

成人孤立性嗜酸性肉芽肿45例临床分析

利洪艺^{1,2}, 温丽丽³, 王博², 李洪波², 王永谦², 沈靖南², 黄纲², 谢显彪²

(1. 清远市人民医院//广州医科大学附属第六医院 骨一区, 广东 清远 511518; 2. 中山大学附属第一医院骨肿瘤科, 广东 广州 510080; 3. 华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】探讨成人孤立性嗜酸性肉芽肿(EG)的临床表现、影像与病理特点、治疗及预后。【方法】回顾性分析从2003年9月至2017年6月共45例成人孤立性骨EG患者的临床、影像学病理表现及治疗预后情况。【结果】男35例,女10例,中位年龄29岁,临床受累骨骼包括颅面骨(9例)、脊柱(11例)、肋骨(1例)、骨盆(8例)、锁骨(3例)、肩胛骨(2例)、肱骨(3例)及股骨(8例)等,平均随访81月。影像学特征为溶骨性破坏病灶,脊柱病灶中均未出现扁平椎改变,免疫组化多为CD1a、Langerin(CD207)及S100阳性。其中3例予保守观察,23例予手术治疗,8例接受小剂量化疗,其余11例行手术及术后辅助小剂量化疗,其中40例痊愈,5例复发后均再接受化疗,无进展生存时间(PFS)为3~170个月,中位PFS为67个月。【结论】孤立性骨EG临床发病率很低,尤其成人更为罕见,临床表现无明显特异性,影像学表现易误诊,需重视病理检查,因成人孤立性骨EG的生物学行为比儿童更具侵袭性,治疗需个体化的同时可采取比儿童EG更积极的策略。

关键词:嗜酸性肉芽肿;骨;成人;治疗;预后

中图分类号:R73 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2018)06-0904-08

Clinical Analyse for 45 Cases of Solitary Eosinophilic Granuloma Bone Lesions in Adults

LI Hong-yi^{1,2}, WEN Li-li³, WANG Bo², LI Hong-bo², WANG Yong-qian², SHEN Jing-nan²,
HUANG Gang², XIE Xian-biao²

(1. Department of Orthopaedic, Qingyuan People's Hospital // the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan 511518, China; 2. Department of Orthopaedic Oncology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. State Key Laboratory of Oncology in Southern China//Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Corresponding to: XIE Xian-biao, E-mail: biao_zairen@163.com

Abstract: 【Background】To analyze the features of clinical, radiology, pathology, treatment and prognosis of solitary eosinophilic granuloma (EG) bone lesions in adults. 【Methods】The records of 45 adult patients with solitary EG bone lesions at our institutions were retrospectively reviewed. The features of clinical, radiology, pathology, treatment and prognosis were analyzed. 【Results】There were 35 males and 10 females, the median age was 29 years, the mean follow-up time was 81 months. The distribution of lesions sites were craniofacial bone (9 cases), spine (11 cases), rib (1 case), pelvis (8 cases), clavicle (3 cases), scapula (2 cases), humerus (3 cases), and femur (8 cases). Radiographic findings were characteristically osteolytic lesions, vertebra plana was not found in 11 spinal cases, immunohistochemistry showed positive in CD1a, Langerin (CD207) and S100. Of the 45 adult cases, 3 cases received observation; surgery was performed in 23 cases, low dose chemotherapy was given in 8 cases, and the rest of 11 cases were administered surgery and adjuvant chemotherapy. Forty cases healed, while 5 cases developed progress or relapse and received chemotherapy again, the range of progress-free survival (PFS) was 3-170 months (median: 67 months). 【Conclusions】Solitary

收稿日期:2018-06-12

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81572638;81772864;81772860);中山大学青年教师重点培育项目(17ykzd16)

作者简介:利洪艺,硕士,E-mail:lihongyi211@163.com;谢显彪,通信作者,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:骨与软组织肿瘤学,

E-mail:biao_zairen@163.com

EG bone lesions are rare, particularly in adults. Insidious clinical presentation and aggressive radiology feature could easily develop misdiagnose, accordingly pathology is vital for diagnosis. Individualized management and more active intervention are recommended in adult EG due to its more aggressive behavior than children EG.

Key words: eosinophilic granuloma; bone; adult; treatment; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(6):904-911]

嗜酸性肉芽肿(eosinophilic granuloma, EG)是CD1a+及CD207+细胞异常增殖的一种罕见病,与勒雪病(Letterer-Siwi, LS)及韩-薛-柯病(Hand-Schüller-Christian, HSC)同属于朗格汉斯细胞组织细胞增多症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)^[1]。EG约占LCH的60%,是其中症状最轻及预后最好的疾病类别^[2],目前病因尚未明确,近期研究认为可能与MAPK途径的相关基因尤其是BRAFV600E突变相关^[3]。EG的发病率很低,约每150~200万人中有1人发病,好发于15岁以下青少年及儿童^[3]。临床上成人EG十分罕见,有报道认为成人EG与儿童EG的生物学行为不同^[4],目前成人EG的治疗策略及预后判断仍存在较多争议。鉴于单发骨病灶是EG最常见的表现^[5],故本文回顾性分析45例成人单发骨嗜酸性肉芽肿患者的临床资料,分析随访结果,目的是:①介绍成人孤立性骨EG的临床表现特点;②分析成人孤立性骨EG的影像学及病理学特点;③通过随访了解成人孤立性骨EG的治疗与预后特点。

1 材料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①≥18岁诊断为孤立性骨EG者;②有明确的EG病理诊断者;③全身骨显像、B超及血液学等系统检查手段排除了多系统或多发骨病灶者。排除标准:①患者<18岁;②无明确的EG病理诊断者;③多发骨病灶或多系统病变者;④未行全身骨显像、B超及血液学等系统检查者;⑤合并其他严重疾病影响EG的治疗及预后者。诊断标准:全部病例均符合组织细胞协会(Histiocyte Society)制定的《朗格汉斯细胞组织细胞增多症评估与治疗指南》(2009年版)^[6]中提出的诊断与评估标准。

1.2 资料收集方法

对纳入研究的45例成人孤立性骨EG患者资

料进行回顾性分析,包括人口学特征、病变部位、临床症状体征、影像学及病理学表现及治疗、预后情况。本研究均获得了患者签署的知情同意书,并通过了中山大学附属第一医院临床科研伦理委员会的审查。

1.3 疗效评价

所有患者均行X线片、MR及病理检查,并行全身骨显像、腹部B超及血常规、生化等血液学检查排除了其他部位病灶。根据RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)来评价治疗反应及效果^[7]。

1.4 统计学分析方法

数据予SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示。无进展生存时间(Progress-Free Survival, PFS)定义为从疾病初始诊断至进展或者末次随访时间,采用Kaplan-Meier进行生存分析。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

依上述纳入及排除标准,收集了中山大学附属第一医院2003年9月至2017年6月共收治的83例成人骨EG患者的资料,其中12例为多发骨病灶,10例为多系统病变,16例失访。因此最终本研究纳入45例合格患者,其中男35例,女10例;年龄18~59岁,中位年龄29岁(表1)。本研究中脊柱病变最常见,为11例(24.4%),其中包括胸椎5例(11.1%)、腰椎4例(8.9%)和颈椎2例(4.4%),累及的其余骨骼部位依次为:颅面骨9例(20.0%)、骨盆8例(17.8%)、股骨8例(17.8%)、锁骨3例(6.7%)、肱骨3例(6.7%)、肩胛骨2例(4.4%)及肋骨1例(2.2%)(图1)。随访时间从6个月到170个月,平均随访81个月。

2.2 症状与体征

患者发病时以局部疼痛为主要表现(28/45,

表1 患者一般资料、病灶分布及治疗情况

Table 1 Baseline demographics, distribution of lesion sites and therapy

Characteristics	O	S	C	SC	Total
	n = 3	n = 23	n = 8	n = 11	n = 45
Median Age of onset/years (range)	39 (22-43)	32 (18-59)	29 (20-56)	26 (18-45)	29 (18-59)
Gender [n(%)]					
Male	2 (66.7)	18 (78.3)	6 (75.0)	9 (81.8)	35 (77.8)
Female	1 (33.3)	5 (21.7)	2 (25.0)	2 (18.2)	10 (22.2)
VCF Assessment ¹⁾					
Grade 1	1	2	2	3	8 (72.7%)
Grade 2	0	1	0	2	3 (27.3%)
Grade 3	0	0	0	0	0
Soft tissue extension	1	13	4	6	24 (53.3%)
Follow-up Time/months ($\bar{x} \pm s$)	32 \pm 23	98 \pm 46	56 \pm 48	77 \pm 37	81 \pm 47
Prognosis					
CR	1	15	6	10	32
PR	0	5	1	1	8
SD	0	1	0	0	1
PD	2	2	1	0	5

O: Observation; S: Surgery; C: Low-dose chemotherapy; SC: Surgery with adjuvant low-dose chemotherapy; VCF: vertebral compression fracture; CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progress disease. 1) semi-quantitative assessment of vertebral compression fracture were applied to evaluate the severity of spinal lesions.

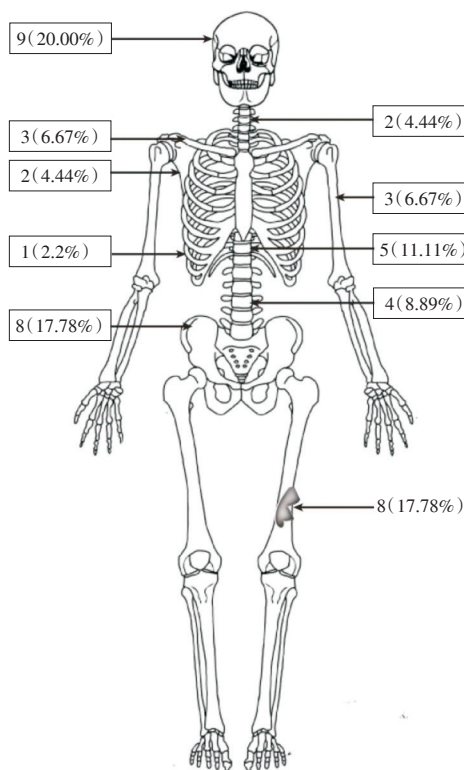


图1 病灶在全身骨骼中的分布情况

Fig.1 Distribution of bone lesions

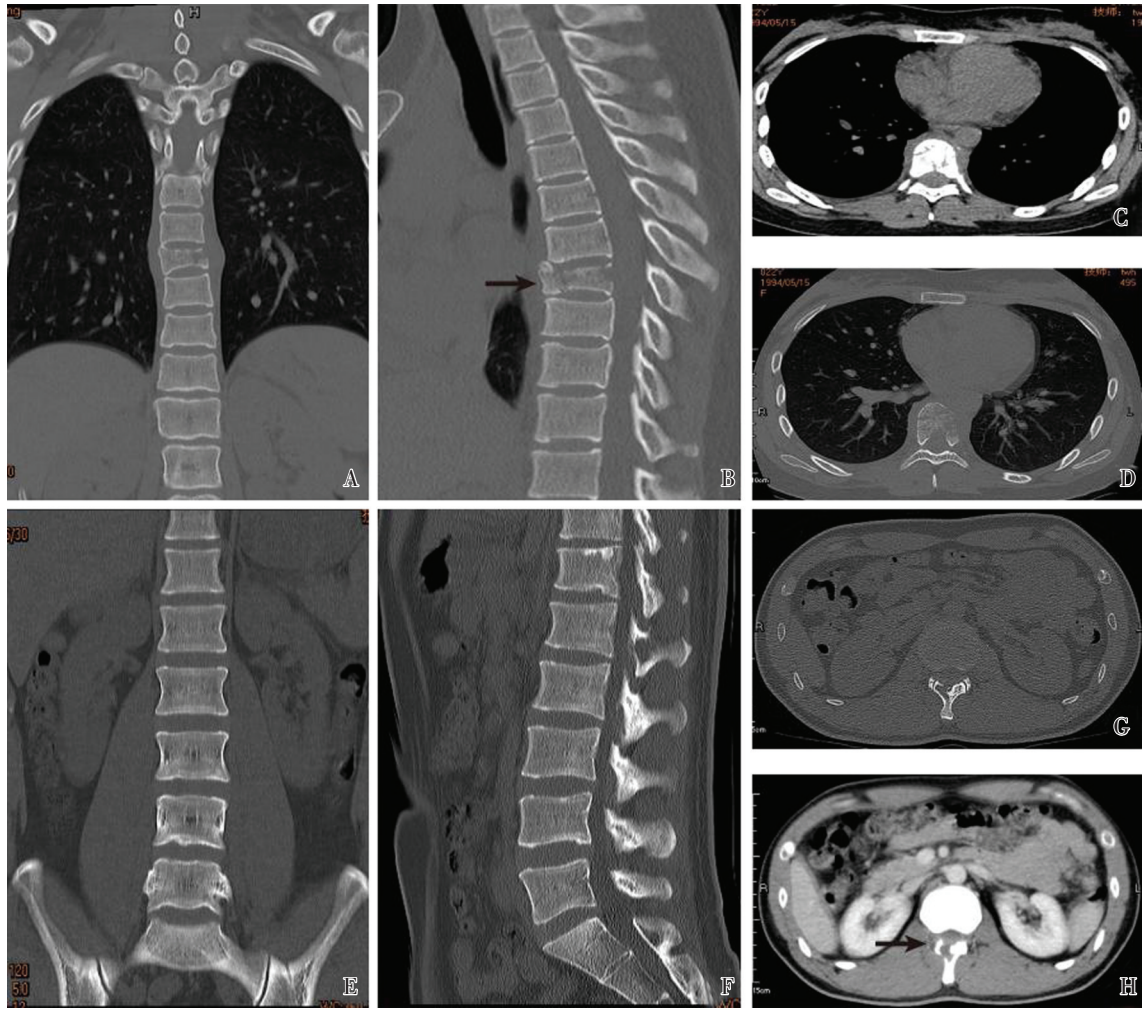
62.2%),为轻至中度钝痛,仅有5例需要使用止痛药物。本研究中有8例患者(17.8%)以局部肿胀为首发症状,其余少见的症状包括肿痛、活动受限、步态异常斜颈等。其中有1例19岁股骨EG患者在术后1月因外伤合并病理性骨折而再次手术。本研究全部45例患者均无神经功能受损,亦无发热、皮疹、尿崩等其他系统累及的症状或体征。

2.3 影像学表现

影像学表现依据EG病变部位和病变时期的不同而有所变化,但大多表现为溶骨性破坏、骨膜反应及软组织影。本研究中24例伴有软组织肿块(53.33%),而11例脊柱EG表现为椎体或附件的局部破坏,采用Genant半定量方法^[8]评估均为1~2级,未见“扁平椎或线样椎”改变(图2)。本研究中有13例外院影像学误诊:其中3例误诊为结核,3例误诊为骨肉瘤,2例误诊为转移瘤,2例误诊为脑膜瘤,1例误诊为淋巴瘤,1例误诊为骨髓瘤,1例误诊为骨髓炎。

2.4 病理学表现

本研究中所有患者均行病理组织学检查,其



A 22-year-old female with T8 eosinophilic granuloma, semi-quantitative assessment of T8 vertebral compression fracture was grade 2. A: Coronal CT showed T8 bone lesion; B: Sagittal CT showed vertebral compression fracture in T8; C, D: Axial CT showed bone lesion fo T8. A 29-year-old male suffering from eosinophilic granuloma located on L1, semi-quantitative assessment of L1 vertebral compression fracture was grade 1. E: Coronal CT showed L1 bone lesion; F: Sagittal CT showed vertebral compression fracture in L1; G, H: Axial CT showed bone lesion fo L1. Vertebral plana was not found in both two patients.

图2 成人脊柱嗜酸性肉芽肿的CT表现

Fig.2 CT presentation of adult spinal EG

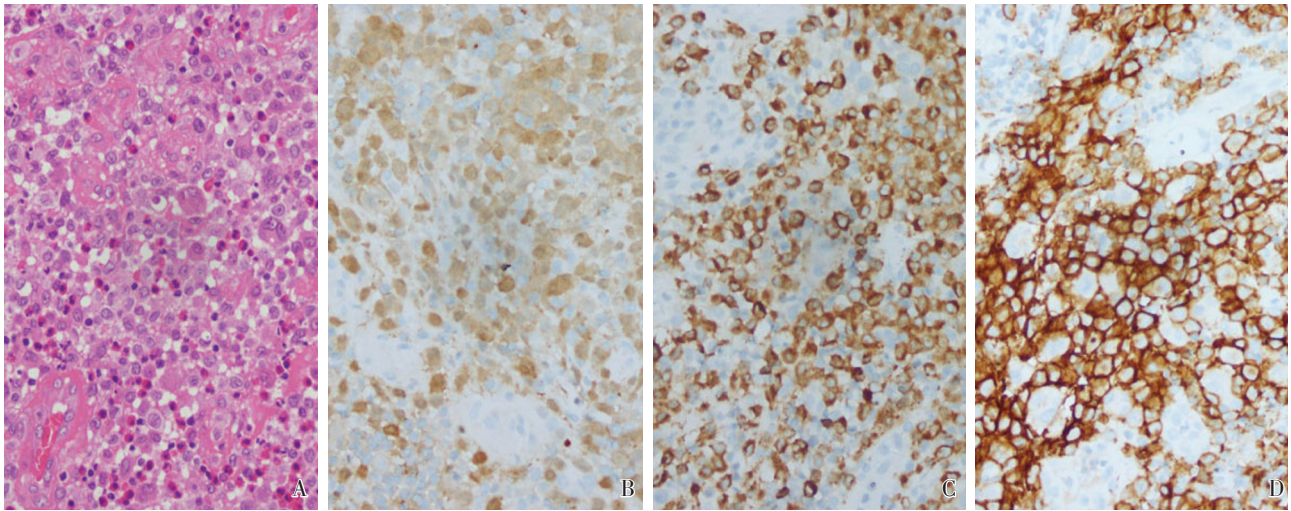
中36例患者为穿刺活检(11例为CT引导下穿刺活检),9例患者为切开活检。EG典型病理学表现为HE染色后出现较多朗格汉斯细胞异常聚集,免疫组化显示CD1、S100以及Langerin(CD207)阳性(图3)。

2.5 治疗结果

45例患者中3例保守观察,23例手术治疗,8例接受本中心的小剂量化疗(泼尼松龙、长春新碱、甲氨蝶呤及硫唑嘌呤)^[9],其余11例行手术后再接受术后辅助小剂量化疗。手术方式为病灶刮除植骨或内固定术。

2.6 预后

所有患者均接受了有效的电话及影像定期复查随诊,时间范围从6月到170月,中位随访时间为76月。40例患者治愈,5例出现进展或复发。其中1例胸椎EG接受保守观察7月后出现病灶进展(progress disease, PD),另1例耻骨EG在保守观察3月后出现PD。化疗患者中1例髂骨EG化疗12月后出现肋骨新发病灶,其余小剂量化疗患者均获得理想的预后,其中1例56岁女性右肱骨中下段嗜酸性肉芽肿病灶病灶,内侧骨皮质已破坏,有手术指征,但因患者合并特发性血小板减少



A: HE staining of L1 eosinophilic granuloma ($\times 400$); B: Langerhans cell immunohistochemical staining with diffuse positive protein in S-100($\times 400$); C: Langerhans cell immunohistochemical staining with diffuse positive protein CD1a ($\times 400$); D: Langerhans cell immunohistochemical staining with diffuse positive protein with langerin ($\times 400$).

图3 嗜酸性肉芽肿病理特征

Fig.3 Pathological feature of eosinophilic granuloma

性紫癜无法耐受手术,故行单纯小剂量化疗,化疗后病灶基本修复(图4)。手术者中1例腰椎EG在术后13月出现股骨新发病灶,1例股骨EG在术后8月出现胸椎新发病灶,手术加术后辅助化疗的11例患者均获得满意的预后。5例进展或复发患者均重新接受全身化疗,化疗后病灶达到完全缓解(complete remission, CR)或部分缓解(partial remission, PR)。总的无进展生存时间(PFS)为3~170个月,中位PFS为67个月(图5)。

3 讨论

嗜酸性肉芽肿可发生于任何年龄,但仍主要见于儿童及青少年^[2]。虽然单发骨病灶是EG的最常见的表现形式,但因成人EG十分罕见,临床上成人孤立性骨EG的报道较少,此类疾病的治疗及预后尚无统一认识^[10]。

脊柱EG多累及椎体,罕见累及椎间盘及附件,早期椎体呈溶骨性破坏,可有膨胀性改变,随着疾病的进展椎体逐渐塌陷,表现为“扁平椎、线样椎”(Vertebral Plana),多见于青少年及儿童患者,而成年人脊柱EG的椎体重度压缩骨折少见^[11]。Huang等^[10]报道在30例成人脊柱EG中有3例(10%)出现“线样椎”,而本研究中11例成人

脊柱EG采用Genant半定量方法评估均为1~2级,未见特征性“线样椎”的3级改变,这一影像学表现与骨骺未成熟的儿童脊柱EG有明显区别。

成人骨EG具有炎症及肿瘤的双重特征,影像学多表现为溶骨性破坏、骨膜反应常见、常有软组织影,因侵袭性的影像学表现和较低的发病率,影像学上易误诊,往往误诊为骨肉瘤、尤文肉瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、转移瘤、骨髓炎或结核等疾病^[12]。唐浩等^[13]报道,骨盆的嗜酸性肉芽肿初次诊断的误诊率达20.8%左右,而本研究的影像学误诊率为28.89%(13/45)。

因成人骨EG发病率低,临床症状、体征轻微,侵袭性的影像学表现,故初诊时容易误诊,尤其在缺乏丰富的骨与软组织肿瘤诊治经验的基层医院,此时病理检查对骨EG的诊断尤为重要。目前多首选穿刺活检,但因穿刺活检病灶样本获得率及阳性率较低,有条件的情况下应鼓励CT引导下穿刺活检以提高成功率,尤其是多次穿刺活检失败或无法穿刺活检的如脊柱等特殊部位病灶的患者,可考虑切开活检。因骨组织病理染色前需脱钙,文献报道骨组织脱钙过程复杂及经脱钙后往往增加了病理诊断的难度^[14]。为提高诊断率,本中心骨组织脱钙有以下经验:①在固定液充分浸泡固定标本后尽可能缩短标本与脱钙液的接触时



A 56-year-old female with eosinophilic granuloma in right humerus, as shown in the X ray, medial osteocortex of middle and distal humerus had been destroyed. Surgery should be necessary; however, as a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura, she had contraindications of surgery. Accordingly, the patient received low-dose chemotherapy. Surprisingly, after 9 months chemotherapy, the bone lesion had been completely healed. A: X ray showed the bone lesion before chemotherapy; B: X ray showed the bone lesion had been restored after 9 months` chemotherapy. C: E: MRI showed the bone lesion and soft tissue extension before chemotherapy; D, F: MRI showed the bone lesion and soft tissue extension had been disappeared after 9 months` chemotherapy.

图 4 1 例右肱骨嗜酸性肉芽肿小剂量化疗前后的 X 线与 MRI 特点

Fig.4 X ray and MRI's radiology feature of a case with eosinophilic granuloma in right humerus before and post low-dose chemotherapy

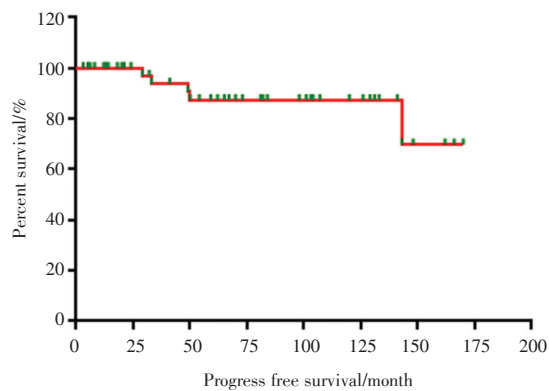


图 5 Kaplan-Meier 曲线示 45 例成人孤立性骨嗜酸性肉芽肿的无进展生存时间(PFS)

Fig.5 Kaplan-Meier curves for Progress-Free Survival (PFS) in adult patients of solitary eosinophilic granuloma

间,关键在于准确判断脱钙终点,即在充分去除钙质的前提下减少脱钙液对标本的损害;②脱钙后充分冲洗干净脱钙液以利于染色。EG 的典型病理学表现为 HE 染色后出现大量朗格汉斯细胞异常聚集,免疫组化中 CD1、S100 以及朗格汉斯组织细胞特征性的 CD207 阳性。如免疫组化结果不确定,可在电镜下观察到特征性的组织细胞增多聚集成“球拍”状 (racquet-shaped) Birbeck 颗粒^[15]。

本研究中 45 例成人的孤立性骨 EG 中有 5 例进展或复发 (11.1%),略高于 Allen 等^[16]报道青少年儿童单发骨 EG 仅有 10% 的复发率。Plasschaert 等^[4]既往报道发现 15 例成人孤立性骨 EG 中有 4 例复发 (26%),而同一研究中的 17 例儿童孤立性骨 EG 中无一例复发,因此该研究认为成人孤立性

骨EG的生物学行为与儿童不同,建议成人孤立性骨EG采取更积极的治疗措施。而本研究中的复发率低于上述报道,我们认为可能与本研究的大部分患者采取了积极的治疗方法有关,本研究中仅有3例采取保守观察处理,其余23例接受手术,8例给予化疗,而手术加术后辅助化疗的11例患者中无一例复发。

EG的病因目前尚未完全明确,既往认为可能与免疫缺陷相关,但在EG所属的LCH疾病近期研究中发现约60%的LCH病灶中存在BRAFV600E突变,而BRAF是MAPK或Ras/Raf/ERK信号通路的关键基因^[3],Allen等^[17]推测活化的MAPK突变在髓系前体细胞中发挥的作用可能是LCH的致病原因之一。进一步的研究发现LCH细胞具有克隆增殖的特点^[3],加上临床发现LCH此起彼伏的病变特点与髓系恶性肿瘤相似,因此越来越多学者支持LCH应划分为髓系肿瘤^[18]。Milne等^[19]研究认为检测外周血BRAFV600E可作为判断成人多系统LCH病情是否活跃的一个标志物,并通过PCR做肿瘤克隆匹配发现成人的LCH与非朗格汉斯黄色肉芽肿性细胞组织细胞增生症(Erdheim-Chester disease, ECD)均来源于造血组织,且不止异常增殖的树突状细胞,还有典型与非典型的单核细胞均可能是成人LCH和ECD的组织细胞病灶来源。上述研究发现可能有助于解释为何成人EG的生物学行为比儿童EG更具侵袭性。

EG的治疗策略目前仍存在较大争议。Huang等^[10]通过回顾性分析30例成人脊柱EG的治疗及预后关系后认为由于成人骨骺板已闭合且椎体破坏及压缩的高度难以自行恢复,因此相对于儿童而言,成人脊柱EG可采取手术等更积极的治疗方法。鉴于骨EG不是恶性肿瘤,故手术不强调广泛切除,仅需病灶刮除及视情况植骨内固定,因此手术创伤比恶性肿瘤根治性手术明显减少,术后功能恢复快^[20],成人患者易接受,安全性高。本研究中23例手术患者只有1例术后因外伤出现病理性骨折而需接受再次手术,其余均未出现手术并发症。

组织细胞协会(Histiocyte Society)制定的《朗格汉斯细胞组织细胞增多症评估与治疗指南》^[6]

指出易并发尿崩症的颅面骨EG、寰枢椎等特殊解剖部位及合并软组织受累的中轴骨的单发EG病灶可给予全身化疗。结合目前越来越多研究将LCH划归为髓系肿瘤的趋势,我们认为化疗不仅适用于多系统病变的LCH,亦适用于成人孤立性骨EG。本研究采用的全身小剂量化疗(泼尼松龙、长春新碱、甲氨蝶呤及硫唑嘌呤)经济安全副作用小,可明显缩短病程及降低复发率^[9],不仅适用于组织细胞协会指南所指的病变类型,还适用于无法耐受手术的单发EG病灶以及存在复发危险因素如病灶较大、软组织明显受累或邻近重要组织器官的病灶术后辅助化疗。

结合本研究结果及上述文献分析,成人孤立性骨EG临床症状隐匿无特殊,影像学上较少出现脊柱重度压缩骨折,影像诊断容易误诊,应重视病理检查,避免误诊及漏诊。治疗上我们建议根据患者的具体情况来选择治疗方法。症状较轻,无软组织、重要神经血管受累的不影响稳定性的成人非重要解剖结构的单发骨病灶者定期随访观察,如3~6个月内出现病变进展,可行小剂量局部放疗或手术治疗;有症状的孤立性骨EG病灶,如病灶较大、明显骨皮质破坏有病理性骨折风险,畸形、肢体或脊柱不稳定,重要的血管、器官或神经受压则有手术指征;颅面骨、寰枢椎等特殊解剖部位及合并软组织受累的中轴骨或无法耐受手术的单发EG病灶可采取全身小剂量化疗,存在复发危险因素如病灶较大、软组织明显受累或邻近重要组织器官的病灶术后可接受辅助化疗。一般来说,对于孤立性骨EG而言,各种治疗方法均能取得较好的预后,但成人孤立性骨EG的生物学行为不同于儿童,结合成人骨骺已闭合等特点,可更积极地采取手术或小剂量全身化疗等的治疗方法。因成人孤立性骨EG发病率低,组织多中心大宗病例随机对照前瞻性研究的可行性低,本研究为单中心回顾性研究,难免存在偏倚,尚无法对成人孤立性骨EG的治疗策略及预后判断下肯定性结论。但本研究是国内成人孤立性骨EG的较大宗病例回顾性分析之一,为该类型患者的诊断、制定治疗策略及预后判断有一定参考意义,研究结果待进一步的病例收集及随访观察研究来验证。

参考文献:

- [1] Carrera SE, Nowak W, Tessone L, et al. CD207 (+) CD1a (+) cells circulate in pediatric patients with active Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2017, 130 (17): 1898-1902.
- [2] Aguayo SM, King TJ, Waldron JJ, et al. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86 (3): 838-844.
- [3] Delprat C, Arico M. Blood spotlight on Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2014, 124 (6): 867-872.
- [4] Plasschaert F, Craig C, Bell R, et al. Eosinophilic granuloma. A different behaviour in children than in adults [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2002, 84 (6): 870-872.
- [5] Stalemark H, Laurencikas E, Karis J, et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51 (1): 76-81.
- [6] Langerhans Cell Histiocytosis Evaluation and Treatment Guideline [J/OL]. Histiocyte Society. April 2009. [2016-12-18]. <https://histiocytesociety.org/document.doc?id=290>.
- [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (2): 228-247.
- [8] El MA, El MA, Biaz A, et al. Relationships between vertebral fractures, sex hormones and vitamin D in Moroccan postmenopausal women: a cross sectional study [J]. *BMC Womens Health*, 2015, 15 (8): 41-45.
- [9] 利洪艺,温丽丽,谢显彪,等.小剂量化疗与手术治疗儿童孤立性骨嗜酸性肉芽肿的效果比较 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38 (5): 693-698.
Li HY, Wen LL, Xie XB, et al. Comparative study between low-dose chemotherapy and surgery for isolated eosinophilic granuloma bone lesions in children [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2017, 38 (5): 693-698.
- [10] Huang W, Yang X, Cao D, et al. Eosinophilic granuloma of spine in adults: a report of 30 cases and outcome [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152 (7): 1129-1137.
- [11] Bertram C, Madert J, Eggers C. Eosinophilic granuloma of the cervical spine [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2002, 27 (13): 1408-1413.
- [12] Samet J, Weinstein J, Fayad LM. MRI and clinical features of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in the pelvis and extremities: can LCH really look like anything? [J]. *Skeletal Radiol*, 2016, 45 (5): 607-613.
- [13] 唐浩,邹丹凤,陈卫国,等.骨盆嗜酸性肉芽肿影像诊断及误诊分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30 (10): 2354-2356.
Tang H, Zou DF, Chen WG, et al. Imaging diagnosis of pelvic eosinophilic granuloma and analyses of the misdiagnoses [J]. *J South Med Univ*, 2010, 30 (10): 2354-2356.
- [14] Caruso V, Cummaudo M, Maderia E, et al. A comparative analysis of microscopic alterations in modern and ancient undecalcified and decalcified dry bones [J]. *Am J Phys Anthropol*, 2018, 165 (2): 363-369.
- [15] Hutchison A, Jain S, Hyam D, et al. Tennis racquets in the jaw: eosinophilic granuloma [J]. *Pathology*, 2012, 44 (4): 387-397.
- [16] Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126 (1): 26-35.
- [17] Allen CE, Parsons DW. Biological and clinical significance of somatic mutations in Langerhans cell histiocytosis and related histiocytic neoplastic disorders [J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 15 (7): 559-564.
- [18] Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, et al. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (2): e113-e125.
- [19] Milne P, Bigley V, Bacon CM, et al. Hematopoietic origin of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease in adults [J]. *Blood*, 2017, 130 (2): 167-175.
- [20] Zhou Z, Zhang H, Guo C, et al. Management of eosinophilic granuloma in pediatric patients: surgical intervention and surgery combined with postoperative radiotherapy and/or chemotherapy [J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33 (4): 583-593.

(编辑 刘清海)