

文章编号 1006-8147(2016)01-0090-04

综述

骨巨细胞瘤多学科联合的诊治进展

赵立明¹, 苗军²综述, 胡永成²审校

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市天津医院脊柱二科, 天津 300211)

关键词 骨巨细胞瘤; 组织病理学; RANKL; 狄诺塞麦

中图分类号 R738.1

文献标志码 A

骨巨细胞瘤(giant cell tumor, GCT)是一种临床常见的原发骨肿瘤, 核转录因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)的过度表达是其特征性发病机制。尽管该肿瘤被广泛研究, 但侵袭性生物学行为和高局部复发率的特点, 使其仍然是目前研究的热点。病灶刮除术是其首选治疗方法, 对于刮除困难或术后复发风险高的病灶可行瘤体边缘切除术。分子生物学和基因遗传学的快速发展, 为其治疗提供了更多选择, 二磷酸盐抑制骨破坏的作用已达成广泛共识, 作为 RANKL 的靶向药, 狄诺塞麦未来前景值得期待。骨巨细胞瘤的临床挑战是控制局部复发率和减少手术切除的范围, 达到理想的功能恢复和无瘤生存。因此, 包括影像学、组织病理学、涵盖流行病学和临床特征的多学科系统评估是获得理想治疗计划的基础。

1 流行病学

骨巨细胞瘤是一种临床较为常见、具有局部侵袭性的良性骨肿瘤。在美国, GCT 占有原发骨肿瘤的 5%、所有成人良性骨肿瘤的 20%; 在中国和印度更为常见, 大约占有原发骨肿瘤的 20%, 远远高于欧美国家, 因此被称为“亚洲肿瘤”^[1-3]。GCT 好发于 20~50 岁年龄之间的患者, 略多见于女性^[1,3-4]。GCT 是一种单发、偏心、溶骨性骨破坏, 其病灶常发生于成熟长骨干骺端(85%), 但也可见于中轴骨(10%), 偶尔见于包括腕骨、掌指骨、跗骨和跖趾骨等部位的手和足小骨(5%)。Yanagisawa 等^[5]认为所谓的小骨 GCT 应被视为另一种不同的疾病。据文献报道^[1,3,6], 4%~32% 的患者可因大量骨皮质破坏, 在受较小外力作用下发生病理性骨折, 并以此为首发症状而就诊。该类肿瘤肺转移发生率 1%~4%, 但其转移灶通常具有相对惰性的生物学行为^[1,3,7]。人们认为恶变的 GCT 低于 1%, 常见于辐射诱导产生的

继发性改变^[2,4,7]。多发 GCT 病灶比较罕见, 牛晓辉等^[2]统计 621 例 GCT 也仅发现 3 例为多发性病灶, 发生率约 0.48%。

2 组织病理学

显微镜下, GCT 由肿瘤细胞和反应细胞聚集构成。肿瘤细胞的聚集包括圆形的单核细胞, 梭形的单核基质细胞和大量弥散分布的破骨细胞样多核巨细胞^[8]。单核基质细胞伴有不清楚的细胞质和梭状核, 表现为异型性程度的有丝分裂能力(高达 20 个/每 10 高倍镜下)^[9]。1940 年 Jaffe 等^[10]正是根据单核基质细胞的形态、细胞核大小及深染程度、有无核分裂等确定了 GCT 的组织学分级。单核基质细胞表达平滑肌肌动蛋白, 此特点有助于鉴别富集巨细胞的其它原发骨肿瘤病灶^[9]。破骨样多核巨细胞有嗜酸性细胞质和泡状细胞核(高达 20~50 个/每 10 高倍镜下), 大多数核仁多位于细胞质中央^[8]。同时, 破骨样多核巨细胞经酸性磷酸酶和 α -醋酸萘酯酶(ANAE)染色阳性, 其表达的降钙素受体, 是一种破骨细胞的表型标记^[11]。

在分子生物学方面, GCT 中的巨细胞有破骨样细胞表型(CD45⁺, CD68⁺, CD33⁺, CD14⁻, CD51⁺, CD163⁻, HLA-DR⁻)。CD33⁺是 GCT 的特异性表型, 它可能成为一个新的治疗靶点^[11]。肿瘤单核基质细胞表达表皮生长因子受体(EGFR), EGFR 是一种糖蛋白, 属于酪氨酸激酶型受体^[12]。研究表明在许多实体肿瘤中存在 EGFR 的高表达或异常表达, EGFR 的高表达与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关, EGFR 和 M-CSF 共同促进基质细胞增殖和破骨细胞血管的生成。在复发和转移瘤患者中, EGFR 表达更频繁, 它表明其可能与疾病进展性有关^[12]。

肿瘤单核基质细胞高度表达受体活化因子配体(RANKL)^[8,13]。GCT 细胞也表达一些依赖于 RANKL 的破骨细胞生成途径, 有代表性的是 TNF- α 、IL-6、TGF- β ^[4,8]。近年来的研究表明, 包括诱导增殖配体、

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81472140)

作者简介 赵立明(1989-), 男, 硕士在读, 研究方向: 骨外科学; E-mail: lemmezhaoh@hotmail.com。

B细胞活化因子、神经生长因子、类胰岛素生长因子-I和类胰岛素生长因子-II的其他细胞因子和生长因子有助于破骨细胞生成和多核巨细胞的形成^[4,8]。尽管相对于RANKL,这些活化因子的有效性降低,但仍可能为GCT的治疗带来可选靶点^[8]。

在细胞遗传学方面,端粒聚合物是最常见的染色体异常结构形式,它的发生与染色体的首尾融合相关,可见于50%~70%的GCT中^[14]。GCT端粒长度的维持是一项重要的病理生成作用,它的发生可能与结构端粒保护帽的机制有关。除此之外,相关研究认为1p,9q和19q等位基因的丢失更常见于原发、复发和转移性GCT病灶中^[15]。TP53基因突变和癌基因同源物突变更多见于继发的恶性GCT中,因此,此类抑癌基因的突变可能在恶变过程中发挥一定作用^[16]。Cowan等^[17]在大量分析现有研究的基础上发现,GCT细胞遗传学异常与现有临床分级系统的相关性不大,表明GCT的产生不能归因于单一的遗传学因素。

3 分级分期系统

基于单核间质细胞的病理表现、多核巨细胞的数目及有丝分裂水平,Jaffe等^[10]将GCT分为良性、侵袭性及恶性。Dahlin等^[18]则更为简单地将GCT分为良性和恶性两种类型,并未就其侵袭性进行界定。越来越多的学者发现基于病理学表现的分级评价系统对其临床生物学行为、治疗方法的选择以及预后等方面的指导意义有限。Enneking等^[19]和Campanacci等^[3]基于GCT的临床特征、放射学表现以及组织学行为,制订了更为科学、实用的分级分期评价系统。Enneking分期系统的1级、2级及3级分别代表良性骨肿瘤的静止型、活动型以及侵袭型。Campanacci等^[3]提出了GCT的影像学分级系统,肿瘤不论原发或复发,根据影像学特征分为3级:I级,即病灶周围有清晰的硬化带,骨皮质完整或轻微变薄,但无骨外形的改变;II级,即病灶周围有相对清晰的边界,但无骨影像学硬化带,骨皮质和反应骨边界很薄,有骨皮质膨胀性改变;III级,即病灶周围边界模糊,表明有快速穿凿性生长,肿瘤侵入软组织,无反应骨带。Enneking等^[20]和Campanacci等^[21]临床影像学分级系统对手术方法的选择和临床预后的意义存在争议,更多文献认为其分级系统与临床预后没有关系。

近些年胡永成等^[22]根据GCT的数字化三维形态学特征,运用Delphi法和AHP法,提出了膝关节周围GCT临床评分系统(giant cell tumor scoring system,GCTS),它涵盖了影响GCT治疗方案选择的

主要因素,包括病理性骨折程度、肿瘤体积大小、骨皮质破坏程度和肿瘤与关节面距离。GCTS有望精确评估肿瘤严重程度,进而有效指导膝关节周围GCT的手术治疗。但此评分系统未对信度、效度进行统计学检验,也缺乏足样本量的病例验证其临床实用价值。

4 影像学

基于完整资料的影像学证据,GCT可以在术前做出诊断。通常,X线平片和对比增强MRI是获得术前诊断、肿瘤分期、指导手术选择和监测复发最重要的影像学检查方法。

X线平片的典型表现为发生于成熟骨骨端及干骺端邻近关节面的偏心性、囊样膨胀性或溶骨性骨破坏,但前者更为典型,病灶不同程度膨大,骨皮质变薄甚至仅残留菲薄骨壳,边缘较清楚但无明显硬化,病灶内常可见骨性间隔,形成特征性的“肥皂泡沫”样表现^[1,23]。骶椎是最容易受侵袭的中轴骨,其次为胸椎、颈椎和腰椎,从椎体累及的数目来看,单椎体病损最多,病灶较大,具有一定膨胀性,可侵犯附件如椎弓根等,产生压缩骨折。骶椎病变则常有2~4个椎体受累,由于肠道气体及结构重叠,发生于此部位的肿瘤及其软组织肿块影较难显示^[24]。手和足的短管状骨和长骨的病灶相似,而且与所谓的小骨GCT病灶并无区别,后者被认为是另一种性质的疾病。对于发生于骨盆、颅骨、髌骨等更为少见部位的病灶,X线平片的作用及诊断的准确性在降低^[24]。

CT平扫典型影像学表现并不常见,诊断过程不用过分强调此检查方法^[24]。增强扫描CT值在GCT诊断中作用显著,可以提高诊断的特异性,有学者认为对于GCT的诊断,CT值均值的临界判断值是96.5HU,CT值增加值均值的临界判断值是41.5HU^[24-25]。

Campanacci等和Enneking等的分级系统较为简便,在影像学上单纯依据X线平片表现。然而,人们认为X线平片对其严重程度评估的有效性在降低,MRI对于肿瘤的分期和生物学行为预测更具价值^[26]。韩月东等^[26]则根据GCT病理成分的不同,将MRI的平扫信号分为4种不同类型:(1)以实性成分为主者占绝大多数,T1WI呈略低至中等信号,T2WI呈低至略高信号;(2)少数肿瘤实性成分和囊变区约各占一半,除上述信号外,囊变区信号似水;(3)以囊变区为主;(4)瘤内因出血而在T2WI出现液-液平面,比较少见。

5 常规治疗

通过历史回顾性分析,治疗GCT最重要的挑战

是刮除后存在较高的局部复发率,绝大多数发生于初次手术后两年内,但也有文献报道发生于术后15~20年间^[4]。在未应用任何辅助性治疗方法情况下,局部复发率为21%~65%^[1-4]。有学者建议,在充分磨钻后使用化学性或热损伤性辅助治疗措施以进一步扩大肿瘤切除边缘,包括苯酚、无水酒精、双氧水、冷冻手术(液氮)、骨水泥及氩气刀等^[4,23]。肿瘤病灶内刮除联合局部辅助剂的治疗方法可使术后复发率降低至8%~17%^[2,7,27-29]。辅助剂在降低术后复发率的同时可产生一些并发症,例如对周围组织、血管、神经的损伤以及增加术后病理性骨折和感染风险等^[2,21,27]。另外,也有部分研究发现,辅助性治疗措施以及填充瘤腔方式对降低术后复发率、提高肢功能或生活质量无显著作用^[30]。

尽管扩大切除术后的复发率最低(0~16%),大多数学者仍建议将局部病灶刮除联合局部辅助治疗作为GCT首选治疗方法,因为其具有更低的并发症和功能损害发生率^[29]。若肿瘤邻近关节面无法保留,则可行肿瘤扩大切除及重建术。例如,复发性或骨破坏严重伴随病理性骨折的患者可行广泛切除术。关节内粉碎性病理性骨折非常严重,往往需要肿瘤广泛切除重建以恢复肢体功能^[27]。肿瘤广泛切除后的重建选择包括:关节融合术、异体骨、肿瘤假体、异体骨-肿瘤假体复合物重建术等^[27]。对于脊柱、骶骨以及骨盆的GCT手术治疗非常困难,这些解剖部位血管异常丰富,术前可考虑行血管栓塞术,尽可能减少术中、术后出血量,缩小手术切除范围^[3]。

适量放射治疗(40~55Gy)应限于那些不可切除、残存或复发的患者,对狄诺塞麦无效或禁忌的患者也可以使用,这种放疗主要是为了控制残存的微小病灶,使其得到长期的局部控制,放疗的局部控制率可达80%^[31]。但是,大多数学者仍建议手术或栓塞治疗代替放疗,因为放疗可诱发肉瘤变,据报道恶性转变发生率在0~5%之间^[31]。但近来有研究表明,兆伏级技术放疗不会显著增加GCT恶变的风险^[31]。

6 生物靶向治疗

骨矿质的吸收依赖于二磷酸盐类,后者是一种强效的破骨细胞性骨吸收抑制剂,可抑制破骨细胞在骨吸收部位形成、迁移和溶骨活动,并促进破骨细胞凋亡^[23]。过去20多年,二磷酸盐已成为良性和恶性骨病变的标准治疗,接受二磷酸盐治疗的GCT患者,其局部复发率仅为4.2%,而对照组高达30%^[23]。

最近,狄诺塞麦已成为治疗侵袭性肿瘤的新观点^[4]。狄诺塞麦是一种人RANKL单克隆抗体(IgG2),具有很高的亲和性和特异性,它可结合并作用于

RANKL,阻碍RANKL在破骨细胞前体细胞和成熟细胞表面的结合,进而抑制破骨细胞活化和发展,减少骨吸收,增加骨密度^[4]。在了解GCT中RANKL的作用机制后,有研究开始一项对35例复发或难切除GCT患者使用狄诺塞麦疗效验证的Ⅱ期临床试验,结果:(1)86%的患者(30/35)在狄诺塞麦治疗后有效,有效的标准为在组织学评估中有大于90%的GCT病灶减少,或者病灶没有影像学进展;(2)再次活检病理明确的巨细胞几乎完全消失(35/35)。这些患者中只有少数在狄诺塞麦治疗后进行了病灶内手术,但是狄诺塞麦对于局部复发率的影响仍然未知^[32]。需要进行肿瘤扩大病灶切除术的100例患者,其中74例未行手术治疗,其余的26例,在应用狄诺塞麦平均治疗9.2个月后,进行了相对较小的病灶手术^[33]。然而,作为一种抗肿瘤药物,狄诺塞麦严重的副作用也不能小觑。最严重的副作用是头痛和骨疼,发生率为1%~10%,颌骨坏死的发生率为1%~2%,低钙血症和低磷酸血症的发生率小于0.01%。该药可能对胎儿产生致畸作用,因此育龄女性在应用狄诺塞麦时应采取高度有效的避孕措施^[4,13,33-34]。

经狄诺塞麦治疗后,皮质骨的硬化和重建可见于X线平片和CT平扫检查^[13]。在动态对比增强MRI检查中,洗造影剂后的最终像与初始像相比,可能会提示经狄诺塞麦治疗后的不同。经过狄诺塞麦治疗后,PET中FGD的摄取会减少,表明PET可以敏感的监测狄诺塞麦治疗前后的变化^[13]。狄诺塞麦是治疗GCT的活性药物,而且其毒性作用较低^[4]。因此,狄诺塞麦用于标准化治疗那些早期不可行切除,以待后期行病灶内手术的GCT患者,避免更多的侵入性手术^[4]。对于狄诺塞麦治疗转移性GCT的相关研究非常少见,只能寄希望于开放治疗期试验的最终结果对于解决此问题能够提供更多的知识。

目前对狄诺塞麦用于原发性GCT年轻患者的最佳用法和长期影响尚不清楚,有待进一步研究。期望在不久的将来,狄诺塞麦这一新方法可成为无法手术或术后功能不良GCT患者的常规治疗选择之一。总而言之,对于骨巨细胞瘤的治疗,尤其伴有高风险的患者,我们建议行包括放射学、组织病理学和外科学等方面的多学科综合评估,以期达到最佳的局部控制和功能结果。

参考文献:

- [1] 赵立明,徐明,胡永成,等. 376例膝关节周围骨巨细胞瘤的临床特征分析[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(2): 97
- [2] Niu X, Zhang Q, Hao L, et al. Giant cell tumor of the extremity: retrospective analysis of 621 Chinese patients from one institution

- [J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(5): 461
- [3] Campanacci M, Baldini N, Boriani S, et al. Giant-cell tumor of bone [J]. J Bone Joint Surg Am, 1987, 69(1): 106
- [4] van der Heijden L, Dijkstra P D, van de Sande M A, et al. The clinical approach toward giant cell tumor of bone[J]. Oncol Gist, 2014, 19(5): 550
- [5] Yanagisawa M, Okada K, Tajino T, et al. A clinicopathological study of giant cell tumor of small bones[J]. Ups J Med Sci, 2011, 116(4): 265
- [6] 袁斌斌, 胡永成, 王臻, 等. 膝关节周围骨巨细胞瘤病理骨折影像学特征研究[J]. 中华骨科杂志, 2014, 34(5):564
- [7] Klenke F M, Wenger D E, Inwards C Y, et al. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence[J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(2): 591
- [8] Hemingway F, Taylor R, Knowles H J, et al. RANKL-independent human osteoclast formation with APRIL, BAFF, NGF, IGF I and IGF II[J]. Bone, 2011, 48(4): 938
- [9] Hemingway F, Kashima T G, Mahendra G, et al. Smooth muscle actin expression in primary bone tumours[J]. Virchows Arch, 2012, 460(5): 525
- [10] Jaffe H L. Hyperparathyroidism[J]. Bull N Y Acad Med, 1940, 16(5): 291
- [11] Clohisy D R, Vorlicky L, Oegema T J, et al. Histochemical and immunohistochemical characterization of cells constituting the giant cell tumor of bone[J]. Clin Orthop Relat Res, 1993(287): 259
- [12] Balla P, Moskovszky L, Sapi Z, et al. Epidermal growth factor receptor signalling contributes to osteoblastic stromal cell proliferation, osteoclastogenesis and disease progression in giant cell tumour of bone[J]. Histopathology, 2011, 59(3): 376
- [13] Thomas D M. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone[J]. Curr Opin Oncol, 2012, 24(4): 397
- [14] Gorunova L, Vult V S F, Storlazzi C T, et al. Cytogenetic analysis of 101 giant cell tumors of bone: nonrandom patterns of telomeric associations and other structural aberrations[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2009, 48(7): 583
- [15] Forsyth R G, De Boeck G, Bekaert S, et al. Telomere biology in giant cell tumour of bone[J]. J Pathol, 2008, 214(5): 555
- [16] Saito T, Mitomi H, Suehara Y, et al. A case of de novo secondary malignant giant-cell tumor of bone with loss of heterozygosity of p53 gene that transformed within a short-term follow-up[J]. Pathol Res Pract, 2011, 207(10): 664
- [17] Cowan R W, Singh G. Giant cell tumor of bone: a basic science perspective[J]. Bone, 2013, 52(1): 238
- [18] Dahlin D C, Cupps R E, Johnson E J. Giant-cell tumor: a study of 195 cases[J]. Cancer, 1970, 25(5): 1061
- [19] Enneking W F, Spanier S S, Goodman M A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma[J]. Clin Orthop Relat Res, 1980(153):106
- [20] Antal I, Sapi Z, Szendroi M. The prognostic significance of DNA cytophotometry and proliferation index (Ki-67) in giant cell tumors of bone[J]. Int Orthop, 1999, 23(6): 315
- [21] Cheng J C, Johnston J O. Giant cell tumor of bone. Prognosis and treatment of pulmonary metastases[J]. Clin Orthop Relat Res, 1997, (338): 205
- [22] 胡永成, 陈雁西, 伦登兴. 骨巨细胞瘤临床评分系统的建立及临床验证[J]. 中华骨科杂志, 2011, 31(2): 105
- [23] Craig H I. Bisphosphonates: game changers[J]. Oncology (Williston Park), 2015, 29(1):16
- [24] 高旭东. 少见部位骨巨细胞瘤的影像学诊断[J]. 当代医学, 2013, (25):32
- [25] 孙伟杰, 苏永彬, 王玲, 等. 增强扫描 CT 值在骨巨细胞瘤诊断中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(5): 444
- [26] 韩月东, 张学昕, 徐朝霞. 骨巨细胞瘤的 MRI 表现与病理基础研究[J]. 实用放射学杂志, 2002, 18(8): 699
- [27] van der Heijden L, Dijkstra P D, Campanacci D A, et al. Giant cell tumor with pathologic fracture: should we curette or resect[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013,471(3): 820
- [28] 王晗, 胡永成, 于秀淳, 等. 膝关节周围骨巨细胞瘤治疗的多中心回顾性研究[J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(11): 1040
- [29] Klenke F M, Wenger D E, Inwards C Y, et al. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence[J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(2):591
- [30] Prosser G H, Baloch K G, Tillman R M, et al. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone[J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, (435): 211
- [31] Coroneos C J, O'Sullivan B, Ferguson P C, et al. Radiation therapy for infiltrative giant cell tumor of the tendon sheath[J]. J Hand Surg Am, 2012, 37(4): 775
- [32] Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(3): 275
- [33] Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(9):901
- [34] Aponte-Tinao L A, Piuze N S, Roitman P, et al. A high-grade sarcoma arising in a patient with recurrent benign Giant cell tumor of the proximal tibia while receiving treatment with denosumab[J]. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473(9): 3050

(2015-06-11 收稿)