键问题是保肢治疗或者截肢的选择。在一项报道中显示^[21],两者之间无明显差异。尽管Abudu^[22]发现在保肢治疗组中,其局部复发率有明显的提高,但是更多的发现表明^[20],两者之间并无显著性差异。

6 手术方法

骨肉瘤的手术治疗可以大体分为两种,即保肢治疗和截肢治疗。随着影像学技术的不断进步以及各种辅助治疗的发展,截肢治疗的病例越来越少,目前主要在涉及重要的血管、神经以及某些特殊的部位的骨肉瘤患者中给予截肢治疗^[23]。在一项比较两者区别的研究中发现^[17],保肢治疗的患者复发率为6%,而截肢治疗患者的复发率为3.5%,但两者无显著性差异。值得注意的是,在进行截肢治疗时,往往由于界面较低,不能彻底切除导致肿瘤的复发。而在另一项研究中,Grimer^[24]发现保肢治疗的局部复发率比截肢组要高。这一研究是来源于3个中心的202例患者中得到的。其中保守治疗组的局部复发率为2.5%-13%。而截肢组没有复发的出现。在这一研究中同样发现,保守治疗组的5年生存率要高于截肢组。另一个实验中得到了相

似的结果^[29],保守治疗组为 6.4%,而截肢组为 5.8%。

当涉及到盆腔骨肉瘤时,这一结论有了其它的结果。截肢组的生存率比保肢治疗组低了 4 倍左右^[9]。这可能由于此处的肿瘤较大,且医师很难掌握清楚肿瘤边界有关。

7 局部复发

前面已经讨论过,保守治疗组往往局部复发率较高而生存率较低。但是这个结论目前仍有很多争议。Bacci^[20]报道在保肢治疗组中,有着较高的局部复发率,且复发者在不同程度最后都导致了肺部的转移。局部复发转移组 96.1%的人最后发生了死亡,而相对应的,没有局部复发的转移组的死亡率为 72.1%。这一结果表明,复发和转移同时发生时的死亡率要大于单独转移组。另一项研究支持了这一结论^[24]。两者同时存在的生存率仅为 6%,而单独转移组为 37%。而比这更近一步的研究表明^[27],在术后第一年发生的复发和转移会导致最坏的预后。

8 转移

骨肉瘤的转移多发生在肺部^[28]。很少发生其它远处转移,而这往往导致非常差的预后。当肺转移作为首发症状被诊断发现时,往往代表着较差的预后^[13]。但 Yonemoto^[15]发现了一个另外的结论。他们发现转移患者的 5 年生存率为 64.8%竟然高于非转移患者组。而那些经过化疗后发生肺转移的患者的生存率为 47.5%。关于这个结论的解释,其中一种可能是因为利用螺旋 CT 或者 MRI 进行早期诊断的患者,大多数都采取了激进的开胸手术。目前,更多的研究表明可视性手术治疗的效果达到了更好的预后^[29]。

在临床工作中,转移复发并不代表生存率的快速下降。在一项研究中表明^[30],经过 2 次或更多次转移复发之后,其 5 年生存率保持在 48%左右。这项研究同时发现,转移肿瘤的大小和数量与生存率之间并无明显的关系。而另一项实验显示了相反的结果^[31]:单纯的肺转移,且肺转移灶数目小于 3 个时,有着明显理想的预后。他们同时发现,当手术时间与术后转移时间相隔较长时,有着明显理想的预后。但这些实验都认为尽管术后可能出现肺部的转移,仍然首选对病灶进行手术处理。

跳跃性的骨肉瘤是指在长骨上出现的不连续的骨的肿瘤。尽管比较少见(约占总人群的 1.8%-2.5%)^[32],但其生存率却非常低,远远低于转移患者。Sajadi 等指出,这一情况与 AJCC 的分期并不相吻合,因为转移患者在 AJCC 分期中处于 IV 期,而跳跃性肿瘤处于 III 期^[32]。

9 化疗

Davis^[33]指出在骨肉瘤所有的有关预后的临床要素中,对于化疗的敏感程度是相关生存率的最重要因素。这项研究基于严格的纳入标准选择,包括:确定一个明确的纳入和结果评价标准和至少 36 个月的随访。这项实验的唯一缺陷是对于肿瘤的坏死率缺乏判断的标准。

尽管缺乏实践,但最准确的判断和评估肿瘤坏死的方法是在最大的横截面上进行统计,然后将这个横截面分为多个可视的小范围,再将这些分别的小部分按照 2 mm² 的大小进行统计。按照这种方法,肿瘤细胞的坏死率可以被准确评估,去评价

化疗效果的截断点是坏死率达到 90%^[34]。而对化疗药的敏感性的判断是预测预后的一个重要手段。在一项研究中表明^[35],在所有进行手术的肺转移患者中,其肿瘤坏死率均小于 80%。

一项关于肿瘤亚型和化疗敏感性的研究也引起了人们的注意^[17]。毛细血管型肉瘤的坏死率最高(86.7%),其次是成骨肉瘤(63.9%)和成纤维细胞肉瘤(61.7%)。小细胞性肉瘤有着最差的坏死率(25%)。在这个研究中应用最好的化疗组合甲氨蝶呤、顺铂和阿霉素,其坏死率为 65.7%。而在此研究中再次证明了坏死率和患者的预后密切相关。

10 血清学检查

Bacci G^[36]进行了一项 560 例高度恶性骨肉瘤患者的血清碱性磷酸酶(serum alkaline phosphatase, ALP)测量的调查。结果显示,高浓度的 ALP 与大于 14 岁男性,大于 150 mL 的肿瘤以及肿瘤的亚型相关。治疗前 ALP 水平正常的患者的生存率(67%)明显高于对照组。从而得出了血清中 ALP 是判断预后的重要因素的结论。其中一个特别的发现是 ALP 与肿瘤大小(大于 150 mL)有密切的关系。这一点可以为将来判断肿瘤的大小提供新的血清学方法。

另外一些实验发现^[17],血清中的 ALP 对于术后复发也有明显的相关:ALP 正常组复发为 25 个月,而对照组为 18 个月。

11 小结与展望

对影响骨肉瘤预后的各种因素进行研究和分析具有重要的意义。之所以有这么多的研究从事这方面的调查,主要是因为骨肉瘤的低生存率以及 1970 年以来新辅助化疗并没有带来革命性的治疗作用。这一研究的成果可以帮助临床医师们更从容的面对患者以及他们的家人,并且可以使骨肉瘤在早期进行正确合理的治疗成为可能。最后,关于各种骨肉瘤预后因素的研究可以给综合抗肉瘤治疗提供各种合理的研究对象。

在上述的诸多回顾的文献中,尽管仍有很多争议,但其中一个重要的共同点便是,不论是简单类型的骨肉瘤,还是复杂的合并骨折的骨肉瘤,保肢治疗是首要推荐的。同时,尽管新的影像学技术和辅助技术的发展使得转移病灶可以更早的被发现,更早的被诊断和治疗,从而有效的升高了生存率,但转移仍然是骨肉瘤导致死亡的最重要原因。而在其它的因素中,患者年龄,肿瘤的大小,位置,分期分级等仍是十分重要的因素。因为它们对于手术预后的判断有着非常重要且直观的作用。随着这一领域的研究,很多截断值被大家所公认,例如年龄大于 40 岁,肿瘤大小大于 150 cm³ 等。当然随着人们的不断研究,这些数值可能会有新的变化。但至少从目前来看,仍然起到了极其重要的作用。

但不可否认的是,在影响预后的临床要素的研究中,特别是最近几十年的研究中,并没有革命性、根本性的突破。人们始终无法在这一领域找到可以真正早发现、早诊断、早治疗的方法。于是,人们试着通过其它方法去进行相关的研究。生物分子领域便是目前的热门研究领域并已取得了一定的成果。人们发现好多的分子通路与患者的生存率及化疗敏感程度有直接的关系。这也许为真正攻克骨肉瘤指明了道路。在此,将已取得的明确的成果简述如下^[37]:CXCR4 与转移的关系,P-gp 与化疗耐

药的关系, VEGF、MVD 作为诊断标志物的作用等。

总体来讲, 骨肉瘤的临床预后的判断因素和标准的研究目前已经取得了一定的成果, 并对临床工作提供了重要的帮助。但仍有诸多的缺陷, 需要在各个方面, 在各个领域进行更深入、更准确的研究和探讨, 从而为真正诊断和治疗骨肉瘤提供有效帮助。

参考文献(References)

- [1] Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma [J]. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2010, 21(Suppl 7): 320-325
- [2] Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma)[J]. Orphanet journal of rare diseases, 2007, 2: 6
- [3] Pochanugool L, Subhadharaphandou T, Dhanachai M, et al. Prognostic factors among 130 patients with osteosarcoma [J]. Clinical orthopaedics and related research, 1997, 34(5): 206-214
- [4] Wu PK, Chen WM, Chen CF, et al. Primary osteogenic sarcoma with pulmonary metastasis: Clinical results and prognostic factors in 91 patients[J]. Japanese journal of clinical oncology, 2009, 39(8): 514-522
- [5] Tomer G, Cohen IJ, Kidron D, et al. Prognostic factors in non-metastatic limb osteosarcoma: A 20-year experience of one center[J]. International journal of oncology, 2009, 15(1): 179-185
- [6] 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]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2012, 20(3): 776-790
- [7] Osborne TS, Khanna C. A review of the association between osteosarcoma metastasis and protein translation [J]. Journal of comparative pathology, 2012, 146(2-3): 132-142
- [8] Quan GM, Slavin JL, Schlicht SM, et al. Osteosarcoma near joints: Assessment and implications [J]. Journal of surgical oncology, 2008, 91(3): 159-166
- [9] Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: Experience of the cooperative osteosarcoma study group [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009, 21(2): 334-341
- [10] Kawai A, Healey JH, Boland PJ, et al. Prognostic factors for patients with sarcomas of the pelvic bones[J]. Cancer, 1998, 82(5): 851-859
- [11] Ozturk AK, Gokaslan ZL, Wolinsky JP. Surgical treatment of sarcomas of the spine [J]. Current treatment options in oncology, 2014, 5(8): 163-167
- [12] Daecke W, Bielack S, Martini AK, et al. Osteosarcoma of the hand and forearm: Experience of the cooperative osteosarcoma study group [J]. Annals of surgical oncology, 2005, 12(4): 322-331
- [13] Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980 [J]. Clinical orthopaedics and related research, 2013, 415: 4-18
- [14] Foukas AF, Deshmukh NS, Grimer RJ, et al. Stage-iiib osteosarcomas around the knee. A study of mmp-9 in surviving tumour cells [J]. The Journal of bone and joint surgery British volume, 2002, 84 (5): 706-711
- [15] Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T, et al. Prognosis of osteosarcoma with pulmonary metastases at initial presentation is not dismal [J]. Clinical orthopaedics and related research, 2011, 34(9): 194-199
- [16] Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the ajcc cancer staging manual: Esophagus and esophagogastric junction [J]. Annals of surgical oncology, 2010, 17(7): 1721-1724
- [17] 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
- [18] Jaffe N, Jaffe DM. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma [J]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2012, 14(8): 2399-2400
- [19] Malagelada F, Tarrago LT, Tibrewal S, et al. Pathological fracture in osteosarcoma: Is it always an indication for amputation? [J]. Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja, 2014, 16(1): 67-74
- [20] Scully SP, Ghert MA, Zurakowski D, et al. Pathologic fracture in osteosarcoma: Prognostic importance and treatment implications[J]. The Journal of bone and joint surgery American volume, 2002, 84-A (1): 49-57
- [21] Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: Local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy[J]. Acta orthopaedica Scandinavica, 2000, 74(4): 449-454
- [22] Abudu A, Sferopoulos NK, Tillman RM, et al. The surgical treatment and outcome of pathological fractures in localised osteosarcoma[J]. The Journal of bone and joint surgery British volume, 1996, 78(5): 694-698
- [23] Malawer MM, Buch RG, Thompson WE, et al. Major amputations done with palliative intent in the treatment of local bony complications associated with advanced cancer[J]. Journal of surgical oncology, 1991, 47(2): 121-130
- [24] Grimer RJ, Taminiau AM, Cannon SR. Surgical outcomes in osteosarcoma [J]. The Journal of bone and joint surgery British volume, 2012, 84(3): 395-400
- [25] Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1994, 12(12): 2699-2705
- [26] Bacci G, Donati D, Manfrini M, et al. Local recurrence after surgical or surgical-chemotherapeutic treatment of osteosarcoma of the limbs. Incidence, risk factors and prognosis[J]. Minerva chirurgica, 1998, 53 (7-8): 619-629
- [27] Nathan SS, Gorlick R, Bukata S, et al. Treatment algorithm for locally recurrent osteosarcoma based on local disease-free interval and the presence of lung metastasis[J]. Cancer, 2006, 107(7): 1607-1616
- [28] Chung SW, Han I, Oh JH, et al. Prognostic effect of erroneous surgical procedures in patients with osteosarcoma: Evaluation using propensity score matching [J]. The Journal of bone and joint surgery American volume, 2014, 96(8): e60

参 考 文 献(References)

- [1] Guarnera G, Furgiuele S, Mascellari L, et al. External banding valvuloplasty of the superficial femoral vein in the treatment of recurrent varicose veins[J]. *Inter Angiol*, 1998, 17(4): 268-272
- [2] Magnusson MB, Nelzen O, Risberg B. A colour Doppler ultrasound study of venous reflux in patient with chronic leg ulcers [J]. *Enu J Vasc Endovasc Surg*, 2001, 21: 353-360
- [3] Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, et al. Incidence and time of occurrence of valvular incompetence following deep vein thrombosis [J]. *Wien Med Wochenschr*, 1994, 144: 216
- [4] Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, et al. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower deep vein thrombosis: A one-to six-year follow-up[J]. *J Vasc Surg*, 1995, 21: 307
- [5] Lindner DJ, Edwards JM, Phinney ES, et al. Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis [J]. *J Vasc Surg*, 1986, 4: 436
- [6] Van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Eikelboom BC. The development of valvular incompetence after deep vein thrombosis: A followup study with duplex scanning [J]. *J Vasc Surg*, 1994, 20: 1059-1066
- [7] Van Bemmelen PS, Bedford G, Beach K, Strandness DE Jr. Quantitative segmental evaluation of venous valvular reflux with duplex ultrasound scanning[J]. *J Vasc Surg*, 1989, 10: 425-431
- [8] Van Bemmelen P, Beach K, Bedford G, Strandness DE Jr. The mechanism of venous valve closure[J]. *Arch Surg*, 1990, 125: 617-619
- [9] Vasdekis SN, Clarke GH, Nicolaides AN. Quantification of venous reflux by means of duplex scanning[J]. *J Vasc Surg*, 1989, 10: 670-677
- [10] Hanrahan LM, Araki CT, Rodriguez AA, et al. Distribution of valvular incompetence in patients with venous stasis ulceration [J]. *J Vasc Surg*, 1991, 13: 805-812
- [11] Masuda EM, Kister RL, Eklof B. Prospective study of duplex scanning for venous reflux: Comparison of Valsalva and pneumatic cuff techniques in the reverse Trendelenburg and standing positions [J]. *J Vasc Surg*, 1994, 20: 711-720
- [12] Kistner RL. Primary venous valve incompetence of the leg [J]. *Am J Surg*, 1980, 140: 218
- [13] Baldt MM, Bohler K, Zontsich T, et al. Preoperative imaging of lower extremity varicose veins: Colorcoded duplex sonography or venography? [J]. *J Ultrasound Med*, 1996, 15: 143-154
- [14] Bergan JJ, Moulton SL, Poppitt R, Beeman S. Patient selection for surgery of varicose veins using venous reflux quantification. In Veith FJ(ed): *Current Critical Problems in Vascular Surgery*[M]. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1992: 138-149
- [15] Moulton S, Bergan JJ, Beeman S, Poppitt R. Gravitational reflux does not correlate with clinical status of venous stasis[J]. *Phlebology*, 1993, 8: 2-6
- [16] Rodriguez AA, Whitehead CM, McLaughlin RL, et al. Duplexderived valve closure times fail to correlate with reflux flow volumes in patients with chronic venous insufficiency [J]. *J Vasc Surg*, 1996, 23(4): 606-610
- [17] 陈翠菊,郭曙光,李胜宏.下肢静脉曲张性溃疡治疗方法研究[J]. *中华外科杂志*, 1993, 31: 236-237
- Chen Cui-ju, Guo Shu-guang Guo, Li Sheng-hong. Treatment of varicose ulcer of the lower extremities. *Chinese Journal of Surgery*, 1993, 31: 236-237
- [18] Weingarten MS, Branas CC, Czeredarczuk M, et al. Distribution and quantification of venous reflux in lower extremity chronic venous stasis disease with duplex scanning[J]. *J Vasc Surg*, 1993, 18: 753
- (上接第 5786 页)
- [29] Ambrogi V, Paci M, Pompeo E, et al. Transxiphoid video-assisted pulmonary metastasectomy: Relevance of helical computed tomography occult lesions [J]. *The Annals of thoracic surgery*, 2010, 70(6): 1847-1852
- [30] Khanna C, Fan TM, Gorlick R, et al. Towards a drug development path that targets metastatic progression in osteosarcoma [J]. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2014, 12(7): 549-552
- [31] Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases[J]. *The Annals of thoracic surgery*, 1998, 65(4): 909-912
- [32] Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases [J]. *Clinical orthopaedics and related research*, 2013, 426: 92-96
- [33] Luetke A, Meyers PA, Lewis I, et al. Osteosarcoma treatment - where do we stand A state of the art review [J]. *Cancer treatment reviews*, 2014, 40(4): 523-532
- [34] Hauben EI, Weeden S, Pringle J, et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the european osteosarcoma intergroup [J]. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 2009, 38(9): 1218-1225
- [35] Antunes M, Bernardo J, Salet M, et al. Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs[J]. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 1999, 15(5): 592-596
- [36] Bacci G, Longhi A, Ferrari S, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase in osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: Recent experience at rizzoli institute[J]. *Oncology reports*, 2002, 9(1): 171-175
- [37] Laverdiere C, Hoang BH, Yang R, et al. Messenger rna expression levels of cxcr4 correlate with metastatic behavior and outcome in patients with osteosarcoma [J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2005, 11(7): 2561-2567