

脊柱肿瘤的生物行为与转归

杨兴海, 肖建如

(长征医院骨科 200003 上海市)

中图分类号: R738.1, R681.5

文献标识码: A

文章编号: 1004-406X(2005)-02-0123-03

近年来随着脊柱外科治疗理念与技术的进一步成熟, 脊柱肿瘤治疗方案的选择逐渐成为脊柱外科医师关注的焦点。脊柱肿瘤的生物行为及转归对确立治疗方案、手术切除方式、切除范围等具有指导作用, 是制定外科治疗策略、评估预后的重要依据。

1 脊柱肿瘤的生长特点

脊柱肿瘤的生长呈离心性, 其最不成熟的组织在边缘生长。肿瘤边缘是肿瘤细胞生长最活跃的部位, 其微血管密度及增殖指数均较中心高, 具有较强的侵袭性^[1]。肿瘤具有沿阻力最小的方向蔓延的特性, 主要沿滋养该肿瘤的血管旁疏松间隙、骨小梁间隙及哈佛管延伸, 外缘一般呈不规则状和块状。

迟发性良性肿瘤只有非常轻微的反应区及很薄的成熟纤维包囊, 没有新生血管, 也很少有炎性细胞, 进入迟发阶段后保持静止或自发愈合。迟发性良性肿瘤的反应区完全限于间质反应范围内, 反应区与包囊混合, 肿瘤与周围组织形成的囊外分离面只是在反应区与正常组织之间, 而不是在反应区与包囊之间。

活跃性良性肿瘤呈进行性生长, 无自限性。其边缘往往呈结节状, 并有小块肿瘤突入包囊。包囊的反应区较厚, 细胞较丰富, 但欠成熟。活跃性肿瘤的反应区主要在成熟的小梁骨内, 周围有中度炎性反应和新生血管反应, 并有间质增生。反应区和正常组织之间的分界线仍清晰, 但自然的分离面仍在反应区内, 而不是在反应区与正常组织之间。

侵袭性良性肿瘤可有局部侵袭, 肿瘤的边缘不规则, 包囊极薄, 肿瘤呈指状突起伸入反应区内^[2]。

低度恶性肿瘤可在许多部位穿通包囊, 进入反应区, 发生区域性或远处转移。若能及时治疗, 远处转移的发生率很低^[3]。包囊在反应区内向外延伸形成与肿瘤主体直接相联系的“卫星灶”。这种卫星灶不是从肿瘤至反应区的血管内转移, 而是沿低阻力方向向外延伸。低度恶性肿瘤的反应区比良性肿瘤厚, 与正常组织分界不明, 而且不够成熟, 以间质成分为主。反应区的残余组织最终将形成假囊, 假囊本身是肿瘤的一部分。恶性肿瘤骨内的反应区不成

熟, 小梁间隙被卫星灶填塞。肿瘤边缘邻近的内层反应骨常被破骨细胞所吸收。

高度恶性肿瘤即使进行及时恰当的局部处理, 转移的几率仍很高^[3,4]。高度恶性肿瘤侵袭性极强, 肿瘤直接破坏包囊, 并侵入反应区, 形成假囊。高度恶性肿瘤反应区往往较广泛、水肿很严重, 并深入至正常组织。巨大薄壁血管穿越反应组织而形成肿瘤的一个重要组成部分。卫星灶生长迅速, 可延伸、超越反应区而至正常组织内, 并直接破坏正常组织。肿瘤通过血管栓侵入血管, 并可在反应区以外的正常组织内出现孤立的跳跃性肿瘤结节。跳跃病灶实质是血管内的显微转移, 仍属于间室内。在高度恶性肿瘤中, 因为有跳跃转移的可能, 正常组织也受到威胁, 所以即使使肿瘤外围的正常组织已被切除, 肿瘤仍有局部复发可能。

2 脊柱肿瘤的局部反应

人体对脊柱肿瘤的局部防御功能主要表现为纤维包囊、间质反应、血管反应和炎性反应等^[5]。

2.1 间质反应及包囊形成

脊柱肿瘤的间质反应为非特异性反应, 显微镜下形态与感染和创伤没有明显区别, 表现为正常的生长和修复, 其骨形成、骨形态及成熟度也相似。反应性间质增殖可以在肿瘤周围形成一个包囊^[6], 包囊由较成熟的纤维组织构成, 界于肿瘤与正常组织之间。

2.2 血管反应

脊柱肿瘤的生长直接牵拉和扩张原已存在的区域性血管形成非特异性血管反应, 这些血管具有正常血管的所有成分, 对神经和药物的刺激反应与正常血管相同, 且生长反应与间质反应同步, 反映了肿瘤的营养需求状况。

脊柱肿瘤释放肿瘤-血管生成因子(VEGF)引发血管的特异性反应^[7]。特异性反应血管的血管壁很薄, 只有 1~2 层细胞, 直径只有数微米到数毫米大小, 在呈扭曲状分支时并不变细, 同时可在无任何原因下直接形成动静脉分流^[8]。特异性反应血管可形成“血窦”, 其内血循环缓慢, 对神经或药物的刺激无反应, 也无营养作用。肿瘤刺激血管生长反应的能力与肿瘤的侵袭性呈正相关, 可直接反应该肿瘤转移和最终杀死宿主的能力^[9]。

2.3 炎性反应

脊柱肿瘤的炎性反应主要表现为炎性细胞聚集、水肿

和纤维蛋白渗出,与伤口修复或感染消退的炎性反应相似。脊柱肿瘤的特异性炎性反应表现为肿瘤相关抗原的细胞免疫性反应。参与细胞包括未成熟的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及起源于淋巴结与脾脏的浆细胞,这些细胞趋向于形成簇群状的血管旁结节,是形成血管栓塞的因素之一。

3 间室和天然屏障对脊柱肿瘤生长的抑制

除肿瘤本身的组织形成和侵袭性外,周围解剖结构对肿瘤生长的速度和量也有影响。正常细胞生长时产生的张力可在一定程度上抑制肿瘤的生长,皮质骨、筋膜、滑膜、骨外膜或软骨等对肿瘤均有较强限制作用,形成制约肿瘤生长的间室^[10]。迟发性肿瘤生长很慢,反应骨有足够时间成熟形成皮质骨外环绕的包壳,使阻力更大,限制以后的生长。活跃的良性肿瘤生长较快,但仍不能破坏正常组织,也不能穿透天然屏障。侵袭性良性肿瘤具有囊外穿透的能力,可逃避骨、筋膜和肌肉的制约,超出其起源的间室,但侵袭性良性肿瘤的间室外延伸是沿血管神经的穿通处延伸,不是直接破坏屏障。恶性肿瘤具有直接破坏正常组织的特性^[11],除具有良性肿瘤侵袭正常组织的方式外,恶性肿瘤还有以下额外方式:①丧失血供应,导致组织坏死、自溶和吞噬;②酶分泌,使结缔组织的基质去极化,造成天然屏障的崩解;③炎性浸润物使周围正常组织变得脆弱,促使酶的作用加强,引起结缔组织吸收。恶性肿瘤细胞会因破坏屏障而延伸,虽然某一阶段可局限于解剖间室内,但最终会破坏间室组织,并经血管、神经纤维延伸而向外侵袭。一旦恶性肿瘤自间室内穿至间室外组织,将很快扩散至疏松组织内。

致密的椎间盘、硬膜囊及椎体的上下终板是制约脊柱肿瘤生长最强的天然屏障,很少被脊柱肿瘤侵袭。其原因可能为:椎间盘、硬膜由致密的纤维结缔组织构成,提供一强力机械屏障,终板为软骨源性,能抑制肿瘤血管形成,三者耐受缺血能力均较强,且有一定的对抗生物酶的能力^[12]。

4 脊柱肿瘤的局部危害

4.1 致压效应

脊柱肿瘤具有向最小阻力方向生长的特性,由于椎旁、椎管内相对于脊柱的骨性结构阻力较小,即使是良性肿瘤也可以突入椎旁、椎管内造成压迫,产生各种临床症状^[13,14]。椎旁压迫的危害依脊柱邻近结构而异,如位于颈椎的肿瘤可压迫椎旁的食管而出现食道异物感、吞咽困难,压迫气管导致呼吸困难等上呼吸道阻塞症状,压迫刺激椎旁的颈交感神经链出现霍纳氏综合征等交感神经刺激症状,椎动脉受压可出现头晕等椎动脉缺血症状^[15];位于中下胸段(T4~T9)的脊柱肿瘤如压迫胸髓的主要供应血管(脊髓前动脉)则可出现脊髓缺血性损害,这种损害即使在手术解除压迫后也很难恢复^[16],预后较差。椎管内压迫是脊柱肿瘤较为常见的严重危害,常造成肢体的运动、感觉

功能和括约肌功能障碍,甚至截瘫,位于上颈椎的肿瘤压迫延髓和上颈髓更可造成致命的呼吸、循环中枢抑制,位于腰椎、骶尾部的肿瘤可压迫圆锥、马尾神经或神经根造成腰腿痛及括约肌功能、性功能障碍而严重影响生活质量。

4.2 侵蚀效应

侵蚀效应是局部危害特殊性的另一体现。脊柱椎体及附件的肿瘤可通过瘤体向外的不断扩张和内部的破骨细胞或瘤细胞直接破坏性吸收而使骨性结构改变,造成脊柱畸形^[17,18]。临床统计资料表明脊柱肿瘤以溶骨性或混合性改变居多^[19]。软组织恶性肿瘤也可通过直接侵袭而造成脊柱骨性结构破坏。脊柱肿瘤对脊柱骨性结构的破坏是椎体塌陷的常见原因,是否导致病理性骨折取决于肿瘤的位置、大小和缺损周围组织的反应类型。在负荷状态,应力常集中于皮质骨,低负荷的松质骨更易发生骨折;不成熟骨或无反应骨的肿瘤灶比具有厚的骨皮质反应壳者更易发生骨折。椎体及附件的溶骨性破坏还可造成脊柱节段性不稳,导致继发性脊髓、马尾、神经根受压。对于椎体破坏,颈椎达正常椎体体积的 35%~45%、胸椎达 50%、腰椎达 35%即可造成椎体塌陷、病理性压缩性骨折、后凸畸形及椎节不稳等^[20]。脊柱恶性肿瘤还可侵袭破坏椎旁重要结构产生严重危害。位于胸椎、腰椎的脊柱恶性肿瘤可浸润椎旁的胸、腹、盆腔脏器,侵袭胸主动脉、腹主动脉、下腔静脉等大血管,这些大血管一旦穿孔可造成致命性的大出血。

5 脊柱肿瘤的局部复发与转移

5.1 脊柱肿瘤的局部复发

脊柱及其毗邻结构在解剖上的特殊性,增大了脊柱肿瘤手术切除的难度,客观上造成了较高的复发率^[5,21,22]。通常说的局部复发指因肿瘤没有被完全切除,肿瘤重新再生长而在原来进行手术切除肿瘤的部位再出现肿瘤,应注意与局部再发相区别。

残余瘤组织主要位于肿瘤的周边部位,该部位是肿瘤组织与宿主相互作用的最前线^[23]。伤口内非瘤性的修复性细胞对残余肿瘤细胞有一定抑制作用,在伤口修复早期,修复细胞处于主导地位。当伤口的修复高潮下降后,肿瘤细胞繁殖、替代软组织和骨的修复。对迟发性良性肿瘤,伤口修复有时会破坏肿瘤再生长,使肿瘤消失。但在多数情况下,残留的肿瘤细胞会恢复其侵袭性^[24]。这与炎性反应、坏死、缺氧和侵袭性修复有关。一般在 3 个月后可见肿瘤出现,脊柱肿瘤局部复发的危险顶峰期是在手术后 1 年内,以后的 24 个月才出现下降,据此可制定合理的随访计划。

5.2 脊柱肿瘤的转移

脊柱肿瘤的转移主要经血行途径,多数高度恶性肿瘤在血管内有瘤性栓塞^[25],有些在间室内散开,形成跳跃灶;有些被人体防御系统在血液中吞噬;有的到达远处脏器如肺部等。与癌不同,脊柱肿瘤局部转移至淋巴结比远处转

移至肺部要少得多。脊柱无淋巴系统,由大静脉窦替代淋巴系统的功能,其引流不经区域淋巴结-胸导管-中央静脉系统途径,而是直接引流至周围静脉系统。这种解剖差异使脊柱肿瘤很少波及淋巴结。若出现局部淋巴结转移,通常是由肿瘤穿通骨皮质进入间室外侵袭软组织所致。脊柱回流血液直接流入腔静脉系统、右心室,然后至肺部,而不涉及门静脉系统,所以也很少有内脏转移。

肺部为脊柱肿瘤远处转移的最常见部位,90%以上的脊柱恶性肿瘤的第一转移部位是肺部^[26,27]。到达肺部的微转移细胞依靠渗透获取氧气和养分,限制生长至 2~3mm,其细胞动力和凋亡率相当,这一平衡维持直至癌细胞被免疫监视系统所识别和清除或获得支气管新生血管的血供而生长,这种显微转移可以维持很长时间。从隐匿性肺部的显微转移至症状出现,一般需 24 个月。多数是在原发肿瘤切除后 6~18 个月出现肺转移症状,这可能是由于手术本身降低了免疫防御功能所致。

5 参考文献

- 陈少卿,吴朝霞,程敬之.骨肿瘤边界分形特性的研究[J].中国图像图形学报,2000,5(9):790-793.
- 李松建,王臻,黄耀添.良性骨巨细胞瘤周边生物学行为及 SMAa 微血管标记的意义[J].中国矫形外科杂志,2001,8(1):8-10.
- Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary bone tumors of the spine; terminology and surgical staging [J]. Spine, 1997, 22(9): 1036-1044.
- Ozaki T, Flege S, Liljenqvist, et al. Osteosarcoma of the spine; experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group [J]. Cancer, 2002, 94(4): 1069-1077.
- Talac R, Yaszemski MJ, Currier BL, et al. Relationship between surgical margins and local recurrence in sarcomas of the spine [J]. Clin Orthop, 2002, 397: 127-132.
- Yamaguchi T, Yamato M, Saotome K. First histologically confirmed case of a classic chordoma arising in a precursor benign notochordal lesion; differential diagnosis of benign and malignant notochordal lesions [J]. Skeletal Radiol, 2002, 31(7): 413-418.
- Wu H, Wang T, Deng Z, et al. Study on angiogenesis factor of human osteosarcoma [J]. J Tongji Med Univ, 2000, 20(3): 227-230.
- Shen Y, Shi FW, Chen Y, et al. Relationship between microvascular structure and biological characteristics of giant cell tumor of bone [J]. China Med J, 1994, 107(5): 368-370.
- Kaya M, Wada T, Akatsuka T, et al. Vascular endothelial growth factor expression in untreated osteosarcoma is predictive of pulmonary metastasis and poor prognosis [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(2): 572-577.
- Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms [J]. Clin Orthop, 1986, 204: 9-24.
- Whyne CM, Hu SS, Workman KL, et al. Biphasic material properties of lytic bone metastases [J]. Ann Biomed Eng, 2000, 28(9): 1154-1158.
- Yasuma T, Yamauchi Y, Arai K, et al. Histopathologic study on tumor infiltration into the intervertebral disc [J]. Spine, 1989, 14(11): 1245-1248.
- Chimelli L. Tumors and tumorlike lesions of the spine and spinal cord [J]. Neuroimaging Clin N Am, 2001, 11(1): 79-110.
- Lewis AM, Boriani S, Donati D, et al. Benign tumors of the cervical spine [J]. Spine, 1992, 17(3): S399.
- Ratliff J, Voorhies R. Osteochondroma of the C5 lamina with cord compression: case report and review of the literature [J]. Spine, 2000, 25(10): 1293-1295.
- Dommissie GF. The blood supply of the spinal cord; a critical vascular zone in spinal surgery [J]. J Bone Joint Surg, 1974, 56B(2): 225-228.
- Jose M, Izquierdo E, Santonja C, et al. Osteochondroma of the thoracic spine and scoliosis [J]. Spine, 2001, 26(9): 1082-1085.
- Chau YP, Chan AC, Wong CC. Pathologic quiz case: lytic lesion in the vertebra of a 17-year-old adolescent girl [J]. Arch Pathol Lab Med, 2001, 125(12): 1611-1612.
- Dalinka DC, Kirshanan KU. Bone tumors, general aspects and data on 8542 cases [M]. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1986: 237-250.
- Whyne CM, Hu SS, Lotz JC. Parametric finite element analysis of vertebral bodies affected by tumors [J]. J Biomech, 2001, 34(10): 1317-1324.
- Lausten GS, Sensen PK, Schiodt T, et al. Local recurrences in giant cell tumor of bone: long term follow up of 31 cases [J]. Int Orthop, 1996, 20(3): 172-176.
- 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, 1997, 22(17): 1773-1782.
- Present D, Bertoni F, Hudson T, et al. The correlation between the radiologic staging studies and histopathologic finding in aggressive stage-3 giant cell tumor of bone [J]. Cancer, 1986, 57(2): 237-244.
- Gitelis S, Malin BA, Piasecki P, et al. Intralesional excision compared with en bloc resection for giant cell tumors of bone: report of four cases [J]. J Bone Joint Surg (Am), 1993, 75(11): 1648-1655.
- Wong IH, Chan AT, Johnson PJ. Quantitative analysis of circulating tumor cells in peripheral blood of osteosarcoma patients using osteoblast-specific messenger RNA markers: a pilot study [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(6): 2183-2188.
- Bertoni F, Present D, Sudanese A. Giant cell tumor of bone with pulmonary metastases; six case reports and a review of the literature [J]. Clin Orthop, 1988, 237: 275-285.
- Kimura K, Nakano T, Park YB. Establishment of human osteosarcoma cell lines with high metastatic potential to lungs and their utilities for therapeutic studies on metastatic osteosarcoma [J]. Clin Exp Metastasis, 2002, 19(6): 477-485.

(收稿日期: 修回日期: 2004-07-20)

(本文编辑 彭向峰)