

470-474.

- [18] Ter Haar GR. Ultrasonic contrast agents : safety considerations reviewed. *Eur J Radiol*, 2002, 41(3):217-221.
- [19] 刘平,高云华,谭开彬等. 经颅超声造影对血脑屏障通透性的影响. *中华超声影像学杂志*, 2006, 15(7):525-527.
- [20] Holtel MR. Emerging technology in head and neck ultrasonography. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43(6):1267-1274.
- [21] Lawrie A, Briskin AF, Francis SE, et al. Microbubble en-

hanced ultrasound for vascular gene delivery . *Gene Ther* , 2000 ,7 (23) :2023-2027.

- [22] 冉海涛,任红,王志刚等. 超声波与微泡声学造影剂增强基因定位转染动物实验研究. *中国医学影像技术*, 2005,21(8):1158-1160.
- [23] Rahim A, Taylor SL, Bush NL, et al. Physical parameters affecting ultrasound microbubble mediated gene delivery efficiency in vitro. *Ultrasound Med. Biol*, 2006, 32(8):1269-1279.

颅底脊索瘤的研究进展

王科¹ 综述 张俊廷¹,王亮¹,郝淑煜² 审校

1. 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科,北京市 100050

2. 首都医科大学北京市神经外科研究所,北京市 100050

摘 要: 颅底脊索瘤是源于骨组织的一种罕见肿瘤,多见于中年人,男性略占多数。脊索瘤的临床表现不一,主要为颅压增高和肿瘤局部压迫症状。对于较大或者粘连程度较重的肿瘤,首选开颅手术治疗,术后辅助放疗以延长患者无疾病生存时间。脊索瘤的分子病理学和基因学研究,诸如生长因子类、基质金属蛋白酶类等及其基因位点,是目前研究的热点。最新发现的 brachyruy homolog 基因,可能与脊索瘤的发生、发展相关。

关键词: 颅底脊索瘤;分子标志物;基因

1 引言

脊索瘤是一种起源于原始胚胎脊索组织残余物的罕见肿瘤,年发病率约为 0.08/100 000^[1],1856 年由 Virchow 首先报道,1894 年 Ribbert 最早发现其起源并用术语“脊索瘤(chordoma)”来描述这种疾病。脊索瘤在组织学上呈良性,但其生物学特征上呈现浸润生长,国际疾病分类(ICD-O, international classification of diseases for oncology)为 9370/3。脊索瘤好发于人体中轴线区域,如颅底蝶岩区、骶尾区等,其中颅底脊索瘤占全部脊索瘤的 32%^[1],约占颅内原发肿瘤的 0.1%~0.2%^[2]。

2 临床表现

颅底脊索瘤患者临床症状比较隐匿,早期症状不典型,早期发现和诊断比较困难,Amir 报道从出现首发症状到疾病的诊断,平均约为 0.8 年^[3]。颅

底脊索瘤可见于包括儿童和老年人在内的各个年龄阶段,通常有临床症状的患者年龄在 30-40 岁之间,男性患者较多见,文献报道^[1,4-5]男女比例约为 1.30~1.50:1,作者总结比例约为 1.18:1(表 1)。患者就诊时的临床表现不一,取决于肿瘤的大小以及侵犯颅底骨质和毗邻结构的程度。硬膜外骨组织起源的颅底脊索瘤,常见于中上斜坡、蝶岩区,可累及海绵窦、垂体窝,甚至鼻窦等毗邻重要结构等,压迫相应颅神经产生相应的临床表现,部分甚至突破硬脑膜、挤压脑干。常见的临床表现有头痛、视物障碍和/或视物双影,其他诸如鼻塞、耳鸣、眩晕、面部麻木和/或轻偏瘫、吞咽困难、声嘶等^[4,6]。也有患者仅因体检或偶然发现颅底异常占位病变而就诊^[3]。

收稿日期:2010-11-30;修回日期:2011-01-17

作者简介:王科(1986-),男,神经外科在读硕士研究生,研究方向为颅脑肿瘤。

通讯作者:张俊廷(1955-),男,神经外科主任医师,主攻颅底与脑干肿瘤研究。

表 1 颅底脊索瘤临床表现

作者	病例数	平均诊断年龄(岁)	男女比例(男:女)	前三位临床表现
Munzerider JE ^[10] (1999)	290	/	159:131	/
McMaster ML ^[11] (2001)	129 *	/	66:63	/
周定标 ^[38] (2005)	102	38.6	54:48	视力减退(50%),外展麻痹(48%),头痛(40%)
Zhen W ^[4] (2010)	106	35.6	60:46	头痛头晕(62%)、复视及视力障碍(56%)、行走不稳(18.1%)
合计	627	30~40	339:288 (1.18:1)	头痛头晕、视力障碍
Benjamin LH ^[14] (2006)	73	儿童组	31:42	/

注:“/”表示该部分内容引文未具体阐述。
“*”详见原文数据。

3 治疗
3.1 手术治疗

颅底脊索瘤的治疗首选手术切除^[3,5-7]。根治性肿瘤切除术被认为是目前有效的治疗手段,尽管如此,由于肿瘤浸润周围组织,肿瘤全切除十分困难,术后常常复发。手术入路,如额眶入路、远外侧入路、经岩前入路、经乳突入路以及联合入路等,根据患者的病灶部位和大小以及手术医生的经验,选择最佳的入路。近年来经鼻内镜脊索瘤切除术,特别是在神经导航的辅助下,给颅底脊索瘤患者提供一种微侵袭性手术方法,能有效切除肿瘤,且手术损伤小,可避免开颅手术时嗅神经、前庭-耳蜗神经及面神经等副损伤。其他手术入路,如经口入路或者改良经口入路^[8],对于低位斜坡和/或高位脊索瘤患者有一定意义。

3.2 放射治疗

常规放射剂量(40Gy~55Gy)对颅底脊索瘤的治疗没有剂量-疗效关联,常规放射治疗对颅底脊索瘤治疗效果意义不大。相对而言,术后辅助质子治疗对脊索瘤的疗效值得肯定。1999 年,麻省总医院放疗中心报道了一项 290 例脊索瘤质子放疗的研究数据,运用 66CGE~83CGE 剂量放射治疗,其 5 年和 10 年生存率分别达到 64% 和 42%^[9]。随着影像学和放射治疗仪器和方法的更新,出现了其他新型放射治疗方法,如 γ -刀,射波刀(Cyberknife)等。新技术的进步,使得放射治疗的精确度提高,高剂量放射治疗能够应用于颅底脊索瘤,提高了术后脊索瘤患者的总体生存时间和生存质量。2009 年 Fraser^[10]报道了一组射波刀辅助治疗的 18 名颅底脊索瘤患者,平均总放射剂量 35Gy

(分 5 次进行),中位随访 46 个月,结果显示射波刀治疗能有效减小术后残余或原发肿瘤的体积。在一些大放疗中心^[11],有粒子放疗等技术的应用,如氦离子和碳离子等,但其疗效,目前仍处于观察阶段。对于儿童和青少年颅底脊索瘤患者,2006 年 Benjamin^[12]报道了 73 例患者,平均随访 7.25 年,认为儿童脊索瘤术后质子放疗的结果优于成人(随访生存率达到 81%)。

3.3 预后

颅底脊索瘤患者的预后,2010 年 Zhen 等^[4]报道了一项大宗病例研究,该研究随访 106 例开颅手术患者,3 年、5 年和 10 年的生存率分别达 79.4%、67.6% 和 59.5%。2007 年 Amir 等^[3]对其手术的 49 例术后患者的随访研究,总结认为根治性颅底脊索瘤切除,尽管增加了术后的致残率,但可以延长术后的疾病复发间期,其 5 年和 10 年生存率分别达 65% 和 39%。2010 年, Brian 等^[13]荟萃分析了颅底脊索瘤英文文献,共有超过 2 000 例患者,分析复发患者年龄(大于 21 岁或否)、组织学类型(经典型与类软骨型)、治疗方法(单纯手术或者手术加术后放疗)等,464 名患者入组,他们发现患者的年龄(<21 岁),类软骨型脊索瘤以及术后放疗者复发率明显较低。

3.4 治疗争议

但目前脊索瘤的治疗方面仍然存在一些颇具争议的问题。首先是手术的切除程度。一种观点认为,第一次手术应该尽可能地广泛切除肿瘤,争取全切或近全切,术后辅助放疗这种积极的治疗可以延长患者的无疾病生存期,以获得较好的预后。但另外一种观点相对应,认为分期手术甚至是姑息性手术,对于术后患者生存质量而言,能使患者获益更多。这个争议可能来自于患者自身对术后生活质量的要求,以及病灶大小和部位的限制,因此术者应该综合考虑、加以权衡。第二,是对放射治疗时机的争议。放射治疗作为术后辅助治疗,已经是公认的有效控制肿瘤复发的治疗策略,一般认为,如果手术达到全切肿瘤,术后 MRI 证实无肿瘤残余,可以暂缓放射治疗,在之后的定期复查中发现肿瘤复发后实施。相反,如果肿瘤部分切除或近全切除,或者术后 MRI 证实有肿瘤残余,术后辅以放射治疗,或者建议患者术后尽早接受放射治疗以延缓肿瘤症状复发^[24]。第三,不同手术入路的选择。很多作者认为扩展经鼻内镜治疗,特别是神经导航下的内镜技术,具有损伤小、颅神经损伤少的特点,适用于颅底脊索瘤治疗。但开颅手术能达到较高的全切率,特别是肿瘤较大或者累及重要血

管或神经的情况下,开颅术后无疾病生存期和肿瘤控制率可能较高^[14-15]。

4 分子标志

脊索瘤病理上分为三型,即经典型,类软骨型和去分化型。脊索瘤的确诊依赖免疫组织化学染色。目前常用的标志物有 S-100,上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA),细胞角蛋白(cytokeratin, CK),以及 vimentin 蛋白。颅底脊索瘤对上述四种抗原染色均呈阳性反应。Schwab 等^[16]比较了 6 例经典脊索瘤和 14 例原发脊索肉瘤,发现 Brachury 和 CD24 只在脊索瘤中表达。Brachury 是一种新近发现的脊索瘤相关分子标志^[17]。其他生物标志蛋白,包括癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA),Galentin-3 蛋白(β 半乳糖苷酶结合蛋白),生长因子类(Growth factors, GFs),基质金属蛋白酶类(Matrix Metalloproteinase, MMPs)等等,也处于应用或者研究中。文献报道,D2-40 蛋白^[18]可用于颅底脊索瘤的鉴别诊断,高表达者提示脊索瘤的可能性大。对于颅底脊索瘤的复发,Takahiko 等^[19]总结认为蛋白酶的表达高与低并不与肿瘤局部复发相关,但是高表达基质金属蛋白酶-1(MMP-1)和尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂(urokinase plasminogen activator, uPA)者预后较差。在儿童组,高表达 MMP-1 同样具有较高的复发率和侵袭性^[20]。

5 基因研究

5.1 相关基因

研究颅底脊索瘤的基因,发现其基因缺失远多于基因的获得或者扩增,其中 7 号染色体是基因获得的一个特例。研究发现,7 号染色体基因获得的位点,位于 7p15.1 位点,遗憾的是深入研究该位点,并没有发现在颅底脊索瘤的发生和发展中有明显作用的基因^[21]。Fatih 等^[22]研究了 18 例标本(7 例原发及其 11 次复发病例),发现存在很多染色体位点的改变,包括 1p36、1q25、3p13-p14、7q33、17p13.1(p53 基因位点)、2p13(肿瘤坏死因子 α 位点, TGF- α locus)、6p12(血管源性生长因子基因位点, VEGF locus),以及 4q26-q27(基础成纤维细胞生长因子/成纤维细胞生长因子 2 位点, bFGF/FGF2 locus)。1p36、1q25、2p13 和 7q33 位点的改变存在于原发和复发当中,但 6p12 位点的改变却仅见于原发肿瘤,复发时该位点并无累及,暗示该位点的改变可能与脊索瘤的发病相关。

5.2 家族性脊索瘤基因

对于家族性颅底脊索瘤早有报道。文献报道^[21],家族性颅底脊索瘤患者病例中,常发现染色体 1p 远端的缺失。深入研究,发现 1p36 位点存

在几个基因序列,包括转录因子 RUNX3。在很多肿瘤中^[23],均可发现转录因子 RUNX3 的缺失或者“转录沉默”,推测其包含一个重要的肿瘤抑制因子。转录因子 RUNX3 与软骨细胞的成熟相关,这从生物学上使其与脊索瘤的发生联系。另外发现的与家族性颅底脊索瘤密切相关的基因位于 7q33^[22,24],在很多病例报告中,该位点呈基因扩增的状态,但其功能有待进一步深入研究。

5.3 brachyury homolog 基因

最近,一个新的基因正在引起关注,即 brachyury homolog 基因^[17]。该基因是 T-box (TNX) 基因家族的一员,定位于 6q27,包含转录因子,表达 Brachyury 蛋白,其转录活性在中胚层后期发展和中轴线原始胚胎组织的调控上起到关键性作用。在原始胚胎脊索组织和脊索瘤中应用多克隆抗体技术对 brachyury homolog 基因表达进行监测,发现 Brachyury 表达均为阳性^[25]。有证据表明 brachyury homolog 基因在家族性脊索瘤中具有高度重复序列^[26]。此外,Brachyury 表达也见于血管母细胞瘤、精原细胞和睾丸细胞癌。但在其他组织起源肿瘤中,如癌、肉瘤、淋巴瘤等中没有 brachyury homolog 基因表达,脊索肉瘤、软骨肉瘤中其表达也呈阴性。可以认为,brachyury homolog 基因表达似乎仅限于中胚层源性肿瘤^[27],尤其是脊索瘤,但其作用方式仍需深入研究。

6 总结

颅底脊索瘤是一种进展相对缓慢的肿瘤,尽管治疗后肿瘤仍有复发,呈慢性侵袭性生长,现阶段的手术治疗联合术后放疗明显提高了患者的预后。颅底脊索瘤的研究,从分子病理到基因方面有不少突破,例如 brachyury homolog 基因对于诊断及发病机制的探索等,将有助于解释颅底脊索瘤的生物学特性。

参 考 文 献

- [1] McMaster ML, Gildstein AM, Bromley CM. Chordoma: Incidence and survival patterns in the United States, 1973-1995. *J Cancer Causes Control*, 2001, 12(1): 1-11.
- [2] Guenther CF, Otto B, Alireza G, et al. Evaluation of a new concept for the management of skull base chordomas and chondrosarcomas. *J Neurosurg*, 2005, 102 (Suppl): 165-170.
- [3] Amir S, Venelin MG, Christian H, et al. Chordomas of the skull base: surgical management and outcome. *J Neurosurg*, 2007, 107(2): 319-324.
- [4] Zhen Wu, Juntong Zhang, Liwei Zhang, et al. Prognostic factors for long-term outcome of patients with surgical resection of skull base chordomas-106 cases review in one institution.

- Neurosurg Rev, 2010, 33(4): 451-456.
- [5] 吴震, 张俊廷, 张力伟, 等. 颅底脊索瘤的长期随访研究. 中华外科杂志, 2007, 45(16): 1118-1120.
- [6] 张俊廷, 吴震, 贾桂军, 等. 颅底脊索瘤的显微外科治疗. 中华神经外科杂志, 2006, 22(1): 29-31.
- [7] Yoneoka Y, Tsumanuma I, Fukuda M, et al. Cranial base chordoma-long term outcome and review of the literature. Acta Neurochir (Wien), 2008, 150(8): 773-778.
- [8] Wajd NA, Paul P, Anthony C, et al. Modified trans-oral approach with an inferiorly based flap. J Clin Neurosci, 2010, 17(4): 464-468.
- [9] Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol, 1999, 175(2 suppl): 57-63.
- [10] Fraser CH, Kyle M, Juliet S, et al. Treatment of Chordomas with Cyberknife: Georgetown University experience and treatment recommendations. Neurosurgery, 2009, 64(2 Suppl): A44-A53.
- [11] Combs SE, Jäkel O, Haberer T, et al. Particle therapy at the Heidelberg ion therapy center (HIT)-integrated research-driven university-hospital-based radiation oncology service in Heidelberg, Germany. Radiat Oncol, 2010, 5(1): 41-44.
- [12] Benjamin LH, Gunnlaugur PN, Norbert JL, et al. Base of skull chordomas in children and adolescents: A clinicopathologic study of 73 cases. Am J Surg Pathol, 2006, 30(7): 811-818.
- [13] Brian JJ, Orin GB, Isaac Y, et al. Adjuvant radiation therapy and chondroid chordoma subtype are associated with a lower tumor recurrence rate of cranial chordoma. J Neurooncol, 2010, 98(1): 101-108.
- [14] Fraser JF, Nyquist GG, Moore N, et al. Endoscopic endonasal minimal access approach to the clivus: case series and technical nuances. Neurosurgery, 2010, 67(3 Suppl Operative): 150-158.
- [15] Giglio C, Amir RD, Fred G. Surgery for clival lesions: open resection versus the expanded endoscopic endonasal approach. Neurosurg Focus, 2008, 25(6): E7.
- [16] Schwab JH, Boland PJ, Aquram NP, et al. Chordoma and chondrosarcoma gene profile: implications for immunotherapy. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(3): 339-349.
- [17] Nirmala AJ, Bharat R, Kiran T, et al. Revisiting chordoma with brachyury, a "New Age" marker-Analysis of a validation study on 51 cases. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(8): 1181-1187.
- [18] Hyun-Yee C, Mija L, Hidehiro T, et al. Immunohistochemical comparison of chordoma with Chordosarcoma, Myxopapillary Ependymoma, and Chordoid Meningioma. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2009, 17(2): 131-138.
- [19] Takahiko N, Doerthe K, Carsten B, et al. Expression of matrix metalloproteinases-1, -2, and -9; tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1 and -2; cathepsin B; urokinase plasminogen activator; and plasminogen activator inhibitor, type I in skull base chordoma. Hum Pathol, 2008, 39(2): 217-223.
- [20] Aly GS, Margaret HC. Prognostic value of MIB-1, E-Cadherin, and CD44 in pediatric chordomas. Pediatr Dev Pathol, 2005, 8(3): 362-368.
- [21] Hallor KH, Staaf J, Jonsson G, et al. Frequent deletion of the CDKN2A locus in chordoma: analysis of chromosomal imbalances using array comparative genomic hybridization. Br J Cancer, 2008, 98(2): 434-442.
- [22] Fatih B, Ilter G, Turker K, et al. New candidate chromosomal regions for chordoma development. Surg Neurol, 2007, 68(4): 425-430.
- [23] Blyth K, Cameron ER, Neil JC. The RUNX genes: gain or loss of function in cancer. Nat Rev Cancer, 2005, 5(5): 376-387.
- [24] Yang XR, Beerman M, Bergen AW, et al. Corroboration of a familial chordoma locus on chromosome 7q and evidence of genetic heterogeneity using single nucleotide polymorphisms (SNPs). Int J Cancer, 2005, 116(3): 487-491.
- [25] Vujovic S, Henderson S, presneau N, et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. J Pathol, 2006, 209(2): 157-165.
- [26] Xiaohong RY, David N, David AA, et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. Nat Genet, 2009, 41(11): 1176-1178.
- [27] Robert T, Chas M, Andrew ER, et al. Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: A marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepitheliona/parachordoma in soft tissue. Am J Surg Pathol. 2008, 32(4): 572-580.
- [28] 周定标, 余新光, 许百男, 等. 颅底脊索瘤的分型、诊断与手术. 中华神经外科杂志. 2005, 21(3): 156-159.