

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.09.001

· 专家论坛 ·

头颈部骨肉瘤的诊断与治疗

季彤

上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面-头颈肿瘤科,上海市口腔医学重点实验室,上海市口腔医学研究所,国家口腔疾病临床研究中心,上海(200011)



【通信作者简介】 季彤,男,1969年出生于北京,1993年毕业于华西医科大学口腔医学院。现任上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面-头颈肿瘤科副主任,党支部书记,主任医师,教授,博士生导师,获得科学中国人2017年年度人物称号,2019年香港大学牙医学院授予名誉教授。现任中华口腔医学会口腔颌面-头颈肿瘤专业委员会常务委员,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会常务委员、青年委员会副主任委员,中国医师协会显微外科医师分会颌面头颈整形专业委员会委员,中国医疗保健国际交流促进会颅底外科专业委员会委员,上海口腔医学会口腔颌面-头颈肿瘤专业委员会副主任委员,上海市抗癌协会肉瘤专业委员会常务委员,上海市级医院肉瘤临床诊治中心专家委员会委员,国际口腔颌面外科医师协会(International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, IAOMS)肿瘤与修复重建培训中心、英国爱丁堡皇家外科学院头颈肿瘤培训中心主要成员,

国际口腔癌协会(International Academy of Oral Oncology, IAOO)会员,国际内固定协会(Association for Osteosynthesis/Association for the Study of Internal Fixation, AO/ASIF)颅颌面(Cranio-Maxillo-Facial, CMF)中国区主席,《口腔疾病防治》杂志编委。近年以第一作者或通讯作者发表论文34篇,其中SCI收录20篇。近年负责课题11项,其中国家自然科学基金项目3项、上海市科委课题2项、市卫健委课题2项。

【摘要】 骨肉瘤是头颈部最常见的骨源性恶性肿瘤,以上颌骨发病为主。头颈部骨肉瘤发病原因多样且病理学亚型丰富,其诊断需综合临床表现、影像学资料、病理学特征(包含细胞特点、免疫组化特点以及分子标记物等信息)后综合得出。手术是头颈部骨肉瘤的核心治疗措施,基于Enneking分期系统的肿瘤间室切除(compartment resection)在头颈部骨肉瘤手术中具有较高实用性:以头颈部原有解剖结构为屏障,将瘤体包绕于周围正常解剖结构内一并切除;对于颅底骨肉瘤,则可采取颅颌联合手术,力求肿瘤完整切除。辅助放疗、辅助化疗与手术的联合使用则可进一步降低肿瘤局部复发及远处转移风险;靶向治疗、免疫治疗等新兴治疗措施的出现为头颈部骨肉瘤的治疗提供了更多选择。本文就头颈部骨肉瘤的诊断与治疗作一述评。

【关键词】 头颈部骨肉瘤; 颌骨; 诊断; 间室切除; 辅助放疗; 辅助化疗; 靶向治疗; 预后

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)09-0545-06

【引用著录格式】 季彤. 头颈部骨肉瘤的诊断与治疗[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(9): 545-550.

Diagnosis and treatment of head and neck osteosarcoma Ji Tong. Department of Oral and Maxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai Research Institute of Stomatology, National Clinical Research Center of Stomatology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Ji Tong, Email: jitung70@hotmail.com, Tel: 86-13651658767

【Abstract】 Osteosarcoma is the most common osteogenic malignancy of the head and neck, and its incidence in the upper mandible is predominant. Osteosarcoma of the head and neck has various causes and rich pathological subtypes.



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【收稿日期】 2019-03-31; **【修回日期】** 2019-05-15

【基金项目】 上海申康医院发展中心市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC22017101);国家自然科学基金项目(81671009)

【通信作者】 季彤,主任医师,博士, Email: jitung70@hotmail.com, Tel: 86-13651658767

Diagnosis of osteosarcoma requires the synthesis of symptoms and imaging data and pathological characteristics (including cell characteristics, immunohistochemical characteristics and molecular markers). Surgery is the core treatment for osteosarcoma of the head and neck. Compartment resection based on the Enneking staging system has high practicability in the surgical treatment of osteosarcoma of the head and neck. Osteosarcoma can be treated by combined craniomandibular surgery to achieve complete resection of the tumor. The combination of adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy and surgery can further reduce the risk of local recurrence and distant tumor metastasis. The emergence of targeted therapy and immunotherapy provides more options for the treatment of head and neck osteosarcoma. This article reviews the diagnosis and treatment of osteosarcoma of the head and neck.

[Key words] head and neck osteosarcoma; jaws; diagnosis; compartment resection; adjuvant radiotherapy; adjuvant chemotherapy; targeted therapy; prognosis

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(9): 545-550.

骨肉瘤是最常见的骨源性恶性肿瘤,年发病率约为1/10万,好发于儿童及青少年,且于长骨多见^[1]。头颈部骨肉瘤约占全身骨肉瘤的6%~10%,好发年龄为30~40岁,以上颌骨发病为主^[2-3]。头颈部骨肉瘤的致病因素多样:基因突变、局部放射、既往骨相关疾病以及局部外伤均曾被视为潜在致病因素见诸于文献^[1-4]。头颈部骨肉瘤的病理学亚型丰富,普通型骨肉瘤(conventional osteosarcoma)、继发性骨肉瘤(secondary osteosarcoma)为最常见亚型,肿瘤性成骨、破骨是此类疾病镜下的主要病理学表现^[3-5]。手术是头颈部骨肉瘤的核心治疗措施;辅助放疗、辅助化疗与手术的联合使用,可进一步改善患者预后^[5-6]。靶向治疗、免疫治疗等新兴治疗措施的出现为头颈部骨肉瘤的治疗提供了更多选择^[7]。头颈部骨肉瘤的预后与肿瘤病理学亚型、发病部位以及治疗策略直接相关,术后5年总体生存率约为50.0%~87.5%^[1-8]。本文就头颈部骨肉瘤的诊断及治疗作一系统阐述。

1 头颈部骨肉瘤的病因与病理分型

头颈部骨肉瘤病因多样:视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)基因、p53基因等特定基因突变被认为与此类疾病发病关系密切^[9-10];骨软骨瘤、骨纤维结构不良、骨巨细胞瘤以及Paget病等骨相关性疾病基础上也可继发头颈部骨肉瘤^[9-12];既往高剂量放射治疗的区域相对于正常骨组织发生骨肉瘤几率更高,放疗结束后9~11年是疾病中位发生时间^[13]。也有少量文献提出:外伤后的区域相对于健康组织有更高的骨肉瘤患病几率^[14]。

头颈部骨肉瘤病理分型较多,参照WHO骨及软组织肿瘤分类标准(2013版)主要包括如下:低级别中心型骨肉瘤,普通型骨肉瘤,继发型骨肉

瘤,小细胞型骨肉瘤,毛细血管扩张型骨肉瘤,骨旁骨肉瘤,骨膜骨肉瘤,高级别表面型骨肉瘤。普通型骨肉瘤以及继发性骨肉瘤在头颈部骨肉瘤中所占比例最大;除低级别中心型骨肉瘤、骨旁骨肉瘤恶性程度相对较低,其余病理学亚型均为中、高度恶性^[15]。

2 头颈部骨肉瘤的诊断与临床分期

头颈部骨肉瘤的诊断需要综合考虑临床症状、影像学检查以及病理学信息:快速生长的疼痛性肿物是此类疾病最常见临床症状;CT以及MRI等影像学检查可观察到中心位于骨中央或者骨旁的瘤体组织以及广泛的骨破坏,肿物周围骨膜受刺激而出现洋葱皮状或者针刺状改变,病变区域累及牙齿呈现“悬浮状”并伴有牙根吸收;头颈部骨肉瘤淋巴结转移概率极低,血循环转移倾向较高(以肺转移、骨转移最为多见);头颈部骨肉瘤患者需接受同期胸部CT或全身PETCT以排查远肿瘤处转移情况^[16-17]。

部分低恶性头颈部骨肉瘤在影像学及临床表现上与其他原发性骨良性肿瘤存在相似性:临床症状可表现为骨膨隆,不伴有或轻度伴有感觉功能异常;影像学检查可能无法观察到典型的骨破坏以及骨膜改变。病理活检是区分上述情况的重要方法:常用的取标本采集方法为带芯穿刺活检(core needle biopsy)以及细针穿刺。上述方法标本取样量少,所得组织使用常规病理染色鉴别头颈部骨肉瘤存在一定误差几率。免疫组化的引入则可较好克服以上缺陷:头颈部骨肉瘤组织典型特征为Vimentin弥漫阳性、Ki-67高表达,这也是头颈部骨肉瘤与其他原发性骨肿瘤的重要区别^[16, 18-19]。此外,细胞粘附分子-1(cell adhesion

molecule-1, CADM-1)在骨肉瘤组织的骨膜区域存在密集表达^[20],人类凋亡蛋白抑制因子(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族成员 Livin 在骨肉瘤中的表达水平远高于正常组织^[21],低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)在骨肉瘤中也存在选择性高表达,上述指标均可用于头颈部骨肉瘤的病理学诊断^[22]。

美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2019版骨肿瘤指南(NCCN Guideline for Bone Cancer, 2019, V1)列出的TNM分期以及经典Enneking分期系统是骨肉瘤目前最常使用的临床分期系统。上述分期系统主要适用于肢体骨肉瘤,对于头颈部骨肉瘤的适用性有限:TNM分期中T1、T2期瘤体直径以8 cm为界限,头颈部有限的解剖空间并不适用此分期以及相应手术安全边缘^[23];Enneking分期系统综合了肿瘤恶性程度、局部及远处转移情况和瘤体对于周围解剖结构的侵袭程度,强调了解剖间室对于骨肿瘤分期以及切除的重要性,较适用于头颈部骨肉瘤的分期与治疗^[23-24]。

3 头颈部骨肉瘤的治疗

3.1 手术治疗

手术是头颈部骨肉瘤的核心治疗措施,与患者预后密切相关,瘤体的完整切除尤为重要:头颈部有限的解剖结构以及周围毗邻的重要解剖结构对安全切缘的设定与取得产生较大挑战。头颈部良性或交界性骨肿瘤使用刮治术或者区域性截骨便可取得较为充分的安全切缘,头颈部骨肉瘤的切除范围则远大于前者。

2019版NCCN骨肿瘤指南(NCCN Guideline for Bone Cancer, 2019, V1)强调:不同病理学分级的骨肉瘤都应力求肿瘤广泛完整切除,充足的安全切缘是骨肉瘤患者良好预后的重要保障^[23]。头颈部解剖空间有限且毗邻诸多重要解剖结构,使得肢体骨肉瘤的所参照的TNM分期以及切除方式在头颈部无法有效应用,NCCN指南亦未明确定义头颈部骨肉瘤手术切的安全切缘^[23]。2018版NCCN软组织肉瘤指南(NCCN guideline for soft tissue sarcoma, 2018, V2)提出了针对头颈部软组织肉瘤的TNM分期以及2 cm的安全切缘定义,但是上述标准是否适用于头颈部骨肉瘤则有待考证^[25]。

基于Enneking分期系统的肿瘤间室切除(compartment resection)在头颈部骨肉瘤手术治疗中具

有较高实用性:以头颈部原有解剖结构为屏障,将瘤体包饶于周围正常解剖结构内一并切除;对于颅底骨肉瘤,则可采取颅颌联合手术,力求肿瘤完整切除^[23-24]。美国国立癌症数据库(National Cancer Data Base, NCDB)在一项时间跨度11年针对头颈部骨肉瘤的回顾型研究指出:术区阴性切缘患者术后5年总体生存率为67%,阳性切缘患者为27%^[26]。上海九院分析160例头颈部骨肉瘤患者预后数据发现:术区阴性切缘患者术后5年总体生存率为:68.4%,阳性切缘患者为0%^[3]。头颈部骨肉瘤区域性淋巴结转移概率低,约为0.6%,同期颈部淋巴结清扫仅在术前明确肿瘤淋巴结转移的情况下方可实施^[3]。

3.2 放疗

头颈部有限的解剖空间、毗邻的众多重要解剖结构使得部分体积较大或侵犯颅底的骨肉瘤无法完整切除,需要进行术后放射治疗以降低肿瘤复发及远处转移风险。

放射治疗主要通过电离辐产生活性氧杀伤细胞内遗传物质从而破坏肿瘤:头颈部骨肉瘤对于放疗敏感度较低,低剂量普通放疗(conventional radiotherapy)对于术区阳性切缘的抑制作用有限;头颈部解剖局限性又较容易在手术过程中出现阳性切缘,使得上述矛盾加剧^[27]。调强放疗(modified radiotherapy, MRT)具备局部高剂量射线,对头颈部骨肉瘤术后复发具有较好的抑制作用,尤其是上颌骨及颅底的骨肉瘤术中切缘阳性者,国内外多项回顾性研究均证实了此观点^[4, 28-29]。对于无法予以手术的头颈部骨肉瘤患者,辅助放疗可减轻患者局部疼痛感^[30]。

质子重离子放疗(proton heavy ion radiotherapy)相比于常规光子放疗、粒子(质子和碳离子)放疗具有更好的物理剂量学优势;碳离子高传能线密度射线对常规光子放疗不敏感的肿瘤具有更高的生物学效应,更精确且足够的局部照射剂量,更少的健康组织损伤,这为头颈部骨肉瘤提供了更有效、更安全的放疗方式。我国已有多家医院引进了质子重离子放疗设备:上海市质子重离子医院联合美国Memorial Sloan Kettering Cancer Center开展了将此项技术用于治疗头颈部肉瘤治疗的前瞻性临床研究,所纳入患者治疗后1年半的总体生存率到达了83%,上述成果于2018年第60届美国放射肿瘤学会年会(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)上做了专题报道^[31-32]。

3.3 化疗

头颈部骨肉瘤具有较高的血液循环转移率,肿瘤远处转移是此类患者术后主要死亡原因。辅助化疗和新辅助化疗是应对头颈部骨肉瘤远处转移的最有效治疗措施之一,可在一定程度上做到肿瘤降期以及远处转移的预防与治疗^[33]。

20世纪70年代:阿霉素(adriamycin)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)配合大剂量甲氨蝶呤(methotrexate)首次被用于肿瘤的化学治疗;顺铂(cisplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)以及异环磷酰胺(ifosfamide)等多种化疗药物在此后相继问世^[6]。基于上述药物的MAP(甲氨蝶呤+阿霉素+顺铂)方案是目前骨肉瘤化疗最常用一线化疗方案^[34-35]。Meyers等^[36]在研究中发现:MAP方案治疗局限性骨肉瘤可取得较好效果,后续曾有研究者试图在此基础上增加化疗辅助药物进一步改善患者预后,目前尚无明确结论^[37]。高剂量异环磷酰胺(ifosfamide)联合卡铂(carboplatin)和依托泊苷(etoposide),高剂量甲氨蝶呤联合依托泊苷以及异环磷酰胺等方案则是目前较为常用的骨肉瘤二线化疗方案^[38]。

2019版NCCN骨肿瘤指南(NCCN Guideline for Bone Cancer, 2019, V1)将新辅助化疗列为骨肉瘤尤其是高级别骨肉瘤的术前辅助治疗措施^[23]。Daw等^[39]在一项包含66例接受术前辅助化疗的全身骨肉瘤患者的研究中指出:接近60.6%患者的对新辅助化疗产生良好应答,其中超过90%的患者出现肿瘤坏死。

新辅助化疗在头颈部骨肉瘤治疗中具体应用存在一定争议:Granowski-Lecornu等^[40]在研究中指出新辅助化疗对于头颈部骨肉瘤的生存效果并不产生影响;Thariat等^[41]则认为:新辅助化疗的效果会随着病理学亚型的改变而产生变化;Thariat等^[42]通过对111例颌骨骨肉瘤病例进行随访分析后发现:新辅助化学治疗可在一定程度上提升颌骨骨肉瘤无瘤生存率、降低手术阳性切缘率。Chen等^[3-4]针对180例头颈部骨肉瘤的大样本回顾型研究中发现:新辅助化疗对于头颈部骨肉瘤的总体生存以及无瘤生存状况均产生积极影响。笔者所在医院针对新辅助化疗联合手术治疗头颈部骨肉瘤前瞻性临床研究已经开展,其治疗效果将在未来得到更为全面的验证。

3.4 靶向治疗及免疫治疗

随着针对肿瘤生物学行为研究的不断深入,

越来越多的靶向药物被开发并运用于骨肉瘤临床治疗。索拉菲尼(sorafenib)作为一种多靶点络氨酸激酶抑制剂是其中的典型代表:其通过与纤维肉瘤Raf激酶抑制蛋白(Raf kinase inhibitor protein, RKIP)、干细胞生长因子受体(stem cell factor-kit)、成纤维细胞样生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和血小板来源生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)结合来抑制细胞MAPK/ERK通路,从而抑多种骨肉瘤相关蛋白的合成以及肿瘤细胞增殖^[43-44]。意大利肉瘤研究小组在2012的一项II期临床试验纳入了35例14岁以上无法通过手术有效切除瘤体且对顺铂、阿霉素、异环磷酰胺和大剂量甲氨蝶呤无法耐受的骨肉瘤患者:46%的患者在使用索拉菲尼后获得了4个月肿瘤无进展生存期;29%的患者在用药后6个月内保持了病情稳定^[45],索拉菲尼被证实骨肉瘤尤其是化疗无应答的骨肉瘤患者中具有较好的治疗效果^[46],该药已经通过美国食品与药品管理局批准,被最新版NCCN骨肿瘤指南列为骨肉瘤二线治疗药物^[23]。索拉菲尼对于全身骨肉瘤的治疗已取得较好效果,其对于头颈部骨肉瘤的治疗效果将会在后续大规模临床试验得到证实。除索拉菲尼之外,帕唑帕尼(pazopanib)、伊马替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)等多靶点络氨酸激酶抑制剂均在临床实验中被证实可以抑制转移性软组织肉瘤病情进展并作为软组织肉瘤治疗药物列入指南^[47-49],上述药物对于出现肿瘤远处转移的骨肉瘤患者产生疗效的个案报道亦见于文献^[48]。

免疫治疗通过激发并调控自身免疫功能从而杀伤肿瘤细胞,可分为主动免疫治疗与被动免疫治疗:主动免疫治疗主要包括治疗性肿瘤疫苗,被动免疫治疗则包括抗体药物治疗、细胞因子治疗、过继性免疫细胞治疗等^[50]。

目前国际上研究较多的是抗体药物治疗,其中又以免疫检查点抑制剂治疗受关注度最高。程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)以及程序性死亡受体配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂是目前研究和应用最为广泛的免疫检查点抑制剂。PD-1通过与PD-L1结合,经由mTOR以及PI3K/AKT通路对T细胞产生抑制效应^[51];PD-1单抗对于骨肉瘤远处转移灶的抑制作用已经在人缘性骨肉瘤小鼠模型上得到了验证^[52]。

PD-L1通过活化T细胞表面的受体PD-1、传递

抑制信号,导致T细胞进入失活状态或者无功能状态^[52]。PD-L1单抗的典型代表MPDL3280A对于恶性黑色素瘤的缓解率达到了24%^[53],但是此类药物对于骨肉瘤尤其是头颈部骨肉瘤治疗的前瞻性临床研究有待开展。骨肉瘤细胞的PD-L1高表达已得到证实,PD-L1抑制剂对于骨肉瘤潜在治疗价值已经初露端倪^[54]。

儿童肿瘤学小组(Children's Oncology Group, COG)近期启动了一项旨在治疗儿童复发/难治性实体瘤患者的I/II期临床试验(NCT02304458),试验对象单纯使用PD-1单抗—尼伏鲁单抗(nivolumab)或同时使用易普利姆玛单抗(ipilimumab)以及尼伏鲁单抗进行治疗,骨肉瘤将会作为该项目的延伸部分于中后期纳入。

4 结 论

头颈部骨肉瘤发病率低,上下颌骨发病多见,高发年龄为30~40岁。手术是头颈部骨肉瘤的核心治疗方式。既往回顾性研究证实:辅助放疗、辅助化疗对于头颈部骨肉瘤的远处转移有着较好的预防与治疗效果;包含调强放疗、质子重离子放疗在内的辅助放疗对于头颈部骨肉瘤术后复发有较好的抑制作用;新辅助化疗、辅助放疗对于头颈部骨肉瘤的治疗效果仍有待大样本前瞻性临床试验的证实。

随着人们对于头颈部骨肉瘤发病机制、生物学行为、分子遗传学特点研究的不断加深,靶向治疗以及免疫治疗的作用逐渐凸显。索拉菲尼作为NCCN指南明确列出的全身骨肉瘤二线治疗药物,在头颈部骨肉瘤治疗中存在极大的使用空间。帕唑帕尼、伊马替尼、舒尼替尼等药物,在软组织肉瘤的治疗中已经被证实有效并列入临床指南,后期的前瞻性临床研究有望将其进一步引入骨肉瘤尤其是头颈部骨肉瘤的治疗。以PD-1及其配体PD-L1抑制剂为代表的免疫治疗药物在实体瘤治疗中的价值已经逐步凸显,配合后续前瞻性临床试验必会将其对于头颈部骨肉瘤的治疗作用得以显现。

参考文献

- Mirabello L, Scd R, Sharon A, et al. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004[J]. *Cancer*, 2009, 115(7): 1531-1543.
- Caron AS, Hajdu S, Strong EW. Osteogenic sarcoma of the facial and cranial bones: a review of forty - three cases[J]. *Am J Surg*, 1971, 122(6): 719-725.
- Chen YM, Gokavarapu S, Shen QC, et al. Chemotherapy in head and neck osteosarcoma: adjuvant chemotherapy improves overall survival[J]. *Oral Oncol*, 2017, 73: 124-131.
- Chen YM, Shen QC, Gokavarapu S, et al. Osteosarcoma of head and neck: a retrospective study on prognostic factors from a single institute database[J]. *Oral Oncol*, 2016, 58: 1-7.
- 李江, 何荣根. 颌面部骨肉瘤61例临床病理研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2003, 38(6): 444-446.
- 李晓, 季彤. 颌面头颈部骨肉瘤化学治疗的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2017, 44(1): 83-86.
- Gazitt Y, Kolaparthi V, Moncada K, et al. Targeted therapy of human osteosarcoma with 17AAG or rapamycin: characterization of induced apoptosis and inhibition of mTOR and Akt/MAPK/Wnt pathways[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(2): 551-561.
- Smith RB, Apostolakis LW, Karnell LH, et al. National cancer data base report on osteosarcoma of the head and neck[J]. *Cancer*, 2003, 98(8): 1670-1680.
- Lau CC. Molecular classification of osteosarcoma[J]. *Cancer Treat Res*, 2009, 152: 459-465.
- Gorlick R. Current concepts on the molecular biology of osteosarcoma[J]. *Cancer Treat Res*, 2009, 152: 467-478.
- 丘钜世, 朱全胜, 王连唐. 骨肉瘤的病理类型及其病理特点[J]. *中华病理学杂志*, 1997, 26(5): 259-261.
- Green D, Mohorianu I, Mcnamara I, et al. miR-16 is highly expressed in paget's associated osteosarcoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(5): 27-31.
- Lie LQ, Liao, Hong HH, et al. Radiation-induced osteosarcoma of the maxilla and mandible after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(11): 625-631.
- 王春彦, 杨晨, 李叔强, 等. 外伤性骨肉瘤病例报道1例及相关文献回顾[J]. *中国骨伤*, 2014, 27(1): 69-70.
- 张景峰, 王跃. WHO骨肿瘤分类第四版解读与比较[J]. *中华骨科杂志*, 2015, 35(9): 975-979.
- Hasrayati A, Ita A, Afiati A, et al. The role of osteocalcin and alkaline phosphatase immunohistochemistry in osteosarcoma diagnosis [J]. *Patholog Res Int*, 2018, Doi: 10.1155/2018/6346409.
- Koehne AL, Sayles LC, Breese MR, et al. Abstract a35: characterization of the genomic landscape of osteosarcoma metastasis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(5): 35.
- 方三高, 马强, 杜娟, 等. 高级别表面骨肉瘤临床病理分析并文献复习[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(9): 1431-1436.
- 袁俊清, 张惠箴, 黄文涛, 等. 骨肉瘤诊断及预后相关分子标志物的研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(6): 422-424.
- Inoue T, Hagiyaama M, Enoki E, et al. Cell adhesion molecule 1 is a new osteoblastic cell adhesion molecule and a diagnostic marker for osteosarcoma[J]. *Life Sci*, 2013, 92(1): 91-99.
- Nedelcu T, Kubista B, Koller A, et al. Livin and Bcl-2 expression in high-grade osteosarcoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(2): 237-244.
- Yang QC, Zeng BF, Shi ZM, et al. Inhibition of hypoxia-induced angiogenesis by trichostatin A via suppression of HIF-1a activity in human osteosarcoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2006, 25(4):

- 593-599.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline for bone cancer. Version 1[Z]. 2019: 20-25.
- [24] 张陈平. 口腔癌的间室外科[C]//国际暨全国头颈肿瘤学术大会会议论文集, 2011.
- [25] National Comprehensive Cancer Network. NCCN soft tissue sarcoma, Version 2[Z]. 2018: 51.
- [26] Smith RB, Apostolakis LW, Karnell LH, et al. National cancer data base report on osteosarcoma of the head and neck[J]. *Cancer*, 2003, 98(8): 1670-1680.
- [27] Oertel S, Blattmann C, Rieken S, et al. Radiotherapy in the treatment of primary osteosarcoma -- a single center experience[J]. *Tumori*, 2010, 96(4): 582-588.
- [28] Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond KA, et al. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region outcomes after multimodality treatment [J]. *Cancer*, 2009, 115(14): 3262-3270.
- [29] Zhang W, Tanaka M, Sugimoto Y, et al. Carbon-ion radiotherapy of spinal osteosarcoma with long-term follow[J]. 2016, 25(1): 113-117.
- [30] Deutsch M, Tersak JM. Radiotherapy for symptomatic metastases to bone in children[J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(2): 128-131.
- [31] 陆嘉德, 孔琳, 高晶, 等. 质子重离子放射治疗的临床研究概况 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2016, 36(8): 611-615.
- [32] Kong L, Hu J, Gao J, et al. Particle radiation therapy of head and neck malignancies at the Shanghai Proton and Heavy Ion Center [J]. *IJROBP*, 2018, 100(5): 1403.
- [33] Mücke T, Mitchell DA, Tannapfel A, et al. Effect of neoadjuvant treatment in the management of osteosarcomas of the head and neck[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(1): 127-131.
- [34] Sakamoto A, Iwamoto Y. Current status and perspectives regarding the treatment of osteo-sarcoma: chemotherapy[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2008, 3(3): 228-231.
- [35] Gill J, Ahluwalia MK, Geller D, et al. New targets and approaches in osteosarcoma[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 137(1): 89-99.
- [36] Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4): 633-638.
- [37] Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand?[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(16): 2431-2445.
- [38] Patel S, Delaney TF. Advanced-technology radiation therapy for bone sarcomas[J]. *Cancer Control*, 2008, 15(1): 21-37.
- [39] Daw NC, Neel MD, Rao BN, et al. Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate[J]. *Cancer*, 2011, 117(12): 2770-2778.
- [40] Granowski-Lecornu M, Chuang SK, Kaban LB, et al. Osteosarcoma of the jaws: factors influencing prognosis[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 69(9): 2368-2375.
- [41] Thariat J, Julieron M, Bouchet A, et al. Osteosarcomas of the mandible: are they different from other tumor sites?[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 82(3): 280-295.
- [42] Thariat J, Schouman T, Bouchet A, et al. Osteosarcomas of the mandible: multidisciplinary management of a rare tumor of the young adult--a cooperative study of the GSF-GETO, Rare Cancer Network, GETTEC/REFCOR and SFCE[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3): 824-831.
- [43] Smithey BE, Pappo AS, Hill DA. C-kit expression in pediatric solid tumors -- a comparative immunohistochemical study[J]. 2002, 26(4): 486-492.
- [44] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099-7109.
- [45] Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(2): 508-516.
- [46] Coventon J. A review of the mechanism of action and clinical applications of sorafenib in advanced osteosarcoma[J]. *Bone Oncol*, 2017, 8(8): 4-7.
- [47] Graaf WD, Jean-Yves B, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma(PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1879-1886.
- [48] Safwat A, Boysen A, Lucke A, et al. Pazopanib in metastatic osteosarcoma: significant clinical response in three consecutive patients [J]. *Acta Oncol (Madr)*, 2014, 53(10): 1451-1454.
- [49] Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, et al. Chordoma: current concepts, management, and future directions[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e69-e76.
- [50] Topalian SL, Brahmer JR, Hodi F, et al. Anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with advanced solid tumors: clinical activity, safety, and a potential biomarker for response[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 2509.
- [51] Riley JL. PD-1 signaling in primary T cells[J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1): 114-125.
- [52] Lussier DM, Johnson JL, Hingorani P, et al. Combination immunotherapy with α -CTLA-4 and α -PD-L1 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(3): 21.
- [53] Shih K, Arkenau HT, Infante JR. Clinical impact of checkpoint inhibitors as novel cancer therapies[J]. *Drugs*, 2014, 74(17): 1993-2013.
- [54] Koirala P, Roth M, Gill J, et al. Immune infiltration and PD-L1 expression in the tumor microenvironment are prognostic in osteosarcoma[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 30093.

(编辑 张琳, 曾曙光)



官网



公众号