

3 讨论

MGCT 也称为 GCT 恶变,临床少见,约占 GCT 总数的 1%~5%^[2];发病率为每年 1.6/10 000 000^[3],分为原发性和继发性两种。原发恶性临床极少见,常见为继发恶性^[2-3]。继发 MGCT 是一种高度恶性肉瘤,常继发于对原良性病灶行放疗或手术治疗后^[2]。

3.1 临床特点

本组资料中 6 例既往均有良性 GCT 史,为继发性。其中 4 例患者既往有手术史,2 例有放疗史。

在继发 MGCT 中,恶变潜伏期为从首次诊断到确诊为恶性病变的间隔时间,范围为 1.4~25.0 年(平均 9.9 年)^[4]。而对于接受放疗的病例,恶变潜伏期较短,为 1.7~15.0 年(平均 8 年)^[2]。6 例恶变潜伏期为 18~108 个月,平均 52.7 个月;两例放疗潜伏恶变期分别为 50 个月和 40 个月;均在文献资料报道的范围内^[2,4]。

本组患者在诊断为 MGCT 时的年龄 21~37 岁,平均 29.2 岁。病灶多位于中轴骨和膝关节附近的长骨,所有患者均有疼痛,大部分有活动受限和局部包块,而肿胀和神经功能缺失症状较少见。影像学上,本组 6 例在影像学上较良性 GCT 更具有侵袭性,有 4 例突破骨皮质并侵及邻近组织,1 例出现骨膜反应。Enneking 分期有 5 例为 II B 以上。

3.2 组织学特征

原发 MGCT 组织学主要表现:病灶中有良性的 GCT 组织和高度恶性的肉瘤样变^[2-3,5],二者同时生长。GCT 恶变的结果可能为骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、纤维肉瘤或平滑肌肉瘤等^[2,5-6]。本组恶变结果:纤维肉瘤 3 例,骨肉瘤 2 例,恶性纤维组织细胞瘤 1 例。根据 Heffernan 等^[7]的统计,在恶变结果中骨肉瘤占 54.8%(23/42),纤维肉瘤为 23.8%(10/42),恶性纤维组织细胞瘤为 16.7%(7/42)。

但 6 例 MGCT 都保留有良性 GCT 的形态学的特征,病灶仍由基质细胞和多核巨细胞组成。只是巨细胞的体积和数目、单核基质细胞的异型性和数量发生了变化。此外在 MGCT 中还可以见到骨样组织、骨基质、胶原纤维等结构,这些在良性 GCT 中极少见。

3.3 恶变机制

本组 2 例有放疗史,其余 4 例均在首次治疗后定期随访 X 线片或 CT,恶变原因可能与其过度的放射线暴露有关。2 例有 2 次复发,其中 1 例病检结

果提示恶性程度逐渐增加,手术清除病灶不彻底、反复刺激也可能是诱导良性 GCT 恶变的原因。病灶刮除或某种生物材料植入(如骨移植)后,病灶周围骨和该生物材料被死骨和残留的肿瘤细胞所包绕;周围微环境受到刺激,使间叶干细胞生长和细胞生长因子生成,局部出现炎性、增生、修复等变化。这些改变可能成为恶性肿瘤的发源地^[6,8-9]。

但关于 GCT 恶变的具体机理,目前尚不清楚。在 GCT 核型分析中,通过荧光原位杂交技术在基质细胞中可见到许多端-端融合的染色体(也称为“端粒黏连”)^[10]。在肿瘤细胞中也可能发现染色体整合、缺失和异位^[11]。染色体不稳定和端粒联合可能使 GCT 具有侵袭性^[8,10]。作为一种微小的细胞器,中心体在细胞有丝分裂中,对维持细胞极性和染色体分离有重要作用。在 GCT 中,随机异倍体出现与肿瘤侵袭性相关,同时也与恶性病例中肿瘤细胞染色体增加或丢失相关^[12]。中心体畸变和异倍体出现在恶性间叶细胞瘤中十分常见,如骨肉瘤^[12]。

故染色体失稳、异倍体出现和中心体畸变可能是 GCT 恶变的重要因素。此外,GCT 具有一定的成骨活动,可能激活骨重建,在此期间病灶的某个部位可能发生获得性的基因突变^[13],也有可能导良性病灶中有恶性组织的生长。

一般情况下“纤维瘤”恶变为“纤维肉瘤”,“软骨瘤”恶变为“软骨肉瘤”,其基本细胞类型未变,而骨巨细胞瘤却恶变为“骨肉瘤”、“纤维肉瘤”或“恶性纤维组织细胞瘤”。分析原因可能如下:在骨巨细胞瘤病灶中,间叶细胞的增殖可能刺激破骨细胞,激活细胞因子,吸引血液中大量的单核细胞聚集,最终形成了破骨细胞样的巨细胞^[7]。所以,GCT 主要由间叶细胞和血源性单核细胞构成。单核细胞和巨细胞均表达高分子膜抗原,后者与恶性肉瘤关系密切^[7]。故良性 GCT 变为恶性肉瘤是一种罕见的去分化过程^[7]。

3.4 诊断

大多数 GCT 局部复发的时间在首次治疗后 2 年内^[2],故局部复发时间大于 3 年的 GCT,应怀疑恶变可能。对于突然出现疼痛增加、肿瘤体积变大的病例,也应考虑到恶变的可能^[2]。明确诊断仍主要以病检为准^[11,14]。有文献报道 P53 在继发 MGCT 的诊断中有重要价值^[15-16]。原发 MGCT 主要特点是:病灶中有良性 GCT 组织和高度恶性的肉瘤样变;但若取材不合适,则不能正确诊断^[2]。患者既往有良性 GCT

病史,有放疗或手术史,在原病灶中发现组织为肉瘤样变,即可诊断为继发性 MGCT^[14]。在诊断 MGCT 时,需要同病灶富含巨细胞疾病相鉴别,如动脉瘤样骨囊肿、嗜酸性肉芽肿等。

3.5 治疗及预后

本组资料有 3 例接受根治性手术,1 例存活;另外 2 例分别在术后 6 个月和 11 个月发现肺转移并死亡,在确诊 MGCT 后,生存时间分别为 7 个月和 11 个月。有 1 例接受病灶边缘切除+辅助治疗,随访期间未发现疾病征象。1 例接受化疗,1 例接受 HIFU 治疗;随访期间二者均带瘤存活。

目前 MGCT 的治疗方法主要有根治性手术(如截肢术、广泛切除术)、放疗和化疗^[2]。MGCT 的治疗建议采用根治性手术^[3],但应尽可能保留肢体功能或便于功能重建。本组资料中有 1 例使用唑来膦酸化疗,但其随访时间较短,其效果还有待进一步观察。有近年来有学者发现 Denosumab(1 种受体活化因子配基的单克隆抗体)有望成为 MGCT 的全身治疗药物^[17],其有效率可达 90%,85% 的患者疼痛等症状减轻或功能恢复^[3]。HIFU 对骨肿瘤的治疗效果良好,能减轻患者疼痛^[18],它是一种无创治疗肿瘤的新技术,适用于治疗机体各种实体肿瘤。

本研究中有 2 例发现肺转移并死亡,平均生存 9 个月。余 4 例存活患者随访时间 4~57 个月,平均 30 个月;其中 2 例未见局部复发及转移,肢体功能可;2 例症状减轻,带瘤存活。大样本统计显示 MGCT 发生转移的概率为 16%^[3]。本组中有 3 例发生转移。Beebe-Dimmer 等^[3]统计发现:MGCT 患者的平均生存时间近 12 年,5 年生存率为 84.2%。患者的生存率与年龄和肿瘤分期相关,年龄越大、肿瘤分期越晚,生存率越低。

参 考 文 献

- [1] Jaffe H L, Lichtenstein L. Benign Chondroblastoma of bone; a reinterpretation of the so-called calcifying or chondromatous giant cell tumor[J]. *Am J Pathol*, 1942, 18(6): 969-991.
- [2] Bertoni F, Bacchini P, Staals E L. Malignancy in giant cell tumor of bone[J]. *Cancer*, 2003, 97(10): 2520-2529.
- [3] Beebe-Dimmer J L, Cetin K, Fryzek J P, et al. The epidemiology of malignant giant cell tumors of bone; an analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program (1975-2004)[J]. *Rare Tumors*, 2009, 1(2): e52.
- [4] Hashimoto K, Hatori M, Hosaka M, et al. Osteosarcoma arising from giant cell tumor of bone ten years after primary surgery: a case report and review of the literature[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 208(2): 157-162.
- [5] Puri A, Agarwal M. Treatment of giant cell tumor of bone; current concepts[J]. *Indian J Orthop*, 2007, 41(2): 101-108.
- [6] Kadowaki M, Yamamoto S, Uchio Y. Late malignant transformation of giant cell tumor of bone 41 years after primary surgery[J]. *Orthopedics*, 2012, 35(10): e1566-e1570.
- [7] Heffernan E J, O'Sullivan P J, Adibeig M, et al. Primary malignant transformation of giant cell tumor of bone[J]. *European Journal of Radiology Extra*, 2007, 3(62): 89-93.
- [8] Saada E, Peoc'h M, Decouvelaere A V, et al. CCND1 and MET genomic amplification during malignant transformation of a giant cell tumor of bone[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4): e86-e89.
- [9] Sakkas R J, van der Heul R O, Kroon H M, et al. Late malignant transformation of a benign giant-cell tumor of bone: a case report[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1997, 79(2): 259-262.
- [10] Moskovszky L, Szuhai K, Krenacs T, et al. Genomic instability in giant cell tumor of bone. A study of 52 cases using DNA ploidy, relocalization FISH, and array-CGH analysis[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(6): 468-479.
- [11] Miller I J, Blank A, Yin S M, et al. A case of recurrent giant cell tumor of bone with malignant transformation and benign pulmonary metastases[J]. *Diagn Pathol*, 2010(5): 62.
- [12] Moskovszky L, Dezso K, Athanasou N, et al. Centrosome abnormalities in giant cell tumour of bone: possible association with chromosomal instability[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(3): 359-366.
- [13] Oda Y, Sakamoto A, Saito T, et al. Secondary malignant giant-cell tumour of bone: molecular abnormalities of p53 and H-ras gene correlated with malignant transformation[J]. *Histopathology*, 2001, 39(6): 629-637.
- [14] Nahal A, Ajlan A, Alcindor T, et al. Dedifferentiated giant cell tumour of bone in the form of low-grade fibroblastic osteogenic sarcoma: case report of a unique presentation with follow-up[J]. *Curr Oncol*, 2010, 17(4): 71-76.
- [15] Gong L, Liu W, Sun X, et al. Histological and clinical characteristics of malignant giant cell tumor of bone[J]. *Virchows Arch*, 2012, 460(3): 327-334.
- [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): 664-669.
- [17] 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.
- [18] Orgera G, Monfardini L, Della V P, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results[J]. *Radiol Med*, 2011, 116(5): 734-748.

(责任编辑:关蕴良)