



· 综 述 ·

# 脊柱骨巨细胞瘤的诊断与治疗进展

黄稳定<sup>1</sup>, 蔡维砾<sup>1</sup>, 李俊宽<sup>2</sup>, 严望军<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院骨与软组织外科, 上海 200032 ;
2. 海军 92493 部队, 辽宁 葫芦岛 125000

**[摘要]** 脊柱骨巨细胞瘤 (giant cell tumor of bone, GCTB) 较为少见, 诊断依靠临床、影像和病理三结合原则。脊柱GCTB的治疗难度较大, 目前还没有基于循证医学的治疗流程和共识, 因而具有很强的挑战性。手术仍然是脊柱GCTB治疗的首选方法, 术前选择性动脉栓塞、完整切除肿瘤及术后辅助使用地诺单抗 (denosumab) 是目前推荐的综合治疗方法。整块切除是脊柱GCTB的理想治疗方式, 但手术方法的选择需要遵循个体化原则, 根据不同的部位制定不同的手术方案。地诺赛麦对于手术无法完全切除、复发及转移性GCTB的治疗具有一定的优势, 术前使用能够有效降低GCTB外科分期, 并为整块切除手术创造条件, 具有广泛的应用前景。

**[关键词]** 脊柱; GCTB; 手术; 辅助治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.08.009

中图分类号: R738.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)08-0614-08

**Diagnosis and management of giant cell tumor of bone in the spine: a brief review** HUANG Wending<sup>1</sup>, CAI Weiluo<sup>1</sup>, LI Junkuan<sup>2</sup>, YAN Wangjun<sup>1</sup> (1. Department of Musculoskeletal Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 2. No. 92493, PLA Navy, Huludao 125000, Liaoning Province, China)

Correspondence to: YAN Wangjun E-mail: spinetumor@163.com

**[Abstract]** Giant cell tumors of bone (GCTB) in the spine are rarely seen, and the diagnosis relies on clinical presentations, imaging and pathology. The treatment of spinal giant cell tumor is difficult because there is no evidence-based management guidelines and consensus. Surgery is still the first choice for management of the spinal giant cell tumor. Preoperative arterial embolization and complete surgical removal with postoperative denosumab are the recommended treatment methods. En bloc resection is an ideal treatment for spinal giant cell tumors, but surgeons must carefully evaluate patients individually. Denosumab is indicated for patients with unresectable/recurrent/metastatic GCTB. It can effectively reduce the stage of giant GCTB and create conditions for en bloc resection.

**[Key words]** Spine; Giant cell tumor of bone; Surgery; Adjuvant therapy

骨巨细胞瘤 (giant cell tumor of bone, GCTB) 是一种良性侵袭性骨肿瘤, 是临床上常见的原发性骨肿瘤之一, 约占所有骨肿瘤的5%<sup>[1-3]</sup>。中国和印度等亚洲地区发病率较高, 约占所有骨肿瘤的20%<sup>[4]</sup>。GCTB好发年龄为20~40岁, 女性多见。该病好发于四肢长骨的干骺端, 尤以股骨远端及胫骨近端最为常见, 约占全身各部位GCTB的50%<sup>[5-6]</sup>。脊柱GCTB较为少见, 占全部GCTB的1.4%~9.4%<sup>[7-8]</sup>, 以骶尾椎

多见, 其次为胸椎、颈椎及腰椎。与四肢GCTB不同, 脊柱GCTB往往发病较为隐匿, 不同节段病变的临床表现也有较大差异, 因此, 在治疗方法的选择上也有所区别。笔者针对脊柱GCTB的诊断及治疗进展, 现综述如下。

## 1 病因及肿瘤分类

GCTB的病因尚不明确。GCTB具有良性肿瘤的组织细胞学特征, 却有恶性肿瘤的生物学行为, 不但呈侵袭性生长, 还可以发生肺部转

移<sup>[4-8]</sup>。GCTB侵袭、复发和转移的生物学行为的发生机制主要与其组织细胞学特点、肿瘤的增殖活性和血管生成调节因子等相关<sup>[9]</sup>。研究发现,肿瘤单核基质细胞核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)过度表达是其特征性发病机制,单核基质细胞通过核因子 $\kappa$ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)、RANKL以及骨保护素(osteoprotegerin, OPG)组成的信号转导系统影响多核巨细胞的破骨活动,导致骨质吸收破坏<sup>[10-13]</sup>。

2013年《WHO骨与软组织肿瘤分类》第4版<sup>[14]</sup>中,根据国际肿瘤学疾病分类(International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O),将骨肿瘤分为良性(ICD-O编码/0)、中间型(ICD-O编码/1)和恶性(ICD-O编码/3)。仍以“giant cell tumor of bone”来表示GCTB,其ICD-O编码为9250/1,定义为具有局部侵袭性的中间型骨肿瘤。这说明近年学术界对GCTB的生物学行为有了新的理解,认识到他们具有较强的侵袭性,甚至有恶性倾向。这也进一步说明其与传统意义上的良性肿瘤有本质上的不同,其治疗方法和预后与后者亦有所不同。

## 2 诊断

脊柱GCTB的诊断需要遵循“三结合原则”,即临床表现、影像学检查及病理检查相结合。而目前尚无针对GCTB的特异性生物学标志物,因此实验室检查无特殊要求。

### 2.1 临床表现

疼痛是脊柱GCTB最常见的临床表现,通常是最初症状,甚至是就诊时的唯一症状。主要是由于肿瘤侵犯局部组织而引起,但早期疼痛往往不典型。神经功能障碍是除疼痛之外常见的临床症状,主要由肿瘤压迫脊髓或神经根而引起,其严重程度与脊髓和神经根受压的程度相关。由于GCTB呈偏心性生长,因此症状通常偏向一侧肢体。脊柱畸形可由椎体病理性骨折引起,也可由肿瘤造成的疼痛刺激而出现脊柱侧弯。

### 2.2 影像学诊断

#### 2.2.1 X线诊断

X线检查由于脊柱结构复杂,X线表现往往比较隐蔽、不典型。可显示膨胀性、溶骨性破坏,肥皂泡样改变不明显,周围没有硬化带及骨膜反应。

#### 2.2.2 CT诊断

CT检查可清晰显示肿瘤的侵犯范围,可显示椎体及附件呈溶骨性、膨胀性和偏心性改变,多数有椎旁软组织肿块形成。骨破坏区内可有粗细不一、数量不等的骨嵴,形成多房性的所谓“肥皂泡”样外观,也可呈均一性圆形或卵圆形溶骨腔。肿瘤大多无硬化性边缘和骨膜反应,有时肿瘤内含有囊腔。

#### 2.2.3 MRI诊断

MRI检查有助于明确肿瘤与椎管内及椎旁软组织结构的关系,肿瘤在T1加权像上呈低信号,在T2加权像上多呈等、低信号或混杂高信号,增强扫描后明显强化;合并动脉瘤样骨囊肿者表现为多囊状高信号,可见液-液平面。

#### 2.2.4 核医学诊断

核素骨扫描或PET/CT检查主要用于明确全身骨骼受累情况,尤其是对多中心GCTB的诊断有一定意义,但不作为首选。

### 2.3 病理学诊断

病理诊断是GCTB诊断的金标准。术前进行病理检查,有助于明确病变的类型,对于制定治疗方案和判断患者预后均有重要的指导意义。活检方法主要有切开活检或穿刺活检,首选CT引导下穿刺活检,由熟练的医师完成<sup>[15-16]</sup>。如穿刺活检无法明确,则建议重新穿刺或切开活检。

## 3 治疗

### 3.1 手术治疗

外科手术切除是脊柱GCTB最常用的方法。然而,不同的切除方式,患者的预后也有所差别。由于脊柱解剖特殊,因此不同节段的GCTB其手术方式亦有所不同,其治疗的难点是如何在彻底切除肿瘤的同时能够保留血管、神经等重要结构,并降低复发率。根据Enneking分期以及WBB分期,脊柱肿瘤的切除方式分为囊

内切除、边缘切除及广泛切除, 整块广泛切除是脊柱良性侵袭性及恶性肿瘤最理想的切除方式<sup>[17-18]</sup>。

### 3.1.1 颈椎GCTB的外科治疗

颈椎解剖结构复杂, 周围主要有椎动脉和功能性神经根。由于GCTB通常呈偏心性生长, 位于颈椎的肿瘤通常累及椎动脉、神经根及周围软组织, 因而, 很难做到真正意义上的整块切除。颈椎GCTB整块切除难度较大, 仅适用于病变范围较局限、且无重要结构累及的病例, 文献上仅有个案报道; 因此目前仍以囊内切除为主, 但全椎节切除仍然可以显著降低局部复发率。Junming等<sup>[19]</sup>报道22例颈椎GCTB, 仅有1例位于C7附件的肿瘤进行了整块切除, 全脊椎切除的13例患者复发率为7.7% (1/13), 次全切除的7例患者复发率为71.4% (5/7), 前者的复发率明显低于后者。Ouyang等<sup>[20]</sup>回顾性分析了75例脊柱GCTB患者的治疗经验, 刮除术、囊外分块切除及整块切除术后复发率分别为80.0%、8.8%及0%; 而根据肿瘤位置, 颈椎、胸椎及腰椎GCTB术后的复发率分别为50.0%、32.1%及20.0%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。因此, 作者认为颈椎GCTB、刮除术及肿瘤切除不完整是局部复发的危险因素。

对于拟行整块切除的病例, 术前必须进行椎动脉造影及球囊闭塞试验, 确定椎动脉的优势侧及劣势侧, 并证实在牺牲患者侧椎动脉时不会造成脑组织和脊髓缺血的情况下才能实施整块切除术<sup>[21-22]</sup>。

### 3.1.2 胸腰椎GCTB的外科治疗

Enneking骨肿瘤分期和WBB脊柱肿瘤外科分期的发展推动了胸腰椎脊柱肿瘤的手术理念和技术的进步, 脊柱肿瘤整块切除的概念应运而生。以全脊椎整块切除术为代表的整块切除技术逐渐得到完善, 在临床上应用越来越广泛。Luksanapruksa等<sup>[23]</sup>对脊柱GCTB整块切除和刮除术进行了系统回顾, 共纳入了91例患者, 其中49例采用刮除术, 42例采用整块切除术, 术后复发率分别为36.7% (18/49) 和9.5% (4/42), 前者明显高于后者 ( $P < 0.001$ ); 而且整块切除术的患者术后并发症的发生率也低于刮除术者, 但

两者差异无统计学意义。Charest-Morin等<sup>[24]</sup>对脊柱GCTB进行了多中心回顾性研究, 结果发现整块切除术后局部复发率明显低于刮除术, 随访期内死亡患者均为经瘤刮除术者。因此作者建议, 在外科学技术允许的情况下应尽可能采用整块切除术治疗脊柱GCTB。Yin等<sup>[25]</sup>比较了整块切除、分块全切及次全切治疗脊柱GCTB的效果, 3种术式的局部复发率分别为7.7%、14.8%和61.3% ( $P < 0.001$ ); 而对于恶性GCTB, 由于能够显著降低复发率, 因此他们也建议采用整块切除术<sup>[26]</sup>。

手术方式仍然依据WBB分期、Enneking分期, 二者对手术方式均有指导作用。此外, WBB分期对手术入路的选择有重要的参考价值, 在脊柱外科应用更为广泛。当肿瘤位于4~8区/5~9区时, 以椎体切除或全脊椎整块切除为主, 可采用后路或前后联合入路; 当肿瘤位于2~5区/7~11区时, 以矢状整块切除为主, 可采用后路或前后联合入路; 当肿瘤位于10~3区时, 则以后路手术附件整块切除为主。

Tomita等<sup>[18]</sup>根据WBB分期系统提出了全脊椎整块切除的概念, 该手术方式同样适用于脊柱GCTB。单一手术入路适用于T1-L4椎体肿瘤, 而对于椎旁软组织侵犯明显及多节段受累者, 往往需要联合入路和分期手术<sup>[27-29]</sup>。Boriani等<sup>[30]</sup>根据WBB分期系统阐述了胸椎不同侵犯范围原发恶性肿瘤的切除方式及手术入路。根据Enneking分期系统, 脊柱GCTB通常以2~3期为主, 少数恶性GCTB为1期, 手术以边缘或广泛切除为主。Boriani等<sup>[31]</sup>研究认为, 对于Enneking分期为3期的患者建议整块切除, 而对于2期的患者, 由于术后局部复发率低, 可采用肿瘤广泛切除, 并不强调整块切除。

### 3.1.3 骶骨GCTB的外科治疗

骶骨GCTB多发生于高位骶骨, 在早期不易被发现, 当肿瘤压迫骶神经出现坐骨神经痛甚至大小便功能障碍而就诊时, 肿瘤的侵犯范围已经比较广泛。由于骶神经和盆腔重要脏器的存在, 难以实施肿瘤的整块切除, 因而肿瘤的局部复发率较高。对于骶骨GCTB手术治疗方式的选择, 需要同时兼顾肿瘤的局部复发率、围手术期并发

症的发生率及患者生活质量, 权衡利弊, 根据个体化而选择合适的治疗方案。

由于GCTB为具有侵袭性的良性骨肿瘤, 对于骶骨GCTB, 多数学者认为广泛或边界的整块切除通常需要牺牲相应节段的骶神经, 术后往往会出现大小便及性功能障碍, 而且广泛切除之后会影响脊柱和骨盆的稳定性, 需要附加内固定重建, 不仅增加手术时间、手术创伤, 而且增加了围手术期并发症的发生率, 因此并不主张行此术式, 而建议行保留骶神经的刮除术或分块切除术<sup>[32-35]</sup>。Thangaraj等<sup>[32]</sup>认为, 对于骶骨GCTB, 由于栓塞结合刮除术能够获得满意的局部控制率, 因此建议作为首选治疗方法。Guo等<sup>[33]</sup>对24例骶骨GCTB患者进行了回顾性分析, 采用球囊阻断腹主动脉联合刮除的治疗方式, 术中尽可能保留骶神经根, 随访58个月, 复发率为29.2% (7/24)。因此他们认为, 在栓塞或球囊阻断的基础上行刮除术, 不但保留了主要的神经功能, 也能达到彻底切除肿瘤的目的, 而且肿瘤的局部控制率也比较满意。

因此, 对于脊柱GCTB的外科治疗, 需要根据肿瘤的具体部位和分期进行术前评估, 遵循个体化原则, 以此确定合适的手术方式进行治疗。颈椎GCTB以全椎节切除为主, 胸腰椎以及S3水平以下的Enneking 3期的GCTB选择整块切除, 2期可以选择整块切除或分块切除; 而S3以上的高位骶骨GCTB则行血管栓塞、刮除为主的治疗方式, 可联合冷冻及放疗等辅助治疗方式<sup>[19, 23-24, 29, 31, 36]</sup>。

### 3.2 双膦酸盐治疗

双膦酸盐的作用机制是抑制骨GCTB中的基质细胞和巨细胞。使用双膦酸盐并不能抑制GCTB中的肿瘤细胞, 但可有效缓解症状并降低复发率, 这在近年的研究中得到证实<sup>[37]</sup>。Tse等<sup>[38]</sup>报道了使用双膦酸盐预防GCTB术后复发的经验, 他们将患者分为双膦酸盐组和对照组, 结果发现两组术后复发率分别为4.2%、30%, 因此认为双膦酸盐可以降低局部复发率。Xu等<sup>[39]</sup>回顾性分析了102例脊柱GCTB的治疗情况, 无论是分块切除还是整块切除, 整个间室切除辅助唑来膦酸治疗, 能够显著降低GCTB的复发率。在

随后的研究中, 他们对骶骨GCTB进行了回顾性研究, 16例仅行局部切除保留骶神经, 19例行局部切除保留骶神经并辅助双膦酸盐治疗, 两组术后局部复发率分别为43.75%和10.53%, 术后3年无复发生存率分别为89.5%和56.3% ( $P=0.04$ )<sup>[35]</sup>。双膦酸盐不但可以术后辅助应用, 也可单独用于GCTB的治疗。Gille等<sup>[40]</sup>单独使用双膦酸盐治疗1例颈5~6椎体GCTB患者, 未行手术治疗, 随访3年后影像学显示颈5~6椎体自发融合, 病灶处骨质重新钙化。然而, 作者指出, 手术仍然是脊柱GCTB的首选治疗方案, 尤其是当病灶引起脊柱不稳和畸形时。虽然双膦酸盐在恶性肿瘤骨相关事件的治疗中扮演重要作用, 其在GCTB的治疗中具有辅助化疗作用, 但目前仍然缺乏大样本、随机对照及长期随访的相关研究。

### 3.3 地诺单抗治疗

地诺单抗 (denosumab) 是一种全人源性高度亲和性RANKL单克隆抗体, 能够抑制破骨细胞的活化及发展, 减少病灶中增殖性肿瘤基质细胞的比例, 代之以非增殖性分化良好的新生骨组织<sup>[41]</sup>。2010年由FDA正式批准用于预防和治疗骨转移癌的骨相关事件, 2013年批准用于GCTB的治疗, 使用方案为120 mg/次, 每4周1次, 皮下注射, 在首次注射当月的第8、15天分别加强一次<sup>[41-42]</sup>。临床研究表明, 地诺单抗主要用于手术无法完全切除、复发及转移性GCTB的治疗, 其安全性和有效性已经得到肯定<sup>[42-44]</sup>。Thomas等<sup>[45]</sup>报道了一项II期临床试验结果, 共37例术后复发及无法手术切除的GCTB患者纳入研究, 接受上述方案的地诺单抗治疗。35例资料完整的患者中, 86%的患者出现肿瘤学反应。在另外一项II期临床试验中, Chawla等<sup>[46]</sup>对地诺单抗的安全性和有效性进行了研究, 地诺单抗治疗的客观有效率为72%; 1% (3/281) 的患者出现下颌骨坏死, 5% (15/281) 的患者出现低钙血症。最常见3~4级不良反应为低磷血症、贫血、背痛及四肢痛。Rutkowski等<sup>[47]</sup>研究发现, 术前使用地诺单抗有利于降低GCTB外科分期, 从而采用较低级别的手术治疗甚至不需要手术。Ueda等<sup>[48]</sup>在另外一项II期多中心临床研究中, 对17例纳入地诺单抗治疗的GCTB患者进行了分析, 结果显

示客观有效率为88%。

然而, GCTB刮除术后应用地诺单抗可能会增加复发的风险。Errani等<sup>[49]</sup>研究发现刮除术后辅助使用地诺单抗的复发率为60% (15/25), 而单纯刮除术后的复发率为16% (36/222), 因而认为地诺单抗是GCTB术后复发的独立危险因素。Rutkowski等<sup>[47]</sup>也认为刮除术后使用地诺单抗存在肿瘤复发的风险, 这一点需要引起重视。与双膦酸盐相比, 地诺单抗显示出其在GCTB的治疗中的优越性。Shibuya等<sup>[50]</sup>比较了地诺单抗与唑来膦酸在GCTB中的疗效, 结果显示唑来膦酸明显抑制正常细胞的增殖, 并诱导细胞凋亡。

尽管地诺单抗在GCTB的治疗中具有明显的优势, 但是, 关于该药在GCTB中的应用仍然存在诸多尚待解决的问题<sup>[51-55]</sup>: ① 如何选择用药时机; ② 不同手术方式辅助使用地诺单抗时是否需要调整治疗方案; ③ 如何确定用药周期; ④ 何时停药; 停药后是否会出现肿瘤复发; ⑤ 地诺单抗能否替代手术治疗。针对这些临床问题, 我们也期待国内外学者开展后续研究。

### 3.4 放疗

GCTB呈侵袭性生长, 传统手术方法复发率较高。放疗通常作为一种辅助的治疗方式用于治疗GCTB, 主要适应证是: ① 手术切除困难者; ② 无法完全切除者; ③ 肿瘤复发者。虽然GCTB放疗后有发生肉瘤变的风险, 但仍然是一种有效的辅助治疗手段。Caudell等<sup>[56]</sup>对25例GCTB患者进行了放疗, 其中20例为脊柱GCTB, 放疗剂量平均为46 Gy (25~65 Gy), 同样也没有剂量-效应关系。Shi等<sup>[57]</sup>对34例GCTB患者进行了放疗, 其中23例为脊柱GCTB, 放疗剂量平均为45 Gy (35~55 Gy), 5年、10年及15年局部控制率分别为85%、81%和81%。Ma等<sup>[58]</sup>对文献进行了综述, 共42例患者纳入研究, 放疗剂量为21~80 Gy, 总体有效率为79%, 认为对于无法接受手术的脊柱GCTB患者, 放疗能够获得满意的局部控制率, 而不存在剂量-效应关系。

### 3.5 选择性瘤体栓塞

脊柱GCTB血供丰富, 加之解剖结构复杂, 术中往往出血多, 止血困难, 不但会影响肿瘤的切除, 甚至会因大出血危及患者的生命。因此,

动脉栓塞已经被列为脊柱GCTB术前的常规准备步骤, 不但可以减少术中出血, 甚至可以缩小肿瘤体积, 易于肿瘤的切除<sup>[59-60]</sup>。

动脉栓塞不但可以用于术前准备, 也可单独用于治疗GCTB, 即治疗性栓塞。Hosalkar等<sup>[61]</sup>采用连续动脉内栓塞治疗9例骶骨GCTB, 每6周1次, 平均栓塞4.8次。7例效果明显, 患者症状减轻, 供应肿瘤的血管数量减少, 肿瘤边缘出现骨化, 但肿瘤体积并未明显缩小。Balke等<sup>[62]</sup>报道1例腰4GCTB术后复发的患者, 采用连续动脉内栓塞进行治疗, 患者神经功能完全恢复, 随访19个月肿瘤无明显进展。Lin等<sup>[63]</sup>采用该法治疗18例骶骨GCTB, 每2~4个月1次, 平均随访105个月, 14例患者效果明显, 疼痛及神经功能明显改善, 影像学评估显示肿瘤呈成骨改变, 肿瘤体积稳定。Nakanishi等<sup>[64]</sup>采用单纯栓塞的方法治疗4例骶骨GCTB, 3例疼痛及神经功能明显改善, 影像学评估显示肿瘤滋养血管减少, 肿瘤体积稳定并出现成骨改变。然而, 尽管选择行瘤体栓塞是一种安全有效的治疗方式, 仍然会有并发症发生, 最严重的并发症为栓塞脊髓供血动脉而引起截瘫, 因此在栓塞前必须进行血管造影, 明确椎动脉或根髓动脉与肿瘤的关系, 再行决定是否进行栓塞。

### 3.6 其他辅助治疗

手术切除是脊柱GCTB的首选方法。但是, 复发是脊柱GCTB最严峻挑战之一, 为了降低术后复发率, 出现了液氮、苯酚等多种辅助治疗方法。

液氮冷冻能够使瘤腔内温度迅速下降, 导致细胞内结晶形成及细胞膜的破坏, 最终杀死残留肿瘤细胞。研究认为扩大刮除辅助液氮冷冻治疗在生物学上等同于广泛切除术, 能够明显降低局部复发率, 推荐冷冻技术作为GCTB辅助治疗的方法之一<sup>[65-66]</sup>。此外, 骨折是冷冻疗法的最主要并发症<sup>[67]</sup>。尽管冷冻疗法临床效果满意, 但主要是应用于四肢及骶骨, 脊柱的其他节段应用极少, 可借鉴的临床经验较少。尽管如此, 冷冻疗法在脊柱GCTB中的应用仍然值得探索和研究<sup>[68]</sup>。苯酚也是一种安全的辅助治疗GCTB的方法, 能够使瘤腔周围1.0~1.5 mm的组织蛋白发

生凝固坏死,从而杀死残留肿瘤细胞。但是Trieb等<sup>[69]</sup>发现苯酚组复发率为25%,未用苯酚组复发率为21%,两组之间差异无统计学意义,故认为苯酚并不能明显降低术后复发率,而肿瘤切除的完整程度才是影响复发率的最重要的因素。Boriani等<sup>[30]</sup>认为无法确定液氮和苯酚等对周围脊髓、神经管和大血管的影响,因此,他们也没有采用该类方法辅助治疗脊柱GCTB。

#### 4 总结

脊柱GCTB较为少见,诊断依靠临床、影像和病理三结合原则。脊柱GCTB的治疗难度较大,目前还没有基于循证医学的治疗流程和共识,因而具有很强的挑战性。手术仍然是脊柱GCTB治疗的首选方法,术前选择性动脉栓塞、完整切除肿瘤及术后辅助使用地诺赛麦是目前推荐的综合治疗方法。整块切除是脊柱GCTB的理想治疗方式,但手术方法的选择需要遵循个体化原则,根据不同的部位制定不同的手术方案,具体手术方法需要根据Enneking分期和WBB分期确定。地诺单抗对于手术无法完全切除、复发及转移性GCTB的治疗具有独到优势,术前使用能够有效降低GCTB外科分期,并为整块切除手术创造条件,具有广泛的应用前景。对于无法获得地诺单抗治疗的患者,双膦酸盐可作为替代治疗方案。放疗可作为复杂性、难治性GCTB的辅助治疗手段,但并不作为首选治疗方案。

#### [参 考 文 献]

[1] BOONS H W, KEIJSER L C, SCHREUDER H W, et al. Oncologic and functional results after treatment of giant cell tumors of bone [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2002, 122(1): 17-23.

[2] KARPIK M. Giant cell tumor (tumor gigantocellularis, osteoclastoma)-epidemiology, diagnosis, treatment [J]. *Ortop Traumatol Rehabil*, 2010, 12(3): 207-215.

[3] UNNI K K, INWARDS C Y. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10 165 cases [M]. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2009.

[4] 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.

[5] MANASTER B J, DOYLE A J. Giant cell tumors of bone [J]. *Radiol Clin North Am*, 1993, 31(2): 299-323.

[6] SZENDRÖI M. Giant-cell tumor of bone [J]. *J Bone Joint*

*Surg Br*, 2004, 86(1): 5-12.

[7] SANJAY B K, SIM F H, UNNI K K, et al. Giant cell tumors of the spine [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1993, 75(1): 148-154.

[8] BORIANI S, BANDIERA S, CASADEI R, et al. Giant cell tumor of the mobile spine: a review of 49 cases [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(1): 37-45.

[9] COWAN R W, SINGH G. Giant cell tumor of bone: a basic science perspective [J]. *Bone*, 2013, 52(1): 238-246.

[10] WU P F, TANG J Y, LI K H. RANK pathway in giant cell tumor of bone: pathogenesis and therapeutic aspects [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 495-501.

[11] THOMAS D M. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone [J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(4): 397-403.

[12] COWAN R W, SINGH G, GHERT M. PTHrP increases RANKL expression by stromal cells from giant cell tumor of bone [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(6): 877-884.

[13] GRIMAUD E, SOUBIGOU L, COUILLAUD S, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163: 2021-2031.

[14] FLETCHER C D M, BRIDGE J A, HOGENDOORN P C W, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone [M]. Lyon: IARC Press, 2013: 321-324.

[15] YAMAZAKI T, MCLOUGHLIN G S, PATEL S, et al. Feasibility and safety of en bloc resection for primary spine tumors: a systematic review by the Spine Oncology Study Group [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(Suppl 22): 31-38.

[16] ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl 3): 113-123.

[17] BORIANI S, WEINSTEIN J N, BIAGINI R. Primary bone tumors of the spine. Terminology and surgical staging [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997, 22(9): 1036-1044.

[18] TOMITA K, KAWAHARA N, BABA H, et al. Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997, 22(3): 324-333.

[19] JUNMING M, CHENG Y, DONG C, et al. Giant cell tumor of the cervical spine: a series of 22 cases and outcomes [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33(3): 280-288.

[20] OUYANG H Q, JIANG L, LIU X G, et al. Recurrence factors in giant cell tumors of the spine [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(13): 1557-1563.

[21] MOLINA C A, AMES C P, CHOU D, et al. Outcomes following attempted en bloc resection of cervical chordomas in the C-1 and C-2 region versus the subaxial region: a multi-institutional experience [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 21(3): 348-356.

[22] GILLE O, SODERLUND C, BERGE J, et al. Triple total cervical vertebrectomy for a giant cell tumor: case report [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30(10): 272-275.

[23] LUKSANA PRUKSA P, BUCHOWSKI J M, SINGHATANADGIGE W, et al. Systematic review and meta-

- analysis of en bloc vertebrectomy compared with intralesional resection for giant cell tumors of the mobile spine [ J ] . *Global Spine J*, 2016, 6(8):798-803.
- [ 24 ] CHAREST-MORIN R, FISHER C G, VARGA P P, et al. En Bloc resection versus intralesional surgery in the treatment of giant cell tumor of the spine [ J ] . *Spine (Phila Pa 1976)*, 2017, 42(18): 1383-1390.
- [ 25 ] YIN H, YANG X, XU W, et al. Treatment and outcome of primary aggressive giant cell tumor in the spine [ J ] . *Eur Spine J*, 2015, 24(8): 1747-1753.
- [ 26 ] YIN H, CHENG M, LI B, et al. Treatment and outcome of malignant giant cell tumor in the spine [ J ] . *J Neurooncol*, 2015, 124(2): 275-281.
- [ 27 ] 黄稳定, 魏海峰, 严望军, 等. 一期后路全脊椎整块切除术治疗L4椎体肿瘤的临床经验 [ J ] . *中华骨科杂志*, 2018, 38(10): 580-587.
- [ 28 ] KAWAHARA N, TOMITA K, MURAKAMI H, et al. Total en bloc spondylectomy of the lower lumbar spine: a surgical techniques of combined posterior-anterior approach [ J ] . *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36(1): 74-82.
- [ 29 ] LUKSANA PRUKSA P, BUCHOWSKI J M, SINGHATANADGIGE W, et al. Management of spinal giant cell tumors [ J ] . *Spine J*, 2016, 16(2): 259-269.
- [ 30 ] BORIANI S, BANDIERA S, COLANGELI S, et al. En bloc resection of primary tumors of the thoracic spine: indications, planning, morbidity [ J ] . *Neurol Res*, 2014, 36(6): 566-576.
- [ 31 ] THANGARAJ R, GRIMER R J, CARTER S R, et al. Giant cell tumour of the sacrum: a suggested algorithm for treatment [ J ] . *Eur Spine J*, 2010, 19(7): 1189-1194.
- [ 32 ] BORIANI S, BANDIERA S, CASADEI R, et al. Giant cell tumor of the mobile spine: a review of 49 cases [ J ] . *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(1): 37-45.
- [ 33 ] GUO W, JI T, TANG X, et al. Outcome of conservative surgery for giant cell tumor of the sacrum [ J ] . *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(10): 1025-1031.
- [ 34 ] BYDON M, DE LA GARZA-RAMOS R, BETTEGOWDA C, et al. En bloc resection of a giant cell tumor in the sacrum via a posterior-only approach without nerve root sacrifice: technical case report [ J ] . *Neurosurgery*, 2015, 11(Suppl 3): 472-478.
- [ 35 ] XU W, WANG Y, WANG J, et al. Long-term administration of bisphosphonate to reduce local recurrence of sacral giant cell tumor after nerve-sparing surgery [ J ] . *J Neurosurg Spine*, 2017, 26(6): 716-721.
- [ 36 ] HARROP J S, SCHMIDT M H, BORIANI S, et al. Aggressive "benign" primary spine neoplasms: osteoblastoma, aneurysmal bone cyst, and giant cell tumor [ J ] . *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(22 suppl): 39-347.
- [ 37 ] GOUIN F, ROCHWERGER A R, DI MARCO A, et al. Adjuvant treatment with zoledronic acid after extensive curettage for giant cell tumours of bone [ J ] . *Eur J Cancer*, 2014, 50(14): 2425-2431.
- [ 38 ] TSE L F, WONG K C, KUMTA S M, et al. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: a case-control study [ J ] . *Bone*, 2008, 42(1): 68-73.
- [ 39 ] XU W, LI X, HUANG W, et al. Factors affecting prognosis of patients with giant cell tumors of the mobile spine: retrospective analysis of 102 patients in a single center [ J ] . *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(3): 804-810.
- [ 40 ] GILLE O, OLIVEIRA BDE A, GUERIN P, et al. Regression of giant cell tumor of the cervical spine with bisphosphonate as single therapy [ J ] . *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(6): 396-399.
- [ 41 ] BRANSTETTER D G, NELSON S D, MANIVEL J C, 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.
- [ 42 ] SINGH A S, CHAWLA N S, CHAWLA S P. Giant-cell tumor of bone: treatment options and role of denosumab [ J ] . *Biologics*, 2015, 9: 69-74.
- [ 43 ] 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, doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.020. [ Epub ahead of print ] .
- [ 44 ] BORKOWSKA A, GORYŃ T, PIEŃKOWSKI A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone [ J ] . *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4312-4318.
- [ 45 ] 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): 275-280.
- [ 46 ] 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): 901-908.
- [ 47 ] RUTKOWSKI P, FERRARI S, GRIMER R J, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone [ J ] . *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9): 2860-2868.
- [ 48 ] UEDA T, MORIOKA H, NISHIDA Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial [ J ] . *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2149-2154.
- [ 49 ] 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 ] . *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100(6): 496-504.
- [ 50 ] SHIBUYA I, TAKAMI M, MIYAMOTO A, et al. *In vitro* study of the effects of denosumab on giant cell tumor of bone: comparison with zoledronic acid [ J ] . *Pathol Oncol Res*, 2017. doi: 10.1007/s12253-017-0362-8. [ Epub ahead of print ] .
- [ 51 ] PALMERINI E, CHAWLA N S, 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.
- [ 52 ] VAN DER HEIJDEN L, DIJKSTRA P D S, BLAY J Y, et al. Giant cell tumour of bone in the denosumab era [ J ] . *Eur J*

- Cancer, 2017, 77: 75–83.
- [ 53 ] YONEZAWA N, MURAKAMI H, KATO S, et al. Giant cell tumor of the thoracic spine completely removed by total spondylectomy after neoadjuvant denosumab therapy [ J ] . Eur Spine J, 2017, 26(suppl 1): 236–242.
- [ 54 ] MATTEI T A, RAMOS E, REHMAN A A, et al. Sustained long-term complete regression of a giant cell tumor of the spine after treatment with denosumab [ J ] . Spine J, 2014, 14(7): e15–21.
- [ 55 ] CHAREST-MORIN R, BORIANI S, FISHER C G, et al. Benign tumors of the spine: has new chemotherapy and interventional radiology changed the treatment paradigm? [ J ] . Spine (Phila Pa 1976), 2016, 41(suppl 20): 178–185.
- [ 56 ] CAUDELL J J, BALLO M T, ZAGARS G K, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone [ J ] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(1): 158–165.
- [ 57 ] SHI W, INDELICATO D J, REITH J, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone [ J ] . Am J Clin Oncol, 2013, 36(5): 505–508.
- [ 58 ] MA Y, XU W, YIN H, et al. Therapeutic radiotherapy for giant cell tumor of the spine: a systemic review [ J ] . Eur Spine J, 2015, 24(8): 1754–1760.
- [ 59 ] WILSON M A, COOKE D L, GHODKE B, et al. Retrospective analysis of preoperative embolization of spinal tumors [ J ] . AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(4): 656–660.
- [ 60 ] HE S H, XU W, SUN Z W, et al. Selective arterial embolization for the treatment of sacral and pelvic giant cell tumor: a systematic review [ J ] . Orthop Surg, 2017, 9(2): 139–144.
- [ 61 ] HOSALKAR H S, JONES K J, KING J J, et al. Serial arterial embolization for large sacral giant-cell tumors: mid- to long-term results [ J ] . Spine (Phila Pa 1976), 2007, 32(10):1107–1115.
- [ 62 ] BALKE M, HENRICHS M P, GOSHEGER G, et al. Giant cell tumors of the axial skeleton [ J ] . Sarcoma, 2012, 2012:410973.
- [ 63 ] LIN P P, GUZEL V B, MOURA M F, et al. Long-term follow-up of patients with giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization [ J ] . Cancer, 2002, 95(6): 1317–1325.
- [ 64 ] NAKANISHI K, OSUGA K, HORI S, et al. Transarterial embolization (TAE) of sacral giant cell tumor (GCT) using spherical permanent embolic material superabsorbent polymer microsphere (SAP-MS) [ J ] . Springerplus, 2013, 2: 666.
- [ 65 ] ABDELRAHMAN M, BASSIONY A A, SHALABY H, et al. Cryosurgery and impaction subchondral bone graft for the treatment of giant cell tumor around the knee [ J ] . HSS J, 2009, 5(2): 123–128.
- [ 66 ] DOMOVITOV S V, CHANDHANAYINGYONG C, BOLAND P J, et al. Conservative surgery in the treatment of giant cell tumor of the sacrum: 35 years' experience [ J ] . J Neurosurg Spine, 2015, 30: 1–13.
- [ 67 ] PRITSCH T, BICKELS J, WU C C, et al. The risk for fractures after curettage and cryosurgery around the knee [ J ] . Clin Orthop Relat Res, 2007, 458: 159–167.
- [ 68 ] WU P K, CHEN C F, WANG J Y, et al. Freezing nitrogen ethanol composite may be a viable approach for cryotherapy of human giant cell tumor of bone [ J ] . Clin Orthop Relat Res, 2017, 475(6): 1650–1663.
- [ 69 ] TRIEB K, BITZAN P, LANG S, et al. Recurrence of curetted and bone-grafted giant-cell tumours with and without adjuvant phenol therapy [ J ] . Eur J Surg Oncol, 2001, 27(2): 200–202.

( 收稿日期: 2018-03-02 修回日期: 2018-07-05 )