

颅底脊索瘤临床诊疗进展

李储忠,张亚卓

(北京市神经外科研究所 首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科,北京 100050)



**专家简介** 张亚卓,教授,主任医师,博士生导师。世界华人神经外科协会主席、中国神经科学学会神经肿瘤分会主任委员、中国医师协会神经内镜专业委员会主任委员、中国医师协会神经修复学专业委员会主任委员、北京医学会神经外科分会主任委员、《中华神经外科杂志》总编。主要从事神经外科的基础研究与临床工作,在内镜神经外科领域做出了大量开拓性的工作,是中国内镜神经外科的创业者及学科带头人。应用神经内镜技术治疗脑室、脑池和颅底疾病数量和质量均达到国内领先、国际先进水平。主编出版了《脑室外科学》、《神经内镜技术》及《内镜神经外科学》等一系列的内镜神经外科学术专著。在脑肿瘤分子分类指导个性治疗的基础研究及脑科学研究方面做了大量的工作。

**摘 要:** 脊索瘤是一种罕见的来源于脊索胚胎残余组织的肿瘤,其中颅底脊索瘤约占 1/3。颅底脊索瘤首选手术治疗,手术切除程度与预后高度相关。因为大部分肿瘤位于颅底腹侧面的硬膜外,适用于内镜经鼻入路切除,对脑组织的损伤很小。放疗是颅底脊索瘤重要的辅助治疗手段,术后残留肿瘤放疗可以明显延长患者无进展生存期。脊索瘤化疗仍处于临床试验阶段,传统化疗药物对于脊索瘤的疗效较差,有待发展新的靶向治疗或免疫治疗药物。随着综合治疗技术的不断进步,颅底脊索瘤的治疗效果将逐步提高。

**关 键 词:** 颅底;脊索瘤;手术;放疗;化疗  
**中图分类号:** R739. 41

Progress in clinical diagnosis and treatment of skull base chordoma

LI Chu-zhong, ZHANG Ya-zhuo

(Beijing Neurosurgical Institute; Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Chordoma is a rare tumor derived from the residual tissue of the notochord, and the skull base chordoma accounts for about one third. Surgical treatment is the first choice for skull base chordoma, and the degree of surgical resection is highly correlated with prognosis. Because most of the tumors are epidural and locate on the ventral side of the skull base, transnasal endoscopic approach is suitable for tumor resection with little damage to brain tissue. Radiotherapy is an important adjuvant treatment for skull base chordoma. Postoperative radiotherapy applied to the patients with residual tumor can significantly prolong their progression free survival. Chordoma chemotherapy is still in clinical trials. Due to poor efficacy of traditional chemotherapy drugs for chordoma, new targeted therapic or immunotherapeutic drugs are needed to be developed. With the continuous advancement of comprehensive treatment technology, the therapeutic effect of skull base chordoma will be gradually improved.

**Key words:** Skull base; Chordoma; Surgery; Radiotherapy; Chemotherapy

脊索瘤是一种罕见的来源于脊索胚胎残余组织的

的肿瘤,好发于骶尾部和斜坡,其中颅底脊索瘤约占 1/3。1846 年,德国病理学家 Virchow 在尸检时首次描述了斜坡脊索瘤,认为它是软骨来源的肿瘤。1858 年,Müller 指出这种肿瘤起源于脊索残余组织。

基金项目:北京市科技重大专项(2171100000117002)。  
作者简介:李储忠,男,博士,副主任医师。  
通信作者:张亚卓,Email:zyz2004520@163. com

1894年,Ribbert证实了Müller的推论,并首次提出使用术语“脊索瘤”(Chordoma)。虽然脊索瘤病理学观察没有恶性肿瘤的特点,如核异形、有丝分裂少见,细胞增殖速率不高。但肿瘤局部侵袭性强,部分肿瘤可以发生转移或扩散,复发率高,严重影响患者寿命。中位生存期为6.29年,5、10年和20年生存率分别为67.6%、39.9%和13.1%<sup>[1]</sup>。

颅底脊索瘤首选手术治疗,手术切除程度与预后高度相关。但因其起病隐匿,患者有症状就诊时肿瘤体积已经很大,又多位于颅底中央,与重要神经、血管关系密切,全切率低、并发症高,是颅底外科最具挑战的疾病之一。肿瘤全切除率只有26.7%~66.7%,5年复发率高达65%<sup>[2-3]</sup>。近年来随着颅底外科技术的快速发展,尤其是内镜经鼻颅底外科技术的进步,手术创伤和并发症发生率显著降低。因为脊索瘤多发生于斜坡蝶枕交界处,大部分肿瘤位于硬膜外,经鼻入路利用鼻腔自然通道,对脑组织的损伤很小,可以处理从前颅底到C2水平颅底中线的肿瘤,对于向侧方扩展的肿瘤,经鼻入路也可以切除侵及海绵窦、上颌窦、翼腭窝、颞下窝、岩尖、颈静脉孔、咽鼓管区的肿瘤。笔者团队目前每年完成脊索瘤手术50余例,绝大部分应用内镜经鼻入路手术切除,肿瘤近全切除率达到78%<sup>[4]</sup>,获得满意临床效果。但对于颅底广泛扩展的脊索瘤,尤其是大部分侵入颅底侧方硬膜下的肿瘤,仍然需要开颅手术或分期手术切除。

放疗是颅底脊索瘤重要的辅助治疗手段,术后残留肿瘤放疗可以明显延长患者无进展生存期。虽然很多学者对此仍持保留意见,但共识是低剂量放疗对脊索瘤效果不佳,必须对肿瘤残留区域进行高剂量放疗。因为正常组织不能耐受高剂量的照射,所以脊索瘤术后放疗需选择各种精确放疗手段,包括三维适形放疗(3DCRT)、三维适形调强放疗(IM-RT)、X刀、伽玛刀、射波刀,以及新型的粒子放疗技术包括质子刀和重离子放疗等。刘阿力等<sup>[5]</sup>报道31例伽玛刀放疗术后残留的脊索瘤,多数肿瘤体积1年后明显缩小。近年来质子刀和重离子治疗治疗颅底脊索瘤的报道日渐增多,有报道称这两种放疗手段可使肿瘤5年控制率达到50%~60%,疗效优于其他放疗方式,缺点是价格昂贵,长期疗效有待进一步观察。

脊索瘤化疗仍处于临床试验阶段,传统化疗药物对于脊索瘤的疗效较差,多种抗肿瘤药物包括蒽环类药物、烷化剂、拓朴异构酶抑制剂等曾被尝试用

于治疗脊索瘤,效果均不理想。一项临床研究应用9-硝基喜树碱对15例患者进行化疗,6个月无进展生存率仅为33%<sup>[6]</sup>。新型靶向药物包括受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,RTK)信号通路靶向药物、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)通路阻滞剂、JAK/STAT信号通路抑制剂等治疗脊索瘤的研究均取得一定效果,但都停留在实验探索或临床试验阶段,有待进一步的研究。未来脊索瘤治疗的方向仍然是发展新的靶向治疗药物,其中针对Brachyury基因的治疗是研究的热点。Brachyury基因定位于6q27染色体,在95%以上的脊索瘤中存在高表达,可诱导肿瘤细胞上皮间充质转化,促进肿瘤增殖和侵袭。Hamilton等将表达Brachyury基因的酵母菌制成疫苗,经人树突状细胞呈递抗原后,对表达Brachyury基因的肿瘤细胞产生杀伤作用,I期临床试验证实该疫苗对脊索瘤有效<sup>[7]</sup>。2019年,Nature Medicine也发表了针对Brachyury基因的抗肿瘤小分子药物的研究<sup>[8]</sup>。此外,针对程序性死亡受体1及其配体(PD1/PDL1)的免疫疗法治疗脊索瘤也是未来有潜力的研究方向。

总之,手术切除颅底脊索瘤仍是目前临床诊疗的基础,手术疗效已经较前明显提高,术后残余肿瘤放疗将使部分患者获益,临床诊疗未来发展的方向是肿瘤的靶向治疗。

#### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] Jahangiri A, Chin AT, Wagner JR, et al. Factors predicting recurrence after resection of clival chordoma using variable surgical approaches and radiation modalities [J]. Neurosurgery, 2015, 76(2): 179 - 186.
- [3] Yakkoui Y, van Overbeek JJ, Santegoeds R, et al. Chordoma: the entity [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1846(2): 655 - 669.
- [4] Gui S, Zong X, Wang X, et al. Classification and surgical approaches for transnasal endoscopic skull base chordoma resection: a 6-year experience with 161 cases [J]. Neurosurg Rev, 2016, 39(2): 321 - 333.
- [5] Liu AL, Wang ZC, Sun SB, et al. Gamma knife radiosurgery for residual skull base chordomas [J]. Neurol Res, 2008, 30(6): 557 - 561.
- [6] Chugh R, Dunn R, Zalupski MM, et al. Phase II study of 9-nitro-camptothecin in patients with advanced chordoma or soft tissue sar-

- coma[J]. J Clin Oncol,2005,23(15):3597-3604.
- [7] Hdeib A, Wright JM. Brachyury-targeting immunotherapy for chordomas: treatment with GI-6301, a *Saccharomyces cerevisiae* yeast-based cancer vaccine[J]. Expert Opin Orphan Drugs, 2017, 5(7):607-610.
- [8] Sharifnia T, Wawer MJ, Chen T, et al. Small-molecule targeting of brachyury transcription factor addiction in chordoma[J]. Nat Med,2019,25(2):292-300.

(收稿日期:2019-05-01)

本文引用格式: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. DOI: 10.11798/j. issn. 1007-1520. 201903001

**Cite this article as:** LI Chu-zhong, ZHANG Ya-zhuo. Progress in clinical diagnosis and treatment of skull base chordoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019,25(3):225-227. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201903001

· 编委会名单 ·

## 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志第六届编辑委员会委员名单

名誉主编 田勇泉 肖健云

主 编 孙 虹 赵素萍

执行主编 张欣

副 主 编 冯 永 吴 皓 丁大连(美国) 赵长青 谢民强 邱元正 杨新明 谭国林 周 晓 李泽卿  
蒋卫红 刘志雄 刘 庆 刘学忠(美国)

编辑部主任 李惠清 黄东海

常 务 编 委 （按拼音顺序排列）

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 陈杰  | 程雷  | 樊兆民 | 范松青 | 高下  | 高志强 | 葛文彤 | 华清泉 | 翦新春 | 姜冰  | 雷迅  |
| 李娜  | 李华斌 | 李进让 | 刘争  | 刘良发 | 刘仲奇 | 马芙蓉 | 梅凌云 | 聂国辉 | 任基浩 | 孙彦  |
| 孙爱华 | 孙建军 | 唐安洲 | 唐瑶云 | 王继华 | 王珮华 | 王行炜 | 王彦君 | 文忠  | 文卫平 | 伍伟景 |
| 夏寅  | 肖旭平 | 肖志强 | 肖自安 | 闫长祥 | 张秋航 | 赵斯君 | 赵玉林 | 周兵  | 周永  |     |

编委 (按拼音顺序排列)

[illegible]

国际编委 Georgia Z. Chen(美国) Jinping Lai(美国) Junli Luo(美国) Shiyong Sun(美国)