

Nöro-Onkolojide Genetik
Genetics in Neuro-Oncology
Kordoma Biyolojisi
Biology of Chordomas

Kordomaların Biyolojisi

Dr. Necmettin PAMIR

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

Kordoma embriyonal notokorddan (chorda dorsalis) köken aldığı düşünülen, kafa tabanından sakruma kadar omurga boyunca yerleşen, yavaş büyüyen, invaziv, destrüktif, metastatik olabilen bir kemik tümörüdür. İlk olarak Luschka (1856) tarafından tanımlanmış ve 1857'de Virchow ve 1858'de Müller'in yazıları ile konfirme edilmiştir. İlk cerrahi rezeksiyon 1909 yılında Cushing tarafından gerçekleştirilmiştir. Cushing bu vaka hakkındaki düşüncelerini belirtirken tümörün suprasellar yerleşimine rağmen hipofizden köken almadığını belirtmiş ve hasta rekürrens nedeniyle kaybedilmiştir.

Kordoma nadir bir tümördür. Farklı serilerde insidans %0.2 ile %6.15 arasında bildirilmiş olsa da, bugün için kabul gören kondrosarkomalarla birlikte tüm intrakranial tümörlerin %0.2 si ve tüm kafatabanı tümörlerinin %6'sını oluşturduğudur(11). Kordomaların %32'si intrakranialdır, %30 gibi bir oranın ise kafa tabanında yerleşimli olduğu düşünülmektedir(11).

Embriyonal notokordun artıklarından geliştiği düşüncesi daha ilk tanımlandığı 1857'de Virchow tarafından ortaya atılmıştır. Kordomaların ekstraselüler matriks yapısı ve hücre farklılaşma şekilleri fetal chorda dorsalis'i taklit eder. Notokordun hamartomatöz, non-neoplastik artıkları normal kişilerde görülür ve Echordosis physilaphora olarak isimlendirilir(12). 1956 monografında Zülch bu tümörlerin notokordun kıkırdak tarafından çevrelenmediği anatomik lokalizasyonlarda görüldüğüne dikkat çekmiştir. Kafatabanındaki yerleşim yeri sfenookspital sinkondrozdur. Schisano(19) ve Raffel'in(16) 1982 yazılarında kafatabanındaki lokalizasyonların basisociput (caudal klivus) ve basisphenoid (rostral klivus) olduğu belirtilmiştir.

Tedavi edilmemiş kordomalarda semptomların başlamasından sonra ortalama sürvi 28 aydır. Dolayısı ile tanı alan semptomatik kordoma vakaları tedavi edilmelidir. Tüm kordoma vakalarında uygulanabilecek optimal bir tedavi yoktur. Cerrahi, radyoterapi ya da her ikisinin birlikte kullanımından sonra ortalama yaşam beklentisi 3.6-6.6 yıldır(10). Tedavi gerektiren tüm tümörler rekürrens gösterir. Buna rağmen kordomalar konusunda şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalarda prognozları açısından birbirinden keskin sınırlarla ayrılan iki grup dikkat çekmiştir(10). Bunlardan ilki 3-5 yıl içerisinde mortal seyreden kötü prognozlu grup diğeri ise yavaş seyreden (ve normal yaşam beklentisi olan) iyi prognozlu gruptur. Bugüne kadar bir çok araştırmacı bu iki grubun karakteristiklerinin ne olduğunu araştırmıştır. Laws'ın 2001 yazısında da dikkati çektiği gibi bu iki grup arasındaki fark tümörün intrensek biyolojisinden kaynaklanır(10). Peki o zaman bu davranışı belirleyen biyolojik özellik nedir? Yazımızın kalanında bu konuda tıp literatüründeki birikimi sunacağız.

Tümör davranışını anlamak için biz analizimizi farklı konularda yoğunlaştırdık ve 5 farklı alandaki özellikleri inceleyerek iki farklı prognostik grup arasındaki muhtemel farkları inceledik. Bu 5 analiz alanı tanısal yöntemler (Radyoloji), Tümör Davranışı (Klinik davranış analizi), Fenotip (Patoloji), İmmünotip (İmmünohistokimya) ve Genotip (Genetik-Moleküler biyoloji) oldu.

Tanısal yöntemler (Radyoloji)

Literatürde yer alan kordomalarla ilgili klinik-radyolojik çalışmalar bu tümörlerin direkt grafi - bilgisayarlı tomografi ve MRI incelemelerindeki tipik özelliklerini belirlemek amaçlıydı. Bu çalışmalarda da görülebileceği gibi kafa tabanı

kondroid tümörlerinin kordoma-kondrosarkoma bu bölgede yerleşimli diğer tümörlerden ayrımı hemen her vakada kolaylıkla yapılabilmektedir (17). Ayırıcı tanıda yer alan meningiomlar, invaziv hipofiz adenomları, plazmositomlar, metastatik tümörler, sfenoid sinus karsinomları, nazofaringeal karsinom, lenfoma ve (pediyatrik vakalarda) rabdomiyosarkom gibi tümöral oluşumlar ve histiositoz, granüloamatöz hastalıklar, kırıkdağımsı tümörlerden günümüz nöro-radyolojik yöntemleri kullanılarak güvenilirlikle ayrılabilir. Fakat kordomaların farklı bir prognoz taşıyan kondroid alt tipi ya da kondrosarkomlardan ayrımını sağlayabilecek güvenilir bir bulgu yoktur.

Literatürde kordomalar ve kondrosarkomaların birbirinden ayrımının yapılabileceğini ortaya atan araştırmacılar oldu. İddia edildiğine göre kordomalar orta hatta klivus çevresinde yerleşmekte, buna karşılık kondrosarkomlar paramedian yerleşimli idi ve petroz kemik içinde görülmekteydiler(5, 6, 9, 18, 21). Fakat kendi klinik vakalarımızın analizinden saptadığımız her iki tümörün de, her iki lokalizasyonda sıklıkla bulunduğuydü. Diğer araştırmacılar ise T2 ağırlıklı incelemelerde görülen şiddetli hiperintens odakların patolojide izlenen kırıkdağımsı adacıklarını gösterdiğini ve böylelikle kondroid kordomaların diğerlerinden ayrılabilirliğini ortaya attılar(22).

Biz literatürde bildirilmiş ve bildirilmemiş olan ve potansiyel olarak kafa tabanı kırıkdağımsı tümörleri arasında ayrım yapılabilmesini sağlayacak görüntüleme özelliklerini belirlemek amaçlı 42 vakayı inceledik. İncelenen özellikler belirlenen 18 farklı kafa tabanı anatomik oluşumu içinde lokalizasyon, invazyon, BT bulguları(dansite, kemik invazyon paterni, kontrast tutulumu, kalsifikasyon), MRI bulguları (T1W/T2W/PD/FLAIR ve diffusion incelemelerinde dansite, homojenite, kontrast tutulumu, reaktif değişiklikler), MRA bulguları (vasküler deplasman, daralma) ve DSA bulguları (tümör boyanması, vasküler itilme, daralma) idi. Analizimiz sonucunda bu tümörlerin birbirinden ayrılmasını sağlayacak güvenilir bir parametre olmadığına vardık.

Tümör Davranışı (Klinik davranış analizi)

Kordomaların klinik davranışları ile ilgili bu güne kadarki bilgi birikimini kısaca özetlemek gerekirse:Cerrahi ve radyoterapinin eklenmesi ortalama yaşam beklentisini uzatır. Daha yüksek oranda eksizyon daha uzun hayatta kalım

sağlar(7).Genç yaş tek iyi prognostik faktördür(7). Genç hastalar agresif cerrahiden daha çok yarar görürler(7). Konvansiyonel fraksiyone radyoterapi ile anlamlı progresyonsuz ya da genel sürvi sonuçları elde etmek mümkün değildir(2). Daha yüksek dozlar kullanıldığında sonuçlar iyileşir(1). Gamma-Knife ışın-cerrahisi küçük kordomalar için efektif bir tedavidir(14) Bu güne kadar denenen kemoterapi protokollerinin kordoma üzerinde etkisi yoktur(20)

Bu konudaki bulguları sorgulayabilmek için 1986-2004 yılları arasında kliniğimizde tedavi edilen kordomaların bir analizini yaptık. Kliniğimizin bu konudaki öncül sonuçlarını içeren 26 vakalık bir analiz daha önce literatürde yer almıştı(15).Yeni eklenen vakaları da içerecek şekilde 42 hastayı incelediğimizde şu sonuçlara vardık: Kordoma hastalarının hayatta kalım süresi tümör biyolojisi tarafından belirlenir. Cerrahi yaklaşım yöntemi prognozu etkilemez fakat rezeksiyonun miktarı yaklaşım yöntemi ile ilişkilidir. Kafa tabanı yaklaşımları daha yüksek oranda rezeksiyona imkan tanır. Kliniğimizde kullanılan kordoma tedavi protokolü bu bilgi birikiminin ışığında tekrar şekillendirilmiştir(15).

Fenotip (Patoloji)

Işık mikroskopunda incelendiklerinde kordomalar içlerinde berrak görünüm veren pas pozitif glikozaminoglikanlar bulunan (fizaliferoz) hücrelerden oluşurlar. Tümör hücreleri ekstraselüler matriks içinde lobüler bir düzenlenme gösterirler. Lokal kırıkdağımsı adacıklarına da rastlanır. Kordomalar ve kondrosarkomlar birbirleriyle karışabilir. Bu ayrımın kesinleştirilmesi ancak immunhistokimya incelemeleri sonucunda sağlanabilmektedir. Kordomalar epitelial özellikler taşırlar ve gerek konvansiyonel boyalar ve mikroskopi, gerek elektron mikroskopisinde gerekse immunhistokimyasal olarak bu özellikleri barındırırlar. Konvansiyonel mikroskopideki atipik epitelial markerler, elektron mikroskopisindeki dezmozomlar ve basit hücre junctionlarının varlığı, immunhistokimyasal olarak gösterilebilen EMA ve epitelial sitokeratinler bu özelliklerdir. Buna karşılık kondrosarkomlar epitelial işaret taşımazlar ve S100 ekspresyonu gösterirler. Ayrım konusunda asıl zorluğu yaratan net bir diferensiasyon göstermeyen tümörlerdir. Heffelfinger ve ark. (8) kordomaların histolojisi konusunda 1973 yılında yaptıkları çalışmasında, kırıkdağımsı adacıkları içeren tümörleri kondroid

kordoma olarak adlandırdılar ve ayrı bir alt grup olarak incelediler. Hasta serilerinde yaptıkları incelemelerde, bu alt grubun daha iyi bir sürviye ve daha düşük bir rekürrens oranına sahip olduğunu gösterdiler. Buna karşın Mitchell ve Scheithauer 41 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada klasik kordomalar, kondrosarkomalar ve kondroid kordomalar arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulamadılar(13) ve Heffelfinger tarafından rapor edilen farkın kondroid kordoma grubunun daha genç olmasından kaynaklanabileceğini ortaya attılar(13).

İmmünotip (İmmünohistokimya)

Kondroid kordomaların klasik kordoma ve kondro sarkomalarla benzeşim göstermesi, bu tümör grubunun her iki patolojinin bir alt tipi olabileceğine dair spekülasyonların oluşmasına yol açtı. Bu konuya biraz olsun berraklık getiren yayınlardan biri, Gottschalk ve ark. 2001 tarihli çalışmalarıdır. Bu çalışmada, klasik kordomalar, kondroid kordomalarda kondroid alanlar ve fetal korda dorsalisin, moleküler biyolojik yöntemler kullanarak ekstraselüler matriks yapısı bakımından birbirlerine benzedikleri gösterildi. Buna karşılık, kondroid kordomalardaki kondroid bölgeler Kollajen II ekspresyonu ile Pediatrik nukleus pulpozusu taklit etmekteydi. Kondrosarkomlar ise, tamamen farklı bir paterne sahipti. Kordomalarda histopatolojik olarak kıkırdak gösterilemese de, Kollajen II ekspresyonunun varlığı bu tümörlerin büyük kısmının kondrojenik potansiyele sahip olduklarını düşündürmekteydi. Dolayısı ile kondroid kordomaların, kordomaların bir alt tipi olarak kabul edilmesi anlamlı idi. Hücrelerarası adezyon moleküllerinin ekspresyonu (NCAM, VCAM-1, CD44, N-Cadherin, B-Cathenin) da fetal notokordu taklit eder.

Kordomaların kafatabanında invaziv bir şekilde büyümeleri bu tümörlerin ekstraselüler matriksi yıkan proteazlar salıyor olabileceğini akla getirir. Gerçekten de osteoklastlardaki ana kemik yıkıcı ekzo-enzim olan Katepsin K'nun hem imünohistokimya, hem de RT-PCR teknikleri ile kordomalar ve kondrosarkomların bir kısmında aktif olduğu gösterildi. Aynı enzim fetal korda dorsaliste bulunmamaktaydı.

İmmünohistokimya bulguları tanısal açıdan yadsınamayacak kadar büyük bir değere sahip olmasına karşın prognostik açıdan anlamlılığı

konusunda çalışma azdır. İlk akla gelen tümörün hızlı büyümesinin bir agresivite göstergesi olacaktır. Dolayısıyla prognozla ilişkilendirilmeye çalışılan ilk parametreler hücre siklusu ve çoğalması ile ilgili olanlarıdır. MIB-1, p53 ve cyclin-D1 ekspresyonları kordomalarda önemli rekürrens göstergeleridir.

Bizim kliniğimiz daha önce de bahsettiğimiz iyi ve kötü prognozlu gruplar arasındaki potansiyel farklılıkları araştırmak amaçlı olarak 14 hastaya ait örnekleri immünohistokimyasal yöntemlerle büyüme faktörleri ve ekstraselüler matriks proteinleri açısından inceledik(4). İncelediğimiz büyüme faktörleri TGF- α , β -FGF, VEGF; incelediğimiz yapısal proteinler ise Kollajen 3, Kollajen 4 ve fibronektindi. Sonuç olarak ulaşılan bulgular bFGF ekspresyonunun kordomalarda agresif davranışla korele olduğunu göstermekteydi. Bu molekül tümör hücresi ile ekstraselüler matriks etkileşiminde rol alabiliyor olabilir. TGF- α ekspresyonu da kordomalarda agresif davranışla korele idi. VEGF ekspresyonunun çok düşük bulunması kordomalarda anjiyogenezin anlamlı düzeylerde olmadığını düşündürmekteydi. Benign seyirli ve agresif gruplar karşılaştırıldığında ekstraselüler matriks yapı taşları açısından bir fark rastlanmadı.

Genotip (Genetik-Moleküler biyoloji)

Kordomlardaki genetik çalışmalar ilk olarak bu tümörlerin kalıtılabileceğinin gösterilmesi ile başladı. 1958 yılında metastatik sakrokoksigeal kordoma ile başvuran bir abla-kardeş olgusu bildirildi. Ailesel vakaların genetik analizinde Stepanek otozomal dominant bir kalıtım paternine rastlandı. Genetik çalışmaları LOH analizleri izledi. Daha sonra yürütülen tüm genom linkage-analizi ile bu aynı ailedeki defekt Kelley ve ark. tarafından 7q33'e lokalize edildi. Rekürren ailesel kordomada 1p delesyonu (1p36) gösterildikten sonra Miozzo tarafından bu 1p36 lokusunda bir tümör supresör geni varlığı kanıtlandı. 27 vakada yapılan LOH analizi ile defekt 1p36.13 lokusuna lokalize edildi. Bu bölgede CASP9, EPH2A ve DVL1 tümör supresör genleri bulunmakta idi.

Kordomalardaki sitogenetik bozuklukların genomun hangi bölgelerinde yoğunlaştığını araştırmak amacıyla yapılan çalışmalar da literatürde bildirilmiştir. 'Comparative Genomic Hybridization' analizi kullanılarak 13 hastada 16 tümör örneğinin incelenmesi sonucunda 3p ve 1p de

sıklıkla kayıp, 7q, 20q, 5q ve 12q'da sıklıkla kazanç izlemiştir.

Daha önce bahsettiğimiz Mitchell ve Scheithauer'in 1993 tarihli yazısında[13] 14 klasik ve 16 kondroid kordoma hastasında "flow cytometry" ile ploidi analizi bildirilmiştir. Colli ve Al-Mefty'nin 2001 yılında yayınlanan 2 klasik ve 5 kondorid kordoma hastasındaki "flow cytometry" ile ploidi analizi ve 11 klasik, 3 kondroid kordoma ve 4 kondrosarkoma vakasında karyotip analizi çalışması ile bir arada ele alındığında şu sonuçlar çıkmaktadır(3). Klasik, kondorid kordoma ya da kondrosarkoma vakaları arasında anormal karyotip sıklığı açısından fark gösterilememiştir. Klasik ve kondroid kordomalar aynı oranda diploidi ve tetraploidi gösterirler. Kondrosarkom ya da kondroid kordomaların hiçbirinde anöploidiye rastlanmamıştır. Diploid and anöploid tümörlerin klinik prognozları ya da rekürrens oranları arasında fark yoktur. Colli ve Al-Mefty'nin gösterdiği bir önemli bulgu ise, anormal karyotip varlığında rekürrens oranlarının daha yüksek olduğudur.

Kordoma karsinogenezine yönelik iki çalışma tümör supresör genlerini incelemiştir. Lee-Jones ve ark. tüberoz skleroz hastasında sakrokoksigeal kordoma gelişimini TSC-1, TSC-2 tümör supresör genleri ile ilişkilendirdiler. Retinoblastoma(Rb) geninin RFLP ile LOH analizini yapan Eisenberg ve ark. 2 agresif kordomada heterozigosite kaybı saptadılar. Buna karşılık kondrosarkomlarda heterozigosite kaybı bildirilmemiştir. Pallini ve ark. 2003 yılındaki yayınlarında Kordomalarda telomeraz enziminin aktiflenmesi güvenilir bir prognoz göstergesi olduğunu göstermişlerdir.

Kliniğimizde halen yürütülmekte olan bir çalışmada, biz kafa tabanı kordoma vakalarında bu defektler ne sıklıkla bulunduğunu ve zaman içinde artan kümülatif bir genomik instabilitenin var olup olmadığını sınınamaya çalıştık. 7 kafa tabanı kordoma vakasından elde edilen 7 primer tümör örneği ve aynı hastalardan 11 rekürren tümör örneği üzerinde 8 farklı proba FISH analizi çalışıldı. Öncül sonuçlarımız sporadik kordomalarda bulunduğu bildirilen 1q25 lokusunda artan genomik instabilite saptandı. Kordoma vakalarının bir kısmında da 17p13.1 delesyonları görüldü.

Sonuç

Kordomaların biyolojisi konusundaki bilgileri özetlemek gerekirse:

- Radyolojik incelemeler kordoma, kondroid kordoma ve kondrosarkomu birbirinden güvenilir şekilde ayıramaz.
- Kordomaların tedavisinde cerrahi primer tedavi yöntemidir.
- Cerrahi radikal rezeksiyon amaçlamalıdır, çünkü daha yüksek rezeksiyon daha uzun hayatta kalım ile koreledir.
- Kafa tabanı cerrahisi daha yüksek rezeksiyon oranlarını mümkün kılar.
- Histopatolojik olarak kordoma ve kondrosarkoma karışabilir.
- Kordomaların immunofenotipi kendine özgüdür.
- İmmünohistokimyasal bulgular kordomaların notokord orjinli oldukları savını destekler.
- Kordomalarda şimdiye kadar gösterilmiş olan sitogenetik bozukluklar kondrosarkomlardakinden farklıdır.
- Bu sitogenetik bozukluklar prognozla korele değildir.

KAYNAKLAR

1. Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, McManus P, Skates S, ve diğerleri: Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. J Neurosurg 70: 13-17, 1989
2. Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings B, Fornasier V, Wunder J: Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. Radiother Oncol 41: 67-72, 1996
3. Colli BO, Al-Mefty O: Chordomas of the skull base: follow-up review and prognostic factors. Neurosurg Focus 10: Article1, 2001
4. Deniz ML, Kilic T, Almaata I, Kurtkaya O, Sav A, Pamir MN: Expression of growth factors and structural proteins in chordomas: basic fibroblast growth factor, transforming growth factor alpha, and fibronectin are correlated with recurrence. Neurosurgery 51: 753-760; discussion 760, 2002
5. Doucet V, Peretti-Viton P, Figarella-Branger D, Manera L, Salamon G: MRI of intracranial chordomas. Extent of tumour and contrast enhancement: criteria for differential diagnosis. Neuroradiology 39: 571-576, 1997
6. Erdem E, Angtuaco EC, Van Hemert R, Park JS, Al-Mefty O: Comprehensive review of intracranial chordoma. Radiographics 23: 995-1009, 2003
7. Forsyth PA, Cascino TL, Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Dozier JC, Piepgras DG: Intracranial chordomas: a clinicopathological and prognostic study of 51 cases. J Neurosurg 78: 741-747, 1993
8. Heffelfinger MJ, Dahlin DC, MacCarty CS, Beabout JW: Chordomas and cartilaginous tumors at the skull base. Cancer 32: 410-420, 1973
9. Larson TC, 3rd, Houser OW, Laws ER, Jr: Imaging of cranial chordomas. Mayo Clin Proc 62: 886-893, 1987
10. Laws ER, Jr: Skull base chordomas: overview of disease, management options, and outcome. Neurosurg Focus 10 (3): Article 12, 2001

11. McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, Ishibe N, Parry DM: Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973-1995. *Cancer Causes Control* 12: 1-11,2001
12. Mehnert F, Beschorner R, Kuker W, Hahn U, Nagele T: Retroclival ecchordosis physaliphora: MR imaging and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 1851-1855, 2004
13. Mitchell A, Scheithauer BW, Unni KK, Forsyth PJ, Wold LE, McGivney DJ: Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput. An immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer* 72: 2943-2949, 1993
14. Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: further experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 387-392, 1998
15. Pamir MN, Kilic T, Ture U, Ozek MM: Multimodality management of 26 skull-base chordomas with 4-year mean follow-up: experience at a single institution. *Acta Neurochir (Wien)* 146: 343-354, 2004
16. Raffle C, Wright DC, Gutin PH, Wilson CB: Cranial chordomas: clinical presentation and results of operative and radiation therapy in twenty-six patients. *Neurosurgery* 17: 703-710, 1985
17. Richardson MS: Pathology of skull base tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 34: 1025-1042, vii, 2001
18. Robertson WD: Magnetic resonance imaging of the skull base. *Can Assoc Radiol J* 42: 210-215, 1991
19. Schisano G, Tovi D: Clivus chordomas. *Neurochirurgia (Stuttg)* 5: 99-120, 1962
20. Seifert V, Dietz H: Combined orbito-frontal, sub- and infratemporal fossa approach to skull base neoplasms. Surgical technique and clinical application. *Acta Neurochir (Wien)* 114: 139-144, 1992
21. Soo MY: Chordoma: review of clinicoradiological features and factors affecting survival. *Australas Radiol* 45: 427-434, 2001
22. Sze G, Uichanco LS, Brant-Zawadzki MN, Davis RL, Gutin PH, Wilson CB, Norman D, Newton TH: Chordomas: MR imaging. *Radiology* 166: 187-191, 1988