

• 指南与共识 •

2021 版美国国家综合癌症网络 (NCCN) 《骨肿瘤临床实践指南》更新与解读



倪明

上海健康医学院附属浦东新区人民医院骨科 (上海 201299)

【摘要】 原发性恶性骨肿瘤发病率较低, 临床认知存在不足, 形成诊疗规范对促进疾病预后意义重大。美国国家综合癌症网络 (NCCN) 会定期发布《骨肿瘤临床实践指南》, 总结骨肿瘤的最新治疗进展。在 2020 年 11 月最新发布的指南中描述, 软骨肉瘤、脊索瘤和骨巨细胞瘤治疗以手术为主, 可联合放疗或靶向治疗; Ewing 肉瘤和骨肉瘤采用手术联合化疗的综合治疗; 免疫治疗可用于治疗骨高级别未分化多形性肉瘤。对于复发性肿瘤, 可以采用手术联合放疗、化疗或靶向治疗进行控制。新版指南为骨肿瘤的规范治疗提供了参考依据。

【关键词】 骨肿瘤; 临床实践; 指南; 解读

Update and interpretation of 2021 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) “Clinical Practice Guidelines for Bone Tumors”

NI Ming

Department of Orthopaedics, Pudong New Area People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai, 201299, P.R.China

Corresponding author: NI Ming, Email: gendianqing@163.com

【Abstract】 The incidence of primary malignant bone tumors is low, and clinical cognition is insufficient. The establishment of diagnostic criteria is of great significance for prognosis of tumors. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) regularly publishes “Clinical Practice Guidelines for Bone Tumors” to summarize the latest treatment progress of bone tumors. In the latest version of the guidelines released in November 2020, surgery is the main treatment for chondrosarcoma, chordoma, and giant cell tumor of bone, which can be combined with radiotherapy or targeted therapy. Ewing's sarcoma and osteosarcoma are treated by surgery combined with chemotherapy. Immunotherapy can be used to treat high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma. For recurrent tumors, surgery combined with radiotherapy, chemotherapy, and/or targeted therapy can be used for control. The guidelines provide a reference for the standard treatment of bone tumors.

【Key words】 Bone tumor; clinical practice; guidelines; interpretation

Foundation item: New interdisciplinary Project of Shanghai Pudong New Area Health System (PWXx2020-08)

原发性恶性骨肿瘤发病率不足全肿瘤的 0.2%^[1]。据 2020 年最新统计数据, 美国该年度原发性恶性骨肿瘤确诊病例 3 600 例, 其中死亡 1 720 例^[2]。成人患者中软骨肉瘤最常见, 约占 40%; 其后依次是骨肉瘤 (28%)、脊索瘤 (10%)、Ewing 肉瘤 (8%) 和未分化多形性肉瘤 (4%)。儿童和青少年则以骨肉瘤和 Ewing 肉瘤为主^[3]。高度恶性的骨多形性肉

瘤、纤维肉瘤、脊索瘤和骨巨细胞瘤相对罕见, 约占原发性恶性骨肿瘤的 1% ~ 5%^[4]。美国国家综合癌症网络 (NCCN) 每年会发布《骨肿瘤临床实践指南》, 总结骨肿瘤的治疗进展。该指南最新版于 2020 年 11 月发布, 本文对该新版指南进行解读。

1 软骨肉瘤

软骨肉瘤多见于老年人群, 根据病灶部位分为: ① 原发性或中心性病变 (起源于髓腔), 通常由具有正常软骨外观的骨组织转化而来; ② 继发

DOI: 10.7507/1002-1892.202103073

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统新兴交叉学科项目 (PWXx2020-08)

通信作者: 倪明, Email: gendianqing@163.com

性或周围性肿瘤(起源于骨膜),由先前存在的良性软骨病变发展而来,如内生软骨瘤,或者骨软骨瘤的软骨部分^[5]。在新版指南中,软骨肉瘤被分为传统型和特殊亚型,传统型占软骨肉瘤的 85%~90%,其中 90% 为中低度恶性^[6];特殊亚型占 10%~15%,包括透明细胞型、皮质旁型、去分化型、黏液样型和间充质型等^[7]。

软骨肉瘤的发病可能与基因突变有关,如异柠檬酸脱氢酶(IDH1 或 IDH2)突变与 Ollier 病(内生软骨瘤病)和 Maffucci 综合征(内生软骨瘤病伴软组织血管瘤)转化为软骨肉瘤相关^[8];其他相关的遗传异常还包括多重肿瘤抑制基因(CDKN2A)和 II 型胶原纤维 α1 基因(COL2A1)失活突变等^[5]。

影响软骨肉瘤预后的因素包括病灶部位、组织学分级和肿瘤体积等^[9]。相对于颅骨或四肢,肿瘤位于中轴骨的患者生存率较低。根据美国国立癌症研究所“监测、流行病学和结果数据库”(SEER)最新资料,不同亚型软骨肉瘤的预后存在差异^[7],去分化型软骨肉瘤最容易出现转移(19.8%),其次是间充质型软骨肉瘤(10.6%),皮质旁型软骨肉瘤较少转移(2.1%)。中位生存期方面,去分化型软骨肉瘤最短(11 个月),皮质旁型软骨肉瘤最长(97 个月)。

软骨肉瘤的治疗方案取决于组织学分级和病灶部位。低度恶性和间室内软骨肉瘤可采取广泛切除或病灶内切除。对不能手术切除或者肿瘤复发的患者,可以进行放疗,但其治疗意义尚缺乏充分的数据支持。化疗对软骨肉瘤通常无效,特别是对传统型和去分化型。

靶向药物可用于软骨肉瘤的治疗。帕唑帕尼是一种口服多激酶抑制剂,靶向作用于 VEGF 受体,具有抗血管生成活性,可用于晚期肾细胞癌、卵巢癌等的治疗。在新版指南中,Chow 等^[6]通过多中心研究评估了帕唑帕尼治疗 42 例不能切除或转移的传统型软骨肉瘤的安全性和有效性,结果发现帕唑帕尼治疗 16 周时控制率为 43%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 7.9 个月,平均总体生存期(overall survival, OS)为 17.6 个月,充分证明了帕唑帕尼对软骨肉瘤具有较好抗肿瘤活性。

Tap 等^[10]通过多中心、开放标记和剂量递增的 I 期临床试验,评估了 IDH1 突变晚期实体瘤患者(包括 21 例晚期软骨肉瘤)对 IDH1 选择性抑制剂艾伏尼布的治疗反应。中位 PFS 为 5.6 个月, PFS 为 6 个月以上的患者占患者总数的 39.5%, 52% 患

者肿瘤体积及数量变化相对稳定(位于部分缓解与进展之间)。所有患者治疗后血浆 2-羟基戊二酸水平下降。目前,艾伏尼布已被列入 IDH1 突变的传统型或去分化型软骨肉瘤患者的治疗方案。

对于转移或术后复发患者,在条件允许情况下,应手术切除所有病灶。如果不能手术切除,可考虑放疗或消融治疗。对于广泛转移的患者,新版指南建议考虑放疗、外科手术、病灶消融治疗,系统化疗或参加肿瘤治疗临床试验。

2 脊索瘤

脊索瘤起源于脊索的胚胎残余,在老年人群中高发。脊索瘤最常见的原发部位是中轴骨,如骶骨(50%~60%)、颅底(25%~35%)和脊柱(15%)。脊索瘤通常分为 3 种组织学亚型:传统型、软骨型和去分化型^[11]。传统型脊索瘤最常见,典型特征是软骨或间叶组织缺失;软骨型具有脊索瘤组织特征和软骨成分,占有脊索瘤的 5%~15%;去分化型占有脊索瘤的 2%~8%,具有高度恶性的多形性梭形细胞。近来,一种新的亚型(低度去分化型脊索瘤)被发现,该亚型多见于儿童,比传统型或软骨型脊索瘤更具侵袭性,通常位于颅底和颈椎,预后更差^[12]。

广泛切除伴或不伴放疗是骶骨和脊柱传统型或软骨型脊索瘤的主要治疗方案。病灶内切除伴或不伴放疗(用 MRI 评估切除程度)是治疗颅底传统型或软骨型脊索瘤的首选治疗方案。放疗可以改善脊索瘤患者的局部控制率和无病存活率,化疗通常不敏感。一些特殊放疗技术,如增强模式放疗(IMRT)、质子、碳离子或其他重离子的粒子束放疗、立体定向放射外科(SRS)/立体定向放射治疗(SRT)等,可以提高辐射剂量,同时最大限度保留正常组织功能^[13]。Baumann 等^[14]对 20 例非转移性脊索瘤或软骨肉瘤患者采用质子放射治疗,术后 3 年局部控制率为 86%, PFS 为 81%。一项包括 33 项非比较性研究的脊索瘤 meta 分析发现,与单纯手术切除(28%)或单纯放疗(43%)相比,手术联合辅助放疗的总死亡率(16%)最低。此外,术后 60 个月随访时,手术联合辅助放疗的 PFS(74%)高于单纯手术切除(55%)或单纯放疗(36%)^[15]。

脊索瘤的局部复发率很高,复发患者中超过 40% 的肿瘤会发生远处转移,至肺、骨、软组织、淋巴结、肝脏和皮肤等。手术和/或放疗和/或化疗依然是治疗复发性脊索瘤的主要手段^[16]。在 NCCN 新版指南中,伊马替尼伴或不伴顺铂或西罗莫司、

厄洛替尼、舒尼替、拉帕替尼(适用于 EGF 受体阳性患者)、索拉非尼和达沙替尼均被列为复发性脊索瘤的化疗选择。

3 Ewing 肉瘤

Ewing 肉瘤多见于儿童和青年,其发生与染色体易位和融合相关。Ewing 肉瘤好发于盆腔、股骨和胸壁,其他骨组织也可能发生,当起源于长骨时,骨干是最常受影响的部位。类 Ewing 肉瘤是一组具有相似形态但分子标志物不同的异质性肿瘤,由 Machado 于 2016 年首次描述,主要发生于儿童和青少年人群^[17]。在新版指南中,Sbaraglia 等^[18]将类 Ewing 肿瘤依据细胞遗传学特征分为 3 类: CIC 重排肉瘤(例如 CIC-DUX4)、BCOR 重排肉瘤以及 EWSR1 和非 ETS 基因融合的圆形细胞肉瘤。

Ewing 肉瘤的预后与多种因素相关,肿瘤位于肢体远端/外周部位、肿瘤体积<100 mL、发病时乳酸脱氢酶水平正常、无转移病灶时预后良好^[19]。Bosma 等^[20]通过系统性文献分析发现,肿瘤体积(直径>8 cm)和组织学反应(90%或更多坏死)是重要的预后因素。

NCCN 新版指南建议 Ewing 肉瘤患者应遵循以下治疗方案:先初级治疗,然后局部治疗并进行辅助化疗。初级治疗包括多药化疗和适当的生长因子支持,至少持续 9 周(第 1 类);如果肿瘤为转移性,化疗时间可适当延长。VDC/IE(长春新碱、阿霉素、环磷酰胺与异环磷酰胺和依托泊苷交替使用)是局灶性 Ewing 肉瘤的首选化疗方案。

初级治疗前需要重新进行影像学检查,如病情稳定或好转,可以采用局部控制治疗。局部控制包括广泛切除、定向放疗配合化疗,部分患者需要截肢。局部控制治疗方式的选择主要取决于肿瘤的位置、大小,对化疗的反应,患者年龄、预期发病率和患者意愿等。

患者在广泛切除或截肢后都应进行辅助化疗。选择 NCCN 最优推荐化疗药物和给药方案进行化疗,持续 28~49 周。对于手术切缘呈阳性或仅进行边缘性切除的患者,化疗时应联合放疗^[21]。

Ewing 肉瘤的复发率(局部和/或远处)为 30%~40%。晚期复发(自确诊之日起 2 年或以上)、单纯肺转移、病灶可根治性切除和强化化疗是预后良好的标志;而早期复发(自确诊之日起<2 年)、肺部和/或其他部位转移、局部和远处复发、首诊时乳酸脱氢酶升高和初次复发标志着预后较

差。如果肿瘤已发生广泛性转移,可以考虑姑息治疗。对于肺转移瘤,根据对治疗的反应,可考虑切除或全肺照射。但全肺照射对 Ewing 肉瘤的治疗意义仍存在争议^[22]。

大剂量化疗后行造血干细胞移植有助于提高非转移性骨肿瘤患者的潜在生存率,但对于转移性肿瘤是否具有治疗意义存在争议。Whelan 等^[23]对大剂量化疗是否能改善局限性 Ewing 肉瘤患者的生存率进行了调查,将 240 例高危患者随机给予 7 个疗程 VAI(长春新碱、达克霉素、异环磷酰胺)($n=118$),或 6 个疗程 VIDE(长春新碱、异环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷)诱导和 1 个 VAI 巩固,随后 1 个疗程白消安和美法仑(BuMeI)大剂量化疗+自体造血干细胞移植($n=122$)。与 VAI 治疗患者相比,接受 BuMeI 治疗患者的 3 年无事件生存率(event-free survival, EFS)(69.0% vs. 56.7%)和 8 年 EFS(60.7% vs. 47.1%)有更明显提高。与 VAI 疗程相比,更多患者经历了与 BuMeI 相关的严重急性毒性反应。

卡博替尼是一种 VEGF 受体 2 酪氨酸激酶抑制剂,具有抑制间质表皮转化因子(MET)受体的活性,已被用于肾癌、肝细胞癌和甲状腺髓样癌的治疗。Italiano 等^[24]评估了卡博替尼对晚期 Ewing 肉瘤和骨肉瘤的治疗意义,39 例 Ewing 肉瘤患者中,6 个月的客观有效率为 25.6%。此外,中位 OS 为 10.2 个月,中位 PFS 为 4.4 个月;6 个月时 OS 为 84%,12 个月时为 48%,24 个月时为 14%。该研究同时发现,患者对于卡博替尼具有良好的耐受性,最常见的 3 级或 4 级不良反应是低磷血症、天冬氨酸转氨酶升高和中性粒细胞减少。

4 骨巨细胞瘤

骨巨细胞瘤通常发生于 20~40 岁人群,股骨远端和胫骨近端是最常见的原发部位^[25]。骨巨细胞瘤占有原发性骨肿瘤的 3%~5%,有很强的局部复发倾向,并可能发生肺转移。

切除肿瘤可选择广泛切除或病灶内刮除两种方式。广泛切除的局部复发风险比病灶内刮除低,前者复发率为 0~12%,后者为 12%~65%。连续动脉栓塞适用于治疗四肢骨巨细胞瘤,特别是皮质缺损较大或关节受累的肿瘤,以及骶骨大型骨巨细胞瘤^[26]。

对于不能手术切除的中轴骨巨细胞瘤,新版指南将地诺单抗(一种针对 RANK 配体的完全人源单克隆抗体)和/或系列栓塞作为首选方案,干扰素- α -

2b 是另一种选择方案。放疗可能增加恶性转化的风险,可用于不适合栓塞、地诺单抗或干扰素治疗的肿瘤患者。新版指南指出,在手术前使用地诺单抗有助于界定肿瘤范围,但增加了局部复发风险,且不利于保存关节^[27]。Errani 等^[28]对 408 例骨巨细胞瘤采用病灶内刮除或广泛切除治疗,刮除联合地诺单抗治疗的局部复发率为 60%、关节保存率为 80%,而单独刮除的复发率为 16%、关节保存率为 94%。虽然地诺单抗是目前唯一被报道的与肿瘤复发相关的因素,但这种关联也可能是选择偏倚造成。

5 骨肉瘤

骨肉瘤是儿童和青壮年最常见的原发性恶性骨肿瘤,患者平均年龄 20 岁。65 岁以上的老年性骨肉瘤通常继发于 Paget 病。骨肉瘤大致分为 3 种组织学亚型(髓内、骨表面和骨外)^[29]。高度恶性髓内骨肉瘤是骨肉瘤的典型类型,约占骨肉瘤的 80%,是一种梭形细胞瘤,可产生骨样或未成熟骨;最常见部位是股骨远端或胫骨近端。骨旁骨肉瘤和骨膜骨肉瘤是骨表面骨肉瘤的变异型。骨旁骨肉瘤是一种低度病变,占有骨肉瘤的 5%。最常见部位是股骨远端;骨膜骨肉瘤是一种中度病变,最常累及股骨,其次是胫骨。高度恶性的骨表面骨肉瘤非常罕见,占有骨肉瘤的 10%。

骨肉瘤的预后与肿瘤部位和大小、患者年龄、有无转移灶、化疗反应、手术类型和手术切口等因素有关^[30]。与男性相比,女性患者化疗治疗后肿瘤坏死率更高、OS 更长;儿童预后优于青少年和成人^[31]。血清 ALP 和乳酸脱氢酶水平升高也被认为是骨肉瘤患者的预后指标,但多因素分析发现,与肿瘤体积、年龄和组织化疗反应相比,标记物的预后意义相对较小^[32]。

骨肉瘤的致病机制目前尚不明确,可能与基因畸变有关。最新研究发现,近 70% 的骨肉瘤患者可能出现肿瘤抑制因子视网膜母细胞瘤基因 Rb 的突变^[33]。易患骨肉瘤的遗传性综合征还包括 Li-Fraumeni 综合征、遗传性视网膜母细胞瘤、Rothmund-Thomson 综合征 2 型、Bloom 综合征、Werner 综合征、RAPADILINO 综合征和先天性纯红细胞再生障碍性贫血等。因此,NCCN 专家小组建议对有骨肉瘤家族或个人病史的软骨肉瘤或骨肉瘤患者进行基因咨询和检测^[34]。

外科手术(保肢或截肢)是骨肉瘤治疗的重要组成部分,保肢手术的前提是肿瘤可以完整切除并

重建。对高度恶性非转移性骨肉瘤的保肢和截肢结果比较,两种手术的生存率和局部复发率无显著差异^[35]。手术联合化疗和新辅助化疗方案可以改善局部骨肉瘤患者的预后。顺铂/多柔比星和大剂量甲氨蝶呤、顺铂和阿霉素被列为 1 类推荐的化疗方案。化疗同时可以包括适当的生长因子支持,具体参见 NCCN 新版指南中的生长因子支持章节。

化疗可以提高非转移性、高度恶性、局限性骨肉瘤患者的预后,但对于已有转移灶的骨肉瘤患者,效果明显较差^[36]。对于可切除转移灶(肺、内脏或骨骼)的患者,新版指南建议术前化疗,然后广泛切除原发肿瘤。化疗和转移瘤切除术是转移瘤的首要治疗选择,在肺转移病灶无法切除情况下,可以考虑立体定向放射治疗或消融术。

约 30% 的局限性骨肉瘤和 80% 的转移性骨肉瘤会复发,手术和化疗对复发性骨肉瘤的治疗意义有限。多种信号通路的靶向抑制剂,包括 mTOR、SRC 激酶家族和 VEGF 受体的抑制剂,正在进行临床评估,有望改善复发或难治性骨肉瘤患者的预后。Duffaud 等^[37]对多激酶抑制剂雷科拉非尼治疗转移性骨肉瘤的疗效和安全性进行评估,患者接受了 1~2 个既往化疗方案且体力状况美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分仅为 0~1 分。研究发现,雷科拉非尼对于进行性转移性骨肉瘤具有抗肿瘤活性,可以延缓疾病进展。在另一项双盲临床试验中,雷科拉非尼治疗组的中位 PFS 为 3.6 个月,安慰剂组为 1.7 个月。NCCN 新版指南已将雷科拉非尼纳入骨肉瘤(复发、难治或转移性疾病)二线治疗药物,并作为 1 类推荐^[38]。

卡博替尼对晚期骨肉瘤的疗效与 Ewing 肉瘤类似。Italiano 等^[24]采用卡博替尼治疗晚期 Ewing 肉瘤和骨肉瘤,42 例骨肉瘤患者中,7 例患者对化疗部分敏感,26 例患者病情稳定无进展,其中 14 例患者出现肿瘤体积缩小。卡博替尼因此被纳入新版指南,作为复发、难治性或转移性骨肉瘤患者的二线治疗选择。

6 骨高级别未分化多形性肉瘤

骨高级别未分化多形性肉瘤最常见于四肢骨骼,局部复发率高,常发生局部淋巴结和远端转移。手术联合化疗或新辅助化疗治疗非转移性恶性纤维组织细胞瘤可改善化疗效果,提高生存率^[39]。免疫治疗也被用于治疗骨高级别未分化多形性肉瘤。在最新报道中,Marabelle 等^[40]对既往接受治疗的晚期实体瘤患者采用培布罗珠单抗治疗,通

过下一代测序评估了组织肿瘤突变负荷 (tissue tumor mutational burden, Ttmb) 状态, 发现肿瘤突变负荷高状态 (定义为 ≥ 10 个突变/兆碱基) 患者的临床改善率为 29%, 而非 Ttmb 患者的临床改善率为 6%。此后, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准将培布罗珠单抗作为晚期实体瘤患者的治疗选择, 这也是晚期恶性实体肿瘤的唯一治疗方案。

7 总结

原发性恶性骨肿瘤治疗困难, 临床认知差异较大。2021 年版 NCCN 指南就软组织肉瘤、脊索瘤、Ewing 肉瘤、骨巨细胞瘤、骨肉瘤和骨高级别未分化多形性肉瘤等原发性恶性骨肿瘤的最新进展进行了介绍。其中, 对 Ewing 肉瘤和骨肉瘤的诊治, 尤其是转移性肿瘤及化疗进展进行了重要更新。本文通过对临床关注度较高的原发性骨肿瘤诊治进展进行解读, 希望能提高临床医师对恶性骨肿瘤的认知, 促进骨肿瘤的规范化诊疗。

利益冲突: 作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。项目经费支持没有影响文章观点。

参考文献

- Bethesda. SEER cancer statistics fact sheets: bone and joint cancer. [EB/OL]. (2019-01-23). [2021-03-05]. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/bones.html>.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- Bone Cancer (Sarcoma of Bone): Statistics 2020. [EB/OL]. (2020-07-19). [2021-03-05]. <https://www.cancer.net/cancer-types/bone-cancer/statistics>.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, *et al*. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 2013.
- Nicolle R, Ayadi M, Gomez-Brouchet A, *et al*. Integrated molecular characterization of chondrosarcoma reveals critical determinants of disease progression. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4622. doi: 10.1038/s41467-019-12525-7.
- Chow W, Frankel P, Ruel C, *et al*. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer*, 2020, 126(1): 105-111.
- Amer KM, Munn M, Congiusta D, *et al*. Survival and prognosis of chondrosarcoma subtypes: SEER database analysis. *J Orthop Res*, 2020, 38(2): 311-319.
- Verdegaal SH, Bovée JV, Pansuriya TC, *et al*. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist*, 2011, 16(12): 1771-1779.
- Schneiderman BA, Kliethermes SA, Nystrom LM. Survival in mesenchymal chondrosarcoma varies based on age and tumor location: A survival analysis of the SEER database. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(3): 799-805.
- Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, *et al*. Phase I study of the mutant IDH1 inhibitor ivosidenib: Safety and clinical activity in patients with advanced chondrosarcoma. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 1693-1701.
- Chugh R, Tawbi H, Lucas DR, *et al*. Chordoma: the nonsarcoma primary bone tumor. *Oncologist*, 2007, 12(11): 1344-1350.
- Shih AR, Cote GM, Chebib I, *et al*. Clinicopathologic characteristics of poorly differentiated chordoma. *Mod Pathol*, 2018, 31(8): 1237-1245.
- McGovern SL, Mahajan A. Progress in radiotherapy for pediatric sarcomas. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14(4): 320-326.
- Baumann BC, Lustig RA, Mazzone S, *et al*. A prospective clinical trial of proton therapy for chordoma and chondrosarcoma: Feasibility assessment. *J Surg Oncol*, 2019, 120(2): 200-205.
- Ahmed AT, Abdel-Rahman O, Morsy M, *et al*. Management of sacrococcygeal chordoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43(19): E1157-E1169.
- Ailon T, Torabi R, Fisher CG, *et al*. Management of locally recurrent chordoma of the mobile spine and sacrum: A systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(Suppl 20): S193-S198.
- Machado I, Navarro S, Llombart-Bosch A. Ewing sarcoma and the new emerging Ewing-like sarcomas: (CIC and BCOR-rearranged-sarcomas). A systematic review. *Histol Histopathol*, 2016, 31(11): 1169-1181.
- Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, *et al*. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch*, 2020, 476(1): 109-119.
- Grevener K, Haveman LM, Ranft A, *et al*. Management and outcome of ewing sarcoma of the head and neck. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(4): 604-610.
- Bosma SE, Ayu O, Fiocco M, *et al*. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surg Oncol*, 2018, 27(4): 603-610.
- Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, *et al*. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*, 2003, 348(8): 694-701.
- Ronchi L, Buwenge M, Cortesi A, *et al*. Whole lung irradiation in patients with osteosarcoma and ewing sarcoma. *Anticancer Res*, 2018, 38(9): 4977-4985.
- Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, *et al*. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk ewing sarcoma: results of Euro-E. W. I. N. G. 99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31): JCO2018782516. doi: 10.1200/JCO.2018.78.2516.
- Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, *et al*. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 446-455.
- van der Heijden L, Dijkstra PDS, Blay JY, *et al*. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. *Eur J Cancer*, 2017, 77: 75-83.
- Emori M, Kaya M, Sasaki M, *et al*. Pre-operative selective arterial embolization as a neoadjuvant therapy for proximal humerus giant cell tumor of bone: radiological and histological evaluation. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(9): 851-855.

- 27 Scoccianti G, Totti F, Scorianz M, *et al.* Preoperative denosumab with curettage and cryotherapy in giant cell tumor of bone: Is there an increased risk of local recurrence? *Clin Orthop Relat Res*, 2018, 476(9): 1783-1790.
- 28 Errani C, Tsukamoto S, Leone G, *et al.* Denosumab may increase the risk of local recurrence in patients with giant-cell tumor of bone treated with curettage. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2018, 100(6): 496-504.
- 29 Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(4): 555-581.
- 30 Bertrand TE, Cruz A, Binitie O, *et al.* Do surgical margins affect local recurrence and survival in extremity, nonmetastatic, high-grade osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res*, 2016, 474(3): 677-683.
- 31 Collins M, Wilhelm M, Conyers R, *et al.* Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2013, 31(18): 2303-2312.
- 32 Wenzel C, Bartsch R, Hussian D, *et al.* Zoledronate in a patient with pamidronate refractory hypercalcemia syndrome. *Support Care Cancer*, 2004, 12(9): 678-681.
- 33 Sun J, Xu H, Qi M, *et al.* Identification of key genes in osteosarcoma by meta-analysis of gene expression microarray. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3075-3084.
- 34 Calvert GT, Randall RL, Jones KB, *et al.* At-risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond. *Sarcoma*, 2012, 2012: 152382. doi: 10.1155/2012/152382.
- 35 Mavrogenis AF, Abati CN, Romagnoli C, *et al.* Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470(6): 1735-1748.
- 36 Smeland S, Bielack SS, Whelan J, *et al.* Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer*, 2019, 109: 36-50.
- 37 Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 120-133.
- 38 Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, *et al.* Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16): 1424-1431.
- 39 Bacci G, Picci P, Mercuri M, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for high grade malignant fibrous histiocytoma of bone. *Clin Orthop Relat Res*, 1998, (346): 178-189.
- 40 Marabelle A, Fakih M, Lopez J, *et al.* Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353-1365.

收稿日期: 2021-03-14 修回日期: 2021-07-17
本文编辑: 王雁