

色素沉着绒毛结节性滑膜炎的研究进展

李伟华 胡鹏 毕树雄

摘要 色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)是由滑膜异常增生形成的良性疾病,多由染色体易位引起,具有炎症和肿瘤双重特征。PVNS有局限型和弥漫型两种类型,具有局部侵袭性,临床表现主要为关节疼痛、肿胀和活动受限。PVNS通常以MRI检查作为最有价值的辅助检查手段,但其最终确诊仍有赖于组织病理检查。PVNS的主要治疗方式是通过手术切除病变滑膜,而放射治疗、靶向治疗等辅助治疗的有效性和安全性尚需进一步论证。该文就PVNS的研究进展作一综述。

关键词 色素沉着绒毛结节性滑膜炎;关节镜手术;放射治疗;靶向治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2021.01.010

色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS),又称关节内腱鞘巨细胞瘤(TGCT),是以滑膜绒毛结节样增生形成和含铁血黄素沉积为特征的良性病变,其恶性转化和远处转移均较少见。PVNS好发于20~40岁青壮年,近期的流行病学调查结果显示其发病率大于1.8/100万。2013年世界卫生组织将该病分为局限型(LPVNS)和弥漫型(DPVNS)。LPVNS的发病率高于DPVNS,两种类型均为女性多见^[1]。PVNS通常累及单个关节,其中80%为膝关节^[2],但也有多关节受累的病例报道^[3]。

1 病因及发病机制

1.1 创伤及出血

由于早期PVNS病灶中含大量的含铁血黄素,故其可能由创伤所致的关节内出血引起。与此观点矛盾的是,关节内注射铁剂或血液无法复制典型的脂质负载细胞,且仅约1/3患者有外伤史。近年来一些外科术后继发PVNS的报道提示,创伤和出血虽然不是PVNS的始动因素,却在其发生发展中起重要作用,具体机制有待进一步研究^[4]。

1.2 炎症反应

由于病灶中存在大量的慢性炎症细胞,PVNS通常被视作炎症反应性增生过程。慢性炎症可引起关节内出血,并破坏巨噬细胞处理铁的能力,导致铁超载。此外,大量铁可刺激巨噬细胞转化成B细胞和成纤维细胞。

1.3 肿瘤学说

近年越来越多的证据表明,PVNS更可能为肿

瘤起源。研究发现,大部分PVNS病例存在染色体易位,1号染色体上的集落刺激因子(CSF)-1与2号染色体上的COL6A3融合,导致CSF-1过表达。过表达CSF-1的细胞可通过旁分泌募集大量表达CSF-1受体(CSF-1R)的非肿瘤性炎性细胞,肿瘤团块组织因此形成^[5-6]。另一些PVNS病例虽无易位融合基因,但存在其它基因异常,也可导致CSF-1过表达^[7-8]。目前,CSF-1/CSF-1R轴已成为新的治疗靶点,具有广阔的临床应用前景。

2 分型及临床表现

PVNS可分为LPVNS和DPVNS两种类型,LPVNS表现为单个或多个带蒂肿物,有包膜,边界清楚;DPVNS则为全关节滑膜受累,无包膜,呈浸润性生长。两者尽管组织学和细胞遗传学特征相同,但生物学行为、治疗原则和预后存在很大差异。

PVNS通常起病隐匿,进展缓慢,临床表现缺乏特异性。其中,LPVNS患者主要表现为关节疼痛和关节绞锁等机械症状;DPVNS患者则表现为更明显的关节肿胀,且疼痛程度与之不符,关节外组织受累时可触及肿块。此外,DPVNS具有局部侵袭性,可导致关节完全破坏,并具有明显复发倾向,甚至可发生恶变和远处转移。恶性色素沉着绒毛结节性滑膜炎(MPVNS)是一种更罕见且有争议的PVNS类型,仅有少数相关病例被报道,其恶变与转移机制可能与CDKN2A缺失有关,预后极差,约一半患者于随访期间死亡^[9-10]。因MPVNS可多次复发,大部分患者需行截肢术。

3 影像学检查

PVNS早期X线表现正常,晚期则表现为骨侵

蚀、软骨下骨囊肿。骨侵蚀与关节腔内压力增高和骨的直接受累有关,多发生于关节腔容量较小的关节。CT检查常用于晚期病例,不但可以发现轻微的骨侵蚀,并精确分析软骨下骨囊肿,而且有助于PVNS与其它恶性肿瘤鉴别。超声检查结果可表现为非特异性关节积液以及滑膜低回声增厚和高度血管化,不但可以指导活检,而且能够评估疾病进展和治疗效果。

MRI检查对PVNS患者的术前诊断、手术计划和术后随访必不可少。含铁血黄素是一种磁性物质,在T1WI和T2WI图像上可形成斑点状或广泛的低信号区,在快速场回波系列MRI图像上尤为明显,故可作为PVNS诊断依据。PVNS的典型MRI表现为滑膜组织从轻度增生到形成广泛肿块的结节样增生。空间狭窄的关节常可见骨受累、骨髓水肿。MRI检查不但可以清晰地显示病变范围及周围组织,而且能够准确评估治疗效果。

4 治疗

由于PVNS较为罕见,有关不同治疗方案有效性和安全性的前瞻性临床试验研究至今无法大规模开展。目前,多数研究为病例报道,其结果可能受疾病类型、部位、治疗方法和病例数增加(通过原发和复发病例相结合)等因素影响,因而缺乏可比性。

4.1 滑膜切除术

手术切除病变滑膜是目前治疗PVNS患者的主要方法。大量研究试图比较不同手术方式的疗效差异,但结果各不相同。手术切除不彻底、小血管污染或操作不规范均可引起病变组织细胞种植,从而导致PVNS复发。PVNS复发率因疾病类型和随访时间不同而存在差异,为14%~55%^[11]。虽然该手术的操作技术和围术期管理已有较大进步,但术后复发率仍无明显下降,可能与MRI检查发现的无症状复发患者更多和随访时间更长有关。

4.1.1 LPVNS

Mollon等^[12]对630例PVNS患者进行Meta分析,发现LPVNS复发率为7.1%,且关节镜组和开放手术组无显著差异。Palmerini等^[13]研究294例PVNS患者,中位随访时间4.4年,发现LPVNS复发率为14%,且关节镜组与开放手术组5年无复发生存率无显著差异。Patel等^[14]研究214例PVNS患者,发现关节镜组与开放手术组LPVNS复发率无显著差异。Mastboom等^[15]的研究发现,LPVNS复发率为12%,术后3年、5年和10年的无

复发生存率分别为88%、83%、79%,并发症发生率为4%。与关节镜组相比,开放手术组无复发生存率更高。

沿滑膜边缘完整切除病变滑膜即可实现长期控制LPVNS。大多数文献报道,关节镜手术与开放手术复发率相似,但关节镜手术并发症发生率较低且功能评分较高,因此大多数学者推荐关节镜手术。但对那些病变体积大、解剖位置复杂的高风险LPVNS患者,开放手术可作为降低潜在复发风险的选择。

4.1.2 DPVNS

Mollon等^[12]的研究发现,DPVNS总复发率为27.7%,且开放手术组和开放手术联合关节镜组复发率均较关节镜手术组更低。此外,开放手术组术后关节僵硬发生率最高,关节镜手术组最低,各组的再手术率、关节置换率及并发症发生率相当。Palmerini等^[13]报道,DPVNS总复发率为36%,且关节镜组与开放手术组5年无复发生存率无显著差异。Mollon等^[16]采用开放手术联合关节镜治疗15例膝关节DPVNS,结果显示复发率较低,且术后功能良好。Mastboom等^[17]研究1192例DPVNS患者,发现DPVNS总复发率为44%,术后3年、5年和10年的无复发生存率分别为62%、55%、40%。与关节镜手术组相比,开放手术组的无复发生存率更高。

基于上述相互矛盾的研究结果,对于DPVNS手术方式的确定需要进行综合考虑。开放手术的技术要求较低,但患者住院时间和康复期均较长,且有可能出现切口并发症,尤其术后关节僵硬可能需要麻醉下甚至关节镜下松解。大的骨、软骨缺损也需要在开放手术下行骨、软骨移植。关节镜手术具有创伤小、并发症少、康复快的优势,但当病变侵蚀交叉韧带及周围血管神经束时,病变滑膜镜下不完全切除的风险较高,种植转移的风险也有可能存在。术者不仅需要具备丰富的关节镜使用经验,而且需要结合附加入路并配合使用多角度关节镜、等离子刀等。对关节外受累的患者,开放手术联合关节镜的方法可以最大限度地切除病变滑膜并减少创伤,从而更好地保留关节功能,有效减少复发,且不增加并发症发生率。手术方式的选择要依据受累关节、疾病类型、病变在关节内的位置和术者经验等因素综合考虑。对复发性、难治性的晚期DPVNS患者,开放手术应成为术者的第一选择,可降低潜在的复

发风险,并避免或推迟因关节严重破坏而采取的关节置换。

4.2 关节置换术

随着手术技术和材料科学的发展,人工关节置换术已广泛应用于治疗各种终末期骨关节病。研究显示,全滑膜切除术联合关节置换术治疗 PVNS,关节显露更充分,病变滑膜切除更彻底,故术后复发率较单纯滑膜切除术更低^[18]。Houdek 等^[19]研究 48 例行全膝关节置换术(TKA)的 PVNS 患者,平均随访 14 年,发现其 10 年无复发生存率为 88%。Casp 等^[18]的研究表明,行 TKA 的膝关节 PVNS 患者术后感染和关节僵硬的发生率更高。然而,关节置换治疗 PVNS 的远期效果需要更多的数据评估。虽然人工关节置换术可有效缓解症状,改善关节功能,但因 PVNS 患者相对年轻,对功能要求高,术者应注意其后续二次手术风险可能增加,并慎重选择手术时机,尽量避免行二次翻修手术。

4.3 放射治疗

由于 PVNS 具有侵袭性,当病变向关节外扩张或侵蚀血管神经束时,病变滑膜很难被彻底切除,而反复手术将加重骨和关节不可逆损伤。放射治疗是最常用的辅助治疗方式,包括关节外放射治疗(EBRT)和放射性滑膜切除术(RSO)。Mollon 等^[12]的一项 Meta 分析研究显示,接受围术期放射治疗的患者总复发率为 12%,未使用和延迟接受放射治疗的患者总复发率为 36.9%。低级别证据表明,围术期放射治疗可降低开放手术组和关节镜组复发率,但未降低开放手术联合关节镜组的复发率。Iakovou 等^[20]研究 5 例接受 RSO 治疗的 PVNS 患者,中位随访时间为 47 个月,发现术后患者无复发,且症状和功能均明显改善。但也有研究表明,无论是否采用 RSO,PVNS 复发率无显著差异,患者满意度等各项评分也没有明显改善^[21-22]。

放射治疗的有效性及其安全性与治疗剂量、器官放射敏感性密切相关。剂量越大、器官放射敏感性越高,局部控制率越高,对周围正常组织的损伤也越大。放射治疗的早期不良反应主要是皮肤反应、感染等,晚期不良反应则主要是关节慢性疼痛和关节纤维化导致的关节僵硬,还有诱导恶变的风险。目前放射治疗可单独或作为辅助治疗用于那些被证实或怀疑有残留病灶的患者,有助于降低复发率。由于放射治疗的潜在毒性反应,Stephen 等^[23]不建议对 PVNS 患者术后予放射治疗,尤其是儿童、育龄

年轻患者、孕妇和可能进行关节置换的患者。其安全性需要进一步评估,其最佳适应证、治疗剂量、毒性反应的预测因素和预防方法均有待确定。

4.4 靶向治疗

基于 CSF-1 在 PVNS 发病机制中的作用已经明确,CSF-1R 抑制剂(酪氨酸激酶抑制剂)可作为针对 CSF-1/CSF-1R 轴的靶向治疗药物用于临床。主要的靶向治疗药物有尼洛替尼、伊马替尼、艾马妥珠单抗和培西达替尼等。

Cassier 等^[24]采用艾马妥珠单抗治疗晚期 DPVNS 患者,平均随访 12 个月,发现其总有效率为 86%。Gelderblom 等^[25]对 56 例不能行手术治疗的晚期 PVNS 患者予尼洛替尼治疗,90%以上的患者病情得到控制。Verspoor 等^[26]的多中心回顾性研究采用伊马替尼治疗 62 例晚期或复发 DPVNS 患者,发现其总有效率为 31%,术后 1 年和 5 年无进展生存率分别为 71%和 48%。培西达替尼是一种选择性更高的新型口服 CSF-1R 抑制药物。Giustini 等^[27]使用培西达替尼治疗 1 例 PVNS 患者,4 个月后其肿瘤体积缩小 48%,症状和功能均得到明显改善。近期,一项 III 期临床试验采用培西达替尼治疗 61 例晚期 PVNS 患者,25 周后药物治疗组总有效率为 39%,而安慰剂组无一例有效^[28]。

基于最新的研究结果,培西达替尼作为唯一的靶向药物已经获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于治疗有严重功能障碍和手术禁忌证的 PVNS 患者。培西达替尼、伊马替尼也分别被美国国立综合癌症网络的最新指南列为 1 类和 2A 类推荐药物,用于 PVNS 患者的全身治疗^[29]。PVNS 患者迫切需要一种能替代手术、减轻疼痛和减少复发的药物^[30]。现有的研究表明,对不能手术的晚期 PVNS 患者,CSF-1R 抑制剂具有抗肿瘤活性和可接受的毒性。但是,仍需要更多的研究来解决以下问题:①这些药物的适应证、治疗剂量和使用疗程;②与其他治疗方法的结合方式,是术前辅助治疗以减少手术难度,还是术后辅助治疗以减少或延迟复发或治疗复发。

5 结语

大多数 PVNS 系由染色体易位导致滑膜异常增生引起,具有炎症和肿瘤的双重特性,可分为两种类型,临床表现无特异性,MRI 是最有价值的影像学检查方法。LPVNS 首选关节镜手术,而 DPVNS 的手术方式要结合病变位置、严重程度和术者经验

综合考虑;关节置换术的远期疗效有待观察;放射治疗虽能降低复发率,但安全性尚有争议;针对 CSF-1/CSF-1R 轴的靶向药物可提供新的治疗选择。多数患者通过单纯手术即可控制,对需要综合治疗的患者,更多研究有待进一步开展。

参 考 文 献

- [1] Mastboom MJL, Verspoor FGM, Verschoor AJ, et al. Higher incidence rates than previously known in tenosynovial giant cell tumors[J]. *Acta Orthop*, 2017, 88(6): 688-694.
- [2] Daoud J, Aouad D, Hassan Y, et al. Localized pigmented villonodular synovitis of the posterior knee compartment with popliteal vessel compression: a case report of arthroscopic resection using only anterior knee portals[J]. *Case Rep Orthop*, 2018, 2018: 7532358.
- [3] Zhao L, Zhou K, Hua Y, et al. Multifocal pigmented villonodular synovitis in a child; a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(33): e4572.
- [4] Ma XM, Xia CY, Fu PL, et al. Unusual cases of pigmented villonodular synovitis after arthroplasty[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(4): 1150-1154.
- [5] West RB, Rubin BP, Miller MA, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(3): 690-695.
- [6] Burton TM, Ye X, Parker ED, et al. Burden of illness associated with tenosynovial giant cell tumors[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(4): 593-602.
- [7] Tsuda Y, Hirata M, Katayama K, et al. Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(12): 3276-3284.
- [8] Ho J, Peters T, Dickson BC, et al. Detection of CSF1 rearrangements deleting the 3' UTR in tenosynovial giant cell tumors[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2020, 59(2): 96-105.
- [9] Sistla R, J. V. S V, Afroz T. Malignant pigmented villonodular synovitis; a rare entity[J]. *J Orthop Case Rep*, 2014, 4(4): 9-11.
- [10] Alexiev BA, Tumer Y, Yang GY. Malignant tenosynovial giant cell tumor with CDKN2A/B genomic alteration; a histological, immunohistochemical, and molecular study[J]. *Hum Pathol*, 2017, 63: 144-148.
- [11] Staals EL, Ferrari S, Donati DM, et al. Diffuse-type tenosynovial giant cell tumour: current treatment concepts and future perspectives[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 63: 34-40.
- [12] Mollon B, Lee A, Busse JW, et al. The effect of surgical synovectomy and radiotherapy on the rate of recurrence of pigmented villonodular synovitis of the knee: an individual patient meta-analysis[J]. *Bone Joint J*, 2015, 97B(4): 550-557.
- [13] Palmerini E, Staals EL, Maki RG, et al. Tenosynovial giant cell tumour/pigmented villonodular synovitis: outcome of 294 patients before the era of kinase inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(2): 210-217.
- [14] Patel KH, Gikas PD, Pollock RC, et al. Pigmented villonodular synovitis of the knee: a retrospective analysis of 214 cases at a UK tertiary referral centre[J]. *Knee*, 2017, 24(4): 808-815.
- [15] Mastboom MJL, Staals EL, Verspoor FGM, et al. Surgical treatment of localized-type tenosynovial giant cell tumors of large joints: a study based on a multicenter-pooled database of 31 international sarcoma centers[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2019, 101(14): 1309-1318.
- [16] Mollon B, Griffin AM, Ferguson PC, et al. Combined arthroscopic and open synovectomy for diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 24(1): 260-266.
- [17] Mastboom MJL, Palmerini E, Verspoor FGM, et al. Surgical outcomes of patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumours: an international, retrospective, cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 877-886.
- [18] Casp AJ, Browne JA, Durig NE, et al. Complications after total knee arthroplasty in patients with pigmented villonodular synovitis[J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(1): 36-39.
- [19] Houdek MT, Scorianz M, Wyles CC, et al. Long-term outcome of knee arthroplasty in the setting of pigmented villonodular synovitis[J]. *Knee*, 2017, 24(4): 851-855.
- [20] Iakovou I, Symeonidis P, Kotrotsios D, et al. Radiosynoviorthesis after surgery in the treatment of patients with ankle pigmented villonodular synovitis: a case series[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 597.
- [21] Gortzak Y, Vitenberg M, Frenkel Rutenberg T, et al. Inconclusive benefit of adjuvant 90Yttrium hydroxyapatite to radiosynovectomy for diffuse-type tenosynovial giant-cell tumour of the knee[J]. *Bone Joint J*, 2018, 100-B(7): 984-988.
- [22] Dürr HR, Capellen CF, Klein A, et al. The effects of radiosynoviorthesis in pigmented villonodular synovitis of the knee[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2019, 139(5): 623-627.
- [23] Stephan SR, Shalloo B, Lackman R, et al. Pigmented villonodular synovitis: a comprehensive review and proposed treatment algorithm[J]. *JBJS Rev*, 2016, 4(7): 01874474-201607000-00005.
- [24] Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, et al. CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 949-956.

- [25] Gelderblom H, Cropet C, Chevreau C, et al. Nilotinib in locally advanced pigmented villonodular synovitis: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 639-648.
- [26] Verspoor FGM, Mastboom MJL, Hannink G, et al. Long-term efficacy of imatinib mesylate in patients with advanced tenosynovial giant cell tumor[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14551.
- [27] Giustini N, Bernthal NM, Bukata SV, et al. Tenosynovial giant cell tumor: case report of a patient effectively treated with pexidartinib (PLX3397) and review of the literature[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2018, 8: 14.
- [28] Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 478-487.
- [29] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma [EB/OL]. [2020-05-18]. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/sarcoma-patient.pdf>.
- [30] Cook NS, Landskroner K, Shah B, et al. Identification of patient needs and preferences in pigmented villonodular synovitis (PVNS) using a qualitative online bulletin board study[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(6): 2813-2828.

(收稿:2020-06-22)

(本文编辑:富饶)

《国际骨科学杂志》投稿、邮购

《国际骨科学杂志》创刊于1964年,是国家级医学学术类期刊,入编中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、中国学术期刊统计源期刊、中国期刊全文数据库收录期刊等,由国家卫计委、上海市卫计委主管,上海市医学科学技术情报研究所主办。

《国际骨科学杂志》以广大骨科及相关临床医师、教学人员和研究人员为读者对象,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊宗旨,主要介绍国内外骨科领域的临床和基础研究的新理论、新方法、新技术和新成果。栏目设置包括综述、论著、专题报告、学术争鸣、专利介绍、病例报告、新技术新概念、国外来访者报告及信息报道等。目前本刊的5年影响因子为1.052(《中国期刊引证研究报告·2014年版》),居“国际医学系列期刊”前茅。欢迎广大作者投送稿件!来稿若符合录用标准,均可在6个月内发表。

投稿通道:官方网站 <http://gjgkx.paperopen.com> 注册后投稿或发送电子邮件至 intjorthop@163.com。同时需将打印稿2份、作者单位推荐(介绍)信、作者简介(出生年月、学位、技术职称、研究方向、联系手机号码)等邮寄至上海市建国西路602号《国际骨科学杂志》编辑部,邮编200031。来稿需标明是否为省部级以上基金资助项目并注明编号,以便优先审稿。

本刊历史悠久、内容翔实、可读性强,深受广大骨外科及相关学科临床医生、教研人员的欢迎和好评。本刊为双月刊,大16开本,每单月25日出版。邮局发行代号:4-268(定价:12.00元,全年72.00元)。编辑部全年接受个人邮购,免收邮费。

投稿、邮购联系电话:021-33262069(直线)