

## 主编论坛



白津,二级教授,博士生导师,现任江苏省肿瘤生物治疗研究所副所长、肿瘤生物治疗国家地方联合工程实验室副主任、肿瘤生物治疗省部共建协同创新中心副主任、江苏省肿瘤生物治疗重点实验室主任。获江苏省科学技术一等奖、二等奖和江苏省杰出青年基金。以第一/通信作者在《Annals of Oncology》《Molecular Cancer》《PNAS》《Cancer Research》《Cell Death Differentiation》《JECCR》《Oncogene》等杂志发表SCI论文90篇,总被引用3700次,h-index 38。主持5项国家自然科学基金,所带领的课题组共获得25项国家自然科学基金和30项省部级项目。授权发明专利6项,成功转化1项。研究成果获教育部高校科学研究优秀成果二等奖、河南省科技进步二等奖、江苏省高校科学技术研究成果二等奖(2项)、江苏省肿瘤医学科学技术二等奖。获江苏省333工程二层次人才、省科教强卫重点人才、省青蓝工程中青年学术带头人、省六大高峰人才、徐州市十大青年科技奖等荣誉称号。

## 脊索瘤分子诊断及治疗的研究进展

王斌<sup>1,2</sup>,张亚中<sup>1</sup>,汤中建<sup>1</sup>,朱哲希<sup>1</sup>,白津<sup>2\*</sup>

(1. 徐州医科大学第二附属医院骨科,江苏 徐州 221002;2. 徐州医科大学,江苏 徐州 221004)

**摘要:** 脊索瘤作为一种恶性程度较高的原发性恶性肿瘤,起源于胚胎残余脊索组织,复发率高,预后差。目前相关研究已经发现包括 *Brachyury* 基因等多个分子及信号通路参与脊索瘤的发生发展,但其病因仍不明确。由于脊索瘤转移率高且对周围组织侵袭性较强,其治疗仍是目前亟待解决的一大难题。研究脊索瘤发生发展的关键分子及信号通路不仅有助于深入了解脊索瘤的发病机制,也为改善脊索瘤治疗现状提供了新的方向。本文从脊索瘤的分子信号学、临床诊断及治疗等方面对脊索瘤的研究进展进行论述。

**关键词:** 脊索瘤;骨肿瘤;分子生物学;信号通路;治疗;手术

**中图分类号:**R738.1 **文献标志码:**A **文章编号:**2096-3882(2024)11-0781-06

**DOI:**10.12467/j.issn.2096-3882.20240548

## Research progress in molecular diagnosis and treatment of chordoma

WANG Bin<sup>1,2</sup>, ZHANG Yazhong<sup>1</sup>, TANG Zhongjian<sup>1</sup>, ZHU Zhexi<sup>1</sup>, BAI Jin<sup>2\*</sup>

(1. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China;  
2. Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004)

**Abstract:** Chordoma, as a highly malignant primary tumor, originates from residual embryonic spinal cord tissue, with a high recurrence rate and poor prognosis. Although current research has found that multiple molecules and signaling pathways, including the *Brachyury* gene, are involved in the occurrence and development of spinal cord tumors, their etiology is still unclear. Due to the strong metastasis and invasion of surrounding tissues, the treatment of spinal cord tumors remains a major challenge that urgently needs to be addressed. Identifying the key molecules and signaling pathways involved in the occurrence and development of spinal cord tumors can not only help to gain a deeper understanding of the pathogenesis of spinal cord tumors, but also provide new directions for improving the current status of spinal cord tumor treatment. This article reviews the research progress of chordoma from the aspects of molecular signaling, clinical diagnosis,

**基金项目:**国家自然科学基金(82072649);徐州市科技项目(KC21058);彭城英才徐州市青年医学后备人才项目(XWRCHT20220024)

\* 通信作者,E-mail:bj@xzhmu.edu.cn

sis and treatment.

**Key words:** chordoma; bone tumour; molecular biology; signaling pathway; treatment; operation

脊索瘤是一种罕见的、生长缓慢的原发性恶性骨肿瘤,由 Virchow 于 1857 年首次描述<sup>[1]</sup>。其年发病率约为 0.8/100 万,占有原发性恶性骨肿瘤的 1%~4%,50~60 岁的人群中发病率较高,儿童和青少年较少(<5%),男性比女性更常见<sup>[2-3]</sup>。约 95% 的脊索瘤累及中轴骨,其中包括骶骨(50%)、颅底(30%)及脊柱(20%),中轴骨外的脊索瘤也偶有报道<sup>[4]</sup>。脊索瘤是最常见的骶骨原发性肿瘤,占有骶骨肿瘤的 50%以上<sup>[5]</sup>。

近年来随着医学的发展,脊索瘤的治疗在外科和放化疗方面取得了很大进展,但仍面临巨大挑战。脊索瘤在组织学上被认为是低至中级别肿瘤,但行为方式呈现恶性肿瘤表现,且极易复发,具有相当高的发病率和病死率<sup>[6]</sup>。由于脊索瘤患者不具有特异性症状,往往在确诊时,瘤体已侵袭周围组织,完整切除困难,切缘残留可能性大。现针对脊索瘤的临床特征以及分子生物学层面的最新诊疗进展进行论述,包括外科手术治疗、放化疗、分子靶向治疗等,综合介绍脊索瘤的相关内容。

## 1 分子生物学

### 1.1 关键分子

1.1.1 *Brachyury* 基因 *Brachyury* 基因是脊索瘤的关键分子,属于 *T-box* 基因家族,位于 6q27 区域,转录因子 *Brachyury* 蛋白参与调控胚胎期的脊索发育。近年来,*Brachyury* 基因成为脊索瘤研究的热点,其在脊索瘤和血管母细胞瘤中表达较高,在其他正常组织或肿瘤中表达很少,在脊索瘤鉴别诊断中的特异度高达 89.7%~100%<sup>[7]</sup>。因此,*Brachyury* 基因作为脊索瘤的一种新型基因标志物,有望成为脊索瘤治疗的重要分子靶点。

1.1.2 基质金属蛋白酶类(MMPs) MMPs 在多种肿瘤组织中表达较明显,包括 MMP1、MMP2、MMP9 等。MMPs 不仅可以促进肿瘤细胞生长、侵袭、浸润和转移,还可以协助肿瘤细胞逃避机体的免疫<sup>[8]</sup>。MMPs 在不同部位的脊索瘤组织中表达程度也不尽相同。如在颅底脊索瘤中发现 MMP1、MMP2 呈高表达,而 MMP9 未见明显表达<sup>[9]</sup>。大量研究表明 MMPs 是脊索瘤生物学行为过程中的重要一环,有望为肿瘤治疗提供新的靶点。

1.1.3 生存素凋亡抑制蛋白(survivin)与半胱氨酰

天冬氨酸特异性蛋白酶(caspase-3) survivin 作为凋亡抑制蛋白,是迄今为止发现的作用最强的凋亡抑制因子<sup>[10]</sup>。caspase-3 是 caspase 家族中最重要的成员,对介导细胞凋亡具有重要作用<sup>[11]</sup>。研究表明脊索瘤的发生不仅与原癌基因的激活和抑癌基因的失活有关,与细胞凋亡和增殖失衡同样密切。survivin 具有抗凋亡作用,在脊索瘤的发生发展过程中,主要通过抑制 caspase-3 活性实现对凋亡的抑制<sup>[12]</sup>。

1.1.4 其他相关分子标志物 目前临床上诊断脊索瘤常用的分子标志物还包括 S100、细胞角蛋白、vimentin 蛋白这 3 种<sup>[13]</sup>。研究显示,上述 3 种蛋白在颅底脊索瘤和大部分骶骨脊索瘤的免疫组化结果均呈阳性<sup>[14]</sup>。但大量的研究表明这 3 种蛋白标志物的表达与临床脊索瘤的复发无直接相关性<sup>[15]</sup>。除此之外,研究还显示在脊索瘤中 *P53* 基因的表达抑制与 *MDM2* 基因的表达增高呈明显负相关<sup>[16]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>通过免疫组化染色发现 *CD40* 基因的过表达与肿瘤的低复发率有关,这表明了 *CD40* 在抑制肿瘤复发方面发挥着重要作用。

### 1.2 信号通路

1.2.1 受体酪氨酸激酶(RTK)通路 RTK 通路作为一种重要通路调控细胞内外信号转导,可以调节细胞的增殖与分化,进而维持细胞的正常生物学功能,同时也可以介导肿瘤的病理过程。RTK 主要包括血小板源性生长因子受体(PDGFR)、表皮生长因子受体(EGFR)、肝细胞生长因子受体(HGFR)和酪氨酸蛋白激酶 Met (c-MET)等<sup>[18]</sup>。PDGFR 主要包含 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  两种亚型,通过刺激血管生成促进细胞的分化和增殖<sup>[19]</sup>。研究表明,复发的脊索瘤细胞中 EGFR 的表达较原发脊索瘤明显升高<sup>[20]</sup>。因此,RTK 的高表达是脊索瘤生长和转移的重要因素。

1.2.2 Ras/MEK/ERK 信号通路 *Ras* 是一种原癌基因。在肿瘤组织中,*Ras* 被活化后,激活下游信号分子 Raf,促进 MEK 磷酸化并激活下游信号分子 ERK,进而激活多种下游底物。通过对脊索瘤组织进行检测,发现了高表达的 ERK,因此提出 Ras/MEK/ERK 信号通路对脊索瘤的发生、发展及病理过程具有一定的调控作用<sup>[21]</sup>。

1.2.3 Sonic Hedgehog(SHH)通路 SHH 信号通

路在胚胎发展过程中起重要作用,同时还在多种肿瘤中被激活<sup>[22]</sup>,但其相关报道在脊索瘤中却很少见。Akhavan-Sigari 等<sup>[23]</sup>通过对脊索瘤标本进行研究发现,96%患者存在 SHH 因子。目前 SHH 信号通路是否存在下游信号分子仍然未知,因此 SHH 信号通路对于脊索瘤的发生发展是否具有调控作用仍有待研究。

1.2.4 其他信号通路 在脊索瘤中,还存在着一些其他信号通路,如 JAK/STAT3 通路、核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路和 Wnt 通路等。JAK/STAT3 信号通路是一条从细胞外跨到细胞核的信号转导通路。研究发现,在脊索瘤组织中 STAT3 分子呈高表达,STAT3 高表达患者较低表达者预后更差<sup>[24]</sup>。NF- $\kappa$ B 是重要的转录调节因子,被活化的 NF- $\kappa$ B 进入细胞核,与 DNA 上的特定位点结合,通过抑制细胞凋亡进程促进细胞增殖,从而诱导肿瘤的发生发展<sup>[25]</sup>。最新研究发现,脊索瘤组织中微小 RNA (microRNA) 可以通过调控 Wnt 相关通路发挥作用<sup>[26]</sup>。

1.3 表观遗传学 表观遗传学是指在 DNA 序列不发生变化的前提下,通过某些机制使可遗传的基因表达或细胞表型发生改变,包括 DNA 甲基化、基因组印记及非编码 RNA 等。DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶的作用下,在基因组胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸(CpG)中胞嘧啶 5 号碳位共价键结合一个甲基基团,从而能够在不改变 DNA 序列的前提下改变遗传表现。此外,非编码 RNA 参与多种肿瘤生物学功能的调节,其中研究最热门的是 microRNA。Huang 等<sup>[27]</sup>研究发现,miR-1 是 microRNA 家族中的一员,其表达水平的增高可抑制脊索瘤细胞的增殖、侵袭及转移。除此之外,长链非编码 RNA (lncRNA)、环状 RNA (cirRNA) 等非编码 RNA 也是目前脊索瘤研究领域的热点<sup>[28]</sup>。

## 2 诊断

脊索瘤的诊断与其他组织良恶性肿瘤诊断类似,需要将临床、影像学表现与病理相结合。脊索瘤相较于其他肿瘤发病率低,生长缓慢,早期无典型症状,缺乏特异性,容易漏诊和误诊,尤其是骶骨脊索瘤,患者常出现腰腿疼痛,易与椎间盘突出、腰椎椎管狭窄相混淆。据相关文献报道,骶骨脊索瘤误诊为腰椎间盘突出症的比率高达 78.1%<sup>[29]</sup>。

2.1 临床表现 脊索瘤的临床表现主要取决于肿瘤发生的部位,并且与肿瘤邻近组织结构有关。颅

底脊索瘤患者临床常表现为头痛、复视和颅神经受损,体格检查最常见的体征是眼外展运动障碍<sup>[30]</sup>;颈椎脊索瘤可侵入颈椎前软组织,表现为气道阻塞、吞咽困难、发音困难和霍纳综合征;胸腰椎脊索瘤患者可出现局部深部疼痛、神经根病和相对应的脊髓病变;骶骨脊索瘤相对而言比较常见,主要表现为骶尾区疼痛,可放射至臀部。若肿瘤生长迅速,向前侵蚀骨质,可形成局部肿块,在肛门指诊时可被发现;向前侵入骶前间隙或骨盆,可压迫直肠和膀胱;侵犯骶丛神经,导致患者出现大小便功能障碍,神经支配区域的皮肤感觉障碍,有些男性患者可出现性功能障碍<sup>[31]</sup>。

2.2 影像学检查 影像学技术是诊断脊索瘤的重要方法之一,包括 X 线、CT 和 MRI 检查等。X 线检查操作简单、应用范围广且价格低廉,常作为一种筛查手段,但易受盆腔器官、腹部脏器、组织结构等干扰,漏诊、误诊率较高。螺旋 CT、MRI 检查准确率均高于 X 线,但各有优缺点。CT 检查对于显示肿瘤骨质破坏、微小钙化方面有优势,而 MRI 在观察肿瘤与周围软组织关系方面更有优势<sup>[32]</sup>。

2.3 病理检查 根据临床表现和影像学检查可以诊断大部分脊索瘤患者,但诊断的准确性还需经组织病理的评估。CT 引导下的细针抽吸活组织检查是手术干预前的首选诊断方法<sup>[33]</sup>。

## 3 治疗

脊索瘤作为罕见的原发性恶性骨肿瘤,对传统放疗相对不敏感,外科手术直接切除瘤体仍然是目前治疗脊索瘤的首选方法,其金标准为广泛的根治性切除。随着对脊索瘤基础研究的进一步深入,新的化疗药物、分子靶向药物及免疫治疗有望为脊索瘤患者带来新的希望。

3.1 手术治疗 目前手术切除瘤体依然是治疗脊索瘤的首选方案,术后局部复发以及远期生存率与术中切除肿瘤范围有关。据相关文献报道,初次手术的成功率对患者的预后有着重要影响<sup>[34]</sup>。肿瘤部位的不同,所导致的临床症状与体征也不同,相应采取的手术方式也不同。

3.1.1 颅底脊索瘤 其治疗方式首选手术切除,术中肿瘤切除程度、切除彻底与否与预后密切相关。颅底脊索瘤往往起病隐匿,易侵犯邻近结构(如鼻窦、口咽、脑干等),且病灶与重要血管、神经毗邻,全切难度极大,手术效果往往不理想,术后并发症的发生率也较高。肿瘤全切率仅为 26.7%~66.7%,

5年复发率高达65%<sup>[35]</sup>。尽可能地将肿瘤完整切除以降低复发率仍然是手术治疗的首要目标。但对于广泛侵袭的脊索瘤,往往需要开颅行以保留神经功能为主的次全切除术,术后辅以相关放疗等治疗<sup>[36]</sup>。

**3.1.2 脊椎脊索瘤** 脊椎脊索瘤发病率相对较低,治疗原则为肿瘤广泛根治性切除为主。与腰椎脊索瘤相比,胸椎脊索瘤更适合采取全椎体整体切除术(en-bloc手术),而腰椎肿瘤的切除可能会对肢体功能产生一定影响<sup>[37]</sup>。

**3.1.3 骶骨脊索瘤** 骶骨脊索瘤出现临床症状时往往瘤体已生长至较大体积,首选治疗方法仍是手术切除,通过手术减少患者的痛苦,增加疾病长期控制的机会。目前手术完整切除肿瘤所要面临的挑战主要包括以下几方面:术中出血的控制,最大程度完整切除肿瘤,尽可能保留神经功能,骨盆稳定性的重建,术后肿瘤的局部复发等。

多数骶骨脊索瘤体积较大,肿瘤能否被彻底切除,手术入路的选择极为重要。前方入路是以结扎动脉阻断肿瘤血供,从肿瘤前缘进行剥离并切除部分肿瘤为主要目的;后方入路则是通过分离神经组织,部分或全部切除骶骨,重建骨盆稳定性。有研究表明,与单纯后路手术相比,前后联合入路虽然手术时间较长,但并未增加术中出血量,因而对于体积较大的肿瘤,推荐采用前后联合入路<sup>[38]</sup>。

**3.2 放疗** 传统观点认为常规放疗对脊索瘤疗效较差,但最新研究发现,术后辅助放疗与单纯手术切除肿瘤相比,无肿瘤进展的生存期更长。通过对脊索瘤手术患者进行研究分析发现,手术前后联合放疗可降低术后肿瘤局部复发率<sup>[39]</sup>。新的放疗技术包括立体定向放射治疗(SRT),在肿瘤部位的放射剂量较大,肿瘤周围组织剂量较小,因而适用于肿瘤毗邻重要组织结构的脊索瘤以及儿童脊索瘤;立体定向放射外科(SRS)治疗对体积较小的脊索瘤有较好的临床疗效<sup>[40]</sup>。对于临床上不能手术切除或次全切除的脊索瘤患者而言,放射治疗作为一种辅助性治疗方法,可在一定程度上控制肿瘤的进展及复发,延长患者的生存期,提高患者生活质量,改善患者预后。

**3.3 化疗** 目前临床治疗认为脊索瘤对传统化疗不敏感。虽然有一些报道称传统化疗药物(如蒽环类、顺铂、烷化剂等)对脊索瘤已显示出一定活性,但其疗效甚微且短暂<sup>[41]</sup>。还有学者对骶骨脊索瘤患者采用碘油-平阳霉素瘤内注射化疗方案,末次

随访发现肿瘤得到明显控制,结果表明碘油联合平阳霉素化疗对骶骨脊索瘤的治疗在临床上安全有效的<sup>[42]</sup>。

**3.4 分子靶向治疗** 靶向治疗是肿瘤治疗领域的新方向,靶向药物对疾病相关特定分子或信号通路进行靶向阻断,抑制肿瘤细胞的发生过程或促进肿瘤细胞的凋亡。常见的分子治疗靶点包括 Brachyury、MMPs、survivin、caspase-3等,目前仍处于探索阶段。甲磺酸伊马替尼是RTK分子抑制剂,可抑制PDGFR、干细胞因子介导的信号通路。而在同一细胞中,RTK相关信号通路复杂,且不同信号通路之间存在联系,因而阻断其中一条,剩余通路亦可被激活。单独使用一种靶向治疗药物,可能面临耐药风险,效果不明显<sup>[43]</sup>,因此提倡个体化的联合用药或2种特异性抑制剂(如拉帕替尼)的联合使用。雷帕霉素是mTORC1分子抑制剂,mTORC1抑制剂对65%的脊索瘤有效<sup>[44]</sup>。

**3.5 免疫治疗** 随着对肿瘤免疫方面的研究日渐深入,免疫相关生物过程在肿瘤的发生发展和诊断治疗中的重要作用逐渐引起人们的重视,如免疫逃逸、免疫应答机制等。免疫治疗通过主动或被动免疫,使机体获得有效的、针对性极强的抗肿瘤免疫效应,以达到精准的抗癌治疗<sup>[45]</sup>。

细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)是目前在肿瘤相关领域研究最热门的免疫检查点。CTLA-4是一种表达于T细胞表面的跨膜蛋白,可以通过中止T细胞反应来介导调控Treg细胞的抑制功能。程序性死亡因子-1(PD-1)同样也是一种重要的跨膜生物蛋白,有PD-L1和PD-L2两种配体。一项临床试验也证实了将这2种免疫检查点联合阻断,可增强机体的抗肿瘤作用<sup>[46]</sup>。

## 4 预后

脊索瘤的预后主要取决于肿瘤的位置(与可切除性相关)、患者年龄、是否存在转移以及是否存在去分化等因素。一项针对脊索瘤的研究数据表明,其3、5年和10年的总生存率分别为80.5%、68.4%和39.2%。对有远处转移和60岁及以上的患者行非手术治疗,其总生存率低于手术治疗患者。脊索瘤患者初次手术治疗后的平均生存时间为7.7年,5、10年的总生存率分别为72%和48%<sup>[47]</sup>。脊索瘤彻底治愈罕见,术后复发则十分常见,即使肿瘤完整切除,仍不可避免个别病例复发。

## 5 展 望

脊索瘤的治疗难度和复杂性一直是医学领域的研究重点,传统治疗方法还未取得令人满意的治疗效果。但随着精准医疗和个体化治疗的不断发展,未来有望实现更加精确的肿瘤诊断,通过对患者的基因型、表型等信息进行全面分析,可以制定更加精准、有效、个性化的治疗方案,提高患者的治疗效果和生存率。综上所述,脊索瘤的治疗难点在于其位置特殊、侵袭性强、对放化疗不敏感以及缺乏有效的治疗手段等。然而,随着医学技术的不断进步和新型治疗手段的探索,脊索瘤的治疗效果有望得到进一步提高。未来应继续加强多学科协作,早期诊断和治疗,精准医疗和个体化治疗等方面的研究和实践。

### 参考文献:

- [1] Sahyouni R, Goshtasbi K, Mahmoodi A, et al. A historical recount of chordoma[J]. *J Neurosurg Spine*, 2018, 28(4): 422-428.
- [2] Zuckerman SL, Lee SH, Chang GJ, et al. Outcomes of surgery for sacral chordoma and impact of complications: a report of 50 consecutive patients with long-term follow-up[J]. *Global Spine J*, 2021, 11(5): 740-750.
- [3] Passer JZ, Alvarez-Breckenridge C, Rhines L, et al. Surgical management of skull base and spine chordomas[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(5): 40.
- [4] Napieralska A, Blamek S. Intracranial chordoma: radiosurgery, hypofractionated stereotactic radiotherapy and treatment outcomes[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2021, 26(5): 764-772.
- [5] Berra LV, Familiari P, Palmieri M, et al. Sacral nerves reconstruction after surgical resection of a large sacral chordoma restores the urinary and sexual function and the anal continence[J]. *Neurospine*, 2022, 19(1): 155-162.
- [6] Bai J, Li M, Shi J, et al. Mid-term follow-up surgical results in 284 cases of clival chordomas: the risk factors for outcome and tumor recurrence[J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(2): 1451-1462.
- [7] Cottone L, Cribbs AP, Khandelwal G, et al. Inhibition of histone H3K27 demethylases inactivates brachyury (TBXT) and promotes chordoma cell death[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(20): 4540-4551.
- [8] de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology[J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(3): 712-768.
- [9] Antonelli M, Raso A, Mascelli S, et al. SMARCB1/INI1 involvement in pediatric chordoma: a mutational and immunohistochemical analysis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(1): 56-61.
- [10] Ma JP, Tian KB, Du J, et al. High expression of survivin independently correlates with tumor progression and mortality in patients with skull base chordomas[J]. *J Neurosurg*, 2020, 132(1): 140-149.
- [11] 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.
- [12] Chanplakorn P, Lertudomphonwanit T, Homcharoen W, et al. Results following surgical resection of recurrent chordoma of the spine: experience in a single institution[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 228.
- [13] Emija NK, Anda NP. Chordoma: To know means to recognize[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188796.
- [14] Ghaith AK, Akinduro OO, Alexander AY, et al. Immunohistochemical markers predicting long-term recurrence following clival and spinal chordoma resection: a multicenter study[J]. *Neurosurg Focus*, 2023, 54(6): E15.
- [15] Gellner V, Tomazic PV, Lohberger B, et al. Establishment of clival chordoma cell line MUG-CC1 and lymphoblastoid cells as a model for potential new treatment strategies[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24195.
- [16] Yadav R, Sharma MC, Malgulwar PB, et al. Prognostic value of MIB-1, p53, epidermal growth factor receptor, and INI1 in childhood chordomas[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(3): 372-381.
- [17] Li XF, Wang SJ, Chen Y, et al. Overexpression of CD40 in sacral chordomas and its correlation with low tumor recurrence[J]. *Onkologie*, 2013, 36(10): 567-571.
- [18] Masuelli L, Benvenuto M, Fantini M, et al. Knockdown of MMP16 inhibits cell proliferation and invasion in chordoma in vitro[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(6): 2263-2270.
- [19] Froehlich EV, Scheipl S, Lazary A, et al. Expression of ezrin, MMP-9, and COX-2 in 50 chordoma specimens: a clinical and immunohistochemical analysis[J]. *Spine*, 2012, 37(13): E757-E767.
- [20] Liu JQ, Wang ZL, Xu C, et al. Solamargine inhibits proliferation and promotes apoptosis of CM-319 human chordoma cells through suppression of Notch pathway[J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(2): 509-519.
- [21] Jahanafrooz Z, Stallinger A, Anders I, et al. Influence of silibinin and  $\beta$ - $\beta$ -dimethylacrylyshikonin on chordoma cells[J]. *Phytomedicine*, 2018, 49: 32-40.
- [22] Shen XH, Cui XS, Lee SH, et al. Interleukin-6 enhances porcine parthenote development in vitro, through the IL-6/Stat3 signaling pathway[J]. *J Reprod Dev*, 2012, 58(4): 453-460.
- [23] Akhavan-Sigari R, Gaab MR, Rohde V, et al. Prognostic significance of immunohistochemical expression of VEGFR2 and iNOS in spinal chordoma[J]. *Eur Spine J*, 2014, 23(11): 2416-2422.
- [24] Ma YL, Zhu B, Liu XG, et al. iASPP overexpression is associated with clinical outcome in spinal chordoma and influences cellular proliferation, invasion, and sensitivity to cisplatin in vitro[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68365-68380.
- [25] Sun SJ, Wu YR, Maimaitijiang A, et al. Ferroptotic cardiomyocyte-

- derived exosomes promote cardiac macrophage M1 polarization during myocardial infarction[J]. *PeerJ*,2022,10:e13717.
- [26] Akhavan-Sigari R, Gaab MR, Rohde V, et al. Expression of PDGFR- $\alpha$ , EGFR and c-MET in spinal chordoma; a series of 52 patients[J]. *Anticancer Res*,2014. 34(2):623-630.
- [27] Huang W, Yan YG, Wang WJ, et al. Development and validation of a 6-miRNA prognostic signature in spinal chordoma[J]. *Front Oncol*,2020,10:556902.
- [28] Al Shihabi A, Davarifar A, Nguyen HTL, et al. Personalized chordoma organoids for drug discovery studies[J]. *Sci Adv*,2022,8(7):eabl3674.
- [29] Michmerhuizen NL, Owen JH, Heft Neal ME, et al. Rationale for the advancement of PI3K pathway inhibitors for personalized chordoma therapy[J]. *J Neurooncol*,2020,147(1):25-35.
- [30] 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.
- [31] Akhavan-Sigari R, Schulz-Schaeffer W, Angelika Harcej A, et al. The importance of the hedgehog signaling pathway in tumorigenesis of spinal and cranial chordoma[J]. *J Clin Med*,2019,8(2):248.
- [32] Chen KW, Chen H, Zhang K, et al. MicroRNA profiling and bioinformatics analyses reveal the potential roles of microRNAs in chordoma[J]. *Oncol Lett*,2017:5533-5539.
- [33] Zuccato JA, Patil V, Mansouri S, et al. DNA methylation-based prognostic subtypes of chordoma tumors in tissue and plasma[J]. *Neuro Oncol*,2022,24(3):442-454.
- [34] Yao J, Wu XJ. Upregulation of miR-149-3p suppresses spinal chordoma malignancy by targeting Smad3[J]. *Onco Targets Ther*,2019,12:9987-9997.
- [35] Kremenevski N, Schlaffer SM, Coras R, et al. Skull base chordomas and chondrosarcomas[J]. *Neuroendocrinology*,2020,110(9/10):836-847.
- [36] Batista KMP, Reyes KYA, Lopez FP, et al. Immunophenotypic features of dedifferentiated skull base chordoma; an insight into the intratumoural heterogeneity[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*,2017,21(4):267-273.
- [37] 臧乐源, 初同伟. 原发性骶骨肿瘤的外科治疗进展[J]. *中国修复重建外科杂志*,2016,30(4):518-522.
- [38] Sanusi O, Arnaout O, Rahme RJ, et al. Surgical resection and adjuvant radiation therapy in the treatment of skull base chordomas[J]. *World Neurosurg*,2018,115:e13-e21.
- [39] Zoli M, Milanese L, Bonfatti R, et al. Clival chordomas; considerations after 16 years of endoscopic endonasal surgery[J]. *J Neurosurg*,2018,128(2):329-338.
- [40] 李储忠, 张亚卓. 颅底脊索瘤临床诊疗进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2019,25(3):225-227.
- [41] Moune MY, Sayore CM, Hemama M, et al. Surgical management of a thoracic chordoma; a case report and literature review[J]. *Surg Neurol Int*,2022,13:63.
- [42] Sharma R, Mukherjee D, Arnav A, et al. Surgical and functional outcomes of en bloc resection of sacral chordoma; a retrospective analysis[J]. *Indian J Surg Oncol*,2021,12(4):750-758.
- [43] Hosalkar HS, Jones KJ, King JJ, et al. Serial arterial embolization for large sacral giant-cell tumors; mid- to long-term results[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*,2007,32(10):1107-1115.
- [44] D'Alessandris QG, Offi M, Caccavella VM, et al. Comparison of combined anterior-posterior and posterior-only approaches for lumbosacral chordomas; a systematic review and meta-analysis of surgical and clinical outcomes[J]. *Neurosurg Rev*,2022,45(3):2005-2012.
- [45] 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.
- [46] Zheng LP, Li ZQ, Li Q, et al. Finite element analysis of lumbosacral reconstruction after partial sacrectomy[J]. *Med Sci Monit*,2014,20:889-893.
- [47] 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.

收稿日期:2024-07-22 修回日期:2024-10-14

本文编辑:王卿