

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.028>

· 综述 ·

脊柱脊索瘤临床治疗进展及展望

冷傲*, 矫健* 综述 钟南哲, 杨兴海 审校

(上海长征医院骨肿瘤外科, 上海 200003)

[摘要] 脊索瘤是一种相对罕见的原发性骨肿瘤, 具有较强的局部侵袭性和较高的术后复发率。通常认为脊索瘤起源于胚胎时期残留的脊索组织, 临床常见于脊柱两端, 即斜坡和骶尾部。由于脊索瘤对放疗相对不敏感, 手术治疗仍是目前脊索瘤治疗的核心。随着放疗技术的发展, 质子治疗和重离子治疗也展现出一定的治疗效果。此外, 随着对脊索瘤分子机制的深入了解, 靶向药物或将成为治疗脊索瘤的一种新手段。

[关键词] 脊索瘤; 手术; 放射治疗; 分子靶向治疗; 进展

Progress and perspectives in clinical treatment of spinal chordoma

LENG Ao*, JIAO Jian*, ZHONG Nanzhe, YANG Xinghai

(Department of Orthopedic Oncology, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

Abstract Chordomas are rare primary malignant tumors, notorious for their locally invasive growth and propensity to recur. Presumed to be derived from notochordal remnants, these tumors are most frequently observed at clivus and sacrococcygeal area. Due to their insensitivity to radiotherapy and chemotherapy, surgery remains the foundation of present treatment. Moreover, stereotactic radiotherapy using proton and heavy ions has also exhibited promising effect. Overall, with the increasing understanding of molecular mechanisms underlying chordoma development, targeted therapy may provide a novel option in future treatment.

Keywords chordoma; surgery; radiotherapy; molecular targeted therapy; progress

脊索瘤是一种较罕见的低度恶性骨肿瘤, 其年发病率约为十万分之零点一, 患病率约为十万分之一, 占有恶性骨肿瘤的1%~4%^[1]。目前认为脊索瘤来源于胚胎发育过程中残留的脊索组织, 好发部位包括: 骶骨(50%)、颅底(30%)及其他脊柱活动节段(20%), 中轴外脊索瘤亦可见散在

报道^[2]。脊索瘤的好发年龄为50~60岁, 偶有儿童及青少年发病(占有脊索瘤病例<5%)^[3], 少见家族性发病^[4]。

脊索瘤生长缓慢但常毗邻重要的神经结构, 较少发生转移但有较强的局部侵袭性。临床上具有起病隐匿、症状不典型的特点, 通常在诊断该

* 为共同第一作者。

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-12

通信作者 (Corresponding author): 钟南哲, Email: nanzhezong@outlook.com; 杨兴海, Email: cnspineyang@163.com

病时, 肿瘤已生长至较大体积, 并常累及邻近结构, 为手术切除带来困难。同时脊索瘤对放疗较不敏感, 为临床治疗带来更大挑战。

美国一项大样本流行病学调查^[5]统计脊索瘤患者的中位生存期为6.29年, 5, 10及20年的生存率分别为67.6%, 39.9%和13.1%, 影响其预后的独立因素包括肿瘤的生长部位、体积、侵犯范围, 术前Frankel评分以及手术切除的完整性。回顾性分析上海长征医院骨肿瘤外科1991年1月至2012年12月的脊柱脊索瘤病例^[6]后同样发现: 上颈椎肿瘤、术前较差的Frankel评分和未分化型脊索瘤的患者预后较差; 反之, 接受en-bloc椎体全切术和术前较好的Karnofsky临床评分(KPS评分)提示预后较好。

针对脊柱脊索瘤这一相对罕见而较为复杂的疾病, 理想的精准化治疗要求包括肿瘤科、脊柱外科、病理科、整形科、放疗科、影像科及专业护理和社工等多学科的通力协作。在此基础上, 以肿瘤完整切除为核心, 辅以精准放疗的系统治疗是治疗脊柱脊索瘤相对有效的手段, 同时新一代放疗手段及靶向药物的开发也为改善脊柱脊索瘤患者的预后提供了一线曙光。

1 脊柱脊索瘤的手术治疗

1.1 骶骨脊索瘤

自上世纪70年代, Stener和Gunterberg首次报道了广泛en-bloc切除治疗骶骨肿瘤之后, en-bloc切除成为骶骨肿瘤外科手术治疗的核心^[7]。随着积极外科干预及广泛边界切除理论的出现, 脊索瘤的术后复发得到一定控制^[8]。临床观察^[9]表明: 术后早期出现的局部复发通常由于术中违背了肿瘤边界这一概念所导致。因此任何首次外科减压均应尽量完整切除并减少术野污染, 而对难以实现完整切除的肿瘤, 也应最大程度切除, 以便控制症状并为辅助放疗提供机会。

对于骶骨脊索瘤而言, 手术入路的选择取决于肿瘤累及的范围。骶髂关节下方的肿瘤常累及骶骨、肛门直肠、盆底会阴部的肌肉, 多推荐采用前后联合入路^[10-11], 但本中心经过长期实践证实一期单纯后路切除同样可行。就更高位的骶骨脊索瘤(S3以上)而言, 则多推荐采用联合入路^[12]。

骶骨脊索瘤往往在发现时已生长至较大体积, 给手术的精准切除带来一定困难。目前术中导航技术已应用于临床, Yang等^[13]对26例借助术中导航技术进行手术切除的骶骨脊索瘤患者行回顾性研究, 发现术中导航可明显降低肿瘤的术

后局部复发率。此外, 骶骨脊索瘤手术还面临大量失血的风险, 对此, 可通过球囊栓塞在一定时间内阻塞腹主动脉血流, 以减少术野内出血。值得注意的是, 术前应通过CT血管造影(CT angiography, CTA)或血管超声排除血管畸形或严重动脉粥样硬化等禁忌证^[14]。

手术的常见并发症包括: 运动功能障碍, 膀胱、直肠功能障碍, 淋巴回流受阻, 盆腔血肿, 脑脊液漏等^[15]。其中术后伤口不愈合是最常见的并发症, 发生率高达25%~46%^[16]。术后白蛋白<3.0 g/dL、手术时间过长(>6 h), 是导致切口感染的高危因素^[17]。对于神经功能的保留, 术中切除S1神经根可能会导致严重的运动功能障碍、括约肌功能障碍及性功能障碍; 术中保留双侧S2神经根则有50%的概率维持正常的排尿、排便功能, 如在此基础上进一步保留单侧S3神经根, 则上述比例会进一步提高^[18]。此外, 在脊神经根保留完好的条件下, 如果手术伤及双侧阴部神经, 同样会导致排尿、排便及性功能障碍^[19]。

1.2 颈椎脊索瘤

对于颈椎部位的脊索瘤, 完整切除较难实现, 手术的主要目标是在最大程度切除肿瘤的基础上尽量保留神经功能, 提高患者的生存质量。对于肿瘤累及硬膜的患者, 术前应充分评估硬膜的受累情况, 做好硬膜修补及应对脑脊液漏的相应规划。对于肿瘤累及椎动脉的患者, 术前可通过CT血管造影或球囊闭塞试验, 以了解健侧椎动脉的代偿能力, 辅助手术方案的制定。此外, 颈椎脊索瘤的手术治疗应在多学科讨论的前提下展开, 外科医生应充分了解内固定物植入重建对术后放疗的影响。

受限于颈椎的复杂结构, 颈椎脊索瘤的en-bloc切除难度较大。随着新技术的发展, 目前可通过术前3D打印技术模拟肿瘤与颈部结构的毗邻关系, 辅助外科医生制定个性化的手术及术后重建方案^[20]。对于累及椎体单侧的脊索瘤, 可行前路旁矢状位椎体切除, 以保留健侧椎体、椎动脉及相关骨性结构。此外, 对于上颈椎脊索瘤, Ortega-Porcayo等^[21]报道了经下颌骨经口入路实现肿瘤的en-bloc切除。

1.3 胸腰椎脊索瘤

胸腰椎脊索瘤较为少见, 且外科治疗原则与骶骨肿瘤类似, 即应尽量行肿瘤的完整切除。其中胸椎脊索瘤最适合en-bloc手术切除, 而腰椎病

灶的完整切除则可能会对一侧的下肢功能产生影响。在手术入路的设计方面, 应充分考虑术前活检的穿刺路径, 横断面影像可以有效辅助手术入路的设计。当肿瘤延伸至颈部、胸腔、纵膈或腹膜后腔时需考虑手术联合放疗的治疗方案^[22]。

2 脊柱脊索瘤的放射治疗

随着放疗技术的进步, 其在脊索瘤治疗中发挥的作用越来越大。Rotondo等^[23]对126名脊柱脊索瘤患者行回顾性研究, 认为在手术前后联合放疗对降低局部复发率具有显著作用。目前较新的放疗技术包括立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)和立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)。前者对小体积的脊索瘤具有较好的治疗效果^[24]; 后者与传统放疗技术相比, 具有不依赖于肿瘤周围组织可耐受剂量的特点, 肿瘤部位的放射有效剂量更大, 对周围组织的影响更小, 因此在传统放疗效果不佳或肿瘤毗邻重要组织结构及儿童脊索瘤的治疗中能获得更好效果^[25]。此外Uhl等^[26]发现: 与传统放疗技术相比, 联合重离子及光子的放疗手段对原发骶骨脊索瘤的治疗效果更好, 且随访过程中未见明显毒性反应, 提示混合性放疗可能是一种更为有效的手段。

放疗的短期不良反应主要包括皮肤红斑、胃肠道反应、吞咽困难等, 这些症状具有一定自限性, 临床上以对症处理为主^[27]; 放疗的远期毒副作用较为棘手, 常见于放疗后的3~5年, 甚至10年之后, 主要包括放射性神经损伤和放射性骨损伤。对此, 日本放射线医学综合研究所^[28]认为: <70.4 Gy的放射剂量是相对安全的。但文献^[29]报道: 在使用70.4 Gy的剂量进行治疗后, 23名患者中有4名出现3级神经损伤。此外, 因放疗导致骨损伤而进一步诱发或加重脊柱压缩性骨折的情况也屡见不鲜, 文献^[30-31]报道其发生率可达11%~39%。值得注意的是, 第10胸椎以下椎体在接受SRT后发生放射性骨折的概率比第10胸椎以上高4.6倍。对此, 放疗靶区的精细规划和放射剂量的调整以及有效的术中固定等手段可以将骨折风险降至最低^[32]。

3 脊索瘤分子标志物及靶向治疗

目前常用于脊索瘤鉴别的分子标志物包括细胞角蛋白、上皮细胞膜抗原(epithelial membrane

antigen, EMA)、S100和brachyury^[33], 其中brachyury主要表达于脊索瘤和血管母细胞瘤, 在脊索瘤鉴别中的特异性高达89.7%~100%^[34]。此外, Chen等^[35]发现脊索瘤细胞中常存在PTEN基因的表达下调和mTOR的表达上调, 且其表达水平与肿瘤对周围组织的浸润程度及肿瘤的术后复发相关。

对脊索瘤的分子检测提示脊索瘤细胞中存在血小板源性生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR), 表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)和c-Met等受体的过表达^[36-37], 相关研究^[38]也证明以伊马替尼为首的靶向药物在脊索瘤治疗中具有一定作用, 然而该治疗作用并不普遍及稳定。原因之一, 不同研究者采取的疗效评价指标不同: 实践中发现伊马替尼可以有效降低肿瘤在CT/MRI上的密度值以及在PET-CT上的摄取值, 但是按照传统实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)来看, 伊马替尼并不能显著缩小肿瘤体积^[39]。原因之二, 不同脊索瘤表达的酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinase, RTK)类型不尽相同, 且不同RTK通路之间常存在交通, 因此使用单一靶向药物通常不能取得较好效果^[40]。有研究^[41]提示多药物联合或针对RTK下游交叉通路PI3K/AKT/mTOR的靶向药物(如雷帕霉素、依维莫司、替西罗莫司)^[42]或许可以取得更好的治疗效果。此外最新研究^[43-45]还提示: 以血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR-2)、诱生型一氧化氮合酶(iNOS)、人表皮生长因子受体2(HER2/neu)、信号传导子及转录激活子3(STAT3)为靶点的靶向治疗以及PD-1/PD-L1疗法在脊索瘤治疗中也有一定的应用前景。

关于脊索瘤的发病机制, 目前尚无定论。研究^[34]表明位于6q27上brachyury基因的过表达可能是参与脊索瘤发生的重要因素。通常认为该基因的过表达与家族性发病高度相关, 且在散发病例中亦被认为是脊索瘤的特异性分子标志物。体外研究^[46-47]表明: FGFR/MEK/ERK/brachyury信号通路的激活在脊索瘤细胞的上皮-间充质转换、肿瘤转移以及干细胞重要分子表达中具有重要作用, 体外敲除brachyury基因可促进脊索瘤细胞的分化与衰老。对此, 现已开发出针对brachyury基因的免疫疗法^[48], 或许对脊索瘤的治疗具有一定作用。此外, 研究^[49]分析104例散发脊索瘤病例基因组后发现在脊索瘤细胞内常存在PI3K(17/104)和SWI/SNF(14/104)等基因突变, 或许与脊索瘤发病存

在一定相关性。此外, 其他染色体水平的变异, 如1p36缺失和9p21缺失等也屡见不鲜。其中1p36含有编码TNFR超家族的基因, 与疾病的预后具有一定相关性; 9p21含有CDKN2A基因, 该基因的缺失可导致p16蛋白表达缺失, 进而引起下游周期素依赖性激酶-4/6(cyclin dependent kinase, CDK-4/6)的上调, CDK-4/6进一步磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白, 促进细胞从G₁期进入S期。对此, 体外实验^[50]证明CDK4/6抑制剂(如帕博西尼、玻玛西尼等)对脊索瘤细胞的增殖具有抑制作用。此外, Feng等^[51]对40例脊索瘤患者行回顾性分析, 发现脊索瘤细胞内常存在BMP4/SMAD信号通路的高表达, 且其表达程度与肿瘤的体积、局部侵袭性和患者的5年生存率高度相关, 提示该信号通路可能促进了脊索瘤的发展。

4 结语

目前以en-bloc切除和宽边界切除为原则的手术方法依然是脊索瘤治疗的核心。在此基础上, 以重离子治疗为代表的放疗技术为难以实现完整切除的患者提供了另一种选择。此外, 随着对脊索瘤分子机制的深入了解, 靶向药物或将成为治疗脊索瘤的一种新手段。

目前关于脊索瘤的治疗和研究尚存在诸多问题: 1)由于脊索瘤的低发病率, 目前尚缺乏关于脊索瘤治疗的高质量、大样本的随机对照研究; 2)对于靶向药物治疗效果的评估, 目前尚无统一意见。可能有效的评估指标包括肿瘤生长指数、肿瘤在PET-CT上的摄取值及血清中肿瘤DNA负荷量等; 3)关于靶向药物的研究, 尚缺乏相对稳定的脊索瘤细胞系及成熟的动物模型。现已取得的成果包括: 利用U-CH1细胞系在严重免疫缺陷小鼠中获得了脊索瘤的小鼠荷瘤模型, 此外多项研究^[52-53]报道了去分化脊索瘤、中轴外脊索瘤等特殊脊索瘤细胞系的建立, 但上述细胞系及模型的稳定性仍有待验证。这些问题的深入探究及解决将对改善脊柱脊索瘤治疗效果起到重要的推动作用。

参考文献

- Smoll NR, Gautschi OP, Radovanovic I, et al. Incidence and relative survival of chordomas: the standardized mortality ratio and the impact of chordomas on a population[J]. *Cancer*, 2013, 119(11): 2029-2037.
- Yu E, Koffer PP, DiPetrillo TA, et al. Incidence, treatment, and survival

- patterns for sacral chordoma in the United States, 1974-2011[J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 203.
- Tsitouras V, Wang S, Dirks P, et al. Management and outcome of chordomas in the pediatric population: The Hospital for Sick Children experience and review of the literature[J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 34: 169-176.
- Kelley MJ, Shi J, Ballew B, et al. Characterization of T gene sequence variants and germline duplications in familial and sporadic chordoma[J]. *Hum Genet*, 2014, 133(10): 1289-1297.
- Mukherjee D, Chaichana KL, Gokaslan ZL, et al. Survival of patients with malignant primary osseous spinal neoplasms: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database from 1973 to 2003[J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 14(2): 143-150.
- Meng T, Yin H, Li B, et al. Clinical features and prognostic factors of patients with chordoma in the spine: a retrospective analysis of 153 patients in a single center[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(5): 725-732.
- Bergh P, Kindblom LG, Gunterberg B, et al. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: a study of 39 patients[J]. *Cancer*, 2000, 88(9): 2122-2134.
- Angelini A, Pala E, Calabro T, et al. Prognostic factors in surgical resection of sacral chordoma[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(4): 344-351.
- Kaiser TE, Pritchard DJ, Unni KK. Clinicopathologic study of sacrococcygeal chordoma[J]. *Cancer*, 1984, 53(11): 2574-2578.
- Guo W, Tang X, Zang J, et al. One-stage total en bloc sacrectomy: a novel technique and report of 9 cases[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(10): E626-E631.
- Asavamongkolkul A, Waikakul S. Wide resection of sacral chordoma via a posterior approach[J]. *Int Orthop*, 2012, 36(3): 607-612.
- Dubory A, Missenard G, Lambert B, et al. "En bloc" resection of sacral chordomas by combined anterior and posterior surgical approach: a monocentric retrospective review about 29 cases[J]. *Eur Spine J*, 2014, 23(9): 1940-1948.
- Yang YK, Chan CM, Zhang Q, et al. Computer navigation-aided resection of sacral chordomas[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(2): 162-168.
- Luo Y, Duan H, Liu W, et al. Clinical evaluation for lower abdominal aorta balloon occluding in the pelvic and sacral tumor resection[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(3): 148-151.
- Zang J, Guo W, Yang R, et al. Is total en bloc sacrectomy using a posterior-only approach feasible and safe for patients with malignant sacral tumors?[J]. *J Neurosurg Spine*, 2015, 22(6): 563-570.
- Ruggieri P, Angelini A, Pala E, et al. Infections in surgery of primary tumors of the sacrum[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(5): 420-428.
- Chen KW, Yang HL, Lu J, et al. Risk factors for postoperative wound infections of sacral chordoma after surgical excision[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2011, 24(4): 230-234.

18. Ji T, Guo W, Yang R, et al. What are the conditional survival and functional outcomes after surgical treatment of 115 patients with sacral chordoma?[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(3): 620-630.
19. Gunterberg B, Kewenter J, Petersen I, et al. Anorectal function after major resections of the sacrum with bilateral or unilateral sacrifice of sacral nerves[J]. *Br J Surg*, 1976, 63(7): 546-554.
20. Xiao JR, Huang WD, Yang XH, et al. En bloc resection of primary malignant bone tumor in the cervical spine based on 3-dimensional printing technology[J]. *Orthop Surg*, 2016, 8(2): 171-178.
21. Ortega-Porcayo LA, Cabrera-Aldana EE, Arriada-Mendicoa N, et al. Operative technique for en bloc resection of upper cervical chordomas: extended transoral transmandibular approach and multilevel reconstruction[J]. *Asian Spine J*, 2014, 8(6): 820-826.
22. Sciubba DM, Chi JH, Rhines LD, et al. Chordoma of the spinal column[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2008, 19(1): 5-15.
23. Rotondo RL, Folkert W, Liebsch NJ, et al. High-dose proton-based radiation therapy in the management of spine chordomas: outcomes and clinicopathological prognostic factors[J]. *J Neurosurg Spine*, 2015, 23(6): 788-797.
24. Di Maio S, Yip S, Al ZG, et al. Novel targeted therapies in chordoma: an update[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 873-883.
25. Yang L, Bai HX, Lee AM, et al. The role of radiotherapy in the treatment of spinal chordomas: an integrative analysis of 523 cases[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(10): 1419-1420.
26. Uhl M, Edler L, Jensen AD, et al. Randomized phase II trial of hypofractionated proton versus carbon ion radiation therapy in patients with sacrococcygeal chordoma-the ISAC trial protocol[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 100.
27. Uhl M, Welzel T, Jensen A, et al. Carbon ion beam treatment in patients with primary and recurrent sacrococcygeal chordoma[J]. *Strahlenther Onkol*, 2015, 191(7): 597-603.
28. Bhattacharya IS, Hoskin PJ. Stereotactic body radiotherapy for spinal and bone metastases[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2015, 27(5): 298-306.
29. Mima M, Demizu Y, Jin D, et al. Particle therapy using carbon ions or protons as a definitive therapy for patients with primary sacral chordoma[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1033): 20130512.
30. Cunha MV, Al-Omair A, Atenafu EG, et al. Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): analysis of predictive factors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3): e343-e349.
31. Sahgal A, Whyne CM, Ma L, et al. Vertebral compression fracture after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): e310-e320.
32. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 226.
33. Stacchiotti S, Sommer J. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): e71-e83.
34. Barresi V, Ieni A, Branca G, et al. Brachyury: a diagnostic marker for the differential diagnosis of chordoma and hemangioblastoma versus neoplastic histological mimickers[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 514753.
35. Chen K, Mo J, Zhou M, et al. Expression of PTEN and mTOR in sacral chordoma and association with poor prognosis[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4): 886.
36. Tamborini E, Miselli F, Negri T, et al. Molecular and biochemical analyses of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) B, PDGFRA, and KIT receptors in chordomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(23): 6920-6928.
37. Weinberger PM, 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[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 131(8): 707-711.
38. Hindi N, Casali PG, Morosi C, et al. Imatinib in advanced chordoma: A retrospective case series analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2609-2614.
39. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
40. Tamborini E, Viridis E, Negri T, et al. Analysis of receptor tyrosine kinases (RTKs) and downstream pathways in chordomas[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(8): 776-789.
41. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(11): 1886-1894.
42. Barry JJ, Jian BJ, Sughrue ME, et al. The next step: innovative molecular targeted therapies for treatment of intracranial chordoma patients[J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(1): 231-240.
43. Lebellec L, Aubert S, Zairi F, et al. Molecular targeted therapies in advanced or metastatic chordoma patients: facts and hypotheses[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 95(1): 125-131.
44. Wang AC, Owen JH, Abuzeid WM, et al. STAT3 inhibition as a therapeutic strategy for chordoma[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2016, 77(6): 510-520.
45. Mathios D, Ruzevick J, Jackson CM, et al. PD-1, PD-L1, PD-L2 expression in the chordoma microenvironment[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2): 251-259.
46. Hsu W, Mohyeldin A, Shah SR, et al. Generation of chordoma cell

- line JHC7 and the identification of Brachyury as a novel molecular target[J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(4): 760-769.
47. Song W, Gobe GC. Understanding molecular pathways and targets of brachyury in epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human cancers[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16(7): 586-593.
48. Palena C, Hamilton DH. Immune targeting of tumor epithelial-mesenchymal transition via brachyury-based vaccines[J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 128: 69-93.
49. Tarpey PS, Behjati S, Young MD, et al. The driver landscape of sporadic chordoma[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 890.
50. von Witzleben A, Goerttler LT, Marienfeld R, et al. Preclinical characterization of novel chordoma cell systems and their targeting by pharmacological inhibitors of the CDK4/6 cell-cycle pathway[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(18): 3823-3831.
51. Feng Y, Zhang Q, Wang Z, et al. Overexpression of the BMP4/SMAD signaling pathway in skull base chordomas is associated with poor prognosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 8268-8275.
52. Trucco MM, Awad O, Wilky BA, et al. A novel chordoma xenograft allows in vivo drug testing and reveals the importance of NF-kappaB signaling in chordoma biology[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79950.
53. Kim JY, Lee J, Koh JS, et al. Establishment and characterization of a chordoma cell line from the tissue of a patient with dedifferentiated-type chordoma[J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 25(5): 626-635.

本文引用: 冷傲, 矫健, 钟南哲, 杨兴海. 脊柱脊索瘤临床治疗进展及展望[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(8): 1762-1767. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.028

Cite this article as: LENG Ao, JIAO Jian, ZHONG Nanzhe, YANG Xinghai. Progress and perspectives in clinical treatment of spinal chordoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(8): 1762-1767. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.028