

短篇论著

妊娠期胸椎骨巨细胞瘤的治疗

The treatment of giant cell tumor of thoracic spine in patient under pregnancy

李明辉, 鲁亚杰, 陈国景, 石磊, 付军, 栗向东, 李靖, 范宏斌, 王臻

(第四军医大学西京医院骨肿瘤科 710032 陕西省西安市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2017.09.15

中图分类号: R738.1 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2017)-09-0846-05

骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone, GCT)是常见的原发性良性骨肿瘤,好发于 20~40 岁的中青年人,女性略多于男性。好发于股骨远端、胫骨近端及胫骨远端,脊柱骨巨细胞瘤发病率低,约占全身骨巨细胞瘤的 2%~15%^[1-6]。针对妊娠期合并骨巨细胞瘤的患者较为罕见,目前国内外学者在其临床治疗、转归及预后等方面均未形成共识。我院收治 3 例妊娠期胸椎骨巨细胞瘤病例,结合相关文献进行回顾分析,探索骨巨细胞瘤发生、复发与妊娠之间关系,总结妊娠期骨巨细胞瘤的临床治疗方案,为今后类似病例的治疗提供参考。

病例 1,女,30 岁。2012 年 1 月确诊妊娠,4 周后出现背部疼痛症状,休息后可缓解,于当地医院就诊。影像学检查显示 T10 椎体溶骨性病变,Enneking III 期,Frankel 分级为 E 级。因患者症状轻微且处于妊娠期,拟于分娩后择期手术,未给予任何治疗,定期复查。5 个月后患者疼痛症状加重,休息后无法缓解,并出现双下肢肌力减退,于 2012 年 6 月在当地医院行经后路 T10 椎体肿瘤分块切除术,病理报告为骨巨细胞瘤。为避免影响胎儿发育,术后未行辅助治疗。术后 1 个月患者再次出现背部疼痛症状,影像学检查未见肿瘤复发迹象,经当地医院妇产科会诊,认为不适合继续妊娠,行胎儿引产术。术后患者定期复查,未发现肿瘤复发转移迹象。2013 年 4 月患者再次确诊妊娠,妊娠期间患者无腰背部不适,定期复查未见肿瘤复发迹象,于 2014 年 1 月足月顺产 1 男婴,产后 2 个月出现背部疼痛并双下肢无力,遂来我院就诊。影像学检查显示肿瘤复发,行经后路 T10 椎体病灶清除、椎管减压内固定术,术后病理报告为骨巨细胞瘤。患者因哺乳未行辅助治疗。第二次手术 4 个月后肿瘤再次复发合并截瘫,脐平面以下皮肤感觉减退,考虑到此次复发距第二次手术时间较短,不宜再次行手术治疗,遂停止哺乳,行辅助治疗。经过放射治疗

(40Gy/22F)及狄诺赛麦治疗 4 个月后,肿瘤缩小,脊髓功能恢复正常。狄诺赛麦使用 2 年后,影像学检查显示肿瘤体积已明显缩小,患者拒绝继续用药,自行停药。随访 32 个月,前 24 个月内每 3 个月行 X 线片、CT、MRI 检查,后改为每 6 个月行影像学检查,末次随访时肿瘤无增长、转移(图 1)。

病例 2,女,32 岁。患者于 2011 年 8 月下楼梯时跌倒,自行爬起后感觉腰部轻微疼痛,未予以重视。2d 后腰部疼痛加剧,休息后无法缓解,遂于当地医院就诊,影像学检查显示 T12 椎体溶骨性病变,Enneking III 期,Frankel 分级 E 级。于当地医院行经后路 T12 椎体分块切除内固定术,术后病理报告为骨巨细胞瘤,未行辅助治疗,术后定期复查影像学检查未见复发转移迹象。患者于 2013 年 12 月确诊妊娠,并于 2014 年 9 月行剖宫产手术。患者自诉妊娠期间腰部未感不适,孕期未按医嘱定期到骨科复查。术后 2 个月出现腰部疼痛,夜间及劳累后加重,影像学检查显示 T11 椎体骨巨细胞瘤转移,于 2014 年 12 月行经后路 T11 椎体肿瘤分块切除、内固定术,术后行放射治疗(44Gy/22F)并持续使用狄诺赛麦 1 年。目前随访时间为 27 个月,随访期间每 3 个月行 X 线片、CT、MRI 检查,末次检查结果显示肿瘤无复发、转移迹象(图 2)。

病例 3,女,28 岁。患者于 2014 年 8 月确诊妊娠,于 2015 年 6 月足月顺产 1 女婴。患者自诉妊娠期间曾出现腰部轻微疼痛,由于症状轻微故未予重视。产后 3 周感觉腰部疼痛,双下肢无力,休息后不能缓解。遂于当地医院就诊,影像学检查显示 T12 椎体溶骨性骨质破坏,病变累及两侧椎弓根,相邻脊髓轻度受压,Enneking III 期,Frankel 分级为 D 级。转诊至我院后,于 2015 年 8 月行经后路 T12 椎体整块切除,T10~L2 植骨融合内固定术,术后病理报告为骨巨细胞瘤,局部侵犯纤维软骨(具有侵袭性表现)。经放疗科会诊,考虑到肿瘤呈侵袭性表现,且脊柱骨巨细胞瘤术后复发率较高,决定行术后辅助放射治疗(44Gy/22F)。目前随访时间为 21 个月,随访期间每 3 个月行 X 线片、CT、MRI 检查,末次检查结果显示肿瘤无复发、

第一作者简介:男(1991-),博士研究生,研究方向:骨与软组织肿瘤

电话:(029)84775281 E-mail:liminghui0905@foxmail.com

通讯作者:王臻 E-mail:wangzhen@fmmu.edu.cn

转移迹象(图 3)。

对 3 例患者病变组织均进行免疫组织化学染色,雌激素受体和孕激素受体表达均为阴性(图 4)。

讨论 骨巨细胞瘤为原发性良性骨肿瘤, 约占所有原发性骨肿瘤的 5%; 多见于四肢长骨, 脊柱较少。脊柱骨巨细胞瘤患者的典型临床表现为腰背部疼痛, 严重时会导致相邻节段脊髓受压造成神经功能障碍^[2,4,7-9]。骨巨细胞瘤转移至肺部可形成转移灶, 严重影响患者的预后^[10]。Donthineni 等^[11]报道 14% 的脊柱骨巨细胞瘤患者发生肺部转移, 转移率明显高于四肢骨巨细胞瘤。

由于骨巨细胞瘤具有较强的侵袭性和潜在的恶变倾向, 针对脊柱骨巨细胞瘤的治疗目标包括肿瘤切除、脊柱稳定及神经组织减压。手术是治疗脊柱骨巨细胞瘤的首选方法, 手术方式包括全脊椎切除及病灶内切除等。全脊椎体除可以降低脊柱骨巨细胞瘤术后复发率, 但脊柱周围解

剖结构复杂, 在部分病例中全脊椎切除会对周围结构造成严重损伤。病灶内切除可以应用于无法进行全脊椎切除的病例, 但是术后较高的肿瘤复发率是病灶内切除的主要缺陷^[9,12]。对无法进行肿瘤完全切除的患者, 辅助治疗可作为补充治疗手段。现有的辅助治疗手段包括: 术前栓塞^[13,14]、放射治疗^[15]、液氮冷冻^[16,17]、二磷酸盐^[18]、糖皮质激素、 α -干扰素^[19,20]以及狄诺塞麦^[21-24]等。

1969 年就有关于妊娠期骨巨细胞瘤的病例报道^[25], 在目前文献记载的相关病例中, 病变位置多为四肢长骨。脊柱骨巨细胞瘤在妊娠期女性中很少见, 其中最常发生于骶骨, 腰椎次之, 而胸椎发生率极低^[12]。目前, 世界范围内关于妊娠期脊柱骨巨细胞瘤的报道不足 20 例, 因此尚未形成完善的治疗指南^[24-32]。针对这一特殊时期肿瘤患者的关注焦点在于: (1) 肿瘤的外科治疗或药物治疗对妊娠母体与胎儿产生的影响; (2) 妊娠期机体内环境的变化与骨

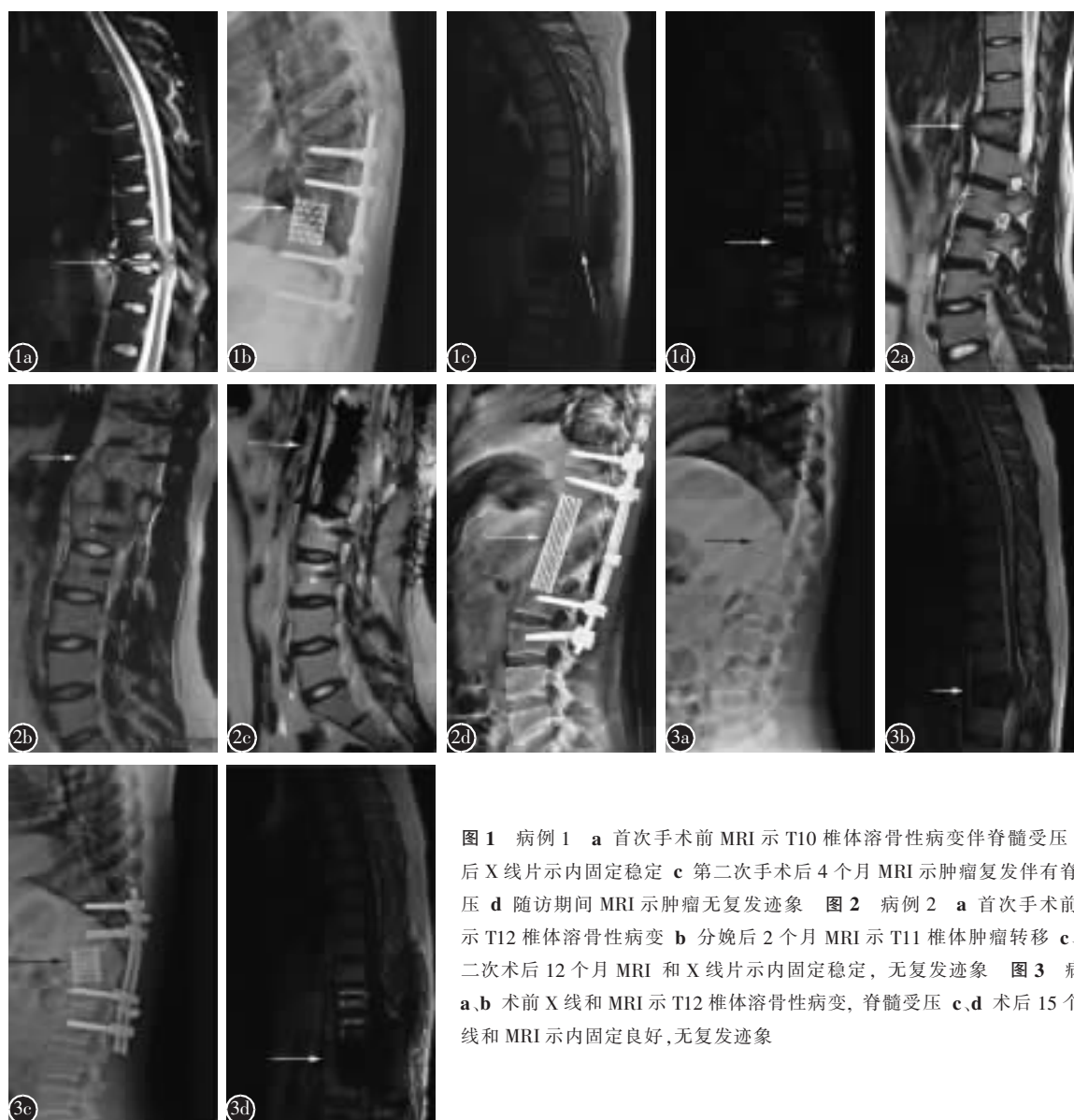


图 1 病例 1 a 首次手术前 MRI 示 T10 椎体溶骨性病变伴脊髓受压 b 术后 X 线片示内固定稳定 c 第二次手术后 4 个月 MRI 示肿瘤复发伴有脊髓受压 d 随访期间 MRI 示肿瘤无复发迹象 图 2 病例 2 a 首次手术前 MRI 示 T12 椎体溶骨性病变 b 分娩后 2 个月 MRI 示 T11 椎体肿瘤转移 c、d 第二次术后 12 个月 MRI 和 X 线片示内固定稳定, 无复发迹象 图 3 病例 3 a、b 术前 X 线和 MRI 示 T12 椎体溶骨性病变, 脊髓受压 c、d 术后 15 个月 X 线和 MRI 示内固定良好, 无复发迹象

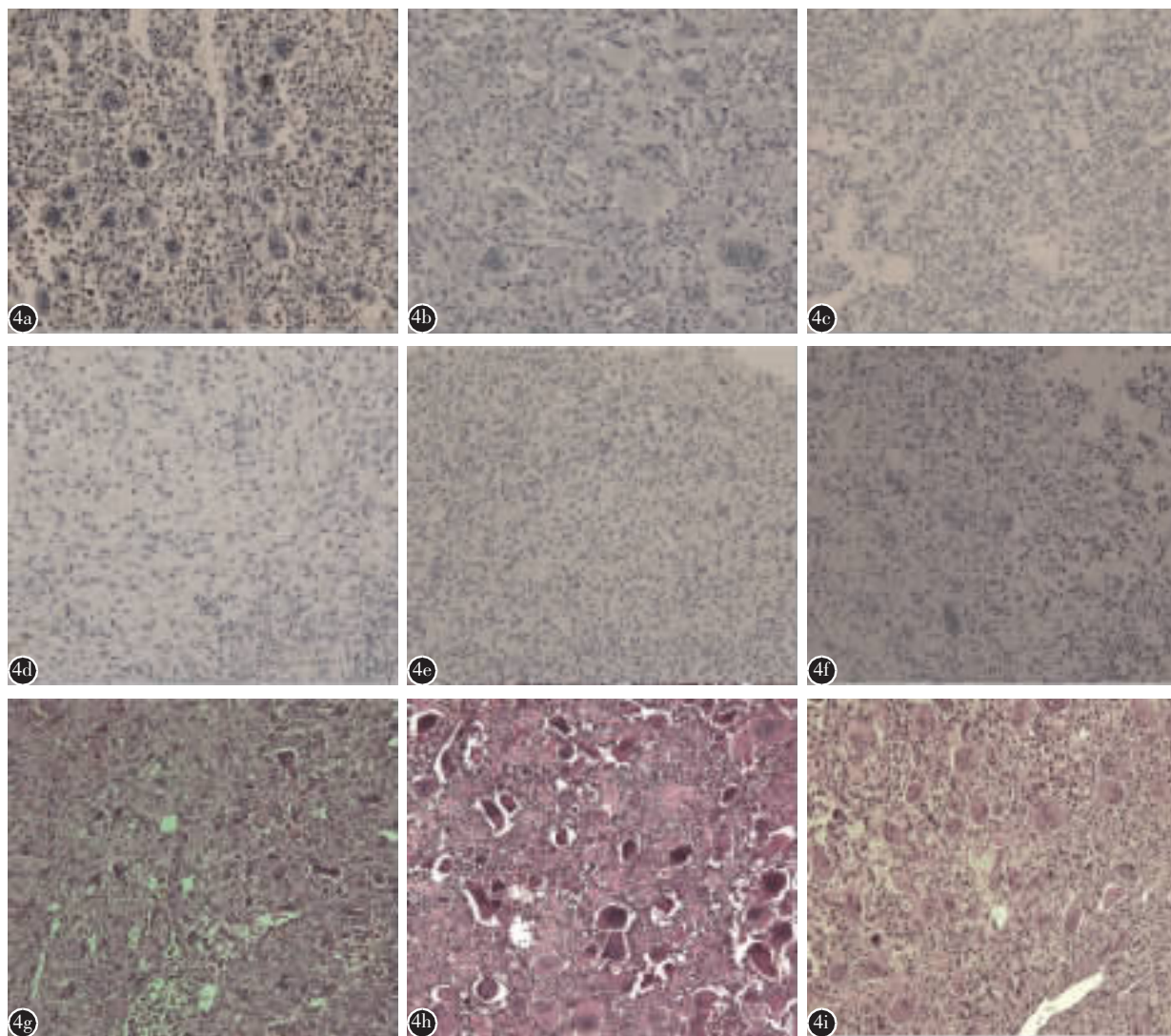


图4 3例患者病变组织病理学检查 a、b、c 免疫组织化学染色结果显示雌激素受体表达阴性 d、e、f 免疫组织化学染色结果显示孕激素受体表达均为阴性 g、h、i 病变组织内含有多核巨细胞、圆形细胞及单核基质细胞,符合骨巨细胞瘤病理表现(HE染色 $\times 400$)

巨细胞瘤发生发展的关系;(3) 继续妊娠与终止妊娠的选择。

有研究者认为骨巨细胞瘤的生长受性激素调节,因而在妊娠期间迅速生长。为验证这一假说,Komiya 等^[27]检测了肿瘤组织的雌激素及孕激素受体活性,结果显示雌激素及孕激素受体并无明显变化,未能证实骨巨细胞瘤生长受激素调节。另有学者提出,骨巨细胞瘤在妊娠期生长是由免疫原因引起的,骨巨细胞瘤组织表达与胎儿类似的抗原导致肿瘤生长。但这两种假说都没有直接证据支持^[33]。在我们收治的3例患者中,通过对肿瘤组织进行免疫组织化学染色发现,雌激素及孕激素受体的表达均为阴性,也未能证实骨巨细胞瘤在妊娠期发生及复发是由于体内雌激素或孕激素表达升高引起的。

关于妊娠期脊柱骨巨细胞瘤治疗方案的选择,我们回顾分析了目前文献报道的12例类似病例(表1),其中10例患者采用先分娩再接受手术的治疗策略,2例症状较

重的患者采取先终止妊娠后再手术治疗。除1例患者术后42个月死于肺转移外,其他11例患者术后恢复良好。鉴于骨巨细胞瘤为良性骨肿瘤且生长缓慢,因此对于处于妊娠中晚期并且脊髓压迫程度较轻,神经功能障碍轻微的病例,可以采取先分娩后择期进行肿瘤切除手术。而处于妊娠早期或者肿瘤体积较大、神经压迫症状较重的患者应终止妊娠并尽早进行手术治疗,避免造成脊髓损伤等严重后果。脊柱骨巨细胞瘤术后复发率较高,术后可行放疗及药物治疗等辅助治疗手段,为避免对婴儿生长发育产生影响,接受辅助治疗的患者应中止哺乳。早期明确诊断对妊娠期骨巨细胞瘤的治疗尤为重要,这有助于及时判断患者病情,选择最佳治疗方案。正常妊娠过程中会伴随轻微的腰背部疼痛症状,因此脊柱骨巨细胞瘤引发的类似症状有时会被误认为是正常妊娠引起的,未引起患者及医生的足够重视,贻误治疗时机。因此,对于妊娠期患者出现持续或逐渐加重的背部疼痛,应该对其进行密切的观察,进行详

表 1 妊娠期脊柱骨巨细胞瘤病例资料

序号	作者 (年份)	患者 年龄	肿瘤		症状		治疗		预后
			部位	状态	妊娠时间	临床表现	胎儿	肿瘤	
1	Komiya et al (1999) ^[27]	26	骶骨	进展	>30 周	背部及骶骨疼痛, 右下肢神经功能障碍	分娩	产后 1 个月行肿瘤刮除术; 自体骨移植; 放疗	右足下垂, 行走不需要外力支撑
2	Komiya et al (1999) ^[27]	29	骶骨	复发	20 周	骶骨疼痛	分娩	产后 1 个月行肿瘤刮除术; 放疗	疼痛减轻, 日常生活可自理
3	Komiya et al (1999) ^[27]	26	骶骨	进展	妊娠晚期	骶骨疼痛并放射到左下肢, 产后二便失禁	分娩	产后 4 个月行肿瘤刮除术; 自体骨移植; 化疗	行走需外力支撑, 二便受控制
4	Ross et al (2005) ^[28]	31	L2	复发	24 周	背部疼痛, 右下肢水肿	分娩 (顺产)	产后 6 周经前后联合入路行肿瘤切除术	无瘤生存 2 年
5	Kathiresan et al (2011) ^[29]	24	T9	进展	23 周	背部疼痛, 双腿运动功能障碍, 二便失禁	分娩 (剖宫产)	产后行经前后联合入路行肿瘤切除术	行走需外力支撑, 二便受控制
6	Qin et al (2015) ^[30]	29	骶骨	进展	分娩后 7 日	腰骶部剧烈疼痛, 放射至双腿; 双下肢运动功能受限	分娩	骶骨切除, 骨盆重建	行走不需外力支撑, 二便自主控制
7	Meng et al (2015) ^[31]	30	T12	进展	24–36 周	背部疼痛	分娩 (剖宫产)	产后行经后路肿瘤分块切除	患者恢复良好
8	Meng et al (2015) ^[31]	26	L1	进展	24–36 周	腰部疼痛	分娩 (剖宫产)	产后行经后路肿瘤分块切除	患者恢复良好
9	Meng et al (2015) ^[31]	32	C2	复发	<12 周	颈部软组织肿胀, 疼痛	终止妊娠	终止妊娠后经前后联合入路行肿瘤切除术	术后 42 个月死于肺转移
10	Meng et al (2015) ^[31]	24	L5	进展	24–36 周	腰部疼痛	分娩 (剖宫产)	产后经前后联合入路行肿瘤切除术	患者恢复良好
11	Meng et al (2015) ^[31]	26	C3–4	进展	12–24 周	右侧偏瘫, 颈部疼痛	终止妊娠	终止妊娠后经前后联合入路行肿瘤切除术	患者恢复良好
12	Zheng et al (2017) ^[32]	31	T6–7	进展	34 周	背部疼痛, 双下肢无力	分娩 (剖宫产)	产后行经后路肿瘤切除术, 肿瘤微波灭活	患者恢复良好

细的神经系统检查,必要时进行相关的影像学检查。骨巨细胞瘤患者在准备妊娠期间,应进行详细的影像学检查,确保肿瘤无复发,同时前往妇产科、放疗科等相关科室会诊,以避免术后辅助治疗对胎儿生长发育产生影响。患者在妊娠期应保持定期复查并对腰背部疼痛给予重视,以便早期发现复发病灶并做出针对性处理,避免严重后果。

参考文献

- Orguc S, Arkun R. Primary tumors of the spine[J]. Semin Musculoskelet Radiol, 2014, 18(3): 280–299.
- Hart RA, Boriani S, Biagini R, et al. A system for surgical staging and management of spine tumors: a clinical outcome study of giant cell tumors of the spine [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1997, 22(15): 1773–1783.
- Sanjay BK, Sim FH, Unni KK, et al. Giant-cell tumours of the spine[J]. J Bone Joint Surg Br, 1993, 75(1): 148–154.
- Wilartratsami S, Muangsomboon S, Benjarassameraj S, et al. Prevalence of primary spinal tumors: 15-year data from Siriraj Hospital[J]. J Med Assoc Thai, 2014, 97(Suppl 9): S83–87.
- Boriani S, Bandiera S, Casadei R, et al. Giant cell tumor of the mobile spine: a review of 49 cases [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(1): E37–45.
- Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT, et al. Giant cell tumor of bone[J]. Am J Clin Oncol, 2006, 29(1): 96–99.
- Larsson SE, Lorentzon R, Boquist L. Giant-cell tumors of the spine and sacrum causing neurological symptoms [J]. Clin Orthop Relat Res, 1975, 111: 201–211.
- Shimada Y, Hongo M, Miyakoshi N, et al. Giant cell tumor of fifth lumbar vertebrae: two case reports and review of the literature[J]. Spine J, 2007, 7(4): 499–505.
- 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.
- Tubbs WS, Brown LR, Beabout JW, et al. Benign giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases: clinical findings and radiologic appearance of metastases in 13 cases[J]. AJR Am J Roentgenol, 1992, 158(2): 331–334.
- Donthineni R, Boriani L, Ofluoglu O, et al. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine [J]. Int Orthop, 2009, 33(2): 497–501.
- Luksanapruksa P, Buchowski JM, Singhatanadgige W, et al. Management of spinal giant cell tumors[J]. Spine J, 2016, 16(2): 259–269.
- Lin PP, Guzel VB, Moura MF, et al. Long-term follow-up of patients with giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization[J]. Cancer, 2002, 95(6): 1317–

- 1325.
14. Hosalkar HS, Jones KJ, King JJ, et al. Serial arterial embolization for large sacral giant-cell tumors: mid- to long-term results[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2007, 32(10): 1107–1115.
15. Khan DC, Malhotra S, Stevens RE, et al. Radiotherapy for the treatment of giant cell tumor of the spine: a report of six cases and review of the literature [J]. *Cancer Invest*, 1999, 17(2): 110–113.
16. Lewis VO, Wei A, Mendoza T, et al. Argon beam coagulation as an adjuvant for local control of giant cell tumor [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 454: 192–197.
17. Takeda N, Kobayashi T, Tandai S, et al. Treatment of giant cell tumors in the sacrum and spine with curettage and argon beam coagulator[J]. *J Orthop Sci*, 2009, 14(2): 210–214.
18. Gille O, Oliveira Bde A, Guerin P, et al. Regression of giant cell tumor of the cervical spine with bisphosphonate as single therapy[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2012, 37(6): E396–399.
19. Marler JJ, Rubin JB, Trede NS, et al. Successful antiangiogenic therapy of giant cell angioblastoma with interferon alfa 2b: report of 2 cases[J]. *Pediatrics*, 2002, 109(2): E37.
20. Wei F, Liu X, Liu Z, et al. Interferon alfa-2b for recurrent and metastatic giant cell tumor of the spine: report of two cases[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2010, 35(24): E1418–1422.
21. 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.
22. 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.
23. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3): 275–280.
24. Miszczyk L, Wydmański J, Spindel J. Efficacy of radiotherapy for giant cell tumor of bone: given either postoperatively or as sole treatment[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(5): 1239–1242.
25. McGowan DA. Central giant cell tumour of the mandible occurring in pregnancy[J]. *Br J Oral Surg*, 1969, 7(2): 131–135.
26. Huang PH, Lee CC, Chang PY, et al. Giant cell tumor of the sphenoid bone occurring during pregnancy: successful tumor extirpation via endoscopic transnasal transsphenoidal surgery[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(2): 222–226.
27. Komiya S, Zenmyo M, Inoue A. Bone tumors in the pelvis presenting growth during pregnancy[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1999, 119(1–2): 22–29.
28. Ross AE, Bojescul JA, Kuklo TR. Giant cell tumor: a case report of recurrence during pregnancy [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30(12): E332–335.
29. Kathiresan AS, Johnson JN, Hood BJ, et al. Giant cell bone tumor of the thoracic spine presenting in late pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(2 Pt 2): 428–431.
30. Qin LF, Peng D, Qin LH, et al. Huge giant cell tumor of the sacrum: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(3): 894–896.
31. Meng T, Yin H, Li Z, et al. Therapeutic strategy and outcome of spine tumors in pregnancy: a report of 21 cases and literature review[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2015, 40(3): E146–153.
32. Zheng K, Xu M, Wang B, et al. Giant cell tumor of the mobile spine occurring in pregnancy: a case report and literature review[J]. *Orthop Surg*, 2017, 9(2): 252–256.
33. Svoboda M, Hamilton G, Thalhammer T. Steroid hormone metabolizing enzymes in benign and malignant human bone tumors[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6(4): 427–437.

(收稿日期:2017-07-04 末次修回日期:2017-08-10)

(本文编辑 卢庆霞)