

## 纤维结构不良与骨性纤维结构不良的研究进展

石娜 刘名 吴文娟

作者单位: 050051 河北石家庄, 河北医科大学第三医院放射科(石娜, 吴文娟); 唐山职业技术学院外科教研室(刘名)

通讯作者: 吴文娟

doi:10.3969/j.issn.1671-1971.2010.03.020

纤维结构不良(fibrous dysplasia, FD), 是一种以纤维、骨样组织增生为特点的非遗传性疾患, 又称为骨纤维异常增殖症。FD是相对常见的良性疾病, 可发生于任何骨骼, Lichtenstein和Jaffe在1938年和1942年初次命名。FD可表现为单骨或多骨性病变, 临床表现以畸形、疼痛和病理性骨折为特征, 为髓内良性病变。临床上70%~75%的纤维结构不良为单骨性; 30%为多骨性; 3%为多骨病变并伴有内分泌紊乱, 常见于女性, 表现为性早熟和皮肤“牛奶咖啡斑”, 称之为McCune-Albright综合征(MAS)。大多数患者无自觉症状。

骨性纤维结构不良(osteofibrous dysplasia, OFD)是骨的良性自限性纤维-骨性病变, 1976年Campanacci首次使用了“骨性纤维结构不良”的名称, 此病又称为长骨的骨化性纤维瘤、骨性纤维瘤、纤维性骨瘤, 几乎特征性累及婴儿和儿童胫骨中段前方的骨皮质。

纤维结构不良与骨性纤维结构不良由于组织学表现的相似性, 两种病变属于相同还是不同疾病一直存在争议。近年来从分子遗传学角度对这两种病变的研究取得了一些进展, 现从病因、病理、诊断、治疗及遗传学角度对这两种病变进行对比分析如下。

### 病因和发病机制

#### 一、纤维结构不良

纤维结构不良的病因目前以突变学说占主导地位。近年来研究认为FD是在胚胎早期, 编码骨母细胞或其他细胞胞膜G蛋白 $\alpha$ 亚单位的基因GNAS(GTP-binding protein,  $\alpha$ -stimulating activity polypeptide)发生突变所引起。GNAS位于20q13<sup>[1,2]</sup>。

Weinstein等<sup>[3]</sup>1991年首次发现McCune-Albright综合征患者的G蛋白 $\alpha$ 亚基( $G_{\alpha}$ )突变, 随后的研究证明其他非McCune-Albright综合征的FD患者也存在同样的突变, 这为在分子水平上揭示FD的病因提供了理论依据。正常生理状态下, 腺苷酸环化酶(AC)通过G蛋白偶联在细胞膜激素受体上。G蛋白由 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 亚基组成, 在无活性状态时,  $\alpha$ 亚基结合GDP; 当配体与受体结合后,  $\alpha$ 亚基从 $\beta$ 、 $\gamma$ 亚基复合物中解离出来, 与GTP结合呈活性状态。上述过程是可逆的, 当完成信息传递任务后 $\alpha$ 亚基发挥GTP酶作用, 水解GTP为GDP, 再重新与 $\beta$ 、 $\gamma$ 亚基复合物结合为无活性状态。活性状态 $\alpha$ 亚基移向AC, 与AC结合并激活产生cAMP, 从而产生相应的生理变化。通常McCune-Albright综合征患者的GNAS第8外显子G→A或G→T突变, 这些突变引起了在 $G_{\alpha}$ 第201位点的精氨酸(R)被半胱氨酸(C)取代(R201C)或被组氨酸(H)替代(R201H), 导致 $G_{\alpha}$ 功能改变<sup>[3]</sup>。

Riminucci等<sup>[3]</sup>发现并不是病变内所有的骨细胞都是突变细胞, 而是突变细胞呈镶嵌状分布, 之间允许正常细胞存在。 $G_{\alpha}$ 突变不是生殖细胞突变, 而是合子后出现的体细胞突变。从而推测在胚胎早期出现的 $G_{\alpha}$ 突变可导致多部位的病理改变, 如McCune-Albright综合征; 而在胚胎中、晚期突变所造成的病变更为局限, 如甲状腺腺瘤、垂体腺瘤和单发性FD; 这可以解释同一分子改变(基因突变)为什么导致不同的临床表现。 $G_{\alpha}$ 突变在纤维结构不良病变骨髓基质中的骨母细胞内表达, 多发性FD较单发性FD的突变表达频率高<sup>[4]</sup>。Bianco等<sup>[5]</sup>发现并找出了最强有力证明FD病因学的证据, 他从McCune-Albright综合征患者分离出 $G_{\alpha}$ 突变细胞, 发现将单一突变细胞植入裸

鼠不能形成纤维结构不良病灶(这可能是由于突变导致了细胞死亡),而只有突变和非突变细胞混合在一起植入裸鼠时才能形成纤维结构不良病灶,故推测FD病变的形成与发展需要突变和正常细胞同时存在。

FD的发病机制可能与活化的Gsa突变诱导AC激活增加cAMP的集聚有关。cAMP增高可引起多种效应,最先出现的效应是引起细胞收缩,这可能是由于cAMP在细胞骨架蛋白中迅速解离而引起。如启动子含有CRE的骨桥蛋白,在Gsa突变细胞内cAMP增高也可引起骨基质蛋白表达的降低。cAMP增高也与溶骨性骨吸收有关。cAMP水平增高可通过激活PKA途径导致癌基因c-fos过度表达,c-fos的过度表达与FD骨病形成的分子机制有关,也可能为某些FD恶变的诱因。目前已发现由cAMP引起的c-fos蛋白增加可诱导细胞进入细胞增殖循环G1期,这与c-fos在不成熟的骨母细胞内表达一致,而且它控制骨母细胞的增殖和分化。推测c-fos和AP-1家族成员表达增高可以引起骨母细胞增殖和不正常分化。

此外,在FD病变区还存在局限性溶骨性破坏,有研究认为这与BMP(骨形态发生蛋白)和IL-6有关<sup>[6-7]</sup>。IL-6为多功能的细胞因子,是介导破骨细胞性骨吸收的重要因子,不仅可以作用于破骨细胞的早期阶段,诱导破骨细胞形成,而且还刺激成熟的破骨细胞形成骨吸收陷窝。Gsa突变诱导cAMP浓度升高,导致IL-6过度表达。Motomura等<sup>[8]</sup>也证实Gsa突变转染后的骨母细胞可诱导IL-6表达增加。值得关注的是糖皮质激素可以降低细胞产生的IL-6,减少骨吸收,并且能促进骨母细胞的分化与成熟,为临床治疗FD提供了新的线索。

## 二、骨性纤维结构不良

目前骨性纤维结构不良(OFD)的病因和发病机制不明,肿瘤组织具有向骨质和纤维组织双向发展的特点。过去认为该病无遗传相关性。2002年Hunter和Jarvis<sup>[9]</sup>报道了兄弟2人诊断为OFD,Karol<sup>[10]</sup>等报道了一个家族3代6个人出现了OFD,并认为该病为常染色体显性遗传。

有的学者认为OFD与长骨釉质瘤是同种起源。1989年,Czerniak等<sup>[11]</sup>报道了一组年轻患者(平均年龄11岁),具有分化性的长骨釉质瘤,即骨性纤维结构不良型长骨釉质瘤,病变特征性位于胫骨和(或)腓骨的皮质内,组织学表现与骨性纤维结构不良不能区分,偶尔可出现不明显的小的

上皮样细胞巢,这与经典的长骨釉质瘤不同,据此Czerniak提出至少有些骨性纤维结构不良是长骨釉质瘤的一种退变形式。Hazelbag等<sup>[12]</sup>用细胞遗传学方法调查了5例长骨釉质瘤患者,发现7、8和12染色体扩增导致的染色体数目异常,这也在OFD患者中发现,显示长骨釉质瘤与OFD具有共同的组织发生。Povysil等<sup>[13]</sup>发现从临床、组织学、免疫组织化学和电子显微镜下观察长骨釉质瘤和OFD非常相似,但是OFD的预后比长骨釉质瘤好。

由此可见,FD和OFD从病因和发病机制上有本质的不同。在分子遗传学研究以前,因为镜下的相似性,有些学者甚至认为这两种病变其实为同一种疾病的不同发展阶段,造成临床、影像及病理学者对这两种病变一直混淆不清。随着分子生物学研究的发展,尤其是近几年,发现FD患者存在Gsa基因突变,对区别这两种病变起到了非常重要的作用。

## 病理征象

大体观察FD为髓内病变,病灶较大;而OFD发生在骨皮质,病灶较小。两种病变组织都呈灰白色,质硬韧,刀切可有沙砾样感,受累骨膨胀,皮质骨可变薄。

FD和OFD镜下基本结构非常相似,都是纤维间质中有不规则骨小梁形成。不同的是,典型的FD纤维性骨发育不成熟、排列不规则,一般不形成成熟的板状骨,骨小梁边缘无骨母细胞和破骨细胞,病灶边缘可以有宿主骨的骨母细胞围绕,即在FD病变的边缘也可以见到骨母细胞镶边现象。OFD的病灶中央以纤维母细胞增生为主,伴有少量短、纤细的不成熟编织骨,向病灶周边部逐渐过渡为较粗的骨小梁,并成熟为板层骨,从中央至周边均可见骨小梁表面肥胖的骨母细胞被覆。

## 诊断依据

### 一、临床表现

#### 1. 纤维结构不良

国外统计FD约占类肿瘤疾病的7%<sup>[14]</sup>,国内调查FD占骨肿瘤样病变的48%,我院统计FD占肿瘤样病变的40%<sup>[15]</sup>。一般认为,FD无遗传史及家族史,无明显性别差异,也有人认为女性较多见。单骨性FD发现年龄在10~70岁之间,10~

30岁常见。多骨性者较单骨性者发现病变年龄更小,10岁前即出现临床症状。30%的FD患者有多发病变,3%有皮肤病变及内分泌紊乱(MAS)。在McCune-Albright综合征患者中,95%为女性,病变发现年龄多小于20岁。

最常见的症状由骨病变引起。大多数病变可存在多年而无症状,继而出现疼痛、功能障碍、畸形,或病理性骨折。疼痛在成人患者中更普遍和严重,有时甚至需要止痛药。McCune-Albright综合征患者常有皮肤色素沉着,即“牛奶咖啡样斑”及内分泌疾病,最常见的内分泌疾病是性腺机能亢进,生长激素和催乳素增高,有些有肢端肥大症和乳溢症状,儿童及青少年巨人症也有报道,也可见甲状腺结节和甲状腺功能亢进。

病程发展在发育期较快,成年后病变发展较慢且趋于稳定,一般不会出现新病灶。据报道,有的病例所有病变在18岁时消失,但原有病灶导致的骨质疏松可引起负重骨畸形。FD有个别恶变的报道<sup>[6]</sup>,有报道其恶变率为0.4%~0.5%,男性及多发性FD患者恶变率较高,依次恶变为骨肉瘤、纤维肉瘤、软骨肉瘤。单骨性纤维结构不良合并肌内黏液瘤称为Mazabraud's综合征,很罕见。

## 2. 骨性纤维结构不良

骨性纤维结构不良发病率约为原发性骨肿瘤的0.7%。国外报道主要发生于10岁以下儿童,国内报道发病年龄为10~30岁。无明显男女差别。所报道的病变主要发生在胫骨,也可发生在腓骨,但较少。罕见部位包括尺骨、桡骨、肱骨、跗骨和指(趾)骨,但其中有些病例缺乏组织学证实。典型的发病部位是骨干,尤其是胫骨的中1/3,可向干骺端扩展。发生在腓骨远段也同样是其特征。胫骨病变通常位于前面,开始表现为皮质内病变,随后侵犯松质骨。同一骨也可发生多发性的孤立性病变,或一个以上的骨同时或同时发生病变。

主要症状为局部肿物或变形,通常无疼痛,可有轻微不适等症状,偶有病理性骨折。该病可早在婴幼儿期即发现,但往往长期稳定。体格检查,最多见局部轻微膨胀,无红、热。局部可有轻微压痛,关节活动无障碍。

## 二、影像学表现

### 1. 纤维结构不良

纤维结构不良常可发生于颅面骨,也常累及肋骨和髌骨,偶尔累及锁骨、肩胛骨、骶骨、腕

骨和跗骨。脊柱较少受累。

病灶区根据纤维、骨含量的不同而表现为不同的密度,病灶区“磨玻璃样”改变是其较为特征性的表现,偶也可发生囊变、可见钙化等。病变区CT值通常在70~130HU,CT值随病变内钙化或骨化增加。MRI病变区特征性呈T1WI低信号,T2WI可低、中、高信号。有些T2WI高信号区周围具有不规则的低信号,病变区可有不同程度的强化。

长管状骨最常见部位为股骨和胫骨。长管状骨病变主要偏心或中心性位于骨干或干骺端髓腔内,偶尔位于骨骺。常表现为模糊的低密度灶,即“毛玻璃样”改变,边界清楚,周围常有反应性硬化(反应性硬化可较厚)。周围骨皮质可增厚、肥大;偶尔骨内膜呈扇贝样或被侵蚀,骨皮质可局灶性变薄。局部骨膨出,病变更为广泛者局部呈纺锤形(即病变处膨胀,而与正常骨交界处逐渐变细),其外部骨皮质常完整、光滑。受累骨因骨强度减弱可出现不同程度的畸形,主要是承重骨的弓形弯曲,股骨颈和股骨干近端弯曲常产生明显的髓内翻,称之为“牧羊人手杖”畸形,为本病的特征性表现。骨畸形、塑形异常、生长障碍及继发于骨折的肢体不对称可导致两侧下肢不等长。轻微外伤即可引起骨折,骨折很少移位,与正常骨愈合时间相同,有明显的骨痂形成。可见应力性骨折(属于衰竭骨折),对此常规X线检查常难以发现,而骨扫描骨折部位可见核素吸收增加。

发生于胫骨的FD也主要表现为髓内病变,符合上述表现特征。由于对FD和OFD混淆,有报道发生于胫骨皮质内的纤维-骨性病变为FD,但从其病理描述看符合OFD,其确切的病变性质尚需进一步核实。

### 2. 骨性纤维结构不良

典型表现为局限于胫骨中段前侧皮质内,单房性或多房性、偏心性,界限清楚的低密度灶,局部骨皮质膨胀变薄,周围骨有硬化,一般无骨膜反应,胫骨常弯曲变形。有时病灶内可见骨嵴或骨性间隔。骨扫描局部放射性浓聚。可有碱性磷酸酶增高。

### 3. 诊断要点

临床上FD发生率远比OFD高。FD可发生于全身多个部位,为髓腔内病变;而OFD几乎特征性发生于胫骨,偶见于腓骨,局限于骨皮质内。虽然有皮质内FD报道<sup>[17]</sup>,但所报道病例病理表现为多数骨小梁周边被覆圆形、椭圆形或不规则的骨

母细胞，这是典型的OFD的病理表现，可能为作者将FD和OFD误认为同一种疾病。

最近，Idowu等<sup>[18]</sup>研究出一种新方法，用一种特殊的突变限制消化酶(mutation-specific restriction enzyme digest, MSRED)检查FD，对明确病理诊断很有价值。

### 治疗措施

#### 一、纤维结构不良

长期以来，手术治疗几乎是治疗FD的唯一方法。最近出现了一些保守治疗方案，但保守治疗与手术治疗的选择仍有争论。本病不适用于放疗，有报道放疗可引起恶变。

##### 1. 保守治疗

近年来二磷酸盐，尤其是新一代的帕米膦酸钠已经作为FD治疗的一部分，并已取得令人振奋的疗效。二磷酸酯是骨破坏的有效抑制剂，其化学结构来源于焦磷酸盐的核心，可增强成熟的破骨细胞失活作用，从而减少骨溶解。二磷酸盐具有缓解骨骼疼痛，增加骨矿物质密度(BMD)的作用<sup>[19-22]</sup>。也有学者认为二磷酸盐对缓解骨痛有确实效果，但对疾病的自然病程无明确效果。

降钙素和1, 25-(OH)<sub>2</sub>-VD<sub>3</sub>已被联合应用于FD的治疗。Yasuoka等<sup>[23]</sup>发现，手术治疗前应用降钙素使骨局部钙化，可以达到减少术中出血的目的。

##### 2. 手术治疗

FD最终治疗前应行病理学检查，应用CT、MRI观察病变周围骨情况，并判断发生骨折的可能性，以便于选择外科治疗方案。患者的年龄、发病部位、病变大小、生物学行为、病变或其周围影像学发现决定治疗方案的选择。手术方法包括：(1)刮除、植骨；(2)截骨、刮除、矫形植骨；(3)整段病骨切除；(4)半切除、刮除、植骨。术后病变可复发，单发性FD较少发生，多发性FD复发多见。如有复发，再次刮除、植骨仍可治愈。需要强调的是，如切除不彻底，病变会扩大，甚至破坏植入物。

有研究表明，2/3股骨近端生长期病变术后有进展。18岁以下接受病灶刮除和植骨的病例中，超过80%结果不理想。植骨和病骨切除仍无法控制严重的FD儿童患者出现畸形，他们将承受机械应力和畸形进展导致的骨折，因而需要远期治疗。

##### 3. 其他治疗措施

对女性FD患者性早熟的治疗：(1)若伴有较大的良性卵巢囊肿，可行手术切除，可使第二性征减退，直至正常青春期发育；(2)促性腺激素释放激素类似物和强效激动药只在中枢性性早熟进展时有效；(3)芳香酶抑制剂睾内酯或酮康唑在短期内有效，长期疗效不佳。对男性FD患者中枢性性早熟的治疗，一般应用睾内酯及安体疏通；对有垂体瘤形成的MAS患者，应用促生长素抑制剂类似物和溴隐亭，可以减少激素分泌，缩小肿瘤。

#### 二、骨性纤维结构不良

大多数学者认为主要应根据患者年龄选择不同的治疗方案，据报道年龄低于10岁者行病灶刮除的复发率很高，接近100%，且广泛切除会带来较多的并发症。但10岁以上的患者手术治疗后往往没有复发，而且侵袭性病变在青春期后均变得稳定，不再发展。因此建议，不满15岁的患者在局部病变组织活检确诊后，应尽量采取保守治疗，严密观察。超过15岁的患者则行手术治疗，主要有病灶刮除、骨壁灭活、节段性切除，为恢复骨骼结构和功能可采取自体骨、异体骨和人工骨移植等方法。

有报道建议采用瘤腔彻底刮除+石炭酸灭活+植骨的方式治疗骨性纤维结构不良。Lee等<sup>[24]</sup>通过对16例患者采取不同手术方法治疗，随访得出的结论为骨膜外切除复发率低，并考虑到有越来越多的研究表明骨性纤维结构不良与长骨的釉质瘤有关，釉质瘤为低度恶性肿瘤，需要手术切除治疗，且手术效果较好，因此他推荐对所有OFD患者可采取骨膜外切除治疗，对肿物较大者采取节段性切除加结构重建。Hahn等<sup>[25]</sup>对予以不同治疗的14例OFD患者进行观察，6例仅予观察；8例手术者中，2例予以骨膜下刮除，1例完整病灶切除，5例局部病灶切除。5例局部病灶切除者均予植骨，其中1例加用外固定。通过随访发现1例骨膜下病灶刮除者病变有轻微进展；5例局部切除并植骨者均复发，其中2例复发后的病灶病理表现为长骨釉质瘤，1例表现为经典的长骨釉质瘤，另1例表现为骨性纤维结构不良样长骨釉质瘤，因复发前、后免疫组织化学检查均发现角蛋白为阳性，最后2例修正诊断为长骨釉质瘤。这也说明OFD与长骨釉质瘤高度相关，因为长骨釉质瘤为低度恶性肿瘤，所以OFD患者一定要密切观察随访。

从治疗上来讲，一般15岁以下OFD患者仅需

表1 纤维结构不良与骨性纤维结构不良的对比

鉴别点	纤维结构不良	骨性纤维结构不良
遗传学改变	合子后体细胞膜G蛋白 $\alpha$ 亚单位的基因GNAS突变	已证实存在多种染色体变异。特征性不存在导致cAMP增加的信号转导G蛋白 $\alpha$ -亚单位突变
病理征象	髓内病变。镜下典型的FD纤维性骨发育不成熟、排列不规则,一般不形成成熟的板状骨,骨小梁边缘无骨母细胞和破骨细胞,病灶边缘可以有宿主骨的骨母细胞围绕,即在FD病变的边缘也可以见到骨母细胞镶边现象	皮质内病变。镜下OFD病灶中央以纤维母细胞增生为主,伴有少量短、纤细的不成熟编织骨,向病灶周边部逐渐过渡为较粗的骨小梁,并成熟为板层骨,从中央至周边均可见骨小梁表面肥胖的骨母细胞被覆
临床表现	可是单骨或多骨性病变。大多数病变可存在多年而无症状,继而出现疼痛、功能障碍、畸形或病理性骨折。McCune-Albright综合征患者常有皮肤色素沉着,即“牛奶咖啡样斑”及内分泌疾病	通常无疼痛,可有轻微不适等症状,偶有病理性骨折
影像学表现	根据纤维、骨含量的不同而表现为不同的密度,病灶区“磨玻璃样”改变是其较为特征性的表现,偶也可发生囊变、可见钙化等。病变边界清楚,周围常有反应性硬化,部分反应性硬化边可较厚	典型表现为局限于胫骨中段前侧皮质内,单房性或多房性、偏心性,界限清楚的低密度灶,局部骨皮质膨胀变薄,周围骨有硬化,胫骨常弯曲变形
治疗	长期以来,手术治疗几乎是治疗FD的唯一方法。近年来有二膦酸盐类药物用于FD治疗的研究,有学者认为二膦酸盐对缓解骨痛有确实效果。降钙素和 $1, 25-(OH)_2-VD_3$ 已被联合应用于FD的治疗	15岁以下OFD患者仅需观察,15岁以上主要是手术治疗。骨膜外切除复发率低

观察,15岁以上主要是手术治疗。

综上所述,FD与OFD在许多方面不同,现将其鉴别要点列表如下(表1),以供临床参考。

参考文献

[1] Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008,22:55-69.

[2] DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am*, 2005,87:1848-1864.

[3] Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, et al. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *Am J Pathol*, 1997,151:1587-1600.

[4] Stanton RP, Hobson GM, Montgomery BE, et al. Glucocorticoids decrease interleukin-6 levels and induce mineralization of cultured osteogenic cells from children with fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res*, 1999,14:1104-1114.

[5] Bianco P, Kuznetsov SA, Riminucci M, et al. Reproduction of human fibrous dysplasia of bone in immunocompromised mice by transplanted mosaics of normal and Gsalpha-mutated skeletal progenitor cells. *J Clin Invest*, 1998,101:1737-1744.

[6] Candelieri GA, Glorieux FH, Prud'homme J, et al. Increased expression of the c-fos proto-oncogene in bone from patients with fibrous dysplasia. *N Engl J Med*, 1995,332:1546-1551.

[7] 李恩超. BMP-2、IL-6在骨的纤维结构不良中的表达及临床意义. *中国骨肿瘤骨病*, 2005,4:162-166.

[8] Riminucci M, Kuznetsov SA, Cherman N, et al. Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression. *Bone*, 2003,33:434-442.

[9] Hunter AG, Jarvis J. Osteofibrous dysplasia: two affected male sibs and an unrelated girl with bilateral involvement. *Am J Med Genet*, 2002,112:79-85.

[10] Karol LA, Brown DS, Wise CA, et al. Familial osteofibrous dysplasia. A case series. *J Bone Joint Surg Am*, 2005,87:2297-2307.

[11] Czerniak B, Rojas-Corona RR, Dorfman HD. Morphologic diversity of long bone adamantinoma. The concept of differentiated (regressing) adamantinoma and its relationship to osteofibrous dysplasia. *Cancer*, 1989,64:2319-2334.

[12] Hans Marten Hazelbag, Johannes W, et al. Cytogenetic analysis of adamantinoma of long bones: Further indications for a common histogenesis with osteofibrous dysplasia. *Cancer Genet Cytogenet*, 1997,97:5-11.

[13] Povysil C, Matejovsky Z, Horak M. Classic adamantinoma, differentiated adamantinoma and osteofibrous dysplasia of long bones. *Cas Lek Cesk*, 2004,143:329-335.

[14] Chow LT, Griffith J, Chow WH, et al. Monostotic fibrous dysplasia of the spine: report of a case involving the lumbar transverse process and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2000,120:460-464.

[15] 吴文娟, 张英泽. 骨与软组织肿瘤. 第1版. 北京: 人民 (下转第275页)

感的肿瘤出现转移,因转移灶相对较小,局部给予较高的剂量也能达到控制肿瘤的目的而不会引起明显的放射损伤,起到姑息作用,符合目前关于恶性肿瘤属于慢性病的观点。对于某些晚期肿瘤,重点应该由根治性转为姑息性的目的。放疗技术的进步本身使放疗在骨与软组织肉瘤,包括转移性骨与软组织肉瘤中的作用有进一步的提高,但目前仍有许多尚未解决的问题值得进一步探索。

### 参考文献

- [1] Pisters PWT, Pollack RE. Staging and prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol*, 1999, 65:2295-2300.
- [2] Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB. Adjuvant chemotherapy for localized respectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet*, 1997, 350:1647-1654.
- [3] Sternberg DI, Sonett JR. Surgical therapy of lung metastases. *Seminars in Oncol*, 2005, 34:186-196.
- [4] Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, et al. Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors. *Radiat Oncol*, 2005, 2:21-33.
- [5] Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, et al. Rapid course radiation therapy vs more standard treatment: a randomized trial for bone metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36:1085-1089.
- [6] Steenland E, Leer JW, Van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch bone metastasis study. *Radiother Oncol*, 1999, 52:101-109.
- [7] Kuo T, Recht L. Optimizing therapy for patients with brain metastases. *Seminars in Oncol*, 2005, 33:299-306.
- [8] Kuvshinoff B, Fong Y. Surgical therapy of liver metastases. *Seminars on Oncol*, 2005, 34:177-185.
- (收稿日期: 2008-02-13)
- 
- (上接第271页)
- 卫生出版社, 2009:856.
- [16] 杨永红, 谢刚, 王安琼, 等. 纤维结构不良恶性变一例报告并文献复习. *中国骨肿瘤骨病*, 2003, 2:114-116.
- [17] 潘焱, 张春林, 董扬, 等. 胫骨皮质内纤维结构不良1例. *中国矫形外科杂志*, 2006, 14: 718-719.
- [18] Idowu BD, Al-Adnani M, O'Donnell P, et al. A sensitive mutation-specific screening technique for GNAS1 mutations in cases of fibrous dysplasia: the first report of a codon 227 mutation in bone. *Histopathology*, 2007, 50:691-704.
- [19] Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone*, 2003, 33:582-588.
- [20] Isaia GC, Lala R, Defilippi C, et al. Bone turnover in children and adolescents with McCune-Albright syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int*, 2002, 71:121-128.
- [21] Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(Suppl 2):114-119.
- [22] Lala R, Matarazzo P, Andreo M, et al. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19(Suppl 2):583-593.
- [23] Yasuoka T, Takagi N, Hatakeyama D, et al. Fibrous dysplasia in the maxilla: possible mechanism of bone remodeling by calcitonin treatment. *Oral Oncol*, 2003, 39:301-305.
- [24] Lee RS, W eitzel S, Eastwood DM, et al. Osteofibrous dysplasia of the tibia. *J Bone Joint Surg*, 2006, 88:658.
- [25] Hahn SB, Kim SH, Cho NH, et al. Treatment of osteofibrous dysplasia and associated lesions. *Yonsei Med J*, 2007, 48:502-510.
- (收稿日期: 2009-07-14)