

颅底脊索瘤的综合治疗

王科 综述 张俊廷 审校

首都医科大学附属北京天坛医院神经外科,北京 100050

摘要: 颅底脊索瘤治疗棘手,手术治疗具有较高的致残率和致死率,术后复发率高;放射治疗对于颅底脊索瘤的治疗有一定的帮助。文献认为原发颅底脊索瘤首选根治性切除术,术后辅助放射治疗;复发颅底脊索瘤,以缓解患者症状为主,延长患者的生存期及提高生活质量。脊索瘤的基础研究,如络氨酸激酶受体家族、Brachyury等,将有助于靶向治疗等新的治疗手段应用于临床。

关键词: 颅底脊索瘤;手术;放疗;靶向治疗

脊索瘤是一种罕见的骨性肿瘤,欧美人群调查显示其发病率约为0.08/10万^[1],台湾地区的研究结果为0.04/10万^[2]。脊索瘤起源于原始胚胎脊索组织,好发于人体中轴线区域,其中颅底脊索瘤约占32%^[1-2]。脊索瘤具有慢性侵袭性生长的特点,浸润周围骨质结构,颅底脊索瘤的治疗比较困难,NCCN指南(2013)推荐的治疗方案为手术切除及辅助放疗。近年来,随着颅底手术治疗手段和技术的进步,以及新的放疗方式的出现,经治疗后的颅底脊索瘤5年平均生存期(Overall Survival, OS)约为78.4%,5年平均无疾病进展期(Progression Free Survival, PFS)约为50.8%^[3]。本文就影响颅底脊索瘤的治疗进展,尤其治疗上存在的困惑和最新的治疗手段进行文献复习。

1 手术治疗

颅底脊索瘤首选手术治疗^[4-13]。手术治疗的主要目的为获得病理以明确诊断、全切除肿瘤以阻止肿瘤进一步加重临床症状。北京天坛医院神经外科根据颅底脊索瘤与颅底骨质及与硬膜的关系,将颅底脊索瘤分为4期:1期和2期以硬膜外为主,症状较轻;3期肿瘤则主要位于硬膜下,挤压脑干或与脑干粘连紧密,症状较重;4期则出现肿瘤转移。根据此分类,原发颅底脊索瘤主要以1期和2期为主,大部分1期和2期肿瘤能获得全切除或近全切除^[6]。Al-Mefty等人根据肿瘤的不同解剖部位,也有类似的分型^[14],虽然不同的分类方式各有差异,但分类的目的都是尽可能的获得肿瘤全切

除。

颅底脊索瘤的手术入路较多,根据肿瘤的不同部位和术者的手术经验,可选择前方、侧方入路以及联合入路,单次手术或分期手术,近年来经前方入路(经鼻或经口入路)内镜治疗,是颅底脊索瘤手术治疗的一个新方向^[10]。无论采取何种手术入路,文献报道一致认为手术全切除是患者预后的一项重要指标,尤其是对于首次治疗的患者^[6-9]。在吴震等人的106例颅底脊索瘤中,肿瘤全切除的患者均全部存活,相对于其他切除程度而言,全切除手术预后最佳,患者总体生存时间和疾病复发时间延长^[6]。文献系统分析显示,对于全切除的颅底脊索瘤,患者5年PFS较非全切除病例延长20.7%,95%的可信区间为6.57%~34.91%;非全切除病例组患者较全切除患者肿瘤5年内复发的危险性增加3.83倍,且5年内死亡风险增加5.85倍^[4]。

然而,手术治疗颅底脊索瘤的并发症相对较高,常见的并发症如术后脑脊液漏、脑干神经功能障碍、颅神经功能异常,尤其对于体积较大的肿瘤^[4-9]。Sen等人分析其71例病例资料,发现颅神经功能障碍是术后常见的并发症,但手术切除程度并不与颅神经功能障碍正相关,同时术后出现的颅神经功能障碍常可以获得不同程度的恢复,因此推荐在有经验的神经外科中心进行根治性手术切除^[7]。吴震等人对颅底脊索瘤的长期随访研究发现,积极的手术治疗,术后患者长期颅神经功能障

收稿日期:2014-06-20;修回日期:2014-08-04

作者简介:王科(1986-),男,神经外科在读博士研究生,研究方向: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。

碍仅占 25% ,绝大部分术后新发的颅神经功能障碍呈现出一过性特点;术后 6 个月,患者的 KPS 评分一般均能恢复到、超过术前状态^[6,11-12]。

2 放射治疗

2013 年 NCCN 指南对于颅底脊索瘤治疗的推荐方案为手术或手术联合放疗,放射治疗常作为术后辅助性治疗的一种手段,一般不推荐进行单纯放射治疗。文献报道术后残余的颅底脊索瘤进行辅助放疗,可以延缓肿瘤复发和改善预后^[15]。Di Miao 等人分析其连续两个十年期间治疗的颅底脊索瘤患者,在相同的切除程度下,后一个十年期间的颅底脊索瘤 5 年总体生存时间较第一个十年期间明显延长,分析其原因在于近期治疗的颅底脊索瘤获得辅助放疗的方案、剂量较前更具有科学性^[16]。

术后辅助放疗需达到以下条件:残余肿瘤体积不能过大,所用的放疗设备可以使得肿瘤区域达到足够剂量,放疗不产生严重的神经功能并发症^[17]。传统的光子放疗 (traditional photon-based radiotherapy) 利用直线加速器产生高能 X 射线,受到颅底放疗敏感区域的限制,难以到达肿瘤敏感剂量,不适用于颅底脊索瘤的放射治疗^[3-4,17]。

粒子束放射治疗,如质子刀等,提高了放射治疗的精准度,能使放射剂量集中于深部肿瘤,适用于颅底脊索瘤的放射治疗^[15]。质子刀放射治疗以及重离子放射治疗,由于其存在 Bragg 峰值效应,在对颅底脊索瘤进行有效剂量放射治疗的同时避免对邻近结构的放疗损伤,而受到青睐^[15]。然而,这些新的放射治疗手段设备复杂、昂贵,临床应用时间较短,对颅底脊索瘤的控制效果仍处于观察阶段,国内应用并不广泛^[3-4,6]。立体定向放疗 (stereotactic photon-based radiosurgery),能单次对靶区域进行高剂量放射治疗,而靶区域以外的部位放射剂量则迅速递减,如 Gamma 刀^[18-19],能在一定程度上有效控制残余肿瘤的生长。刘阿力等人分析 31 例颅底脊索瘤术后接受辅助 Gamma 刀治疗的患者,术后平均肿瘤体积为 $11.4 \pm 7.4 \text{ cm}^3$,结果显示大部分肿瘤体积不变或缩小、患者生活质量得到改善,3 年和 5 年生存率分别为 90.9% 和 75.8%,提示术后辅助 Gamma 刀治疗能有效控制颅底脊索瘤的生长,且肿瘤的控制率与残余肿瘤的体积呈负相关^[20]。然而,文献分析显示,颅底脊索瘤的放射治疗,Gamma 刀的疗效较其他治疗方式而言,如重离子放射治疗及质子刀治疗等,5 年 PFS 时间稍短,但 5 年 OS 没有明显差异^[4,9]。

因此 Gamma 刀对于颅底脊索瘤的控制,仍存在一定的争议和/或不足。

3 手术切除与辅助放疗

3.1 全切除手术与辅助放疗

肿瘤全切除是颅底脊索瘤预后的一个重要指标^[4,7-8]。然而,全切除术后是否需要辅助放疗,文献存在争议。支持者认为颅底脊索瘤具有慢性浸润性骨质生长的特点,显微镜下全切除、MR/CT 检查阴性的患者,仍有可能存在肿瘤残余,这些残余脊索瘤是术后复发的重要原因,全切除术后行辅助放射性治疗,有助于延长患者的 PFS 和 OS^[14,17]。相反的观点,有文献认为全切除术后可不予以辅助放疗,应根据手术经验及随访结果分析,单中心的研究显示术后辅助放疗与患者 5 年 PFS、OS 无关^[3-4,15-16]。然而,单中心的经验及回顾性随访研究具有一定的局限性,且研究的病例数有限,研究结果局限性大^[3-4]。全切除术后患者辅助放疗与否,需要进一步进行多中心研究分析。

3.2 术后辅助放射治疗

有文献分析总结具有完整资料的 354 例患者,其中单纯手术治疗组患者 226 例,术后接受放射治疗患者 128 例,平均随访 39 月;分析发现单纯手术治疗组术后复发率为 79%,而术后接受辅助放疗的患者复发率低,为 60%,两者差异明显,认为术后接受辅助放疗与否是影响肿瘤复发的一个重要因素^[4]。该文献分析的局限性在于并没有将患者的手术切除程度、术后残余肿瘤大小、术后辅助放疗的种类进行深入分析,而上述因素是颅底脊索瘤患者预后的重要指标^[6-9]。因此,该文献分析结果仅能说明术后放射治疗可能有助于颅底脊索瘤术后残余肿瘤的控制^[6],术后放疗对于颅底脊索瘤的效果仍需进一步明确。

4 复发颅底脊索瘤的治疗

颅底脊索瘤术后复发率较高,对于影像学全切除的患者,也存在术后复发的风险。张俊廷等人的大宗病例报告显示,颅底脊索瘤复发率较高,5 年复发率 52.9%,10 年复发率 88.3%^[12]。Di Miao 等人总结其 95 例颅底脊索瘤患者资料,尽管其手术全切率达到 70%,其 5 年肿瘤复发率高达 50.6%^[16]。Sen 等人治疗 71 例颅底脊索瘤,首次手术全切除率达到 58% (38 例),然而在平均 5 年的随访时间中,仅有 32% 的患者 (21 例) 处于无疾病生存状态^[7]。可以发现,手术治疗即使是显微镜

下全切除,术后复发率可能仍较高。

因此,如何选择复发颅底脊索瘤的治疗策略,是神经外科医师的一个挑战。目前认为复发脊索瘤的治疗仍以手术治疗为主^[5-9]。手术治疗的目的在于解除肿瘤所带来的压迫症状,对于术后残留,仍可进行术后辅助放疗。因此,有文献对于复发颅底脊索瘤,应当在合理的术后致残率的前提下,进行手术减压治疗,或者分期手术治疗,以便患者在术后一段时间内获得良好的神经功能状态和生活质量^[21-22]。

5 化学治疗和免疫治疗的前景

分子靶向治疗是肿瘤治疗的一个新方向,相对于传统的化疗,靶向治疗药物对特定的分子或信号通道进行抑制,以达到抑制肿瘤生长、促进肿瘤细胞凋亡的作用。基础研究显示脊索瘤对络氨酸激酶受体家族表达阳性,包括血小板源性生长因子 α 和 β (platelet-derived growth factor receptors α 、 β , PDGGR α 、 β)、mTOR 信号通道(PI3K-Akt-mTOR, Mammalian Target Of Rapamycin, 雷帕霉素靶蛋白)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGFR)等在内的分子靶向药物目前已经逐步开始进入实验阶段^[23-28],有个案报道认为此类靶向药物能有效控制肿瘤的生长^[29]。

Brachyury 基因及其蛋白是脊索瘤研究的一个重点。Yang 等人研究显示 brachyury 基因多态性位点 rs2305089 等与脊索瘤显著性相关^[30],细胞学实验显示 brachyury 基因敲除的脊索瘤细胞系出现生长停滞的现象^[31],而 Brachyury 蛋白在脊索瘤中表达阳性率较高,是脊索瘤的一种标志性蛋白^[32];因此,有研究正在利用细胞免疫的方法,尝试利用 CD8⁺ 免疫细胞特异性攻击 brachyury 阳性的脊索瘤细胞,从而达到治疗肿瘤的目的^[33]。

此外,DNA 修复酶 MGMT (O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase) 启动子甲基化的针对性药物替莫唑胺 (temozolamide, TMZ)^[34]、以及其他靶点 STAT3^[35]、Sonic Hedgehog (SHH)^[36]、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[37]等均在进行进一步研究之中。

综上所述,原发颅底脊索瘤首选手术治疗,积极的根治性手术切除可以使患者获益;残留的肿瘤需进行术后辅助放射治疗;复发颅底脊索瘤的治疗以手术缓解患者临床症状为主,可行分期手术治疗。脊索瘤的基础研究,将极大地促进脊索瘤的靶

向治疗和免疫治疗尽早应用于临床,是脊索瘤治疗的一个新方向。

参 考 文 献

- [1] Smoll NR, Gautschi OP, Radovanovic I, et al. Incidence and relative survival of chordomas: the standardized mortality ratio and the impact of chordomas on a population. *Cancer*, 2013, 119(11):2029-2037.
- [2] Hung GY, Horng JL, Yen HJ, et al. Incidence patterns of primary bone cancer in taiwan (2003-2010): a population-based study. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(8):2490-2498.
- [3] Di Maio S, Temkin N, Ramanathan D, et al. Current comprehensive management of cranial base chordomas: 10-year meta-analysis of observational studies. *J Neurosurg*, 2011, 115(6):1094-1105.
- [4] Jian BJ, Bloch OG, Yang I, et al. A comprehensive analysis of intracranial chordoma and survival: a systematic review. *Br J Neurosurg*, 2011, 25(4):446-453.
- [5] Choi D, Melcher R, Harms J, et al. Outcome of 132 Operations in 97 Patients With Chordomas of the Craniocervical Junction and Upper Cervical Spine. *Neurosurgery*, 2010, 66(1):59-65.
- [6] Wu Z, Zhang J, Zhang L, 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.
- [7] Sen C, Triana AI, Berglind N, et al. Clival chordomas: clinical management, results, and complications in 71 patients. *J Neurosurg*, 2010, 113(5):1059-1071.
- [8] Eid AS, Chang UK, Lee SY, et al. The treatment outcome depending on the extent of resection in skull base and spinal chordomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(3):509-516.
- [9] Lee J, Bhatia NN, Hoang BH, et al. Analysis of prognostic factors for patients with chordoma with use of the California Cancer Registry. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 15, 94(4):356-363.
- [10] Komotar RJ, Starke RM, Raper DM, et al. The endoscope-assisted ventral approach compared with open microscope-assisted surgery for clival chordomas. *World Neurosurg*, 2011, 76(3-4):318-327.
- [11] 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):1118-120.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Al-Mefty O, Borba LA. Skull base chordomas: a management challenge. J Neurosurg, 1997, 86(2):182-189.
- [15] Jian BJ, Bloch OG, Yang I, 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.
- [16] Di Maio S, Rostomily R, Sekhar LN. Current surgical outcomes for cranial base chordomas: cohort study of 95 patients. Neurosurgery, 2012, 70(6):1355-1360.
- [17] Stephanie EC, Oliver J, Thomas H, 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, 95(1):41-44.
- [18] Fraser CH, Kyle M, Juliet S, et al. Treatment of Chordomas with Cyberknife: Georgetown University experience and treatment recommendations. Neurosurgery, 2009, 64(2 Suppl):A44-53.
- [19] Juan JM, Ajay N, Douglas K, et al. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. J Neurosurg, 2007, 107(4):758-764.
- [20] Liu AL, Wang ZC, Sun SB, et al. Gamma knife radiosurgery for residual skull base chordomas. Neurol Res, 2008, 30(6):557-561.
- [21] Samii A, Gerganov VM, Herold C, et al. Chordomas of the skull base: surgical management and outcome. J Neurosurg, 2007, 107(2):319-324.
- [22] Kyoshima K, Oikawa S, Kanaji M, et al. Repeat operations in the management of clival chordomas: palliative surgery. J Clin Neurosci, 2003, 10(5):571-578.
- [23] Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. J Clin Oncol, 2012, 30(9):914-920.
- [24] Tamborini E, Miselli F, Negri T, et al. Molecular and biochemical analyses of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) B, PDGFRA, and KIT receptors in chordomas. Clin Cancer Res, 2006, 12(23):6920-6928.
- [25] Akhavan-Sigari R, Gaab MR, Rohde V, et al. Expression of PDGFR- α , EGFR and c-MET in spinal chordoma: a series of 52 patients. Anticancer Res, 2014, 34(2):623-630.
- [26] Tamborini E, Viridis E, Negri T, et al. Analysis of receptor tyrosine kinases (RTKs) and downstream pathways in chordomas. Neuro Oncol, 2010, 12(8):776-789.
- [27] Schwab J, Antonescu C, Boland P, et al. Combination of PI3K/mTOR inhibition demonstrates efficacy in human chordoma. Anticancer Res, 2009, 29(6):1867-1871.
- [28] Presneau N, Shalaby A, Idowu B, et al. Potential therapeutic targets for chordoma: PI3K/AKT/TSC1/TSC2/mTOR pathway. Br J Cancer, 2009, 100(9):1406-1414.
- [29] Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. Ann Oncol, 2009, 20(11):1886-1894.
- [30] Yang XR, Ng D, Alcorta DA, et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. Nat Genet, 2009, 41(11):1176-1178.
- [31] Presneau N, Shalaby A, Ye H, et al. Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: A genetic and function-based study. J Pathol, 2011, 223:327-335.
- [32] Jambhekar NA, Reki B, Thorat K, et al. Revisiting chordoma with brachyury, a "New Age" marker-Analysis of a validation study on 51 cases. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134:1181-1187.
- [33] Palena C, Fernando RI, Hamilton DH. An immunotherapeutic intervention against tumor progression: Targeting a driver of the epithelial-to-mesenchymal transition. Oncoimmunology, 2014, 3(1):e27220.
- [34] Dong X, Liu RY, Chen WD. Correlation of Promoter Methylation in the MGMT Gene with Glioma Risk and Prognosis: a Meta-Analysis. Mol Neurobiol, 2014 Jun 10. [Epub ahead of print].
- [35] Yang C, Hornicek FJ, Wood KB, et al. Blockage of Stat3 with CDDO-Me inhibits tumor cell growth in chordoma. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(18):1668-1675.
- [36] Cates JM, Itani DM, Coffin CM, et al. The sonic hedgehog pathway in chordoid tumours. Histopathology, 2010, 56(7):978-979.
- [37] Asklund T, Sandström M, Shahidi S, et al. Durable stabilization of three chordoma cases by bevacizumab and erlotinib. Acta Oncol, 2014, 53(7):980-984.