

• 临床研究 •

地舒单抗辅助治疗难治性骨巨细胞瘤

朱旭¹, 耿凯龙², 陆俭^{1*}

(1. 苏州大学附属第一医院骨科, 江苏苏州 215008; 2. 苏州大学苏州医学院, 江苏苏州 215104)

摘要: [目的] 观察地舒单抗新辅助治疗在手术治疗难治性骨巨细胞瘤中的疗效。[方法] 回顾性分析 2020 年 9 月—2022 年 9 月本科收治的 12 例难治性骨巨细胞瘤患者的临床资料, 术前每周皮下注射地舒单抗注射液 120 mg, 持续 4 周, 观察临床及影像学结果。[结果] 所有患者均顺利完成手术, 术中无神经、血管损伤等严重并发症。用药后肿瘤组织纤维化变韧呈灰白色, 边界清晰, 组织学染色显示局部可见少量破骨细胞样多核巨细胞。与用药前相比, 用药后、术后 3 个月、末次随访时 VAS 评分 $[(4.5\pm0.6), (2.1\pm0.8), (0.8\pm0.6), (0.3\pm0.4), P<0.001]$ 显著下降, SF-36 评分 $[(50.8\pm3.3), (53.6\pm4.2), (65.4\pm5.0), (81.7\pm3.7), P<0.001]$ 显著增加 ($P<0.05$)。影像方面, 与用药前相比, 用药后肿瘤 CT 最大直径 $[(65.3\pm15.1) \text{ mm} \text{ vs } (52.3\pm14.0) \text{ mm}, P<0.001]$ 显著缩小, 病灶边缘 CT 值 $[(98.2\pm30.5) \text{ HU} \text{ vs } (276.1\pm79.1) \text{ HU}, P<0.001]$ 显著增加, 病灶中心 CT 值 $[(38.4\pm10.4) \text{ HU} \text{ vs } (97.1\pm20.0) \text{ HU}, P<0.001]$ 显著增加。[结论] 地舒单抗可作为一种新辅助治疗手段来达到外科降级, 促进肿瘤病灶彻底刮除, 最大程度地保留正常骨骼结构, 以满足术后功能康复。

关键词: 地舒单抗, 骨巨细胞瘤, 新辅助治疗

中图分类号: R738.1

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2023) 23-2202-04

Denosumab as neoadjuvant therapy for refractory giant cell tumor of bone // ZHU Xu¹, GENG Kai-long², LU Jian¹. 1. Department of Orthopaedics, The First Affiliated Hospital, Soochow University, Suzhou 215008, China; 2. Soochow Medical College, Soochow University, Suzhou 215104, China

Abstract: [Objective] To observe the outcomes of denosumab as neoadjuvant therapy in the surgical treatment of refractory giant cell tumor of bone. **[Methods]** A retrospective study was conducted on 12 patients who received treatment for refractory giant cell tumor of bone in our department from September 2020 to September 2022. Denosumab injection was injected subcutaneously once a week for 4 weeks before surgery, followed by surgical treatment, and clinical and imaging results were observed. **[Results]** All patients were successfully operated, with no nerve, vascular injury and other serious complications. After treatment, the tumor tissue became fibrotic and toughened to grayish white with clear boundaries, and histological staining showed a small number of osteoclast-like multinucleated giant cells in the local area. Compared to those before medication, the VAS score $[(4.5\pm0.6), (2.1\pm0.8), (0.8\pm0.6), (0.3\pm0.4), P<0.001]$ decreased significantly, whereas the SF-36 score $[(50.8\pm3.3), (53.6\pm4.2), (65.4\pm5.0), (81.7\pm3.7), P<0.001]$ increased significantly 3 months after operation, and at the time of the last follow-up. In terms of imaging, compared with those before medication, the maximum CT diameter of the lesion significantly decreased $[(65.3\pm15.1) \text{ mm}, (52.3\pm14.0) \text{ mm}, P<0.001]$, whereas the lesion edge CT value $[(98.2\pm30.5) \text{ HU}, (276.1\pm79.1) \text{ HU}, P<0.001]$ and the focal CT value $[(38.4\pm10.4) \text{ HU}, (97.1\pm20.0) \text{ HU}, P<0.001]$ significantly increased after denosumab therapy. **[Conclusion]** Denosumab can be used as a neoadjuvant therapy to achieve surgical degradation, promote the complete curettage of tumor lesions, and preserve the normal bone structure to the maximum extent to meet the postoperative functional rehabilitation.

Key words: denosumab, giant cell tumor of bone, neoadjuvant therapy

骨巨细胞瘤是一种常见的交界性肿瘤, 在全球范围内约占原发性骨肿瘤的 5%, 在中国更为常见, 约占原发性骨肿瘤的 24%^[1, 2]。其临床主要表现为疼痛、肿胀、活动障碍、病理性骨折等^[3]。骨巨细胞瘤

肿瘤组织质软易破碎, 手术治疗作为目前的主要治疗手段存在术中出血多、视野模糊、肿瘤组织残留多、刮除不彻底、易复发等风险。然而非手术治疗方案有限, 地舒单抗作为一种新型的治疗药物, 从骨巨细胞

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.23.17

作者简介: 朱旭, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 骨肿瘤, (电话)15365392036, (电子信箱)zhuxu951026@163.com; 共同第一作者: 耿凯龙, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 骨肿瘤, (电话)18435208562, (电子信箱)18435208562@163.com

***通信作者:** 陆俭, (电话)0512-67972134, (电子信箱)lujian2678@sina.com

瘤的主要发生机制出发特异性阻断 RANK 配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL), 可抑制 RANKL 过度表达引起的肿瘤生长和骨质破坏^[4]。本研究介绍了联合地舒单抗手术治疗难治性骨巨细胞瘤的相关病例, 分析地舒单抗新辅助治疗的相关疗效, 并为难治性骨巨细胞瘤的临床治疗提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 9 月—2022 年 9 月本科收治的 12 例难治性骨巨细胞瘤患者的临床资料, 患者治疗前均经病理证实为骨巨细胞瘤, 有可测量的肿瘤病灶, 用药后接受手术治疗。均无未规律注射地舒单抗注射液的患者及 Campanacci 分级 I、II 级的轻度患者, 无妊娠患者。其中男 6 例, 女 6 例, 平均年龄 (42.5±15.5) 岁。发生部位: 肱骨近端 1 例, 肱骨远端 1 例, 股骨近端 2 例, 股骨远端 5 例, 胫骨近端 1 例, 耻骨、坐骨 2 例, 本研究已通过本院伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。

1.2 用药方案与手术方法

病理穿刺证实为骨巨细胞瘤后, 经评估符合用药标准的患者, 手术治疗前每周皮下注射地舒单抗注射液 120 mg, 持续 4 周, 复查 DR、CT 影像学检查, 评估骨巨细胞瘤病灶大小、硬化情况以及手术相关风险。

麻醉成功后, 摆放体位, 暴露手术区域, 常规消毒铺巾, 粘贴抗菌薄膜。取手术部位相应切口, 依次切开皮肤、皮下组织、深筋膜层, 于肌间隙入路, 显露骨面, 克氏针定位确定肿瘤位置, 做合适大小骨窗, 使用刮匙彻底刮除肿瘤组织, 直至周围均为正常骨质。取 95% 酒精、蒸馏水反复浸泡, 大量生理盐水冲洗处理瘤壁。缺损处置入聚甲基丙烯酸甲酯 (骨水泥)、自体骨或同种异体骨, 并予以钢板内固定保护修复骨缺损。冲洗切口止血、清点器械敷料无误, 逐层缝合切口。术后每 4 周皮下注射一次地舒单抗注射液 120 mg, 持续用药 1 年后调整频率为 12 周 1 次, 长期用药。

1.3 评价指标

记录围手术期资料, 包括术中所见、肿瘤资料、手术时间、切口长度、术中失血量、术中并发症、切口愈合、住院时间及主动活动时间。采用视觉疼痛模拟 (visual analogue scale, VAS)、健康调查简表 (the

Medical Outcomes Study Health Survey Short Form-36 Item, SF-36) 评分评价临床疗效。行影像学检查, 记录用药前后肿瘤最大直径, 评估用药前后肿瘤中心及边缘硬化情况。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 20.0 软件分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 资料呈正态分布时, 采用单因素方差分析, 资料呈非正态分布时, 采用秩和检验。等级资料采用 Kendall 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果

所有患者均顺利完成手术, 术中无神经、血管损伤等严重并发症。手术时间平均 (188.4±40.7) min, 术中出血量平均 (500.4±116.6) ml, 切口长度平均 (15.2±2.3) cm, 主动活动时间平均 (4.4±0.9) d, 住院时间平均 (11.9±4.7) d, 术中见肿瘤组织病灶内新生骨增多, 骨性间隔增加, 新生血管减少, 肿瘤组织纤维化变韧呈灰白色, 边界清晰, 组织学特征显示骨巨细胞瘤地舒单抗治疗后改变, 纤维组织源性肿瘤伴周边反应性成骨, 局部可见少量破骨细胞样多核巨细胞 (图 1)。患者切口均甲级愈合, 无出血、感染、坏死等情况发生。

所有患者均获随访, 随访时间平均 (11.5±6.3) 个月。完全负重活动时间平均 (87.1±12.7) d。与用药前相比, 用药后、术后 3 个月及末次随访时, VAS 评分显著下降 (P<0.05), SF-36 评分显著增加 (P<0.05), 见表 1。至末次随访时, 患者症状恢复良好, 均未出现低血钙、下颌骨坏死、病理性骨折等并发症及肿瘤复发情况。

2.2 影像评估

用药 4 周后复查 DR、CT 显示病变周围的外周骨硬化伴骨皮质形成, 肿瘤病灶缩小, 病灶中心出现散在成骨性改变 (图 1), 肿瘤明显缩小, 病灶最大直径显著减小 (P<0.05), 见表 1。CT 检查具有以 Hounsfield 单位量化病变密度的优势, 这是硬化程度的直接指标^[5]。用药后肿瘤边缘及中心出现明显新生骨质硬化。病灶边缘及中心 CT 值均显著增加 (P<0.05)。典型病例见图 1。

3 讨论

1987 年, Campanacci 根据骨巨细胞瘤放射学特

点，将其分为 I、II、III 级，指导临床医生选择适当的手术方式^[6]。目前病灶刮除术是最常见的手术方式，旨在切除肿瘤的同时尽可能地保留正常骨骼，以保证术后良好的功能康复^[2, 6, 7]。但对于手术难以完

全切除、Campanacci III 级、突破皮质及软组织包块较大的难治性骨巨细胞瘤而言，单纯手术治疗具有一定的局限性。

表 1 12 例患者临床和影像资料比较					
Table 1 Comparison of clinical and imaging data in the 12 patients					
指标	术前		术后 3 个月	末次随访	P 值
	用药前	用药后			
VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	4.5 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.8	0.8 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.4	<0.001
SF-36 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	50.8 $\pm$ 3.3	53.6 $\pm$ 4.2	65.4 $\pm$ 5.0	81.7 $\pm$ 3.7	<0.001
病灶最大直径 (mm)	65.3 $\pm$ 15.1	52.3 $\pm$ 14.0	/	/	<0.001
病灶边缘 CT 值 (HU)	98.2 $\pm$ 30.5	276.1 $\pm$ 79.1	/	/	<0.001
病灶中心 CT 值 (HU)	38.4 $\pm$ 10.4	97.1 $\pm$ 20.0	/	/	<0.001

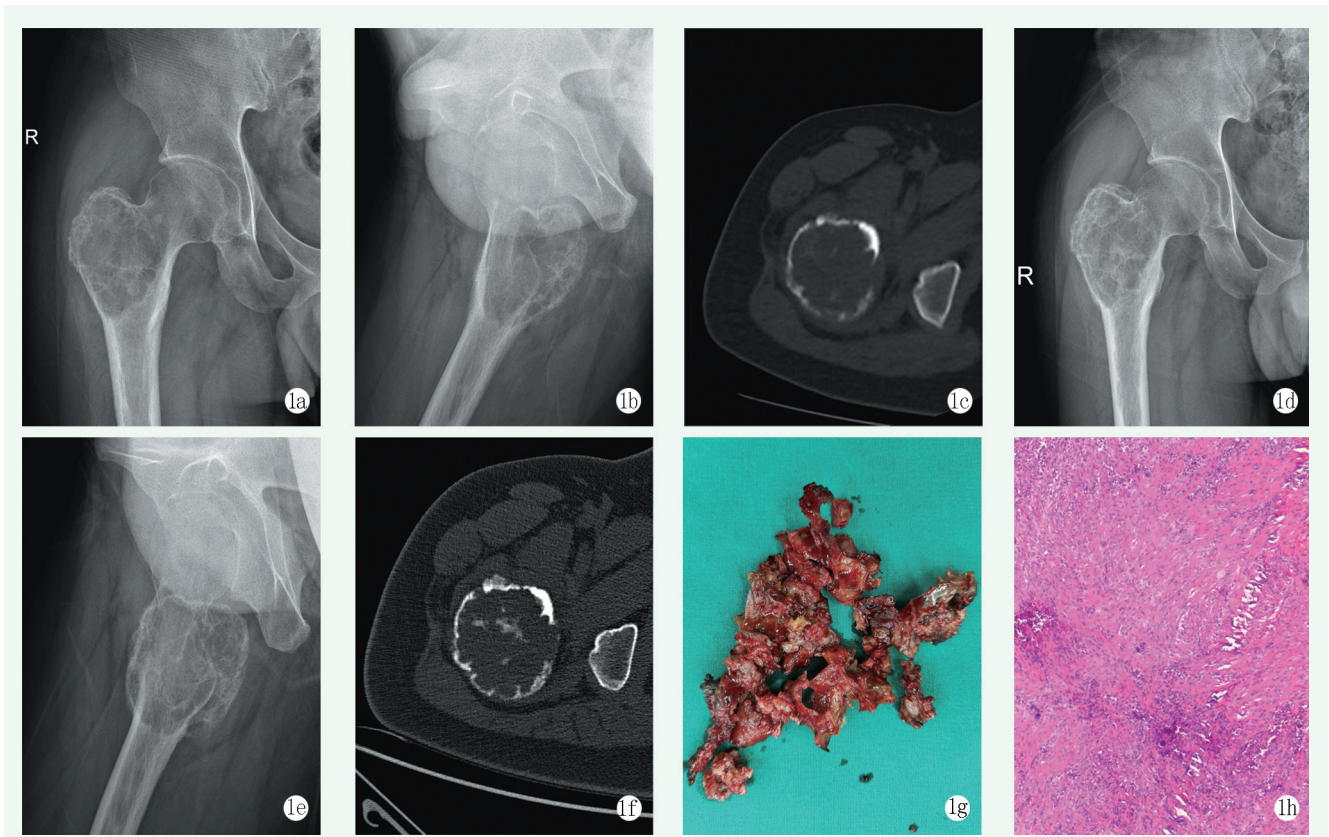


图 1 患者，男，28 岁。1a~1c: 用药前 DR 及 CT 显示股骨近端骨骺区溶骨性泡沫样病变，皮质骨变薄，边缘无硬化；1d~1f: 地舒单抗注射 4 周后显示病变周围的外周骨硬化伴新皮质形成，肿瘤病灶缩小，散在成骨性改变；1g: 用药后可见肿瘤组织纤维化变韧，边界清晰；1h: 用药后组织学特征显示局部少量破骨细胞样多核巨细胞。

Figure 1. A 28-year-old male patient. 1a~1c: Before medication, DR And CT showed osteolytic foam-like lesions in the epiphyseal region of proximal femur, cortical bone thinning, and no hardening at the edges. 1d~1f: After 4 weeks of denosumab injection, peripheral osteosclerosis with neocortex formation, tumor lesion shrinkage, and scattered osteogenic changes were shown. 1g: After medication, the tumor tissue was fibrotic and toughened, with clear boundaries. 1h: Histological features after denosumab treatment showed a small number of local osteoclast-like multinucleated giant cells.

骨巨细胞瘤由表达 RANKL 的基质细胞和表达核因子 κ - β (RANK) 受体激活剂的破骨细胞组成^[8, 9]。2013 年美国食品和药物管理局批准地舒单抗作为骨巨细胞瘤的靶向药物^[10]。地舒单抗通过将肿

瘤的微环境从溶骨状态逆转为骨形成，使病变从侵袭性降低到活动性或潜伏性，从而达到降级效果。Rutkowski^[11]对 222 例患者术前进行地舒单抗治疗后，38%实现了手术降级，其中 32 例进行了保肢手术，

其他原定瘤段切除加关节置换的患者,实现降级进行了保留关节的病灶刮除术。术中彻底刮除肿瘤组织对于降低术后复发率最为关键^[2]。然而,随着治疗时间的延长,过度的外周骨形成和病灶硬化,可能使病灶刮除和完整切除更具挑战性^[9]。本研究术前每周注射地舒单抗 120 mg,用药 4 周,病变周围及病灶内可见有明确的骨硬化并伴有新皮质形成。杨勇昆等^[12]亦证实,地舒单抗用药,1 个月即可显著降低骨巨细胞瘤血运,提高手术安全性,同时避免肿瘤包壳过度硬化、增厚导致的病灶刮除困难。笔者推荐术前每周注射地舒单抗 120 mg,持续 4 周。此外,病灶刮除术后残留的硬化骨可能含有肿瘤基质细胞,在停止地舒单抗治疗后,这些细胞可能变得活跃并表达 RANKL,从而导致局部复发^[13]。为此,笔者建议术后每 4 周注射地舒单抗 120 mg,降低复发率。但同时因剂量累积所引起的不良反应需引起重视,文献建议注射 1 年后,调整用药频率为 12 周 1 次,其目的在于保持疗效、降低复发率的同时,最大程度地避免因剂量累积导致的下颌骨坏死、低钙血症等不良反应^[14]。

因此,地舒单抗可作为一种新辅助治疗手段来达到外科降级,促进肿瘤病灶彻底刮除,在降低复发率的同时,最大程度保留正常骨骼结构,以满足术后功能康复。

参考文献

- [1] Hoch B, Inwards C, Sundaram M, et al. Multicentric giant cell tumor of bone. Clinicopathologic analysis of thirty cases [J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88 (9): 1998–2008. DOI: 10.2106/JBJS.E.01111.
- [2] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组. 中国骨巨细胞瘤临床诊疗指南 [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38 (14): 833–840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2018.14.001.
Bone Oncology Group in Chinese Orthopaedic Association. Clinical diagnosis and treatment guidelines of giant cell tumor of bone in China [J]. Chin J Orthop, 2018, 38 (14): 833–840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2018.14.001.
- [3] Turcotte RE. Giant cell tumor of bone [J]. Orthop Clin North Am, 2006, 37 (1): 35–51. DOI: 10.1016/j.ocl.2005.08.005.
- [4] Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG–RANK–RANKL pathway and the development of denosumab [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11 (5): 401–419. DOI: 10.1038/nrd3705.
- [5] Yi J, Lee YH, Kim SK, et al. Response evaluation of giant-cell tumor of bone treated by denosumab: Histogram and texture analysis of CT images [J]. J Orthop Sci, 2018, 23 (3): 570–577. DOI: 10.1016/j.jos.2018.01.006.
- [6] 中国医师协会骨科医师分会骨肿瘤专业委员会, 郭卫, 李建民, 等. 骨巨细胞瘤临床循证诊疗指南 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11 (4): 276–287. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2018.04.004.
Musculoskeletal Tumor Society of Chinese Association of Orthopaedic Surgeons, Guo W, Li JM, et al. Guideline for clinical evidence-based diagnosis and treatment of giant cell tumor of bone [J]. Chin J Bone Joint Surg, 2018, 11 (4): 276–287. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2018.04.004.
- [7] 闫明, 王保仓, 李勇, 等. 44 例原发性骨巨细胞瘤初次手术治疗临床研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (1): 82–84. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.01.16.
Yan M, Wang BC, Li Y, et al. Clinical study on the initial surgical treatment of 44 cases of primary giant cell tumor of bone [J]. Orthop J Chin, 2020, 28 (1): 82–84. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.01.16.
- [8] 章莹. 骨巨细胞瘤的治疗进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 1997, 4 (2): 63–64.
Zhang Y. Treatment progress of bone giant tumor [J]. Orthop J Chin, 1997, 4 (2): 63–64.
- [9] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0578.
- [10] Lopez-pousa A, Martin BJ, Garrido T, et al. Giant cell tumour of bone: new treatments in development [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17 (6): 419–430. DOI: 10.1007/s12094-014-1268-5.
- [11] Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, 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. DOI: 10.1245/s10434-015-4634-9.
- [12] 杨勇昆, 黄真, 苏永彬, 等. 骨巨细胞瘤的肿瘤血运变化与地舒单抗用药时间的相关性研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25 (11): 1005–1010. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.11.008.
Yang YK, Huang Z, Su YB, et al. Study on the relationship between the changes of tumor blood supply and the treatment time of denosumab in giant cell tumor of bone [J]. Chin Clin Oncol, 2020, 25 (11): 1005–1010. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.11.008.
- [13] 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. DOI: 10.2106/JBJS.M.01332.
- [14] Lipplaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-rich tumors of bone [J]. Curr Opin Oncol, 2019, 31 (4): 329–335. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000529.

(收稿:2022-11-29 修回:2023-09-10)
(同行评议专家: 张开亮, 李建华)
(本文编辑: 郭秀婷)