

Спостереження з практики

Ukr Neurosurg J. 2023;29(3):66-76
doi: 10.25305/unj.277910

Хондробластома шийно-грудного переходу: світові дані та власний досвід

М.П. Комаров ¹, О.С. Нехлопочин ², В.В. Вербов ⁴, О.Г. Черненко ³, Г.А. Шмельова ³, Є.В. Чешук ⁴, Т.А. Малишева ³

¹ Директор медичний, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁴ Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 26.04.2023
Прийнята до публікації 19.06.2023

Адреса для листування:

Нехлопочин Олексій Сергійович,
PhD, Відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Хондробластома (ХБ) – рідкісна доброякісна пухлина скелета є проліфератом хондробластів з острівцями еозинофільного хондроїдного матриксу. На частку ХБ припадає менше ніж 1% від усіх новоутворень кісток, при цьому хребет уражається лише у 1,4% випадків ХБ. Публікацій, присвячених ХБ хребта, дуже мало. Вони становлять значний науковий інтерес через рідкість патології.

Описано клінічний випадок ХБ шийно-грудного переходу у пацієнтки віком 38 років, яка звернулася по допомогу до ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у листопаді 2022 р. З анамнезу відомо, що у 2016 р. діагностовано патологічний перелом тіла хребця Th2. У 2017 р. у приватній клініці виконано хірургічне втручання в обсязі відкритої біопсії дуги хребця Th2, але патогістологічний аналіз через недостатню кількість матеріалу та відсутність клінічних даних був описовим із зазначенням низки ймовірних нозологій. Додаткового лікування не проводили. При зверненні у 2022 р. до ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» відзначено суттєву негативну динаміку: перелом тіла хребця Th1, тотальну деструкцію тіла хребця Th2, зміну сигналу від тіла хребця Th3, що свідчило про вогнищеве його ураження. Хірургічне втручання виконано у два етапи. Першим етапом проведено вентральну корпектомію хребців Th1–Th3 з установкою телескопічного тілозамінного імплантату і вентральної ригідної пластини. Другим етапом виконано ламінектомію хребців Th1–Th3 з повною резекцією реброво-поперечних суглобів Th2 і частково Th1–Th3. Гвинти системи стабілізації встановлено трансатрикулярно у фасеткові суглоби С6 та С7, транспедикулярно – у тіла хребців Th4–Th6. Для підвищення жорсткості конструкції виконано додаткову фіксацію хребця Th1 справа і хребця Th3 зліва крізь реброво-поперечні суглоби, що залишилися. Пацієнтку виписано з позитивною неврологічною динамікою.

Унікальність наведеного випадку, крім рідкості гістологічного варіанта патології, полягає у можливості відстежити динаміку перебігу захворювання на підставі як даних методів нейровізуалізації, так і патогістологічної та імуногістохімічної діагностики.

Детально розглянуто особливості поширеності в популяції ХБ хребта, специфіку ознак при виконанні спіральної комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії, макроскопічну, гістологічну та імуногістохімічну характеристику пухлини. Упорядковано дані літератури щодо диференційної діагностики, методів лікування та прогнозу перебігу захворювання.

Матеріал становить інтерес для фахівців, оскільки вчасний вибір адекватного методу лікування і його обсягу визначає як ймовірність рецидивування пухлини, так і прогноз щодо тривалості життя пацієнта.

Ключові слова: хондробластома; хребет; шийно-грудний перехід; патогістологія; диференційний діагноз; тактика лікування; прогноз

Хондробластома (ХБ), або пухлина Кодмана, – рідкісна доброякісна пухлина скелета (кісток та суглобових поверхонь), характерна переважно для епіфізарних чи апофізарних ділянок трубчастих кісток, до складу якої входять хондробласти та острівці еозинофільного хондроїдного матриксу [1]. У пацієнтів молодого віку ХБ за структурою нагадує хрящову тканину і характеризується повільним

темпом росту. Відповідно до класифікації пухлин кісток ВООЗ четвертого перегляду ХБ віднесено до категорії «проміжні, рідко метастазують», але у прийнятій у 2020 р. п'ятій редакції ХБ розглядають як доброякісну пухлину [2, 3].

У 1927 р. американський нейрохірург російського походження А. Kolodny вперше описав новоутворення як «гігантклітинну пухлину, що містить хрящ» [4, 5].

Copyright © 2023 М.П. Комаров, О.С. Нехлопочин, В.В. Вербов, О.Г. Черненко, Г.А. Шмельова, Є.В. Чешук, Т.А. Малишева



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

J.S. Ewing у 1928 р. визначив ХБ як «гігантоклітинну пухлину, що кальцифікує» [6], а Е.А. Codman у 1931 р. – як «епіфізарну хондроматозну гігантоклітинну пухлину», детально описавши її структуру та специфіку росту [7, 8]. Нині у спеціальній літературі ХБ проксимальної частини плечової кістки згадують також під назвою «пухлина Кодмана». Використовувану в сучасній номенклатурі назву «хондробластома» запропонували в 1942 р. Н.Л. Jaffe і L. Lichtenstein через хрящову природу новоутворення та неспецифічний характер гігантських клітин [9].

На частку ХБ припадає менше 1% від усіх новоутворень кісток. Найчастіше ХБ виникають в епіфізах довгих трубчастих кісток, у близько 70% випадків їх реєструють у плечовій (найчастіша локалізація), стегновій та великоомілкової кістках [10–13], рідко (у 10% випадків) – у кістках кистей і стоп [14]. Вважають, що ХБ можуть виникати в будь-якому вторинному центрі скостеніння, наприклад, у великому вертлюзі [15]. У хребцях також є вторинні центри скостеніння, але зоною формування ХБ їх вважають у край рідко. Відзначено, що хребет уражається лише у 1,4% випадків ХБ [16]. Згідно з даними Во-Wen Zheng та співавт., станом на квітень 2020 р. у літературі описано 61 випадок ХБ хребта, які достовірно підтверджено [17].

Клінічний випадок

Пацієнтка, 38 років, звернулася до ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у листопаді 2022 р. зі скаргами на біль у шийному відділі хребта з іррадіацією в обидві верхні кінцівки, більшу в ліву, легку слабкість та судоми в нижніх кінцівках. З анамнезу відомо, що вважає себе хворою з 2016 р., коли вперше виник біль у шиї. Різка погіршення після курсу мануальної терапії наприкінці 2016 р. Після виконання магнітно-резонансної томографії (МРТ) верифіковано патологічний перелом тіла хребця Th2 у вигляді смужки завтошки 3-4 мм

(двовігнута деформація III ступеня за класифікацією Н.К. Genant та співавт. [18]) (**Рис. 1**).

Візуалізувалася гетерогенна патологічна тканина, гіпоінтенсивна та ізоінтенсивна на T1 і T2-зважених зображеннях (33), яка поширювалася епідурально на рівні хребців Th1–Th3 і паравертебрально вентрально. Спинний мозок відтиснутий дорзолатерально вправо. На підставі МР-ознак діагностували туберкульозний спондиліт.

У 2017 р. у приватній клініці м. Києва виконано хірургічне втручання в обсязі відкритої біопсії дуги хребця Th2. Після операції пацієнтка відзначила зменшення інтенсивності болю. Патогістологічний аналіз у зв'язку з недостатньою кількістю матеріалу, а також через відсутність клінічних даних був здогадним та описовим із зазначенням низки ймовірних нозологій. Пацієнтку виписано без подальших рекомендацій. До 2022 р. контрольні обстеження не проводили.

Неврологічний статус при госпіталізації: з боку черепних нервів патології не виявлено. Сила у верхніх кінцівках – 5 балів, знижена в кистях до 4 балів, у нижніх кінцівках – 4-5 балів, гіпестезія в ділянці дерматом C7–Th2. Сухожилкові та періостальні рефлекси з верхніх кінцівок жваві, симетричні, з нижніх кінцівок – високі з розширеною рефлексогенною зоною. Позитивні патологічні стопні рефлекси. Локальна болючість у ділянці шийно-грудного переходу при перкусії. На спіральних комп'ютерних томограмах визначається деструкція тіл хребців Th1–Th3 з поширенням патологічного новоутворення у хребтовий канал та вентрально у м'які тканини. Утворення має чіткий склерозований контур (**Рис. 2**). При 3D-реконструкції візуалізується дефект дуги хребця Th2 – ділянка проведеного хірургічного втручання (**Рис. 2,В**) а також поширення пухлинної тканини в міжхребцеві отвори, що, ймовірно, спричинило больові відчуття і парез у кистях.

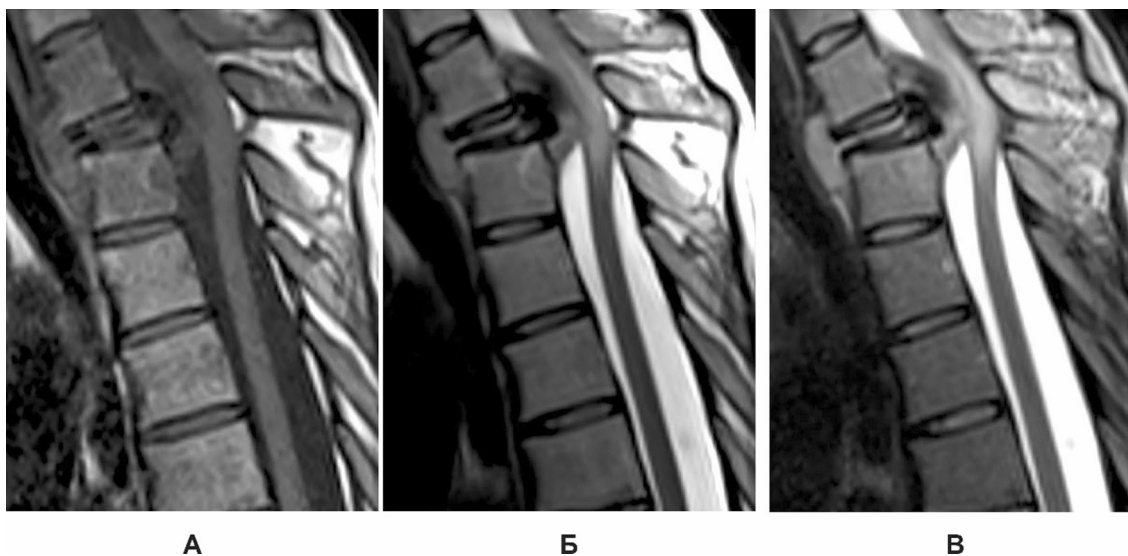


Рис. 1. МРТ ділянки шийно-грудного переходу за 6 років до звернення: А – T1-зважене зображення; Б – T2-зважене зображення; В – T2-зважене зображення Fat Suppression

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній – у кольорі.

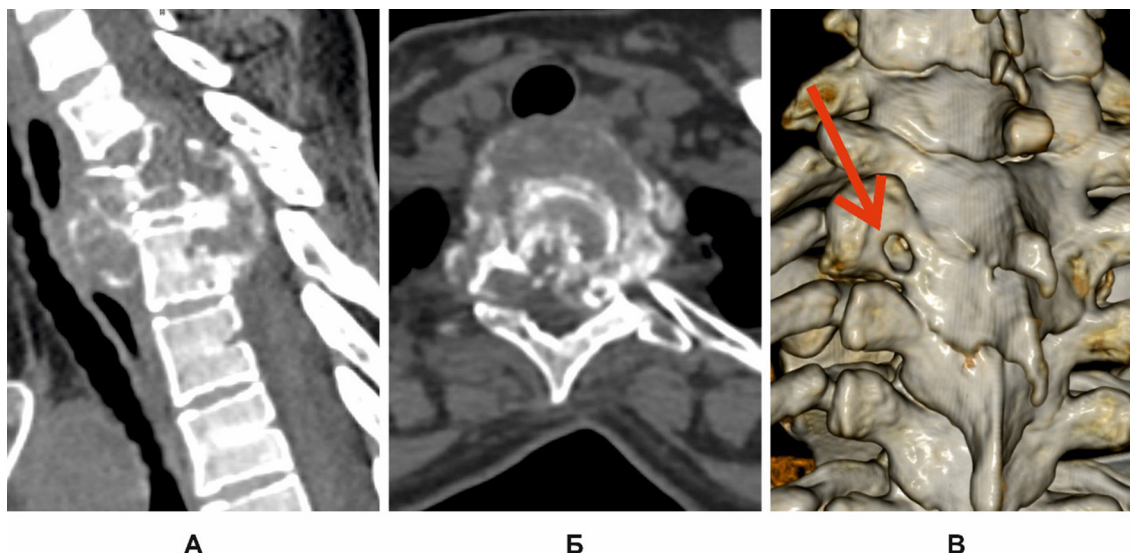


Рис. 2. Спіральна комп'ютерна томографія ділянки шийно-грудного переходу під час госпіталізації: А – сагітальна реконструкція; Б – зріз на рівні хребця Th2; В – 3D-реконструкція. Задньобічна проекція. Стрілка вказує на післяопераційний дефект дуги

Виконана під час госпіталізації МРТ виявила значну негативну динаміку порівняно з 2016 р. (**Рис. 3**). Візуалізується перелом тіла хребця Th1, а також зміна сигналу від тіла хребця Th3, що свідчить про вогнищеве ураження. Солідна частина пухлини, розташована у хребтовому каналі, спричиняє значну компресію спинного мозку. Структура пухлинної тканини має неоднорідну структуру, гіпоінтенсивну в режимі T1-33, слабко гіперінтенсивну у режимі T2-33 та гіперінтенсивну у режимі T2-33 із пригніченням сигналу від жирової тканини. У режимі T2-33 визначаються дрібні (<3 мм) ділянки різко гіперінтенсивного сигналу, які, ймовірно, відповідають кістозним утворенням. Візуалізується зона помірного перитуморального набряку.

З огляду на велике ураження для зменшення об'єму крововтрати і зниження ризику наростання неврологічного дефіциту прийнято рішення про виконання хірургічного втручання у два етапи. Першим етапом проведено вентральну корпектомію хребців Th1-Th3. Через конституційні особливості пацієнтки (низьке розташування груднини) використано класичний доступ за Смітт-Робінсоном. Після тупого відсепарування м'яких тканин виявлено об'ємне новоутворення овоїдної форми з чітким контуром, частково склерозованим, яке не спаяне із сусідніми тканинами та не інфільтрує їх. Новоутворення представлене зернистою тканиною жовто-бурого кольору, в якій визначаються невеликого розміру порожнини (подібні до аневризмальних кіст) і численні крововиливи. Добре видно ділянки брудно-сірого кольору, що відповідають хондріодному матриксу. Точкові крапління – вогнища звапнення (кальцинозу). По периферії ХБ визначається невелика ділянка склерозованої кістки. Після видалення об'ємного утворення візуалізована незмінена на всьому протязі спинномозкова тверда оболонка. Виконано реконструкцію тіл хребців Th1-Th3 із застосуванням

телескопічного тілозамінного імплантату. Корпородез доповнено вентральною ригідною пластиною з фіксацією блокувальними гвинтами до тіл хребців C7 і Th4 (**Рис. 4**). Загальний об'єм крововтрати становив 1200 мл. Показники гемоглобіну у післяопераційний період не знижувалися нижче 96 г/л. Шийний відділ додатково стабілізовано жорстким ортезом.

У післяопераційний період пацієнтка відзначала зменшення інтенсивності больових відчуттів. Негативну неврологічну динаміку не зареєстровано.

Другий етап хірургічного втручання проведено через 3 тиж після першого. При плануванні обсягу задньої декомпресії враховували високий ризик неспроможності стабілізації через перехід високомобільного шийного відділу у досить ригідний грудний, а також дані про поширеність патологічного процесу. У положенні пацієнтки на животі виконано серединний доступ зі скелетизацією остистих відростків і дуг, а також фасеткових суглобів C6-C7 та реброво-поперечних зчленувань Th1-Th6. Проведено лямінектомію хребців Th1-Th3 з повною резекцією реброво-поперечних суглобів Th2 і частково Th1-Th3. Для підтвердження повноти видалення патологічного процесу за контуром резекційного вікна взято матеріал для патогістологічного дослідження. Гвинти системи стабілізації встановлено трансартикулярно у фасеткові суглоби C6 і C7, транспедикулярно – у тіла хребців Th4-Th6. Для підвищення жорсткості конструкції виконано додаткову фіксацію хребця Th1 справа та хребця Th3 зліва крізь реброво-поперечні суглоби, що залишилися. Балки змонтовано із використанням шийно-грудних перехідників. Додатково встановлено 2 поперечні стяжки (**Рис. 5**).

У післяопераційний період шийний відділ зафіксовано комірцем. Основні скарги на помірний біль у зоні післяопераційної рани, який поступово регресував. Зареєстровано зменшення виразності гіпестезії в ділянці дерматом C7-Th2 порівняно із доопераційним періодом.

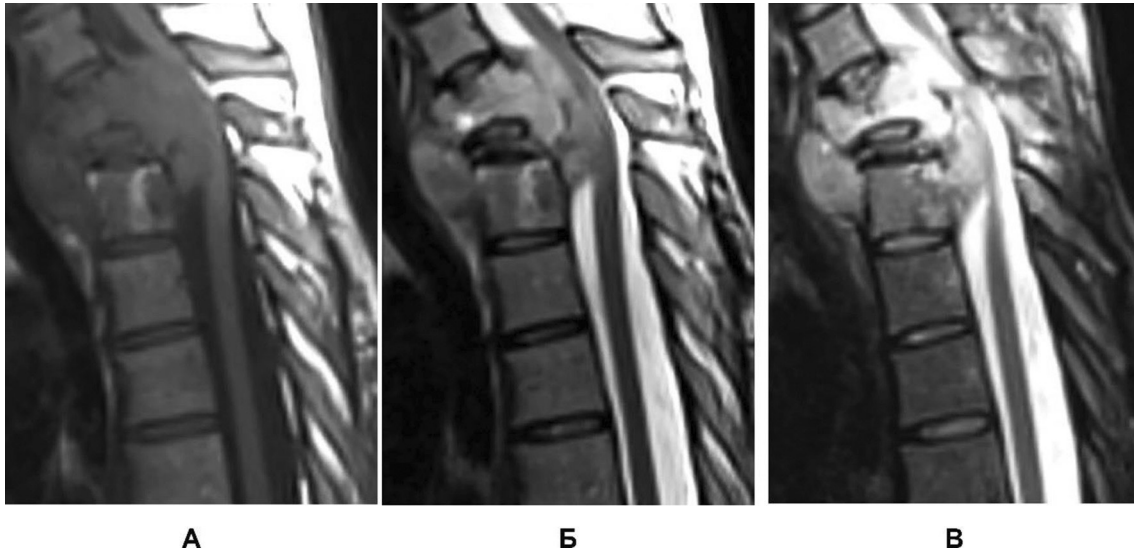


Рис. 3. МРТ ділянки шийно-грудного переходу пацієнтки при госпіталізації: А – Т1-зважене зображення; Б – Т2-зважене зображення; В – Т2-зважене зображення Fat Suppression

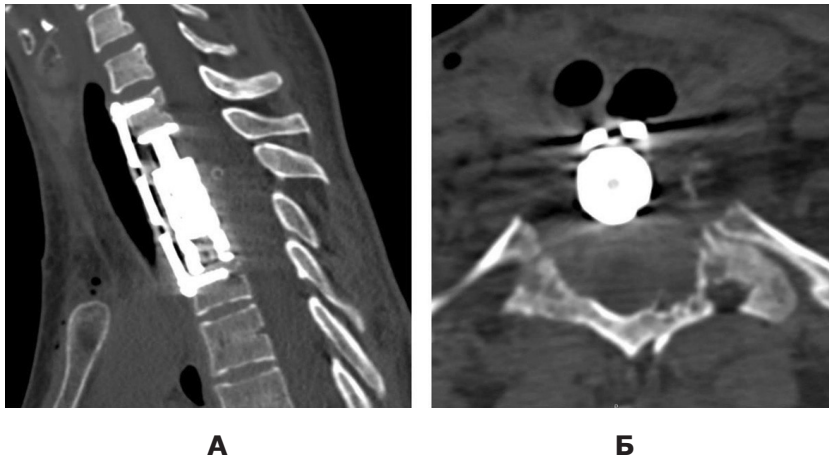


Рис. 4. Спіральна комп'ютерна томографія ділянки шийно-грудного переходу після першого етапу хірургічного втручання: А – сагітальна реконструкція; Б – зріз на рівні хребця Th2

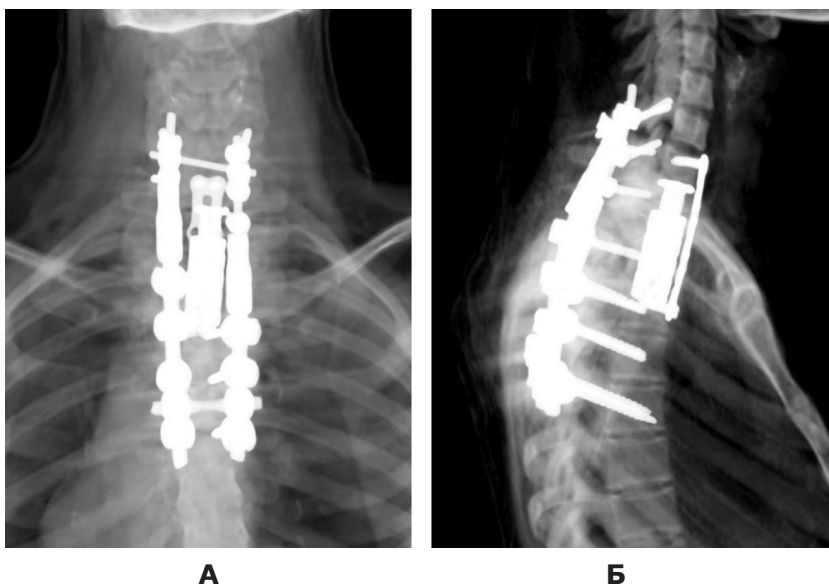


Рис. 5. Рентгенографія ділянки шийно-грудного переходу після другого етапу хірургічного втручання: А – передньо-задня проєкція; Б – бічна проєкція

Діагноз верифіковано за даними морфологічного дослідження з порівняльною ретроспективною оцінкою патогістологічного матеріалу хірургічних втручань 2017 та 2022 рр. У гістологічних препаратах першої операції, забарвлених за оглядовими методиками, в яких об'єм тканини становив $<0,5 \text{ см}^3$, визначалися змінена кісткова тканина (**Рис. 6,А**), поодинокі великі клітини, ядерний поліморфізм, вакуолізована цитоплазма і судини синусоїдного типу (**Рис. 6,Б**).

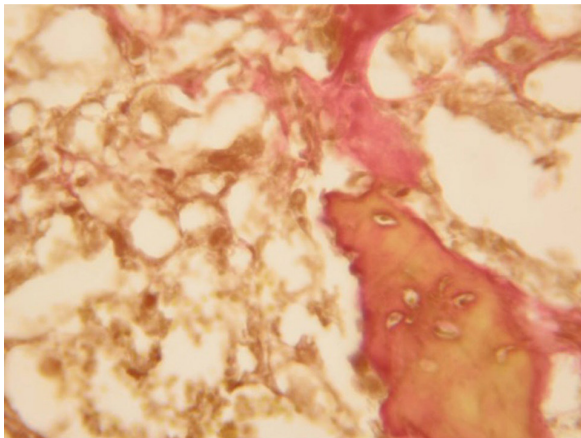
При мікроскопії тканини резекційної операції (перший етап у нашій установі) пухлина представлена проліфератом щільно розташованих поліморфних хондробластів (клітинний поліморфізм) та хрящового матриксу з поодинокими гігантськими багатоядерними клітинами, що локалізуються біля зон резорбції кісткових балок (**Рис. 7**). Хондробласти поліморфні, круглої чи овальної форми, з ядрами різних розмірів (ядерний поліморфізм), в яких ядерця зазвичай не виявляються. У деяких пухлинних клітинах спостерігали декілька ядер,

але мітози нечисленні, атипові мітози не виявлено (**див. Рис. 7**).

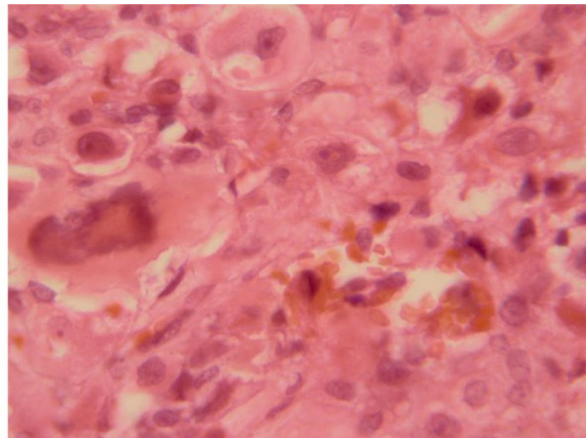
Визначаються сполучнотканинні прошарки, що формують часточки – альвеолярну структуру (**Рис. 8,Б**). Хондробласти оточують депозити кальцію з типовою багатогранною формою, формуючи характерну і патогномонічну картину «дротяної сітки». Характерною та важливою діагностичною ознакою ХБ є локуси звапнення (**Рис. 8,Б**).

Відзначено відкладання солей кальцію (дрібні вогнища звапнення) між пухлинними хондробластами і навколо них (**Рис. 8,А**), масивні зони кальцифікації виявлено в матриксі дистрофічно зміненого гіалінового хряща, який у деяких ділянках зазнає коагуляційних змін (**див. Рис. 7 та 8**).

При проведенні імуногістохімічного дослідження для об'єктивізації проліферативної активності (Ki-67) виявлено, що на частку імунопозитивних ядер у матеріалі обох операцій (2017, 2022) припадало $<3\%$ у найбільш висококлітинних зонах (High power fields) (**Рис. 9,А,Б**).

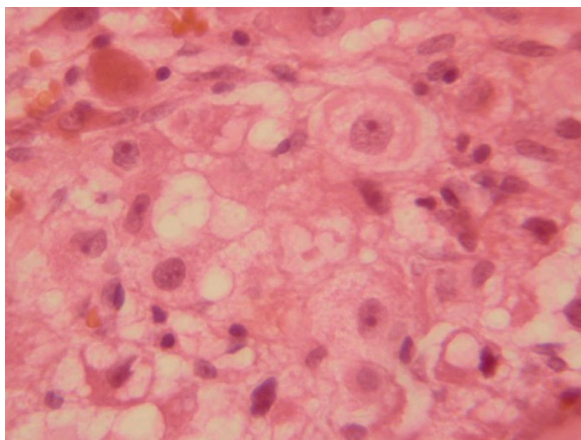


А

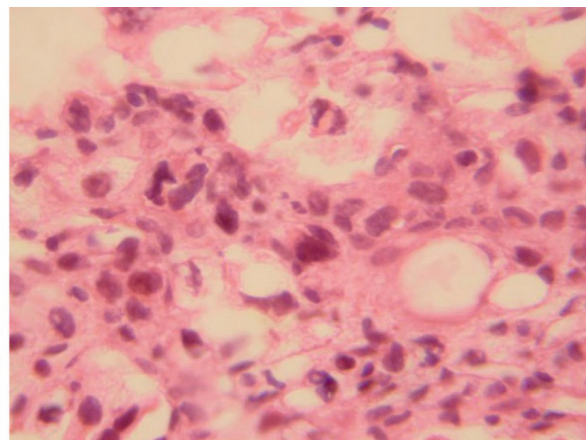


Б

Рис. 6. Хондробластома: А – визначаються дрібні стоншені кісткові балки. Забарвлення гематоксиліном та пікрофуксином. $\times 400$; Б – пухлинний проліферат, гігантська багатоядерна клітина, капілярний тип інтратуморозного кровопостачання. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 800$

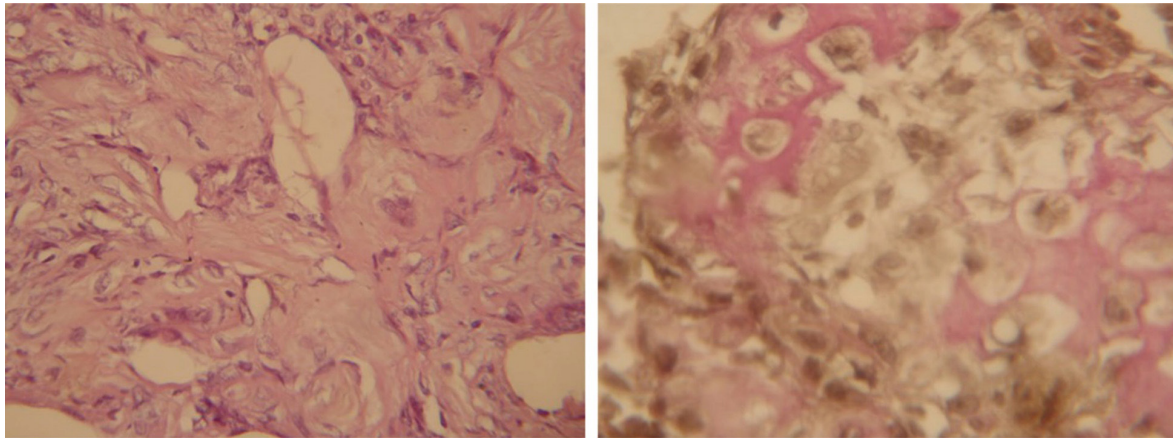


А



Б

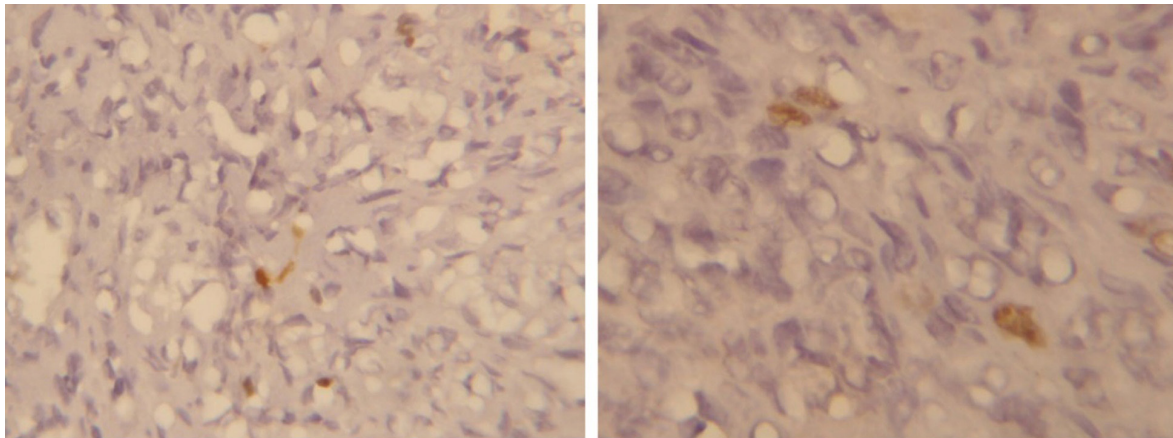
Рис. 7. Будова хондробластоми: А – пухлинний проліферат, клітинний та ядерний поліморфізм, міксоматоз міжклітинного матриксу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 800$; Б – альвеолярність, дрібні кісти, клітинний та ядерний поліморфізм. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$



А

Б

Рис. 8. Хондробластома. Альвеолярність гістоархітекτονіки: А – локальний фіброз волокон стромы, поодинокі гігантські багатоядерні клітини. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 250$;
Б – міксоматоз міжклітинного хрящового матриксу. Забарвлення гематоксилином і пікрофуксином. $\times 800$



А

Б

Рис. 9. Хондробластома (матеріал 2017 р.). Імуногістохімічне дослідження. Оцінка індексу проліферативної активності KI-67. Імунопозитивні ядра, дозabarвлення гематоксилином: А – $\times 450$;
Б – $\times 800$

Таким чином, наростання ступеня атипії не виявлено, прогресивність захворювання зумовлена тим, що перша операція (відкрита біопсія) була спрямована на гістологічну верифікацію характеру процесу без видалення власне об'єму новоутворення. Патогістологічний матеріал, взятий під час другого етапу хірургічного втручання (контроль радикальності видалення), не містив ознак пухлинної тканини.

Наші дані узгоджуються з даними інших дослідників, які описують ХБ як поля незрілих хондробластів, що чергуються з ділянками зрілих клітин, які своєрідно розташовані у хондроїдному матриксі. Окрім хондробластів, виявляються невеликого розміру багатоядерні остеокластоподібні клітини (поодинокі або групами), іноді вони розташовуються навколо ділянок мікрокрововиливів, звапнення та зон коагуляції. Менш зрілі хондробласти за структурою мають значну подібність до стромальних клітин гігантоклітинної пухлини, з наявністю у таких ділянках ХБ багатоядерних гігантських клітин, що нагадують

остеокласти. Це потребує проведення диференційної діагностики з гігантоклітинною пухлиною кістки (остеобластокластою) [1]. Часто трапляються аневризматичні кісткові кістоподібні зміни (82,8%), які іноді бувають настільки виразними, що ускладнюють проведення диференційної діагностики [19].

У наведеному випадку міксодні зміни міжклітинного матриксу виражені помірно, тоді як поля фібробластоподібних клітин значні за площею (займають більше 5 полів зору ($\times 200$)). У разі виявлення під час патогістологічного дослідження порожнин, вивонених елементами крові, слід провести диференційну діагностику із кістозною формою ХБ (зіставлення з клінічними і рентгенологічними даними).

Обговорення

Хондробластома діагностують переважно в осіб молодого віку. Найхарактерніший вік виникнення – друге десятиліття життя. Співвідношення жінок і

чоловіків становить 1,0:2,0–1,0:3,5 [19]. Відзначено, що у випадках, коли ХБ розвивається у пацієнтів поза звичайним віковим діапазоном, вона має тенденцію до атипової локалізації [10, 20]. Частота виникнення ХБ у пацієнтів віком понад 40 років становить 0–13% [19]. Найчастіше ХБ реєструють у шийному відділі хребта, найрідше – у поперековому відділі та крижах [21–23]. За даними R. Vialle і співавт., у межах хребця пухлина майже завжди (у 95% випадків) одночасно вражає передній та задній опорні комплекси [20]. Украй рідко спостерігають ізольоване ураження тіла хребця [21]. Незважаючи на те, що задній опорний комплекс хребців під час онтогенезу має в грудному відділі три центри осифікації, випадків ізольованого ураження ХБ елементів заднього опорного комплексу не зареєстровано. Описано випадки одночасного ураження двох суміжних хребців [24]. Діагноз ХБ у більшості випадків асоціюється зі сприятливим прогнозом. Випадки метастазування пухлини у легені із формуванням «доброякісних» метастазів досить рідкісні (2,0–2,9%) [1, 25–28]. Дані про множинне поширення пухлини сумнівні [29, 30].

Близько 90% хворих з екстравертебральними ХБ одужують, якщо виконано ретельне тотальне висічення пухлини з наступною кістковою пластикою [11]. Після адекватного хірургічного лікування частота місцевих рецидивів становить у середньому від 5 до 10% [10, 11, 31]. Вважається, що досі не визначено надійних гістологічних параметрів, (прогностичних критеріїв), які дають змогу прогнозувати локальний рецидив пухлини [19, 28, 32], але за характером поширення і ознаками місцево деструктивного росту виділяють три клінічні варіанти ХБ [33]. Перший варіант рідко рецидивує після кюретажу та кісткової пластики. Другий варіант (трапляється рідше) має ідентичні гістологічні ознаки, але нагадує злоякісну пухлину зі швидким деструктивним ростом і тенденцією до множинних рецидивів [27, 30]. Третій (найменш поширений) варіант характеризується швидким агресивно-деструктивним поширенням та злоякісною трансформацією [34–36]. Опубліковані поодинокі дані свідчать про те, що ХБ хребта зазвичай має агресивніший перебіг і з більшою ймовірністю рецидивує порівняно з пухлиною, яка локалізується у довгих кістках скелета [37–40].

За даними спіральної комп'ютерної томографії і МРТ, ХБ хребта зазвичай виявляється як агресивне остеолітичне утворення, що часто характеризується інвазією у хребтовий канал та поширенням на м'які тканини паравертебрально [33, 39]. Запідозрити хрящовий характер новоутворення дають змогу кальцинати, які іноді виявляють на спіральних комп'ютерних томограмах. У деяких випадках пухлина характеризується повністю чи частково склерозованим контуром [21, 41]. Більшість особливостей візуалізації цього новоутворення неспецифічні та діагностично неінформативні. Наприклад, асоціація між кальцифікацією і агресивним ураженням хребта не дає змоги чітко відрізнити ХБ від хондросаркоми хребта [42, 43]. Часто МРТ-картина характеризується слабким сигналом на T1-33, помірним – у режимі STIR з явищами перитуморального набряку, ізointенсивним і гіперінтенсивним – на T2-33 з ознаками гетерогенності структури [41]. Наявність набряку кісткового мозку, що часто оточує ХБ екстравертебральної локалізації, допомагає заперечити патології, для яких набряк не характерний

(хондроміксодна фіброма, остеобластокластома, енхондрома) [14]. Набряк кісткового мозку в структурі незміненого фрагмента тіла хребця трапляється не в усіх випадках [39, 44].

Макроскопічно ХБ зазвичай є чітко окресленими ексцентричними утвореннями сіро-жовтого кольору з тонким склеротичним обідком. Щільність варіює від м'якої до еластичної з геморагічними ділянками і дрібними кальцифікаціями, що зумовлюють піскувату поверхню зрізу [45]. Іноді візуально визначається синьо-сірий хондродний матрикс. Аневризматичні кісткові кісти візуалізуються як виповнені кров'ю ділянки [11, 46].

При тонкогочастій аспіраційній біопсії цитоморфологічними ознаками ХБ є наявність мононуклеарних хондробластів, багатоядерних гігантських остеокластоподібних клітин і хондродного матриксу [47]. При застосуванні спеціальних методик забарвлення цитоплазма хондробластів базофільна бліда, спостерігаються округлі або овальні ядра з тонким рівномірно розподіленим хроматином та поздовжніми ядерними борозенками. Хондродний матрикс має зелено-фіолетовий колір при тестовому PAP забарвленні (Papanicolaou test) та пурпуровий – при забарвленні за Романовським-Гімзою [45]. Відзначено, що за атипової локалізації ХБ для встановлення діагнозу достатньо відсутності запальних клітин і наявності типових хондробластів навіть без хондродної трансформації міжклітинного матриксу [48].

Найчастіше ХБ мають складну клітинну будову, що зумовлено розвитком у зоні росту кістки з поширенням на епіфізарну частину. Це ускладнює патогістологічну верифікацію. M.G. Kunkel та співавт. описали варіант пухлини, яка мала ознаки як ХБ, так і хондроміксодної фіброми [49]. Нині описано багато змішаних форм ХБ. У вітчизняній клінічній практиці відома класифікація С.І. Ліпкіна та А.К. Морозова, в якій виділено такі форми ХБ [50]:

I. Типова форма ХБ.

II. Змішані форми ХБ:

- а) ХБ із хондроміксодною фібромою;
- б) ХБ та остеобластокластома;
- в) кістозна форма ХБ кістки;
- г) хондромна форма ХБ кістки.

III. Злоякісні форми ХБ кістки:

а) первинно-злоякісна ХБ;

б) малігнізована ХБ (прогресування до хондросаркоми, хондробластичної остеогенної саркоми).

Оскільки понад 95% ХБ містять мутацію Р.К36М у гені *H3F3A* (хромосома 1) або *H3F3B* (хромосома 17) молекулярний аналіз з використанням антитіл *H3F3* К36М є чутливим та специфічним методом встановлення діагнозу [51–53]. Як зазначено в патогістологічних посібниках, молекулярна методика особливо доцільна у разі малої кількості біопсійного матеріалу або для верифікації характеру новоутворень з великими аневризматичними кістами, коли мікроскопічне вивчення незручне [54]. Для імуногістохімічного аналізу можна використовувати антитіла до SOX9 (одного з основних для хондрогенезу факторів транскрипції), S100-протеїну (характерного для хрящотвірних пухлин), цитокератинів 7, 8, 18 і 19, а також DOG1 (Discovered on gastrointestinal stromal tumour 1), але вони не є специфічними для ХБ. Зазначені маркери можуть бути наявні лише в окремих

ділянках новоутворення [55–58]. P63, член сімейства генів-супресорів пухлин p53, який розглядають як перспективний біомаркер гігантоклітинних пухлин, за даними Qi Jia і співавт., у разі ХБ демонструє позитивний результат у майже половині випадків, що ускладнює диференційний діагноз [59, 60]. Показники проліферативної активності (за Ki-67) для ХБ хребта виявляють із частотою 2–15% [61, 62], що підтверджується нашим спостереженням.

Диференційний ряд гістологічних діагнозів при ХБ хребта містить великий перелік остеолітичних процесів: 1) остеобластома, 2) хордома, 3) гістіоцитоз Х (еозинофільна гранульома), 4) аневризматична кісткова кіста, 5) остеобластокластома (гігантоклітинна пухлина), 6) світлоклітинна хондросаркома, 7) хондроміксодна фіброма, 8) метастази позакісткової первинної пухлини, 9) спондиліт [33].

Остеобластома, яка може мати ознаки аневризмальної кісткової кісти, як і справжня аневризмальна кісткова кіста, найчастіше виникає у дузі хребця та вражає тіло хребця вторинно [2, 63, 64]. Хордома вражає як тіло хребця, так і дугу. Ранньою характерною рентгенологічною ознакою хордоми є руйнування диска та пов'язане із цим звуження міжхребцевого простору [64, 65]. Еозинофільна гранульома розвивається переважно у тілах хребців, виявляючись рентгенологічно рівномірним їхнім ущільненням [2, 63]. Гігантоклітинна пухлина хребта має остеолітичний характер і зазвичай характеризується напрямком росту від тіла до дуги хребця [11, 66, 67]. Хребет украй рідко вражується остеосаркомою, при цьому процес локалізується переважно у тілі хребця і рідко поширюється на дугу [68–72]. Спондиліт та інші інфекційні захворювання хребта можуть мати комп'ютерно-томографічні чи МР-ознаки, подібні до таких при ХБ хребта [73–75].

Питання щодо значущості клініко-патоморфологічних чинників при прогнозуванні перебігу мало вивчене. Проте аналіз літератури дає змогу виявити низку закономірностей [17]. Відзначено, що поява неврологічного дефіциту до хірургічного видалення пухлини є несприятливим чинником при прогнозуванні безрецидивного періоду. На думку дослідників, це можна пояснити тим, що наявність неврологічних дефектів свідчить про вищий ступінь пухлинної інфільтрації. Значна компресія нервових структур, що визначає неврологічну симптоматику, ускладнює повну резекцію та, відповідно, підвищує ризик рецидивування [60]. Припускають, що неврологічні порушення, як і інші супутні їм ускладнення, негативно впливаючи на імунітет, пригнічують протипухлинну імунну відповідь і певною мірою зумовлюють рецидиви [76, 77].

Незважаючи на те, що згідно з офіційною думкою ВООЗ, патогістологічні особливості ХБ не мають прогностичної цінності, деякі автори зазначають, що наявність сітчастої кальцифікації еозинофільного матриксу може мати певне діагностичне значення [19, 45]. Відомо, що як один з молекулярних детермінант ектопічної кальцифікації розглядають остеопонтин – секретований фосфопротеїн, що визначає як нормальне, так і патологічне відкладення мінералів [78]. Зазначено, що остеопонтин є природним інгібітором ектопічної кальцифікації *in vivo*. Доведено, що остеопонтин може спричинити ріст, інвазію та метастазування різних злоякісних

пухлин [79]. На підставі цих даних припускають, що наявність своєрідної просторової кальцифікації може бути зумовлена зниженням експресії остеопонтину в пухлинній тканині та, як наслідок, пов'язана з менш агресивним фенотипом і сприятливішим прогнозом для пацієнтів [17]. Згідно з даними низки дослідників, кальцифікацію матриксу при ХБ хребта виявляють/діагностують з частотою близько 50%, що не узгоджується з агресивнішим ростом пухлин цієї локалізації [39, 42].

Повідомляється про вищу частоту рецидивів у випадках, коли пухлина містить компонент аневризмальної кісткової кісти [15, 80]. Крім того, наявність кісти при ХБ хребта супроводжується достовірно нижчими показниками виживання пацієнтів [17]. Одне з можливих пояснень цього феномену полягає в тому, що ХБ у поєднанні з аневризматичною кістковою кістою може характеризуватися агресивнішим перебігом захворювання, що супроводжується прискореною інвазією пухлини в навколишні тканини та деструкцією кістки і призводить до несприятливих наслідків [81].

Оскільки ХБ хребта на відміну від ХБ у довгих кістках перебігає агресивніше, єдиним ефективним методом лікування визнано її хірургічне видалення [20, 39, 41]. У низці досліджень продемонстровано, що ймовірність рецидиву пухлини тим менша, а тривалість безрецидивного періоду тим більша, що більш радикально виконано хірургічне втручання [60]. На відміну від ХБ інших локалізацій, при яких зазвичай достатньо видалити пухлину та провести кюретаж її кісткового ложа, при ураженні хребта краще віддати перевагу корпектомії з резекцією уражених структур заднього опорного комплексу аж до тотальної en-block вертебректомії [82].

Питання щодо доцільності ад'ювантної променевої терапії ХБ є дискусійним. Так, у низці спостережень зазначено, що використання цього методу, ймовірно, спричинило прогресування росту пухлини, що зменшило виживання пацієнтів. Установлено, що променева терапія може індукувати злоякісну трансформацію пухлини в саркому, що погіршує загальний прогноз [23, 83]. З іншого боку, є думка, що променева терапія не пришвидшує прогресування ХБ хребта і, відповідно, може бути використана як варіант терапії у пацієнтів із післяопераційним рецидивом захворювання або в тих випадках, коли хірургічний метод з певних причин не можна застосувати [22, 38].

Суперечливість у тактичних підходах до терапії ХБ хребта може бути зумовлена малою кількістю спостережень і тим фактом, що в більшості випадків променеву терапію застосовували у пацієнтів з неповною резекцією пухлини, що, як зазначено вище, саме по собі асоціюється з високою ймовірністю рецидивування [17]. Опубліковані дані свідчать, що променева терапія може індукувати специфічні зміни в асоційованих із пухлиною фіброблестах, які здатні підтримувати активне мікрооточення та спричинити прогресування росту [84]. Крім того, припускають, що променева терапія може призвести до утворення нових стовбурових клітин у структурі злоякісних тканин [85]. Однозначною є думка про те, що доопераційне лікування може значною мірою вплинути на клінічний результат, оскільки попередня променева терапія може спричинити біологічну трансформацію пухлини та ускладнити верифікацію меж росту пухлинної тканини, що зменшить виживання пацієнтів [23].

З огляду на поодинокі випадки застосування цієї тактики терапії ХБ хребта, зазначене твердження потребує вивчення. Нині ефективної фармакотерапії ХБ не існує [23]. Поодинокі публікації свідчать про можливість використання препаратів на основі моноклональних антитіл, але їхня ефективність потребує підтвердження [86].

Висновки

Хондробластома хребта є рідкісною патологією, яку складно диференціювати за допомогою лише даних спіральної комп'ютерної томографії і МРТ від інших остеолітичних процесів.

На нашу думку, коректна диференційна діагностика можлива лише за умови мультидисциплінарного зіставлення гістологічної картини з даними клініки та інструментального динамічного обстеження для заперечення туберкульозного ураження, неспецифічних запальних захворювань, первинних доброякісних і злаякісних пухлин, дистрофічних кіст епіфізів, спричинених спонтанним асептичним некрозом.

Поінформованість про таке рідкісне для хребтового стовпа новоутворення має важливе значення для фахівців, оскільки вчасний вибір адекватного хірургічного способу лікування визначає як імовірність рецидивування, так і прогноз щодо тривалості та якості життя пацієнта.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформована згода

Від пацієнта отримано інформовану згоду на публікацію даних за умови дотримання анонімності.

Список літератури

- Amary F, Bloem J, Clevon A, Konishi E. Chondroblastoma. In: Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 359-361.
- Soft Tissue and Bone Tumours. 5 ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
- WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4 ed. Geneva: IARC Press; 2013.
- Kolodny A. Bone Sarcoma: The Primary Malignant Tumors of Bone and the Giant Cell Tumor: Surgical Publishing Company; 1927. 214 p.
- Abel T, Zanaty M, Walch T, Howard MA, 3rd. From Russian Refugee to Iowa's First Neurosurgeon and Pioneer of Cranial Hemostasis: The Legacy of Anatole Kolodny (1892-1948). Neurosurgery. 2017;80(1):159-164. doi: 10.1093/neuros/nyw007
- Ewing JS. The classification and treatment of bone sarcoma. In: Report of the International Conference on Cancer, London, 1928. Bristol: John Wright & Sons; 1928. p. 365-376.
- Codman EA. Epiphyseal chondromatous giant cell tumors of the upper end of the humerus. Surg Gynee Obstet. 1931;52:543-548.
- Codman EA. The Classic: Epiphyseal chondromatous giant cell tumors of the upper end of the humerus. Surg Gynecol Obstet. 1931;52:543. Clin Orthop Relat Res. 2006;450:12-16. doi: 10.1097/01.blo.0000229309.90265.df
- Jaffe HL, Lichtenstein L. Benign Chondroblastoma of Bone: A Reinterpretation of the So-Called Calcifying or Chondromatous Giant Cell Tumor. The American journal of pathology. 1942;18(6):969-991
- Bloem JL, Mulder JD. Chondroblastoma: a clinical and radiological study of 104 cases. Skeletal Radiol. 1985;14(1):1-9. doi: 10.1007/BF00361187
- Dahlin DC, Ivins JC. Benign chondroblastoma. A study of 125 cases. Cancer. 1972;30(2):401-413. doi: 10.1002/1097-0142(197208)30:2<401::aid-cnrcr2820300216>3.0.co;2-b
- Brien EW, Mirra JM, Kerr R. Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. I. The intramedullary cartilage tumors. Skeletal Radiol. 1997;26(6):325-353. doi: 10.1007/s002560050246
- Wilson AJ, Kyriakos M, Ackerman LV. Chondromyxoid fibroma: radiographic appearance in 38 cases and in a review of the literature. Radiology. 1991;179(2):513-518. doi: 10.1148/radiology.179.2.2014302
- Unni KK, Inwards CY, Research MFME. Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 10,165 Cases: Wollters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Huvos AG, Marcove RC. Chondroblastoma of bone. A critical review. Clin Orthop Relat Res. 1973(95):300-312. doi: 10.1097/00003086-197309000-00039
- Kozłowski K, Beluffi G, Masel J, Diard F, Ferrari-Ciboldi F, Le Dousseur P, Labatut J. Primary vertebral tumours in children. Report of 20 cases with brief literature review. Pediatr Radiol. 1984;14(3):129-39. doi: 10.1007/BF01002295
- Zheng BW, Huang W, Liu FS, Zhang TL, Wang XB, Li J, Lv GH, Yan YG, Zou MX. Clinicopathological and Prognostic Characteristics in Spinal Chondroblastomas: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From a Single Institute and 27 Studies. Global Spine J. 2023 Apr;13(3):713-723. doi: 10.1177/21925682211005732
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1993;8(9):1137-1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915
- Konishi E, Nakashima Y, Mano M, Tomita Y, Kubo T, Araki N, Morii E, Yoshikawa H, Haga H, Toguchida J, Ueda T, Osawa M, Hoshi M, Inoue T, Aono M, Yanagisawa A. Chondroblastoma of extra-craniofacial bones: Clinicopathological analyses of 103 cases. Pathol Int. 2017 Oct;67(10):495-502. doi: 10.1111/pin.12586
- Vialle R, Feydy A, Rillardon L, Tohme-Noun C, Anract P, Colombat M, De Pinieux G, Drapé JL, Guigui P. Chondroblastoma of the lumbar spine. Report of two cases and review of the literature. J Neurosurg Spine. 2005 May;2(5):596-600. doi: 10.3171/spi.2005.2.5.0596
- Wisniewski M, Toker C, Anderson PJ, Huang YP, Malis LI. Chondroblastoma of the cervical spine. Case report. J Neurosurg. 1973;38(6):763-766. doi: 10.3171/jns.1973.38.6.0763
- Akai M, Tateishi A, Machinami R, Iwano K, Asao T. Chondroblastoma of the sacrum. A case report. Acta Orthop Scand. 1986;57(4):378-381. doi: 10.3109/17453678608994417
- Angelini A, Hassani M, Mavrogenis AF, Trovarelli G, Romagnoli C, Berizzi A, Ruggieri P. Chondroblastoma in adult age. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017 Aug;27(6):843-849. doi: 10.1007/s00590-017-1996-7. Epub 2017 Jun 20
- Buraczewski J, Lysakowska J, Rudowski W. Chondroblastoma (Codman's tumour) of the thoracic spine. J Bone Joint Surg Br. 1957;39-B(4):705-710. doi: 10.1302/0301-620X.39B4.705
- Ozkoc G, Gonlusen G, Ozalay M, Kayaselcuk F, Pourbagher A, Tandogan RN. Giant chondroblastoma of the scapula with pulmonary metastases. Skeletal Radiol. 2006;35(1):42-48. doi: 10.1007/s00256-005-0917-8
- Green P, Whittaker RP. Benign chondroblastoma. Case report with pulmonary metastasis. J Bone Joint Surg Am. 1975;57(3):418-420
- van Horn JR, Vincent JG, Wiersma-van Tilburg AM, Pruszczynski M, Slooff TJ, Molkenboer JF. Late pulmonary metastases from chondroblastoma of the distal femur. A case report. Acta Orthop Scand. 1990;61(5):466-468. doi: 10.3109/17453679008993565
- Turcotte RE, Kurt AM, Sim FH, Unni KK, McLeod RA.

- Chondroblastoma. Human pathology. 1993;24(9):944-949. doi: 10.1016/0046-8177(93)90107-r
29. Khalili K, White LM, Kandel RA, Wunder JS. Chondroblastoma with multiple distant soft tissue metastases. *Skeletal Radiol.* 1997;26(8):493-496. doi: 10.1007/s002560050272
 30. Kyriakos M, Land VJ, Penning HL, Parker SG. Metastatic chondroblastoma. Report of a fatal case with a review of the literature on atypical, aggressive, and malignant chondroblastoma. *Cancer.* 1985;55(8):1770-1789. doi: 10.1002/1097-0142(19850415)55:8<1770::aid-cncr2820550825>3.0.co;2-q
 31. Springfield DS, Capanna R, Gherlinzoni F, Picci P, Campanacci M. Chondroblastoma. A review of seventy cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1985;67(5):748-755
 32. de Silva MV, Reid R. Chondroblastoma: varied histologic appearance, potential diagnostic pitfalls, and clinicopathologic features associated with local recurrence. *Annals of diagnostic pathology.* 2003;7(4):205-213. doi: 10.1016/s1092-9134(03)00048-0
 33. Kurth AA, Warzecha J, Rittmeister M, Schmitt E, Hovy L. Recurrent chondroblastoma of the upper thoracic spine. A case report and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(9):544-547. doi: 10.1007/s004029900125
 34. Hatcher CH, Campbell JC. Benign chondroblastoma of bone; its histologic variations and a report of late sarcoma in the site of one. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases.* 1951;12(2):411-430
 35. Reyes CV, Kathuria S. Recurrent and aggressive chondroblastoma of the pelvis with late malignant neoplastic changes. *The American journal of surgical pathology.* 1979;3(5):449-455. doi: 10.1097/00000478-197910000-00007
 36. Sirsat MV, Doctor VM. Benign chondroblastoma of bone. Report of a case of malignant transformation. *J Bone Joint Surg Br.* 1970;52(4):741-745
 37. Tathe SP, Parate SN, Jaiswal KN, Randale AA. Intraoperative crush smear cytology of vertebral chondroblastoma: A diagnostic challenge. *Diagnostic cytopathology.* 2018;46(1):79-82. doi: 10.1002/dc.23799
 38. Chung OM, Yip SF, Ngan KC, Ng WF. Chondroblastoma of the lumbar spine with cauda equina syndrome. *Spinal Cord.* 2003;41(6):359-364. doi: 10.1038/sj.sc.3101458
 39. Ilaşlan H, Sundaram M, Unni KK. Vertebral chondroblastoma. *Skeletal Radiol.* 2003;32(2):66-71. doi: 10.1007/s00256-002-0599-4
 40. Venkatasamy A, Chenard MP, Massard G, Steib JP, Bierry G. Chondroblastoma of the thoracic spine: a rare location. Case report with radiologic-pathologic correlation. *Skeletal Radiol.* 2017;46(3):367-372. doi: 10.1007/s00256-016-2550-0
 41. Leung LY, Shu SJ, Chan MK, Chan CH. Chondroblastoma of the lumbar vertebra. *Skeletal Radiol.* 2001;30(12):710-713. doi: 10.1007/s002560100432
 42. Howe JW, Baumgard S, Yochum TR, Sladich MA. Case report 449: Chondroblastoma involving C5 and C6. *Skeletal Radiol.* 1988;17(1):52-55. doi: 10.1007/BF00361456
 43. Shives TC, McLeod RA, Unni KK, Schray MF. Chondrosarcoma of the spine. *J Bone Joint Surg Am.* 1989;71(8):1158-1165
 44. Oxtoby JW, Davies AM. MRI characteristics of chondroblastoma. *Clin Radiol.* 1996;51(1):22-26. doi: 10.1016/s0009-9260(96)80213-3
 45. Chen W, DiFrancesco LM. Chondroblastoma: An Update. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2017;141(6):867-871. doi: 10.5858/arpa.2016-0281-RS
 46. Valls J, Ottolenghi CE, Schajowicz F. Epiphyseal chondroblastoma of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1951;33-A(4):997-1009
 47. Jain M, Kaur M, Kapoor S, Arora DS. Cytological features of chondroblastoma: a case report with review of the literature. *Diagnostic cytopathology.* 2000;23(5):348-350. doi: 10.1002/1097-0339(200011)23:5<348::aid-dc13>3.0.co;2-2
 48. Kilpatrick SE, Pike EJ, Geisinger KR, Ward WG. Chondroblastoma of bone: use of fine-needle aspiration biopsy and potential diagnostic pitfalls. *Diagnostic cytopathology.* 1997;16(1):65-71. doi: 10.1002/(sici)1097-0339(199701)16:1<65::aid-dc15>3.0.co;2-9
 49. Kunkel MG, Dahlin DC, Young HH. Benign Chondroblastoma. *JBJS.* 1956;38(4):817-826. PMID: 00004623-195638040-00010.
 50. Zateşepin ST. *Bone Pathology in Adults. Guide for Physicians.* M.: Meditsina; 2001.
 51. Amary MF, Berisha F, Mozela R, Gibbons R, Guttridge A, O'Donnell P, Baumhoer D, Tirabosco R, Flanagan AM. The H3F3 K36M mutant antibody is a sensitive and specific marker for the diagnosis of chondroblastoma. *Histopathology.* 2016 Jul;69(1):121-7. doi: 10.1111/his.12945. Epub 2016 Mar 21
 52. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, Scheipl S, Pillay N, Van Loo P, Wedge DC, Cooke SL, Gundem G, Davies H, Nik-Zainal S, Martin S, McLaren S, Goodie V, Robinson B, Butler A, Teague JW, Halai D, Khatri B, Myklebost O, Baumhoer D, Jundt G, Hamoudi R, Tirabosco R, Amary MF, Futreal PA, Stratton MR, Campbell PJ, Flanagan AM. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1479-82. doi: 10.1038/ng.2814
 53. Presneau N, Baumhoer D, Behjati S, Pillay N, Tarpey P, Campbell PJ, Jundt G, Hamoudi R, Wedge DC, Loo PV, Hassan AB, Khatri B, Ye H, Tirabosco R, Amary MF, Flanagan AM. Diagnostic value of H3F3A mutations in giant cell tumour of bone compared to osteoclast-rich mimics. *J Pathol Clin Res.* 2015 Mar 16;1(2):113-23. doi: 10.1002/cjp2.13
 54. Cleven AH, Hocker S, Briaire-de Bruijn I, Szuhai K, Cleton-Jansen AM, Bovee JV. Mutation Analysis of H3F3A and H3F3B as a Diagnostic Tool for Giant Cell Tumor of Bone and Chondroblastoma. *The American journal of surgical pathology.* 2015;39(11):1576-1583. doi: 10.1097/PAS.0000000000000512
 55. Konishi E, Nakashima Y, Iwasa Y, Nakao R, Yanagisawa A. Immunohistochemical analysis for Sox9 reveals the cartilaginous character of chondroblastoma and chondromyxoid fibroma of the bone. *Human pathology.* 2010;41(2):208-213. doi: 10.1016/j.humpath.2009.07.014
 56. Monda L, Wick MR. S-100 protein immunostaining in the differential diagnosis of chondroblastoma. *Human pathology.* 1985;16(3):287-293. doi: 10.1016/s0046-8177(85)80016-2
 57. Semmelink HJ, Pruszczynski M, Wiersma-van Tilburg A, Smedts F, Ramaekers FC. Cytokeratin expression in chondroblastomas. *Histopathology.* 1990;16(3):257-263. doi: 10.1111/j.1365-2559.1990.tb01112.x
 58. Akpalo H, Lange C, Zustin J. Discovered on gastrointestinal stromal tumour 1 (DOG1): a useful immunohistochemical marker for diagnosing chondroblastoma. *Histopathology.* 2012;60(7):1099-1106. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04152.x
 59. Shooshtarizadeh T, Rahimi M, Movahedinia S. P63 expression as a biomarker discriminating giant cell tumor of bone from other giant cell-rich bone lesions. *Pathol Res Pract.* 2016;212(10):876-879. doi: 10.1016/j.prp.2016.07.007
 60. Jia Q, Liu C, Yang J, Ji Y, Wei H, Liu T, Yang X, Yang C, Xiao J. Clinical features, treatments and long-term follow-up outcomes of spinal chondroblastoma: report of 13 clinical cases in a single center. *J Neurooncol.* 2018 Oct;140(1):99-106. doi: 10.1007/s11060-018-2935-0
 61. Sales Gil R, Vagnarelli P. Ki-67: More Hidden behind a 'Classic Proliferation Marker'. *Trends in biochemical sciences.* 2018;43(10):747-748. doi: 10.1016/j.tibs.2018.08.004
 62. Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, Rasmi RR. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2019;491:39-45. doi: 10.1016/j.cca.2019.01.011
 63. Campanacci M, Bertoni F. *Bone and Soft Tissue Tumors: Springer Berlin Heidelberg;* 2013.
 64. Sundaram M, Schajowicz F, Gitelis S, McDonald DJ. *Tumors and Tumorlike Lesions of Bone: Pathology, Radiology, and Treatment: Springer Berlin Heidelberg;* 2012.
 65. Meyer JE, Lepke RA, Lindfors KK, Pagani JJ, Hirschy JC, Hayman LA, Momose KJ, McGinnis B. Chordomas: their CT appearance in the cervical, thoracic and lumbar spine. *Radiology.* 1984 Dec;153(3):693-6. doi: 10.1148/radiology.153.3.6494465

66. Schwimer SR, Bassett LW, Mancuso AA, Mirra JM, Dawson EG. Giant cell tumor of the cervicothoracic spine. *AJR American journal of roentgenology*. 1981;136(1):63-67. doi: 10.2214/ajr.136.1.63
67. Lee CG, Kim SH, Kim DM, Kim SW. Giant cell tumor of upper thoracic spine. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;55(3):167-169. doi: 10.3340/jkns.2014.55.3.167
68. Dekutoski MB, Clarke MJ, Rose P, Luzzati A, Rhines LD, Varga PP, Fisher CG, Chou D, Fehlings MG, Reynolds JJ, Williams R, Quraishi NA, Germscheid NM, Sciubba DM, Gokaslan ZL, Boriani S; AOSpine Knowledge Forum Tumor. Osteosarcoma of the spine: prognostic variables for local recurrence and overall survival, a multicenter ambispective study. *J Neurosurg Spine*. 2016 Jul;25(1):59-68. doi: 10.3171/2015.11.SPINE15870
69. Feng D, Yang X, Liu T, Xiao J, Wu Z, Huang Q, Ma J, Huang W, Zheng W, Cui Z, Xu H, Teng Y. Osteosarcoma of the spine: surgical treatment and outcomes. *World J Surg Oncol*. 2013 Apr 18;11(1):89. doi: 10.1186/1477-7819-11-89
70. Schoenfeld AJ, Hornicek FJ, Pedlow FX, Kobayashi W, Garcia RT, DeLaney TF, Springfield D, Mankin HJ, Schwab JH. Osteosarcoma of the spine: experience in 26 patients treated at the Massachusetts General Hospital. *Spine J*. 2010 Aug;20(8):708-14. doi: 10.1016/j.spinee.2010.05.017
71. Shives TC, Dahlin DC, Sim FH, Pritchard DJ, Earle JD. Osteosarcoma of the spine. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(5):660-668
72. Zhao X, Wu Q, Gong X, Liu J, Ma Y. Osteosarcoma: a review of current and future therapeutic approaches. *Biomedical engineering online*. 2021;20(1):24. doi: 10.1186/s12938-021-00860-0
73. Currie S, Galea-Soler S, Barron D, Chandramohan M, Groves C. MRI characteristics of tuberculous spondylitis. *Clin Radiol*. 2011;66(8):778-787. doi: 10.1016/j.crad.2011.02.016
74. Li T, Li W, Du Y, Gao M, Liu X, Wang G, Cui H, Jiang Z, Cui X, Sun J. Discrimination of pyogenic spondylitis from brucellar spondylitis on MRI. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(26):e11195. doi: 10.1097/MD.00000000000011195
75. Sato K, Yamada K, Yokosuka K, Yoshida T, Goto M, Matsubara T, Iwahashi S, Shimazaki T, Nagata K, Shiba N; RESEARCH GROUP FOR SPINE AND SPINAL CORD DISORDERS (HONNEKAI). Pyogenic Spondylitis: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Kurume Med J*. 2019 Sep 25;65(3):83-89. doi: 10.2739/kurumemedj.MS653001
76. Kao CH, Sun LM, Chen YS, Lin CL, Liang JA, Kao CH, Weng MW. Risk of Nongenitourinary Cancers in Patients With Spinal Cord Injury: A Population-based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(2):e2462. doi: 10.1097/MD.0000000000002462
77. Zha J, Smith A, Andreansky S, Bracchi-Ricard V, Bethea JR. Chronic thoracic spinal cord injury impairs CD8+ T-cell function by up-regulating programmed cell death-1 expression. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11:65. doi: 10.1186/1742-2094-11-65
78. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol*. 2002 Dec;161(6):2035-46. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64482-3
79. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends in cell biology*. 2006;16(2):79-87. doi: 10.1016/j.tcb.2005.12.005
80. Huvos AG, Marcove RC, Erlandson RA, Mike V. Chondroblastoma of bone. A clinicopathologic and electron microscopic study. *Cancer*. 1972;29(3):760-771. doi: 10.1002/1097-0142(197203)29:3<760::aid-cnrcr2820290332>3.0.co;2-u
81. Lin PP, Thenappan A, Deavers MT, Lewis VO, Yasko AW. Treatment and prognosis of chondroblastoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;438:103-109. doi: 10.1097/01.blo.0000179591.72844.c3
82. Ewe-Juan Y, Yew-Siong S, Ajit-Singh D. Chondroblastoma of the Lumbar Vertebra Associated with Cauda Equina Compression. *Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation*. 2013;17(2):99-102. doi: 10.1016/j.jotr.2013.05.011.
83. Muhammed A, Meshneb M, Saro H, Elnakib N, Elnakib E. Management of cranial chondroblastoma in adults; a pooled analysis. *American journal of otolaryngology*. 2020;41(4):102486. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102486
84. Wang Z, Tang Y, Tan Y, Wei Q, Yu W. Cancer-associated fibroblasts in radiotherapy: challenges and new opportunities. *Cell communication and signaling : CCS*. 2019;17(1):47. doi: 10.1186/s12964-019-0362-2
85. Li F, Zhou K, Gao L, Zhang B, Li W, Yan W, Song X, Yu H, Wang S, Yu N, Jiang Q. Radiation induces the generation of cancer stem cells: A novel mechanism for cancer radioresistance. *Oncol Lett*. 2016 Nov;12(5):3059-3065. doi: 10.3892/ol.2016.5124
86. Visgauss JD, Lazarides A, Dickson B, Cardona D, Sheth M, DeWitt SB, Somarelli JA, Eward WC. Treatment of Chondroblastoma with Denosumab: A Case Report with a Correlative Analysis of Effect on the RANK Signaling Pathway. *JBJS Case Connect*. 2021 May 17;11(2). doi: 10.2106/JBJS.CC.20.00178