

活动节段脊柱脊索瘤生物学行为研究进展

林彦达 王兴文 菅凤增

【摘要】 脊索瘤是临床少见的原发性低度恶性骨肿瘤,源自残留的胚胎脊索或迷走的脊索组织,好发于中轴骨,具有局部侵袭性、复发率高、预后差,以及对放射治疗和药物化疗不敏感等特点,使其临床治疗存在巨大挑战。位于活动节段的脊柱脊索瘤由于脊柱特有的解剖学特点而具有其独特特点,本文通过回顾近年国内外相关文献,对脊索瘤生物学行为特点进行概述,以期为脊索瘤治疗提供新的思路。

【关键词】 脊索瘤; 脊柱; 生物学; 神经外科手术; 综述

Research progress of biological behavior of spinal chordoma in motion segment

LIN Yan-da, WANG Xing-wen, JIAN Feng-zeng

Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: JIAN Feng-zeng (Email: fengzengjian@hotmail.com)

【Abstract】 Chordomas are low-grade malignant bone tumors that arise from remnants of notochord or aberrant chordal tissue, and have a predilection for the axial skeleton. They are easily recurrent, locally invasive, and have a poor prognosis. Chordomas are also not sensitive to chemotherapy or radiotherapy. Due to the special anatomy of spine, chordomas of mobile spine have their own characteristics. Therefore, this paper reviewed relevant literatures of recent 10 years and summarized the characteristics of biological behavior of mobile spine chordoma, so as to provide new ideas for treating chordoma.

【Key words】 Chordoma; Spine; Biology; Neurosurgical procedures; Review

脊索瘤作为一种临床少见肿瘤,源自残留的胚胎脊索或迷走的脊索组织,占原发性恶性骨肿瘤的1%~4%,好发于中轴骨^[1]。基于SEER(Surveillance, Epidemiology and End Results)数据库的数据显示,发生于颅底的脊索瘤占32%,占颅内原发性肿瘤的0.1%~0.7%;发生于活动节段脊柱者占32.8%,占脊柱原发性肿瘤的16.7%;发生于骶骨者占29.2%,占骶骨原发性肿瘤的50%以上^[1]。既往文献报道,50%以上的脊索瘤发生于骶骨^[2]。脊索瘤发病率为0.08/10万,男女比例约为2:1,发病高峰年龄为50~60岁,40岁以下人群发病率较低,其中儿童和青少年发病率不及5%^[1]。一项源自SEER数据库的关于400例脊索瘤患者的研究显示,中位生存期为6.29年,5、10和20年生存率分别为67.6%、39.9%和13.1%^[1]。脊索瘤对放射治疗和药物化疗不敏感,故外科手术成为主要治疗方法。脊

索瘤虽为低度恶性肿瘤,但易复发,亦可发生转移,一般距明确诊断时间1~10年,转移时间较迟,局部复发可增加转移率。长期带瘤生存患者转移率高于无瘤生存患者。局部复发较远隔转移对预后的影响更大,甚至认为局部复发是影响预后的最主要因素^[3]。其中,发生于活动节段脊柱(包括颈胸腰椎)者由于脊柱结构的特殊性而有其独特特点,目前国内尚缺乏相关研究,本文旨在对活动节段脊柱脊索瘤的生物学行为研究进展进行简要概述。

一、生物学行为特点

影像学检查显示,发生于活动节段的脊柱脊索瘤多源于椎体,可同时累及前方椎体和后方附件结构,单独累及附件结构者少见,病变呈缓慢浸润性生长和溶骨性破坏。肿瘤可沿脊柱长轴纵向往进展,形成2个或以上节段骨质破坏,在椎旁或椎管内形成软组织肿物;病程较长者可形成范围广泛的软组织肿物,向椎体前方突出并跨多个椎体节段,同时伴软组织肿物浸润范围内邻近椎体骨质破坏,但极少累及椎间盘和软骨终板^[4]。

1. 局部浸润 肿瘤侵及脊柱局部骨质时,肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.04.004

作者单位: 100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科

通讯作者: 菅凤增 (Email: fengzengjian@hotmail.com)

细胞首先分泌各种酶类以降解富含胶原的细胞外基质(ECM),肿瘤细胞突破细胞外基质后发生游走,与组织细胞或血管基底膜粘附,继而发生局部组织浸润或远隔转移。近年研究显示,脊索瘤内的纤维隔膜含丰富的 I 和 III 型胶原,而肿瘤浸润边缘区域基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达水平明显高于其他部位^[5]。脊索瘤细胞通过表达上述蛋白质,游走并粘附正常组织,形成局部浸润和转移。脊索瘤细胞相互分离可能与钙黏蛋白表达水平有关,神经型钙黏蛋白表达上调和表皮型钙黏蛋白表达下调可使肿瘤细胞间黏附力下降。Yakkioui 等^[6]研究显示,CD44 可能参与肿瘤细胞形态改变和伪足形成。

2. 血管反应 与其他脊柱肿瘤相同,脊索瘤的生长同样需要足够的营养供给。近年来,血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在肿瘤进展中的作用成为研究热点,二者可以促进淋巴管和血管生成,在肿瘤生长、扩散和复发中发挥重要作用。Akhavan-Sigari 等^[7]对乔治-奥古斯都-哥廷根大学医学中心 1986-2007 年收治的 40 例脊索瘤患者共计 120 份组织病理学标本(其中 80 份为复发标本)进行研究,结果显示,在平均为期 120 个月的随访时间内,脊索瘤患者 5 和 10 年生存率分别为 78.6% 和 30%;40 例原发标本中 5 例(12.50%)VEGFR2 呈中度阳性、35 例(87.50%)呈强阳性,15 例(37.50%)iNOS 呈中度阳性、25 例(62.50%)呈强阳性;80 例复发标本 VEGFR2 和 iNOS 均呈强阳性,表明 VEGFR2 和 iNOS 阳性对脊索瘤复发和患者预后具有重要影响。

3. 脊柱和椎旁组织的屏障作用 由于脊柱肿瘤有向最小阻力方向生长的特性,其与椎旁组织之间的相互作用成为影响脊索瘤生长方式和生物学行为的重要因素。(1)韧带、骨皮质、骨膜和软骨:Fujita 等^[8]对手术完整切除的脊柱转移瘤标本进行病理学检查,结果显示,后纵韧带(PLL)、前纵韧带(ALL)、黄韧带(LF)、棘上韧带(SL)和棘间韧带(IL)、椎体表面骨膜、软骨终板和纤维环均对肿瘤细胞有屏障作用,可以阻止肿瘤进一步浸润,上述“栅栏组织(barrier tissue)”中除软骨终板和纤维环,均可有效阻止肿瘤细胞在椎体水平方向上的进展。尽管如此,肿瘤细胞还可通过穿支血管和破坏透明胶原纤维等方式穿透上述“栅栏组织”的屏障。该研究还发现,后纵韧带和椎体侧方骨膜是屏障作用相对薄弱的“栅栏组织”,可能也是脊索瘤易从后纵韧带

和椎体侧方突入椎管的原因。兰杰等^[9]对 10 例脊柱脊索瘤和 7 例骨巨细胞瘤患者的手术标本进行观察,同样发现椎旁韧带和软骨终板对肿瘤细胞具有较好的屏障作用,而骨松质、椎旁脂肪和肌肉等的屏障作用较弱,无法有效阻止肿瘤浸润。(2)软骨终板和椎间盘。在脊柱纵轴方向上,软骨终板和椎间盘对肿瘤细胞的扩散具有较好的屏障作用。Fujita 等^[8]研究显示,软骨终板和椎间盘的屏障作用普遍强于在水平方向上起屏障作用的“栅栏组织”。究其原因,可能是:(1)软骨终板内含某些蛋白酶抑制物,可以有效抑制新生血管形成和胶原降解,从而限制肿瘤细胞增殖和局部浸润^[10]。(2)椎间盘表达 Fas 配体(FasL),诱导表达 Fas 的肿瘤细胞凋亡^[11]。(3)椎间盘内的较高压力可能限制肿瘤细胞的局部浸润。尽管如此,脊索瘤细胞仍有可能侵犯椎间盘,Yasuma 等^[12]的研究显示,肿瘤细胞通过以下方式浸润椎间盘:(1)通过椎体边缘未被软骨终板覆盖的地方直接浸润椎间盘。(2)通过前纵韧带或后纵韧带下方间隙浸润纤维环边缘。(3)通过前纵韧带或后纵韧带下方小血管血行播散。此外,脊索瘤细胞在垂直方向上也可越过软骨终板和椎间盘而侵及邻近椎体。不断增殖的肿瘤细胞还可以在椎体边缘未被软骨和椎间盘覆盖的地方绕过“栅栏组织”,沿韧带下方或关节囊浸润邻近椎体侧缘。Sasagawa 等^[13]的研究显示,肿瘤细胞沿椎体后缘侵及邻近椎体,但是由于其所研究的标本为脊柱转移瘤,不能排除是转移的肿瘤细胞多先通过椎体后缘静脉浸润椎体后缘所致。此外,由于后纵韧带中间部分包含两层结构,而两侧部分仅有一层结构,故后纵韧带的两侧部分相对薄弱,易被肿瘤细胞穿透;他们还发现,肿瘤细胞多沿后纵韧带两侧部分与椎体后缘之间的间隙蔓延至邻近椎体,可能与其独特的解剖学特征有关。

二、手术治疗

由于脊索瘤对放射治疗和药物化疗不敏感,故外科手术成为主要治疗方法,且术后极易复发,故脊索瘤的治疗极为棘手。根据其生物学行为特点,可将脊索瘤细胞侵袭的椎体看作一个“间室”,周围包绕能够屏障肿瘤细胞的“栅栏组织”,因此,术中仅囊内刮除或分块切除,难以完整切除肿瘤,术后极易局部复发。而且,首次手术很可能破坏周围包绕的“栅栏组织”,反而使肿瘤细胞更容易蔓延至其他椎体或周围组织,同时还容易造成种植转移。

20 世纪 70 年代, Stener 和 Gunterberg 首次提出“en-bloc 切除术”理念, 并很快成为治疗骶骨脊索瘤的主流手术方式^[1], 此后又应用到颅底和脊柱脊索瘤的治疗中。En-bloc 切除术要求沿肿瘤边缘以外整块切除病变椎体节段, 从而保持“间室”的完整性, 减少肿瘤复发。从目前的研究结果看, 手术方式是脊索瘤复发的独立危险因素, 能否完整切除肿瘤直接关系到患者预后和肿瘤复发。Jahangiri 等^[14]报告 50 例脊索瘤患者, 结果显示, 手术切除程度和范围与局部复发直接相关, 首次手术时完整切除肿瘤可明显降低肿瘤复发率。Choy 等^[15]的研究亦得出相同结论, 他们发现足够的手术切缘是预后和局部复发的最重要预后因素, 完整切除肿瘤者较部分切除者肿瘤复发时间更迟。Gokaslan 等^[16]根据 Enneking 骨肿瘤分期对 166 例脊柱脊索瘤患者进行研究, 结果显示, 有足够切缘的 en-bloc 切除术患者, 肿瘤复发率明显降低。

由于脊柱解剖结构复杂, 周围毗邻重要血管和神经, 导致 en-bloc 切除术手术时间长、难度大、术中失血量大, 因此, 很多情况下难以做到真正意义上的完整切除。肿瘤切除后需要有经验的神经外科医师和脊柱外科医师重建局部脊柱的稳定性、恢复脊柱的生物力学曲线^[17]。尽管脊柱脊索瘤的“间室”和“栅栏组织”概念与 Enneking^[18]提出的四肢骨肿瘤“肿瘤间室”和“天然屏障”的概念相似, 但脊柱结构更为复杂, 手术风险更高, 治疗难度也更大。因此, 熟悉脊柱脊索瘤的解剖学结构和生物学行为特点, 即使尚不能做到有足够手术切缘的 en-bloc 切除术, 也应尽力做到“间室”和“栅栏组织”的完整切除, 力争通过首次手术减少肿瘤的局部复发, 改善患者预后; 对于不能行 en-bloc 切除术的患者, 术后应采取积极的整体综合治疗, 包括国际上最新开展的质子或重粒子放射治疗等方式, 以减少肿瘤复发、延长患者生存期。

参 考 文 献

- [1] Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans JV, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol*, 2012, 13:E69-76.
- [2] Han T. Clivus chordoma. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:1032. [韩彤. 斜坡脊索瘤. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:1032.]
- [3] Jian BJ, Bloch OG, Yang I, Han SJ, Aranda D, Parsa AT. A comprehensive analysis of intracranial chordoma and survival: a systematic review. *Bri J Neurosurg*, 2011, 25:446-453.
- [4] Pang CN, Liu XG, Yuan HS. CT and MRI findings of the chordoma in the mobile spine. *Shi Yong Fang She Xue Za Zhi*, 2015, 31:1155-1158. [庞超楠, 刘晓光, 袁慧书. 脊柱活动节段脊索瘤的 CT、MRI 征象分析. 实用放射学杂志, 2015, 31:1155-1158.]
- [5] Chen KW, Yang HL, Lu J, Wang GL, Ji YM, Wu GZ, Zhu LF, Liu JY, Chen XQ, Gu YP. Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase - 9 in sacral chordoma. *J Neurooncol*, 2011, 101:357-363.
- [6] Yakkioi Y, van Overbeeke JJ, Santegoeds R, van Engeland M, Temel Y. Chordoma: the entity. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846:655-669.
- [7] Akhavan-Sigari R, Gaab MR, Rohde V, Abili M, Ostertag H. Prognostic significance of immunohistochemical expression of VEGFR2 and iNOS in spinal chordoma. *Eur Spine J*, 2014, 23:2416-2422.
- [8] Fujita T, Ueda Y, Kawahara N, Baba H, Tomita K. Local spread of metastatic vertebral tumors: a histologic study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997, 22:1905-1912.
- [9] Lan J, Liu XG, Liu ZJ, Ma QJ, Jiang L, Yu ZS. Histological identification of natural barriers to the invasion of primary spinal tumor in spine. *Zhongguo Ji Zhu Ji Sui Za Zhi*, 2008, 18:455-459. [兰杰, 刘晓光, 刘忠军, 马庆军, 姜亮, 于泽生. 脊椎及椎旁组织对原发脊柱肿瘤局部屏障作用的组织学评价. 中国脊柱脊髓杂志, 2008, 18:455-459.]
- [10] Kong D, Zheng T, Zhang M, Wang D, Du S, Li X, Fang J, Cao X. Static mechanical stress induces apoptosis in rat endplate chondrocytes through MAPK and mitochondria - dependent caspase activation signaling pathways. *PLoS One*, 2013, 8: E69403.
- [11] Sun Z, Wan ZY, Guo YS, Wang HQ, Luo ZJ. FasL on human nucleus pulposus cells prevents angiogenesis in the disc by inducing Fas-mediated apoptosis of vascular endothelial cells. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6:2376-2385.
- [12] Yasuma T, Yamauchi Y, Arai K, Makino E. Histopathologic study on tumor infiltration into the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1989, 14:1245-1248.
- [13] Sasagawa T, Kawahara N, Murakami H, Demura S, Yoshioka K, Yamaguchi T, Tsuchiya H, Tomita K. The route of metastatic vertebral tumors extending to the adjacent vertebral body: a histological study. *J Orthop Sci*, 2011, 16:203-211.
- [14] Jahangiri A, Chin AT, Wagner JR, Kunwar S, Ames C, Chou D, Barani I, Parsa AT, McDermott MW, Benet A, El-Sayed IH, Aghi MK. Factors predicting recurrence after resection of clival chordoma using variable surgical approaches and radiation modalities. *Neurosurgery*, 2015, 76:179-185.
- [15] Choy W, Terterov S, Kaprelian TB, Trang A, Ung N, DeSalles A, Chung LK, Martin N, Selch M, Bergsneider M, Vinters HV, Yong WH, Yang I. Predictors of recurrence following resection of intracranial chordomas. *J Clin Neurosci*, 2015, 22:1792-1796.
- [16] Gokaslan ZL, Zadnik PL, Sciubba DM, Gersmeyer N, Goodwin CR, Wolinsky JP, Bettgowda C, Groves ML, Luzzati A, Rhines LD, Fisher CG, Varga PP, Dekutoski MB, Clarke MJ, Fehlings MG, Quraishi NA, Chou D, Reynolds JJ, Williams RP, Kawahara N, Boriani S. Mobile spine chordoma: results of 166 patients from the AOSpine Knowledge Forum Tumor database. *J Neurosurg Spine*, 2015. [Epub ahead of print]
- [17] Chen Z, Jian FZ. Intraspinal tumors and spine stability. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:986-987. [陈赞, 菅凤增. 椎管内肿瘤与脊柱稳定性. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:986-987.]
- [18] Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res*, 1986, (204):9-24.

(收稿日期: 2016-02-26)