

Современные возможности лечения хордом шейного отдела позвоночника: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение

Э.Р. Мусаев, Л.Г. Жукова

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Эльмар Расимович Мусаев mer71@mail.ru

Хордома — редкая разновидность первичных опухолей костей, с одной стороны характеризующаяся медленным ростом и низкой пролиферативной активностью, с другой — крайне высоким потенциалом местного рецидивирования, что и определяет трудности адекватного контроля над болезнью при использовании только хирургического варианта лечения и стандартных вариантов химио- и лучевой терапии. В настоящее время уже определен ряд возможных путей активации опухолевой прогрессии при хордоми, однако достигнутые результаты не могут быть признаны удовлетворительными.

Ключевые слова: хордома, шейный отдел позвоночника, хирургическое и лучевое лечение, таргетная терапия

Current possibilities of treatment for chordomas of the cervical spine: a review of literature and the authors' clinical observation

E.R. Musayev, L.G. Zhukova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Chordoma is a rare type of primary bone tumors, which is characterized by slow growth and low proliferative activity, on the one hand, and a very high potential for local recurrence, on the other hand, which determines difficulties in adequately controlling the disease when only surgical treatment and standard chemo- and radiotherapy options are used. A number of possible ways of activating tumor progression in chordomas have been now defined; however, the achieved results cannot be recognized satisfactory.

Key words: chordoma, cervical spine, surgical and radiation treatment, targeted therapy

Введение

Хордома — редкая, медленно растущая опухоль, которая характеризуется высоким потенциалом местного рецидивирования [1, 9, 29]. Хордома составляет от 1 до 4 % всех первичных опухолей костей [4, 6, 10, 17, 19, 28]. В основном хордома поражает крестец (до 50 % случаев) и атланта-окипитальный отдел позвоночника — до 35 % случаев [4, 17, 28, 38], лишь около 10 % случаев хордом локализуется в шейном отделе позвоночника [6, 28]. Метастазы при хордоми встречаются редко, преимущественно в легкие, печень и мягкие ткани [13]. Наиболее часто прогрессия болезни выражается в местном рецидивировании, в основном из-за осложнений, обусловленных местным распространением опухоли, и такие больные погибают. Исключая миелому, хордома — наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная опухоль позвоночника, чаще поражающая пожилых людей [7].

Встречаются также (около 5 %) агрессивные высокозлокачественные дедифференцированные хордомы [26]. Bergh et al. [5] показали, что присутствие микроскопических некрозов опухоли и/или высокая пролиферативная активность (> 5 % клеток

позитивны по Ki-67) являются плохим прогностическим фактором. Другие морфологические симптомы (митотическая активность, плеоморфизм, ячеистость и т. д.) не влияли на прогноз заболевания.

Шейные хордомы, которые чаще встречаются у более молодых пациентов, представляют значительные сложности для лечения. В момент обращения в специализированные учреждения у большинства больных опухоли уже распространяются в паравертебральные массы, эпидуральное пространство, зачастую поражая 1 или 2 позвоночные артерии. Кроме того, эти пациенты чаще, чем при сакральной локализации, подвергаются паллиативным оперативным вмешательствам или лучевой терапии (ЛТ) не в специализированных учреждениях.

Использование базовых онкологических принципов хирургии опухолей длинных трубчатых костей ограничено при опухолях аксиального скелета в связи с анатомическими особенностями. Boriani et al. [7] опубликовали данные, что при радикальном удалении хордом достигается значительно лучший локальный контроль, чем при удалении опухоли кускованием или использовании ЛТ. Однако если при опухолях

крестца, поясничного отдела позвоночника радикальное удаление опухоли возможно, то при локализации в шейном отделе позвоночника добиться удаления опухоли *en bloc* очень сложно; этому способствуют анатомические особенности шейного отдела позвоночника, близость позвоночной артерии, функциональная значимость шейных корешков [14, 19]. Многие авторы сообщают об успешных *en bloc* резекциях опухолей грудного и поясничного отделов позвоночника [4, 8, 9, 23]. Эти же авторы отмечают сложности моноблочного удаления хордом шейного отдела позвоночника; это бывает возможно, когда опухоль локализуется только в теле позвонка, что встречается крайне редко. Есть отдельные работы об успешных случаях *en bloc* резекций шейных хордом, при этом перевязываются позвоночная артерия с одной стороны и вовлеченные корешки [19, 31]. Однако часто в таких ситуациях после удаления основного массива опухоли приходится «добирать» опухоль. Кроме того, даже агрессивная радикальная хирургия при хордомимах не всегда гарантирует микроскопически «чистый» край резекции [19] и характеризуется большим количеством осложнений. Поэтому Varrenechea et al. [3] считают при шейных хордомимах адекватным объемом тотальное удаление опухоли с последующей адьювантной ЛТ. Того же мнения об оптимальном подходе при лечении шейных хордом — полное удаление опухоли кускованием с последующей ЛТ — придерживаются многие другие авторы [4, 6, 10, 27, 38].

При удалении шейных хордом в основном описаны комбинированный задний и латеральный/трансмандибулярный доступ. Повреждение позвоночной артерии с одной стороны при резекциях опухолей шейного отдела позвоночника описано многими авторами [39]. Не выявлено каких-либо серьезных осложнений, тем не менее риск неврологических нарушений достаточно значителен из-за важности и вариабельности радикуло-медуллярных ветвей. Используют магнитно-резонансную (МР) ангиографию для определения скорости кровотока в противоположной позвоночной артерии, интраоперационный тест с пережатием позвоночной артерии и нейрофизиологическим мониторингом, однако лучше всего на предоперационном этапе выполнить ангиографию с баллонной окклюзией артерии и определением скорости мозгового кровообращения [20, 39]. Кроме того, резекция шейного отдела позвоночника сопровождается сложной реконструкцией. Многоуровневая стабилизация ассоциируется с большим количеством осложнений [22]. Решение о выполнении окципито-шейного спондилодеза как стандарт спорно [25], поскольку в дальнейшем ограничивается двигательная активность пациента. Однако нестабильность, вызванная моноуровневой спондилэктомией на шейном уровне, достаточно выражена. Расширенная хирургия при шейных хордомимах приводит к большому количеству общих осложнений: длительная послеопера-

ционная искусственная вентиляция легких, нарушение функции глотания, парез диафрагмального нерва, ликворея и т. д. Технически эти оперативные вмешательства сложны, и риск развития осложнений высок, тем не менее тщательное предоперационное планирование и мультидисциплинарный подход позволяют выполнять операции и уменьшать количество осложнений.

Хордомы относятся к радиорезистентным опухолям, и для получения адекватного противоопухолевого эффекта при дистанционной ЛТ требуется подведение суммарной очаговой дозы не менее 60 Гр. К сожалению, подведение такой дозы сопряжено с высоким риском повреждения окружающих тканей, а в случае шейной локализации — спинного и головного мозга [2, 15, 16, 21, 30, 32]. Стандартная же ЛТ энергией фотонов в дозе 50–55 Гр не обеспечивает адекватного локального контроля болезни.

В последнее время широкое распространение в лечении хордом получила протонная ЛТ. Этот метод позволил достичь 46 % локального контроля в течение 5 лет [24]. Высокие дозы ЛТ позволяют улучшить течение заболевания. Появляются другие виды ЛТ (IMRT, CyberKnife), которые также с успехом применяются при хордомимах. Yamada et al. [37] сообщили об использовании IMRT при первичных опухолях позвоночника. Срок наблюдения составил 15 мес, а локальный контроль — 86 %.

Низкий пролиферативный потенциал, характерный для хордом, обуславливает крайне низкую эффективность химиотерапии (ХТ) (< 5 %). В литературе приводятся лишь единичные случаи успешного применения винкаалкалоидов и алкилирующих агентов. По результатам одного из очень немногих проспективных исследований II фазы, при применении ингибитора топоизомеразы I (9-нитро-камптотецина, 9-NC) объективный эффект был достигнут только у 1 из 15 включенных пациентов, 3 мес без прогрессирования пережили 47 %, а 6 мес — только 33 % включенных больных [18].

Успехи в понимании ряда ключевых механизмов, регулирующих пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток, позволили установить, что одним из, возможно, ведущих путей активации опухолевой прогрессии при хордомимах является PDGFR_β-путь. Подтверждение этого предположения было получено в пилотном исследовании Casali et al., которые [10, 11] показали, что применение иматиниба у 6 больных с неоперабельными хордомимах (с подтвержденной высокой экспрессией рецепторов фактора роста выделяемого тромбоцитами β (PDGFR_β) и их фосфорилированных форм) позволило добиться уменьшения плотности опухолевых очагов и интенсивности накопления в них контрастного вещества (по данным компьютерной томографии (КТ) и МР-томографии).

Известно, что большинство таргетных препаратов, в том числе и иматиниб, не обладают способностью

убивать или выраженно повреждать опухолевые клетки (цитотоксическое воздействие), а лишь оказывают ингибирующее воздействие на пролиферацию и/или стимулируют дифференцировку опухолевых клеток за счет выключения механизмов, отвечающих за формирование злокачественного фенотипа (цитостатическое воздействие). В связи с этим основным эффектом при их использовании является не излечение, а длительное сдерживание опухолевого роста или, в лучшем случае, уменьшение опухолевой массы. Это никоим образом не умаляет их потенциальной значимости, так как перевод злокачественной опухоли в состояние хронического заболевания, текущего годами, является не менее привлекательной целью, чем достижение полного излечения.

Эффективность иматиниба была подтверждена результатами многоцентрового исследования II фазы, включившего 55 больных с неоперабельными хордوماми. Стабилизация болезни (до 6 мес и более) была достигнута у 84 % (37 из 44) оцененных больных, а контроль над болезнью (объективный ответ + стабилизация более 6 мес) — у 73 % больных. У 25 из 39 (64 %) больных, имевших на момент начала терапии значимые симптомы болезни, было отмечено субъективное улучшение состояния. Медиана времени до прогрессирования составила 32 нед, причем однолетняя выживаемость без прогрессирования составила 38 %, а 1,5-годичная — 16 % [33].

В случае прогрессирования болезни на фоне применения иматиниба терапевтические возможности еще более ограничены. Имеются крайне немногочисленные наблюдения о возможности восстановления чувствительности к иматинибу при добавлении низких доз цисплатина [12]. Попытка блокады других сигнальных путей, например EGFR-пути (использование гефитиниба, эрлотиниба и цетуксимаба), оказались не очень успешными [36].

Наиболее многообещающими в случае прогрессии болезни на фоне терапии иматинибом выглядят результаты применения m-TOR ингибитора сиролимуса. По данным S. Stacchiotti et al., добавление сиролимуса в дозе 2 мг в сутки к иматинибу по 400 мг в сутки у 7 из 10 включенных больных с подтвержденной активацией m-TOR позволило добиться объективного эффекта (по критериям Choi), причем средняя продолжительность терапии составила 9 мес [34].

В качестве клинического примера эффективного применения иматиниба при неоперабельном рецидиве шейной хордомы мы приводим описание истории болезни молодой пациентки С. 22 лет (см. рис. 1, 2).

В 2006 г. у больной появились боли в руках, шаткость походки, выраженность которых нарастала. В январе 2008 г. при КТ и МРТ шейного отдела позвоночника выявлена экстрамедуллярная опухоль с вентральной компрессией спинного мозга и развивающейся кифотической деформацией на уровне C2–C5 позвонков.

При неврологическом осмотре: верхний вялый парализ, движения пальцев кистей рук отсутствуют. Болевая гипостезия с уровня C7 по проводниковому типу. Спастическая параплегия нижних конечностей, больше справа. 01.02.08 развился дислокационный синдром с явлениями стволовой атаксии.

04.02.08 по месту жительства была выполнена гемиламинэктомия на уровне C2–C5 позвонков и субтотальное удаление опухоли.

По результатам гистологического исследования определена хордома. При иммуногистохимическом исследовании: C-kit «3+» в 98 % клеток, VEGF «3+» в 95 % клеток, Ki 67 — отрицательный (0).

В послеоперационном периоде отмечалось восстановление неврологического дефицита в правых конечностях, но сохранялся сниженный объем движений в правом плечевом суставе и правой кисти.

При контрольном обследовании 28.11.08 (через 9 мес) выявлен рецидив заболевания: увеличение интрадурального компонента опухоли, сдавливающего спинной мозг.

МРТ шейного отдела позвоночника: на уровне C2–C5 преимущественно экстрадурально, паравертебрально справа, сохраняется многокамерное жидкостное образование 62 × 22 мм, распространяющееся кпереди паравертебрально, частично на уровне C3–C4 обрстая правую вертебральную артерию, без выраженной ее компрессии. Правая вертебральная артерия с наличием изгиба на уровне C3 позвонка. Спинной мозг однородной структуры, убедительных данных за наличие очаговых изменений не выявлено, структура спинного мозга без динамики.

При неврологическом осмотре: правосторонний гемипарез, болевой синдром с уровня C2.

Ввиду многоуровневого характера рецидивной опухоли выполнение радикального хирургического вмешательства было признано невозможным.

С января 2009 г. начата терапия гливеком. На фоне проводимой терапии уже через 3 мес было отмечено субъективное улучшение состояния (перестали беспокоить боли в шейном отделе позвоночника, уменьшился неврологический дефицит). При контрольной МРТ — стабилизация болезни.

В марте 2010 г. (через 14 мес терапии) зафиксирован и объективный ответ в виде уменьшения размеров многокамерного жидкостного образования на уровне C2–C5 с 62 × 22 до 55 × 20 мм (по данным МРТ).

В октябре 2010 г. полностью регрессировали явления гемипареза.

При контрольном осмотре в мае 2011 г. (28 мес терапии) пациентка никаких жалоб не предъявляет, ведет активный образ жизни. Терапию иматинибом переносит без побочных явлений.

По данным контрольной МРТ — сохраняется достигнутый эффект. Размеры и структура рецидивной опухоли на уровне C2–C5 без динамики. Признаков компрессии спинного мозга на уровне поражения нет.



Рис. 1. МРТ до лечения



Рис. 2. МРТ после лечения

Заключение

Оптимальное лечение шейных хордом — агрессивное хирургическое, тем не менее радикальные резекции возможны не всегда, и местные рецидивы хордом остаются большой проблемой. Крайне низкая эффективность ХТ и исходная радиорезистентность

опухоли определяют необходимость активного изучения механизмов развития резистентности к иматинибу и поиск возможных путей ее преодоления, а также дальнейший поиск мишеней, блокада которых позволит контролировать прогрессию хордом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnaudovic K.I., Al-Mefty O. Surgical seeding of chordomas. *J Neurosurg* 2001;95:798–803.
2. Austin-Seymour M., Munzenrider J., Goitein M. et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989;70:13–7.
3. Barrenechea I., Perin N., Triana A., Lesser J., Costantino P., Sen C. Surgical management of chordomas of the cervical spine. *J Neurosurg Spine* 2007;6:398–406.
4. Bas T., Bas P., Prieto M., Ramose V., Bas J.L., Espinosa C. A lumbar chordoma treated with a wide resection. *Eur Spine J* 1994;3:115–7.
5. Bergh P., Kindblom L.G., Gunterberg B. et al. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: a study of 39 patients. *Cancer* 2000;88:2122–34.
6. Booi G.A., van Horn J.R. Cervical chordoma. A case report. *Acta Orthop Belg* 1987;53:520–2.
7. Boriani S., Chevalley F., Weinstein J.N., Biagini R., Campanacci L., De Iure F. et al. Chordoma of the spine above the sacrum. Treatment and outcome in 21 cases. *Spine* 1996;21:1569–77.
8. Boriani S., Bandiera S., Biagini R., Bacchini P., Boriani L., Cappuccio M. et al. Chordoma of the mobile spine: fifty years of experience. *Spine* 2006;31:493–503.
9. Bosma J.J.D., Pigott T.J.D., Pennie B.H., Jaffray D.C. En bloc removal of the lower lumbar vertebral body for chordoma. Report of two cases. *J Neurosurg* 2001;94 (2 Suppl):284–91.
10. Carpentier A., Polivka M., Blanquet A., Lot G., George B. Suboccipital and cervical chordomas: the value of aggressive treatment at first presentation of the disease. *J Neurosurg* 2002;97:1070–7.
11. Casali P.G., Messina A., Stacchiotti S., Tamborini E., Crippa F., Gronchi A. et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer* 2004;101:2086–97.
12. Casali P.G., Stacchiotti S., Grosso F. et al. Adding cisplatin (CDDP) to imatinib (IM) re-establishes tumor response following secondary resistance to IM in advanced chordoma. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl): abstract 10038.
13. Chambers P.W., Schwinn C.P. Chordoma. A clinicopathologic study of metastasis. *Am J Clin Pathol* 1979;72:765–76.
14. Cohen Z.R., Fourny D.R., Marco R.A., Rhines L.D., Gokaslan Z.L. Total cervical spondylectomy for primary osteogenic sarcoma. Case report and description of operative technique. *J Neurosurg (Spine)* 2002;97:386–92.
15. Cummings B.J., Hodson D.I., Bush R.S. Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:633–42.
16. Debus J., Hug E.B., Liebsch N.J. et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:967–75.
17. D'Haen B., De Jaegere T., Goffin J., Dom R., Demareel P., Plets C. Chordoma of the lower cervical spine. Case report. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;97:245–8.
18. Fleming G.F., Heimann P.S., Stephens J.K., Simon M.A., Ferguson M.K., Benjamin R.S. et al. Dedifferentiated chordoma. Response to aggressive chemotherapy in two cases. *Cancer* 1993;72:714–8.
19. Fujita T., Kawahara N., Matsumoto T., Tomita K. Chordoma in the cervical spine managed with en bloc excision. *Spine* 1999;24:1848–51.
20. Graves V.B., Perl J.II, Strother C.M., Wallace R.C., Kesava P.P., Masaryk T.J. Endovascular occlusion of the carotid or vertebral artery with temporary proximal flow arrest and microcoils: clinical results. *AJNR* 1997;18:1201–6.
21. Habrand I.L., Austin-Seymour M., Birnbaum S. et al. Neurovisual outcome following proton radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1601–6.
22. Hee H.T., Majd M.E., Holt R.T., Whitecloud T.S. III, Pienkowski D. Complications of multilevel cervical corpectomies and reconstruction with titanium cages and anterior plating. *J Spinal Disord Tech* 2003;16:1–9.
23. Hsu K.Y., Zucherman J.F., Mortensen N., Johnston J.O., Gartland J. Follow-up evaluation of resected lumbar vertebral chordoma over 11 years: a case report. *Spine* 2000;25:2537–40.
24. Igaki H., Tokuyue K., Okumura T.,

- Sugahara S., Kagei K., Hata M. et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1120–6.
25. Jackson R.J., Gokaslan Z.L. Occipitocervicothoracic fixation for spinal instability in patients with neoplastic processes. *J Neurosurg (Spine 1)* 1999;91:81–9.
26. Mirra J.M., Della Rocca C., Nelson S.D., Mertens F. Chordoma. In: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. (eds): *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon, France: IARC Press 2002; p. 316–7.
27. Mühlbauer M., Knosp E. The lateral transfacetal retrovascular approach for an anteriorly located chordoma originating from the second cervical vertebra. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:369–76.
28. Murali R., Rovit R.L., Benjamin M.V. Chordoma of the cervical spine. *Neurosurgery* 1981;9:253–6.
29. Nina P., Franco A., Barbato R., De Gregorio A., Schisano G. Extradural low cervical chordoma. Case report. *J Neurosurg Sci* 1999;43:305–9.
30. Pai H.H., Thornton A., Katznelson L. et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1079–92.
31. Rhines L.D., Fourny D.R., Siadati A., Suk I., Gokaslan Z.L. En bloc resection of multilevel cervical chordoma with C-2 involvement. Case report and description of operative technique. *J Neurosurg Spine* 2005;2:199–205.
32. Slater J.D., Austin-Seymour M., Munzenrider J. et al. Endocrine function following high dose proton therapy for tumors of the upper clivus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:607–11.
33. Stacchiotti S., Ferrari S., Ferraresi V. et al. Imatinib mesylate in advanced chordoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl): abstract 10003.
34. Stacchiotti S. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Annals of Oncology* 2009;20:1886–94.
35. Vieweg U., Meyer B., Schramm J. Tumour surgery of the upper cervical spine – a retrospective study of 13 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:217–25.
36. Weinberger P.M., Yu Z., Kowalski D. et al. Differential expression of epidermal growth factor receptor, c-Met, and HER2/neu in chordoma compared with 17 other malignancies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:707–11.
37. Yamada Y., Lovelock D.M., Yenice K.M., Bilsky M.H., Hunt M.A., Zatzky J. et al. Multifractionated image guided and stereotactic intensity modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:53–61.
38. Zacey G., Eyal A., Shacked I., Hadani M., Faibel M., Kronenberg J. Chordoma of the cervical spine. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:438–40.
39. Zambelli P.Y., Lechevallier J., Bracq H., Carlioz H. Osteoid osteoma or osteoblastoma of the cervical spine in relation to the vertebral artery. *J Pediatr Orthop* 1994;14:788–92.