Giant Cell Rich Osteosarcoma และความท้าทายในการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยา : รายงานผู้ป่วย

Giant Cell Rich Osteosarcoma, a Challenging Histopathological Diagnosis : A Case Report

วรรวิษา นิลทัพ, พ.บ.
Wanwisa Nintap , M.D.

Abstract

Giant cell-rich osteosarcoma is a rare histologic subtype of conventional osteosarcoma, accounting for 1-3% of conventional osteosarcoma. The microscopic features show numerous non-neoplastic osteoclast-like giant cells (no nuclear atypia) and pleomorphic malignant giant cells with highly pleomorphic mononuclear cells and a variable amount of osteoid matrix formation. Giant cell-rich osteosarcoma is difficult to histopathologically differentiate from giant cell tumors of bone and malignant in giant cell tumors of bone. This article reports a 41 years old man with a painful mass on the right knee. The radiologic findings show osteolytic lesion at the epiphysis and metaphysis area of the distal femur. The pathological diagnosis of the biopsy specimen was a giant cell tumor of bone, but the pathological diagnosis after wide resection of the tumor was malignant in giant cell tumor. After a histomorphologic review of the wide resection specimen, the pathological diagnosis was giant cell-rich osteosarcoma.

วันที่รับ (received) 20 ตุลาคม 2565
วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 2 เมษายน 2566
วันที่ตอบรับ (accepted) 4 เมษายน 2566
Published online ahead of print 14 มิถุนายน 2566
กลุ่มงานพยาธิวิทยากายวิภาค โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์
Anatomical pathology department , Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: วรรวิษา นิลทัพ
กลุ่มงานพยาธิวิทยากายวิภาค โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์
Email: Wasabi.shinee@gmail.com
doi: .....

Keyword : Giant cell-rich osteosarcoma, osteoclast-like giant cell, osteoid matrix

บทคัดย่อ

Giant Cell Rich Osteosarcoma เป็น Rare Subtype ของ Conventional Osteosarcoma พบได้ร้อยละ 1-3 มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาคือ พบ Giant Cell ประกอบด้วย Non-neoplastic Osteoclast-like giant cell (No nuclear atypia) และ Pleomorphic Malignant Giant Cell จำนวนมากกระจายและแทรกตัวใน Mononuclear Neoplastic Cell ที่มีลักษณะ High Pleomorphism ซึ่งสร้าง Osteoid หรือ Bone Matrix ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาดังกล่าวคล้ายกับ Giant Cell Tumor of Bone แตกต่างกันตรงที่ Giant Cell Tumor จะไม่พบ Osteoid หรือ Bone Matrix ส่วนใน Malignant in Giant Cell Tumor จะพบ Malignant Component ที่เป็น Osteosarcoma และมีการสร้าง Osteoid หรือ Bone Matrix ได้ มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเหมือนกับ Giant Cell Rich Osteosarcoma ดังนั้นอาจเกิดความสับสนในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา บทความได้นำเสนอตัวอย่างของผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่หัวเข่าข้างขวา ผลตรวจทางรังสีวิทยาพบ Osteolytic lesion at epiphysis and metaphysis of distal femur วินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจาก Biopsy Specimen ว่า Giant Cell Tumor of Bone และวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาใน Wide Resection Specimen เป็น Malignant in Giant Cell Tumor หลังจากทบทวนลักษณะทางพยาธิวิทยาได้เปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น Giant Cell Rich Osteosarcoma

คำสำคัญ : มะเร็งกระดูก, ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา, เนื้องอกกระดูก

บทนำ

Osteosarcoma เป็นมะเร็งกระดูกที่เซลล์มะเร็งมีการสร้าง Osteoid หรือ Bone Matrix ตามนิยามของ WHO Classification 5th edition มะเร็งกระดูก Conventional Osteosarcoma (COS) เป็น Type หนึ่งของ Osteosarcoma ที่พบบ่อยสุด พบได้ประมาณร้อยละ 80 ของ Osteosarcoma ทั้งหมด COS แบ่งได้อีกหลาย Subtype ตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่แตกต่างกัน Subtype ที่พบบ่อยที่สุด คือ Osteoblastic Subtype รองลงมา คือ Chondoblastic Subtype และ Fibroblastic Subtype[1,2] Giant Cell Rich Subtype เป็น Subtype หนึ่งของ COS ที่พบได้น้อยมาก พบประมาณร้อยละ 1-3 ของ COS [3,4,5]

COS พบได้ 2 ช่วงอายุ ได้แก่ ช่วงอายุ 14-18 ปีพบบ่อยที่สุด ถึงร้อยละ 60-70 และช่วงอายุมากกว่า 40 ปี พบบ่อยที่บริเวณกระดูก Femur ส่วนปลาย และส่วนต้นของกระดูก Tibia บางครั้งพบที่กระดูก Humerous และมักเกิดในตำแหน่ง Metaphysis ของกระดูก ผู้ป่วยมักจะมาด้วยเรื่องมีก้อนโตขึ้นร่วมกับมีอาการปวดบริเวณก้อน เคลื่อนไหวบริเวณข้อได้ น้อยลง หรือบางรายมาด้วยเรื่องของกระดูกหักจากพยาธิสภาพ (Pathological fracture) จากการกระแทกหรืออุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง[1,6]

Giant Cell Rich Osteosarcoma (GCRO) เป็น High Grade Sarcoma ที่มีต้นกำเนิดใน Intramedullary[1,2] มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา คือพบ Giant Cell เป็นจำนวนมากประกอบไปด้วย Non-neoplastic osteoclast-like giant cells และ Pleomorphic malignant giant cells[1] กระจายอยู่ใน Mononuclear neoplastic cell ที่มีลักษณะของ High plemorphism ร่วมกับมีการสร้าง Osteoid หรือ Bone Matrix GCRO มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาคล้ายกับเนื้องอกกระดูกชนิด Giant Cell Tumor (GCT) โดยเฉพาะ Malignant in GCT ซึ่งมีความจำเป็นต้องแยกออกจากกันเนื่องจากการรักษาและการพยากรณ์โรคแตกต่างกัน[2]

รายงานผู้ป่วย

ประวัติ

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 41 ปี มาด้วยก้อนโตขึ้นที่บริเวณหัวเข่าด้านขวามา 3 เดือน ร่วมกับมีอาการปวดและบวมบริเวณก้อน ไม่มีประวัติโรคประจำตัว ไม่ดื่มสุราและไม่สูบบุหรี่ ปฏิเสธประวัติอุบัติเหตุมาก่อนหน้านี้ ไปตรวจรักษาที่โรงพยาบาลเอกชน ผลตรวจ X-ray ที่เข่าขวาพบ Osteolytic lesion at epiphysiometaphyseal area of lateral femoral condyle วินิจฉัยเบื้องต้นเป็น Bone tumor at right distal femur สงสัย Giant Cell Tumor และถูกส่งตัวมาเพื่อทำการวินิจฉัยและรักษาต่อเนื่อง

ผลตรวจทางรังสีวิทยา (Imaging)

1. ผลตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized tomography/ CT scan) :

A 3.6 x 6.7 x 8.3 cm eccentric expanded osteolytic lesion with thin bony cortex, lobulated periosteal region, and heterogenous hypo/isodense soft tissue component occupying at epiphysis and metaphysis of the right distal femur, possible aggressive giant cell tumor or osteosarcoma.

No evidence of pulmonary metastasis

2. ผลตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging / MRI)

The study reveals an expansile osteolytic bony destruction involving distal metaphysis and distal epiphysis of the right femur without matrix formation. The lesion involves mainly at the lateral femoral condyle and breaks the cortex. The lesion shows a peripheral solid portion and a central non-enhancing cystic component. The size of the lesion is about 6.5 x 6.8 x 9.3 cm. Differential diagnosis includes 1) metastasis and 2) giant cell tumor.

ผลตรวจทางพยาธิวิทยา (ครั้งที่ 1)

จากการทำ Core Needle Biopsy

ลักษณะเมื่อตรวจดูด้วยตาเปล่า (Gross findings) : Several pieces of grey-brown soft tissue, measuring 0.4 x 1 x 1.4 cm in aggregate.

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (Histologic findings) : Non-neoplastic osteoclast like giant cell จำนวนมาก กระจายและแทรกตัวใน Mononuclear neoplastic cell โดย Morphology ของ Mononuclear neoplastic cell มีรูปร่างลักษณะ Round and oval shape cell with eosinophillic cytoplasm มีลักษณะของ Mild Pleomorphism คือ Smooth to mild irregular nuclear membrane and absence to small nucleoli มี Necrosis และมี Mitosis เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ไม่พบ Atypical Mitosis และ Osteoid Matrix (รูปที่ 1)

การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาคือ Giant Cell Tumor of Bone

การวินิจฉัยและการรักษา

ผู้ป่วยวินิจฉัยเป็น Giant Cell Tumor of Bone รักษาโดยการตัดก้อนเนื้องอกออกทั้งหมด (Wide resection) และใส่ Endoprothesis

ผลตรวจทางพยาธิวิทยา (ครั้งที่ 2)

จากการทำ Wide Resection

ลักษณะเมื่อตรวจดูด้วยตาเปล่า (Gross findings) : Ill-defined firm tan, white mass measures 9 x 8.5 x 8 cm with extensive necrosis and hemorrhage at epiphysis to the metaphysis of the distal femur. The mass penetrates the bony cortex and invades soft tissue.

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (Histologic findings) : Non-neoplastic osteoclast-like giant cell และ Pleomorphic Malignant Giant Cell จำนวนมากกระจายและแทรกตัวใน Mononuclear Eoplastic Cell ซึ่ง Mononuclear Cell มีลักษณะ Round to oval and spindle shape with high plemorphism (Varying in size and shape, irregular nuclear membrane, large hyperchromatic nuclei, and prominent nucleolus) มี Mitosis จำนวนมาก (44/10 High power field) และพบ Atypical mitosis มี Necrosis และ Hemorrhage เป็นบริเวณกว้าง (รูปที่ 2A และ 2B)

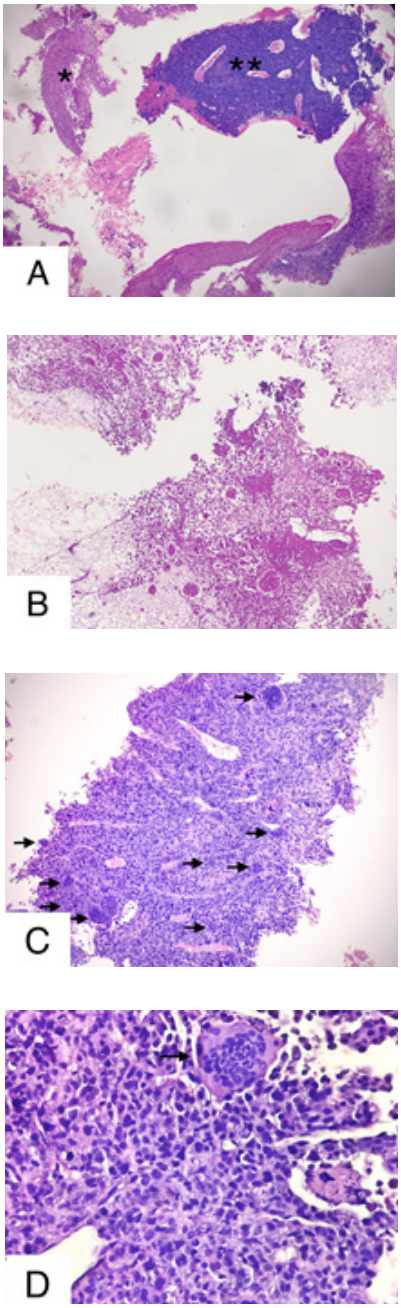
การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาคือ Malignant in giant cell tumor of bone

หลังจากที่ได้ทำการทบทวนลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา พบว่าบางบริเวณมี Osteoid Matrix ล้อมรอบ Mononuclear Cell (รูปที่ 2C) ซึ่งสามารถพบได้ทั้งใน Malignant in GCT ที่มี Malignant Component เป็น Osteosarcoma และ GCRO[1] ไม่พบบริเวณที่เป็น Benign GCT (Numerous non-neoplastic osteoclast-like giant cells แทรกตัวใน Mononuclear Neoplastic Cells ที่ไม่มีลักษณะ Pleomorphism) ดังนั้นจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาไม่สามารถแยกเนื้องอกทั้งสองชนิดออกจากกันได้ เมื่อพิจารณาร่วมกับลักษณะทางคลินิก และลักษณะทางรังสีวิทยายังไม่สามารถแยกออกจากกันได้อย่างเด็ดขาด จากประวัติผู้ป่วยรายนี้ไม่เคยรับการรักษาด้วยยา หรือการฉายรังสีมาก่อน เนื่องจาก Benign GCT สามารถเปลี่ยนเป็น Osteosarcoma ในตำแหน่งที่เคยเป็น Benign GCT โดยจะเกิดตามหลังการรักษาด้วยยา หรือจากการฉายรังสี[1,12]

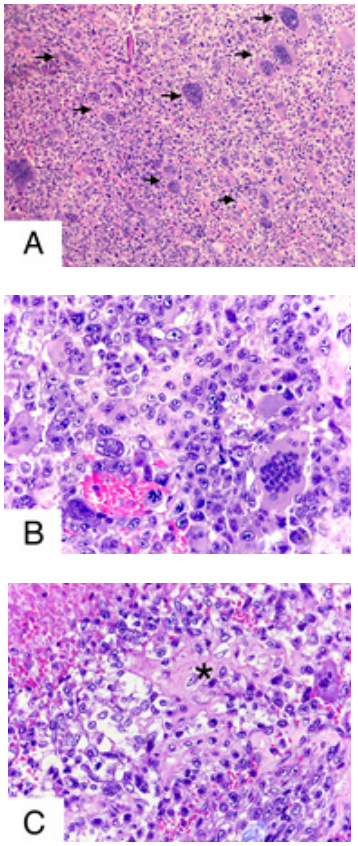
การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาสุดท้ายคือ High-grade malignant neoplasm with large multinucleated giant cells and osteoid matrix production, suggestive of giant cell-rich osteosarcoma

การรักษา

ผู้ป่วยได้รับการทำ Bone Scan for Staging ไม่พบ Bone Metastasis ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด (Cysplatin และ Doxorubicin)



รูปที่ 1 ชิ้นเนื้อที่ได้จาก Tissue biopsy A) เนื้อเยื่อบริเวณก้อนเนื้องอก (**) และ necrosis (*) (40x) B) บริเวณ Tumor Necrosis (100x) C) Non-neoplastic osteoclast-like giant cells (➡)แทรกอยู่ใน Mononuclear neoplastic cells (100x) D) Non-neoplastic osteoclast-like giant cell มีลักษณะเป็น Multinucleated giant cell ไม่มีลักษณะของ Nuclear atypia (➡) และ Mononuclear neoplastic cells ที่มีลักษณะ Round to oval cells และ Mild pleomorphism (400x)



รูปที่ 2 ชิ้นเนื้อที่ได้จาก Wide Resection A) Osteoclast like giant cell (➡) จำนวนมากกระจายและแทรกตัวอยู่ใน mononuclear neoplastic cells (100x) B) Non-neoplastic osteoclast-like giant cells (No nuclear atypia) และ Pleomorphic malignant giant cells แทรกใน Mononuclear neoplastic cells ที่มีลักษณะ Round to oval and spindle shape และมี High pleomorphism (Irregular nuclear membrane, hyperchromatic nuclei, and prominent nucleolus) (400x) C) Osteoid matrix (*) ล้อมรอบ Mononuclear neoplastic cells (400x)

วิจารณ์

Osteosarcoma เป็น Primary Malignant Non Hematopoietic Bone Tumor ที่พบได้บ่อยที่สุด โดย Neoplastic Cell จะสร้าง Osteoid หรือ Bone Matrix[1,7] Osteosarcoma แบ่งเป็นหลายกลุ่มขึ้นกับตำแหน่งที่เกิด และระดับความรุนแรง ได้แก่ Low grade central Osteosarcoma, Intramedullary High Grade Osteosarcoma (Conventional Osteosarcoma, Telangiectatic Osteosarcoma และ Small Cell Osteosarcoma), Parosteal Osteosarcoma, Periosteal Osteosarcoma และ High Grade Surface Osteosarcoma ตาม WHO Classification 5th Edition Conventional Osteosarcoma (COS) จัดเป็น Intramedullary High Grade Sarcoma ซึ่งแบ่งเป็นหลาย Subtype ได้แก่ Osteoblastic Subtype พบได้บ่อยสุด (ร้อยละ 76-80) Chondroblastic Subtype และ Fibroblastic Subtype พบรองลงมา (ร้อยละ 10) Subtype อื่นๆ ได้แก่ Giant Cell-Rich Subtype, Epithelioid Subtype และ Osteoblastoma like Subtype ขึ้นอยู่กับ Extracellular Matrix ที่สร้างโดย Neoplastic Cells[1,2,4] Giant Cell Rich Osteosarcoma (GCRO) เป็น Subtype หนึ่งของ COS ซึ่งพบได้น้อยมาก พบเพียงร้อยละ 1-3 ของ COS[3-5]

COS พบได้ 2 ช่วงอายุ ได้แก่ช่วงอายุ 14-18 ปี และช่วงอายุมากกว่า 40 ปี พบบ่อยที่บริเวณกระดูก Femur ส่วนปลาย และส่วนต้นของกระดูก Tibia บางครั้งพบที่กระดูก Humerous ในตำแหน่ง Metaphysis ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยเรื่องมีก้อนโตขึ้นร่วมกับมีอาการ ปวดบริเวณก้อน เคลื่อนไหวได้น้อยลง หรือบางรายมาด้วยเรื่องกระดูกหักจากพยาธิสภาพ (Pathological fracture)[1] ลักษณะทางรังสีวิทยาพบก้อนเนื้องอกขอบเขตไม่ชัดร่วมกับมี Osteolytic และ/หรือ Osteoblastic Lesion พบลักษณะของ Periosteal Reaction และการลุกลามไปที่เนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง[2,6] ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ GCRO คือพบ Multinucleated Giant Cells ประกอบด้วย Non-neoplastic Osteoclast-like Giant Cells (No nuclear atypia) และ Pleomorphic Malignant Giant Cells เป็นจำนวนมาก กระจายและแทรกตัวอยู่ใน Mononuclear Cell ซึ่งเป็น Neoplastic Cell มีทั้งรูปร่างแบบ Spindle Plasmacytoid หรือ Epithelioid (Round to oval shape) และมีลักษณะของ High Pleomorphism (Vary in size and shape, Large hyperchromatic nuclei, Irregular nuclear contour, and Prominent nucleoli) มี Mitosis เพิ่มขึ้น และ Atypical Mitosis พบ Osteoid หรือ Bone Matrix ซึ่งปริมาณที่พบจะมากน้อยแตกต่างกัน และล้อม Mononuclear Cell ในรูปแบบ Filigree, lace-like หรือ Large sheet โดย Neoplastic Cell ที่ถูกล้อมจะมี Pleomorphism ลดลง Osteoid Matrix จะเห็นลักษณะ Eosinophillic Matrix (Matrix สีชมพู) ในกล้องจุลทรรศน์ [1,2,6,8]

จากรายงานผู้ป่วยที่ผ่านมามีหลายรายงานที่บ่งชี้ว่ามักจะมีปัญหาในการวินิจฉัยแยกชนิดของก้อนเนื้องอกระหว่าง GCRO กับ GCT โดยเฉพาะ Malignat in GCT[2,7,10,16] GCT เป็น Benign Bone Tumor แต่มีความรุนแรงสูง (Locally Aggressive) พบมากที่สุดในช่วงอายุ 30-40 ปี มักพบ

ที่ตำแหน่ง Epiphysis ของกระดูก Femur ส่วนปลาย และส่วนต้นของกระดูก Tibia บางครั้งพบที่กระดูก Radius ส่วนปลาย ลักษณะทางรังสีวิทยา พบ Expansile Osteolysis จนทำให้ส่วน Cortex ถูกทำลายจนบางลง โดยทั่วไปจะไม่พบ Periosteal Reaction ยกเว้นในกรณีที่เนื้องอกทำลายจนกระดูกหักและเกิดการลุกลามสู่เนื้อเยื่อรอบข้าง จะพบ Periosteal Reaction ได้ ทำให้แยกกับ Osteosarcoma ได้ยาก[9,10]ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ GCT ตรวจพบ Osteoclast Like Giant Cell ที่เพิ่มจำนวนมากขึ้นกระจายและแทรกตัวใน Mononuclear Neoplastic Cells ซึ่งมีรูปร่าง Round, Oval และ Spindle มักจะไม่มี Nuclear Pleomorphism แต่ในบางรายสามารถพบ Nuclear Pleomorphism ได้ มีการเพิ่มขึ้นของ Mitosis มี Necrosis และ Hemorrhage[1,6,17] ส่วน Malignant in GCT คือ GCT ที่เกิด Sarcomatous Transformation พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1[11] Sarcomatous Transformation ได้แก่ Osteosarcoma, Fibrosarcoma หรือ Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma จะมีลักษณะ High Pleomorphic Mononuclear Cells เหมือนกับ GCRO โดย Malignant in GCT แบ่งเป็น Primary Malignant GCT และ Secondary Malignant GCT Primary Malignant GCT มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเหมือน Benign GCT แต่จะมีบางบริเวณที่มี High Pleomorphic Mononuclear Cells ส่วน Secondary Malignant GCT จะเกิดในตำแหน่งที่เคยเป็น GCT และได้รับการรักษามาก่อน โดยเฉพาะการรักษาด้วยการฉายรังสี ซึ่ง Malignant in GCT ส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นแบบ Secondary มากกว่า จากลักษณะดังกล่าวจะเห็นว่า GCT มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาคล้ายกับ GCRO มากโดยเฉพาะถ้าเป็น Malignant in GCT ที่มี Malignant Component เป็น Osteosarcoma [1] ดังนั้นจะไม่สามารถแยก GCRO ออกจาก Malignant in GCT ได้ ในกรณีที่มี Malignant Component เป็น Osteosarcoma ซึ่งจะสามารถสร้าง Osteoid Matrix ได้ และไม่พบส่วนที่เป็น Benign GCT

ในผู้ป่วยรายนี้ผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ในครั้งแรกได้รายงานผลการวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อ Core Needle Biopsy ว่าเป็น GCT เนื่องจากตรวจพบว่ามี Non-neoplastic Osteoclast Like Giant Cell จำนวนมาก กระจายและแทรกตัวอยู่ใน Mononuclear Cell ที่มีลักษณะ Mild Pleomorphism พบ Mitosis ค่อนข้างเยอะ พบบริเวณ Necrosis และ Hemorrhage ลักษณะดังกล่าวพบได้ใน Benign GCT เนื่องจาก Mononuclear Neoplastic Cells มีลักษณะ Pleomorphism แต่ไม่ชัดเจนเท่าใน Wide Resection Specimen และไม่ได้ส่วนของ Pleomorphic Malignant Giant Cells, Atypical Mitosis หรือ Osteoid Matrix จึงทำให้รายงานผลว่าเป็น Benign GCT จากผลตรวจชิ้นเนื้อ Wide Resection พบ Mononuclear Neoplastic Cells ที่มีลักษณะ High Pleomorphism ชัดเจน และNon-neoplastic Osteoclast-like Giant Cells, พบ Mitosis จำนวนมาก มี Atypical Mitosis และมี Necrosis บ่งบอกถึงความเป็น Malignancy ในครั้งแรกได้รายงานผลเป็น Malignant in GCT และภายหลังพบ Osteoid Matrix มีความเป็นไปได้ว่าก้อนเนื้องอกนี้มีโอกาสเป็นได้ทั้ง GCRO หรือ Malignant in GCT ที่มี Malignant Component เป็น Osteosarcoma ถ้าหากพบบริเวณที่เป็น Benign GCT ก็จะสามารถรายงานผลการวินิจฉัยว่าเป็น Malignant in GCT ได้ แต่เนื่องจากไม่พบบริเวณที่เป็น Benign GCT ใน Wide Resection Specimen และผู้ป่วยไม่มีประวัติการรักษาด้วยยาหรือการฉายรังสีมาก่อน เนื่องจากมีการพบว่า Benign GCT จะพัฒนาไปเป็น Malignant in GCT ได้หลังจากการรักษาด้วยยา Denosumab หรือหลังจาก การรักษาด้วยการฉายรังสีได้[1,10,12] จึงสันนิษฐานว่าก้อนเนื้องอกในผู้ป่วยรายนี้มีแนวโน้มที่จะเป็น GCRO

อย่างไรก็ตามจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาไม่สามารถวินิจฉัยแยกระหว่าง GCRO กับ Malignant in GCT ที่มี Malignant Component เป็น Osteosarcoma ได้ออกจากกันอย่างเด็ดขาด เมื่อพิจารณาร่วมกับ ลักษณะทางคลินิก และลักษณะทางรังสีวิทยา ในผู้ป่วยรายนี้ก็ยังไม่สามารถแยกออกจากกันได้แน่ชัด สิ่งที่จะช่วยในการวินิจฉัยแยกกันคือการย้อม Immunohistochemical Stain ซึ่งใน Osteosarcoma ไม่มี Immunohistochemical Stain ที่จำเพาะต่อการวินิจฉัย ส่วน Malignant in GCT พบว่ามี H3F3A Gene Mutation ใน Tumor Cells ซึ่งสามารถตรวจพบได้จากการย้อม Immunohistochemistry Study หรือการส่งตรวจทาง Molecular Genetic สำหรับ H3F3A (Histone 3.3) G34W Gene Mutation ซึ่งไม่พบการ Mutation นี้ใน GCRO[1,12] สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ส่งย้อม Immunohistochemistry และ Molecular Genetics เพิ่มเติม เนื่องจากไม่สามารถตรวจทางห้องปฏิบัติการภายในโรงพยาบาลได้ และมีข้อจำกัดในการส่งตรวจภายนอกโรงพยาบาล

จากรายงานผู้ป่วยก่อนหน้านี้พบว่ามีหลายรายงานที่วินิจฉัยว่าเป็น GCT ในครั้งแรก แต่ต่อมาเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น GCRO Kaumudee Pattnaik และคณะ รายงานผู้ป่วยเป็นก้อนบริเวณ Upper end of left humerous ร่วมกับมี Pathologic Fracture ได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อ Biopsy ว่าเป็น GCT With Secondary Aneurysmal

Bone Cyst ผู้ป่วยได้รับการทำ Intralesional Curettage With Bone Graft หลังจากนั้น 3 เดือน เกิด Local Recurrence ที่ตำแหน่งเดิม ได้ตัดก้อนออกมาตรวจใหม่อีกครั้งจึงได้เปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น GCRO [13] Tetsuya Shinozaki และคณะ รายงานผู้ป่วยมาด้วยก้อนที่ Distal Radius และได้รายงานผลจากการทำ Curettage ว่าเป็น GCT หลังจากนั้น ผู้ป่วยก็เกิด Local Recurrence มีการกระจายไปที่ปอดทั้ง 2 ข้าง ผนังทรวงอก กระดูกสันหลังส่วน Lumbar และ Sacrum ไขสันหลัง หลังจากผู้ป่วยเสียชีวิตได้ทำการชันสูตร และวินิจฉัยว่าเป็น GCRO[14] Keiji Sato และคณะ รายงานผู้ป่วยอายุ 19 ปี ปวดบริเวณเข่าด้านขวาและตรวจพบก้อนที่เข่า ด้านขวา ทำ Core Needle Biopsy และวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาครั้งแรกว่าเป็น GCT และได้ทำการทบทวนการวินิจฉัยและได้เปลี่ยน การวินิจฉัยเป็น GCRO[5] จากรายงานผู้ป่วยเหล่านี้มาพบว่าปัญหาในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาในชิ้นเนื้อที่มีขนาดเล็ก ซึ่งเป็นชิ้นเนื้อที่ได้เพียงบางส่วนของก้อนเนื้องอก มีโอกาสที่จะไม่ได้ส่วนที่เป็น Osteoid Matrix มาด้วย จึงทำให้รายงานผลการวินิจฉัยว่าเป็น GCT[3,15] นอกจากนี้ยังพบว่าในกรณีที่ GCRO มีการสร้าง Osteoid Matrix ปริมาณน้อยทำให้วินิจฉัยแยกกับ GCT ได้ยาก[10,16] อีกปัญหาหนึ่ง คือการดู Osteoid Matrix ในกล้องจุลทรรศน์จะเห็นลักษณะ เป็น Matrix สีชมพู (Eosinophillic Matrix) แยกได้ค่อนข้างยากกับ Eosinophillic Extracellular Material อื่นๆ เช่น Collagen หรือ Compact Fibrin Matrix ซึ่งสามารถพบได้ใน GCRO อาจทำให้เกิดความสับสนได้ [1]

โดยทั่วไปการดูข้อมูลทางคลินิกและลักษณะภาพทางรังสีร่วมด้วยอาจมีส่วนช่วยให้การวินิจฉัยแยกโรคได้ง่ายขึ้น เช่น การพิจารณาจากอายุผู้ป่วย ตำแหน่งของก้อนเนื้องอก และลักษณะทางรังสีวิทยา ในการรักษา GCRO รักษาด้วยการผ่าตัดโดยการทำ Wide Resection ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสีกรณีที่ไม่สามารถตัดก้อนมะเร็งออกได้ หรือตัดออกไม่หมด GCRO มีอัตราการรอดชีวิตมากถึงร้อยละ 80 ถ้าตัดก้อนเนื้องอกออกได้หมด (Clear surgical margin) และไม่พบการกระจายของเนื้องอกในการวินิจฉัยครั้งแรก GCRO กระจายไปอวัยวะอื่นได้เร็ว โดยจะกระจายไปที่ปอดมากที่สุด[1,2] ถ้าพบว่ามีการกระจายของก้อนเนื้องอกจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต[1,2] ส่วน GCT รักษาด้วยการผ่าตัดด้วยการทำ Curettage ยกเว้นในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำหรือมีการลุกลามของเนื้องอกเข้าสู่เนื้อเยื่อรอบๆ จะทำการผ่าตัดด้วยวิธี Wide Resection ร่วมกับการให้ยา Bisphosphonate หรือ Donosumab[9] ผู้ป่วย GCT ร้อยละ15-50 จะเกิด Local recurrent ได้ภายใน 2 ปีแรกหลังการรักษา ผู้ป่วยร้อยละ 3-7 จะเกิดการกระจายของเนื้องอกไปที่ปอด โดยก้อนที่กระจายไปที่ปอดมักจะโตช้า บางครั้งสามารถหายได้เอง และมักจะไม่ทำให้เสียชีวิต[1,6,9,10] จะเห็นว่าการรักษาและการพยากรณ์โรคของ GCRO และ GCT มีความแตกต่างกัน ดังนั้นการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจึงมีความสำคัญ ถ้าวินิจฉัยได้รวดเร็ว ทำให้ได้รับการรักษารวดเร็ว ลดโอกาสการกระจายไปอวัยวะอื่น ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตสูง จึงควรวินิจฉัยด้วยความระมัดระวัง

ข้อคิดเห็น

GCRO เป็น Subtype ของ COS ที่พบไม่บ่อย ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาคล้ายกับ Benign GCT และ Malignant in GCT ที่มี Malignant Component เป็น Osteosarcoma การวินิจฉัยจาก Biopsy Specimen เป็นการตรวจชิ้นเนื้อขนาดเล็กซึ่งเป็นชิ้นเนื้อที่ได้เพียงบางส่วนของก้อนเนื้องอก ถ้าไม่ได้ชิ้นเนื้อบริเวณที่มีลักษณะ Pleomorphism ชัดเจน หรือกรณีที่ก้อนเนื้องอกสร้าง Osteoid Matrix ปริมาณน้อย มักจะไม่ได้ส่วนที่เป็น Osteoid Matrix อาจวินิจฉัยเป็น Benign GCT ได้ Osteoid Matrix มีลักษณะ เป็น Eosinophillic Matrix แยกได้ยากกับ Eosinophillic Extracellular Material อื่นๆ เช่น Collagen หรือ Compact Fibrin Matrix ซึ่งสามารถพบได้ใน GCRO อาจทำให้เกิดความสับสนได้ Malignant in GCT มี Malignant Component เป็น Osteosarcoma ได้ แยกกันไม่ได้จากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยากับ GCRO ถ้าไม่พบบริเวณที่เป็น Benign GCT จึงควรระมัดระวังในการวินิจฉัย

สรุป

มะเร็งกระดูกชนิด GCRO พบได้น้อย มีลักษณะจุลพยาธิวิทยาคล้ายกับ GCT โดยเฉพาะ Malignant in GCT ที่มี Malignant component เป็น Osteosarcoma ในการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาที่เป็นชิ้นเนื้อขนาดเล็ก มีโอกาสที่จะวินิจฉัย GCRO หรือ Malignant in GCT เป็น Benign GCT ได้ ทำให้ส่งผลต่อการรักษาและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย ในกรณีMalignant in GCT ที่มี Malignant Component เป็น Osteosarcoma จากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาไม่สามารถแยกกับ GCRO ได้อย่างเด็ดขาด ต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติมทาง Immunohistochemical Study หรือ Molecular Genenetic

เอกสารอ้างอิง

1. The WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO Classification of Tumors Soft tissue and Bone, 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020.
2. Misaghi A, Goldin A, Awad M, Kulidjain AA. Osteosarcoma : a comprehensive review. SICOT-J 2018; 4, 12
3. Sun LM, Zang QF, Tang N, Mi XY, Qiu XS. Giant cell

rich osteosarcomaof the mandible with abundant spindle cells and osteoclast like giant cells mimicking malignancy in giant cell tumor. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8: 9718-22.

4. Mallick A, Shah N, Mahmud SK, Das SK. Giant cell rich osteosarcoma - A rare case. J Oral Maxillofac Pathol. 2020; 24: S67-72
5. Sato K, Yamaura S, Iwata H, et al. Giant cell rich osteosarcoma : a case report. Nagoya J Med Sci 1996; 59: 151-157
6. Andrew H. Bones, Joints and Soft tissue tumors. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cortran Pathologic Basic of Disease, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1179-1126.
7. Settakorn J, Rangdaeng S, Arpornchayanon O, Lekawanvijit S, Suwannason P, Thorner PS. Epidemiologic Study of 112 Osteosarcomas in Chiang Mai University Hospital, Thailand. J Med Assoc Thai 2007; 90(7): 1440-5
8. Michael J Klein, Gene P Siegal. Osteosarcoma Anatomic and Histologic Variants. Am J Clin Pathol 2006; 125: 555-581.
9. Boontanapibul K. Giant cell tumor of bone. Thammasat Medical Journal 2017; 17(3): 418-427.
10. Palmerini E, Picci P, Reichardt P, Downey G. Malignancy in Giant cell tumor of Bone : A Review of the Literature. Technology in Cancer Research and Treatment 2019; 18: 1-9.
11. Chakarun CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ, Patel DB, White EA, Matcuk GR. Giant cell tumor of bone : Review, mimics and new development in treatment. Radiographics 2013; 33: 197-211.
12. Vari, S.; Riva, F.; Onesti, C.E.; Cosimati, A.; Renna, D.; Biagini, R.; Baldi, J.; Zoccali, C.; Anelli, V.; Annovazzi, A.; et al. Malignant Transformation of Giant Cell Tumour of Bone: A Review of Literature and the Experience of a Referral Centre. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 10721.
13. Pattnaik K, Pradhan P, Kar A, Burma S, Panda S. Unusual histological variants and a rare bone involvement of osteosarcoma in a referral hospital. Oncol J India 2017; 1: 2-6.
14. Shinozaki T, Fukuda T, Watanabe H, Takagishi K Giant cell rich osteosarcoma simulating Giant Cell Tumor of Bone. The Kitakanto Medical Journal 2004; 54(2): 147-151.
15. Sayed Abdulla jami, Shi Jiandang, Sohel Tanvir MM, Zhanwen Zhou. Giant cell rich osteosarcoma (GCRO) of the spine on T6 and T7 vertebral mass case report literature review. Journal of Orthopaedics and Sport Medicine 2019; 1: 107-113.
16. S.D. Cahayadi, A. Antoro, B. Swandika. A giant cell rich osteosarcoma of the proximal ulnar bone treated by elbow arthroplasty : A case report. International Journal of Surgery Case Reports 2019; 58: 157-161.
17. Hartmann W, Harder D, Baumhoer D. Giant Cell-Rich Tumors of Bone. Surgical Pathology 2021; 14: 695-706