

骨巨细胞瘤多学科管理的进展：从手术到全身治疗

钟文杰

成都体育学院运动医学与健康学院，四川 成都

收稿日期：2024年12月21日；录用日期：2025年1月14日；发布日期：2025年1月23日

摘要

骨巨细胞瘤是一种良性肿瘤，最常侵犯膝关节等负重骨骼。其典型的临床表现包括疼痛、肿胀以及受累肢体无法承重。在组织学上，多核巨细胞是该病的特征性标志，易于通过组织学检查识别，并成为治疗的主要靶点。长期以来，手术一直是骨巨细胞瘤的主要治疗方式。近年来，治疗策略进一步优化，通过切除病灶并用骨水泥或异体骨移植填充骨缺损，可有效降低局部复发风险(低至中等水平)，同时保留肢体功能。对于更具破坏性的肿瘤，通常采用大范围切除，并结合假体、结构性异体骨或两者联合的重建技术进行修复。然而，骨巨细胞瘤的管理仍面临一大难题：对于晚期病例，单纯手术可能导致较高的发病率。因此，目前的治疗已从局部治疗转向多学科管理，积极引入地诺单抗和双膦酸盐类药物作为辅助治疗手段。

关键词

骨巨细胞瘤，手术，肿瘤

Advances in Multidisciplinary Management of Giant Cell Tumor of Bone: From Surgery to Systemic Therapy

Wenjie Zhong

College of Sports Medicine and Health, Chengdu Sport University, Chengdu Sichuan

Received: Dec. 21st, 2024; accepted: Jan. 14th, 2025; published: Jan. 23rd, 2025

Abstract

Giant cell tumor of bone (GCTB) is a benign tumor that most commonly affects weight-bearing bones

文章引用：钟文杰. 骨巨细胞瘤多学科管理的进展：从手术到全身治疗[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1344-1350.
DOI: 10.12677/acm.2025.151180

such as the knee. Its typical clinical manifestations include pain, swelling, and the inability of the affected limb to bear weight. Histologically, multinucleated giant cells are characteristic of the disease, easily identifiable through tissue examination, and serve as the primary therapeutic target. Surgery has long been the main treatment for GCTB. In recent years, treatment strategies have been optimized, with resection of the lesion followed by bone cement or allograft bone transplantation to fill the bone defect, effectively reducing the risk of local recurrence (from low to moderate levels) while preserving limb function. For more destructive tumors, extensive resection is typically performed, followed by reconstruction using prosthetics, structural allografts, or a combination of both. However, the management of GCTB still faces a major challenge: for advanced cases, simple surgery may result in higher morbidity. As a result, treatment has shifted from localized therapy to multidisciplinary management, with the active incorporation of denosumab and bisphosphonates as adjunctive treatments.

Keywords

Giant Cell Tumor of Bone, Surgery, Tumor

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨巨细胞瘤(Giant Cell Tumor of Bone, GCTB)是一种良性但具有侵袭性的骨原发性肿瘤,其发病率在骨肿瘤中相对较高。GCTB 约占所有良性骨肿瘤的 15%~20%, 占有骨肿瘤的 4%~5% [1][2]。该疾病多见于 20 至 45 岁的成年人,具有明显的年龄倾向性。然而,约 10%的病例发病较早,尤其是在 20 岁之前的年轻患者中,多中心性病变或脊柱部位肿瘤的发病率有所增加[2]-[4]。GCTB 的诊断依赖于丰富的影像学 and 病理学方法。在普通 X 线片上, GCTB 常表现为边界欠清晰的骨质破坏区。基于 X 线表现, Campanacci 等人于 1987 年提出了一种放射学分级系统,将 GCTB 按病变程度进行分类,为手术规划提供了指导。此外, PET-CT 因其对肿瘤内多核巨细胞的高代谢率高度敏感,被认为是 GCTB 诊断中更为先进且有效的影像学手段[5]。其他影像技术如 CT 和 MRI 也在评估肿瘤扩展范围、骨破坏程度及软组织侵袭方面发挥重要作用,成为诊断和手术方案制定的重要工具。GCTB 可以发生于骨骼的任何部位,但最常见于长骨干骺端,如股骨远端、胫骨近端和桡骨远端等负重区域。其病理特征是由单核肿瘤性间质细胞、多核巨细胞以及破骨样细胞组成,具有侵袭性生长的特点。根据肿瘤对局部组织侵袭的不同程度,手术治疗策略从包膜内刮除到局部广泛切除不等。然而,对于较年轻的患者(尤其是发病于成年早期者),侵袭性手术可能会导致较高的术后发病率,如功能障碍或骨结构不稳定。在地诺单抗(denosumab)问世之前, GCTB 的非手术治疗选择主要包括放射治疗和栓塞疗法。然而,这些治疗方法在长期控制肿瘤方面的效果有限,且复发风险较高[6]-[8]。近年来,随着对 GCTB 病理生理学机制的深入研究,尤其是核因子 κ B 受体激活因子配体(RANKL)的发现,局部晚期和转移性 GCTB 的治疗策略发生了显著转变。地诺单抗通过靶向抑制 RANKL,显著减少了肿瘤侵袭性,改善了患者的治疗效果。然而,尽管治疗手段取得了显著进展, GCTB 的复发问题仍未得到完全解决,长期管理仍面临挑战[9]。骨巨细胞瘤的诊断和治疗在近年来取得了重要进展。从影像学分级到多学科综合治疗,均为改善患者预后提供了支持。然而, GCTB 的复发率及其对功能的长期影响,提示我们仍需进一步优化治疗策略,探索更有效的综合管理方案。

2. 病理

肉眼下, GCTB 通常呈深棕色至淡红色, 质地脆弱易碎。Bloodgood 最早将这种肿瘤命名为“巨细胞瘤”, 因其显微镜下的组织学特征显示大量多核巨细胞[10]。然而, 这些巨细胞并不被认为是肿瘤的真正肿瘤性成分。相反, 肿瘤的肿瘤性因素是基质细胞。基质细胞与从血液中募集的单核细胞和巨噬细胞之间的相互作用, 促成了显微镜下可见的巨细胞形成[11]。基质细胞可以在小鼠模型中生长肿瘤, 并在细胞培养物中独立生长的事实进一步证明了这一点[12]-[14]。在分子水平上, 在高达 70% 的病例中检测到端粒的关联。基质细胞的核型分析也显示出非克隆性畸变, 如缺失、插入和易位, 此外还有其他数字和结构重排[15]。然而, 这一发现并没有对可能的驱动性突变做出任何说明。最近发现的组蛋白 H3F3A 基因的突变, 只在基质细胞中发现, 指出了这是驱动突变的可能性。还需要进一步的研究来证实这一点[16]。p53/MDM2 途径也被注意到在 GCTB 中发生了改变[15]。RANKL 的鉴定和随后发现它在 GCTB 肿瘤发生中的关键作用, 改变了这种肿瘤的管理方案。RANK 配体首先在小鼠胸腺瘤细胞系 EL40.5 中被报道[17]。1997 年, 一个独立的实验室还描述了一个新的 TNF 家族成员, 称为 TNF 相关活化诱导细胞因子 (TRANCE; 现在称为 RANKL) [18]。据认为, 基质细胞分泌的 RANKL 和 M-CSF (巨噬细胞集落刺激因子) 增加了单核细胞中的 RANK 表达。除了 RANK 和 RANKL 分别在单核细胞/巨噬细胞系统细胞和基质细胞中表达增加外, 基质细胞还分泌 SDF1 (基质衍生细胞因子 1) 和 MCP1 (单核细胞趋化蛋白 1), 吸引单核细胞, 最终融合并形成特征性的巨细胞, 并启动这种情况下看到的溶骨过程。启动这一 RANKL 升高过程的分子机制还不清楚。有证据表明, 来自 PTHrp (甲状旁腺激素相关肽) 的局部钙增加是原因之一[19]。然而, 导致局部 PTHrp 增加的事件并不清楚。最近发现的专属于肿瘤细胞的 H3F3A 基因的表现遗传学变化和 M-CSF 的作用可能有助于理解刺激肿瘤发生的最初事件[16]。

3. 手术治疗

GCTB 目前唯一的治愈性治疗策略是进行充分的手术治疗, 不过这可能会诱发极大的复发率。一般情况下, Campanacci 分级和肿瘤的位置(阑尾部或轴部)被用来确定适合的手术类型。对于 Campanacci 1 级或 2 级的肿瘤(其范围不超过皮层), 首选刮除术和辅助治疗, 而具有软组织扩展的肿瘤(Campanacci 3 级)由于复发风险高, 则采用广泛的局部切除术[20]。一般也采用局部辅助治疗。临床上被用作辅助剂的物质包括聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、液氮、苯酚、无菌水和双氧水。这些选择都能减少复发的风险; 但是, 事实证明, 在减少复发风险方面, 没有哪种方法比其他方法更好。因此所有的辅助剂都具有同样的疗效, 在辅助剂的选择时, 一般要首先考虑其风险和副作用。单纯的皮内手术复发风险很高, 可达 50%, 如果加上局部辅助治疗, 可降低到 30% 左右[21]。由于各种辅助治疗方案的疗效从未在随机研究中得到检验, PMMA 通常受到青睐, 是因为它除了能减少局部复发的风险外, 还能提供一定的机械稳定性。在许多情况下, 这样的功能可能允许患者的早期负重, 缩短康复时间。复发风险的降低被认为是由于水泥硬化过程中引起的放热反应。这种反应产生的高热被认为会导致肿瘤坏死。斯堪的纳维亚肉瘤小组在其回顾性研究中显示, 与骨移植相比, 当用水泥填充手术腔时, 可将复发风险从 61% 降至 22% [21]。

广泛切除, 切除受累部分的骨是第二种手术方案。虽然这种方案明显降低了局部复发的风险, 约为 0%~12% [21], 但在某些情况下可能是矫枉过正。由于大多数 GCTB 延伸到骨髓区, 广泛的局部切除通常需要进行重大的人工关节内重建。尽管这些手术的功能结果可以接受, 但它们通常比保留关节的手术要差。此外, 这些植入物的耐用性较低, 由于多种潜在的原因, 常常需要在 10 年内进行修复[22]。

对于轴向骨架的 GCTB, 椎管内刮除术往往是唯一合理的选择, 甚至包括了可能留下残余肿瘤的情况。在这种情况下, 刮除术比全切除术更受欢迎, 因为全切除术的发病率很高, 而且在脊柱轴上实现这

种切除的技术挑战；在许多脊柱病例中，全切除术是根本不可能的。由于对密切相关的神经结构有损害的风险，轴性肿瘤也不可能进行局部辅助治疗。这些限制增加了这些肿瘤的复发风险，复发率高达 5% [21]。因此，这些困难的解剖位置的肿瘤突出了治疗和控制这种情况的重要性和需要额外的选择。

放射治疗(RT)显示出良好的控制率，对于无法切除的肿瘤和解剖学上困难的位置的肿瘤，控制率高达 80%。然而，RT 确实有风险，包括恶性转化的风险，或诱发辐射相关肉瘤[23]。由于这些原因，这种方式不被看好，只有在所有其他选择都不适合的情况下才会使用。

由于局部治疗的局限性，特别是在局部晚期病例和解剖学上具有挑战性的位置，有效的全身治疗的可能性是非常有吸引力的，这也解释了为什么科研工作者对这种疾病发病机制研究的关注度如此高。

4. 药物治疗

双磷酸盐类药物大多数时间用来抑制破骨细胞介导的骨吸收从而治疗骨质疏松症。其中常用的唑来膦酸就是一种含氮的双磷酸盐，通过阻断法尼基二磷酸合成酶对甲羟戊酸途径的影响，诱导破骨细胞凋亡，从而发挥对 GCTB 的治疗作用。

唑来膦酸在治疗 GCTB 中的地位极高，这是因为即使地诺单抗在几个较大的临床试验证明了肿瘤生长的抑制和手术发病率的降低[24]-[28]，但是不得不面对的问题是使用地诺单抗治疗后，这些病变的新骨形成和皮质增厚，进行彻底的刮除变得更加困难[29]。和撤消地诺单抗后肿瘤复发的风险[30]。一份体外报告表明，双磷酸盐类药物可以同时杀死基质细胞和巨细胞。在临床上，虽然症状改善和疾病控制都有正面报道，但经过双磷酸盐类药物治疗后的组织病理学标本显示仍有巨细胞的存在。但是也有研究表明，用唑来膦酸治疗后，基质细胞受到抑制并发生凋亡[31][32]，这些结果表明，我们仍需要针对双磷酸盐类药物对 GCTB 的作用进行进一步的研究[33][34]。

地诺单抗是一种针对 RANKL 的全人类 IgG2 单克隆抗体，同样用于治疗骨质疏松症[9]。在有关 RANKL 和 RANK 在 GCTB 进展中的相互作用的认识促进了地诺单抗在这种疾病中的作用的研究[9]。目前尽管双磷酸盐类药物在这种疾病中备受瞩目，但围绕着地诺单抗的潜在应用的研究才是真正的焦点。地诺单抗在 GCTB 中的第一个概念证明研究是一项 2 期研究，此研究招募了 37 名不可切除或转移的 GCTB 患者，其中有 35 名患者可被评估。该研究结果显示，药物反应率为 86%，反应的预设条件是在用药的第 25 周通过影像学检查证明目标病变无进展，或活检结果中 90%的巨细胞被消除。关于其不良反应，一项报告表明，在地诺单抗治疗阶段，最常见的 3 级或更严重的不良事件是低磷血症(526 名患者中有 24 人[5%])、颌骨坏死(17 人[3%])、四肢疼痛(12 人[2%])和贫血(11 人[2%])。526 名患者中有 138 名(26%)报告了严重的不良事件；最常见的是颌骨坏死(17 [3%])、贫血(6 [1%])、骨巨细胞瘤(6 [1%])和背部疼痛(5 [1%])。28 名(5%)患者有阳性判定的颌骨坏死，4 名(1%)有非典型股骨骨折，4 名(1%)有高钙血症发生在停用地诺单抗 30 天后。有 4 例(1%)发生肉瘤性转化，与历史数据一致。发生了 10 例(2%)治疗引起的死亡[5]。还有报告表明，在 31 名 GCTB 患者中，根据研究者的报告，基线和治疗后评估的 26 名患者使用地诺单抗后疼痛减轻或功能状态改善[35]。基于疗效和毒性特征，FDA 于 2013 年 6 月批准该药用于骨骼成熟的不可切除的 GCTB 患者，或手术会导致严重发病的局部晚期 GCTB。一份关于长期使用地诺单抗的报告(6~45 个月，中位数 12 个月)显示，随着时间的推移，颌骨坏死的风险增加到 6%。停用地诺单抗后，GCTB 复发的风险也会增加，复发的中位时间约为 8 个月[36]。对于这些地诺单抗停用后的复发，有研究称重新接触该药物后对治疗有重复反应[36]。地诺单抗的治疗效果和用药许可标志着 GCTB 治疗的一个新开端。然而，许多问题其实仍未得到解答。这需要对其进行进一步的临床试验来解决，如不可切除的 GCTB 的治疗时间，或在新辅助治疗的情况下，间隔治疗的可行性，以及长期治疗的发病率和所承担的风险。地诺单抗可以抑制 RANKL，但不能杀死基质细胞，这使得临床不得不去思考这样的一个

问题,即在手术前使用地诺单抗实际上有可能会增加局部复发的风险:在手术时,地诺单抗介导的肿瘤坏死会导致外科医生能识别到的肿瘤边缘的外观和感觉发生改变,这可能会使术者判断失误从而无法进行彻底的刮除,从而在手术后的部位留下残留的新生物细胞。出于对此问题的考虑,专家们普遍认为,如果预定计划是进行刮除而不是大面积切除,那么地诺单抗治疗 3~4 个月应该足以在肿瘤外围形成钙化缘,同时保持肿瘤的边界能清晰界定[26][37][38]。这是目前使用地诺单抗最常见的情况之一,因此,掌握更多关于新辅助治疗最佳时间的数据以避免增加局部复发的风险非常重要。鉴于其在局部晚期以及转移性情况下的良好效果,有必要在新辅助治疗中进行进一步研究,以降低复发风险为目的,使患者能有更大的获益。这在轴性骨骼肿瘤中尤其如此,因为在这种情况下,椎管内刮除术的复发风险可高达 50% [21]。结合地诺单抗和双膦酸盐两类药物各自的作用特点,联合使用以达到最佳的肿瘤生长抑制和促进肿瘤细胞凋亡的治疗策略可能具有可行性。地诺单抗通过靶向 RANKL 抑制骨吸收,阻止破骨细胞的活化,从而减缓肿瘤相关的骨破坏;而双膦酸盐则通过干扰破骨细胞的功能和诱导其凋亡,在抑制骨吸收的同时直接对肿瘤细胞表现出一定的毒性作用。两者联合作用有潜力产生协同效应,进一步增强对肿瘤生长的控制效果。

然而,这种联合方案在临床应用中可能面临一定的挑战。由于地诺单抗和双膦酸盐在机制上存在某些重叠,可能导致毒性累积,例如低钙血症或骨坏死等不良事件的风险增加。因此,这一联合方案的安全性和耐受性需要通过高质量的临床研究进一步验证。此外,不同药物的剂量、给药时间以及联合治疗的持续周期也需要慎重设计,以在确保疗效的同时尽量减少毒副作用。尽管如此,这一联合治疗策略为 GCTB 患者的综合管理提供了新的方向,有望在未来的研究中成为一种创新且有效的治疗模式。

5. 结论

自 2013 年 6 月地诺单抗获批以来,晚期 GCTB 的治疗标准发生了显著转变。管理策略已从单纯手术逐渐演变为多学科综合治疗模式,包括单独的系统治疗或与手术相结合的治疗方式。对于晚期 GCTB 患者,由于面临较高的发病风险,其肿瘤通常不适合进行初期刮除或切除,新辅助治疗已成为当前的标准。这一变化突出了将此类患者在疾病早期转诊至拥有多学科团队的三级护理中心的重要性,以确保患者获得最佳治疗效果。

尽管如此,地诺单抗在辅助治疗中的具体收益以及如何最大化其疗效仍需进一步研究。在治疗转移性或不可切除的 GCTB 时,地诺单抗通常需要长期使用,但最佳治疗持续时间、明确的治疗目标、长期使用的潜在副作用以及治疗中断的影响,至今仍是未解答的问题。尽管地诺单抗的引入已改变了晚期 GCTB 的治疗策略,但在管理和治疗 GCTB 的过程中,仍有许多未解决的挑战需要深入探索和克服。

参考文献

- [1] Baena-Ocampo, L.d.C., Ramirez-Perez, E., Linares-Gonzalez, L.M. and Delgado-Chavez, R. (2009) Epidemiology of Bone Tumors in Mexico City: Retrospective Clinicopathologic Study of 566 Patients at a Referral Institution. *Annals of Diagnostic Pathology*, **13**, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2008.07.005>
- [2] Larsson, S., Lorentzon, R. and Boquist, L. (1975) Giant-Cell Tumor of Bone. A Demographic, Clinical, and Histopathological Study of All Cases Recorded in the Swedish Cancer Registry for the Years 1958 through 1968. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **57**, 167-173. <https://doi.org/10.2106/00004623-197557020-00007>
- [3] Werner, M. (2006) Giant Cell Tumour of Bone: Morphological, Biological and Histogenetical Aspects. *International Orthopaedics*, **30**, 484-489. <https://doi.org/10.1007/s00264-006-0215-7>
- [4] Viswanathan, S. and Jambhekar, N.A. (2010) Metastatic Giant Cell Tumor of Bone: Are There Associated Factors and Best Treatment Modalities? *Clinical Orthopaedics & Related Research*, **468**, 827-833. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0966-8>
- [5] Chawla, S., Blay, J., Rutkowski, P., Le Cesne, A., Reichardt, P., Gelderblom, H., et al. (2019) Denosumab in Patients

- with Giant-Cell Tumour of Bone: A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 1719-1729. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30663-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30663-1)
- [6] Thomas, D.M. and Skubitz, K.M. (2009) Giant Cell Tumour of Bone. *Current Opinion in Oncology*, **21**, 338-344. <https://doi.org/10.1097/cco.0b013e32832c951d>
 - [7] Garcia, R.A., Inwards, C.Y. and Unni, K.K. (2011) Benign Bone Tumors—Recent Developments. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **28**, 73-85. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2011.02.013>
 - [8] Balke, M., Campanacci, L., Gebert, C., Picci, P., Gibbons, M., Taylor, R., *et al.* (2010) Bisphosphonate Treatment of Aggressive Primary, Recurrent and Metastatic Giant Cell Tumour of Bone. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 462. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-462>
 - [9] Lacey, D.L., Boyle, W.J., Simonet, W.S., Kostenuik, P.J., Dougall, W.C., Sullivan, J.K., *et al.* (2012) Bench to Bedside: Elucidation of the OPG-RANK-RANKL Pathway and the Development of Denosumab. *Nature Reviews Drug Discovery*, **11**, 401-419. <https://doi.org/10.1038/nrd3705>
 - [10] Bloodgood, J.C. (1912) The Conservative Treatment of Giant-Cell Sarcoma, with the Study of Bone Transplantation. *Annals of Surgery*, **56**, 210-239. <https://doi.org/10.1097/0000658-191208000-00002>
 - [11] Liao, T.S., Yurgelun, M.B., Chang, S., Zhang, H., Murakami, K., Blaine, T.A., *et al.* (2005) Recruitment of Osteoclast Precursors by Stromal Cell Derived Factor-1 (SDF-1) in Giant Cell Tumor of Bone. *Journal of Orthopaedic Research*, **23**, 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2004.06.018>
 - [12] Byers, V.S., Levin, A.S., Johnston, J.O. and Hackett, A.J. (1975) Quantitative Immunofluorescence Studies of the Tumor Antigen-Bearing Cell in Giant Cell Tumor of Bone and Osteogenic Sarcoma. *Cancer Research*, **35**, 2520-2531.
 - [13] Goldring, S.R., Roelke, M.S., Petrisson, K.K. and Bhan, A.K. (1987) Human Giant Cell Tumors of Bone Identification and Characterization of Cell Types. *Journal of Clinical Investigation*, **79**, 483-491. <https://doi.org/10.1172/jci112838>
 - [14] Wulling, M., Dellling, G. and Kaiser, E. (2003) The Origin of the Neoplastic Stromal Cell in Giant Cell Tumor of Bone. *Human Pathology*, **34**, 983-993.
 - [15] Cowan, R.W. and Singh, G. (2013) Giant Cell Tumor of Bone: A Basic Science Perspective. *Bone*, **52**, 238-246. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.10.002>
 - [16] Cleven, A.H.G., Höcker, S., Briaire-de Bruijn, I., Szuhai, K., Cleton-Jansen, A. and Bovée, J.V.M.G. (2015) Mutation Analysis of H3F3A and H3F3B as a Diagnostic Tool for Giant Cell Tumor of Bone and Chondroblastoma. *American Journal of Surgical Pathology*, **39**, 1576-1583. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000512>
 - [17] Anderson, D.M., Maraskovsky, E., Billingsley, W.L., Dougall, W.C., Tometsko, M.E., Roux, E.R., *et al.* (1997) A Homologue of the TNF Receptor and Its Ligand Enhance T-Cell Growth and Dendritic-Cell Function. *Nature*, **390**, 175-179. <https://doi.org/10.1038/36593>
 - [18] Wong, B.R., Rho, J., Arron, J., Robinson, E., Orlinick, J., Chao, M., *et al.* (1997) TRANCE Is a Novel Ligand of the Tumor Necrosis Factor Receptor Family That Activates C-Jun N-Terminal Kinase in T Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 25190-25194. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.40.25190>
 - [19] Cowan, R.W., Singh, G. and Ghert, M. (2011) PTHrP Increases RANKL Expression by Stromal Cells from Giant Cell Tumor of Bone. *Journal of Orthopaedic Research*, **30**, 877-884. <https://doi.org/10.1002/jor.22020>
 - [20] Zhang, J., Dong, J., Yang, Z., Ma, X., Zhang, J., Li, M., *et al.* (2015) Expression of Ezrin, CD44, and VEGF in Giant Cell Tumor of Bone and Its Significance. *World Journal of Surgical Oncology*, **13**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0579-5>
 - [21] Kivioja, A.H., Blomqvist, C., Hietaniemi, K., Trovik, C., Walloe, A., Bauer, H.C.F., *et al.* (2008) Cement Is Recommended in Intralesional Surgery of Giant Cell Tumors: A Scandinavian Sarcoma Group Study of 294 Patients Followed for a Median Time of 5 Years. *Acta Orthopaedica*, **79**, 86-93. <https://doi.org/10.1080/17453670710014815>
 - [22] Henderson, E.R., Groundland, J.S., Pala, E., Dennis, J.A., Wooten, R., Cheong, D., *et al.* (2011) Failure Mode Classification for Tumor Endoprostheses: Retrospective Review of Five Institutions and a Literature Review. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **93**, 418-429. <https://doi.org/10.2106/jbjs.j.00834>
 - [23] Rock, M.G., Sim, F.H., Unni, K.K., Wittrak, G.A., Frassica, F.J., Schray, M.F., *et al.* (1986) Secondary Malignant Giant-Cell Tumor of Bone. Clinicopathological Assessment of Nineteen Patients. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **68**, 1073-1079. <https://doi.org/10.2106/00004623-198668070-00016>
 - [24] Thomas, D., Henshaw, R., Skubitz, K., Chawla, S., Staddon, A., Blay, J., *et al.* (2010) Denosumab in Patients with Giant-Cell Tumour of Bone: An Open-Label, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **11**, 275-280. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70010-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70010-3)
 - [25] Chawla, S., Henshaw, R., Seeger, L., Choy, E., Blay, J., Ferrari, S., *et al.* (2013) 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. *The Lancet Oncology*, **14**, 901-908. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70277-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70277-8)

- [26] Gaston, C.L., Grimer, R.J., Parry, M., Stacchiotti, S., Dei Tos, A.P., Gelderblom, H., *et al.* (2016) Current Status and Unanswered Questions on the Use of Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone. *Clinical Sarcoma Research*, **6**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s13569-016-0056-0>
- [27] Ueda, T., Morioka, H., Nishida, Y., Kakunaga, S., Tsuchiya, H., Matsumoto, Y., *et al.* (2015) Objective Tumor Response to Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of Bone: A Multicenter Phase II Trial. *Annals of Oncology*, **26**, 2149-2154. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv307>
- [28] Rutkowski, P., Ferrari, S., Grimer, R.J., Stalley, P.D., Dijkstra, S.P.D., Pienkowski, A., *et al.* (2015) Surgical Downstaging in an Open-Label Phase II Trial of Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of Bone. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 2860-2868. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4634-9>
- [29] Errani, C., Ruggieri, P., Asenzio, M.A.N., Toscano, A., Colangeli, S., Rimondi, E., *et al.* (2010) Giant Cell Tumor of the Extremity: A Review of 349 Cases from a Single Institution. *Cancer Treatment Reviews*, **36**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.09.002>
- [30] Mak, I.W.Y., Evaniew, N., Popovic, S., Tozer, R. and Ghert, M. (2014) A Translational Study of the Neoplastic Cells of Giant Cell Tumor of Bone Following Neoadjuvant Denosumab. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **96**, e127. <https://doi.org/10.2106/jbjs.m.01332>
- [31] Shibuya, I., Takami, M., Miyamoto, A., Karakawa, A., Dezawa, A., Nakamura, S., *et al.* (2017) *In Vitro* Study of the Effects of Denosumab on Giant Cell Tumor of Bone: Comparison with Zoledronic Acid. *Pathology & Oncology Research*, **25**, 409-419. <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0362-8>
- [32] Lau, C.P.Y., Huang, L., Wong, K.C. and Kumta, S.M. (2013) Comparison of the Anti-Tumor Effects of Denosumab and Zoledronic Acid on the Neoplastic Stromal Cells of Giant Cell Tumor of Bone. *Connective Tissue Research*, **54**, 439-449. <https://doi.org/10.3109/03008207.2013.848202>
- [33] Cheng, Y., Huang, L., Kumta, S., Lee, K.M., Lai, F.M. and Tam, J.S.K. (2003) Cytochemical and Ultrastructural Changes in the Osteoclast-Like Giant Cells of Giant Cell Tumor of Bone Following Bisphosphonate Administration. *Ultrastructural Pathology*, **27**, 385-391. <https://doi.org/10.1080/01913120390248629>
- [34] Tse, L.F., Wong, K.C., Kumta, S.M., Huang, L., Chow, T.C. and Griffith, J.F. (2008) Bisphosphonates Reduce Local Recurrence in Extremity Giant Cell Tumor of Bone: A Case-Control Study. *Bone*, **42**, 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.08.038>
- [35] Martin-Broto, J., Cleeland, C.S., Glare, P.A., Engellau, J., Skubitz, K.M., Blum, R.H., *et al.* (2014) Effects of Denosumab on Pain and Analgesic Use in Giant Cell Tumor of Bone: Interim Results from a Phase II Study. *Acta Oncologica*, **53**, 1173-1179. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.910313>
- [36] Palmerini, E., Chawla, N.S., Ferrari, S., Sudan, M., Picci, P., Marchesi, E., *et al.* (2017) Denosumab in Advanced/Unresectable Giant-Cell Tumour of Bone (GCTB): For How Long? *European Journal of Cancer*, **76**, 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.028>
- [37] Müller, D.A., Beltrami, G., Scoccianti, G., Campanacci, D.A., Franchi, A. and Capanna, R. (2016) Risks and Benefits of Combining Denosumab and Surgery in Giant Cell Tumor of Bone—A Case Series. *World Journal of Surgical Oncology*, **14**, Article No. 281. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1034-y>
- [38] Gerrand, C., Athanasou, N., Brennan, B., Grimer, R., Judson, I., Morland, B., *et al.* (2016) UK Guidelines for the Management of Bone Sarcomas. *Clinical Sarcoma Research*, **6**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s13569-016-0047-1>