

颅底脊索瘤多学科诊疗专家共识

中国医疗保健国际交流促进会颅底外科学分会 欧美同学会医师协会颅底外科分会

中国医疗保健国际交流促进会神经外科分会

通信作者:吴震,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科学中心,北京 100070, Email:

wuzhen1966@aliyun.com; 周兵,首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科,

北京 100730, Email: entzhou@263.net

基金项目:国家自然科学基金(82141113)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20230120-00018

脊索瘤是一种罕见的、生长缓慢的、具有局部侵袭性及破坏性的恶性骨肿瘤^[1-3]。脊索瘤好发于颅底和脊柱等中轴骨骼,约 30% 原发于颅底。由于颅底脊索瘤具有解剖位置深在、侵袭范围广、周围神经血管复杂脆弱、对常规放疗欠敏感及易复发等特点,诊治需要神经外科、耳鼻咽喉头颈外科、口腔颌面外科、整形外科、放疗科、肿瘤科、病理科及影像科等多学科医生合作。但在临床实践中,相关学科医生对其认识尚存不足,诊疗亟待规范。中国医疗保健国际交流促进会颅底外科学分会、欧美同学会医师协会颅底外科分会、中国医疗保健国际交流促进会神经外科分会组织脊索瘤临床诊治经验丰富的上述多学科专家通过阅读文献,整理工作经验,总结相关研究成果,反复讨论形成如下意见,供相关领域医务人员参考,以期对颅底脊索瘤的规范治疗和临床研究有所帮助。

一、流行病学与组织病理学特点

据统计,脊索瘤年发病率约为百万分之一,好发于男性,男女发病比例约为 1.6 : 1,中位发病年龄为 60 岁;其中,颅底脊索瘤的中位发病年龄相对偏低,约为 40 岁,男女比例约为 1.4 : 1^[3-7]。

根据世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类(2021 版),脊索瘤分为 4 种病理学类型:经典型、软骨型、去分化型和差分化型^[8]。(1)经典型脊索瘤:肿瘤呈分叶状生长,质地较软呈胶状,常见骨质破坏。瘤细胞被黏液基质分隔成条索状。瘤细胞胞质透明,可出现单个或多个大小不等的空泡。免疫组织化学染色可见瘤细胞表达 Brachyury 蛋白、角蛋白、上皮膜抗原和 S-100 蛋白^[9]。(2)软骨型脊索瘤:瘤内含有明显的软骨样成分,间质似透明软骨,陷窝内的细胞似软骨细胞。肿瘤的其他区域具有典型脊索瘤的特征^[9]。(3)去分化型脊索瘤:为

双相特征的肿瘤,既有经典型脊索瘤的成分,又有恶性肉瘤的成分,其经典型区域表达 Brachyury 蛋白和角蛋白,而在恶性成分区域不表达^[9-10]。(4)差分化型脊索瘤:病例数较少,是一类好发于颅底部位,特征性含有 SMARCB1/INI1 表达缺失,但表达 Brachyury 蛋白的新型脊索瘤。该型多见于儿童,且女性比例较高,女性与男性比例为 1.4 : 1^[11-12]。

二、影像学特点

对于颅底脊索瘤患者,必须完善头颅 CT(含骨窗)和 MRI(含增强)检查^[13]。(1)CT:表现为中线区域的类圆形或不规则的软组织肿块,多为混杂密度,骨窗像可见邻近骨质破坏。(2)MRI:多表现为不均匀信号,这与肿瘤内常含有囊变、出血及残留骨质等多种成分有关。T1 加权成像上病灶多呈等或低信号,T2 加权成像上呈等或高信号。在增强扫描像上,大多数肿瘤呈中度不均匀强化,强化多呈“蜂窝状”或“颗粒状”,部分肿瘤内因坏死明显或含有大量黏液样物质,增强扫描仅表现为轻度强化或无强化。此外,少数颅底脊索瘤可表现为硬膜下病变而缺乏骨质受累表现^[14]。颅底脊索瘤需与软骨肉瘤、鼻咽癌、脑膜瘤、颅咽管瘤、垂体腺瘤及软组织肉瘤等肿瘤鉴别。

三、临床表现

颅底脊索瘤的临床表现取决于病变的部位、大小、生长速度以及与邻近神经、血管和脑组织的关系。病变累及中上斜坡时,复视(外展神经受累)为最常见的脑神经受累表现。当肿瘤向鞍区生长时,可表现为垂体内分泌功能低下(下丘脑垂体受累)和视力、视野改变(视路受累)。当肿瘤累及后组脑神经时,可表现为声音嘶哑、吞咽困难、饮水呛咳及耸肩无力等症状。当肿瘤压迫中脑、脑桥及延髓腹侧时,可出现肢体无力或瘫痪等锥体束受累表现。部分患者可

因肿瘤侵及鼻腔、鼻窦而仅表现为鼻塞或脓涕;或因瘤体侵及眼眶致突眼、复视及视力下降等症状。

四、治疗

颅底脊索瘤的治疗较为复杂,建议由具备丰富经验的神经外科、耳鼻咽喉头颈外科、口腔颌面外科、整形外科、放疗科、肿瘤科、病理科以及影像科等相关科室医生参与进行综合评估,制定治疗策略并开展系统治疗。

(一) 手术

颅底脊索瘤的首选治疗方式是手术切除^[15]。随着显微外科和神经内镜技术的发展,在最大限度切除肿瘤的同时保护神经功能、改善生命质量成为外科手术切除的基本原则。接受全切除手术的患者在无进展生存期和总体生存期方面明显获益^[4, 16]。首次手术尤为重要,应尽可能实现受累骨质的充分切除及重要结构的充分减压和妥善保护。应根据颅底脊索瘤的具体部位、侵及范围和生长特点,同时结合术者的专长,选择合理的手术策略和入路,包括单纯神经内镜、显微镜下、显微镜与神经内镜“双镜联合”以及分期行不同入路手术等。手术操作时应尽量做到 4 个减少,即减少重复操作、减少视角变化、减少器械进出术野的次数、减少更换器械的次数。由多学科具备丰富经验的医生合作手术有助于复杂病变的处理^[17]。神经导航、神经电生理监测、术中超声的应用可提高手术的安全性,减少手术严重并发症的发生^[18-19]。

1. 术前评估:包括,(1) 颅底脊索瘤分型:基于术前影像学资料,根据累及的解剖区域进行划分。针对开颅显微手术,2006 年张俊廷等^[17]将颅底脊索瘤分为蝶鞍型、中颅窝型、斜坡型、颅颈交界型及广泛型。针对神经内镜经鼻手术,2013 年桂松柏等^[20]将颅底脊索瘤分为中线区域的前颅底型、上斜坡型、上中斜坡型、中下斜坡型、下斜坡型和全斜坡型,以及中线及中线旁区域的广泛型。(2) 颅内重要血管的评估及处理:若颈内动脉、椎-基底动脉等大血管受累,术前应行 CT 血管成像(CTA)、磁共振血管成像(MRA)或数字减影血管造影(DSA)检查^[21]。对于术中颅内重要血管位置的判断,融合 CT 与 MR 的神经导航系统结合术中多普勒超声能够显著提高准确度,但要警惕神经导航的影像漂移^[19]。

2. 手术入路及要点:包括,(1) 开颅显微手术需要关注 3 个重点:①硬膜外入路和硬膜下入路的选择应依据病变特点来决定,两者不存在对立,可结合使用。②受累骨质需尽可能磨除干净。③重视颅底

逐层重建和修补。颅底硬膜缺损可采用自体筋膜或人工硬膜缝合或贴敷修补;术区不可残留死腔,可取腹部或股外侧脂肪予以填充;对于部分颞骨受累严重,肿瘤切除后外耳道、咽鼓管开放的患者,需进行颞骨的轮廓化以及外耳道和咽鼓管的结扎封闭^[22];对于侵及口腔,上、下颌骨,咽旁等区域的脊索瘤,肿瘤切除后,切开的下颌骨等骨性结构可用连接板重新连接;口腔黏膜和唇部采用可吸收线缝合,术后短期内经胃管进食^[23]。对于软组织受累广泛、严重者,需考虑进行带血管蒂的皮瓣移植^[24]。(2) 神经内镜经鼻手术需要关注的重点:①双鼻孔操作有利于复杂病变的处理。②由于颅底脊索瘤有沿着颅底骨缝、神经和大血管孔道生长的特点,应注意合理安排切除顺序^[16],尤其是骨切除。③肿瘤未侵入硬膜内时,尽量保持硬膜的完整性;肿瘤侵入硬膜内时,建议连同受累硬膜一并切除。④依据病变范围,预制可覆盖颅底需修复范围的带血管蒂鼻中隔黏膜瓣。术后脑脊液漏的风险较高时,需进行多层复合颅底重建,防止脑脊液漏^[25]。必要时术后行腰大池置管引流术。⑤针对复发患者,尤其是有放疗史的患者,术中如出现颈内动脉显露,应采用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣或带血管蒂颞筋膜瓣贴敷保护^[26]。

3. 组织重建:要高度重视颅底脊索瘤手术切除后的组织重建,特别是对于多次复发的颅底脊索瘤患者,其组织血供、营养状况常较差,在组织重建时更应小心谨慎,争取将肿瘤切除和良好的组织重建同期完成。

神经内镜经鼻手术的颅底重建策略:(1) 以“三明治”法多层修复为原则,当脑脊液流量高时,可以考虑硬性修补;硬性修补材料可考虑鼻中隔、鼻甲的骨片^[27]。(2) 充分制备移植床。(3) 修补多采用自体材料,包括阔肌筋膜、自体脂肪和带蒂鼻腔黏膜瓣;人工材料包括人工硬膜、硬膜胶及生物胶等。耳脑胶应属禁忌。(4) 重建顺序:首先选用人工硬膜或阔肌筋膜内衬,继之采用自体脂肪封闭人工硬膜与颅底硬膜间隙,然后再用阔肌筋膜覆盖包括移植床在内的修补区,最后覆盖带蒂鼻中隔黏膜瓣。因前期手术或肿瘤因素不能或难以获取足够大的带蒂鼻中隔黏膜瓣时,若可获得能覆盖 1/2 以上缺损区的带蒂黏膜瓣,或使用游离黏膜瓣覆盖移植区,均有利于阔肌筋膜尽快血管化;若无可用黏膜瓣,对有术后放疗需求的患者,可以适当推迟手术后放疗的时间,有利于移植物的成活。(5) 对于有放疗史的复发患者,局部缺损大且组织营养较差时,亦可采用带

蒂颞顶肌筋膜瓣修复^[28]。脂肪、人工硬膜、阔筋膜的放置顺序可以根据具体情况进行调整^[25]。

游离皮瓣的修复策略:(1)对于术中单纯头颈部皮肤缺损、口鼻腔黏膜缺损、鼻窦开放,组织缺损面积较大无法缝合的情况,可考虑游离皮瓣修补。游离皮瓣修复的主要目标是封闭皮肤黏膜创区及口鼻窦腔等污染区,因此仅需充足的皮肤组织作为游离组织瓣。常采用的组织瓣包括前臂皮瓣、股前外侧皮瓣,此类皮瓣能提供充足且柔软的组织,对于面积较大、形状不规则的组织缺损具有良好的修复效果^[29-30]。(2)对于术中产生的较大范围软组织缺损,同时累及颞骨、硬膜等组织的复合组织缺损,首先需要考虑封闭死腔,同时对缺损的硬膜及术后可能产生脑脊液漏的部位进行修复。此时,背阔肌皮瓣或背阔肌-前锯肌复合皮瓣是首选的游离组织瓣。此皮瓣可提供较充足的组织量,柔软的肌肉组织对复杂的缺损结构具有良好的适应性,因此对术后产生的死腔具有良好的充填效果,也可使修复后的硬膜产生足够的封闭效果^[30]。(3)在受区诸多血管中,由于颞浅动、静脉靠近术区,解剖位置恒定,且具有与游离组织瓣供区血管管径匹配等特点,因此常作为首选的受区血管。颞部手术操作损伤颞浅动、静脉时,常需沿颞浅动脉向近心端解剖分离,寻找可靠的供血动脉。可以根据皮瓣血管蒂长度选择颈外动脉及其分支作为受区动脉;再根据动脉吻合口的位置、血管蒂走行等因素,选择颈外静脉、面后静脉、面总静脉以及颈内静脉及其分支作为受区静脉^[31]。

颅颈骨结构的重建策略:对于主要累及颅颈交界区的颅底脊索瘤,需重点考虑行内固定或外固定治疗,以防枕颈交界区或脊柱失稳。一般情况下,颅颈交界区失稳的因素主要包括以下 4 个方面:(1)寰椎环形结构的缺失或破坏,包括前弓、侧块及后弓。(2)寰齿间距增大,寰枢椎破坏、脱位或半脱位。(3)枕髁破坏、寰枕关节脱位^[32-33]。(4)寰椎侧块破坏、寰枢侧方关节脱位导致的失稳。通常为几种失稳因素并存。失稳来源于肿瘤对骨质和关节的侵袭以及医源性操作,故本共识推荐术前根据 MRI、CT 等影像学资料,结合手术切除范围进行综合评估。一旦患者的颅颈交界区存在明显不稳或术后失稳,且已产生或可能产生相应症状,应积极予以内固定^[24, 34-35]。肿瘤切除术同期实施固定术,一方面可以恢复枕颈部脊柱的生理结构,预防神经组织功能损伤,维持和恢复脊柱的稳定性;另一方面也利于早期功能锻炼,促进神经功能恢复。手术一般包

括前路假体植入枕颈融合术、后路枕颈融合术以及前后路联合手术^[35]。对于骨质条件较差、局部骨质缺损较多的患者,需要增加局部植骨量,且术后需辅助颈托、Halo 支架等外固定器械辅助,以达到更高的枕颈融合效率。另外,3D 打印钛金属内植假体是重建颅颈交界区骨性结构的新选择^[36-37]。

4. 推荐意见:手术治疗是原发颅底脊索瘤的首选治疗方式,其目标是最大限度地切除肿瘤的同时保护神经功能、改善患者的生命质量。神经外科、耳鼻喉科、口腔颌面外科及整形外科等多学科合作手术有助于复杂病变的处理。复杂脊索瘤手术涉及颅底修复和脊柱失稳,需重视游离皮瓣修补和脊柱固定技术的应用。

(二)放疗

按照放射线类型分类,放疗主要有常规光子放疗、质子放疗、重离子(主要是碳离子)放疗,由于脊索瘤对放射敏感性差,且颅底毗邻众多重要正常组织(如脑干、视神经、视交叉等),常规剂量的光子放疗效果通常较差。由于质子或重离子放疗可将放射线更聚焦于肿瘤区域且对肿瘤的杀灭效应更强,因此,质子、重离子放疗具有更好的疗效,是脊索瘤放疗的一线技术^[38]。

放疗前应评估患者的视力、视野、听力、垂体功能及脑神经功能。对于术后肿瘤残留或无法耐受手术的患者,在可见肿瘤区域,光子放疗和质子放疗的剂量应 ≥ 70 GyE(2 GyE/次,1 次/d,5 次/周),碳离子放疗剂量 ≥ 66 GyE(3~4 GyE/次,1 次/d,4~5 次/周),更高的剂量通常意味着更好的肿瘤局部控制率,但要考虑和衡量正常组织的放射性损伤风险^[1-2, 38]。此外,还需对可见肿瘤周边的亚临床病灶进行放疗,剂量可以略低。对于肿瘤全切除的患者,术后放疗的剂量也可略低。由于颅底脊索瘤极少发生手术通道的播散种植,不应常规将手术通道纳入靶区^[38-39]。

推荐意见:质子、重离子放疗是目前脊索瘤放疗的一线技术。对于手术后可见肿瘤残留区域,光子放疗和质子放疗的剂量应 ≥ 70 GyE,碳离子放疗剂量 ≥ 66 GyE;需对手术后可见肿瘤残留周边的亚临床病灶进行放疗,剂量可以略低。

(三)复发颅底脊索瘤的治疗

颅底脊索瘤的 5 年复发率约为 50%,而复发颅底脊索瘤治疗后 2 年再复发率约为 50%^[40]。经典型脊索瘤局部复发后可向恶性程度更高的去分化型发生恶性转化,必要时行影像学检查排除远处转

移^[41]。对于复发肿瘤,可以选择手术、放疗或手术结合放疗。选择时应重点考虑患者的年龄、身体状况、症状体征、肿瘤位置、切除的难易程度及范围、放疗可达到的区域,以及既往治疗情况等方面。若难以做出决定,可短暂观察,再行影像学复查,最终决定治疗策略。

手术切除复发脊索瘤时,仍应以保证安全的前提下最大限度地切除肿瘤为目标。对于原发肿瘤仅行手术切除而未行放疗的患者,复发脊索瘤手术切除后应积极进行放疗,放疗方案参考本共识“放疗”部分。对于有放疗史的复发脊索瘤,考虑到再程放疗的风险,应尽可能达到手术全切除,术后不予放疗;若术前评估认为难以实现充分的肿瘤切除,但有助于缓解症状或增加放疗的可行性,也可以考虑先行手术,充分评估脑干及脑神经等再程放疗的风险后,尽量给予较高剂量的放疗干预,放疗技术可以采用多次分割放射或立体定向放射技术^[2]。

推荐意见:复发颅底脊索瘤应由手术科室和放疗科室根据患者既往治疗史,并结合实际情况合作制定个体化的治疗策略和治疗计划。

(四) 颅底脊索瘤的药物治疗

对于难以有效手术切除和无法放疗的晚期脊索瘤,还应考虑个体化药物治疗。研究表明,脊索瘤会伴有多基因和蛋白的突变,如 Brachyury 蛋白、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 同时与宿主的免疫系统相互作用,促进肿瘤进展。因此,靶向治疗和免疫治疗,可在一定程度上改善患者的预后。对局部复发和转移复发的脊索瘤患者,可以考虑全身系统性治疗,包括化学、靶向和免疫治疗。

1. 化学治疗:化疗药物单用效果不佳。新型的递送方式或可提高化学药物杀伤肿瘤细胞的疗效,例如:通过 RNA 纳米颗粒可将紫杉醇定向输送至 EGFR 阳性的脊索瘤细胞^[42]。

2. 靶向治疗:针对复发、进展的脊索瘤,伊马替尼^[43-47]、达沙替尼^[48]、索拉非尼^[49-50]、舒尼替尼^[51]、拉帕替尼^[52]以及 mTOR 抑制剂在研究中均显示出显著的临床疗效。目前,正在开展临床试验的药物包括 PDGFR 抑制剂伊马替尼、达沙替尼^[48]、

舒尼替尼^[51], EGFR 抑制剂拉帕替尼、厄洛替尼, VEGFR 抑制剂阿帕替尼^[53]、索拉非尼、沙利度胺、帕佐帕尼单抗^[51], 胰岛素样生长因子抑制剂林昔替尼, mTOR 抑制剂雷帕霉素, EZH2 抑制剂和周期蛋白依赖性蛋白激酶 4/6 抑制剂^[54]。伊马替尼和西罗莫司或依维莫司可联合用于晚期脊索瘤的治疗^[46, 55]。顺铂单药抗肿瘤效果不佳,与伊马替尼联合可用于耐药性脊索瘤的治疗。拉帕替尼是一种可逆性的 EGFR 和 HER2 双特异性抑制剂,可用于局部复发或者转移的耐药性脊索瘤治疗;另外,沙利度胺对耐药性脊索瘤有效,但其严重毒性限制了其临床应用^[56]。贝伐珠单抗可用于厄洛替尼耐药后的 EGFR 阴性脊索瘤。

3. 免疫治疗:目前正在开展临床试验的药物和疫苗包括帕博利珠单抗^[57-59]、短肽疫苗 GI-6301 疫苗 (酵母-brachyury 疫苗)^[60]、短肽疫苗 MVX-ONCO-1 和 CAR-T 等。德瓦鲁单抗联合曲美单抗的临床试验显示出初步的治疗效果,有效率为 20%^[61]。目前,临床试验显示,脊索瘤患者经靶向治疗和免疫治疗均取得了一定的临床获益,且安全性尚可,该治疗为晚期脊索瘤患者带来新的曙光。

4. 推荐意见:对于难以有效手术切除和无法放疗的晚期脊索瘤,可考虑应用靶向药物,特别是多靶点靶向药物治疗,新型递送方式的化学药物以及免疫治疗目前多处于临床试验阶段。

五、随访及预后

颅底脊索瘤术后随访的内容包括临床症状 (尤其是脑神经相关症状)、鼻腔检查和影像学检查。建议原发颅底脊索瘤患者于术后 3 个月进行第 1 次复查,6 个月进行第 2 次复查,以后每年进行 1 次头颅 MRI 检查。复发肿瘤患者每 3 ~ 6 个月应进行 1 次头颅 MRI 检查。脊索瘤具有潜在的远处转移可能,包括肺、骨、肝、淋巴结和皮肤;尽管颅底脊索瘤的远处转移罕见^[62],但在颅底脊索瘤治疗和随访中需格外重视手术操作引起的肿瘤播散^[63-65]。

原发颅底脊索瘤患者的 5 年总体生存率为 70% ~ 86%, 5 年无进展生存率为 50% ~ 66%, 术后辅助放疗可进一步改善患者的预后^[66-69]。4 种病理学类型中,软骨型、经典型、差分化型和未分化型脊索瘤患者的预后依次下降。其中,差分化型患者的中位无进展生存期约为 6 个月,未分化型约为 4 个月,中位生存期均 < 2 年^[8, 10, 70]。研究表明,肿瘤影像学表现和骨质受侵程度与患者的预后密切相关,肿瘤在头颅 MRI 的 T1 加权成像呈低信号、T2

加权成像呈高信号,强化不明显者较其他类型颅底脊索瘤的进展慢,预后好^[71]。根据骨质侵袭程度将脊索瘤分为外生型(骨质破坏不明显且向骨质以外的空间生长)和浸润型(骨质破坏明显且浸润骨质生长),浸润型肿瘤术后进展显著快于外生型肿瘤^[4, 72]。

推荐意见:原发颅底脊索瘤术后 3 个月进行第 1 次复查,6 个月进行第 2 次复查,以后每年进行 1 次 MRI 检查。复发颅底脊索瘤每 3~6 个月应进行 1 次 MRI 检查。外生型肿瘤可适当延长复查间隔。

共同执笔 马骏鹏(首都医科大学附属北京天坛医院)、田凯兵(首都医科大学附属北京天坛医院)、王亮(首都医科大学附属北京天坛医院)、周兵(首都医科大学附属北京同仁医院)、韩正学(首都医科大学附属北京口腔医院)、孔琳(复旦大学附属肿瘤医院)、杨雪(首都医科大学附属北京天坛医院)、李文斌(首都医科大学附属北京天坛医院)、梁宇超(首都医科大学附属北京天坛医院)、辛宇(首都医科大学附属北京天坛医院)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)
包新杰(中国医学科学院北京协和医院)、蔡志刚(北京大学口腔医院)、陈保东(北京大学深圳医院)、陈罡(苏州大学附属第一医院)、程宏伟(安徽医科大学第一附属医院)、杜江(北京市神经外科研究所)、桂松柏(首都医科大学附属北京天坛医院)、韩正学(首都医科大学附属北京口腔医院)、贾旺(首都医科大学附属北京天坛医院)、贾文清(首都医科大学附属北京天坛医院)、江常震(福建医科大学附属第一医院)、孔琳(复旦大学附属肿瘤医院)、李储忠(北京市神经外科研究所)、李文斌(首都医科大学附属北京天坛医院)、刘庆(中南大学湘雅医院)、马驰原(东部战区总医院)、倪石磊(山东大学齐鲁医院)、沈慧聪(首都医科大学附属北京天坛医院)、舒凯(华中科技大学附属同济医院)、万经海(中国医学科学院肿瘤医院)、王亮(首都医科大学附属北京天坛医院)、吴安华(中国医科大学附属盛京医院)、吴震(首都医科大学附属北京天坛医院)、夏寅(首都医科大学附属北京天坛医院)、肖新如(首都医科大学宣武医院)、闫东明(郑州大学第一附属医院)、伊志强(北京大学第一医院)、余洪猛(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、张刚利(山西省人民医院)、张宏伟(首都医科大学三博脑科医院)、张军(解放军总医院第一医学中心)、张晓华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、钟东(重庆

医科大学附属第一医院)、周兵(首都医科大学附属北京同仁医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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):e71-83. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71190-8.
- [2] Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6):1230-1242. DOI: 10.1093/annonc/mdx054.
- [3] 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. DOI: 10.1002/cncr.28032.
- [4] Wang L, Wu Z, Tian K, et al. Clinical features and surgical outcomes of patients with skull base chordoma: a retrospective analysis of 238 patients[J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(6):1257-1267. DOI: 10.3171/2016.9.JNS16559.
- [5] Bai J, Shi J, Li C, et al. Whole genome sequencing of skull-base chordoma reveals genomic alterations associated with recurrence and chordoma-specific survival[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):757. DOI: 10.1038/s41467-021-21026-5.
- [6] Wu Z, Zhang J, Zhang L, et al. Prognostic factors for long-term outcome of patients with surgical resection of skull base chordomas-106 cases review in one institution[J]. *Neurosurg Rev*, 2010, 33(4):451-456. DOI: 10.1007/s10143-010-0273-6.
- [7] Pikis S, Mantziaris G, Peker S, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial chordomas: an international multiinstitutional study[J]. *J Neurosurg*, 2022, 137(4):977-984. DOI: 10.3171/2021.12.JNS212416.
- [8] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8):1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [9] Lee IJ, Lee RJ, Fahim DK. Prognostic factors and survival outcome in patients with chordoma in the United States: a population-based analysis[J]. *World Neurosurg*, 2017, 104:346-355. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.118.
- [10] Hung YP, Diaz-Perez JA, Cote GM, et al. Dedifferentiated chordoma: clinicopathologic and molecular characteristics with integrative analysis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(9):1213-1223. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001501.
- [11] Hasselblatt M, Thomas C, Hovestadt V, et al. Poorly differentiated chordoma with SMARCB1/INI1 loss: a distinct molecular entity with dismal prognosis[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132(1):149-151. DOI: 10.1007/s00401-016-1574-9.
- [12] Yeter HG, Kosemehmetoglu K, Soylemezoglu F. Poorly differentiated chordoma: review of 53 cases[J]. *APMIS*, 2019, 127(9):607-615. DOI: 10.1111/apm.12978.
- [13] Pamir MN, Ozduman K. Analysis of radiological features relative to histopathology in 42 skull-base chordomas and chondrosarcomas[J]. *Eur J Radiol*, 2006, 58(3):461-470. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.03.020.
- [14] Wang L, Wu Z, Tian K, et al. Clinical and pathological features of intradural retroclival chordoma[J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(5):791-798. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.12.037.
- [15] Biermann JS, Chow W, Reed DR, et al. NCCN guidelines insights: bone cancer, version 2.2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(2):155-167. DOI: 10.6004/jcnccn.

- 2017.0017.
- [16] 白吉伟, 李明轩, 李储忠, 等. 神经内镜经鼻蝶入路切除颅底脊索瘤的临床疗效及其影响因素分析[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(1):12-18. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20210824-00416.
 - [17] 张俊廷, 吴震, 贾桂军, 等. 颅底脊索瘤的显微外科治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(1):29-31. DOI: 10.3760/j.issn:1001-2346.2006.01.009.
 - [18] Bongers M, Dea N, Ames CP, et al. Surgical strategies for chordoma[J]. Neurosurg Clin N Am, 2020, 31(2):251-261. DOI: 10.1016/j.nec.2019.11.007.
 - [19] 李储忠, 宗绪毅, 桂松柏, 等. 内镜颅底外科手术危险因素预警系统在脊索瘤手术中的应用[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(12):1189-1192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.12.001.
 - [20] 桂松柏, 宗绪毅, 王新生, 等. 颅底脊索瘤的内镜经鼻手术治疗分型及入路[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(7):651-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2013.07.003.
 - [21] Bi WL, Brown PA, Abolfotoh M, et al. Utility of dynamic computed tomography angiography in the preoperative evaluation of skull base tumors[J]. J Neurosurg, 2015, 123(1):1-8. DOI: 10.3171/2014.10.JNS141055.
 - [22] 夏寅. 颞骨切除术与岩骨次全切除术-House 与 Fisch 比较[J]. 中华耳科学杂志, 2017, 15(1):20-23. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2017.01.005.
 - [23] 刘娟, 刘全, 王欢, 等. 内镜下经口入路咽旁间隙的解剖标志及毗邻关系[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(4):279-283. DOI: 10.11659/jjssx.07E021119.
 - [24] 蔡志刚, 孙坚. 显微外科技术在口腔颌面及头颈部修复与重建中的应用[J]. 中华显微外科杂志, 2014, 37(5):417-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2036.2014.05.001.
 - [25] 马驰原, 张亚卓. 内镜颅底外科手术中的颅底重建[J]. 临床神经外科杂志, 2016, 13(2):81-82. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2016.02.001.
 - [26] Sun X, Liu Q, Yu H, et al. Transinfratemporal fossa transposition of the temporalis muscle flap for skull base reconstruction after endoscopic expanded nasopharyngectomy: anatomical study and clinical application[J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2022, 83(2):159-166. DOI: 10.1055/s-0040-1718764.
 - [27] 周兵, 马晶影. 儿童内镜鼻颅底外科研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(2):109-113. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202002001.
 - [28] London NR Jr, Mohyeldin A, Silveira-Bertazzo G, et al. Video demonstration of a tunneled temporoparietal fascia flap: how I do it[J]. Laryngoscope, 2021, 131(4):E1088-E1093. DOI: 10.1002/lary.29069.
 - [29] 吴海涛, 程磊, 陶磊, 等. 游离皮瓣修复头颈部肿瘤术后组织缺损[J]. 中国耳鼻咽喉科杂志, 2019, 19(5):325-327, 331. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2019.05.009.
 - [30] 韩正学, 李金忠, 李华, 等. 游离组织瓣移植重建颅内外沟通性缺损的临床研究[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(8):772-774. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2012.08.008.
 - [31] 李春洁, 韩波, 朱桂全. 口腔颌面部缺损游离皮瓣修复中血管吻合的技巧及关键点[J]. 华西口腔医学杂志, 2022, 40(3):271-278. DOI: 10.7518/hxkq.2022.03.004.
 - [32] Steinmetz MP, Mroz TE, Benzel EC. Craniovertebral junction: biomechanical considerations[J]. Neurosurgery, 2010, 66(3 Suppl):7-12. DOI: 10.1227/01.NEU.0000366109.85796.42.
 - [33] Perez-Orrillo L, Little AS, Lefevre RD, et al. Biomechanical evaluation of the craniovertebral junction after anterior unilateral condylectomy: implications for endoscopic endonasal approaches to the cranial base[J]. Neurosurgery, 2013, 72(6):1021-1029; discussion 1029-1030. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31828d6231.
 - [34] Baldassarre BM, Di Perna G, Portonero I, et al. Craniovertebral junction chordomas: case series and strategies to overcome the surgical challenge[J]. J Craniovertebr Junction Spine, 2021, 12(4):420-431. DOI: 10.4103/jevjs.jevjs_87_21.
 - [35] Joaquim AF, Osorio JA, Riew KD. Occipitocervical fixation: general considerations and surgical technique[J]. Global Spine J, 2020, 10(5):647-656. DOI: 10.1177/2192568219877878.
 - [36] Li P, Jiang W, Yan J, et al. A novel 3D printed cage with microporous structure and in vivo fusion function[J]. J Biomed Mater Res A, 2019, 107(7):1386-1392. DOI: 10.1002/jbm.a.36652.
 - [37] Cai H, Liu Z, Wei F, et al. 3D printing in spine surgery[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1093:345-359. DOI: 10.1007/978-981-13-1396-7_27.
 - [38] Combs SE, Baumert BG, Bendszus M, et al. ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors[J]. Radiother Oncol, 2021, 156:80-94. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.11.014.
 - [39] Bugoci DM, Girvigian MR, Chen JC, et al. Photon-based fractionated stereotactic radiotherapy for postoperative treatment of skull base chordomas[J]. Am J Clin Oncol, 2013, 36(4):404-410. DOI: 10.1097/COC.0b013e318248dc6f.
 - [40] Weber DC, Malyapa R, Albertini F, et al. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy[J]. Radiother Oncol, 2016, 120(1):169-174. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.05.011.
 - [41] 王亮, 田凯兵, 马骏鹏, 等. 颅底脊索瘤原发和局部复发阶段的病理学变化特点及其预后意义[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(12):1243-1248. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.12.012.
 - [42] Xiao D, Huang Y, Huang S, et al. Targeted delivery of cancer drug paclitaxel to chordomas tumor cells via an RNA nanoparticle harboring an EGFR aptamer[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2022, 212:112366. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112366.
 - [43] Adenis A, Ray-Coquard I, Italiano A, et al. A dose-escalating phase I of imatinib mesylate with fixed dose of metronomic cyclophosphamide in targeted solid tumours[J]. Br J Cancer, 2013, 109(10):2574-2578. DOI: 10.1038/bjc.2013.648.
 - [44] Baldi GG, Lo Vullo S, Grignani G, et al. Weekly cisplatin with or without imatinib in advanced chordoma: a retrospective case-series analysis from the Italian rare cancers network[J]. Cancer, 2022, 128(7):1439-1448. DOI: 10.1002/cncr.34083.
 - [45] 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.038.
 - [46] Stacchiotti S, Morosi C, Lo Vullo S, et al. Imatinib and everolimus in patients with progressing advanced chordoma: a phase 2 clinical study[J]. Cancer, 2018, 124(20):4056-4063. DOI: 10.1002/cncr.31685.
 - [47] Verma S, Vadlamani SP, Shamim SA, et al. Partial response to erlotinib in a patient with imatinib-refractory sacral chordoma[J]. Clin Sarcoma Res, 2020, 10(1):28. DOI: 10.1186/s13569-020-00149-1.
 - [48] Schuetz SM, Bolejack V, Choy E, et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor[J]. Cancer, 2017, 123(1):90-97. DOI: 10.1002/cncr.30379.
 - [49] Lebellec L, Bertucci F, Tresch-Bruneel E, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) as predictive factor of progression-free survival in patients with advanced chordoma receiving sorafenib: an analysis from a phase II trial of the french sarcoma group (GSF/GETO)[J]. Oncotarget, 2016, 7(45):

- 73984-73994. DOI: 10.18632/oncotarget.12172.
- [50] Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E, et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO) [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (10): 2168-2173. DOI: 10.1093/annonc/mdv300.
- [51] Lippmaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Efficacy of pazopanib and sunitinib in advanced axial chordoma: a single reference centre case series [J]. *Clin Sarcoma Res*, 2016, 6:19. DOI: 10.1186/s13569-016-0059-x.
- [52] Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S, et al. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(7):1931-1936. DOI: 10.1093/annonc/mdt117.
- [53] Liu C, Jia Q, Wei H, et al. Apatinib in patients with advanced chordoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (9): 1244-1252. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30466-6.
- [54] Passeri T, Dahmani A, Masliah-Planchon J, et al. Dramatic in vivo efficacy of the EZH2-inhibitor tazemetostat in PBRM1-mutated human chordoma xenograft [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6):1486. DOI: 10.3390/cancers14061486.
- [55] Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(11):1886-1894. DOI: 10.1093/annonc/mdp210.
- [56] Chay WY, Teo M, Sittampalam K, et al. Effective use of thalidomide in the treatment of recurrent metastatic chordoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16):e477-480. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.2139.
- [57] Feng Y, Shen J, Gao Y, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in chordoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (13):11139-11149. DOI: 10.18632/oncotarget.3576.
- [58] Fujii R, Friedman ER, Richards J, et al. Enhanced killing of chordoma cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity employing the novel anti-PD-L1 antibody avelumab [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (23): 33498-33511. DOI: 10.18632/oncotarget.9256.
- [59] Migliorini D, Mach N, Aguiar D, et al. First report of clinical responses to immunotherapy in 3 relapsing cases of chordoma after failure of standard therapies [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6 (8):e1338235. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1338235.
- [60] DeMaria PJ, Bulsiewicz M, Park DM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of yeast-brachyury vaccine (GI-6301) in combination with standard-of-care radiotherapy in locally advanced, unresectable chordoma [J]. *Oncologist*, 2021, 26 (5): e847-e858. DOI: 10.1002/onco.13720.
- [61] Somaiah N, Conley AP, Parra ER, et al. Durvalumab plus tremelimumab in advanced or metastatic soft tissue and bone sarcomas: a single-centre phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9):1156-1166. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00392-8.
- [62] Vergara G, Belinchón B, Valcárcel F, et al. Metastatic disease from chordoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2008, 10(8):517-521. DOI: 10.1007/s12094-008-0243-4.
- [63] Zemmoura I, Ben Ismail M, Travers N, et al. Maxillary surgical seeding of a clival chordoma [J]. *Br J Neurosurg*, 2012, 26(1): 102-103. DOI: 10.3109/02688697.2011.595844.
- [64] Hines JP, Ashmead MG, Stringer SP. Clival chordoma of the nasal septum secondary to surgical pathway seeding [J]. *Am J Otolaryngol*, 2014, 35(3):431-434. DOI: 10.1016/j.amjoto.2013.12.018.
- [65] Fischbein NJ, Kaplan MJ, Holliday RA, et al. Recurrence of clival chordoma along the surgical pathway [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(3):578-583.
- [66] Teng C, Yang Q, Xiong Z, et al. Multivariate analysis and validation of the prognostic factors for skull base chordoma [J]. *Front Surg*, 2021, 8:764329. DOI: 10.3389/fsurg.2021.764329.
- [67] 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. DOI: 10.1007/s10143-021-01576-4.
- [68] Wang L, Tian K, Wang K, et al. Factors for tumor progression in patients with skull base chordoma [J]. *Cancer Med*, 2016, 5 (9):2368-2377. DOI: 10.1002/cam4.834.
- [69] Amit M, Na'ara S, Binenbaum Y, et al. Treatment and outcome of patients with skull base chordoma: a meta-analysis [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2014, 75 (6):383-390. DOI: 10.1055/s-0034-1376197.
- [70] 段泽君, 姚坤, 马忠, 等. 儿童颅底 SMARCB1/INI1 缺失性 差分化脊索瘤 5 例临床病理学观察 [J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51 (1): 33-38. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210705-00482.
- [71] Tian K, Wang L, Ma J, et al. MR imaging grading system for skull base chordoma [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38 (6):1206-1211. DOI: 10.3174/ajnr.A5152.
- [72] Wang K, Wang L, Wu Z, et al. Bone invasiveness is associated with prognosis in clivus chordomas [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 27:147-152. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.05.073.

(收稿:2023-01-20 修回:2023-02-07)

(本文编辑:李鑫)

