

·临床研究·

## 小剂量化疗与手术治疗儿童孤立性嗜酸性肉芽肿的效果比较

利洪艺<sup>1</sup>, 温丽丽<sup>2</sup>, 谢显彪<sup>1</sup>, 尹军强<sup>1</sup>, 汪校帅<sup>1</sup>, 张嘉俊<sup>1</sup>, 李洪波<sup>1</sup>, 黄纲<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第一医院骨肿瘤科, 广东广州 510080; 2. 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】探讨小剂量化疗、手术及手术加术后辅助小剂量化疗这三种不同的方法在儿童孤立性嗜酸性肉芽肿(SBL-EG)治疗上的有效性及可行性。【方法】回顾性分析了149例SBL-EG的儿童患者,其中86例接受小剂量化疗,33例行手术治疗,30例接受手术及术后辅助小剂量化疗。比较三组患者的住院时间、症状缓解时间、恢复时间、治疗费用、并发症及无复发生存时间(RFS)。【结果】小剂量化疗组的住院时间、症状缓解时间、恢复时间及治疗费用均低于手术或手术加化疗组( $P < 0.05$ ),而手术组与手术加化疗组在上述4个方面的对比均无明显统计学差异( $P > 0.05$ )。小剂量化疗组及手术加化疗组中化疗药物相关的副作用包括恶心(8.62%),转氨酶升高(7.76%),轻度脱发(4.31%),抵抗力下降(21.55%),生长发育迟滞(10.34%)及满月脸(7.76%)。小剂量化疗组及手术加化疗组的RFS(147月及126月)明显长于手术组(114月)( $P = 0.005$ 及 $0.019$ )。然而,小剂量化疗组及手术加化疗组的RFS差异无统计学意义( $P = 0.732$ )。【结论】在SBL-EG的儿童患者治疗上,相对于手术或手术加化疗而言,小剂量化疗是一种创伤小、恢复快、经济、安全有效的方法。

**关键词:**嗜酸性肉芽肿;单发;儿童;化疗;手术

中图分类号:R73

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)05-0693-06

## Comparative Study between Low-dose Chemotherapy and Surgery for Isolated Eosinophilic Granuloma Bone Lesions in Children

LI Hong-yi<sup>1</sup>, WEN Li-li<sup>2</sup>, XIE Xian-biao<sup>1</sup>, YIN Jun-qiang<sup>1</sup>, WANG Xiao-shuai<sup>1</sup>, ZHANG Jia-jun<sup>1</sup>,  
LI Hong-bo<sup>1</sup>, HUANG Gang<sup>1</sup>

(1. Department of Orthopaedic Oncology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

2. State Key Laboratory of Oncology in Southern China//Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Correspondence to: HUANG Gang, E-mail: drhuanggang@126.com.

**Abstract:** 【Objective】 To comprehensively compare the feasibility of three different treatment strategies consisting of low-dose chemotherapy (LDC), surgery and surgery with adjuvant low-dose chemotherapy (SLDC) for children with solitary bone lesions of eosinophilic granuloma (SBL-EG). 【Methods】 We retrospectively reviewed the records of 149 pediatric patients with SBL-EG at our institutions from 2002 to 2014. Our study included 86 patients who received LDC, 33 patients who received surgery and 30 patients who received SLDC. The duration of hospital stay, time to symptom relief, recovery time, cost, complications and relapse-free survival (RFS) of each strategy were analyzed. 【Results】 Hospital stay, time to symptom relief, recovery time and cost in the LDC group were significantly shorter or less than those in the surgery or SLDC group ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences were observed in the above-mentioned factors between the surgery and SLDC groups ( $P > 0.05$ ). Chemotherapy-related adverse events in the LDC and SLDC groups included nausea (8.62%), aminotransferase elevation (7.76%), slight hair loss (4.31%), immunity decline (21.55%), growth retardation (10.34%) and moon face (7.76%). LDC and SLDC treatment resulted in a significantly longer RFS (147 months and 126 months, respectively) than surgery alone (114 months) ( $P = 0.005$  and  $0.019$ , respectively). However, there was no statistically significant difference in RFS between the LDC and SLDC groups ( $P = 0.732$ ). 【Conclusions】 Compared with surgery or SLDC, LDC appears to promote more rapid recovery, less invasion, increase safety and eco-

收稿日期:2017-06-01

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81572638);广东省自然科学基金(S2013010015384,2014A030313219)

作者简介:利洪艺,硕士研究生, E-mail: lihongyi211@163.com;黄纲,通信作者,博士,教授,硕士生导师,研究方向:骨与软组织肿瘤学, E-mail: drhuanggang@126.com

nomie treatment strategy for pediatric patients with SBL-EG.

**Key words:** eosinophilic granuloma; isolated; children; chemotherapy; surgery

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(5): 693-698]

朗格汉斯细胞组织细胞增多症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是CD1a+及CD207+树突状细胞异常增生的一种罕见病<sup>[1]</sup>。LCH的临床表现多样,不仅可表现为有自愈倾向的骨病灶,如嗜酸性肉芽肿(eosinophilic granuloma, EG),还可表现为多系统病变如勒雪病(Letterer-Siwi, LS)及韩-薛-柯病(Hand-Schüller-Christian, HSC),严重时可危及生命<sup>[2]</sup>。而EG多见于儿童及青少年,年发病率约1/150万~1/200万,其中单发骨病灶为EG的主要表现形式<sup>[3]</sup>。据文献报道化疗已成为多系统受累的LCH(multisystem LCH, MS-LCH)主要治疗方法<sup>[4]</sup>。然而由于孤立性骨病灶EG(solitary bone lesions of EG, SBL-EG)的临床表现及预后与MS-LCH截然不同,SBL-EG的治疗策略仍存在较大争议。目前SBL-EG的治疗方法多样,文献报道有观察、制动、穿刺活检、病灶内注射醋酸泼尼松龙、手术、化疗或者放疗等<sup>[5]</sup>。其中最大的争议是初诊表现为孤立性骨病灶的EG患者是否需要全身化疗<sup>[6]</sup>。近年来的研究发现LCH中存在BRAF突变,提示LCH为髓系前体细胞突变引起的肿瘤病变可能<sup>[7]</sup>。有学者认为EG与LCH中的LS及HSC疾病是同一种疾病在不同年龄不同系统的不同表现,虽然SBL-EG通常表现为局部较轻症状,但有发展为较严重的LS及HSC可能,应被视为全身性疾病<sup>[8]</sup>。因此全身化疗可能是SBL-EG的根本治疗策略,而非手术等局部治疗方法。然而部分SBL-EG尤其是病灶表浅容易刮除的患儿往往在外科医生的建议下接受手术治疗。本文旨在探讨及对比小剂量化疗、手术及手术加术后辅助小剂量化疗治疗儿童孤立性骨嗜酸性肉芽肿的有效性及其可行性。

## 1 材料与方 法

### 1.1 病例资料

中山大学附属第一医院从2002年12月至2014年9月收治SBL-EG儿童患者( $\leq 16$ 岁)共192例。所有患者均行X线、MRI、病理及全身骨显像等检查以明确SBL-EG的诊断。初筛合格的患者根据治疗方法的不同分为小剂量化疗组、手术组

及手术加术后辅助小剂量化疗组。本研究已通过中山大学附属第一医院医学伦理委员会审查,并取得患儿家长的知情同意书。

### 1.2 小剂量化疗方案及评价方法

小剂量化疗方案由泼尼松龙、长春新碱、甲氨蝶呤及硫唑嘌呤组成<sup>[9]</sup>,化疗药物剂量均明显低于DAL-HX89/90方案<sup>[10]</sup>。标准化疗疗程为9个月,长春新碱 $0.5 \sim 1 \text{ mg/m}^2$ 及甲氨蝶呤 $5 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ 每周一次静脉输液共3月,每两周一次静脉输液共3月,剩余3月改为每月1次静脉输液。每日口服硫唑嘌呤 $5 \text{ mg/m}^2 \times 9$ 月,泼尼松龙 $10 \text{ mg/m}^2 \times 6$ 月,剩余3月改为每日 $5 \text{ mg/m}^2$ 。在化疗6周后及每3个月根据RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)<sup>[11]</sup>来评价化疗反应及效果。根据化疗反应、病灶部位及病灶大小来调整化疗周期,本研究中平均化疗周期为11.8月,中位数为11.5月(范围9~19月)。根据世界卫生组织(WHO)抗癌药物常见不良反应分度标准来评估化疗副作用及分级<sup>[12]</sup>。

### 1.3 手术方法

本研究中患者所接受的手术方式包括病灶切除、病灶刮除及植骨。当颅骨病灶较大时予颅骨钛板修补颅骨缺损,四肢骨病灶刮除后有病理性骨折风险时则予钢板螺钉内固定,本研究的脊柱EG手术均采用了椎弓根螺钉内固定。

### 1.4 症状缓解时间及恢复时间

本研究采用症状缓解时间及恢复时间来评估治疗方法的有效性及其创伤程度。症状缓解时间定义为从治疗开始至初始症状缓解所需的时间,而恢复时间则定义为从治疗开始到患者恢复至可过一般正常生活所需的时间。

### 1.5 治疗费用

研究中的治疗费用覆盖了从初始诊断至随访5年间的累积诊治费用。其中包括:①诊治及门诊随访时血常规及生化、影像学及病理等检查费用;②接受小剂量化疗、手术或者手术加化疗完整疗程所需的治疗费用;③治疗期间出现并发症所需的治疗费用;④药费。

### 1.6 统计学分析方法

数据均予SPSS 20.0软件进行统计学分析。应

用 $\chi^2$ 、 $t$ 检验或Kruskal-Wallis检验行组间差异及均数对比分析,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示。RFS定义为从初始诊断至复发或者末次随访时间,采用Kaplan-Meier进行生存分析,log rank检验用于对比不同组间的RFS。取检验水平 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 患者基本信息

在192例初筛患者中10例为多发骨病灶、5

例合并尿崩症,3例为MS-LCH,13例失访及12例随访时间短于2年,均被剔除。因此最终149例患者入组本研究,其中86例行小剂量化疗,33例仅行手术治疗及30例接受手术及术后辅助小剂量化疗。149例患者中,男性105例,女性44例,平均年龄6岁(范围:1~16岁)。平均随访时间为59月(范围:24~164个月)。采用Genant半定量方法评估椎体压缩的程度<sup>[13]</sup>,三组患者的一般资料差异无统计学意义(表1)。

### 2.2 住院时间、疗效与费用

小剂量化疗组的平均住院时间(3.4 $\pm$ 3.8)d,

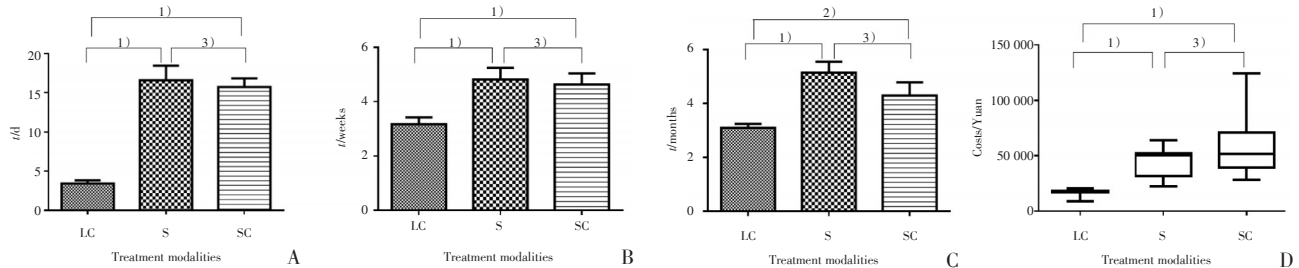
表1 三种治疗方法的患者一般资料及病灶情况  
Table 1 Baseline demographics and lesion site for 3 therapeutics strategies [n(%) or  $\bar{x} \pm s$ ]

Characteristics	LC n = 86	S n = 33	SC n = 30	Total n(%)	P value
Age of onset					0.199
< 6 years	42(48.84)	14(42.42)	9(30.00)	65(43.62)	
6 ~ 16 years	44(51.16)	19(57.58)	21(70.00)	84(56.38)	
Gender					0.431
Male	59(68.60)	22(66.67)	24(80.00)	105(70.50)	
Female	27(31.40)	11(33.33)	6(20.00)	44(29.50)	
Follow-up time/months	66 $\pm$ 44	84 $\pm$ 49	74 $\pm$ 43	69 $\pm$ 43	0.174
Sites of involvement					0.387 <sup>1)</sup>
Craniofacial bone	22(25.58)	14(42.42)	8(26.67)	44(29.53)	
Cervical vertebra	4(4.65)	0(0.00)	2(6.67)	6(4.03)	
Thoracic vertebra	8(9.30)	4(12.12)	2(6.67)	14(9.40)	
Lumbar vertebra	4(4.65)	1(3.03)	3(10.00)	8(5.37)	
Sacral vertebrae	1(1.16)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.67)	
Pelvis	3(3.49)	1(3.03)	2(6.67)	6(4.03)	
Scapula	5(5.81)	1(3.03)	3(10.00)	9(6.04)	
Clavicle	2(2.33)	1(3.03)	1(3.33)	4(2.68)	
Humerus	11(12.79)	2(6.06)	1(3.33)	14(9.40)	
Ulna	3(3.49)	0(0.00)	0(0.00)	3(2.01)	
Radius	2(2.33)	0(0.00)	0(0.00)	2(1.34)	
Femur	16(18.60)	6(18.18)	6(20.00)	28(18.79)	
Tibia	4(4.65)	2(6.06)	2(6.67)	8(5.37)	
Fibula	0(0.00)	1(3.03)	0(0.00)	1(0.67)	
Calcaneus	1(1.16)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.67)	
Size of lesions MD <sup>2)</sup> /cm	3.69 $\pm$ 1.67	4.17 $\pm$ 1.69	3.67 $\pm$ 1.54		0.202
Assessment of VCF <sup>3)</sup>					0.959
Grade1	3	1	2		
Grade2	4	1	2		
Grade3	10	3	3		
Soft tissue extension	45	20	17		0.704

LC: Low-dose chemotherapy; S: Surgery; SC: Surgery with adjuvant low-dose chemotherapy; MD: Maximum diameter; VCF: vertebral compression fracture. 1): denotes no statistically significance attribute location of bone lesions in craniofacial bone, extremities, spine and pelvis among the three treatment modalities ( $P > 0.05$ ). 2): Maximum diameter of lesions in Craniofacial, pelvis and extremities. 3): Genant semi-quantitative assessment for vertical compression fracture.

明显低于手术组( $16.6 \pm 10.7$ ) d及手术加化疗组( $15.7 \pm 6.1$ ) d( $P < 0.001$ ;图1 A)。小剂量化疗组、手术组及手术加化疗组的平均症状缓解时间分别为( $3.2 \pm 2.3$ )、( $4.8 \pm 2.5$ )及( $4.6 \pm 2.2$ )周(图1B)。小剂量化疗组的平均恢复时间( $3.1 \pm 1.3$ )月,短于手术组( $5.2 \pm 2.3$ )月及手术加化疗组( $4.3 \pm$

2.7)月(图1 C)。小剂量化疗组的平均治疗费用为( $16\ 800 \pm 2\ 700$ )元,亦显著低于手术组( $44\ 600 \pm 12\ 400$ )元及手术加化疗组( $54\ 900 \pm 21\ 900$ )元( $P < 0.001$ ,图1D)。值得注意的是手术组与手术加化疗组在住院时间、症状缓解时间、恢复时间及治疗费用上的对比差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。



Group LC: Low-dose chemotherapy; S: Surgery; SC: Surgery with adjuvant low-dose chemotherapy. Due to the heterogeneity of variance among the three groups, the Kruskal-Wallis Test was employed; the significance level for Bonferroni paired comparison was adjusted to 0.0167. 1):  $P < 0.001$ ; 2):  $P < 0.05$ ; 3): not significant by Kruskal-Wallis Test for significance. A: Hospital stay (LC versus S:  $P < 0.001$ ; LC versus SC:  $P < 0.001$ ; S versus SC:  $P = 0.577$ ). B: Time to symptom relief (LC versus S:  $P < 0.001$ ; LC versus SC:  $P < 0.001$ ; S versus SC:  $P = 0.894$ ). C: Recovery time (LC versus S:  $P < 0.001$ ; LC versus SC:  $P = 0.033$ ; S versus SC:  $P = 0.052$ ). D: The box plot shows Five-year costs (LC versus S:  $P < 0.001$ ; LC versus SC:  $P < 0.001$ ; S versus SC:  $P = 0.067$ ).

图1 三组治疗方法患者的平均住院时间、症状缓解时间、恢复时间及五年累积治疗费用

Fig.1 The hospital stay, time to symptom relief, recovery time and five-year costs among the 3 therapeutic strategies

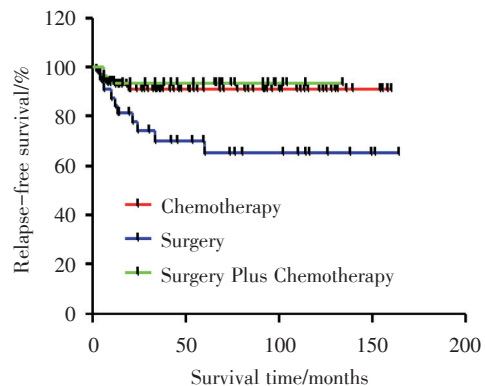
### 2.3 化疗副作用与耐受性

在本研究中小剂量化疗组( $n = 86$ )及手术加术后辅助小剂量化疗组( $n = 30$ )的患者中出现的化疗副作用有:恶心( $10/116, 8.62\%$ ),转氨酶升高( $9/116, 7.76\%$ ),轻度脱发( $5/116, 4.31\%$ ),抵抗力下降( $25/116, 21.55\%$ ),生长迟滞( $12/116, 10.34\%$ )及满月脸( $9/116, 7.76\%$ )。随访发现副作用程度较轻,均为WHO 1~2级副作用,且多为自限性,患者耐受性好。治疗过程中分别有3例(3.49%)小剂量化疗患者、2例(6.06%)手术患者及1例(3.33%)手术加化疗患者发生病理性骨折。出现与手术相关的其他并发症有内固定松动(1例),切口感染(2例),脑脊液漏(2例)及癫痫(1例)。本研究无患者死于治疗并发症(表2)。

### 2.4 三组无复发生存时间比较

统计分析显示小剂量化疗组、手术组及手术加化疗组的复发率分别为8.1%(7/86), 20.3%(10/33)及6.7%(2/30)。小剂量化疗组的RFS(147月)及明显长于手术组(114月)( $P = 0.005$ ),

然而小剂量化疗组与手术加化疗组的RFS(126月)差异无统计学意义( $P = 0.732$ )。本研究无患者死于此病(图2)。



$P = 0.005$  for chemotherapy vs surgery;  $P = 0.019$  for surgery vs surgery plus chemotherapy;  $P = 0.732$  for chemotherapy vs surgery plus chemotherapy.

图2 Kaplan-Meier 曲线显示三组无复发生存时间(RFS)

Fig.2 Kaplan-Meier curves for Relapse-Free Survival (RFS) in patients of 3 groups

表2 三种治疗方法副作用及并发症对比

Table 2 Complications among the three treatment modalities

[n(%)]

Complications	LC	SLDC	CRAE	S
	n = 86	n = 30	n = 116	n = 33
Pathologic fracture	3(3.49)	1(3.33)	-	2(6.06)
Loosening of instrumentation	0	1(70.00)	-	1(57.6)
Surgical site infection	0	1(3.33)	-	2(6.06)
Leakage of cerebrospinal fluid	0	0	-	2(6.06)
Epilepsy	0	0	-	1(3.03)
Aminotransferase elevation	6(6.98)	3(10.00)	9(7.76)	0
Nausea	8(7.27)	2(6.67)	10(8.62)	0
Slight hair loss	4(4.65)	1(3.33)	5(4.31)	0
Decline in immunity function	20(23.26)	5(16.67)	25(21.55)	0
Growth retardation	9(10.47)	3(10)	12(10.34)	0
Moon face	7(8.14)	2(6.67)	9(7.76)	0

LC: Low-dose chemotherapy; S: Surgery; SLDC: Surgery with adjuvant low-dose chemotherapy; CRAE: Chemotherapy-related adverse events.

### 3 讨论

LCH的病因目前尚未完全明确,但近年研究发现约60%的LCH病灶中存在BRAF-V600E突变<sup>[7]</sup>,而BRAF基因可编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,通过活化的线粒体蛋白激酶信号通路(MAPK或Ras/Raf/ERK)传递信号<sup>[14]</sup>。Allen等<sup>[15]</sup>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。临床发现EG经局部治疗得到控制后,部分患者在骨骼系统其他部位甚至其他系统出现新的病灶<sup>[16]</sup>。本研究中19例复发的患者当中有16例患者(84.21%)在原发病灶消失后出现了其他部位的新病灶。LCH此起彼伏的病变特点与骨髓增殖异常综合征及其他髓系恶性肿瘤疾病相似,而且研究发现LCH细胞具有克隆增殖的特点<sup>[7]</sup>。上述研究及致病理论支持LCH应划分为髓系肿瘤。

有学者认为如果LCH是髓系肿瘤病变,那么即使局部治疗在EG中有理想的局部控制率,仍无法称得上是EG根本性的治疗方法<sup>[17]</sup>,而全身化疗才是LCH乃至SBL-EG的根本性治疗方法。本研究中经全身化疗后出现其他部位新发病灶的发生率为8.1%(7/86),明显低于仅接受手术局部治疗的患者(9/33, 27.3%,  $P = 0.015$ )。而且,根据RECIST评价标准,在小剂量化疗组患者中获得完

全缓解者(CR)66例,部分缓解者(PR)8例,疾病稳定者(SD)7例,疾病进展者(PD)5例,总有效率(CR+PR+SD)为94.2%(81/86),提示小剂量化疗也有理想的局部控制率。

以往文献报道EG的治疗中全身化疗多用于难以手术刮除或有邻近软组织肿块的中轴骨病灶以及存在中枢神经系统受累风险的颅面骨病灶<sup>[9]</sup>。本研究发现小剂量全身化疗不仅适用于颅面骨及中轴骨病灶,还适用于四肢骨病灶,本研究中95.35%(41/44)的四肢SBL-EG患者单纯行小剂量化疗治疗后获得了理想的临床预后。

得益于化疗药物剂量明显低于常规化疗剂量,小剂量化疗副作用程度轻,且为一过性,安全性明显提高,患者可在门诊静脉给药及自行口服给药,因此小剂量化疗组平均住院时间比手术组明显缩短。而且由于泼尼松龙、长春新碱、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤及化疗辅助用药价格低廉,医疗费用支出比手术组患者明显降低。患者耐受性好及治疗费用低廉有助于提高化疗患者的依从性,本研究中98.46%患儿顺利完成化疗疗程。本研究长期随访未发现化疗药物的远期副作用或者后遗症。最重要的是小剂量化疗组的平均症状缓解时间,恢复时间及RFS均优于手术组,显示小剂量化疗起效快、创伤小且治愈率高。小剂量化疗组与手术加化疗组的RFS差异无统计学意义( $P = 0.65$ ),提示大部分SBL-EG患者仅需接受小

剂量化疗就可以获得理想的临床预后,而往往不需要手术治疗。而且,手术对儿童的创伤远远大于小剂量化疗,尤其是颅骨、脊柱或者影响骺板的手术。

综上所述,通过对小剂量化疗、手术及手术加化疗三种方法的对比研究,我们认为在儿童SBL-EG的治疗中,全身小剂量化疗是一种相对创伤小、起效恢复快、安全有效、经济的根本性治疗方法。化疗的禁忌证为严重的肝肾功能损害、药物过敏或者合并严重基础疾病者。存在病理性骨折风险或已出现病理性骨折、脊柱不稳定、神经功能损伤或重要组织器官受压时,则需考虑手术治疗。

EG为罕见病,发病率低。本研究是迄今为止国内最大宗EG病例报道之一,有望能为儿童孤立性骨嗜酸性肉芽肿的治疗策略提供参考。然而本研究为单中心回顾性研究且缺乏观察对照组,需要通过进一步增加观察对照组、其他中心数据及前瞻性研究来支持本研究结论。

#### 参考文献

- [1] Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(1): 26-35.
- [2] Lampert F. Langerhans cell histiocytosis. Historical perspectives [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998, 12(2): 213-219.
- [3] 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.
- [4] Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2013, 121(25): 5006-5014.
- [5] Rivera JC, Wylie E, Dell'Orfano S, et al. Approaches to treatment of unifocal langerhans cell histiocytosis: Is biopsy alone enough? [J]. *J Pediatr Orthop*, 2014, 34(8): 820-824.
- [6] Simko SJ, Garmez B, Abhyankar H, et al. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. *J Pediatr*, 2014, 165(5): 990-996.
- [7] Delprat C, Aricò M. Blood spotlight on Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2014, 124(6): 867-872.
- [8] Garg S, Mehta S, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. Long-term follow-up [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86A(8): 1740-1750.
- [9] Peng X, Pan T, Chen L, et al. Langerhans' cell histiocytosis of the spine in children with soft tissue extension and chemotherapy [J]. *Int Orthopaedics*, 2009, 33(3): 731-736.
- [10] Minkov M, Grois N, McClain K, et al. Langerhans cell histiocytosis evaluation and treatment guideline [A/OL]. *Histiocyte Society*, 2009. [2016-12-10]. <https://histiocytesociety.org/document.doc?id=290>.
- [11] 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.
- [12] Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: A randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 1071-1078.
- [13] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique [J]. *J Bone Miner Res*, 1993, 9(9): 1137-1148.
- [14] Badalian VG, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2010, 116(11): 1919-1923.
- [15] 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, 2015(1): 559-564.
- [16] Angelini A, Mavrogenis AF, Rimondi E, et al. Current concepts for the diagnosis and management of eosinophilic granuloma of bone [J]. *J Orthop Traumatol*, 2017, 18(2): 83-90.
- [17] Collin M, Bigley V, McClain KL, et al. Cell(s) of origin of Langerhans cell histiocytosis [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(5): 825-838.

(编辑 刘清海)