

骨巨细胞瘤治疗进展

梁鹏

(甘肃省肿瘤医院骨与软组织肿瘤科,甘肃 兰州 730050 E-mail:1021091883@qq.com)

【摘要】 骨巨细胞瘤是一种局部具有侵袭性、溶骨活性的良性骨肿瘤,传统治疗手段为囊内刮除植骨,但有很高的局部复发率,通过辅助手段对瘤腔进行处理,有效降低了局部复发;对于不同部位骨巨细胞瘤应依据病变部位、大小、侵犯范围、复发率的高低可选择不同的手术方法,包括假体置换、广泛切除、En-bloc 切除等;对于特殊部位预计手术风险大、不能完全切除患者可行动脉栓塞,有利于病情得到控制或手术;双磷酸盐、地诺单抗的应用给骨巨细胞瘤的治疗带来新的希望,可有效降低肿瘤复发,目前主要应用于复发、难治、特殊部位、转移性骨巨细胞瘤的治疗。化疗主要应用于转移、恶性骨巨细胞瘤的治疗,放疗对于复发或难以手术切除部位骨巨细胞瘤可控制肿瘤进展,但有恶变可能。双磷酸盐、地诺单抗缺乏长期随访,远期疗效尚不明确,骨巨细胞瘤治疗领域新方法、新药的研发为其带来了更多希望。

【关键词】 骨巨细胞瘤; 外科手术; 放疗,辅助; 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2018.03.021

Treatment progress on giant cell tumors of bone LIANG Peng. Department of Bone and Soft Tissue Tumor, Gansu Cancer Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China

ABSTRACT Giant cell tumors (GCT) of bone is benign bone tumors with aggressive and osteolytic activity. As traditional treatment of GCT, removal of bone graft is disease with high local recurrence rate, and could reduce local recurrence by auxiliary means. Different surgical methods such as prosthesis replacement, wide resection and En-bloc resection could be selected for different parts of giant cell tumor of bone, based on the lesion location, size, extent of invasion, recurrence rate. For patients with special region of GCT of bone with removed incompletely and high surgical risk expected, arterial embolism could be performed. The application of bisphosphonates and denosumab are mainly used in treating recurrent, refractory, special parts, metastatic giant cell tumor of bone will bring new hope of treatment for giant cell tumor of bone, due to lower the recurrence rate. Chemotherapy is mainly used in the treatment of metastasis and malignant bone tumor. Radiotherapy for recurrent or unresectable bone giant cell tumor can control tumor progression, but there is the possibility of malignancy. While long-term follow-up studies and long-term results of applications of bisphosphonates and denosumab are lacking, new methods and development of new drugs are still be needed to treat patients with giant cell tumor of bone and also bring about more hope.

KEYWORDS Giant cell tumor of bone; Surgical procedure, operative; Chemoradiotherapy, adjuvant; Review literature
Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(3):292-296 www.zggszz.com

骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone, GCT)是一种以局部侵袭骨质、具有溶骨活性的良性肿瘤,代表性的是发生在膝关节长骨骨骼成熟后骺或干骺端^[1]。GCT 占有原发骨肿瘤的 5%,良性骨肿瘤的 20%,好发于 30~50 岁,少见于骨骼未成熟患者,女性略多见,85%发生于长骨干骺段,10%发生于中轴骨,5%发生于手足短骨^[2-4]。目前认为 GCT 多数具有局部侵袭性,多中心病灶发生率<1%,肺转移发生率低于 2%,多中心病灶可能是直接蔓延到相邻骨或转移,也可能多中心起源^[5]。传统治疗手段主要是手术刮除植骨,术后复发率很高,后来许多学者应用辅助手段对瘤腔进行处理,降低了肿瘤复发率;对于特殊部位肿瘤患者仍存在手术难度大,术中、术后可能发生严重并发症,对于肺部转移束手无策。随着研究的深入,双磷酸盐、地诺单抗的应用,对骨巨细胞瘤的

治疗开启了新的篇章。

1 手术治疗

对于大多数骨巨细胞瘤患者来说,针对原发肿瘤的治疗仍然以外科手术治疗为主,包括病灶内刮除和 En-bloc 切除及瘤壁内灭活、植骨或骨水泥填塞^[4]。Li 等^[6]对 179 例骨巨细胞瘤患者研究表明,病灶内刮除(41.9%)、广泛刮除(19.0%)的局部复发率明显大于广泛切除(7.7%),软组织累及和病灶内刮除增加了复发率,目前研究囊内刮除和广泛切除与广泛刮除对照,广泛刮除有良好的局部控制及功能恢复。通常仅局部刮除的复发率为 15%~50%,刮除后联合辅助治疗(高速磨钻进一步扩创、液氮冷冻、石碳酸化学处理、或者骨水泥)的局部复发率为 2.3%~20%^[2]。熊进等^[3]研究发现囊内刮除肢体骨巨细胞瘤仍存在复发的风险,但可较好地保留关节功

能,应作为首选。应用石碳酸与骨水泥、液氮与骨水泥、液氮与骨移植的复发率相同,液氮的并发症发生率高于其他,3组的功能结果相同,并发症包括骨关节炎、感染、术后骨折、骨坏死、短暂神经麻痹、骨水泥泄漏。有学者^[4]建议采用磨钻对瘤腔壁进行磨削后使用包括苯酚、无水乙醇、双氧水、冷冻手术(液氮)、骨水泥及氩气刀等化学性或热损伤性辅助治疗措施对瘤腔进行再处理,导致病灶边缘组织广泛坏死,进一步扩大肿瘤切除边缘,这些辅助性手段的应用在降低术后复发率的同时也可对周围组织、血管、神经产生损伤以及增加术后病理性骨折和感染等并发症风险^[7]。高速磨钻在骨巨细胞瘤的治疗中被广泛使用,其实肿瘤破坏后骨壁菲薄,残存的骨组织很少,磨钻联合辅助措施进一步降低复发率的同时将增加骨折风险,同时关节软骨下难以使用。Gupta等^[8]对38例下肢长骨发生病理性骨折的骨巨细胞瘤患者行刮除骨水泥填充的方法取得了满意的结果,其中4例局部复发,认为彻底刮除和骨水泥填充是骨巨细胞瘤主要的治疗方法,特别对于较大缺损。病灶扩大刮除联合骨水泥填充被认为是治疗骨巨细胞的优先选择方案,其聚合时释放的热量以及本身细胞毒性,可使2~3 mm骨皮质深部坏死,使肿瘤组织部分或全部变性、坏死,起到局部抗肿瘤的作用^[9],并且费用低廉、术后恢复快,可以早期负重,肿瘤复发病灶在X线片上极易被识别。囊内刮除联合局部辅助骨水泥、石碳酸、乙醇和冷冻疗法能够显著减低局部复发率和肺转移,相反,部分研究认为局部辅助治疗没有降低局部复发率^[10]。尽管扩大切除术后的复发率最低,大多数学者仍建议将局部病灶刮除联合局部辅助治疗作为GCT首选治疗方法,因为其具有更低的并发症和功能损害发生率^[11]。尹振春等^[12]通过Meta分析认为选择骨水泥填充和植骨对局部复发率没有区别,病灶内刮除与切除相比有相同或更好的功能康复。囊内切除具有很高的局部复发率但能够保留局部关节的功能,广泛切除可防止转移但同时导致邻近关节功能严重损害,选择何种手术方式应依据术前对于肿瘤的评估,依据Enneking's和Campanacci's分期系统,Ⅲ期骨巨细胞瘤最好采取广泛切除^[10],对于骨破坏范围大、关节面破坏超过50%、肿瘤邻近关节面无法保留,桡骨和尺骨远端、腓骨以及其他非承重骨的骨巨细胞瘤,广泛节段截除是比较适宜的方法,可选择关节融合术、异体骨、肿瘤假体、异体骨-肿瘤假体复合物进行重建;对于术后有很高复发率或不能完整切除、复发性或骨破坏严重伴随病理性骨折的患者,包括恶性骨巨细胞瘤,截肢后佩戴假肢可能是更好的选择。极少部分

骨巨细胞瘤见于指骨^[4];对于掌、指(趾)骨的骨巨细胞瘤,由于手术操作较困难,复发率高,建议切除或截指(趾)治疗可明显减少骨巨细胞瘤复发。陆万青等^[13]采用瘤段扩大切除加人工假体置换术治疗7例肱骨近端Ⅱ-Ⅲ级骨巨细胞瘤患者,手术前后辅以功能训练,达到切除肿瘤与保肢的目的。尚大财等^[14]采用外科手术治疗髌骨骨巨细胞瘤,疗效显著。马小军等^[15]对比桡骨远端骨巨细胞瘤切除术后自体腓骨移植与异体骨移植腕关节重建,结果发现自体腓骨移植的优势在于功能恢复良好,无排斥反应;异体骨的优势在于实现解剖重建,力学生物学稳定,无供区并发症。而唐顺等^[16]研究发现广泛切除有助于减少恶性骨巨细胞瘤局部复发,辅助化疗及局部放疗在有效控制肿瘤的局部复发和转移中的作用仍没有确认。而骨巨细胞瘤术后复发率和并发症的发生率远高于其他部位,反复多次手术最终导致治疗失败,En-bloc切除认为具有最低的局部复发率,因为En-bloc切除认为是广泛切除,由未受侵的健康组织包裹肿瘤组织,En-bloc切除可以获得较好的疾病局部控制和系统控制。全椎体切除技术的成熟,首次手术即做全椎体切除重建,可完整切除病椎防止肿瘤复发。外科手术仍是骨巨细胞瘤主要治疗手段,术前对于肿瘤全面评估,依据肿瘤发生部位、侵袭范围、功能结果、复发概率等综合判断,决定治疗方案,采取何种手术方式关键是完整清除肿瘤组织,防止肿瘤残留、复发,并保留良好功能结果。

2 动脉栓塞

术前血管栓塞经常应用于头、颈、脊柱肿瘤,用于控制肿瘤出血、缩短手术时间、获得最好的外科切除,中轴骨是GCT另一个好发部位,以骶骨最多见,约占GCT总数的2%~8%^[17]。许多研究报道脊柱骨巨细胞瘤患者术后复发率高达10%~40%^[18],骶骨、骨盆血管异常丰富,发生于这些部位的GCT手术中经常会造成大量出血,或者造成周围重要结构损伤,术前可考虑行瘤体血管介入栓塞,尽可能减少术中、术后出血,缩小手术切除范围,也可单独使用,导致肿瘤坏死,缩小肿瘤体积;同时骶骨和脊柱的骨巨细胞瘤难以达到广泛切除,连续动脉栓塞治疗可能是一种较好的治疗方法,一般在栓塞后数月疼痛减轻,数年后肿瘤体积有不同程度的减小。Zhou等^[19]对骶骨和脊柱骨巨细胞瘤术前栓塞,认为术前血管栓塞明显减少了术中出血和保证最大限度的肿瘤切除,获得满意的局部肿瘤控制和临床效果,对于骶骨和脊柱肿瘤是可行的技术。Yu等^[20]认为对于涉及骶髂关节的骨巨细胞瘤反复的动脉栓塞和刮除具有创伤较小、出血较少、并发症很少的优势。骶骨肿瘤手

术切除难度大,术后功能影响大,刮除后复发率高,血管栓塞对于骨盆、脊柱部位骨巨细胞瘤的治疗可能是一个有效选择,同时血管栓塞需一定设备和具有血管操作技术的放射科医生完成,并且供应肿瘤血管复杂、血供丰富,栓塞后由于肿瘤窃血很快血供再次建立,有时并不能达到治疗目的,往往需与其他治疗方式联合应用。

3 二磷酸盐及狄诺单抗靶向治疗

骨巨细胞瘤是一种溶骨性破坏性病变,最重要的挑战是手术刮除后较高的局部复发率,绝大多数发生于初次手术后 2 年内,也有文献报道发生于术后 15~20 年^[4]。对于手术无法切除、外科治疗后反复复发及发生转移的难治性 GCT 患者,手术的作用十分有限,首选非手术治疗^[22]。骨矿质的吸收依赖于双磷酸盐类,双磷酸盐是一种强效的破骨细胞性骨吸收抑制剂,可抑制破骨细胞在骨吸收部位形成、迁移和溶骨活动,并促进破骨细胞凋亡。富含巨细胞的肿瘤通常都会发生骨溶解,双磷酸盐通过在细胞内的积聚,诱导骨巨细胞瘤基质细胞和多核巨细胞的凋亡,从而达到限制骨破坏的效果。双磷酸盐已成为良性和恶性骨病变的标准治疗,接受双磷酸盐治疗的 GCT 患者,其局部复发率仅为 4.2%,而对照组高达 30%^[21]。双磷酸盐的抗破骨细胞作用及其对肿瘤基质细胞的诱导凋亡使其成为骨巨细胞瘤辅助治疗方法的有力选择。Yin 等^[22]研究表明双磷酸盐治疗的患者术后复发率低于术后未行双磷酸盐治疗的患者。Xu 等^[23]研究也表明术后使用双磷酸盐患者的复发率较未使用双磷酸盐的患者明显降低,术后双磷酸盐治疗 2 年的患者能够降低脊柱 GCT 局部复发率,故推荐脊柱 GCT 术后使用双磷酸盐治疗。

狄诺塞麦是一种人 RANKL 单克隆抗体,具有很高的亲和性和特异性,可结合并作用于 RANKL,阻碍 RANKL 在破骨细胞前体细胞和成熟细胞表面的结合,进而抑制破骨细胞活化和发展,减少骨吸收,增加骨密度^[4]。狄诺塞麦已成为治疗侵袭性肿瘤的新观点^[3]。Derbel 等^[24]报道 1 例 38 岁男性甲状软骨骨巨细胞瘤患者接受狄诺塞麦(denosumab)治疗 3 个月,CT 扫描显示超过 50%肿瘤体积多处钙化,病变显著改善;手术后病理检查见肿瘤内明显成骨、GCTB 完全消失,提示将狄诺塞麦应用于 GCTB 治疗可能获得彻底的病理学治愈。组织学上 GCT 表现为成片的卵圆形单核瘤细胞均匀分布于巨细胞样的破骨细胞之间,高表达核因子 κ B 活化因子的配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL), GCTB 中梭形基质细胞可通过表达 RANKL 诱导单核细胞融合成多核巨细胞,使用 RANKL 抑制剂单

克隆抗体狄诺塞麦对 GCT 治疗,目前收到显著疗效。2013 年,美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准狄诺塞麦用于复发、手术不可完全切除及发生转移的骨巨细胞瘤的临床治疗^[235],有报道接受狄诺塞麦治疗的 GCTB 患者中出现 90%肿瘤坏死^[26],目前研究证明对于侵袭性 GCTB 患者中不适合手术或手术部位较复杂者,术前狄诺塞麦治疗可以使肿瘤细胞坏死有效降低肿瘤复发或使手术操作更为简单。Chawla 等^[27]将狄诺塞麦用于骨巨细胞瘤治疗,其中 169 例中 163 例不需手术治疗者病情没有进展,中位随访时间 13 个月;需要行肿瘤扩大病灶切除术的 100 例 GCT 患者,74 例未行手术治疗,26 例中 16 例进行了相对较小的病灶手术,平均随访 9.2 个月。Vaishya 等^[28]报道 3 例 GCT 患者,因手术无法切除或者术后复发、疼痛明显而接受狄诺塞麦皮下注射治疗,随访 25 周,治疗后 6 个月出现良好的组织学和影像学反应,表现为病灶中出现纤维骨组织的沉积和钙化,受累骨皮质硬化,病灶中出现活性骨组织,影像学肿块无进展甚至缩小。在另一项临床 II 期试验发现,术前应用狄诺塞麦有利于外科手术分期的下调,以至于不需要手术或者仅需较低级别手术治疗^[29]。Lewin 等^[30]报道了手术无法切除的骨肿瘤患者(主要为骶骨 GCT 及部分恶性肿瘤骨转移)和手术切除可能存在严重并发症的 GCT 患者(如关节切除、截肢及半骨盆切除等)在接受狄诺塞麦治疗前后分别进行疼痛评分,结果显示治疗后 2 个月内,绝大多数患者临床相关的疼痛得到明显减轻,并且在整个随访过程中没有 1 例需要镇痛药的辅助。在一项由 305 例确诊为患有复发、不能切除的 GCT 患者参与的临床试验中,平均用药后 3 个月,在 187 例肿瘤能够被测量的患者中,47 例肿瘤出现缩小^[21]。

近来的临床研究证明狄诺塞麦在侵袭性、复发的 GCT 中具有特别的疗效^[32],与双磷酸盐相比,狄诺塞麦显示出明显优越性, Peddi 等^[33]报道了两者在 GCT 中的抗肿瘤效应,结果显示唑来磷酸可明显抑制正常细胞的增殖,呈现剂量依赖性,并可诱导细胞凋亡,而后者几乎不抑制细胞增殖或诱导细胞凋亡;同时唑来磷酸强烈抑制 RANKL 的 mRNA 表达水平,而蛋白质水平并无改变,后者在两个水平都不出现明显的抑制。一项 Meta 分析报道,狄诺塞麦在减少 SREs 的发生比双磷酸盐更有效,并且能够推迟 SREs 发生时间^[34]。经狄诺塞麦治疗后,皮质骨的硬化和重建可见于 X 线片和 CT 平扫检查^[27]。在动态对比增强 MRI 检查中,造影后的最终像与初始像相比,可能会提示经狄诺塞麦治疗后的不同。经过狄诺塞麦治疗后, PET 中 FGD 的摄取会减少,表明 PET

可以敏感的监测狄诺塞麦治疗前后的变化^[35]。狄诺塞麦是治疗 GCT 的活性药物,用于标准化治疗那些早期不可行切除,以待后期行病灶内手术的 GCT 患者,避免更多的侵入性手术^[4]。狄诺塞麦对于肿瘤的应答减少了需要外科手术的骨巨细胞瘤患者,地诺塞麦代表了骨巨细胞瘤新的治疗选择。

狄诺塞麦、双磷酸盐对于骨巨细胞瘤治疗提供了更多选择,同时其不良反应不可忽视,狄诺塞麦的药物不良反应发生率为 1.7%~5.0%,常见的不良反应来此肌肉骨骼和软组织,表现为关节痛、肢端痛、背痛、肌痛,只有 0.3% 的患者出现严重不良反应,没有致命性,严重不良反应包括颌骨坏死^[36]。Karras 等^[36]报道了 1 例 10 岁女性 GCT 转移患者,接受 20 个月的狄诺塞麦治疗后出现骨质过度硬化的状态,增加了骨折的风险。Silva 等^[37]指出长期使用狄诺塞麦可增加泌尿系感染的风险。狄诺塞麦的不良反应还有待进一步观察,同时其远期疗效及后期不良反应并不清楚,是否可替代外科手术或治愈肿瘤还有待深入研究。

4 其他治疗

目前化疗主要应用于发生肺转移的骨巨细胞瘤患者,疗效仍未取得一致性的临床结果。放射治疗(40~55Gy)限用于那些不可切除、残存或复发、对狄诺塞麦无效或禁忌的患者,放疗目的是为了控制残存微小病灶,使其得到长期的局部控制,放疗的局部控制率可达 80%^[28]。Shi 等^[38]对 34 例骨巨细胞瘤患者放疗后进行长期随访,5 年和 10 年的局部控制率分别是 85% 和 81%,5 年和 10 年无进展生存率为 78%。放射治疗在骨巨细胞瘤的治疗中主要应用于脊柱、骶骨等手术复杂且困难的部位,效果明显。van der Heijden 等^[4]认为中等剂量的放疗仅仅应用于极少见的不能切除的病例、应用地诺塞麦治疗禁忌的残留或复发、术前和手术治疗后导致不可接受的功能障碍的患者,但是大多数学者仍建议手术或栓塞治疗替代放疗,因为放疗可诱发肉瘤变,但近来有研究表明,兆伏级技术放疗不会显著增加 GCT 恶变的风险^[46]。许多学者认为初次使用放疗,复发时再次放疗或刮除治疗,容易造成肿瘤的恶变,复发后不可刮除,更不可能二者兼用。有研究表明^[39],干扰素可抑制骨巨细胞瘤细胞的增殖活性,减少其 S 期细胞比例,降低 DNA 合成能力,抑制肿瘤细胞内增殖蛋白,诱导瘤细胞凋亡,直接发挥其抗肿瘤效应,可能成为骨巨细胞瘤的临床治疗新药。接受干扰素- γ 的联合治疗可较好地控制 GCTB,减少手术并发症。干扰素也被建议用于化疗无效的 GCTB 患者。辅助治疗在减少脊柱骨巨细胞瘤复发方面具有希望,特

别是立体定向放疗、选择性动脉栓塞、应用地诺塞麦和干扰素治疗,地诺塞麦已经成为脊柱骨巨细胞瘤最有希望的一线治疗。

5 展望

骨巨细胞瘤是个中间型、局部具有侵袭性,但是很少发生转移的肿瘤,外科手术仍是主要治疗手段,刮除联合辅助手段进行瘤腔处理已得到广泛接受,对于非负重骨不影响功能可完整切除,脊柱 En-bloc 切除可降低复发率,新的治疗手段及药物二磷酸盐及狄诺单抗的应用对于治愈骨巨细胞瘤提供了更多的选项,特别是对于复发、手术难以切除干净、复发率高的部位、术后对于功能影响大导致残疾、恶性骨巨细胞瘤治疗地诺单抗是更好选择,但远期结果尚难预料,放化疗主要应用于恶性骨巨细胞瘤治疗,目前治疗决策应该由多学科团队,包括专注肌肉骨骼肿瘤治疗领域的专家,同时包括放射、MRI、组织病理评估,共同制定外科计划,需要时增加靶向治疗^[4]。

参考文献

- [1] Panzica M, Lüke U, Omar M, et al. New therapy approaches for giant cell tumors[J]. Unfallchirurg, 2014, 117(10): 883-891.
- [2] Hakozaki M, Tajino T, Yamada H, et al. Radiological and pathological characteristics of giant cell tumor of bone treated with denosumab[J]. Diagn Pathol, 2014, 9: 111.
- [3] 熊进,王守丰,王骏飞,等. 肢体骨复发性骨巨细胞瘤的外科治疗[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2010, 9(6): 484-487.
XIONG J, WANG SF, WANG JF, et al. Surgical treatment against recurrent extremity giant cell tumor of bone[J]. Zhongguo Gu Zhong Liu Gu Bing, 2010, 9(6): 484-487. Chinese.
- [4] 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
- [5] Du H, Xu H, Che G. Malignant giant cell tumor of the rib with lung metastasis in a man[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(9): 1307-1310.
- [6] Li D, Zhang J, Li Y, et al. Surgery methods and soft tissue extension are the potential risk factors of local recurrence in giant cell tumor of bone[J]. World J Surg Oncol. 2016, 14(1): 114.
- [7] Craig Henderson I. Bisphosphonates: game changers[J]. Oncology (Williston Park), 2015, 29(1): 16, 42.
- [8] Van der Heijden L, Dijkstra PD, Campanacci DA, et al. Giant cell tumor with pathologic fracture: should we curette or resect[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(3): 820.
- [9] Gupta SP, Garg G. Curettage with cement augmentation of large bone defects in giant cell tumors with pathological fractures in lower-extremity long bones[J]. J Orthop Traumatol, 2016, 17(3): 239-247.
- [10] Fraquet N, Faizon G, Rosset P, et al. Long bones giant cells tumors: treatment by curettage and cavity filling cementation [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2009, 95(6): 402-406.
- [11] Klenke F M, Wenger D E, Inwards C Y, et al. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence[J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(2): 591-599.
- [12] 尹振春, 刘丙根, 庞清江, 等. 病灶内切除与整块切除治疗桡骨远端骨巨细胞瘤的 Meta 分析[J]. 中国骨伤, 2016, 29(1): 58-

64.
YIN ZC, LIU BG, PANG QJ, et al. Intralesional curettage and wide excision for treatment of giant cell tumors (GCTs) of the distal radius: A Meta-analysis[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2016, 29(1): 58-64. Chinese with abstract in English.
- [13] 陆万青, 向青天, 左红光, 等. 肱骨近端 II-III 级骨巨细胞瘤保肢手术与康复训练 7 例[J]. *中国骨伤*, 2011, 24(12): 1032-1035.
LU WQ, XIANG QT, ZUO HG, et al. Limb preservation surgery combined with perioperative rehabilitation for the treatment of 7 patients with stage II to III giant cell tumor of bone in the proximal humerus[J]. *Zhongguo Gu Shang / China J Orthop Trauma*, 2011, 24(12): 1032-1035. Chinese with abstract in English.
- [14] 尚大财, 钟生财, 向志军. 髌骨骨巨细胞瘤手术 1 例报告[J]. *中国骨伤*, 2015, 28(9): 861-863.
SHANG DC, ZHONG SC, XIANG ZJ, et al. A case report of surgical treatment for giant cell tumor of patella[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2015, 28(9): 861-863. Chinese.
- [15] 马小军, 孙伟, 李国东, 等. 桡骨远端骨巨细胞瘤切除术后自体腓骨移植与异体骨移植腕关节重建的对比研究[J]. *肿瘤*, 2012, 32(6): 480-482.
MA XJ, SUN W, LI GD, et al. Wrist joint reconstruction after excision of giant-cell tumor of distal radius: non-vascularized fibular head graft versus allogeneic bone graft[J]. *Zhong Liu*, 2012, 32(6): 480-482. Chinese.
- [16] 唐顺, 郭卫, 杨荣利, 等. 恶性骨巨细胞瘤的外科治疗及预后[J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(5): 417-421.
TANG S, GUO W, YANG RL, et al. Surgical treatment and prognostic analysis of giant cell tumors[J]. *Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi*, 2015, 23(5): 417-421. Chinese.
- [17] Van der Heijden L, van de Sande MA, van der Geest IC, et al. Giant cell tumors of the sacrum-a nationwide study on mid-term results in 26 patients after intralesional excision[J]. *Eur Spine J*, 2014, 23(9): 1949-1962.
- [18] Kim SC, Cho W, Chang UK, et al. Clinical outcome of treatment for patients with giant cell tumor in spine[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 58(3): 248-253.
- [19] Zhou M, Yang H, Chen K, et al. Surgical treatment of giant cell tumors of the sacrum and spine combined with pre-operative transarterial embolization[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1): 185-190.
- [20] Yu X, Xu M, Xu S, et al. Long-term outcome of giant cell tumor of bone involving sacroiliac joint treated with selective arterial embolization and curettage: a case report and literature review[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 72.
- [21] Muheremu A, Niu X. Pulmonary metastasis of giant cell tumor of bones[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 261.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Derbel O, Zrounba P, Chassagne-Clement C, et al. An unusual giant cell tumor of the thyroid: case report and review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 1-6.
- [25] Singh AS, Chawla NS, Chawla SP. Giant-cell tumor of bone: treatment options and role of denosumab[J]. *Biologics*, 2015, 9: 69-74.
- [26] Chakraborty CJ, Forrester Dm, Gotsegen CJ, et al. Giant cell tumor of bone: review, mimics, and new developments in treatment[J]. *Radiographics*, 2013, 33(1): 197-211.
- [27] 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.
- [28] Vaishya R, Agarwal AK, Vijay V. 'Salvage treatment' of aggressive giant cell tumor of bones with denosumab[J]. *Cureus*, 2015, 7(7): e291.
- [29] Martin-Broto J, Cleeland CS, Glare PA, et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(9): 1173-1179.
- [30] Lewin J, Thomas D. Denosumab: a new treatment option for giant cell tumor of bone[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2013, 49(11): 693-700.
- [31] Mukaihara K, Suehara Y, Kohsaka S, et al. Protein expression profiling of giant cell tumors of bone treated with denosumab[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148401.
- [32] Lau CP, Huang L, Wong KC, et al. Comparison of the antitumor effects of denosumab and zoledronic acid on the neoplastic stromal cells of giant cell tumor of bone[J]. *Connect Tissue Res*, 2013, 54(6): 439-449.
- [33] Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(1): 97-104.
- [34] Thomas DM. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone[J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(4): 397.
- [35] Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, et al. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(10): 2479-2489.
- [36] Karras NA, Polgreen LE, Ogilvie C, et al. Denosumab treatment of metastatic giant-cell tumor of bone in a 10-year old girl[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12): e200-202.
- [37] Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, et al. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review[J]. *Reumatol Clin*, 2013, 9(1): 42-52.
- [38] 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.
- [39] Luksanapraksa P, Buchowski JM, Singhatanadgige W, et al. Management of spinal giant cell tumors[J]. *Spine J*, 2016, 16(2): 259-269.