

· 综述 ·

颅底脊索瘤的研究进展

梁松林^{1,2}, 荔志云², 孙建军², 乐利明², 孙启皓¹, 李贺³

1. 甘肃中医药大学研究生院, 甘肃 兰州 730030

2. 联勤保障部队第九四〇医院神经外科, 甘肃 兰州 730050

3. 宁夏医科大学研究生院, 宁夏 银川 750004

摘要: 颅底脊索瘤(SBC)是一种局部侵袭性肿瘤,可沿颅底侵犯并向不同方向扩展。尽管它们在组织学上是低度恶性的,但易侵及周围血管神经,使得在大多数情况下几乎不可能完全切除,这导致手术后残留肿瘤。目前对其治疗主要是手术及放射治疗,但复发率高,预后差。该文就颅底脊索瘤最新研究进展做一综述,以便对颅底脊索瘤的治疗提供帮助。

关键词: 脊索瘤; 颅底; 预后; 研究进展

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.06.018

Research progress of skull base chordoma

LIANG Song-Lin^{1,2}, LI Zhi-Yun², SUN Jian-Jun², LE Li-Ming², SUN Qi-Hao¹, LI He³. 1. Graduate School of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730030, China; 2. Department of Neurosurgery, 940 Hospital of Joint Service Support Force, Lanzhou, Gansu 730050, China; 3. Graduate School of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China

Correspondence author: Li Zhi-yun (1962 -); Chief physician; Professors; Research interests: basic and clinical research of brain trauma, cerebrovascular disease and brain tumor; Email: lizhiyun456@163.com

Abstract: Skull base chordoma is a locally invasive tumor, which can expand in different directions with the invasion of skull base. Although they are histologically low-grade, they easily invade peripheral blood vessels and nerves, which makes it almost impossible to completely remove them in most cases, which leads to residual tumors after surgery. At present, the main treatments are surgery and radiotherapy, but the recurrence rate is high and the prognosis is poor. This article reviews the latest research progress of skull base chordoma, so as to provide help for the treatment of skull base chordoma.

Key words: chordoma; skull base; prognosis; research progress

脊索瘤是一种罕见的恶性肿瘤,起源于残留的胚胎脊索组织,年发病率低于0.1/10万^[1-2]。脊索瘤的第一个宏观和微观描述是由德国病理学家Rudolf Virchow提供的,他在尸检中描述了斜坡表面偶然出现的小而粘的生长物,后来另一位德国病理学家Hugo Ribbert提出了脊索瘤这个术语^[3]。在脊索瘤中约32%~42%位于颅底^[1-2],其大多数的生物学行为显示低度恶性,并且对化疗不敏感^[4]。迄今为止,手术切除和术后放疗仍然是主要的治疗选择。然而,SBC在其生长过程中会导致骨破坏和侵

袭,导致切除不彻底^[5]。加之对放射治疗具有抵抗性,导致目前的标准治疗效果欠佳且具有挑战性,疾病复发率高,平均生存期仅为6年^[6]。就化疗而言,还没有发现任何疗法非常有效。本文对SBC研究进展进行综述,希望对SBC的治疗提供帮助。

1 流行病学

SBC是罕见的低度恶性肿瘤,占有颅内肿瘤不到0.2%。有研究估计SBC的年发病率为0.08/10万^[7]。它们可能发生在所有年龄组,但大多数发生在中老年,很少影响儿童和青少年^[8]。据报

基金项目: 甘肃省重点研发专项计划(17YF1FA136)

收稿日期: 2020-10-30; 修回日期: 2020-11-25

作者简介: 梁松林(1996-); 男; 硕士研究生; 研究方向: 颅脑外伤和脑肿瘤的基础和临床研究。

通信作者: 荔志云(1962-); 主任医师; 教授; 研究方向: 颅脑外伤、脑血管病和脑肿瘤的基础和临床研究; Email: lizhiyun456@163.com。

道, SBC 的性别分布几乎相等, 且与辐射或其他环境因素没有已知的因果关系^[8]。应该注意的是, 这种颅内肿瘤的远处转移非常罕见。

2 临床症状和体征

SBC 患者通常表现出非特异性的症状, 这可导致延误诊断, 直到疾病的晚期。肿瘤的早期表现会因病变的位置、范围与关键部位的接近程度而有很大差异。除了通常位于枕骨或眶后区域的头痛, 最常见的是视觉症状^[9-10]。视觉症状可能包括与视神经麻痹相关的视力模糊或视力丧失、上睑下垂和视野缺损。斜坡病变可能出现的其他体征和症状包括听力损失、面瘫或感觉减退、发声困难、构音障碍、吞咽困难、呼吸困难、嗅觉缺失和眩晕^[11]。鞍上间隙的受累可分别通过垂体或垂体柄的损伤导致垂体功能减退和尿崩症, 以及通过视觉器官的损伤导致视觉障碍^[12]。较大的肿瘤也可能压迫脑干和小脑, 导致步态障碍、共济失调和运动无力^[8]。

3 影像学表现

在对怀疑有 SBC 的患者进行初步评估时, CT 和 MRI 是首选的诊断工具。高分辨率的 CT 足够灵敏, 可以检测到颅底的病变。在 CT 扫描中, SBC 被描述为界限清楚的膨胀性组织块, 可起源于斜坡, 伴有溶骨性转化, 并向邻近软组织内膨胀生长^[13]。与正常脑组织相比, SBC 在 CT 上表现为等密度或稍低密度^[14]。与 CT 相比, 磁共振成像在颅内病变的评估中提供了最佳的分辨率和软组织对比度以及精细的解剖细节。SBC 通常在 T1WI 上显示轻微或中度低信号, 而在 T2WI 上显示不均匀或同质高信号。注射造影剂后, SBC 通常会有不同程度的增强^[1-2]。此外, 放射组学是一种新兴的工具, 它利用人工智能来评估医学影像, 以提高诊断的准确性, 它的使用越来越受到广泛的关注^[15]。它采用从医学图像中提取大量定量特征的方法来表征肿瘤区域^[1-2]。这些提取的特征可以反映潜在的病理生理学特征, 有助于肿瘤异质性的评估。Li 等^[16]研究发现高维柯夫勒 (Coiflet) 小波特征在鉴别肿瘤中表现出很高的价值, 可帮助临床医生在术前鉴别患者的肿瘤类型, 从而制定个体化的治疗计划。

4 鉴别诊断

软骨肉瘤是 SBC 最难的鉴别诊断, 因为这些病变具有相似的影像学和组织病理学特征。先前研究发现没有明确的 CT 或 MRI 特征来区分 SBC 和

软骨肉瘤^[17]。然而, 有 1 个特征可能会有一定的帮助。SBC 通常起源于斜坡, 因此通常位于更中心的位置, 而软骨肉瘤发生在岩斜裂, 因此发生在更侧面。在 CT 上, 软骨肉瘤可能显示典型的“环状和弧形”软骨样基质矿化^[18]。最近的研究表明, 扩散加权成像 (DWI) 可以区分 SBC 和软骨肉瘤, 软骨肉瘤的平均表现扩散系数 (ADC) 高于 SBC^[19-20]。

5 治疗

5.1 外科手术

尽管神经外科技术有所进步, SBC 的治疗仍然是一个巨大的挑战^[21]。手术理念是尽可能多地切除肿瘤, 并保持或改善患者的状况。但由于肿瘤与周围神经结构的关系, 彻底切除通常是不可能的^[1-2]。考虑到肿瘤的侵袭性, 特别是患者的期望, 最好的方法必须根据个体来选择, 同时要考虑切除病变后可能出现的并发症。有报道约高达 80% 的患者术后出现新的脑神经缺陷, 这在大多数情况下经常是短暂的。其他并发症包括脑脊液漏、脑膜炎、听力损失、视力下降和血管损伤等^[22]。

5.2 放射治疗

最近的文献支持 SBC 联合治疗的概念, 包括手术切除后辅助放射治疗^[1-2]。SBC 最常见的放射治疗方法包括高剂量质子束放射治疗和伽玛刀放射治疗^[23-24]。然而, 没有直接比较这些放射治疗效果的研究。回顾性研究显示辅助放疗后局部无进展时间可能更长^[18]。接受质子束治疗后 SBC 的 5 年无复发存活率在 59% ~ 73%^[18]。就目前研究而言, 在尽可能完全切除的情况下, SBC 术后辅助放射治疗是普遍提倡的。

5.3 化疗治疗

传统意义上, SBC 对化疗不敏感^[25], 也没有批准用于治疗它们的药物^[26]。然而在 SBC 的发展中发现了不同信号通路的失调。阻断这些信号通路的药物可能成为抗脊索瘤治疗的有吸引力的目标。酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 显示出对抗 SBC 的活性, 这是靶向抑制多种交叉分子途径的结果^[27]。有研究表明部分 SBC 患者在接受舒尼替尼治疗的患者中, 病情至少稳定了 16 周^[28]。另有研究报道 TKIs 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂在晚期 SBC 的治疗中具有有益效果。然而, 所有已发表的研究均是临床前期阶段研究, 因此很难得出任何结论。

6 监测预后相关因素

6.1 c-Cbl 和 Cbl-b 表达水平与 SBC 预后

作为 E3 泛素蛋白连接酶的 Casitas B 系淋巴瘤 (Cbl) 家族成员, c-Cbl 和 Cbl-b 含有酪氨酸激酶结合、泛素相关和 RING 指结构域以及几个酪氨酸磷酸化位点^[29-30]。这些蛋白质作为泛素-蛋白酶体系统中的泛素连接酶及多功能衔接子, 能够调节细胞生长、侵袭和凋亡以及血管生成, 并与多种恶性肿瘤相关。在免疫系统中, c-Cbl 和 Cbl-b 抑制 CD8⁺ T 细胞的活化和自然杀伤细胞的免疫抑制功能, 从而阻断免疫系统的抗肿瘤活性, 加速肿瘤的发展和进展^[31]。Luo 等^[32]研究表明在肿瘤组织中表达较高水平 c-Cbl 和 Cbl-b 的 SBC 患者的总生存率和无进展生存期比表达较低的患者更差, 这表明 c-Cbl 和 Cbl-b 的高表达增加了肿瘤的恶性程度并导致更差的预后。c-Cbl 和 Cbl-b 表达较高的肿瘤可能浸润周围组织并黏附于硬膜、血管和神经, 使根治性切除变得困难。c-Cbl 和 Cbl-b 可能调节与高复发率和肿瘤进展相关的细胞内信号通路, 并直接或间接促进肿瘤细胞侵袭。所以 c-Cbl 和 Cbl-b 表达水平可用于预测 SBC 患者的预后。

6.2 生存素 (survivin) 表达水平与 SBC 预后

survivin 是凋亡抑制因子家族的一个特殊成员, 广泛表达于各种肿瘤、胚胎组织和非终末分化的成人组织中^[33]。其表达与凋亡、增殖、血管生成、放射治疗抗性和细胞周期进程相关^[34-35]。此外, survivin 已被证明是数十种肿瘤的预后生物标志物, 在许多原发性神经系统肿瘤中包括胶质瘤、脑膜瘤、神经鞘瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、神经肉瘤等, 并且与这些肿瘤中大多数的预后相关。Ma 等^[36]通过回顾性研究证明, survivin 的表达水平是 SBC 患者肿瘤进展和死亡的重要预后因素, 尤其在复发性 SBC 患者中可能具有更高的 survivin 水平。这使 survivin 表达水平成为监测 SBC 患者预后的重要因素。

6.3 转化生长因子 α (TGF- α) 表达水平与颅底脊索瘤预后

转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF- α) 是 EGFR 配体家族的成员, 由巨噬细胞、表皮细胞和脑细胞产生, 能诱导上皮细胞的发育^[37], 也能与表皮生长因子竞争结合细胞表面 EGFR。一方面, 作为上皮细胞特异性自分泌丝裂原, TGF- α 通过激活 EGFR 下游的各种信号通路增加增殖、抑

制凋亡、触发血管生成和增强侵袭^[38]。另一方面, TGF- α 通过促进肿瘤、周围间质和免疫系统之间的相互作用, 以旁分泌的方式调节肿瘤微环境。在很多肿瘤中, TGF- α 已被证明通过自分泌途径驱动肿瘤生长, 从而诱导和维持肿瘤侵袭和转移。也有研究发现 TGF- α 是肿瘤发生和肿瘤进展的重要介质^[39]。据研究报道^[40] TGF- α 在所有 SBC 病例中都有表达, 但 TGF- α 的高水平表达与较短的复发间隔有关。更具体地说, TGF- α 表达高的组比 TGF- α 表达低的组具有更短的无进展生存期。由此说明 TGF- α 高表达是 SBC 的不良预后因素。

6.4 SNF5 表达水平与 SBC 预后

SNF5 位于染色体 22q11.2 上, 是 SWI/SNF 复合体所有变体的一个组成部分, 也是染色质重塑所必需的, 即 SWI/SNF 染色质重塑复合体的核心亚单位^[41]。越来越多的证据表明, 这种 SWI/SNF 复合物在许多生物行为中起着至关重要的作用, 包括细胞增殖、分化和转录^[42]。SWI/SNF 染色质重塑复合体被认为在肿瘤的发生和发展中起着关键作用, 因为它与许多肿瘤抑制基因和癌基因相关^[43]。目前的研究发现^[44] 在 SBC 中 SNF5 的低表达与较短的总生存期相关。首先, 对肿瘤形成和发展至关重要的几种途径由 SNF5 调节, 例如肿瘤抑制基因 p53, SNF5 功能的丧失可能通过真核起始因子 (EIF) 4E 表达的降低导致 p53 翻译的抑制; 其次, SNF5 表达低的肿瘤中可能存在由于 SNF5 缺失引起的异常细胞增殖、细胞分化和细胞凋亡; 此外, 在 SNF5 表达低的 SBC 中, DNA 修复可能受到抑制。以上均表明 SNF5 低表达与 SBC 患者存活率低相关, 可作为 SBC 预后标志物之一。

7 小结及展望

目前, SBC 的难点在于如何提高患者的生存率, 由于其容易侵犯周围的血管神经, 导致手术很难完全切除, 易复发, 预后差。现在的主要治疗策略是手术后联合放射治疗, 我们仅能通过更大范围的手术切除来改善患者预后。但多项 SBC 的基础研究显示, 靶向治疗和免疫治疗可能产生有益结果, 是 SBC 治疗的一个新方向, 同时结合一些 SBC 术后标志物来监测预后情况, 以此来改善其生活质量及提高 SBC 的生存率。对于 SBC 的治疗, 笔者建议应该在大型诊疗中心进行, 在那里有一个多学科团队, 患者可以接受更为标准的治疗, 达到更好的长期效果结果, 并减少手术相关的并发症。

参 考 文 献

- [1] Chambers KJ, Lin DT, Meier J, et al. Incidence and survival patterns of cranial chordoma in the United States [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124 (5): 1097-1102.
- [2] Alan O, Akin Telli T, Ercelep O, et al. Chordoma: a case series and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12 (1): 239.
- [3] Kremenevski N, Schlaffner SM, Coras R, et al. Skull base chordomas and chondrosarcomas [J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110 (9/10): 836-847.
- [4] Bohman LE, Koch M, Bailey RL, et al. Skull base chordoma and chondrosarcoma: influence of clinical and demographic factors on prognosis: a SEER analysis [J]. *World Neurosurg*, 2014, 82 (5): 806-814.
- [5] Tian KB, Wang L, Wang K, et al. Analysis of variants at LGALS3 single nucleotide polymorphism loci in skull base chordoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (1): 1312-1320.
- [6] Batista KMP, Reyes KYA, Lopez FP, et al. Immunophenotypic features of dedifferentiated skull base chordoma: an insight into the intratumoural heterogeneity [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2017, 21 (4): 267-273.
- [7] McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, et al. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973-1995 [J]. *Cancer Causes Control*, 2001, 12 (1): 1-11.
- [8] Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, et al. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30 (7): 811-818.
- [9] Roberti F, Sekhar LN, Jones RV, et al. Intradural cranial chordoma: a rare presentation of an uncommon tumor. Surgical experience and review of the literature [J]. *J Neurosurg*, 2007, 106 (2): 270-274.
- [10] Lustig LR, Sciubba J, Holliday MJ. Chondrosarcomas of the skull base and temporal bone [J]. *J Laryngol Otol*, 2007, 121 (8): 725-735.
- [11] Asioli S, Zoli M, Guaraldi F, et al. Peculiar pathological, radiological and clinical features of skull-base de-differentiated chordomas. Results from a referral centre case-series and literature review [J]. *Histopathology*, 2020, 76 (5): 731-739.
- [12] Mathews W, Wilson CB. Ectopic intrasellar chordoma. Case report [J]. *J Neurosurg*, 1974, 40 (2): 260-263.
- [13] Schamschula RG, Soo MY. Clival chordomas [J]. *Australas Radiol*, 1993, 37 (3): 259-264.
- [14] Santegoeds RGC, Temel Y, Beckervordersandforth JC, et al. State-of-the-art imaging in human chordoma of the skull base [J]. *Curr Radiol Rep*, 2018, 6 (5): 16.
- [15] Liu ZY, Wang S, Dong D, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (5): 1303-1322.
- [16] Li LF, Wang K, Ma XJ, et al. Radiomic analysis of multiparametric magnetic resonance imaging for differentiating skull base chordoma and chondrosarcoma [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 118: 81-87.
- [17] Pamir MN, Ozduman K. Analysis of radiological features relative to histopathology in 42 skull-base chordomas and chondrosarcomas [J]. *Eur J Radiol*, 2006, 58 (3): 461-470.
- [18] Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, et al. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2003, 23 (5): 1245-1278.
- [19] Freeze BS, Glastonbury CM. Differentiation of skull base chordomas from chondrosarcomas by diffusion-weighted MRI [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34 (10): E113.
- [20] Müller U, Kubik-Huch RA, Ares C, et al. Is there a role for conventional MRI and MR diffusion-weighted imaging for distinction of skull base chordoma and chondrosarcoma? [J]. *Acta Radiol*, 2016, 57 (2): 225-232.
- [21] Abdulrauf SI. Decision-making process for the treatment of intracranial chordomas [J]. *World Neurosurg*, 2014, 82 (5): 612-613.
- [22] Samii A, Gerganov VM, Herold C, et al. Chordomas of the skull base: surgical management and outcome [J]. *J Neurosurg*, 2007, 107 (2): 319-324.
- [23] Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base [J]. *Strahlenther Onkol*, 1999, 175 (Suppl 2): 57-63.
- [24] Noël G, Feuvret L, Calugaru V, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams [J]. *Acta Oncol*, 2005, 44 (7): 700-708.
- [25] Diaz RJ, Cusimano MD. The biological basis for modern treatment of chordoma [J]. *J Neurooncol*, 2011, 104 (2): 411-422.
- [26] Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (6): 1230-1242.
- [27] Stacchiotti S, Morosi C, Lo Vullo S, et al. Imatinib and everolimus in patients with progressing advanced chordoma: a phase 2 clinical study [J]. *Cancer*, 2018, 124 (20): 4056-4063.
- [28] Lippmaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Efficacy of pazopanib and sunitinib in advanced axial chordoma: a single reference

- centre case series [J]. *Clin Sarcoma Res*, 2016, 6: 19.
- [29] Mohapatra B, Ahmad G, Nadeau S, et al. Protein tyrosine kinase regulation by ubiquitination: critical roles of Cbl-family ubiquitin ligases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833 (1): 122-139.
- [30] Lee Y, Hyung SW, Jung HJ, et al. The ubiquitin-mediated degradation of Jak1 modulates osteoclastogenesis by limiting interferon- β -induced inhibitory signaling [J]. *Blood*, 2008, 111(2): 885-893.
- [31] Liysova MS, Ma K, Lipkowitz S. Molecular pathways: Cbl proteins in tumorigenesis and antitumor immunity-opportunities for cancer treatment [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (8): 1789-1794.
- [32] Luo P, Wang X, Zhou JP, et al. C-Cbl and Cbl-b expression in skull base chordomas is associated with tumor progression and poor prognosis [J]. *Hum Pathol*, 2018, 74: 129-134.
- [33] Sasaki T, Lopes MB, Hankins GR, et al. Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system [J]. *Acta Neuropathol*, 2002, 104(1): 105-109.
- [34] Froehlich EV, Rinner B, Deutsch AJ, et al. Examination of survivin expression in 50 chordoma specimens--a histological and in vitro study [J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(5): 771-778.
- [35] Sheng L, Wan B, Feng PC, et al. Downregulation of survivin contributes to cell-cycle arrest during postnatal cardiac development in a severe spinal muscular atrophy mouse model [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(3): 486-498.
- [36] Ma JP, Tian KB, Du J, et al. High expression of survivin independently correlates with tumor progression and mortality in patients with skull base chordomas [J]. *J Neurosurg*, 2019, 132(1): 140-149.
- [37] Sun KX, Chen Y, Chen S, et al. The correlation between microRNA490-3p and TGF α in endometrial carcinoma tumorigenesis and progression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9236-9249.
- [38] Singh B, Coffey RJ. From wavy hair to naked proteins: the role of transforming growth factor alpha in health and disease [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 28: 12-21.
- [39] Awwad RA, Sergina N, Yang H, et al. The role of transforming growth factor alpha in determining growth factor independence [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 4731-4738.
- [40] Zhang SH, Bai JW, Li MX, et al. Predictive value of transforming growth factor- α and Ki-67 for the prognosis of skull base chordoma [J]. *World Neurosurg*, 2019, 129: e199-e206.
- [41] Wang XF, Lee RS, Alver BH, et al. SMARCB1-mediated SWI/SNF complex function is essential for enhancer regulation [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 289-295.
- [42] Roberts CW, Orkin SH. The SWI/SNF complex--chromatin and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2): 133-142.
- [43] Wilson BG, Roberts CW. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(7): 481-492.
- [44] Li MX, Zhai YX, Bai JW, et al. SNF5 as a prognostic factor in skull base chordoma [J]. *J Neurooncol*, 2018, 137(1): 139-146.