

•综述•

骨巨细胞瘤治疗研究进展

费翔 潘珍 程冬冬 杨庆诚

摘要 骨巨细胞瘤是一种具有局部侵袭性的交界性原发性骨肿瘤,其发病机制尚不清楚,特征性表现为溶骨性病变。骨巨细胞瘤具有一定的遗传特征,表现为 *H3F3A* 基因突变,该突变成为骨巨细胞瘤的特异性标记物。手术治疗是骨巨细胞瘤的主要治疗方法,包括病灶内刮除术和整块切除术及术后重建。双膦酸盐和地舒单抗等治疗药物的应用打开了骨巨细胞瘤治疗的新局面。靶向治疗也成为骨巨细胞瘤研究领域的新热点。该文就骨巨细胞瘤在手术、放疗、药物及靶向治疗等领域的研究进展进行综述。

关键词 骨巨细胞瘤;手术;双膦酸盐;地舒单抗;靶向治疗

DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7083. 2024. 04. 001

骨巨细胞瘤是一种交界性原发性骨肿瘤,具有局部侵袭性,可局部复发和远处转移,根据 2020 年世界卫生组织骨与软组织肿瘤分类,其被归为中间型富含破骨样多核巨细胞的肿瘤^[1]。骨巨细胞瘤约占所有原发性骨肿瘤的 5%,但在我国骨巨细胞瘤占所有原发性骨肿瘤的 13.7%~17.3%^[2]。骨巨细胞瘤可发生于任何年龄,但常见于 20~40 岁的中青年,女性多见^[3-4]。骨巨细胞瘤是一种溶骨性肿瘤,具有病程缓慢、进行性加重等特点,好发于长骨干骺端,常见的受累部位是股骨远端和胫骨近端,其次是股骨近端、桡骨远端和肱骨近端^[5]。骨巨细胞瘤可发生肺转移,其发生率为 3%~4%^[6],一般认为远处转移与局部复发相关。

骨巨细胞瘤确切发病机制尚不清楚。骨巨细胞瘤典型影像学表现为长骨干骺端偏心溶骨性病变,边缘清晰但无硬化^[7]。研究认为,骨巨细胞瘤的溶骨过程通过核因子- κ B 受体激活因子(RANK)/核因子- κ B 受体激活因子配体(RANKL)信号通路激活诱发^[8]。骨巨细胞瘤在病理形态上主要有单核细胞和破骨细胞样多核巨细胞。其中,单核细胞又分两类,即梭形基质细胞和单核巨噬细胞样细胞。梭形基质细胞是骨巨细胞瘤的肿瘤细胞,具有增殖潜能。单核巨噬细胞样细胞可以聚集融合

而成为破骨细胞样多核巨细胞。破骨细胞样多核巨细胞表达 RANK,而梭形基质细胞表达 RANKL, RANKL 与 RANK 结合,从而激活 RANK/RANKL 信号通路,产生溶骨过程^[9-10]。同时,骨巨细胞瘤也具有一定的遗传特征,90%~96% 的骨巨细胞瘤会出现 *H3F3A* 突变,突变类型包括 p.G34W、p.G34L、p.G34R 和 p.G34V 等,极少数为野生型而不发生突变^[11]。基质细胞中的 *H3.3-G34W* 突变会引发与成骨分化受损相关的大量表观遗传基因组改变,携带突变的细胞增殖增加^[12-13],这种突变也证实了基质细胞是骨巨细胞瘤中的实际肿瘤成分^[14]。同时, *H3.3-G34W* 突变对骨巨细胞瘤具有高度特异性,有助于区分骨巨细胞瘤与成软骨细胞瘤(以 *H3F3A* 和 *H3F3B p.K36M* 突变为特征)和其他巨细胞丰富的肿瘤类型,因此被认定为骨巨细胞瘤的特异性替代标记物^[15]。

手术治疗是骨巨细胞瘤的主要治疗方法,但手术后可出现局部复发,局部复发率为 15%~50%^[5,16],一般认为肿瘤去除不彻底是局部复发的主要原因。对于无法切除、残留或复发的患者,可选择放疗、药物和栓塞等辅助治疗,但无法治愈,且存在恶变风险^[17-19]。目前骨巨细胞瘤尚无统一的治疗方案,本文对骨巨细胞瘤治疗的研究进展进行综述,以期治疗方案选择提供参考依据。

1 手术治疗

目前外科手术是治疗骨巨细胞瘤的最主要治疗手段。对于可切除的骨巨细胞瘤,手术方式主要有整块切除术和病灶内刮除术^[20]。病灶内刮除

基金项目:国家自然科学基金(82173343)、国家自然科学基金(81872182)

作者单位:200233, 上海交通大学医学院附属第六人民医院骨科(费翔、程冬冬、杨庆诚);200050, 上海交通大学医学院附属同仁医院骨科(潘珍)

通信作者:杨庆诚 E-mail: tjyqc@163.com

术为最常见的手术方式,但复发率较高^[21]。随着外科技术的进步,高速磨钻可对病灶进行扩大刮除,并通过液氮、苯酚、氯化锌或过氧化氢等物理化学方式处理,可将局部复发率降低至 6%~23%。

临床上通常采用生物性或非生物性填充材料重建病灶内刮除术后遗留的不同程度的骨缺损,主要重建材料有自体骨、异体骨、人工骨和骨水泥等。自体骨具有良好的生物相容性,不易引发排斥反应,但骨获取困难,植骨容易吸收,难以识别复发且无法提供有效的力学支撑^[22]。人工骨在一定程度上能够弥补自体骨移植的缺陷,但人工骨材料与患者体内骨组织的相容性可能存在问题^[23]。骨水泥作为最常用的填充材料,具有机械强度高、可塑形性等优点,能较好地填充肿瘤性骨缺损;其硬化过程中释放高热,有一定的肿瘤灭活作用。但它的弊端也很明显,缺乏骨诱导性和传导性,弹性模量差异可造成宿主骨损伤,无法与宿主骨形成生物愈合,容易损伤软骨下骨区^[24]。

当肿瘤侵袭范围较广或刮除术后出现复发时,可采用整块切除,然后通过关节融合、假体置换、自体骨/同种异体移植进行重建^[20]。整块切除所产生的骨缺损较大且软组织移除较多,对重建要求也较严格,尤其是膝、腕关节,对功能要求较高,需要保留关节灵活度。Chobpenthai 等^[25]推荐使用带血管的腓骨头自体移植进行重建腕关节,此方法可以增强腕关节功能,提供足够的握力,且并发症发生率相对较低。目前 3D 打印及定制化假体也在整块切除术后的重建中得到广泛应用。Kuptniratsaikul 等^[26]报道,3D 打印定制假体技术获得很好的效果,在保留所有解剖结构的同时,减少了供体并发症。

临床上通常根据骨折类型、复发风险、术后功能和并发症来权衡肢体病理性骨折的手术方式。有研究报道,病理性骨折不会增加局部复发率,因此这部分患者仍可采用病灶内刮除术^[27]。对于复发性骨巨细胞瘤患者,尽管病灶内刮除术不如整体切除术的预后,但病灶内刮除术与骨水泥联合使用能取得相对较低的局部复发率和令人满意的功能^[5]。对局部复发的骨巨细胞瘤仍需根据病灶侵袭范围和分级来确定手术方式,根据不同的复发风险来评估再次手术的策略。

2 放疗

既往认为骨巨细胞瘤对放射线不敏感,但越

来越多的临床研究发现放疗对于骨巨细胞瘤是有效的^[28]。对于因内科疾病而无法进行外科手术、不可切除及 R1/R2 切除术后骨巨细胞瘤,可考虑放疗。放疗在约 90% 的病例中能有效控制肿瘤生长,但在复发患者中疗效下降^[29]。然而,放疗存在较高的风险,如恶性转化、诱发辐射相关的肉瘤变等^[30]。因此,常用放疗剂量不超过 45 Gy^[31],放疗范围应尽可能结合更多的影像学资料,以便能准确地判断病变累及的范围及边界。此外,对于需要保留生育能力的患者,尽量避免使用放疗^[29]。

3 药物治疗

除手术治疗外,药物治疗也是骨巨细胞瘤综合治疗中不可或缺的部分。目前临床广泛使用的药物有双膦酸盐和地舒单抗。

3.1 双膦酸盐

双膦酸盐是无机焦磷酸盐的类似物,对骨基质具有高亲和力,能优先渗入具有骨重塑活性的骨骼部位^[32],一旦被破骨细胞吸收,它们会通过促进细胞凋亡来抑制骨吸收^[33]。在骨巨细胞瘤中,双膦酸盐能同时杀死破骨细胞样多核巨细胞和基质细胞^[34]。临床双膦酸盐使用主要为在病灶内刮除术后使用含双膦酸盐的骨水泥填充,也可在术前或术后静脉使用双膦酸盐,可减少肿瘤局部复发。对于不可切除或肺转移的骨巨细胞瘤患者,也可以使用双膦酸盐治疗。Shi 等^[35]研究认为,使用双膦酸盐作为骨巨细胞瘤辅助治疗,可以降低成人患者病灶内刮除术后复发率,且不受肿瘤分级的影响,但不推荐用于行大面积切除的患者。

唑来膦酸作为代表性的第 3 代双膦酸盐类药物,已进入临床使用。有研究报道,与地舒单抗相比,唑来膦酸可以降低骨巨细胞瘤的复发率和恶性转化率^[36]。而另一项比较地舒单抗与唑来膦酸治疗效果的随机对照临床试验发现,对于手术无法挽救的骨巨细胞瘤患者,尽管地舒单抗与唑来膦酸具有相似的肿瘤反应、临床获益和不良反应发生率,但唑来膦酸在疾病进展和复发生存率方面表现不如地舒单抗^[18]。

3.2 地舒单抗

骨巨细胞瘤的破骨细胞样多核巨细胞表达 RANK,与梭形基质细胞分泌的 RANKL 相互作用发挥骨溶解效果。地舒单抗是一种针对 RANKL 的人源单克隆抗体,能够阻断 RANK/RANKL 信号通路,从而抑制溶骨发生,阻止肿瘤侵袭,减少破骨

细胞样多核巨细胞形成^[37-38],目前推荐用于不能手术或转移性骨巨细胞瘤患者^[12]。

目前地舒单抗对骨巨细胞瘤中除破骨细胞以外的其他细胞,尤其是基质细胞的影响及其机制还不明确。Branstetter等^[39]通过对比观察治疗前后的肿瘤形态发现,地舒单抗不仅能从肿瘤中清除破骨细胞,还能减少增殖性基质细胞,使其被能够产生新骨的非增殖性分化细胞所取代。而Mak等^[40]从临床标本中培养基质细胞发现,经地舒单抗处理后的基质细胞增殖速度明显减慢,且不再表达RANKL。此外,有研究发现经地舒单抗治疗后的肿瘤成分由不同比例的基质细胞和胶原或矿化基质组成,且有弥漫性骨形成和周围硬化边缘^[41]。Kimura等^[42]研究发现,这种病理改变可能是由于Rac1激活的细胞核 β -catenin易位能够促进成骨细胞分化。

临床使用地舒单抗治疗后,需定期评估药物治疗效果,以利于手术方案的调整。一项开放性的II期临床试验显示,对222例原发性或复发的骨巨细胞瘤患者进行最初计划的手术可能造成潜在的功能障碍或严重的并发症,经地舒单抗治疗后,48%的患者不再需要手术治疗,38%的患者接受了比原计划更小的手术治疗^[8]。目前认为,地舒单抗治疗骨巨细胞瘤后可缩小肿瘤体积,减轻疼痛。地舒单抗在抑制肿瘤进展的同时,能保护和恢复骨骼密度,这有利于关节保留,减少术中失血及优化重建手术^[43]。但也有研究报道,病灶内刮除术联合地舒单抗治疗的局部复发率较单纯病灶内刮除术高,这可能与肿瘤边缘矿化增加导致切除困难有关^[44]。此外,也有学者将地舒单抗与其他药物联合使用。Mahdal等^[45]研究报道,对1例17岁骨巨细胞瘤患者进行地舒单抗标准治疗基础上添加舒尼替尼,结果肿瘤组织中破骨细胞和基质细胞完全消失,认为舒尼替尼可能成为地舒单抗治疗骨巨细胞瘤的有效补充。地舒单抗联合舒尼替尼可能为局部晚期和转移性骨巨细胞瘤提供新的治疗思路。

应用地舒单抗药物治疗应注意监测药物相关不良反应,地舒单抗药物不良反应如颌骨坏死的发生率与用药时间相关^[8]。治疗前后定期对患者进行评估,以便及时发现颌骨坏死;治疗过程中补充足够的维生素D和钙,注意低钙血症的发生。同时还需要定期进行影像学检查,避免隐匿性股

骨骨折的风险。长期应用地舒单抗有耐药的风险,需要严密监控以发现可能的未知不良反应,并密切观察肿瘤变化情况。

4 潜在靶点治疗

除了已在临床使用的药物,针对骨巨细胞瘤新靶点的药物也在不断研究中。微RNA(miRNA)和程序性死亡配体-1(PD-L1)抑制剂等在骨巨细胞瘤治疗也呈现出一定的潜力。

4.1 miRNA

有研究发现了miRNA在骨巨细胞瘤发生发展过程中的作用,这些miRNA可作为肿瘤抑制因子,也可作为癌基因表达,可能成为新的药物治疗的潜在靶点。Ni等^[46]研究发现,在骨巨细胞瘤中过表达miR-30c会抑制HOXA1基因表达,从而抑制骨巨细胞瘤细胞增殖和转移。Sang等^[47]检测骨巨细胞瘤患者肿瘤组织中miRNA的表达,发现miR-16-5p表达下调,当在体外过表达miR-16-5p后,破骨细胞形成显著降低;认为这种对破骨细胞形成的抑制作用是由miR-16-5p负调控TRAP、CK、MMP-9等基因所导致。Herr等^[48]首次报道了在骨巨细胞瘤中过表达miR-127-3p和miR-376a-3p可通过抑制COA1和PDLA6基因发挥很强的肿瘤抑制作用,使肿瘤体积减少30%。Chen等^[49]研究发现,去甲斑蝥素治疗骨巨细胞瘤可能通过激活miR-30a并抑制下游蛋白激酶B(Akt)信号通路抑制肿瘤进展。此外,研究也发现miR-223和miR-19a在骨巨细胞瘤细胞中呈低表达状态,特别是在基质细胞中,这种低表达可能与破骨细胞募集和激活相关,进而诱导骨巨细胞瘤进展和侵袭^[50]。

4.2 PD-L1抑制剂

近期研究发现程序性死亡受体-1(PD-1)/PD-L1免疫检查点也可作为骨巨细胞瘤的潜在治疗靶点。Kushlinskii等^[51]检测了骨巨细胞瘤、其他骨肿瘤患者和健康对照者血清样本中的可溶性程序性死亡受体-1(sPD-1)/可溶性程序性死亡配体-1(sPD-L1)水平,发现所有骨肿瘤患者的sPD-L1水平均高于健康对照者,且骨巨细胞瘤和骨肉瘤患者的sPD-1水平明显高于健康对照者和其他骨肿瘤患者。Metovic等^[52]通过免疫组化方法研究46例骨巨细胞瘤患者PD-L1表达情况,发现28%的骨巨细胞瘤患者PD-L1表达明显高于动脉瘤样骨囊肿患者。Toda等^[53]研究经地舒单抗治疗后骨巨细胞瘤中PD-L1的表达,发现经地舒单抗治疗的骨巨

细胞瘤患者 PD-L1 表达高于未接受治疗的原发性 and 复发性骨巨细胞瘤患者, 并提出 PD-L1 表达与较短的无复发生存期有关。这可能是由于与骨组织成熟相关的 *LCK* 和 *TLR8* 基因下调所致, 这些生物标志物可以用于骨肿瘤特征评估, 并预测表达 PD-L1 的骨巨细胞瘤患者的复发风险, 也为 PD-L1 用于治疗骨巨细胞瘤提供新的理论依据^[54]。

5 结语

尽管骨巨细胞瘤治疗方法多样, 但目前临床仍以手术治疗为主, 需根据病变发生部位、大小等选择切除手术方式及术后重建策略。双膦酸盐及地舒单抗已作为临床骨巨细胞瘤的辅助治疗药物, 但还需要更多的研究评估两者对骨巨细胞瘤的疗效。随着分子生物学、基因学、遗传学等学科的发展, 对骨巨细胞瘤发生发展的分子机制将进行更深入的研究, 骨巨细胞瘤治疗方法会逐渐增多, 患者预后也会得到更大的改善。

参考文献

- [1] Parmeggiani A, Miceli M, Errani C, et al. State of the art and new concepts in giant cell tumor of bone: imaging features and tumor characteristics[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24): 6298.
- [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): 461-467.
- [3] Noh BJ, Park YK. Giant cell tumor of bone: updated molecular pathogenesis and tumor biology[J]. *Hum Pathol*, 2018, 81: 1-8.
- [4] Basu Mallick A, Chawla SP. Giant cell tumor of bone: an update[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(5): 51.
- [5] Pitsilos C, Givissis P, Papadopoulos P, et al. Treatment of recurrent giant cell tumor of bones: a systematic review[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(13): 3287.
- [6] Yang Y, Huang Z, Niu X, et al. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone[J]. *J Bone Oncol*, 2017, 7: 23-28.
- [7] Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Megaloikonomos PD, et al. Giant cell tumor of bone revisited[J]. *SICOT J*, 2017, 3: 54.
- [8] Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1719-1729.
- [9] Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1479-1482.
- [10] Wüling M, Dellling G, Kaiser E. The origin of the neoplastic stromal cell in giant cell tumor of bone[J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(10): 983-993.
- [11] Cleven AH, Höcker S, Briare-de Bruijn I, et al. Mutation analysis of h3f3a and h3f3b as a diagnostic tool for giant cell tumor of bone and chondroblastoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(11): 1576-1583.
- [12] Scotto di Carlo F, Whyte MP, Gianfrancesco F. The two faces of giant cell tumor of bone[J]. *Cancer Lett*, 2020, 489: 1-8.
- [13] Lutsik P, Baude A, Mancarella D, et al. Globally altered epigenetic landscape and delayed osteogenic differentiation in H3.3-G34W-mutant giant cell tumor of bone[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5414.
- [14] Fellenberg J, Sähr H, Mancarella D, et al. Knock-down of oncohistone H3F3A-G34W counteracts the neoplastic phenotype of giant cell tumor of bone derived stromal cells[J]. *Cancer Lett*, 2019, 448: 61-69.
- [15] Yamamoto H, Iwasaki T, Yamada Y, et al. Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R, and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone[J]. *Hum Pathol*, 2018, 73: 41-50.
- [16] van der Heijden L, Dijkstra PD, van de Sande MA, et al. The clinical approach toward giant cell tumor of bone[J]. *Oncologist*, 2014, 19(5): 550-561.
- [17] Wang Q, Zhang Y, Zhang E, et al. A multiparametric method based on clinical and CT-based radiomics to predict the expression of p53 and VEGF in patients with spinal giant cell tumor of bone[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 894696.
- [18] Yue J, Sun W, Li S. Denosumab versus zoledronic acid in cases of surgically unsalvageable giant cell tumor of bone: a randomized clinical trial[J]. *J Bone Oncol*, 2022, 35: 100441.
- [19] van der Heijden L, Lipplaa A, van Langevelde K, et al. Updated concepts in treatment of giant cell tumor of bone[J]. *Curr Opin Oncol*, 2022, 34(4): 371-378.
- [20] Thomas DM, Skubitz KM. Giant cell tumour of bone[J]. *Curr Opin Oncol*, 2009, 21(4): 338-344.
- [21] Balke M, Schremper L, Gebert C, et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(9): 969-978.
- [22] Chadha M, Arora SS, Singh AP, et al. Autogenous non-vascularized fibula for treatment of giant cell tumor of distal end radius[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2010, 130(12): 1467-1473.
- [23] Vidal L, Kamplaitner C, Brennan M, et al. Reconstruction of large skeletal defects: current clinical therapeutic strategies and future directions using 3D printing[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 61.
- [24] Vaishya R, Pokhrel A, Agarwal AK, et al. Current status of bone cementing and bone grafting for giant cell tumour of bone: a systemic review[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2019, 101(2): 79-85.
- [25] Chobpenthai T, Poosiripinyo T, Warakul C. Reconstruction after en bloc resection of a distal radius tumor. An updated and concise review[J]. *Orthop Res Rev*, 2023, 15: 151-164.
- [26] Kuptniratsaikul V, Luangjarmekorn P, Charoenlap C, et al. Anatomic 3D-printed endoprosthesis with multiligament reconstruction after en bloc resection in giant cell tumor of distal radius[J]. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, 2021, 5(2): e20.00178.
- [27] Shi W, Indelicato DJ, Reith J, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone[J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(5): 505-508.
- [28] Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT, et al. Giant cell tumor of bone[J]. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29(1): 96-99.
- [29] Thomas DM. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone[J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(4): 397-403.

- [30] Rock MG, Sim FH, Unni KK, et al. Secondary malignant giant-cell tumor of bone. Clinicopathological assessment of nineteen patients[J]. J Bone Joint Surg Am, 1986, 68(7): 1073-1079.
- [31] Turcotte RE. Giant cell tumor of bone[J]. Orthop Clin North Am, 2006, 37(1): 35-51.
- [32] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(9): 1032-1045.
- [33] Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(20): 7829-7834.
- [34] Cheng YY, Huang L, Lee KM, et al. Bisphosphonates induce apoptosis of stromal tumor cells in giant cell tumor of bone[J]. Calcif Tissue Int, 2004, 75(1): 71-77.
- [35] Shi M, Chen L, Wang Y, et al. Effect of bisphosphonates on local recurrence of giant cell tumor of bone: a meta-analysis[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 669-680.
- [36] Kundu ZS, Sen R, Dhiman A, et al. Effect of intravenous zoledronic acid on histopathology and recurrence after extended curettage in giant cell tumors of bone: a comparative prospective study[J]. Indian J Orthop, 2018, 52(1): 45-50.
- [37] Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): for how long?[J]. Eur J Cancer, 2017, 76: 118-124.
- [38] Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(9): 1384-1390.
- [39] Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(16): 4415-4424.
- [40] Mak IW, Evaniew N, Popovic S, et al. A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of bone following neoadjuvant denosumab[J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(15): e127.
- [41] Palmerini E, Staals EL, Jones LB, et al. Role of (Neo)adjuvant denosumab for giant cell tumor of bone[J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21(8): 68.
- [42] Kimura A, Toda Y, Matsumoto Y, et al. Nuclear β -catenin translocation plays a key role in osteoblast differentiation of giant cell tumor of bone[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 13438.
- [43] Traub F, Singh J, Dickson BC, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone[J]. Eur J Cancer, 2016, 59: 1-12.
- [44] Kerr DA, Brcic I, Diaz-Perez JA, et al. Immunohistochemical characterization of giant cell tumor of bone treated with denosumab: support for osteoblastic differentiation[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(1): 93-100.
- [45] Mahdal M, Neradil J, Mudry P, et al. New target for precision medicine treatment of giant-cell tumor of bone: sunitinib is effective in the treatment of neoplastic stromal cells with activated PDGFR β signaling[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(14): 3543.
- [46] Ni LY, Zhao JD, Lu YH, et al. MicroRNA-30c suppressed giant-cell tumor of bone cell metastasis and growth via targeting HOXA1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(21): 4819-4827.
- [47] Sang S, Zhang Z, Qin S, et al. MicroRNA-16-5p inhibits osteoclastogenesis in giant cell tumor of bone[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 3173547.
- [48] Herr I, Sähr H, Zhao Z, et al. MiR-127 and miR-376a act as tumor suppressors by in vivo targeting of COA1 and PDIA6 in giant cell tumor of bone[J]. Cancer Lett, 2017, 409: 49-55.
- [49] Chen F, Wang S, Wei Y, et al. Norcantharidin modulates the miR-30a/Metadherin/AKT signaling axis to suppress proliferation and metastasis of stromal tumor cells in giant cell tumor of bone[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 1092-1100.
- [50] Jiang ZY, Jiang JJ, Ma YS, et al. Downregulation of miR-223 and miR-19a induces differentiation and promotes recruitment of osteoclast cells in giant-cell tumor of the bone via the Runx2/TWIST-RANK/RANKL pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(4): 1003-1009.
- [51] Kushlinskii NE, Alferov AA, Timofeev YS, et al. Key immune checkpoint PD-1/PD-L1 signaling pathway components in the blood serum from patients with bone tumors[J]. Bull Exp Biol Med, 2020, 170(1): 64-68.
- [52] Metovic J, Annaratone L, Linari A, et al. Prognostic role of PD-L1 and immune-related gene expression profiles in giant cell tumors of bone[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(9): 1905-1916.
- [53] Toda Y, Kohashi K, Yamamoto H, et al. Tumor microenvironment in giant cell tumor of bone: evaluation of PD-L1 expression and SIRP α infiltration after denosumab treatment[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14821.
- [54] Wan Z, Lee C, Yuan S, et al. Can p63 serve as a biomarker for diagnosing giant cell tumor of bone? A systematic review and meta-analysis[J]. Sao Paulo Med J, 2020, 138(5): 393-399.

(收稿日期 : 2024-01-17)

(本文编辑 : 卢千语)