

综述

脊柱骨母细胞瘤的基础与临床研究进展

Basic and clinical research advancement of spinal osteoblastoma

王超, 姜亮, 刘忠军

(北京大学第三医院骨科 100191 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.12.13

中图分类号: R738.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2013)-12-1122-04

骨母细胞瘤(osteoblastoma)是少见的原发性骨肿瘤,约占良性骨肿瘤的3%,占全部原发性骨肿瘤的1%;男性多见,男女之比约为2:1;10~30岁的青少年和青年患者约占80%;其好发部位为脊柱,约占30%~40%,其次为长管状骨及手足骨^[1,2]。在生物学上有潜在的局部侵袭性,切除不彻底容易复发,且有恶变倾向。从1956年被正式命名至今,其在世界各地均有报告,但绝大多数报告的病例数量较少,而关于脊柱病变的单独报告则更少,未见多中心、大样本的研究^[3]。现就脊柱骨母细胞瘤的实验室研究、诊断、鉴别诊断与治疗进展综述如下。

1 命名及发病情况

1932年Jaffe和Mayer报告了首例骨母细胞瘤,称其为“成骨性骨样组织肿瘤”。1952年,Lichtenstein称其为“成骨纤维瘤”;1954年,Dahlin回顾了11例同种病例,未发现此类肿瘤中有明显的纤维瘤样成分,但在组织学上与骨样骨瘤具有相似性,将其称为“巨大骨样骨瘤”^[4]。1956年,Jaffe和Lichtenstein各自提出了“良性骨母细胞瘤(benign osteoblastoma)”一词,用来描述多发于长骨和脊椎附件的原发性、成骨性“良性”骨肿瘤^[5,6]。

1976年,Schajowicz总结了8例骨母细胞瘤的临床、影像学 and 病理资料,并提出了“恶性骨母细胞瘤(malignant

osteoblastoma)”的说法,以与“良性骨母细胞瘤”相区别^[7]。但由于肿瘤不具有远处转移能力,后来有作者提出“上皮样骨母细胞瘤(epithelioid osteoblastoma)”、“侵袭性骨母细胞瘤(aggressive osteoblastoma)”等概念以取代容易造成误解的“恶性骨母细胞瘤”一词,而其中以“侵袭性骨母细胞瘤”更为常用^[8,9]。

“侵袭性骨母细胞瘤”虽然在临床上经常被提及,但学术界对这一概念仍存在争议,目前WHO骨肿瘤分类中尚未采用“侵袭性骨母细胞瘤”一词^[9]。经典的骨母细胞瘤在瘤巢周边有完整且较厚的反应骨(Enneking S2期),术后局部复发率很低;而有些病例的瘤巢边界不清、反应骨较薄弱、肿瘤突破间室侵入椎管和/或累及周边软组织(即Enneking S3期),病理上细胞有丝分裂象较多,临床术后局部复发率高,被称为侵袭性骨母细胞瘤。有些学者指出这类肿瘤在临床上的侵袭性表现与其在组织学上的表现无对应关系^[2,10]。因此,多数学者认为“侵袭性骨母细胞瘤”并非特定病理类型,而是综合临床、影像学 and 病理结果作出的临床诊断。

脊柱骨母细胞瘤多起源于椎骨后部附件,可蔓延至椎体,但原发于椎体者少见。肿瘤可见于脊柱任何节段,但好发节段在不同报告中有所差异。目前最大宗的脊柱骨母细胞瘤病例报告为75例,其中颈椎病变相对多见(39%),胸椎(21%)、腰椎(23%)和骶椎(17%)则无明显差异^[1]。国内李忠海等^[11]报告11例脊柱骨母细胞瘤,其中10例病变位于颈椎及颈胸段。另有作者报告腰椎多见,其他部位则相对较少^[12,13]。因目前缺乏多中心、大样本的病例研究和系

第一作者简介:男(1987-),住院医师,在读博士,研究方向:脊柱外科

电话:(010)82333046 E-mail:superwang0928@163.com

- tension and antiaging factor Klotho on Wnt signaling in nucleus pulposus cells[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(3): R105.
22. Hiyama A, Sakai D, Tanaka M, et al. The relationship between the Wnt/beta-catenin and TGF-beta/BMP signals in the intervertebral disc cell[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(5): 1139-1148.
23. Smolders LA, Meij BP, Riemers FM, et al. Canonical Wnt

- signaling in the notochordal cell is upregulated in early intervertebral disk degeneration[J]. J Orthop Res, 2012, 30(6): 950-957.
24. Kondo N, Yuasa T, Shimono K, et al. Intervertebral disc development is regulated by Wnt/beta-catenin signaling [J]. Spine, 2011, 36(8): E513-E518.

(收稿日期:2013-06-20 修回日期:2013-08-08)

(本文编辑 李伟霞)

统回顾,故关于脊柱骨母细胞瘤的好发节段尚无定论。

2 实验室研究

由于骨母细胞瘤发病率低,病例数量少,其基础研究进展缓慢,细胞遗传学及分子生物学机制尚未阐明。肿瘤细胞中未发现端粒酶活性,这被认为与骨母细胞瘤良性特征相关^[14]。已有研究发现,随着骨肿瘤恶性程度的增加,基因突变的数量也随之增加^[15]。而目前报道的骨母细胞瘤基因突变数目很少,染色体重排也只见于个案报道^[16]。目前尚未发现骨母细胞瘤特异性的分子遗传学标记物。

曾有报道发现 3 例骨母细胞瘤中的 1 例出现了 MDM2 癌基因扩增^[15]。另有研究者利用聚合酶链式反应(PCR)发现肿瘤细胞中肝细胞生长因子受体(MET/HGF receptor, MET 原癌基因编码的跨膜酪氨酸激酶)的基因表达水平上调,但这一结果未经蛋白电泳证实^[17]。一项 12 例骨母细胞瘤(发生于脊柱 9 例)的研究显示,肿瘤细胞中存在 Runx2 和 Osterix 蛋白的高表达,Runx2 蛋白可以上调 Osterix 基因转录和蛋白表达,而后者对于骨母细胞的分化调节非常重要^[18]。

p53 基因为人体重要的抑癌基因,其表达产物 p53 蛋白在调控细胞生长、凋亡和 DNA 修复中具有重要作用。人类约有 50% 的肿瘤组织中可发现 p53 基因突变。Oliveira 等^[19]对 30 例骨母细胞瘤患者的石蜡包埋病理切片进行免疫复染,检测到 4 例(13%)有 p53 蛋白表达(含 3 例侵袭性骨母细胞瘤),其中 3 例(含 2 例侵袭性骨母细胞瘤)有 p53 基因 10 号外显子突变,同时还发现 p53 蛋白表达与肿瘤复发明显相关,提出其作为肿瘤复发预测变量的可能性,但这一假设尚未经其他中心研究证实。

3 诊断

3.1 症状与体征

脊柱骨母细胞瘤缺乏典型、特异的临床表现。常见的症状包括局部疼痛、脊柱侧凸(斜颈)与神经损害。疼痛最为多见,不同报告中发生率为 80%~100%^[1,20]。疼痛多为持续性、逐渐加重的钝痛,多无明显夜间疼痛加重,多数患者口服阿司匹林及其他非甾体类抗炎药效果欠佳^[21,22]。由于疼痛无特异性,容易被误诊为肌肉劳损。从出现症状至就诊的时间平均约 6~17 个月^[20,23],这影响了疾病的早期诊断和治疗。肿瘤压迫脊髓和/或神经根时可出现神经受损的症状和体征,分为神经根损害、脊髓和马尾损害。文献报告神经损害见于约 40%~60% 的患者^[20,21,23]。骨母细胞瘤导致的脊柱侧凸多见于腰椎。Kroon 等^[20]报告 100% 的腰椎病灶导致侧凸,而颈椎病例则仅为 20%;Boriani 等^[21]和 Marsh 等^[23]分别报告约 50% 的胸腰椎病例伴有侧凸。肿瘤一般位于侧凸的凹侧,可能是疼痛引起肿瘤同侧的椎旁肌痉挛所致;但肿瘤也可发生在凸侧,可能提示病变范围广泛,存在周围软组织的侵犯^[20,24]。此时需要与青少年特发性脊柱侧凸相鉴别,后者一般不伴有疼痛症状,且进展缓慢。肿瘤靠

近体表者,可见局部肿大或触及肿物,并可伴有压痛。患者生化检查指标无特异性变化。

3.2 影像学表现

骨母细胞瘤 X 线片多表现为椎骨后部局限性、膨胀性骨质破坏,病灶界限清楚或欠清,骨皮质可受侵犯变薄或不连续。肿瘤可呈类圆形或不规则形,内部有溶骨性透亮区,并可发现斑点状、斑片状或团片样钙化影。有学者认为病灶早期多为溶骨性改变,出现成骨或钙化则预示肿瘤趋于成熟^[25]。病灶边缘可有反应性骨质硬化,但不及骨样骨瘤明显,可厚薄不一。与四肢病灶不同,脊柱病变周围少见骨膜反应。发生于椎体者可伴有压缩骨折。X 线片通常能够发现大多数病变,并作出定位和初步诊断。

CT 检查可精确定位肿瘤、清晰显示细微结构(钙化、边缘硬化等),反映肿瘤侵犯椎旁软组织和椎管的情况,进一步提高术前诊断符合率。Lucas 等^[2]回顾了 66 例脊柱骨母细胞瘤病例,依靠术前 X 线片和/或 CT,诊断符合率为 64%。增强扫描可见肿瘤呈中度至明显强化。另外 CT 在判断术前分期和确定手术方案时具有重要价值^[26,27]。

脊柱骨母细胞瘤的 MRI 表现无特异性。在 T1 加权像上,病灶多表现为低-中等信号;在 T2 加权像则表现多样,在不同病例中可表现为低、中或高信号。病灶内部钙化影表现为不同程度的 T2 低信号^[26];病灶周围的骨硬化表现为 T2 环状低信号影^[26,28]。如病变继发动脉瘤样骨囊肿, MRI 上可见多发液平面,增强时囊壁可呈环形强化^[28]。与 CT 相比, MRI 可清晰显示肿瘤与神经结构的关系、反映周围组织水肿,但肿瘤内部钙化和边缘硬化并不清楚。

CT 引导下病灶穿刺活检可在术前确诊脊柱骨母细胞瘤。Rimondi 等^[29]报道该方法对于脊柱病灶阳性诊断率为 90%,诊断准确率为 93%。该技术简单、安全、可靠,假阴性是其主要问题。文献报道脊柱病灶假阴性率约为 7%,其中良性肿瘤假阴性率偏高,约为 11%^[29]。另外,此方法存在肿瘤沿针道播散的潜在风险。

4 治疗

4.1 手术治疗

脊柱骨母细胞瘤保守治疗无效,一经确诊应尽可能手术切除。与脊柱其他肿瘤一样,骨母细胞瘤术式的选择应根据肿瘤侵犯的范围和节段来决定。

骨母细胞瘤具有潜在的局部侵袭性,切除不彻底容易复发。Lucas 等^[2]报告了 75 例骨母细胞瘤患者术后随访 17.5 年的结果,其中病灶内刮除术后复发率高达 19% (10/52),边缘切除和边缘阴性的整块切除则为 8.7% (2/23)。复发时间平均为 19.5 个月。Berry 等^[12]报道的 99 例中,刮除术者 23% 复发,整块切除的病例 14% 复发。但上述两个报告均未指出外科分期与术式选择的关系,无条件追求整块切除的手术策略有过度治疗之嫌。

Harrop 等^[3]对相关文献进行系统回顾后认为,对于 Enneking S2 期的骨母细胞瘤及不能做到完全切除的病

例,可采用经病灶内切除或刮除术,手术应尽可能刮除至对侧正常骨组织;而对于侵袭性骨母细胞瘤(Enneking S3 期),如解剖条件允许,则首选整块切除。Boriani 等^[13]按 Enneking 分期对脊柱骨母细胞瘤的术式选择进行了回顾性分析,共 50 例,平均随访 90 个月,其中 Enneking S2 期 10 例(20%),均行经病灶切除/刮除术,术后未见复发;Enneking S3 期 40 例(80%),行单纯整块切除者复发率 15.4%(2/13),而行单纯经病灶切除/刮除者复发率为 23%(5/22),另 5 例行经病灶切除及术后放疗者均未见复发。同时作者指出,行整块切除术后复发者均为外院术后复发病例(2/3),10 例初发病例行整块切除者未见复发。术前可采用肿瘤供血动脉造影及介入栓塞治疗以减少术中失血,改善术野环境,便于彻底切除肿瘤,减少复发^[30,31]。

由于受解剖条件限制,在所有部位的骨母细胞瘤中,脊柱骨母细胞瘤术后复发率最高^[32]。Boriani 等^[13]认为复发病例再次手术者预后较差,因此第一次手术彻底切除肿瘤至关重要。但对于复发病例,多数作者主张应尽可能再次手术切除^[3,12,33,34],术后仍可达到治愈肿瘤、缓解症状、改善预后的目的。

4.2 辅助治疗

放疗在脊柱骨母细胞瘤治疗中的应用存在争议。对于复发病灶或不完全切除的病灶,部分报道认为放疗无效或效果欠佳^[3,23,35]。Marsh 等^[23]认为放疗不能改变疾病预后,并且鉴于放疗并发症(包括肿瘤恶性变),将其列入禁忌。但也有作者认为对于复发病例或未完全切除的侵袭性骨母细胞瘤(Enneking S3 期),如再次手术困难,放疗仍可以作为一种治疗尝试和选择^[13,27]。而关于化疗药物治疗骨母细胞瘤的报道非常少见,且一般作为联合放疗或二次手术的辅助手段,因此并不推荐作为常规治疗方案^[3]。

近年来,计算机导航技术在脊柱手术中的应用日趋成熟,它能提供实时的术中立体视野,辅助定位病灶范围和边界,在脊柱骨母细胞瘤手术治疗中也有很好的应用前景^[36]。CT 引导下经皮射频消融术可用于治疗多数非侵袭性骨母细胞瘤,术后患者疼痛症状明显减轻,对患者创伤小,且简单、安全、有效,对于解剖结构复杂的脊柱病变能收到良好的效果^[37]。

5 预后

骨母细胞瘤多数预后良好,文献报道其总体复发率在 10%~24%^[2,12,20,21,23]。Marsh 报告 52 例骨母细胞瘤术后随访 1 年,总体复发率为 15%,其中脊柱病例 27 例,4 例复发(15%),非脊柱病例 25 例,复发 4 例(16%),两者无明显差异^[23]。Boriani 先后报道 2 宗单中心脊柱骨母细胞瘤手术切除病例,其复发率分别为 13%和 14%^[13,21]。李广学等^[38]随访 10 例脊柱骨母细胞瘤 1~8 年,复发 2 例,复发率与国外报告相似。

有多个骨母细胞瘤在反复手术刺激及放疗后发生骨肉瘤变的报道,但多为个案^[1,35]。关于骨母细胞瘤恶变率则

未见统计。Lucas 等^[2]报告 306 例骨母细胞瘤中的 207 例获得随访,其中 2 例(胸椎 1 例,胫骨 1 例)在多次手术后转变为低分化骨肉瘤。

综上,脊柱骨母细胞瘤是少见的原发性骨肿瘤,具有局部侵袭性和恶变潜能,切除不彻底容易复发。由于临床和影像学缺乏特异性表现,常延误诊治。治疗上对于 Enneking S2 期病例采用经病灶刮除术即可,而 Enneking S3 期病例则首选肿瘤的整块切除或全脊椎切除术。完整、彻底的切除是减少肿瘤局部复发的关键。术后患者应进行长期的影像学随访,复发后仍应尝试再次手术切除,放疗适用于肿瘤无法切除或患者无法耐受手术的情况。

6 参考文献

1. Nemoto O, Moser RP, Van Dam BE, et al. Osteoblastoma of the spine: a review of 75 cases[J]. Spine, 1990, 15(12): 1272-1280.
2. Lucas DR, Unni KK, McLeod RA, et al. Osteoblastoma: clinicopathologic study of 306 cases[J]. Hum Pathol, 1994, 25(2): 117-134.
3. Harrop JS, Schmidt MH, Boriani S, et al. Aggressive "benign" primary spine neoplasms: osteoblastoma, aneurysmal bone cyst, and giant cell tumor[J]. Spine, 2009, 34(22 Suppl): 39-47.
4. Dahlin DC, Johnson EW. Giant osteoid osteoma[J]. J Bone Joint Surg Am, 1954, 36(3): 559-572.
5. Jaffe HL. Benign osteoblastoma[J]. Bull Hosp Joint Dis, 1956, 17(2): 141-151.
6. Lichtenstein L. Benign osteoblastoma: a category of osteoid- and bone-forming tumors other than classical osteoid osteoma, which may be mistaken for giant-cell tumor or osteogenic sarcoma[J]. Cancer, 1956, 9(5): 1044-1052.
7. Schajowicz F, Lemos C. Malignant osteoblastoma[J]. J Bone Joint Surg Br, 1976, 58(2): 202-211.
8. Dorfman HD, Weiss SW. Borderline osteoblastic tumors: problems in the differential diagnosis of aggressive osteoblastoma and low-grade osteosarcoma[J]. Semin Diagn Pathol, 1984, 1(3): 215-234.
9. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, et al. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2002. 262-263.
10. Della Rocca C, Huvos AG. Osteoblastoma: varied histological presentations with a benign clinical course: an analysis of 55 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(7): 841-850.
11. 李忠海, 马辉, 付强, 等. 脊柱骨母细胞瘤的临床特点与手术治疗[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(2): 110-114.
12. Berry M, Mankin H, Gebhardt M, et al. Osteoblastoma: a 30-year study of 99 cases[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(3): 179-183.
13. Boriani S, Amendola L, Bandiera S, et al. Staging and treatment of osteoblastoma in the mobile spine: a review of 51

- cases[J]. *Eur Spine J*, 2012, 21(10): 2003–2010.
14. Kido A, Schneider–Stock R, Hauptmann K, et al. Telomerase activity in benign bone tumors and tumor–like lesions [J]. *Pathol Res Pract*, 1999, 195(11): 753–757.
15. Radig K, Schneider–Stock R, Mittler U, et al. Genetic instability in osteoblastic tumors of the skeletal system[J]. *Pathol Res Pract*, 1998, 194(10): 669–677.
16. Giannico G, Holt GE, Homlar KC, et al. Osteoblastoma characterized by a three–way translocation: report of a case and review of the literature [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2009, 195(2): 168–171.
17. Ferracini R, Scotlandi K, Cagliero E, et al. The expression of Met/hepatocyte growth factor receptor gene in giant cell tumors of bone and other benign musculoskeletal tumors[J]. *J Cell Physiol*, 2000, 184(2): 191–196.
18. Dancer JY, Henry SP, Bondaruk J, et al. Expression of master regulatory genes controlling skeletal development in benign cartilage and bone forming tumors [J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(12): 1788–1793.
19. Oliveira CRGCM de, Mendonca BB, Camargo OP de, et al. Classical osteoblastoma, atypical osteoblastoma, and osteosarcoma: a comparative study based on clinical, histological, and biological parameters[J]. *Clinics*, 2007, 62(2): 167–174.
20. Kroon HM, Schurmans J. Osteoblastoma: clinical and radiologic findings in 98 new cases[J]. *Radiology*, 1990, 175(3): 783–790.
21. Boriani S, Capanna R, Donati D, et al. Osteoblastoma of the spine[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1992, (278): 37–45.
22. Zileli M, Cagli S, Basdemir G, et al. Osteoid osteomas and osteoblastomas of the spine[J]. *Neurosurg Focus*, 2003, 15(5): E5.
23. Marsh BW, Bonfiglio M, Brady LP, et al. Benign osteoblastoma: range of manifestations [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1975, 57(1): 1–9.
24. Saifuddin A, Sherazi Z, Shaikh MI, et al. Spinal osteoblastoma: relationship between paravertebral muscle abnormalities and scoliosis[J]. *Skeletal Radiol*, 1996, 25(6): 531–535.
25. McLeod RA, Dahlin DC, Beabout JW. The spectrum of osteoblastoma[J]. *Am J Roentgenol*, 1976, 126(2): 321–325.
26. Greenspan A. Benign bone–forming lesions: osteoma, osteoid osteoma, and osteoblastoma: clinical, imaging, pathologic, and differential considerations[J]. *Skeletal Radiol*, 1993, 22(7): 485–500.
27. Dickman CA, Fehlings MG, Gokaslan ZL. Spinal cord and spinal column tumors: principles and practice[M]. New York: Thieme, 2005. 33–34.
28. Woertler K. Benign bone tumors and tumor–like lesions: value of cross–sectional imaging[J]. *Eur Radiol*, 2003, 13(8): 1820–1835.
29. Rimondi E, Staals EL, Errani C, et al. Percutaneous CT–guided biopsy of the spine: results of 430 biopsies[J]. *Eur Spine J*, 2008, 17(7): 975–981.
30. Denaro V, Denaro L, Papalia R et al. Surgical management of cervical spine osteoblastomas [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 455: 190–195.
31. Owen RJ. Embolization of musculoskeletal bone tumors[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2010, 27(2): 111–123.
32. Jackson RP. Recurrent osteoblastoma: a review[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1978, 131: 229–233.
33. Tonai M, Campbell CJ, Ahn GH, et al. Osteoblastoma: classification and report of 16 patients [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1982, (167): 222–235.
34. 韦峰, 刘忠军, 马庆军, 等. 脊柱原发肿瘤术后复发的早期诊断及再手术的意义[J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(12): 801–804.
35. Merryweather R, Middlemiss JH, Sanerkin NG. Malignant transformation of osteoblastoma [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1980, 62(3): 381–384.
36. Rajasekaran S, Kanna RM, Kamath V, et al. Computer navigation–guided excision of cervical osteoblastoma[J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(6): 1046–1047.
37. Rehnitz C, Sprengel SD, Lehner B, et al. CT–guided radiofrequency ablation of osteoid osteoma and osteoblastoma: clinical success and long–term follow up in 77 patients [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(11): 3426–3434.
38. 李广学, 郭卫, 唐顺, 等. 脊柱骨肉细胞瘤的诊断与治疗[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2011, 10(2): 127–131.
- (收稿日期:2013–05–23 修回日期:2013–07–03)
(本文编辑 卢庆霞)