骨巨细胞瘤诊断与治疗现状

丁罗宾　吕智

摘要　骨巨细胞瘤(GCT)是最常见的原发性骨肿瘤之一。早期研究表明,病灶简单刮除、植骨术后关节功能满意,但局部复发率很高。随着更为先进的影像技术和各种物理化学辅助措施如液氮冷冻、骨水泥等的应用,GCT 复发率降低,预后改善。GCT 瘤体整块切除适用于部分患者,使复发率更低,但需行复杂的重建手术。普遍认为,GCT 病理学及影像学分期与肿瘤临床结果并不平行,故对其治疗方法存在争论。近年分子生物学研究发现端粒酶活性、p53 突变、C-myc 过表达、染色体不稳定等,有助于预测 GCT 临床结果。

关键词　骨巨细胞瘤;诊断;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-7083.2011.01.014

骨巨细胞瘤(GCT)是一种良性肿瘤,但具有局部侵袭性和潜在恶性。据统计,GCT 患者 80%左右表现为良性过程,25%～50%患者治疗后会复发,少数患者会出现"良性肺转移",极少数患者则在多次复发或放疗后发生恶性变。GCT 的组织起源目前仍不确定,病理及影像分期并不能预测临床结果,因此治疗方式的选择仍存在许多争议,其预后仍有许多未解决的问题。GCT 仍是目前骨肿瘤研究领域的热点之一[1,2],本文就其研究现状作一综述。

1　流行病学特点

GCT 是最常见的原发性骨肿瘤之一,占所有原发性骨肿瘤的 4%～5%,占所有良性骨肿瘤的 18%左右。我国 GCT 发病率稍高,约占所有良性骨肿瘤的 20%。GCT 发病年龄多在 20～40 岁,女性较男性更为常见[3]。GCT 很少见于 20 岁以下患者,发生于骨骺未闭患者仅占 1.8%,许多学者甚至因此认为,骨骺闭合前的溶骨性病变无需与 GCT 鉴别诊断[4]。GCT 病变原发于骨骺,较大的病灶可延伸到干骺端,甚至累及骨干。典型的 GCT 多位于膝关节周围(50%～65%),最常见的发病部位是股骨远端、胫骨近端、桡骨远端、骶骨和肱骨近端,其他部位包括股骨近端、脊柱、胫骨远端、腓骨近端、手和腕、足等,但均较少见[5]。

2　诊断

GCT 主要临床症状并无特异性,如有局部疼痛、肿胀、皮温增高、轻度活动受限,脊柱和骶骨 GCT 会产生相应的神经症状,患者就诊前症状通常已持续数月。影像学是诊断 GCT 的重要手段,但确诊仍取决于活检[2]。

2.1　影像学表现

X 线平片、CT、MRI 在临床中均较常用,其中 X 线片最具诊断意义。多数 GCT 病变位于累及软骨下 1 cm 以内的骨骺区域,表现为界限清楚但无硬化边的地图样溶骨性病灶(大部分呈偏心性,较大者可呈中心性),宿主骨局部发生膨胀,皮质变薄,且常形成明显的骨嵴而呈皂泡样外观。病灶进一步发展会穿破皮质并形成软组织肿块,骨膜反应相对少见,部分患者还会发生病理性骨折。Campanacci[6]依据 X 线表现,将 GCT 分为 3 期:Ⅰ期为潜隐性,病变位于解剖间隔内,皮质很少变薄,几乎无临床症状;Ⅱ期为活跃性,病变虽位于解剖间隔内,但呈膨胀性皮质变薄,无软组织肿块;Ⅲ期为侵袭性,位于解剖间隔外,即穿破皮质并形成软组织肿块。关于 Campanacci 分期与 GCT 侵袭性的相关性及其预后意义,仍存在争议。

CT 和 MRI 检查对 GCT 分期非常有价值。CT 上 GCT 组织结构相对密度介于 20～70 Hu,与肌肉组织相似,在评价骨膨胀、皮质变薄、病理性骨折及骨膜反应方面较 MRI 有优势。MRI 在描述软组织肿块范围方面较 CT 更有优势,MRI 上肿瘤有一个相对清晰的低信号边缘,瘤体在 T1 加权像上为低中信号强度,T2 加权像上为不均匀高信号强度。由于骺端软骨作为屏障可限制肿瘤扩展,因此软组织肿块通常出现在干骺端,这亦即肿瘤虽常累及关节下骨,却很少进入关节的缘故[5]。

2.2　组织学特点

有关 GCT 起源及哪种病变细胞才是真正的肿瘤细胞,目前还不明确。在镜下,典型的 GCT 组织构成为,多核巨细胞均匀散布于单核基质细胞构成的视野中,基质细胞成分包括梭形基质细胞和 $CD14^+$ 单核细胞/$CD68^+$ 巨噬细胞[1]。通常认为 GCT 起源于间充质干细胞,但对手术中取样行免疫组化染色分析显示,间充质干细胞标志物 STRO-1 阴性。此外,GCT 和肿瘤衍生的基质细胞表达很多成骨细胞系的标记基因,如Ⅰ型胶原、骨唾液酸蛋白、核心结合因子 α-1、骨钙素,肿瘤源性细胞培养则显示成骨分化能力而不是成脂分化能力,Murata 等[7]据此认为 GCT 起源于成骨细胞系。梭形基质细胞增殖广泛,且该细胞系基因染色体异常,高表达 p53 蛋白并有多种癌基因(C-myc、C-fos、N-myc)改变,故有学者认为梭形基质细胞最有可能构成 GCT 瘤性成分。多核巨细胞衍生自基质细胞,可能的构成方式为基质细胞融合或基质细胞无丝分裂,或细胞核分裂,但无相应的胞浆分裂形成。多核巨细胞与破骨细胞在表型和功能上十分类似,均表达

作者单位:030001　太原,山西医科大学第二医院骨科

万方数据

降钙素和玻连蛋白(Vn)受体,具有抗酒石酸酸性磷酸酶活性、腔隙性吸收能力[1,2,8]。

对GCT的确诊,仍取决于最终活检。Jaffe病理学分期基于GCT中基质细胞和多核巨细胞的数量及其有丝分裂的组织学表现:Ⅰ期为良性,多核巨细胞甚多,基质细胞分化良好;Ⅲ期为恶性,多核巨细胞很少,基质细胞分化较差,有丝分裂相多见;Ⅱ期介于Ⅰ期和Ⅲ期之间。目前这一GCT分期标准应用最广,但组织学表现为良性的患者仍有可能发生转移,因此并不能依据GCT组织学表现预测临床结果。

3 治疗及预后

GCT治疗方式的选择一直存在争论,故尚无统一方案。治疗原则是确保能够局部控制疾病,并保存患肢功能。临床常见治疗方法包括病灶刮除残腔充填、节段截除、动脉栓塞、放疗等。

3.1 病灶刮除残腔充填

病灶刮除、植骨是最常用的GCT手术治疗方法。对宿主骨横截面破坏<50%或关节面破坏<25%患者行病灶刮除、植骨充填即可,但对横截面破坏50%~80%或关节面破坏25%~50%患者应加用内固定,以避免病理性骨折。许多早期研究表明,GCT患者虽经简单刮除、植骨后关节功能满意,但局部复发率非常高,且部分患者的病灶累及软骨下骨,简单刮除、植骨会危害关节面,继而导致塌陷或骨折。随着更为先进的影像技术和各种物理化学辅助措施,如液氮、骨水泥、烧灼、石碳酸、过氧化氢、酒精等的应用,GCT病灶周缘可产生一坏死区域,可达到扩大刮除的目的,去除刮除后残留的肿瘤细胞使肿瘤复发率降低,改善了预后[9-11]。Marcove等[12]于1970年代开创液氮冷冻治疗GCT,方法为直接倒入冷冻,可降低肿瘤复发率并保持良好的关节功能,但缺点是容易造成局部皮肤坏死及骨折,冷冻术后骨折是最常见的严重并发症。骨水泥在临床使用较多,其优势在于价格便宜、允许立即负重、长期随访显示患者关节功能良好,且X线对骨水泥的穿透性较差,复发病灶很容易通过X线片和MRI识别,因此一些学者认为扩大刮除联合应用骨水泥是治疗GCT的优选方案。对软骨下骨受累的GCT患者,骨水泥可能会引起关节软骨热损伤并产生早期退变,可通过在关节软骨与骨水泥之间植骨1~2 cm来减少这种情况的发生[13,14]。

3.2 节段截除

广泛切除通常适用于宿主骨缺损较大,关节面破坏>50%者,也适用于腓骨近端、桡骨和尺骨远端、髂骨翼处的GCT,或Ⅲ期GCT、恶性GCT。位于指骨和掌骨的GCT虽很少见,但刮除后复发率极高,也可通过切除甚至截指进行治疗。广泛切除可减少GCT复发,据Campanacci等[15]早期统计,病灶内刮除后的复发率为27%,边缘切除后为7%,广泛切除后则为零。但广泛切除会牺牲关节面而影响患肢功能,并需行复杂的重建手术,关节功能重建方法因病变部位不同而异,例如对膝关节周围GCT,可采用人工关节或同种异体关节置换进行功能重建,桡骨远端GCT可通过带或不带血管蒂的自体腓骨移植重建等[16-18]。

3.3 动脉栓塞、放疗、化疗

一些少见部位GCT的治疗方法各异。骶骨GCT往往因体积较大、血管丰富而很难处理,通常选用的治疗方法包括手术切除加放疗,手术切除病灶时失血很多在某些情况下可能是致命的,使用一些辅助治疗措施又可能会损伤肠、髂血管、神经根、硬脊膜或其他结构。Lin等[19]应用选择性动脉栓塞治疗骶骨GCT,发现多数患者对治疗反应良好,认为可单独应用或联合其他方法应用,以作为手术切除的一种替代治疗方法。对股骨近端GCT,常用治疗方法有病灶刮除联合骨水泥充填或内固定、髋关节置换术和关节融合术。Sakayama等[20]研究认为,股骨近端GCT的首选治疗方法应为病灶刮除烧灼后骨水泥充填,尽管髋关节置换术后患肢功能满意,但考虑到患者老年后长期生活质量,应尽可能避免这一术式,仅在关节受累时才考虑采用。脊柱GCT复发率较高,复发后并发症发生率也很高,且对脊柱采用传统手术方法如刮除加骨水泥充填较困难,因此一些学者建议初次手术时行椎体切除以避免复发,术前也可行动脉栓塞,以减少术中大出血风险并降低并发症发生率[21]。放疗主要应用于手术复杂的困难部位,如脊柱、骶骨等处GCT。Ruka等[22]随访研究显示,GCT患者放疗后5年局部控制率大于80%,但应注意肉瘤变,因此要加强随访。化疗作为GCT辅助治疗方法的适用范围和必要性,一直存在争议。相关研究[23]报道,体外研究中化疗药物对GCT细胞的克隆增殖有明显抑制作用,这为GCT临床化疗提供了理论依据,病灶刮除后植入含高浓度化疗药物的骨移植物,可使局部短时间内达到较高药物浓度,既可杀灭残留的瘤体细胞,减少局部复发,又可避免药物的毒副反应,因此其临床价值应受到重视。

3.4 复发转移及其处理

GCT复发率相对较高,手术方式是影响复发的最重要因素,近70%的复发发生在治疗后2年内,至局部复发的平均时间约为22个月。因此在这段时期内,可采取较为积极的随访策略,建议对患者每3个月复查一次,如果出现患处疼痛、肿胀或X线片有可疑表现,应行MRI检查进一步明确。复发患者的治疗方法包括反复病灶刮除或广泛切除[21]。由于GCT具有局部侵袭性及潜在恶性,少数患者会发生转移,不同报道的转移率为1%~9%,最常见的转移部位是肺,转移至淋巴结(纵隔、腹主动脉旁)、骨、皮肤者罕见。目前仍不确定肺部结节是真正的转移瘤,还是由瘤栓种植栓塞形成。对肺转移灶的治疗方法,包括转移灶切除、局部放疗、全身化疗及对症处理[24,25]。据Rock[26]统计,GCT局部复发患者良性肺转移风险为无复发患者的6倍,因此对每一例GCT复发患者,均应行胸部CT检查,以尽早发现可能的转移灶。

4 展望

普遍认为无法依据GCT病理及影像分期预测其临

万方数据

床结果，而近年分子生物学研究发现，端粒酶活性、p53 突变、C-myc 过表达、染色体不稳定等在预测 GCT 临床结果方面能够提供一些帮助。端粒是位于染色体末端的特殊结构，其 DNA 由重复上千次的碱基序列 TTAGGG 组成，作用是保护基因组的完整性，防止染色体的融合、丢失和降解，端粒的长短与细胞寿命呈反相关，随着体细胞的分裂，端粒逐渐缩短。端粒酶是一种反转录酶，在维持端粒长度方面发挥作用，从而使细胞永生化。对 GCT 样本的检测研究[27]发现，GCT 局部复发样本中端粒酶活性显著高于无复发样本，但与其他恶性肿瘤相比，GCT 端粒酶活性较低，提示 GCT 虽为良性，但具有侵袭性和潜在恶性。若发生 p53 变异，细胞发现和修复 DNA 缺陷的能力即降低，进而增加肿瘤发生风险，导致恶性变。Papanastassiou 等[28]研究发现，p53 突变与 GCT 局部复发显著相关，对预测 GCT 局部复发较有价值。Moskovszky 等[29]研究发现，在复发与恶性 GCT 样本中染色体不稳定中心体扩增明显高于无复发样本。Gamberi 等[8]研究发现，C-myc 癌基因过表达与 GCT 转移相关，它同时在多核巨细胞和单核细胞中表达，表明这两种细胞可能均在 GCT 发生与进展中发挥作用。

目前的研究仍存在局限性，如回顾性数据收集方式、患者样本量较小，以及多种因素如肿瘤分期、手术边缘、切除彻底性、辅助治疗措施等，均可能会影响 GCT 治疗结果。期待大样本 GCT 分析研究，以指导临床选择最佳治疗方法和预防复发措施。

参 考 文 献

1 Salerno M, Avnet S, Alberghini M, et al. Histogenetic characterization of giant cell tumor of bone. Clin Orthop Relat Res, 2008; 466(9):2081-2091
2 Szendroi M. Giant-cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Br, 2004; 86(1):5-12
3 Haque AU, Moatasim A. Giant cell tumor of bone: a neoplasm or a reactive condition? Int J Clin Exp Pathol, 2008; 1(6):489-501
4 Gandhe A, Sankhe A, Aeron G, et al. Epiphyseal giant cell tumour in an immature skeleton. Br J Radiol, 2008; 81(963):e75-e78
5 Murphey MD, Nomikos GC, Flemming DJ, et al. From the archives of AFIP. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation. Radiographics, 2001; 21(5):1283-1309
6 Campanacci M. Giant cell tumor[A]. In: Gaggi A ed. Bone and Soft-Tissue Tumors[M]. Bologna, Italy: Springer-Verlag, 1990:117-153
7 Murata A, Fujita T, Kawahara N, et al. Osteoblast lineage properties in giant cell tumors of bone. J Orthop Sci, 2005; 10(6):581-588
8 Gamberi G, Benassi MS, Bohling T, et al. Prognostic relevance of C-myc gene expression in giant-cell tumor of bone. J Orthop Res, 1998; 16(1):1-7
9 Abdelrahman M, Bassiony AA, Shalaby H, et al. Cryosurgery and impaction subchondral bone graft for the treatment of giant cell tumor around the knee. HSS J, 2009; 5(2):123-128
10 Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Farfalli GL, et al. Joint preservation after extensive curettage of knee giant cell tumors. Clin Orthop Relat Res, 2009; 467(11):2845-2851
11 Li JM, Yang ZP, Li ZF, et al. Knee reconstruction with preservation of the meniscus in tibial giant cell tumor. Clin Orthop Relat Res, 2008; 466(12):3101-3107
12 Marcove RC, Weis LD, Vaghaiwalla MR, et al. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor of bone. A report of 52 consecutive cases. Cancer, 1978; 41(3):957-969
13 Remedios D, Saiffudin A, Pringle J. Radiological and clinical recurrence of giant-cell tumor of bone after the use of cement. J Bone Joint Surg Br, 1997; 79(1):26-30
14 Campanacci M, Capanna R, Fabbri N, et al. Curettage of giant cell tumor of bone. Reconstruction with subchondral grafts and cement. Chir Organi Mov, 1990; 75(1 Suppl):212-213
15 Campanacci M, Baldini N, Boriani S, et al. Giant cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Am, 1987; 69(1):106-114
16 Mays CJ, Steeg KV, Chowdhry S, et al. Wrist joint reconstruction with a vascularized fibula free flap following giant cell tumor excision in the distal radius. Eplasty, 2010; 10:e38
17 Bassiony AA. Giant cell tumour of the distal radius: wide resection and reconstruction by non-vascularised proximal fibular autograft. Ann Acad Med Singapore, 2009; 38(10):900-904
18 Saikia KC, Bhuyan SK, Goswami S, et al. Rare site giant cell tumors: report of two cases on phalanges of the finger and review of literature. J Orthop Traumatol, 2009; 10(4):193-197
19 Lin PP, Guzel VB, Moura MF, et al. Long-term follow-up of patients with giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization. Cancer, 2002; 95(6):1317-1325
20 Sakayama K, Sugawara Y, Kidani T, et al. Diagnostic and therapeutic problems of giant cell tumor in the proximal femur. Arch Orthop Trauma Surg, 2007; 127(10):867-872
21 Balke M, Ahrens H, Streitbuerger A, et al. Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone. J Cancer Res Clin Oncol, 2009; 135(1):149-158
22 Ruka W, Rutkowski P, Morysinski T, et al. The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010; 78(2):494-498
23 张志才，邵增务. 骨巨细胞瘤辅助性化疗现代观点. 国际骨科学杂志, 2007; 28(1):5-7
24 Viswanathan S, Jambhekar NA. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities. Clin Orthop Relat Res, 2010; 468(3):827-833
25 Alberghini M, Kliskey K, Krenacs T, et al. Morphological and immunophenotypic features of primary and metastatic giant cell tumour of bone. Virchows Arch, 2010; 456(1):97-103
26 Rock M. Curettage of giant cell tumour of bone. Factors influencing local recurrences and metastasis. Chir Organi Mov, 1990; 75(1 Suppl):204-205
27 Matsuo T, Hiyama E, Sugita T, et al. Telomerase activity in giant cell tumors of bone. Ann Surg Oncol, 2007; 14(10):2896-2902
28 Papanastassiou I, Ioannou M, Papagelopoulos PJ, et al. P53 expression as a prognostic marker in giant cell tumor of bone: a pilot study. Orthopedics, 2010; 33(5):307
29 Moskovszky L, Dezso K, Athanasou N, et al. Centrosome abnormalities in giant cell tumour of bone: possible association with chromosomal instability. Mod Pathol, 2010; 23(3):359-366

（收稿：2010-10-30；修回：2010-11-23）
（本文编辑：林磊）

欢迎订阅　欢迎来稿　欢迎刊登广告

万方数据