

临床论著

年龄对活动脊柱节段骨巨细胞瘤预后的影响

韦 峰, 王宇鸣, 刘忠军, 刘晓光, 姜 亮, 于 森, 党耕町

(北京大学第三医院骨科 100191 北京市海淀区花园北路 49 号)

【摘要】目的:探讨年龄对活动脊柱节段骨巨细胞瘤预后的影响。**方法:**回顾我院 1989 年 3 月~2011 年 12 月经手术治疗的 62 例活动脊柱节段骨巨细胞瘤病例, 其中男 25 例, 女 37 例, 年龄 11~68 岁, 平均 32 岁。病变位于颈椎 28 例, 胸椎 24 例, 腰椎 10 例; 单节段 36 例, ≥ 2 个节段 26 例。术前 Enneking 分期 S2 期 2 例, S3 期 60 例。根据 WBB 分期, 仅累及后方附件结构 2 例, 仅累及前方椎体结构 15 例, 同时累及前后方结构 45 例。共 53 例得到随访, 中位随访时间为 63 个月(5~292 个月), 非死亡病例随访均超过 21 个月。以 25 岁为界进行年龄分组, 用 SPSS 软件研究不同年龄组患者术前影像学累及节段、累及广泛程度的差异。对术前 Enneking 分期为 S3 期、手术方式采用包膜外分块切除术的病例, 按上述年龄分组方法分组, 用 Kaplan-Meier 统计方法分析两年龄组间无复发生存率的差异; 再按年龄每 10 岁一档进一步分组, 通过线性卡方统计方法观察各年龄组间术后复发率的变化趋势。**结果:** ≤ 25 岁组 20 例, >25 岁组 42 例。 ≤ 25 岁组累及 ≥ 2 个节段 6 例(6/20), >25 岁组 20 例(20/42)例, 两组比较无统计学差异($P=0.1$)。 ≤ 25 岁组中, 单独累及附件 2 例, 单独累及椎体 7 例, 同时累及前后方结构 11 例; >25 岁组中, 单独累及椎体 8 例, 同时累及前后方结构 34 例, 两组肿瘤累及部位有统计学差异($P=0.03$)。获得随访的 53 例患者中, 共有 18 例术后复发, 复发率 32%; 中位复发时间 12 个月(2~200 个月), 共有 6 例复发时间超过术后 2 年, 分别为 30、37、38、42、94 和 200 个月。在 Enneking 分期为 S3 期(除外恶性骨巨细胞瘤 1 例)并采用经瘤包膜外分块切除术的 35 例患者中, ≤ 25 岁组 12 例, 无复发, 平均无复发生存时间为 59.8 个月; >25 岁组 23 例, 9 例复发, 平均无复发生存时间为 65 个月, 两组的无复发生存率比较有统计学差异($P=0.03$)。将此 35 例患者按年龄每 10 岁一档分组, 11~20 岁组 6 例, 无复发; 21~30 岁组 13 例, 3 例复发, 复发率 23%; 31~40 岁组 6 例, 2 例复发, 复发率 33.3%; 41~50 岁组 7 例, 4 例复发, 复发率 57.1%; 线性卡方分析结果显示, 各组间复发率呈递增趋势($P=0.02$)。**结论:**在 Enneking 分期相同并采用相同手术方式的前提下, 年龄可能是影响活动脊柱节段骨巨细胞瘤术后复发的因素之一, 年轻患者预后较好。

【关键词】 脊柱肿瘤; 骨巨细胞瘤; 复发; 预后; 年龄

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.06.08

中图分类号: R738.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-06-0526-07

Influence of age factor on the prognosis of giant cell tumor at mobile spine/WEI Feng, WANG Yuming, LIU Zhongjun, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2014, 24(6): 526-532

【Abstract】Objectives: To find out whether age factor is associated with the recurrence rate of giant cell tumor at mobile spine. **Methods:** A retrospective review on cases with giant cell tumor of spine treated at Peking University Third Hospital from March 1989 to December 2011 was performed, this series included 25 males and 37 females, with a mean age of 32 years. 28 cases had defect at cervical spine, 24 at thoracic spine, and 10 at lumbar spine. Radiologically, 36 tumors were limited in 1 vertebra, and 26 in 2 or more. There were 60 cases classified as S3, and 2 cases as S2. According to the WBB Staging Diagram, posterior element was involved in only 2 cases, while vertebral body was involved in 15 cases, and 45 had both sites involved. As for the treatment, intralesional intracapsular excision was performed on 9 cases, intralesional extracapsular excision in 45, and en bloc excision in 8. Routine follow-up was conducted in 53 patients, with a median follow-up of 63 months and a minimum follow-up of 21 months. Vertebral levels involved and vertebral column involved were compared between patients below and above 25yr. Recurrence rate was compared among cases of different age groups with an Enneking stage. Statistical analysis was done by SPSS 19.0. **Results:** 20 patients were 25yr or below(25yr or below group), and 42 were above 25yr(above 25yr

第一作者简介: 男(1973-), 副主任医师, 医学博士, 研究方向: 脊柱肿瘤

电话: (010)82267362 E-mail: mountweifeng@gmail.com

group). There were 6(6/20) cases involved in more than 1 level in the 25yr or below group, while 20(20/42) in the above 25yr group, which showed no statistical significance between two age groups($P=0.1$). In the 25yr or below group, 2 cases had defect located at the posterior element of vertebra, 7 at the vertebral body and 11 at both. While in the above 25yr group, none were merely located at the posterior element, 8 at the vertebral body and 34 at both($P=0.03$). There were a total of 18(33%) recurrences, with median recurrence duration of 12 months. Among the cases with an Enneking stage of S3 and intralesional extracapsular excision, the relapse free survival rate of 25yr or below group was higher than that of the above 25yr group ($P=0.03$). When dividing groups of ten yr interval, the recurrence rate was 0%(0/6) in 11–20yr group, 23%(3/13) in 21–30yr group, 33.3%(2/6) in 31–40yr group and 57.1%(4/7) in 41–50yr group, which showed increasing recurrence rate with age. **Conclusions:** In cases with the same Enneking stage and the same surgical treatment, age appears to be associated with the recurrence rate of giant cell tumor at mobile spine, young patients tend to have better prognosis.

[Key words] Spinal tumor; Giant cell tumor of bone; Recurrence; Prognosis; Age

[Author's address] Peking University Third Hospital Orthopedic Department, Beijing, 100191, China

骨巨细胞瘤是一种生物学行为比较特殊的良性骨肿瘤。位于脊柱的骨巨细胞瘤相对少见,目前临床上通常从影像或病理等方面来分析其生物学行为,并对其预后进行判断。而既往骨巨细胞瘤的研究中,有文献曾报道不同年龄段患者术后复发率存在差异^[1,2],提示年龄可能是影响骨巨细胞瘤生物学行为及预后的因素。但由于既往的研究多为全身骨骼骨巨细胞瘤的病例,或虽为脊柱骨巨细胞瘤,但存在 Enneking 分期不同,手术切除方式不同等混杂因素,并未明确反映出年龄与复发之间的关系。本研究回顾我院诊治的活动脊柱节段骨巨细胞瘤病例,研究在相同分期、相同手术方式的前提下年龄对术后复发率及预后的影响,并从影像学、病理学等方面探讨其原因。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾我院 1989 年 3 月~2011 年 12 月手术治疗的 62 例活动脊柱节段骨巨细胞瘤病例。男 25 例,女 37 例,年龄 11~68 岁,平均 32 岁。患者术前常规行病变脊柱节段正侧位 X 线片、CT、MRI 及胸部 X 线片检查。病变位于颈椎 28 例,胸椎 24 例,腰椎 10 例;单节段 36 例,多节段 26 例。除 6 例患者有前次手术病理诊断结果之外,其他患者术前均经 CT 引导下穿刺活检诊断为骨巨细胞瘤,并为术后病理证实。根据 WBB 分期,仅累及后方附件结构 2 例,仅累及前方椎体结构 15 例,同时累及前后方结构 45 例。术前 Enneking 分期 S2 期 2 例, S3 期 60 例。所有患者均接受手术切除

治疗。

患者术后按第 1 年每 3 个月、第 2 年每 6 个月、之后每 1 年的频率门诊复查,肿瘤复发的确定以影像学和/或病理穿刺活检为准。

1.2 治疗方式

手术方式的制定参照病变部位和 Enneking 肿瘤外科分期。主要涉及三种手术方式:经瘤包膜内刮除 9 例,经瘤包膜外分块切除 45 例,整块包膜外切除 8 例。根据肿瘤的部位、累及范围及术中可能存在肿瘤残留的情况,23 例患者进行围术期放疗。对于外院术后复发的病例,根据复发累及的范围,2 例选择经瘤包膜内刮除术,4 例进行经瘤包膜外分块切除术。

1.3 分组及统计方法

参照既往文献^[3]的研究方法,将全部病例按年龄 25 岁为界分为两组,利用 SPSS 统计软件分析组间肿瘤累及节段及侵犯椎骨部位的差异。针对获得随访的病例,去除病理诊断为恶性骨巨细胞瘤的 1 例病例,选取 Enneking 分期为 S3 期、经瘤包膜外分块切除术的病例,按上述年龄分组方法分组,通过 Kaplan-Meier 统计方法研究两年龄组间无复发生存率的差异;最后,将以上病例再按年龄每 10 岁一档进一步分组,通过线性卡方统计方法观察各年龄组间术后复发率的变化趋势。

2 结果

2.1 不同年龄组肿瘤累及的脊柱节段

≤25 岁组 20 例, >25 岁组 42 例。≤25 岁组累及节段 ≥2 个 6 例(6/20, 30%),累及单节段 14

例 (14/20, 70%); >25 岁组累及节段 ≥ 2 个 20 例 (20/42, 47.6%), 单节段 22 例 (22/42, 52.3%)。≤25 岁组累及节段 ≥ 2 个比例低于 >25 岁组, 组间差异无统计学意义 ($P=0.1$)。

2.2 不同年龄组肿瘤累及的椎骨部位

根据术前 CT 和/或 MRI 资料, 对病灶进行 WBB 分期, 分期仅包含 10-3 扇区为病灶主要累及附件部分, 仅包含 4-9 扇区为主要累及椎体部分, 累及范围超过 10-3 或 4-9 扇区即为同时累及附件和椎体。

≤25 岁组中, 单独累及附件 2 例 (2/20, 10%), 单独累及椎体 7 例 (7/20, 35%), 同时累及前后方结构 11 例 (11/20, 55%)。>25 岁组中, 累及椎体 8 例 (8/42, 19%), 同时累及前后方结构 34 例 (34/42, 80.9%)。≤25 岁组病灶单独累及附件的比例高于 >25 岁组, 而同时累及前后方结构的比例低于 >25 岁组, 两年龄组间肿瘤累及部位有统计学差异 ($P=0.03$)。

2.3 随访情况、整体复发率及复发时间

共有 53 例患者得到随访, 中位随访时间 63 个月 (5~292 个月), 非死亡病例随访均超过 21 个月。共有 18 例术后复发, 复发率 34%。中位复发时间 12 个月 (2~200 个月)。共有 6 例复发时间超过术后 2 年, 分别为 30、37、38、42、94 和 200 个月。9 例失访病例中, 1 例患者术后在院恢复期间死于肺栓塞, 另 8 例无法取得联系。

2.4 手术方式与复发

获得随访的 53 例中, 经瘤包膜内刮除 9 例, 经瘤包膜外分块切除 36 例, 整块包膜外切除 8 例。经瘤包膜内刮除的患者复发 7 例 (7/9, 78%); 经瘤包膜外分块切除的患者复发 10 例 (10/36, 27.8%); 整块包膜外切除的患者复发 1 例 (1/8, 12.5%)。各种手术方式之间复发率存在统计学差异 ($P<0.01$)。

2.5 年龄与复发的关系

针对获得随访病例, 除外病理诊断为恶性骨巨细胞瘤 1 例, 选取 Enneking 分期为 S3 期、经瘤包膜外分块切除的病例, 共 35 例, 以年龄 25 岁为界, 分为两组, ≤25 岁组 12 例, 无复发 (图 1、2), 平均无复发生存时间为 59.8 个月; >25 岁组 23 例, 9 例复发 (图 3), 平均无复发生存时间为 65 个月, 两年龄组间无复发生存率存在统计学差异 ($P=0.03$)。将此 35 例患者按年龄每 10 岁分组,

11~20 岁组 6 例, 无复发; 21~30 岁组 13 例, 3 例复发 (23.1%); 31~40 岁组 6 例, 2 例复发 (33.3%); 41~50 岁组 7 例, 4 例复发 (57.1%); 50~60 岁组 1 例, 60~70 岁组 2 例, 均无复发。对 10~50 岁病例各组间复发率行线性卡方分析, 结果显示各组间复发率呈递增趋势 ($P=0.02$)。

3 讨论

3.1 年龄与肿瘤累及脊柱节段的关系

目前针对累及 ≥ 2 个节段脊柱骨巨细胞瘤的病例研究多限于个案^[4-5], 形成原因不明确。可能的机制为原发病灶突破椎体上下缘的骨皮质及骨外膜, 并绕过椎间盘, 侵犯相邻椎体。有小宗病例报道, 累及 ≥ 2 个节段的病例多发生在 25 岁以上的成年人中。本研究结果显示, ≤25 岁组累及 ≥ 2 个节段 6 例 (6/20, 30%); >25 岁组累及 ≥ 2 个节段 20 例 (20/42, 47.6%), ≤25 岁组与 >25 岁组累及 ≥ 2 个节段病灶比例虽无统计学差异, 但 ≤25 岁组中的比例较低, 与文献结果^[6-8]相符。肿瘤累及的节段反映了其纵向侵袭的广泛程度。多节段累及一方面反映了肿瘤自身的侵袭性, 另一方面也增加了临床上彻底切除的难度, 造成肿瘤组织残留, 术后易复发。本研究结果表明, ≤25 岁组骨巨细胞瘤纵向广泛累及 ≥ 2 个节段的倾向性较低, 提示 25 岁以下患者预后可能较好。

3.2 年龄与肿瘤累及椎骨部位的关系

脊柱骨巨细胞瘤多累及椎体, 并可向附件侵袭。单独累及附件的骨巨细胞瘤较少见。既往文献数据提示, ≤25 岁患者中, 单纯累及后方附件结构的肿瘤比例较高, 而同时广泛累及前后方结构的肿瘤比例较 >25 岁组低^[3, 6, 8]。Sanjay 等^[8]的报道中, 3 例仅累及后方附件结构的患者中 2 例为 18 岁以下。Ma 等^[6]报道的 22 例颈椎骨巨细胞瘤中, 1 例仅累及附件结构的患者为 17 岁。Boriani 等^[3]报道的 49 例脊柱骨巨细胞瘤中, 1 例主要累及附件结构的患者为 21 岁 (WBB 分期 2-3/B-C)。就肿瘤累及的广泛程度看, Sanjay 等^[8]的报道中, 25 岁及以下患者 10 例, 2 例 (20%) 同时侵犯前方椎体及后方附件; 14 例 25 岁以上的患者中, 5 例 (35%) 累及前后方结构。Ma 等^[6]的报道中, 25 岁以上病例 18 例, 9 例 (50%) 同时累及前后方结构。Borani 等^[3]的报道中, ≤25 岁组 20 例, 19 例术前 WBB 分期有记录, 6 例 (31%) 同时累及前后方

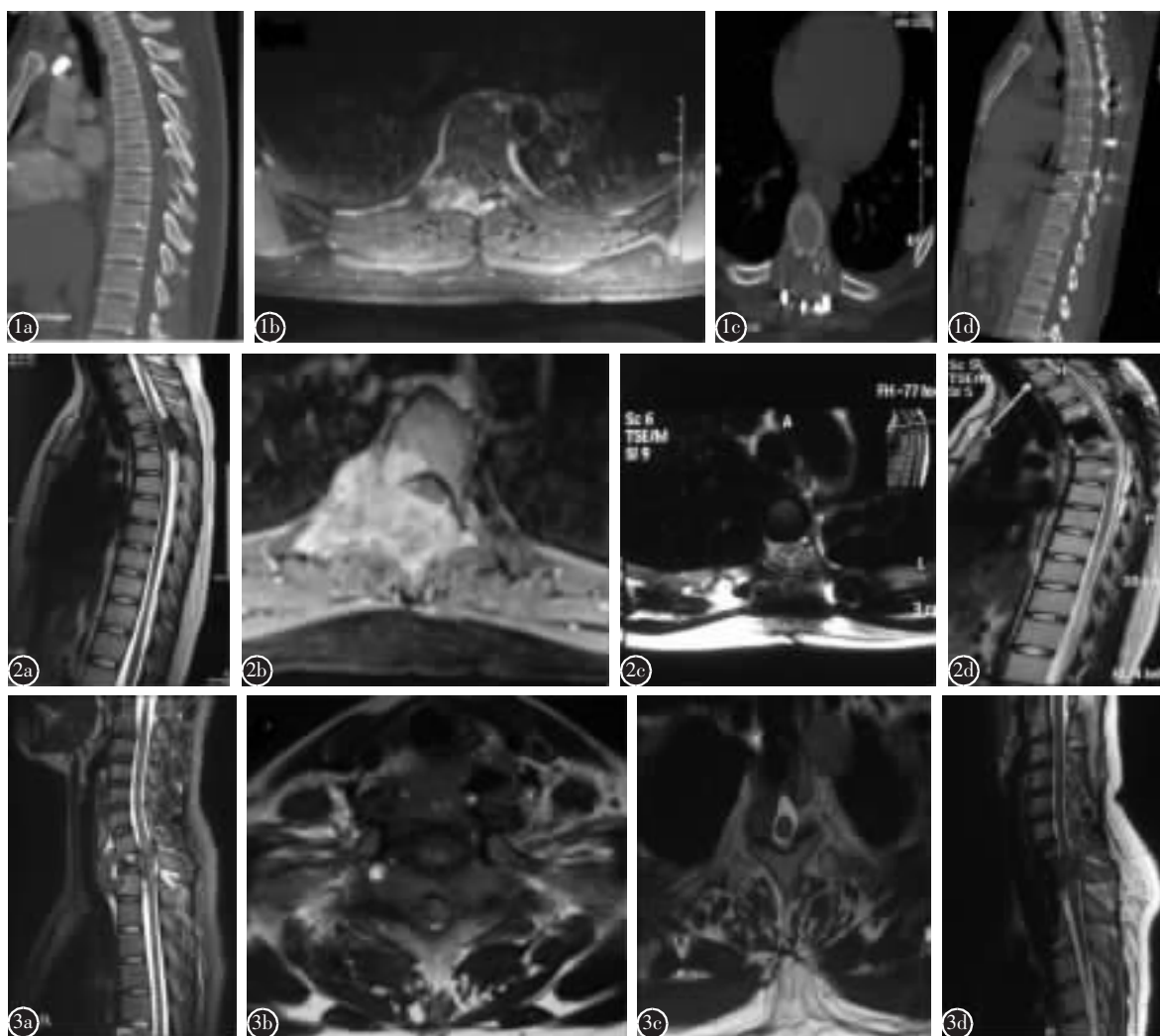


图 1 25 岁男性, T7、T8 骨巨细胞瘤 **a** 术前矢状位 CT 示 T7、T8 棘突溶骨性病变, 骨皮质不完整, Enneking 分期 S3 期 **b** 术前 T7 轴位 MRI 示肿瘤累及后方附件, 部分侵入椎管, WBB 分期 A-D/10-1 **c、d** 经分块包膜外切除术后 21 个月 T7 轴位及矢状位 CT 示无复发 **图 2** 11 岁女性, T4 骨巨细胞瘤 **a** 术前矢状位 MRI 示 T4 后方附件棘突溶骨性病变, 骨皮质不完整, Enneking 分期 S3 期 **b** 术前轴位 MRI 示肿瘤同时累及椎体及后方附件, 以后方附件为主, WBB 分期 A-D/7-2 **c、d** 经整块全椎切除术后 56 个月 T4 轴位及矢状位 MRI 示无复发 **图 3** 36 岁女性, T1、T2 骨巨细胞瘤 **a** 术前 MRI 矢状位示 T1、T2 溶骨性病变, 骨皮质不完整, Enneking 分期 S3 期 **b** 术前 T1 轴位 MRI 示同时累及前方椎体及后方附件, 术前 WBB 分期 A-D/3-12 **c、d** 经瘤包膜内刮除术后 6 个月 T1 轴位及矢状位 MRI 示肿瘤复发

Figure 1 25yr male, with giant cell tumor of T7 and T8 **a** Sagittal view of CT scan shows an osteolytic lesion in the spinous process of T7 and T8 with an Enneking stage of S3. The cortex of bone is broken **b** Axial view of MRI shows the tumor mainly invades the posterior element with a WBB stage of A-D/10-1. Spinal canal had been invaded **c, d** T7 level an axial and a sagittal view of CT 21 month after being treated by intralesional extracapsular excision show this patient is free from disease **Figure 2** 11yr female, with giant cell tumor of T4 **a** Sagittal view of MRI scan shows an osteolytic lesion in the posterior element of T4 level with an Enneking Stage of S3. The cortex of bone is broken **b** Axial view of MRI shows the tumor invades mainly in the posterior element although part of the vertebral body is invaded at the same time. WBB stage of the patient is A-D/7-2 **c, d** Axial and sagittal view of MRI 56 month after being treated by en bloc resection show this patient is free from disease **Figure 3** 36yr female, with giant cell tumor of T1, T2 **a** Sagittal view of CT scan shows an osteolytic lesion of T1 and T2 level with an Enneking stage of S3. The cortex of bone is broken **b** T1 level axial view of MRI shows the tumor invades both the posterior element and the vertebral body. WBB stage of the patient is A-D/3-12 **c, d** T1 level axial and a sagittal view of MRI 6 month after being treated by intralesional extracapsular excision show recurrence of the tumor

结构; >25 岁组 29 例, 13 例(44%)同时累及前后方结构。本研究结果显示, ≤ 25 岁组中仅累及后方附件的病例比例较 >25 岁组高, 而广泛累及椎骨前后方结构的病例比例较 >25 岁组低, 与文献报道相符。肿瘤累及的椎骨部位反映了其横向侵袭的广泛程度。广泛累及前后方结构一方面反映了肿瘤自身的侵袭性, 另一方面也增加了临床上彻底切除的难度, 造成肿瘤组织残留, 术后易复发。我们在研究中发现, ≤ 25 岁组骨巨细胞瘤横向广泛侵袭的倾向性较低, 提示 25 岁以下患者预后可能较好。

3.3 年龄与术后复发的关系

骨巨细胞瘤发病年龄主要集中在 20~40 岁人群, 一些文献提出年龄影响术后复发及预后的观点^[1,2]。如 Kivioja 等^[1]报道的 294 例骨巨细胞瘤中, 20 岁以下组术后复发率 33%; 20~40 岁组术后复发率 24%; 40 岁以上组 15%; 随年龄增加, 术后复发率降低。Klenke 等^[2]在 118 例骨巨细胞瘤病例研究中也发现, 年轻组术后复发率更高。但以上病例中肿瘤多位于四肢, 尤其以膝关节附近病变最多。对于骨骼尚未发育成熟的年轻患者, 需要考虑术后生长发育的因素, 治疗未采用较为彻底的切除方式, 或许是以上两组年轻患者复发率偏高的原因。而脊柱病变则不受以上因素制约, 对于青年患者仍然可以采用全椎切除术, 甚至是整块全椎切除术, 因此年龄因素对预后的影响可能与四肢骨巨细胞瘤的规律不同。目前针对脊柱骨巨细胞瘤的病例报道较少^[3,4,6-13], Sanjay 等^[8]报道的 24 例脊柱骨巨细胞瘤中, ≤ 25 岁组 10 例, 2 例复发, 复发率 20%; >25 岁组 14 例, 8 例复发, 复发率 57%。Schutte 等^[14]曾报道的 49 例包括全身骨骼的青春期及儿童骨巨细胞瘤, 其复发率显著低于 >25 岁组, 其中位于脊柱的病变 9 例, 无复发。Boriani 团队^[3]最近报道的 49 例脊柱骨巨细胞瘤中, ≤ 25 岁组的术后无复发生存时间短于 >25 岁组。但该病例报道中 ≤ 25 岁组复发病例多采用经瘤手术切除方式, 而对于手术最终切除边界, 文献并未提及, 因此结论可能受手术切除边界因素的干扰^[3]。

手术方式对于骨巨细胞瘤术后复发率的影响较为明确^[3,4,6,7,9-11,15,16]。本研究结果显示, 不同手术方式的术后复发率存在显著性差异, 因此在相同手术方式的前提下研究年龄对术后复发率的影响

则能更客观的反映其内在联系。在我们 35 例 Enneking 分期为 S3 期、经瘤包膜外分块切除的病例中, ≤ 25 岁组 12 例, 无复发; >25 岁组 23 例, 9 例复发($P=0.03$)。其中 11~20 岁组, 6 例, 复发率 0%; 21~30 组, 13 例, 复发率 23.1%; 31~40 组, 6 例, 复发率 33.3%; 41~50 组, 7 例, 复发率 57.1%。 ≤ 25 岁组复发率低于 >25 岁组, 同时, 随年龄增长, 复发率呈递增趋势。我们分析其原因可能是骨巨细胞瘤发生过程中一系列细胞因子随年龄发生变化的结果。如核因子 κB 受体活化因子(receptor activator of NF- κB , RANK)、核因子 κB 受体活化因子配体(ligand of receptor activator of NF- κB , RANKL)以及骨保护素(osteoprotegerin, OPG)所组成的信号系统, 其在骨巨细胞瘤发生过程中的关键作用被广泛认可。针对 RANKL 的单克隆抗体 denosumab, 对骨巨细胞瘤的控制作用良好, 已经进入二期临床试验阶段^[17,18]。RANK 属于 TNF 受体超家族成员, 为 I 型跨膜蛋白, 主要分布于单核巨噬细胞系、破骨细胞前体等细胞^[19]。RANKL 属于 II 跨膜蛋白, 与 TNF 配体家族的其他成员同源^[19]。众多实验证实 RANKL 在骨巨细胞瘤梭形基质细胞上高表达^[20,21]。多核巨细胞前体细胞表达的 RANK 通过与梭形基质细胞表达的 RANKL 结合启动下游的信号转导通路, 介导前体细胞之间的融合, 形成多核巨细胞, 进而发挥溶骨作用^[22-24]。OPG 是一种可溶性 RANKL 的诱饵受体, 在梭形基质细胞中表达。其竞争性地拮抗 RANKL 与 RANK 的结合, 阻碍 RANK/RANKL 对破骨细胞分化、存活、融合、骨吸收等方面的正向刺激作用^[19]。最近, Yu 等^[25]利用免疫组化方法研究骨巨细胞瘤 OPG 及 RANKL 的分子表达位置时发现, 多核巨细胞中 OPG、RANKL 的表达率及梭形基质细胞中 RANKL 的表达率在年龄各分组中存在显著性差异, 其中 20~40 岁组患者巨细胞 RANKL 表达率最低。同时他们还发现, RANKL 在巨细胞中的表达强度与肿瘤复发存在正向相关, 进一步提示不同年龄患者预后的差异及其分子基础。目前尚无其他针对骨巨细胞瘤发生过程中细胞因子随年龄变化的文献报道, 但在部分其他领域涉及骨巨细胞瘤相关细胞因子的研究中, 仍然能找到间接证据。Cao 等^[26]的动物实验表明随年龄增长, 成骨细胞 RANKL、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)

等因子水平增高,而 OPG 表达水平下降。也有研究发现血清 RANKL/OPG 的比值在健康青少年人群中随年龄而增高^[27]。还有 Guo 等^[28]曾报道过女性血清基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinases-1, MMP-1)、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinases-2, MMP-2) 的水平随年龄波动。一些研究还发现单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等细胞因子水平在不同年龄人群或实验动物中存在差异^[29-31]。以上细胞因子均在骨巨细胞瘤形成过程中发挥作用^[32,33], 因此提示年龄与预后相关性的内在原因。

另外,随年龄增长,肿瘤细胞生长的局部微环境的变化,如骨髓微环境对肿瘤生长的影响也是值得探索的原因之一。动物实验表明,随年龄增长,骨髓基质细胞诱导的破骨细胞的融骨作用增强,并促进破骨细胞前体池扩张^[26]。对于老年性骨质疏松的病生理机制的研究发现随年龄增长,骨髓脂肪细胞累积,会抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化,进而影响机体成骨的能力^[34,35]。而成骨细胞通过多种细胞因子对破骨细胞有抑制作用,因此可能随年龄增长,人体骨髓微环境对破骨细胞的促进作用增强,抑制作用减弱,进而导致骨巨细胞瘤复发率增高。

上述临床观察及基础实验的结果提示年龄对骨巨细胞瘤复发的影响可能是通过 RANKL/RANK/OPG、M-CSF、MMP-1、MMP-2、MCP-1、VEGF 等一系列影响骨巨细胞瘤发生发展过程中的细胞因子和/或骨髓微环境随年龄变化的综合作用而产生的。但由于本组研究病例数较少,结论的可靠性尚需更大规模的病例对照研究证实。同时还需要有组织学,或是分子水平的研究提供更多的证据。

本研究从临床观察的角度入手,发现≤25 岁组术后复发率低于>25 岁组,并且术后复发率随年龄呈递增趋势。年龄可能是影响脊柱骨巨细胞瘤预后的一个因素。

4 参考文献

- Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K, et al. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years[J]. Acta Orthop, 2008, 79(1): 86-93.
- Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, et al. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence[J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(2): 591-599.
- Boriani S, Bandiera S, Casadei R, et al. Giant cell tumor of the mobile spine: a review of 49 cases[J]. Spine, 2012, 37(1): E37-45.
- Munoz-Bendix C, Cornelius JF, Bostelmann R, et al. Giant cell tumor of the lumbar spine with intraperitoneal growth: case report and review of literature[J]. Acta Neurochir (Wien), 2013.
- Mestiri M, Bouabdellah M, Bouzidi R, et al. Giant cells tumor recurrence at the third lumbar vertebra[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2010, 96(8): 905-909.
- Ma JM, Yang C, Cao D, et al. Giant cell tumor of the cervical spine: a series of 22 cases and outcomes[J]. Spine, 2008, 33(3): 280-288.
- Fidler M W. Surgical treatment of giant cell tumours of the thoracic and lumbar spine: report of nine patients [J]. Eur Spine J, 2001, 10(1): 69-77.
- 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.
- Martin C, Mccarthy EF. Giant cell tumor of the sacrum and spine series of 23 cases and a review of the literature [J]. Iowa Orthop J, 2010, 30: 69-75.
- Yang SC, Chen LH, Fu TS, et al. Surgical treatment for giant cell tumor of the thoracolumbar spine[J]. Chang Gung Med J, 2006, 29(1): 71-78.
- Ozaki T, Liljenqvist U, Halm H, et al. Giant cell tumor of the spine[J]. Clin Orthop Relat Res, 2002, 401: 194-201.
- Savini R, Gherlinzoni F, Morandi M, et al. Surgical treatment of giant-cell tumor of the spine: the experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli[J]. J Bone Joint Surg Br, 1983, 65(9): 1283-1289.
- Dahlin DC. Giant-cell tumor of vertebrae above the sacrum: a review of 31 cases[J]. Cancer, 1977, 39(3): 1350-1356.
- Schutte HE, Taconis WK. Giant cell tumor in children and adolescents[J]. Skeletal Radiol, 1993, 22(3): 173-176.
- 王臻, 李靖. 脊柱骨巨细胞瘤的综合治疗研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(8): 694-695.
- 吴志鹏, 肖建如, 杨兴海, 等. 脊柱骨巨细胞瘤外科治疗复发相关因素的回顾性分析 156 例[J]. 国际骨科学杂志, 2010, 31(6): 387-389.
- Lewin J, Thomas D. Denosumab: a new treatment option for giant cell tumor of bone[J]. Drugs Today(Barc), 2013, 49(11): 693-700.
- 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.
- 韩金祥. 骨分子生物学[M]. 北京: 科学出版社, 2010. 276-278.

20. Morgan T, Atkins GJ, Trivett MK, et al. Molecular profiling of giant cell tumor of bone and the osteoclastic localization of ligand for receptor activator of nuclear factor kappaB [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(1): 117-128.
21. Grimaud E, Soubigou L, Couillaud S, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(5): 2021-2031.
22. Balke M, Neumann A, Szuhai K, et al. A short-term in vivo model for giant cell tumor of bone [J]. *Bmc Cancer*, 2011, 11: 241.
23. Atkins GJ, Kostakis P, Vincent C, et al. RANK expression as a cell surface marker of human osteoclast precursors in peripheral blood, bone marrow, and giant cell tumors of bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(9): 1339-1349.
24. Oreffo RO, Marshall GJ, Kirchen M, et al. Characterization of a cell line derived from a human giant cell tumor that stimulates osteoclastic bone resorption[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1993, 296: 229-241.
25. Yu X, Kong W, Zheng K. Expression of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in giant cell tumor of bone and its clinical significance[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(4): 1133-1139.
26. Cao JJ, Wronski TJ, Iwaniec U, et al. Aging increases stromal/osteoblastic cell-induced osteoclastogenesis and alters the osteoclast precursor pool in the mouse[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(9): 1659-1668.
27. Wasilewska A, Rybi-Szuminska AA, Zoch-Zwierz W. Serum osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANKL) in healthy children and adolescents[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009, 22(12): 1099-1104.
28. Guo LJ, Luo XH, Wu XP, et al. Serum concentrations of MMP-1, MMP-2, and TIMP-1 in Chinese women: age-related changes, and the relationships with bone biochemical markers, bone mineral density[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 371(1-2): 137-142.
29. Motokawa M, Tsuka N, Kaku M, et al. Age-related production of osteoclasts and the changes of serum levels of vascular endothelial growth factor(VEGF) and receptor activator for nuclear factor (NF)-kappaB ligand (RANKL) in osteopetrotic (op/op) mice[J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(4): 352-356.
30. Fujita K, Ando T, Ohba T, et al. Age-related expression of MCP-1 and MMP-3 in mouse intervertebral disc in relation to TWEAK and TNF-alpha stimulation [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(4): 599-605.
31. Hofstaetter JG, Saad FA, Sunk IG, et al. Age-dependent expression of VEGF isoforms and receptors in the rabbit anterior cruciate ligament[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1770(7): 997-1002.
32. Cowan RW, Singh G. Giant cell tumor of bone: a basic science perspective[J]. *Bone*, 2013, 52(1): 238-246.
33. Kim Y, Nizami S, Goto H, et al. Modern interpretation of giant cell tumor of bone: predominantly osteoclastogenic stromal tumor[J]. *Clin Orthop Surg*, 2012, 4(2): 107-116.
34. Akune T, Ohba S, Kamekura S, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(6): 846-855.
35. 张雪竹, 彭应梅, 于建春, 等. 老年性骨质疏松症: 一种年龄相关的脂代谢障碍疾病[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27(5): 348-351.
- (收稿日期:2013-10-20 末次修回日期:2014-04-29)
(英文编审 蒋欣/贾丹彤)
(本文编辑 李伟霞)