

新辅助化疗联合保肢手术治疗骨肉瘤的疗效

余 强 杨浩森 王彦川 刘佳媛 汪 瑜

摘 要 **目的** 探讨含洛铂的新辅助动脉灌注化疗联合保肢手术治疗骨肉瘤患者的临床近远期疗效。**方法** 选取 2006 年 1 月~2012 年 3 月间笔者医院骨科收治的 84 例四肢骨肉瘤患者为研究对象,按照治疗方式的不同随机分为观察组和对照组,每组各 42 例。观察组患者采用含洛铂的新辅助动脉灌注化疗联合保肢手术治疗,而对照组患者则采用传统保肢手术联合术后化疗,分别比较两组患者的近远期疗效。**结果** 观察组患者的总体有效率为 92.86% (39/42) 显著高于对照组的 76.19% (32/42) ($\chi^2 = 4.459$, $P = 0.035$);而且,观察组的肢体 Enneking 评分值和优良率也均明显高于对照组 ($t = 2.408$, $P = 0.018$; $\chi^2 = 4.366$, $P = 0.037$);两组患者的不良反应发生率分别为 28.57% (12/42) 和 33.33% (14/42),两组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.637$, $P = 0.223$);随访结果显示,观察组 1、2、3 年生存率依次为 97.67%、90.70% 和 83.72%,对照组则依次为 95.24%、83.33%、57.14%。两组患者第 1、2 年生存率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但观察组 3 年生存率却显著高于对照组 ($\chi^2 = 8.400$, $P = 0.004$);而且,观察组的总生存时间显著高于对照组 ($t = 15.531$, $P = 0.000$)。且局部复发率与转移率也明显低于对照组 ($\chi^2 = 5.143$, $P = 0.023$)。**结论** 含洛铂的新辅助动脉灌注化疗联合保肢手术对骨肉瘤具有良好的近远期疗效。

关键词 骨肉瘤 保肢手术 洛铂 新辅助化疗 动脉灌注

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.035

Curative Effect of of Neoadjuvant Chemotherapy Combined with Limb Salvage Operation for Treatment of Osteosarcoma. Yu Qiang, Yang Haosen, Wang Yanchuan, et al. Department of Orthopedics, Seventh People's Hospital of Chengdu City, Sichuan 610021, China

Abstract Objective To investigate the curative effect of combination of lobaplatin neoadjuvant arterial infusion chemotherapy and limb salvage operation for treatment of osteosarcoma. **Methods** The 84 cases of osteosarcoma from January 2006 to March 2012 in our hospital were selected as the research object, and were randomly divided them into observation group and control group according to the different treatments, with 42 cases in each group. The patients in the observation group were treated by lobaplatin neoadjuvant arterial infusion chemotherapy combined with limb salvage operation, while the patients of control group were treated with traditional salvage operation and postoperative chemotherapy. Short and long term curative effects were observed and compared. **Results** The general effective rate of observed group was 92.86% (39/42), showing significantly higher than that of control group at 76.19% (32/42) ($\chi^2 = 4.459$, $P = 0.035$). The Enneking score and the excellent rate of observation group were also significantly higher than those of control group ($t = 2.408$, $P = 0.018$; $\chi^2 = 4.366$, $P = 0.037$). The incidence of adverse reaction of observation group and control group were 28.57% (12/42) and 33.33% (14/42), and there was no significant difference between the two groups ($\chi^2 = 0.637$, $P = 0.223$). The follow-up results showed that, the 1 years survival rate, 2 year survival rate, 3 year survival rates in the observation group were 97.67%, 90.70% and 83.72%, while the control group were 95.24%, 83.33%, 57.14%, respectively. The 1, 2 year survival rate showed no significant difference between two groups ($P > 0.05$), but the 3 year survival rate of observation group was significantly higher than that of the control group ($\chi^2 = 8.400$, $P = 0.004$). Moreover, the overall survival time of the observation group was significantly higher than that of the control group ($t = 15.531$, $P = 0.000$), and the local recurrence rate and metastasis rate were also significantly lower than the control group ($\chi^2 = 5.143$, $P = 0.023$). **Conclusion** Lobaplatin neoadjuvant intraarterial chemotherapy combined with limb salvage operation has good long-term and short-term effects on the osteosarcoma.

Key words Osteosarcoma; Limb salvage operation; Lobaplatin; Neoadjuvant chemotherapy; Arterial infusion

骨肉瘤是骨科常见的原发性恶性肿瘤,好发于青壮年,且多以肱骨和胫骨近端以及股骨远端等四肢骨

为主,因其恶性度较高,所以治疗的效果和预后也并不理想^[1,2]。截肢术是临床上针对骨肉瘤的标准治疗术式,但近年来的研究发现,即便是行截肢术的患者也常因术前肿瘤灶的细微转移而死于疾病复发^[3]。新辅助化疗联合保肢手术是新兴的治疗骨肉

瘤的有效策略,可促使患者 5 年生存率提高近 50%^[4]。遗憾的是,常用的临床一线辅助化疗药物(包括阿霉素、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、顺铂等)通常具有较强的靶器官毒性和不良反应,严重影响患者生活质量^[5]。因此,寻求新辅助化疗药物势在必行。洛铂是新一代铂类抗肿瘤药物,研究显示洛铂的肾毒性、消化道不良反应以及神经系统毒性均小于顺铂,故本研究以笔者医院诊治的 84 例骨肉瘤患者为研究对象,采用含洛铂的新辅助动脉灌注化疗联合保肢手术的治疗方式,观察临床治疗的近远期疗效,现总结报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2006 年 1 月~2012 年 3 月间笔者医院骨科收治的 84 例四肢骨肉瘤患者为研究对象。其中男性 51 例,女性 33 例,患者年龄 15~46 岁,平均年龄 26.32±4.51 岁。(1)纳入标准:①以

术前 CT 引导下经皮穿刺组织病理学活检确诊骨肉瘤;②发病部位位于四肢骨,且经胸部 X 摄片、CT 或全身核素骨扫描均未见无远处转移者;③既往无肿瘤病史,预计生存时间超过 1 年;④可承受整个疗程化疗费用且保留患肢的意愿强烈者;⑤依从性良好,并愿意接受随访并签订随访协议者。(2)排除标准:①心、肝、肾功能不全者;②妊娠或哺乳女性;③局部或全身状况不允许行保肢手术者;④中途退出治疗病例或失访病例。研究方案获得医院伦理委员会批准(批准编号:200602),且患者均签署知情同意书。依据治疗方式的不同采用随机数字表法将患者分为观察组(含洛铂的新辅助动脉灌注化疗+保肢手术)和对照组(直接行保肢手术),每组各 42 例。两组患者在年龄、性别、肿瘤部位、直径以及 Enneking 分期方面的比较差异均无统计学意义,资料均衡可比($P>0.05$,表 1)。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	年龄(岁)	男性比例 (%)	肿瘤部位			肿瘤直径		Enneking 分期			
			尺骨	腓骨	胫骨	股骨	>10cm	≤10cm	Ⅱ A 期	Ⅱ B 期	Ⅲ 期
观察组	26.11±4.62	59.52	3	4	15	21	14	29	21	18	4
对照组	26.43±4.15	61.90	4	4	14	20	12	30	22	16	4
t/χ^2	0.346	0.050			0.328			0.159		0.208	
P	0.730	0.823			1.000			0.690		0.948	

2. 治疗方法:观察组患者采用含洛铂的新辅助动脉灌注化疗联合保肢手术及术后辅助化疗治疗,具体方案为:(1)采用 LBP-AMD-IFO 交替方案(洛铂,LBP,购自于海南长安国际制药有限公司,国药准字 H20080359;多柔比星,AMD,由深圳万乐药业有限公司提供,国药准字 H44024360;异环磷酰胺,IFO,由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,国药准字 H10950291),根据患者的体表面积计算患者所需药物剂量,给药剂量分别为 30mg/m² LBP、60mg/m² AMD 和 12g/m² IFO,化疗结束后再行保肢手术治疗。其中,第 1 周和第 7 周应用 LBP-AMD 方案,第 3 周和第 9 周采用 IFO 方案。(2)保肢手术:囊外彻底切除(切缘距肿瘤至少 5cm),术后评价所切肿瘤的坏死率,≥90% 者术后辅助化疗同原化疗方案及剂量,<90% 者则采用挽救化疗方案,选择药物适当加量。(3)术后辅助化疗与术前剂量及方案相同,同时对症处理化疗过程中出现的不良反应。对照组患者直接行保肢手术加术后辅助化疗方法。经肿瘤部位穿刺病理学检查明确诊断后即行保肢手

术,术后给予 DDP-AMD-IFO 交替方案(顺铂,DDP,由云南生物谷灯盏花药业有限公司生产,国药准字 H20043888),给药剂量为 100mg/m² DDP,60mg/m² AMD 和 IFO 12g/m²。第 1 周和第 7 周应用 DDP-AMD 方案,第 3 周和第 9 周运用 IFO 方案。两组患者化疗期间均常规监测患者血常规和肝肾功能的变化。

3. 近期临床疗效评价:依据新辅助化疗效果评估标准^[6]对两组患者的近期临床疗效予以评估:①完全缓解(complete response, CR),即患者主观症状减轻或消失,肿瘤明显缩小、软组织变小变硬,周围水肿消失,邻近关节活动度改善,X 线摄片显示肿瘤钙化和骨化增加,肿块缩小,CT 和血管造影检查显示新生血管减少;②部分缓解(partial response, PR):即患者疼痛等主观临床症状减轻,肿瘤体积缩小不明显,周边组织肿胀减轻,X 线平片肿瘤钙化和骨化不明显,软组织肿块略缩小,CT 和血管造影检查显示新生血管减少;③进展(progressive disease, PD):即患者临床症状未减轻,肿瘤未出现缩小反

而增大,周围组织肿胀明显,X线片示无新生钙化和骨化,软组织肿块增大,CT和血管造影检查显示肿瘤新生血管无变化或增加。总体有效率(%)=(CR+PR)/总例数×100%;整个治疗过程中随时记录两组患者出现的不良反应情况,并计算不良反应的发生率。

4. 远期临床疗效评价:术后6个月,根据Enneking肢体肌肉骨骼系统肿瘤外科治疗重睑术后功能评定标准分为优、良、可、差4个级别对患肢进行功能评定。两组患者均随访3年,其中术后1年内每1个月复查X线胸片和患肢X线片,术后2、3年间则每3个月复查1次,有异常状况(如患肢部位皮温升高、局部肿胀以及疼痛等临床症状)出现时则随时复诊。截止日期为最后一次随访日期,随访期内发生复发或转移的患者,截止日期设为发生复发、转移的时间。同时,分别计算两组患者的平均生存时间、1、2和3年生存率及肿瘤复发或转移的发生率。

5. 统计学方法:采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理与分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组计量资料的比较采用student-t检验;计数资料采用率或构成比表示,两组计数资料的比较采用卡方检验或Fisher精确概率法;等级资料的比较采用Wilcoxon秩和检验;生存分析采用Kaplan-Meier法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者近期临床疗效比较:如表2所示,观察组和对照组的总体有效率分别为92.86%和76.19%,观察组的总体有效率显著高于对照组,差异

具有统计学意义($\chi^2 = 4.459, P = 0.035$)。

表 2 两组患者近期临床疗效比较

组别	n	CR	PR	PD	总体有效率(%)
观察组	42	21	18	3	92.86
对照组	42	10	22	10	76.19
χ^2			-		4.459
P			-		0.035

2. 两组患者肢体功能评分比较:如表3所示,观察组患者的肢体Enneking评分高于对照组,差异具有统计学意义($t = 2.408, P = 0.018$);观察组和对照组的优良率分别为72.09%和50.00%,两组间优良率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.366, P = 0.037$)。

表 3 两组患者肢体功能评分比较

组别	Enneking 评分	功能分级				优良率 [n(%)]
		优	良	可	差	
观察组	25.91±3.23	18	13	8	4	72.09
对照组	24.34±2.95	14	7	10	11	50.00
t/χ^2	2.408			-		4.366
P	0.018			-		0.037

3. 两组患者化疗不良反应情况比较:两组患者化疗过程中出现的各项不良反应如表4所示。主要以Ⅰ、Ⅱ级不良反应居多,Ⅲ级较少,而Ⅳ级不良反应均未出现;观察组和对照组患者总体发生不良反应者分别有12例和14例,不良反应发生率为28.57%和33.33%,但两组间比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.637, P = 0.223$)。

表 4 两组患者化疗不良反应情况比较

组别	胃肠道反应	白细胞下降	血小板减少	末梢神经毒性	肝功损害	肾功损害	骨髓抑制	发热	合计
观察组									
Ⅰ	2	1	1	1	1	0	1	2	9
Ⅱ	1	0	0	0	0	1	0	0	2
Ⅲ	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Ⅳ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
对照组									
Ⅰ	2	2	1	1	1	1	1	2	11
Ⅱ	1	0	0	0	1	0	0	0	2
Ⅲ	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Ⅳ	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4. 两组患者随访生存分析结果比较:如表5所示,随访结果显示观察组1、2、3年生存率依次为97.67%、90.70%和83.72%,而对照组则依次为

95.24%、83.33%、57.14%。两组患者第1年和2年生存率差异均无统计学意义($P > 0.05$),而3年生存率观察组却明显高于对照组($\chi^2 = 8.400, P = 0.004$);

而且, 观察组总生存时间显著高于对照组 ($t = 15.531, P = 0.000$), 且局部复发率与转移率也明显

低于对照组 ($\chi^2 = 5.143, P = 0.023$)。

表 5 两组患者随访生存分析结果比较

组别	平均生存时间(95% CI)	1 年生存率(%)	2 年生存率(%)	3 年生存率(%)	局部复发与转移率(%)
观察组	33.93 ± 0.82 (32.32 ~ 35.55)	97.62	92.86	85.71	14.29
对照组	30.43 ± 1.27 (27.94 ~ 32.92)	95.24	83.33	57.14	35.71
t/χ^2	15.531	0.346	1.204	8.400	5.143
P	0.000	0.557	0.272	0.004	0.023

讨 论

临床研究发现, 骨肉瘤常发生于四肢长骨干骺端, 且 50% ~ 70% 出现在关节周围。骨肉瘤的恶性程度普遍较高, 临床症状多表现为肿胀、肿块、关节功能障碍以及进行性局部疼痛等, 5 年生存率 < 20%, 复发转移率和截肢率也较高^[7,8]。令人欣喜的是, 随着新辅助化疗方法的发展和广泛实施, 大剂量和密集化的化疗方案显著提高了骨肉瘤的临床疗效。其中, 最早被引入骨肉瘤化疗的药物主要有阿霉素, DDP、IFO 和大剂量的甲氨蝶呤 4 种经典抗肿瘤化疗药物。学者们发现, 采用卡铂、IFO 以及 AMD 的 3 药联合方案效果能够是骨肉瘤患者的 5 年生存率和 5 年无瘤生存率分别达到 78.9% 和 66.7%^[9]。由此可见, 新辅助化疗方案的配合应用极大地提升了骨肉瘤患者的生存率和保肢率。但是, 随着实践研究的不断深入, 人们发现传统的化疗药物不仅靶器官毒性大, 而且仍无法避免部分患者早期远处转移和复发的发生^[10]。

洛铂是德国 ASTA 公司新研发的第 3 代铂类抗癌药物, 因其稳定性好, 抗瘤活性强, 抗菌谱广等原因已被批准用于治疗乳腺癌、小细胞肺癌和慢性粒细胞性白血病。洛铂的作用与第 1 代铂类药物 DDP 相当, 毒性与第 2 代铂类药物卡铂 (CBP) 类似。而随着医疗技术的发展, 骨肉瘤患者保肢的需求也越来越高, 能否选择保肢与肿瘤分期, 肿瘤与邻近血管和神经的位置关系, 新辅助化疗疗效以及患者自身的情况如年龄、性别等密切相关^[11,12]。

但需要注意的是, 如果选择保肢手术, 则必须严格完整而彻底的切除肿瘤, 手术切缘不足也是骨肉瘤的预后影响因素之一^[13]。因此, 本研究采用了新型的抗肿瘤药物洛铂以联合保肢手术, 结果发现观察组患者的总体有效率、肢体 Enneking 评分和优良率均显著高于对照组, 提示该治疗方式具有显著的临床近期疗效, 而且两组间不良反应的发生率比较也无差

别, 表明其安全性和可靠性也较为良好。更为重要的是, 研究结果还显示, 两组患者 1、2 年生存率比较差异无统计学意义, 但 3 年生存率观察组却显著高于对照组。由此可见, 含洛的新辅助化疗方法不仅能减少患者术后的肿瘤复发和转移, 还可提高患者的长期生存率。

综上所述, 本研究结果显示, 含洛铂的新辅助化疗方法与保肢手术相结合, 近期和远期临床疗效良好, 极大程度地保存了患病肢体, 提高了患者的生存质量。

参考文献

- 1 Durnali A, Alkis N, Cangur S, *et al.* Prognostic factors for teenage and adult patients with high - grade osteosarcoma; an analysis of 240 patients[J]. Med Oncol, 2013, 30(3):624 - 626
- 2 Sadoghi P, Leithner A, Clar H, *et al.* The threat of misdiagnosis of primary osteosarcoma over the age of 60: a series of seven cases and review of the literature[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2010, 130(10):1251 - 1256
- 3 Thariat J, Julieron M, Brouchet A, *et al.* Osteosarcomas of the mandible: Are they different from other tumor sites? [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 82(3): 280 - 295
- 4 Jaffe N. Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. The American experience [J]. Cancer Treat Res, 2009, 152(1): 239 - 262
- 5 Luetke A, Meyers PA, Lewis I, *et al.* Osteosarcoma treatment - Where do we stand? A state of the art review [J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(4):523 - 532
- 6 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
- 7 Pakos EE, Grimer RJ, Peake D, *et al.* The other bone sarcomas: prognostic factors and outcomes of spindle cell sarcomas of bone[J]. J Bone Joint Surg Br, 2011, 93(9):1271 - 1278
- 8 Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma[J]. Ann Onco, 2010, 21(Suppl 7): 320 - 325
- 9 Daw NC, Neel MD, Rao BN, *et al.* Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate [J]. Cancer, 2011, 117(12): 2770 - 2778

(下转第 153 页)

窦性心率速度最终由心脏自主神经控制,包括交感神经和迷走神经^[10]。二者相互作用使心脏适应机体各种状况,保障人类正常生活。交感神经释放的神经递质是去甲肾上腺素,起兴奋作用,心脏表现为正向传导、肌力、频率;迷走神经释放的神经递质是乙酰胆碱,起抑制作用,心脏表现为负向传导、肌力、频率,能保护心脏^[11]。

AMI 患者冠状动脉粥样硬化,致使管腔严重狭窄形成不稳定斑块,斑块破裂后在其表面汇集大量血小板,形成血栓,动脉管腔被堵塞部分心肌坏死,心肌细胞间的缝隙连接结构形态发生异变,引起迷走神经张力下降,负性调节能力降低心率随之提高,保护作用减弱,致使心源性猝死发生。并且二者分布区域也不尽相同,交感神经在心脏中均匀分布,迷走神经多集中于窦房结和房室结,能灵敏感应心肌缺血及坏死情况^[12]。基于以上原因,其功能指标更适合作为预测 AMI 及危险分层指标,预判 AMI 患者预后情况。本研究分析心率减速力(DC)与连续心率减速力(DRs)能反应迷走神经张力的指标,观察其临床意义。通过对 AMI 和健康组的 DC、DR2、DR4、DR8 的测定值比较,本次实验证实 AMI 患者的 DC 与 DRs 指标较正常人群发生显著的改变。其是否可以成为预测 AMI 及危险分层的有效指标,需进一步分析。

DC 和 DRs 均为检测迷走神经张力的无创心电图技术,通过定量分析受检者 24h 动态心电图的整体趋向评估其迷走神经张力高低,DC 反应单个心动周期中心率减速现象,DRs 反应多个心动周期心率连续减速现象,能从不同的方面直接定量检测迷走神经对心率的负向调节能力,在预测 AMI 及危险分层具有较高的特异性及实用性。通过 AMI 和健康组的研究对象风险分层评估及 AMI 组不同风险患者的超声心动图指标、不良心血管事件发生率比较,本次说明根据其风险分层可以对患者的预后情况进行预测。经 DC

和 DRs 对 AMI 患者进行危险分层,对不同危险患者给予对应救治措施,降低患者发生 AMI 概率,提高其预后能力,减少不良心血管事件发生概率。

综上所述,AMI 患者的 DC 与 DRs 指标较正常人群发生显著的改变,同时根据其风险分层可以对患者的预后情况进行预测,值得在临床中广泛应用。

参考文献

- Han H, Seo HS, Jung BH, *et al.* Substance P and neuropeptide Y as potential biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction in Korean patients[J]. Bull Korean Chem Soc, 2014, 35(1): 158 - 164
- Mamun MA, Rumana N, Kita Y, *et al.* Combining the effects of conventional risk factors and environmental triggering factors while studying seasonality in acute myocardial infarction[J]. Environ Pollut, 2014, 189(6): 252 - 253
- 陈美玉, 黄武, 李琛, 等. 顽固性高血压患者心率变异性及心律失常分析[J]. 中国循环杂志, 2014, 9(11): 891 - 894
- Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil JC, *et al.* Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: Effects beyond blood pressure and heart rate reduction[J]. J Am College Cardiol, 2014, 63(18): 1916 - 1923
- 赵静, 曹枫林, 许玉华, 等. 急性心肌梗死患者创伤后成长的预测因素[J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(2): 87 - 91
- 孙慎杰, 吴小鹏, 宋恒良, 等. 血浆和肽素对 ST 段抬高型急性心肌梗死患者住院期间发生主要不良心脏事件的评估价值[J]. 中国循环杂志, 2015, 5(1): 13 - 16
- 李明军. 急性心肌梗死患者心率减速力检测的研究[J]. 山西医药杂志, 2014, 25(8): 899 - 900
- 姜吉琳, 葛森, 何进伟等. 地理因素对心率变异性时域指标参考值的影响[J]. 华中师范大学学报: 自然科学版, 2014, 48(1): 124 - 130
- 郭琳, 聂连涛, 李中健, 等. 高血压前期与自主神经功能改变关系分析[J]. 中国全科医学, 2014, 17(34): 4087 - 4089
- 王成, 罗雪梅, 李介民, 等. 维生素 D 与心脏自主神经功能[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(1): 6 - 9
- 孙朋, 季浏, 李世昌, 等. 有氧运动对青少年自主神经功能的急性影响[J]. 体育科学, 2015, 4(3): 30 - 38
- 王一春, 刘洵, 刘博森, 等. 吸烟对老年男性冠心病患者自主神经功能康复的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(7): 667 - 671, 683
(收稿日期: 2015 - 09 - 22)
(修回日期: 2015 - 10 - 01)

(上接第 137 页)

- Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, *et al.* A meta - analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era[J]. Sarcoma, 2012, 2012: 704872
- Tiwari A. Current concepts in surgical treatment of osteosarcoma[J]. J Clin Orthop Trauma, 2012, 3(1): 4 - 9
- Hagleitner MM, Hoogerbrugge PM, van der Graaf WTA, *et al.* Age as prognostic factor in patients with osteosarcoma[J]. Bone, 2011, 49

(6): 1173 - 1177

- Sampo M, Koivikko M, Taskinen M, *et al.* Incidence, epidemiology and treatment results of osteosarcoma in Finland - a nationwide population - based study[J]. Acta Oncologica, 2011, 50(8): 1206 - 1214
(收稿日期: 2015 - 04 - 20)
(修回日期: 2015 - 06 - 15)