

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.009

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.009>

52 例脊索瘤临床病理学观察

马艳英, 夏庆欣, 孙淼淼, 张建波, 赵冬梅

(郑州大学附属肿瘤医院病理科, 郑州 450008)

[摘要] 目的: 研究脊索瘤的临床病理特征。方法: 对52例脊索瘤患者的临床表现、病理学形态、免疫表型、治疗方法和预后进行回顾性分析。结果: 年龄27~79(中位58)岁, 其中男29例, 女23例。骶尾部46例, 蝶鞍部2例, 斜坡1例, 颈椎2例, 腰椎1例。影像学显示溶骨性破坏。形态学瘤细胞呈分叶状结构, 富含黏液样基质并可见胞内囊泡, 免疫组织化学上皮性标志及S100蛋白阳性表达。1例去分化为纤维肉瘤, 且Ki-67增殖指数升高。其中27例(52%)复发, 3例转移。结论: 脊索瘤多见于中老年人中轴骨, 低度恶性, 复发常见, 可远处转移, 病理形态以经典型为主, 可发生去分化并提示预后不良。免疫组织化学有助于诊断及鉴别诊断。

[关键词] 脊索瘤; 免疫组织化学; 临床病理学; 整合酶相互作用分子1

Clinicopathological observation of 52 cases of chordoma

MA Yanying, XIA Qingxin, SUN Miaomiao, ZHANG Jianbo, ZHAO Dongmei

(Department of Pathology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

Abstract **Objective:** To study the clinicopathologic feature of chordoma. **Methods:** The clinical data of 52 cases of chordoma were retrospectively analyzed, including clinical features, pathological morphology, immunophenotype, treatment and prognosis. **Results:** The age ranged from 27–79 years (median age: 58 years), 29 males and 23 females were included. Forty-six cases occurred in the sacrococcygeal, 2 cases in the sella, 1 case in the slope, 2 cases in the cervical spine and 1 case in the lumbar spine. Radiology images showed the osteolytic destruction. Morphologically, the tumor cells were lobulated, rich in mucin-like matrix and had visible intracellular vesicles. Immunohistochemistry showed epithelial markers and S100 protein were positively expressed. One of these cases dedifferentiated into fibrosarcoma, with an increased Ki67 proliferation index. Among these cases, 27 (52%) recurred and 3 metastasized. **Conclusion:** Chordoma is more common in the axial bone of middle-aged and elderly people, with low degree of malignancy, common recurrence, and possibility of metastasis. The main pathological type is classical type, and sometimes it may occur dedifferentiation suggesting poor prognosis. Immunohistochemistry is contribute to diagnosis and differential diagnosis.

Keywords chordoma; immunohistochemistry; clinicopathology; integrase interactor 1

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-03

通信作者 (Corresponding author): 马艳英, Email: yanyingma@126.com

基金项目 (Foundation item): 河南省基础与前沿技术基金项目 (152300410001)。This work was supported by Basic and Frontier Technology Research Project of Henan Province China (152300410001).

脊索瘤是胚胎时期残留的脊索组织发生的低度恶性肿瘤, 比较少见, 占骨原发恶性肿瘤的5%^[1]。1894年由Ribbert首先描述并命名^[2]。现回顾性分析郑州大学附属肿瘤医院收治的52例病理诊断为脊索瘤患者的临床特征、影像学表现、病理形态、免疫组织化学、治疗方法及预后等。

1 材料与方法

1.1 材料

检索我院病理科2012至2017年间诊断为脊索瘤的住院病例55例, 经两位病理专家复诊为脊索瘤的52例。以经典细胞形态为主的病例归为经典亚型脊索瘤, 以软骨样形态为主者归为软骨亚型, 以去分化的梭形细胞肉瘤为主者归为去分化型。所有标本均来自手术切除标本。本研究已获得医学伦理委员会批准。

1.2 方法

所有标本均经10%中性甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 4 μm切片, HE及糖原染色, EnVision二步法行细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、波形蛋白(vimentin, Vim)、神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP), 细胞增殖指数(Ki-67), 中枢神经特异蛋白(S100蛋白)及整合酶相互作用分子1(integrin interactor 1, INI1)免疫组织化学染色(试剂购自丹麦Dako公司, 实验步骤按试剂盒说明书进行, 设阳性和阴性对照); 于光镜下观察。

2 结果

2.1 临床特点

本组52例中男29例, 女23例, 年龄27~79(平均55.6)岁, 其中40~65岁者40例(78.6%)。发生在骶尾部者46例, 蝶鞍2例, 斜坡1例, 颈椎2例, 腰椎1例。病史最长者10年半, 最短1个月。46例骶尾部患者中, 以骶尾部疼痛不适、发现肿物而就诊者40例, 其中18例均为骶尾部脊索瘤复发而入院, 2例以大小便不适就诊, 1例外伤后病理性骨折而就诊, 2例为下肢麻木及感觉障碍就诊者。颈椎及腰椎脊索瘤分别以颈部疼痛及腰部疼痛而就

诊。X线可见骶骨溶骨性破坏, 骨小梁结构消失, 代之以模糊的云雾状影, 9例可见软组织肿块影, CT查见肿物向前突出, 侵犯直肠周围间隙。6例伴有椎间盘突出。

2.2 病理检查

大体观察: 送验肿物最大径2~30 cm, 包膜不完整或破碎组织, 切面呈实性、灰白、有黏液样光泽, 部分出血、质软易碎。

HE染色镜下检查: 瘤组织被纤维及黏液样间质分隔呈分叶状, 瘤细胞呈条索状或片状排列, 组织由两种细胞组成, 一部分细胞呈卵圆形或多边形, 轻度异型, 胞质内有大小不一的空泡(图1), 可见典型的液滴样细胞。另部分细胞体积较小, 胞质嗜酸性, 呈星形或梭形, 细胞核不明显, 核分裂少见。部分病例软骨样区域形态类似肿瘤性软骨, 并可见出血及散在钙化, 类似高分化软骨肉瘤或黏液样软骨肉瘤。其中1例骶骨患者除有经典形态外, 可见瘤细胞呈梭形, 无黏液样基质, 胞质嗜酸性, 异型明显, 核分裂易见, 呈纤维肉瘤样形态, 且与小灶经典区域混合存在(图2), 并可见大片出血、坏死。

2.3 免疫表型及特殊染色

52例不同组织学亚型脊索瘤免疫组织化学特征(图3~6)及特殊染色结果见表1。

2.4 治疗

52例患者均行手术治疗(18例为二次手术), 其中1例行粒子植入术后5个月手术切除, 11例术后加放疗, 1例辅助伊马替尼化疗。

2.5 随访

获随访者19例, 随访2个月~3年(表2)。除18例以复发而就诊外, 9例首次术后复发, 复发率52%(27/52), 其中1例骶骨患者两次术后2年复发并肝转移, 行放疗及肝介入治疗后随访13个月仍存活; 1例骶骨患者肿物30 cm, 行粒子植入术后5个月, 手术切除并伊马替尼辅助化疗后1年复发并肺转移死亡; 1例骶骨患者两次术后6年发现颈椎及双肺转移, 行颈椎肿物切除术后15个月死亡。1例去分化亚型的骶骨患者术后放疗后4个月复发, 再次术后随访4个月仍存活。

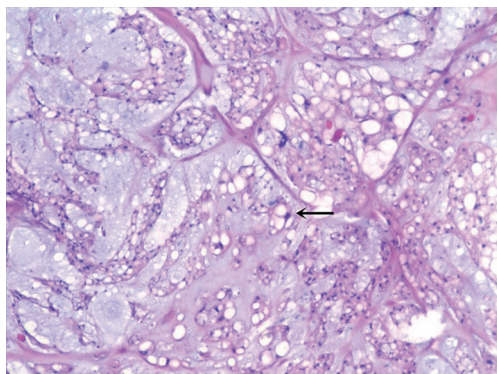


图1 瘤细胞呈分叶状, 可见黏液样基质及胞质内空泡(箭头所示)(HE, × 40)

Figure 1 Lobular structure, mucoid background and intracytoplasmic vacuole (arrows) (HE, × 40)

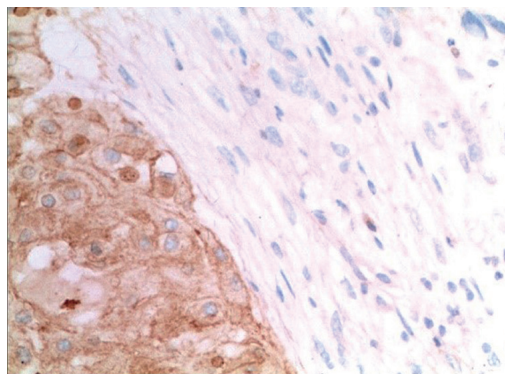


图4 EMA在经典型区域阳性表达、去分化区阴性表达(EnVision, × 200)

Figure 4 Positive expression of EMA in typical area and negative in dedifferentiated area (EnVision, × 200)

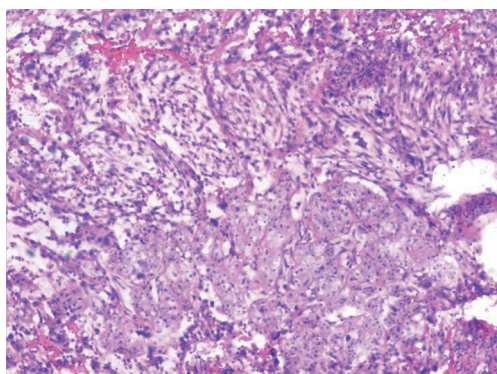


图2 经典型区域与去分化区域混合存在(HE, × 100)

Figure 2 Typical area is mixed with the dedifferentiation area (HE, × 100)

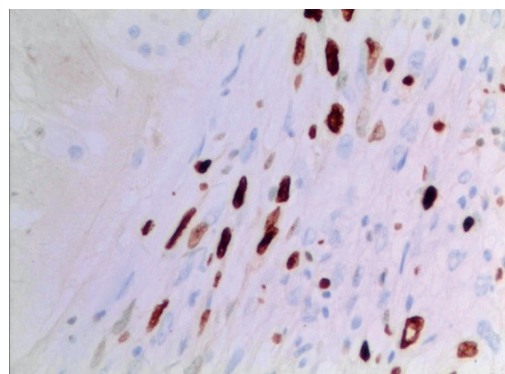


图5 Ki67于去分化区域显著高于经典区域(EnVision, × 200)

Figure 5 Expression of Ki67 is higher in the dedifferentiated area than that in the classical area (EnVision, × 200)

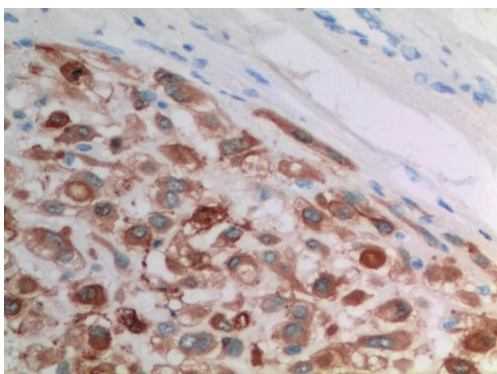


图3 免疫组织化学S100蛋白阳性表达(EnVision, × 200)

Figure 3 Immunohistochemistry shows positive for S100 protein (EnVision, × 200)

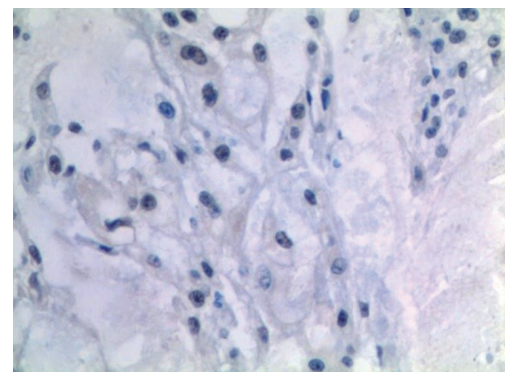


图6 瘤细胞INI1蛋白表达缺失(EnVision, × 200)

Figure 6 Loss of INI1 protein expression in tumor cells (EnVision, × 200)

表1 脊索瘤免疫组织化学及特殊染色阳性结果

Table 1 Positive results of immunohistochemistry and special staining of chordoma

亚型	n	CK(+)/例	EMA(+)/例	Vim(+)/例	S-100(+)/例	INI1(缺失)	Ki-67/%	PAS(+)/例
经典型	44	44	44	44	42	13	5~10	44
软骨样型	7	7	7	7	6	2	1~5	7
去分化型	1	0	0	1	0	无	30~35	0

表2 19例脊索瘤患者随访结果

Table 2 Result of 19 cases of chordoma follow-up

病理类型	n	部位	手术治疗/例	辅助放/化疗	结果
经典型	15	骶骨	15	3例放疗, 1例化疗	3例复发并转移, 2例死亡; 5例复发再次术后存活, 余无复发
软骨型	3	骶骨	3	无	无复发
去分化型	1	骶骨	1	无	复发再次术后4个月存活

3 讨论

脊索瘤是一种来源于脊索残留的少见肿瘤, 其生长缓慢, 但有较强的局部侵袭及潜在转移性, 因此被归为低度恶性肿瘤, 任何年龄均可发病, 发病高峰40~60岁^[1]。脊索瘤几乎全部发生于中轴骨, 尤其是骶尾部, 也有发生于口咽及鼻咽部等少见部位的个案报道^[3]。

临床症状与肿瘤大小、部位及周围组织关系有关, 主要表现为局部疼痛不适及神经压迫症状, X线常表现为溶骨性改变, 可见骨膨胀性改变及累及邻近软组织。组织学形态以经典型为主, 常可混合软骨样组织区域, 且后者增殖指数较低。去分化脊索瘤少见, 恶性纤维组织细胞瘤是常见的去分化成分, 侵袭性强, 生存时间短, 预后差^[4]。本组中仅有1例去分化为纤维肉瘤, 去分化区域黏液背景不明显, 且与经典型区域分别表达各自的免疫组织化学特征, 免疫组织化学染色结果与文献^[5]报道一致。

脊索瘤以局部复发多见, 很少有转移, 可转移到肺、肝、骨、淋巴结及胃等, 出现转移后预后差^[6]。手术切除为该瘤首选治疗方法, 但由于其发生部位结构复杂及其局部侵袭性, 很难完全切除, 这也是以后复发的主要原因, 复发率达40%^[7-8]。有研究^[9]表明术后辅助放疗, 能够推迟复发时间而使患者受益。有报道^[10]酪氨酸激酶受体阻滞剂有一定效果, 可延长患者生存期; Orecchia等^[11]报道术后行质子束辅助治疗有效, 随

访6~12个月无复发。但目前尚没有对该肿瘤统一的放、化疗方案。

本组52例患者均行手术治疗, 复发率53%, 3例发生肝或肺转移。有研究^[12]显示Ki67是影响预后的独立因素, Ki-67 >5%提示预后不良。本组中18例复发患者的组织学形态以经典型为主, 1例为去分化亚型, 未见软骨亚型, 且软骨亚型患者Ki-67 <5%, 提示软骨亚型患者预后较好。有趣的是, 本组中1例去分化患者复发标本与初次术后标本相比, 大部分组织去分化为纤维肉瘤, 经广泛取材后仅小灶可见典型的黏液及泪滴样细胞, 且细胞增殖指数从10%升高到约30%, 并有大片出血坏死, 提示去分化患者再次复发预后不良。

近年来对脊索瘤的分子遗传学研究越来越多, 研究^[13]报道EGFR及MET基因的激活可促进瘤细胞的增殖及转移, 最近报道^[14]的2例发生于儿童斜坡的低分化脊索瘤有INI1蛋白及基因的缺失表达。本组中去分化脊索瘤未发现INI1蛋白缺失, 且经典型及软骨样型患者中也分别有13例(30%)及2例(28%)INI1的表达缺失, 因此本组中未发现INI1缺失与不良组织学形态及不良预后有关, 推测成人型与儿童特殊型脊索瘤的病理形态及基因遗传学可能有所不同。遗憾的是由于条件限制, 无法行原位杂交检测, 去分化脊索瘤遗传学改变有待于更多病例的积累和进一步研究。

另外, 椎间盘突出患者的临床症状与脊索瘤相似, 特别是发生于颈、胸、腰椎等罕见部位者, 临床表现不典型而易漏诊或误诊。本组中有6例

合并有椎间盘突出, 其中病史最长达10年, 可能与其合并腰椎间盘突出而漏诊有关。因此, 需借助影像学鉴别以免延误治疗; 组织学形态有典型的黏液样基质和胞质内囊泡(类似于脂母细胞), 需与软骨肉瘤及黏液样脂肪肉瘤和转移性印戒细胞癌相鉴别, 免疫组织化学CK, Vim, EMA, S100阳性表达及特定的中轴骨发病部位有助于脊索瘤的诊断及鉴别。

参考文献

- 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.
- Friedmann I, Harrison DF, Bird ES. The fine structure of chordoma with particular reference to the physaliphorous cell[J]. *J Clin Pathol*, 1962, 15: 116-125.
- Li X, Wang Y, Wang F, et al. An unusual case of oropharyngeal chordoma: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(48): e8963.
- Choi YJ, Kim TS. Malignant fibrous histiocytoma in chordoma—immunohistochemical evidence of transformation from chordoma to malignant fibrous histiocytoma[J]. *Yonsei Med J*, 1994, 35(2): 239-243.
- Bisceglia M, D'Angelo VA, Guglielmi G, et al. Dedifferentiated chordoma of the thoracic spine with rhabdomyosarcomatous differentiation. Report of a case and re-view of the literature[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2007, 11(4): 262-273.
- 王海艳, 吴永芳, 许春伟, 等. 脊索瘤2例临床病理特征并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(6): 995-999.
WANG Haiyan, WU Yongfang, XU Chunwei, et al. Two case of chordoma with clinicopathological features of and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Medicine*, 2015, 35(6): 995-999.
- Sciubba DM, Chi JH, Rhines LD, et al. Chordoma of the spinal column[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2008, 19(1): 5-15.
- Chugh R, Tawbi H, Lucas DR, et al. Chordoma: the nonsarcoma primary bone tumor[J]. *Oncologist*, 2007, 12(11): 1344-1350.
- Zabel-du Bois A, Nikoghosyan A, Schwahof A, et al. Intensity modulated radiotherapy in the management of sacral chordoma in primary versus recurrent disease[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 97(3): 408-412.
- 郭腾显, 李欢, 吴震. 脊索瘤的药物治疗进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(2): 198-202.
GUO Tengxian, LI Huan, WU Zhen. The advance in drug therapy of chordoma[J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2017, 33(2): 198-202.
- Orecchia R, Vitolo V, Fiore MR, et al. Proton beam radiotherapy: report of the first ten patients treated at the “Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO)” for skull base and spine tumours [J]. *Radiol Med*. 2014, 119: 277–282.
- 杨珊珊, 刘标, 余波, 等. 脊索瘤组织中C-Met和Ki-67表达及临床病理意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(7): 703-707.
YANG Shanshan, LIU Biao, YU Bo, et al. Expression of c-met and Ki67 in chordoma and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2013, 29(7): 703-707.
- Zhang Y, Schiff D, Park D, et al. MicroRNA-608 and microRNA-34a regulate chordoma malignancy by targeting EGFR, Bcl-xL and MET[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91546.
- 冯佳燕, 陈莲, 马阳阳, 等. INI1缺失的低分化脊索瘤临床病理学观察[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(10): 695-698.
FENG Jiayan, CHEN Lian, MA Yangyang, et al. Poorly-differentiated chordoma with INI1 loss: a clinicopathologic study[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2017, 46(10): 695-698.

本文引用: 马艳英, 夏庆欣, 孙淼淼, 张建波, 赵冬梅. 52例脊索瘤临床病理学观察[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(5): 961-965. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.009

Cite this article as: MA Yanying, XIA Qingxin, SUN Miaomiao, ZHANG Jianbo, ZHAO Dongmei. Clinicopathological observation of 52 cases of chordoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 961-965. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.009