

综述

良性脊索细胞瘤的诊断治疗研究进展

Advancement of diagnosis and treatment of benign notochordal cell tumor

李海峰, 何 勃, 阮狄克

(海军总医院骨科 100048 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.03.16

中图分类号: R738.1

文献标识码: A

文章编号: 1004-406X(2014)-03-0284-03

良性脊索细胞瘤 (benign notochordal cell tumor, BNCT) 是一种来源不明的椎管内良性病变, 临床罕见, 到目前为止, 国内外文献报道 25 例^[1-11]。该病变大多局限在椎体内, 患者一般不出现症状或者症状轻微, 普通 X 线检查常难以发现, 仅在因其他原因切除的椎管内或在活检时偶尔才被发现, 且一般不需要手术治疗^[4,8]。由于其在影像学、组织病理学等方面与脊索瘤相似, 容易被误诊, 并最终实施脊椎切除手术, 导致不必要的过度治疗^[5,6]。笔者就 BNCT 的命名、可能组织来源、临床特点、诊断及治疗综述如下。

1 BNCT 的命名

Darby 等^[5]于 1999 年最先报道了 1 例 39 岁男性患者, 既往腰痛病史 10 年, 本次持续性腰痛 7 周, 查体未见明显下肢神经损害体征; 腰椎 X 线片及全身骨扫描检查正常; CT 检查可见 L5 椎体内骨质轻度硬化, 无骨皮质破坏; MRI 检查清晰显示病变局限于 L5 椎体骨皮质内, T1 加权像上呈低信号、T2 加权像上呈高信号, 未侵及周围软组织; 穿刺活检病理检查结果显示椎体内骨髓被富含嗜酸性细胞的病变组织替代, S-100、上皮膜抗原(EMA)、细胞角蛋白(CK-18)等免疫组化染色阳性; 行 L5 椎体切除术, 见病灶直径约 3cm, 侵及大部分椎体, 但未突破皮质; 术后病理检查见椎体病变组织中 90% 为典型的嗜酸性细胞, 椎体内有部分新骨形成, 骨小梁增粗; 术后 4 年患者生活状态良好, 无复发转移迹象, 由于病理结果并不典型, 作者将其诊断为“初期脊索瘤”。

此后, 又有不同学者报道类似病例, 并将其称为“骨内巨大的脊索残留”、“骨内巨大的脊索血肿”或“良性脊索瘤”等^[12-17]。随着类似病例数量的增加, 越来越多的学者认为, 尽管与脊索瘤在很多方面类似, 但 BNCT 一般局限于骨内, 无骨皮质破坏和软组织侵犯, 组织病理检查也无明显分叶现象, 细胞也无明显核异形, 并不是典型的脊索瘤, 而应该是另一类单独疾病^[3,7,10,14]。2013 年, WHO 将此类病

变统一命名为 BNCT^[18]。

2 BNCT 的可能组织来源

脊索在人类胚胎组织的发生发育中扮演重要角色。随着胚胎生长, 脊索会出现退化并最终消失。人类的椎间盘中偶尔能发现残留的脊索组织, 但这种现象也会在 4 岁之后基本消失^[2,4,15,19]。成人时期的脊索残留现象多见于颅底, 也可见于脊椎和骶尾部。这些残余的脊索组织, 通常体积较小, 为透明结节, 呈胶冻状, 组织学检查显示, 其由空泡状细胞(内含粘液)和丰富的粘液基质组成^[6,9]。传统的脊索瘤被认为可能起源于人体内残留的脊索组织, 为低度恶性肿瘤^[20-22]。文献证实, BNCT 也可以恶变成为脊索瘤^[16,23]。BNCT 同样可能来自椎体内的脊索细胞, 大部分情况下, BNCT 体积较小, 病变局限, 长期处于稳定状态, 一定条件下, 它可以发生恶变, 转变成为传统脊索瘤, 故有文献报道 BNCT 可转变为初期脊索瘤, 并最终成为传统的恶性脊索瘤, 这三种形式可能只是同一病变的不同阶段^[2,17,19,24]。Yamaguchi 等^[2]首先描述了 1 例脊索瘤切除的骶骨标本中, 同时发现良性脊索组织结节, 这些结节富含嗜酸性细胞, 但缺乏细胞外基质, 也没有明显的核异常。2005 年, Yamaguchi 等^[17]再次在 2 例尸检标本中发现, BNCT 临近初期脊索瘤, 两种病变同时存在。2007 年, Deshpande 等^[25]观察了 82 例手术切除的骶骨脊索瘤标本, 发现其中 6 例在脊索瘤附近有 BNCT 存在。这些文献都为 BNCT 可以恶变成脊索瘤提供了依据。

3 BNCT 的临床特点

3.1 BNCT 的发病率、发病部位及临床表现

文献报道^[1-11]的 25 例 BNCT 患者中, 21 例为单发病变, 4 例累及两个以上椎体; 累及椎体中, 以腰椎、骶椎和尾椎常见; 患者年龄 11~63 岁, 男女比例接近; 除 6 例患者外, 其余患者均有不同程度的疼痛症状, 部位涉及背部、骶尾部或者臀部, 这种慢性疼痛可持续多年; 当病变累及颈椎时, 患者也可以出现颈部疼痛、活动受限、上肢麻木等。

尽管文献报道少, 但 BNCT 的真正发病率可能并不低。2004 年, 日本学者 Yamaguchi 等^[16]选取了 100 例成人尸体标本, 其中无 1 例诊断过脊索瘤, 全部尸检结果发现,

第一作者简介: 男(1976-), 主治医师, 医学硕士, 研究方向: 脊柱外科

电话: (010)66958520 E-mail: lhfsciosis@126.com

BNCT 的发生率为 20%, 年龄 23~82 岁, 其中女性 5 例, 男性 15 例, 受累部位以骶尾椎最多, 病变体积均较小, 最大直径 13mm, 大部分直径仅 1~2mm。因此该作者认为, BNCT 的实际发病率较高, 但由于临床中大部分患者没有症状或者症状轻微, 普通检查又难以发现, 加之本病为良性病变, 且无需特殊治疗, 故目前临床报道非常少。

3.2 BNCT 的影像学特点

BNCT 在普通影像学上不易被发现, 即使体积较大的病变, 普通 X 线也可表现正常, 骨扫描一般也不会出现核素浓聚^[4,7]。CT 检查可表现正常, 部分患者可出现骨质硬化, 但无骨质破坏, 可出现软组织包块, 也有部分患者椎体内骨质硬化广泛, 呈“象牙椎”表现^[4,9,14]。MRI 是发现本病的主要手段, 可以清晰显示病变的位置、大小以及范围等, 大部分病变在 T2 加权像表现为均匀高信号, T1 加权像为均匀低信号, 病变多局限在椎体内, 边界清楚, 很少侵犯软组织, 增强 MRI 上大部分病变都没有明显增强^[5,9,12]。

3.3 BNCT 的组织病理学特点

文献中报道的体积最大的 BNCT 病灶直径为 4.0cm, 其余大部分直径在 1cm 左右^[4,8]。病变多呈灰白色, 界限清楚, 无包膜, 局限在椎体内部, 导致部分正常骨髓组织被替代, 但椎体骨皮质完整, 很少出现软组织侵犯^[6,13]。显微镜下可见: 椎体内大部分骨小梁正常, 少部分骨小梁增粗, 边缘有硬化, 并伴有新骨形成^[2]。骨小梁之间可见局灶性病变, 非分叶状, 其中可见胶冻状物质, 但无粘液背景^[9]。病变内细胞嗜酸性, 呈层状分布, 形态类似脂肪样细胞, 呈空泡状, 不形成细胞条索, 细胞胞质透明、分布于周边, 细胞核大多正常, 呈圆形或椭圆形, 偶尔可见不典型增生, 但无核分裂像出现^[2,6,9]。免疫组化染色结果: 波形蛋白 (Vimentin)、S100、EMA、CK-18 染色均阳性^[3,26]。

4 BNCT 的诊断与鉴别诊断

腰骶部疼痛患者, 如果 X 线检查正常, 而 CT 检查见骶尾椎椎体内骨质硬化, MRI 检查见局限于椎体内的均匀 T1、T2 信号的病灶, 应怀疑 BNCT 的可能^[5,9,12]。必要时, 可行 CT 引导下穿刺活检^[4]。其最终诊断需要依靠病理检查, 并排除其他容易混淆的疾病, 如: 脊索瘤、副脊索瘤、转移性粘液腺癌、恶性黑色素瘤、软骨肉瘤、骨外粘液性软骨肉瘤、骨化性粘液纤维瘤、粘液纤维肉瘤、低级别纤维粘液肉瘤、粘液样炎性纤维母细胞肉瘤、粘液性乳头状室管膜瘤、脊索样脑膜瘤、脊索样胶质瘤等^[2,5,6,9,12,17]。大多情况下, 可以通过组织病理学将 BNCT 与上述疾病鉴别。

BNCT 与普通脊索瘤的鉴别非常重要。文献认为, 行切除手术的原发脊索瘤患者中, 约有 7.3% 可能是 BNCT 而被误诊^[23]。Yamaguchi 等^[3]报道的 7 例患者中, 5 例被误诊为脊索瘤。BNCT 与普通脊索瘤发病年龄、好发部位类似。免疫组化检查时, 两者的 Vimentin、S100、EMA、CK-18 染色均为阳性^[3,26]。这些都导致两者鉴别存在一定困难^[4,27]。BNCT 常无临床症状, 或者症状轻微, 多为局部疼痛, 体征

较少^[3,9]。脊索瘤累及骶尾部时, 除出现局部疼痛外, 还可以出现便秘、排尿困难、甚至跛行。查体可以出现感觉减退、括约肌麻痹等, 肿瘤体积较大时可在骶尾部或臀部触及肿块。脊索瘤累及颅底时, 临床可出现垂体或颅神经症状。在影像学上, 两者的区别在于: 脊索瘤多为溶骨性表现, 常突破骨皮质, 形成软组织包块。而 BNCT 大多无溶骨表现, 常在椎体内出现骨硬化, 甚至出现“象牙椎”表现, 病变多局限在骨内, 不突破骨皮质^[4,9,14]。如果病变局限在骨内, 无软组织肿块形成, 应首先考虑 BNCT。如果病变突破骨皮质, 出现软组织肿块, 则应考虑脊索瘤可能。增强 MRI 上, BNCT 病灶一般不出现强化^[5,9,12], 而脊索瘤病灶可出现病灶强化。在组织病理学上, BNCT 与脊索瘤相比, 最主要的组织学不同是前者没有细胞间粘液基质^[6]。脊索瘤病灶常呈分叶状, 光镜下可见不典型脊索瘤细胞形成条索或者瘤巢, 并伴有不同程度的细胞间粘液基质。BNCT 呈片状或层状生长, 不出现分叶, 无细胞间粘液基质^[9]。脊索瘤中的酸性细胞可有轻中度的核异形, 而 BNCT 的细胞核较小, 无明显异形^[2,6,9]。这些都有助于将两者的鉴别^[3,8,28-30]。

BNCT 还需要和儿童椎间盘内的脊索组织残留相鉴别。胚胎发育过程中, 脊索组织并未完全消失, 新生儿和婴幼儿椎间盘中可以发现脊索组织残留^[19,31], BNCT 在组织病理及免疫组化方面均不同于儿童椎间盘内的脊索组织残留。BNCT 组织中缺乏细胞间粘液, CK-18 染色阳性^[3,26]。而儿童椎间盘内脊索组织残留中细胞间有粘液基质, 但 CK-18 阴性, 后者在新生儿椎间盘中可见, 但 1~3 岁之后几乎消失^[2,4]。另外, BNCT 也需要与椎体内脂肪化的骨髓鉴别。两者在形态上相似, 容易出现混淆。但仔细观察会发现, 两者的细胞组成并不相同, 可以加以区别。免疫组化染色也可以将两者鉴别, BNCT 细胞的表皮标记物阳性^[3,26], 而脂肪细胞为阴性。

5 BNCT 的治疗及预后

BNCT 一般不需要手术治疗^[4,8,16]。Mirra 等^[4]报道 2 例 BNCT 患者, 1 例为 42 岁女性, 病变位于 T6 椎体, 另 1 例为 41 岁男性, 病变位于 C5 椎体, 2 例患者病变均局限在椎体内, 未侵及周围软组织, 均行病理组织活检明确诊断, 并未行手术切除, 分别随访 10 年和 38 个月, 均未发现病变进展。到目前为止, 文献报道的 BNCT 均局限于骨皮质内, 未出现突破骨皮质等类似脊索瘤的恶性行为, 另外, 被误诊为脊索瘤而实施脊椎切除手术的患者, 也未出现复发或者转移现象^[5,6,13]。可见, 本病呈良性表现, 预后良好, 可以不实施手术切除。但文献也证实, BNCT 具有向脊索瘤转变的可能^[3,25], 应仔细随访, 定期复查薄层 CT、MRI 检查, 以排除骨外软组织侵犯而出现恶性征象^[25]。

6 参考文献

1. Silvia T, Sebastian M, Stefano B, et al. Diagnosis and treatment of benign notochordal cell tumors of the spine: report of

- 3 cases and literature review[J]. *Spine*, 2012, 37(21): E1356-1360.
2. 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.
3. Yamaguchi T, Iwata J, Sugihara S, et al. Distinguishing benign notochordal cell tumors from vertebral chordoma [J]. *Skeletal Radiol*, 2008, 37(4): 291-299.
4. Mirra JM, Brien EW. Giant notochordal hamartoma of intraosseous origin: a newly reported benign entity to be distinguished from chordoma: report of two cases[J]. *Skeletal Radiol*, 2001, 30(12): 698-709.
5. Darby AJ, Cassar-Pullicino VN, McCall IW, et al. Vertebral intraosseous chordoma or giant notochordal rest [J]. *Skeletal Radiol*, 1999, 28(5): 342-346.
6. Kyriakos M, Totty WG, Lenke LG. Giant vertebral notochordal rest: a lesion distinct from chordoma: discussion of an evolving concept[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(3): 396-406.
7. Corsi A, De Maio F, Mancini F, et al. Notochordal inclusions in the vertebral bone marrow[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(4): 572-575.
8. Haasper C, Länger F, Rosenthal H, et al. Coccydynia due to a benign notochordal cell tumor [J]. *Spine*, 2007, 32(14): E394-396.
9. Murakami H, Kawahara N, Gabata T, et al. Vertebral body osteonecrosis without vertebral collapse[J]. *Spine*, 2003, 28(16): E323-328.
10. Smith DS, French G, Miller M. Multifocal benign notochordal cell tumours[J]. *Histopathology*, 2007, 51(3): 412-414.
11. Uglialoro AD, Beebe KS, Hameed M, et al. A rare case of intraosseous benign notochordal cell tumor of the coccyx[J]. *Orthopedics*, 2009, 32(6): 445-449.
12. Congdon CC. Benign and malignant chordomas: a clinico-anatomical study of twenty-two cases[J]. *Am J Pathol*, 1953, 28(5): 793-821.
13. Chauvel A, Taillat F, Gille O, et al. Giant vertebral notochordal rest: a new entity distinct from chordoma [J]. *Histopathology*, 2005, 47(6): 643-652.
14. Ulich TR, Mirra JM. *Ecchordosis physaliphora vertebralis*[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1982, 163(3): 282-289.
15. Yamaguchi T, Suzuki S, Ishiwa H, et al. Benign notochordal cell tumors: a comparative histological study of benign notochordal cell tumors, classic chordomas, and notochordal vestiges of fetal intervertebral discs[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(6): 756-761.
16. Yamaguchi T, Suzuki S, Ishiwa H, et al. Intraosseous benign notochordal cell tumours: overlooked precursors of classic chordomas[J]. *Histopathology*, 2004, 44(6): 597-602.
17. Yamaguchi T, Ishiwa H, Suzuki S, et al. Incipient chordoma: a report of two cases of early-stage chordoma arising from benign notochordal cell tumors[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(7): 1005-1010.
18. Christopher DM, Fletcher JA, Bridge PC, et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone[M]. Switzerland: WHO Press, 2013. 239-294.
19. Wang W, Abramson JH, Ganguly A, et al. The surgical pathology of notochordal remnants in adult intervertebral disks: a report of 3 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(8): 1123-1129.
20. Salisbury JR. The pathology of the human notochord[J]. *J Pathol*, 1993, 71(4): 253-255.
21. Salisbury JR, Isaacson PG. Demonstration of cytokeratins and an epithelial membrane antigen in chordomas and human fetal notochord[J]. *Am J Surg Pathol*, 1985, 9(11): 791-797.
22. Taylor JR. Persistence of the notochordal canal in vertebrae [J]. *J Anat*, 1972, 111(2): 211-217.
23. Salisbury JR, Deverell MH, Cookson MJ, et al. Three-dimensional reconstruction of human embryonic notochords: clue of the pathogenesis of chordoma[J]. *J Pathol*, 1993, 171(1): 59-62.
24. McCormick M, Schroeder T, Benham S. Sacral chordoma: a case report with radiographic and histologic correlation and a review of the literature[J]. *WMJ*, 2006, 105(5): 53-56.
25. Deshpande V, Nielsen GP, Rosenthal DI, et al. Intraosseous benign notochord cell tumors (BNCT): further evidence supporting a relationship to chordoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(10): 1573-1577.
26. Gotz W, Kasper M, Fischer G et al. Intermediate filament typing of the human embryonic and fetal notochord[J]. *Cell Tissue Res*, 1995, 280(2): 455-462.
27. Chugh R, Tawbi H, Lucas DR, et al. Chordoma: the nonsarcoma primary bone tumor[J]. *Oncologist*, 2007, 12(11): 1344-1350.
28. Mirra JM, Rocca CD, Nelson SD, et al. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2002. 315-317.
29. Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11087 cases. 5th ed [M]. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. 291-305.
30. Amer HZ, Hameed M. Intraosseous benign notochordal cell tumor[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(2): 283-288.
31. Trout JJ, Buckwalter JA, Moore KC, et al. Ultrastructure of the human intervertebral disc(I): changes in notochordal cells with age[J]. *Tissue Cell*, 1982, 14(2): 359-369.

(收稿日期:2013-08-30 末次修回日期:2014-01-29)

(本文编辑 李伟霞)