

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2026.08.014

· 综述 ·

脊索瘤生物治疗的现状、存在问题及对策

Current status, problems, and solutions of biological therapy for chordoma

申景元¹, 蔡小攀² (1. 三峡大学 基础医学院, 湖北 宜昌 443000; 2. 海军军医大学第二附属医院 骨科骨肿瘤区, 上海 200003)

[摘要] 脊索瘤是一种低度恶性的原发性骨肿瘤, 对传统放化疗不敏感且术后复发率较高, 现有治疗策略存在明显局限, 亟需探索新的治疗策略。生物治疗被视为突破口, 具有广阔的研究前景。本文主要介绍生物治疗策略在脊索瘤中的应用现状, 包括针对不同生长因子相关信号通路的靶向疗法, 以及肿瘤疫苗、嵌合抗原受体T细胞疗法、溶瘤病毒疗法和免疫检查点抑制剂疗法等免疫疗法。其中, 靶向疗法疗效已在临床研究阶段初步验证; 肿瘤疫苗安全性良好; 嵌合抗原受体T细胞疗法及溶瘤病毒疗法目前主要处于临床前或早期临床探索阶段, 其疗效尚待进一步验证; 免疫检查点抑制剂疗法在复发性脊索瘤中显示出一定临床活性, 但其治疗定位仍需前瞻性研究进一步验证。未来通过对不同疗法进行有效联合并加以完善, 有望在降低脊索瘤复发风险、提高总体疗效等方面发挥重要作用。本文针对不同疗法的作用机制、疗效、研究进展及目前存在的问题进行阐述, 并提出可能的解决对策; 通过对现有方案的对比分析, 为脊索瘤的治疗研究提供参考。

[关键词] 脊索瘤; 复发; 生物治疗; 靶向疗法; 免疫疗法

[中图分类号] R738.1; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2026)08-0929-06

脊索瘤是一种好发于中老年男性的低度恶性原发性骨肿瘤, 发病率为0.8/100万, 主要发生于中轴骨, 常见于骶骨(50%~60%)和颅底(25%~35%), 具有侵袭性生长的特性^[1-2]。目前, 脊索瘤的主要治疗手段为手术切除。近年来, 随着外科技术、放疗技术及综合治疗策略的发展, 脊索瘤预后虽有所改善, 但整体复发率仍居高不下。据统计, 脊索瘤术后5年内局部复发率为53%, 10年局部复发率可达88%^[3]。由于现有疗法的疗效已趋于瓶颈, 且耐药性问题较为突出, 探索并开发更为安全有效的新型治疗方案已成为当前脊索瘤临床治疗的重要任务。本文综述了近年来针对脊索瘤的生物治疗研究, 聚焦于靶向疗法和免疫疗法, 并针对目前存在的问题提出解决对策, 旨在为脊索瘤的临床治疗及进一步研究提供参考。

1 靶向疗法

研究^[4]表明, 脊索瘤中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)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等相关信号通路是重要的治疗靶点。目前针对这些通路的靶向药物在脊索瘤临床治疗中已有相关研究报道, 下文详细阐述各类药物的作用机制、研究进展、在脊索瘤中的治疗效果, 以及常见的不良反应等。

1.1 PDGFR抑制剂

PDGFR为酪氨酸激酶受体家族成员, 可通过参

与肿瘤血管生成、肿瘤微环境调节及干细胞募集等过程, 影响肿瘤的生长和侵袭^[5]。伊马替尼是一种特异性PDGFR抑制剂, 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐将其作为局部复发或转移性脊索瘤的一线治疗药物^[6]。

Hindi等^[7]回顾性评估了伊马替尼单药治疗晚期脊索瘤的效果, 48例患者均接受伊马替尼800 mg/d的治疗。结果显示, 中位PFS为9.9个月, 中位OS为30个月。此后, Baldi等^[8]开展多中心回顾性病例系列研究, 分析每周顺铂单药(22例)与每周顺铂联合伊马替尼(10例)治疗晚期脊索瘤的效果。顺铂单药组中位PFS为8.0个月, 6个月PFS率为65.2%, 中位OS为30.3个月; 联合治疗组中位PFS为9.3个月, 6个月PFS率为70%, 中位OS为35.3个月。研究未观察到两种治疗方案在客观缓解率、PFS或OS方面存在显著差异。联合治疗组的≥3级血液学不良反应主要包括贫血和中性粒细胞减少。上述结果提示, 每周顺铂单药或联合伊马替尼均可产生一定的疾病控制, 但现有回顾性证据尚不足以证明联合治疗优于单药治疗。

1.2 EGFR抑制剂

EGFR同样属于受体酪氨酸激酶家族, 通常在多种恶性肿瘤中高度表达, 是肿瘤发生的重要驱动因子^[9]。有研究^[10]显示, EGFR在脊索瘤患者中的表达

[作者简介] 申景元(1995—), 男, 硕士生

[通信作者] 蔡小攀(扫码获取作者通信方式)



阳性率可达69%。

拉帕替尼是一种可同时作用于EGFR和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的双重抑制剂,目前主要应用于乳腺癌的治疗,而在脊索瘤中的研究相对较少。Stacchiotti等^[11]在一项单臂II期临床试验中评估了拉帕替尼(1 500 mg/d)对EGFR表达阳性的脊索瘤患者的疗效。结果显示,根据Choi标准(基于肿瘤大小和密度),部分缓解率为33.3%,中位PFS为6个月。多数患者发生了≥2级不良反应,表现为贫血、皮疹、高血压和血栓栓塞等,但此类不良反应有望通过调整药物剂量进行调控。由此可见,拉帕替尼在脊索瘤中的作用相对有限,仅采用单一药物治疗可能无法获得理想的疗效,未来需探索联合用药方案。

此外,另一种EGFR抑制剂厄洛替尼目前在脊索瘤中的研究取得了一定进展。Verma等^[12]报告了一例对伊马替尼耐药的复发性脊索瘤患者。该患者在接受厄洛替尼(150 mg/d)治疗2个月后,影像学检查显示病灶部分缓解,病情稳定持续13个月。治疗相关的不良反应包括腹泻等。该个案提示,厄洛替尼可能为伊马替尼耐药的脊索瘤患者提供一种潜在选择,然而由于此类研究相对较少,其具体疗效仍需进一步验证。

1.3 VEGFR 抑制剂

VEGF/VEGFR信号通路介导的新生血管形成在脊索瘤的生长过程中发挥了关键作用。遗传分析^[5]表明,80%以上的脊索瘤样本高度表达VEGFR。其家族成员主要包括VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3^[13]。作为一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,阿帕替尼可特异性作用于VEGFR-2,目前研究表明在胃癌和肝癌中可发挥显著的抗肿瘤作用^[14]。在晚期脊索瘤患者的临床治疗中^[15],患者口服阿帕替尼(500 mg/d),结果显示,中位PFS为18个月,治疗相关不良反应主要包括高血压(24%)和蛋白尿(7%)。上述结果为阿帕替尼用于脊索瘤治疗提供了初步依据,但相关研究报道较少,其疗效仍有待进一步验证。

瑞戈非尼是一种靶向VEGFR、PDGFR等多个靶点的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,通过阻断肿瘤生长信号、抑制新生血管形成发挥抗肿瘤作用^[16]。一项随机双盲II期临床试验^[17]探索了瑞戈非尼在中晚期脊索瘤患者中的作用。在该项试验中,患者口服瑞戈非尼(160 mg/d),在23例可评估疗效的患者中,药物组的中位PFS为8.2个月,安慰剂组为10.1个月;药物组和安慰剂组的12个月OS率分别为88%和67%。药物组中≥3级的不良反应包括高血压(22%)、疼痛(22%)、手足皮肤反应(22%)和腹泻(17%)。此项研

究结果表明,在中晚期脊索瘤患者中,瑞戈非尼在延长PFS方面未显示优势;尽管12个月OS率数值较高,但鉴于样本量较小且安慰剂组存在交叉用药,不能据此判定OS获益。

1.4 mTOR 抑制剂

mTOR抑制剂是较早进入临床研究的靶向药物类别之一,可通过调控PI3K/AKT/mTOR信号通路影响蛋白质合成、细胞代谢和增殖,从而发挥抗肿瘤作用^[18]。

对于mTOR抑制剂,NCCN指南推荐将西罗莫司与伊马替尼联合用于复发/难治性脊索瘤的治疗^[6]。在Stacchiotti等^[19]进行的一项临床研究中,10例晚期脊索瘤患者口服西罗莫司(2 mg/d)联合伊马替尼(400 mg/d)。治疗3个月时,9例患者可评估疗效;根据Choi标准,7例部分缓解,1例疾病稳定,1例疾病进展,另1例未能评估。治疗相关不良反应包括黏膜炎及感染风险增加等。此后,该团队^[20]又在一项II期临床研究中评估了依维莫司(2.5 mg/d)联合伊马替尼(400 mg/d)的疗效。中位随访31个月时,按Choi标准,9例部分缓解(20.9%)、24例疾病稳定(55.8%)、7例疾病进展(16.3%)、3例无法评估(6.9%);9个月PFS率为58.8%,中位PFS为11.5个月。治疗相关的3~4级不良事件包括感染、疲劳及血液学毒性。总体而言,mTOR抑制剂联合伊马替尼显示出一定疾病控制活性,但疗效仍有限,且毒性不可忽视。

2 免疫疗法

免疫疗法主要通过激活人体免疫系统、增强其免疫功能而发挥识别和消除肿瘤病灶的作用,在脊索瘤的治疗中,该疗法主要包括肿瘤疫苗疗法、嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗、溶瘤病毒疗法及免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)疗法等^[21]。

2.1 疫苗疗法

Brachyury是一种转录因子,被认为是脊索瘤的特异性标志物^[22]。据报道,超过90%的脊索瘤患者肿瘤组织中存在Brachyury过表达,该转录因子是脊索分化的关键驱动因子,因而成为具有潜力的治疗靶点^[23]。Demaria等^[24]在一项随机、双盲、II期临床试验中,共招募24例晚期脊索瘤患者,探索了酵母衍生的Brachyury疫苗(GI-6301)的疗效。结果显示,Brachyury疫苗安全性良好,未发生疫苗相关严重不良事件;疫苗组和安慰剂组的中位PFS分别为20.6个月和25.9个月,两组PFS无显著差异,且总体缓解率亦未显示差异。随后,研究者^[25]在另一项I期试验中将MVA-BN-brachyury-TRICOM疫苗用于晚期实体

瘤患者。对脊索瘤患者的探索性体积分析显示,2例患者肿瘤体积分别减少41%和66%,其中后者按RECIST测量的肿瘤径线缩小33%。治疗相关不良事件主要为1~2级,包括发热、寒战和低血压等。目前,针对Brachyury的疫苗安全性已得到初步验证,但其抗肿瘤疗效及生存获益仍有待进一步研究。

2.2 CAR-T细胞疗法

CAR-T细胞疗法的概念最早于20世纪80年代被提出,目前已成为一种颇具潜力的肿瘤免疫治疗,主要通过患者T细胞收集、基因修饰、扩增和CAR-T细胞输注等程序杀灭肿瘤细胞^[26]。当前,虽然CAR-T细胞疗法已在血液恶性肿瘤中取得了显著疗效,但由于细胞浸润能力有限、免疫微环境异质性及缺乏合适的靶抗原等因素,该疗法在脊索瘤等实体瘤中的应用仍较为困难^[27]。

Long等^[28]通过免疫组织化学法检测脊索瘤相关抗原靶点。结果发现,B7同源蛋白3(B7 homolog 3, B7-H3)为脊索瘤细胞中表达水平高且分布最均匀的抗原,靶向B7-H3的CAR-T细胞能够显著抑制脊索瘤肿瘤球的形成,从而发挥抗肿瘤作用。此后,Wu等^[27]对脊索瘤抗原靶点B7-H3进行了进一步研究,收集了14例脊索瘤患者的肿瘤标本,对比分析靶向B7-H3的CAR-T细胞疗法和表达白细胞介素-7(interleukin-7, IL-7)的B7-H3 CAR-T细胞疗法,最终发现,与前者相比,表达IL-7的B7-H3 CAR-T细胞疗法具有更显著的细胞毒性和更持久的抗肿瘤作用。上述结果提示,IL-7作为脊索瘤CAR-T细胞疗法的增强因子,可发挥协同增效作用。以上数据为脊索瘤的CAR-T细胞疗法提供了科学依据,然而目前的结果均为临床前研究所得,具体疗效仍有待进一步体内验证。

2.3 溶瘤病毒疗法

溶瘤病毒疗法是一种利用天然或基因工程改造的病毒,选择性感染并裂解肿瘤细胞,同时激发抗肿瘤免疫应答的新型治疗方案,主要通过抗原释放、强化免疫、裂解细胞、激活炎症反应、干扰肿瘤微环境和抗血管生成等途径发挥抗肿瘤作用^[29]。目前,关于溶瘤病毒疗法在脊索瘤中的研究报道相对较少。

Wu等^[30]通过实验构建CH22和U-CH1的脊索瘤小鼠异种移植模型,评估了溶瘤病毒(Delta-24-RGD)对脊索瘤细胞的抑制作用。结果发现,该疗法可有效缩小移植瘤体积并延长OS。Kesari等^[31]报告了1例复发性脊索瘤患者,研究者使用溶瘤病毒(AdAPT-001)联合PD-1抑制剂帕博利珠单抗治疗。结果发现,肿瘤缩小可持续7个月。该病例未报告治疗相关的严重不良事件。此外,在另一项实体瘤模型实验中,Zhang等^[32]将溶瘤病毒与CAR-T细胞联合

应用,利用感染了单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)的CAR-T细胞作为递送载体,将其输送到小鼠的肿瘤病灶内,最终发现,该疗法可使肿瘤病灶显著缩小并延长小鼠的生存时间。因此,溶瘤病毒单用或与PD-1抑制剂或CAR-T细胞联合应用,在相关研究中展现出一定潜力,为脊索瘤的临床治疗提供了新的启发。

2.4 ICI疗法

ICI疗法主要针对PD-1/PD-L1、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)等靶点发挥抗肿瘤作用,目前已在多种肿瘤中取得重要进展。在脊索瘤的发病机制中,PD-1/PD-L1被认为与肿瘤的侵袭性和免疫逃逸密切相关^[33]。有研究^[34]指出,54例脊索瘤标本中,肿瘤细胞膜PD-L1阳性率为68.5%;肿瘤浸润淋巴细胞PD-L1阳性率为22.2%。

帕博利珠单抗是一种PD-1抑制剂,在非小细胞肺癌、黑色素瘤等领域广泛应用^[35]。Banu等^[36]综述了晚期颅底脊索瘤的系统治疗现状及MD Anderson治疗策略,并将ICI列为具有潜力的系统治疗方向。Bishop等^[37]回顾性分析了17例接受ICI治疗的复发性脊索瘤患者,其中9例接受帕博利珠单抗。结果显示,1年PFS率和OS率分别为56%和87%,中位PFS为14个月;15例(88%)获得临床获益,包括1例完全缓解、3例部分缓解和11例疾病稳定。2例患者发生3~4级免疫相关不良反应,分别为结肠炎和心肌炎。上述结果提示ICI在复发性脊索瘤中具有一定临床活性,但该证据来自小样本回顾性研究,其治疗定位仍需前瞻性研究进一步验证。

上述靶向及免疫治疗方案的主要特点汇总于表1。

综上所述,生物治疗在脊索瘤中已开展一定应用研究,为其临床治疗提供了参考。然而,针对生物治疗,目前仍存在一定局限性,主要问题及解决对策将在下文阐述。

3 面临的问题

3.1 药物选择有限且耐药性问题突出

脊索瘤靶向疗法面临的首要问题是有效药物种类有限。目前临床可用的靶向药物主要集中在PDGFR、EGFR、VEGFR和mTOR抑制剂等几大类,关于其他靶点药物的研究相对较少。此外,脊索瘤对靶向药物的耐药性问题日益突出。目前认为,肿瘤细胞可能通过基因扩增、突变或旁路激活等方式逃避药物抑制;此外,肿瘤微环境的改变也可能促进耐药的发生^[38]。耐药问题的解决需要深入理解其分子机制,并探索新的治疗策略来克服耐药或延缓其发生。

表1 不同方案治疗脊索瘤的主要特点总结

主要靶点/通路	名称	疗效	特点	主要不良反应
PDGFR	伊马替尼	中位PFS:9.9个月	NCCN指南一线推荐	肌酐升高、皮疹等
EGFR	拉帕替尼	中位PFS:6个月	单一药物作用有限	贫血、高血压等
VEGFR	阿帕替尼	中位PFS:18个月	需进一步验证	高血压、蛋白尿等
VEGFR	瑞戈非尼	中位PFS:8.2个月	未显示PFS获益	高血压、皮肤反应等
mTOR	依维莫司	中位PFS:11.5个月	联合伊马替尼	感染、疲劳及血液学毒性等
mTOR	西罗莫司	3个月Choi标准:7/9例部分缓解	联合伊马替尼	黏膜炎、感染等
Brachyury	疫苗GI-6301	中位PFS:20.6个月(安慰剂25.9个月)	PFS无显著差异	未见疫苗相关严重不良事件
B7-H3	CAR-T细胞	临床前显示抗肿瘤活性	尚待临床验证	临床不良反应尚缺乏数据
溶瘤病毒/PD-1	AdAPT-001+帕博利珠单抗	个案:肿瘤缩小持续7个月	个案证据,待进一步验证	未见严重治疗相关不良反应
PD-1/PD-L1	ICI(以帕博利珠单抗为主)	中位PFS:14个月	回顾性17例;待前瞻验证	免疫相关不良反应(结肠炎、心肌炎)

3.2 免疫疗法临床证据不足

目前,免疫疗法在脊索瘤中的研究尚处于初步探索阶段,多数临床证据来自小样本研究,缺乏大规模随机对照试验。针对Brachyury的酵母疫苗在安全性方面已得到初步验证,但其抗肿瘤疗效仍有待进一步探索^[39]。对于CAR-T细胞疗法,寻找合适的抗原靶点是治疗成功的关键;表达IL-7的B7-H3靶向CAR-T细胞在临床前研究中显示出较强的抗肿瘤作用,未来仍需通过临床研究验证其安全性和疗效^[27]。溶瘤病毒单用及与PD-1抑制剂联合在临床前研究或个案报告中显示出潜在活性^[30-31]。Bishop等^[37]的17例回顾性病例系列提示,ICI可作为复发性脊索瘤一线系统治疗的潜在选项,但仍需前瞻性研究验证。总之,免疫疗法在脊索瘤中的临床证据仍较有限,未来需开展多中心、前瞻性研究以进一步明确其疗效和适用人群。

4 解决对策

4.1 加强新药研发与多靶点药物开发

针对可选靶向药物有限和耐药性问题,加强新药研发是根本性的解决途径。首先,应继续深入开展脊索瘤分子机制研究,寻找新的治疗靶点。在细胞周期调控领域,细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制剂(如CDK4/6抑制剂等)已被证实可有效抑制脊索瘤细胞增殖,同时,同源重组DNA修复缺陷的发现,为进展期脊索瘤提供了潜在治疗靶点,为开发高效靶向药物奠定了坚实的理论基础^[40]。除此之外,多靶点药物的开发和应用是另一个重要方向,未来应进一步探索多靶点抑制剂在脊索瘤中的应用价值。同时,应注意多靶点药

物可能带来的毒性增加问题,在疗效和安全性之间寻求平衡。

4.2 加强临床研究 with 证据积累

要解决免疫疗法在脊索瘤中临床数据不足的核心问题,关键在于进行高质量的相关研究。由于脊索瘤在人群中的发病率较低,大样本随机对照试验难以有效实施,因此需通过多中心研究扩大样本量。首先,应构建脊索瘤研究平台,统一数据收集标准与流程,系统开展前瞻性队列研究;其次,需加速新药的临床转化,缩短基础研究成果向临床转化的周期,推动创新疗法的有效应用;最后,应进行比较研究,评估不同方案的疗效与安全性差异,为临床选择提供科学依据。

5 结 语

目前,脊索瘤的局部治疗仍以手术切除和放疗为主,生物治疗则处于持续探索阶段。靶向疗法是重要的系统治疗研究方向,未来需进一步阐明药物作用机制、药物间相互作用及新的治疗靶点,以优化联合用药和患者选择。免疫疗法机制独特,具有较大的研究潜力。未来通过合理开展靶向疗法、免疫疗法及其他治疗方式的联合研究,并进一步优化患者选择和给药策略,有望改善疾病控制和总体疗效。

[参考文献]

[1] Desai R P, Pelargos P E, Dunn I F. Chordoma: genetics and contemporary management[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5877. DOI:10.3390/ijms25115877.

[2] Alsubaie H, Aldoseri R, Alshehbi M, et al. Nasopharyngeal chordoma: a case report[J]. Cureus, 2024, 16(4): e58636. DOI:

- 10.7759/cureus.58636.
- [3] Zhang Q L, Xu Z Y, Han R, et al. Proteogenomic characterization of skull-base chordoma[J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 8338. DOI: 10.1038/s41467-024-52285-7.
 - [4] Akinduro O O, Suarez-Meade P, Garcia D, et al. Targeted therapy for chordoma: key molecular signaling pathways and the role of multimodal therapy[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(3): 325-337. DOI: 10.1007/s11523-021-00814-5.
 - [5] Biczio A, Sahgal A, Verlaan J J, et al. Latest developments in targeted biological therapies in the management of chordoma and chondrosarcoma[J]. *Global Spine J*, 2025, 15(1_suppl): 120S-131S. DOI:10.1177/21925682241227917.
 - [6] Yang X, Li P, Kang Z, et al. Targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy for chordoma[J]. *Curr Med*, 2023, 2(1): 3. DOI: 10.1007/s44194-022-00017-8.
 - [7] Hindi N, Casali P G, 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.
 - [8] Baldi G G, 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.
 - [9] Shaban N, Kamashev D, Emelianova A, et al. Targeted inhibitors of EGFR: structure, biology, biomarkers, and clinical applications[J]. *Cells*, 2023, 13(1): 47. DOI:10.3390/cells13010047.
 - [10] Albarrán V, Villamayor M L, Chamorro J, et al. Receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of recurrent and unresectable bone sarcomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13784. DOI:10.3390/ijms232213784.
 - [11] Stacchiotti S, Tamborini E, Vullo S L, 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.
 - [12] Verma S, Vadlamani S P, Shamim S A, 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.
 - [13] Patel S A, Nilsson M B, Le X N, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-22-1366.
 - [14] Li H S, Huang H Y, Zhang T, et al. Apatinib: a novel antiangiogenic drug in monotherapy or combination immunotherapy for digestive system malignancies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 937307. DOI: 10.3389/fimmu.2022.937307.
 - [15] Liu C, Jia Q, Wei H F, 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.
 - [16] Blay J Y, Duffaud F, George S, et al. Regorafenib for the treatment of sarcoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(11): 1477-1502. DOI:10.1007/s11864-022-00990-0.
 - [17] Le Cesne A, Chevreau C, Perrin C, et al. Regorafenib in patients with relapsed advanced or metastatic chordoma: results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase II study[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(3): 101569. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.101569.
 - [18] Glaviano A, Foo A S C, Lam H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138. DOI:10.1186/s12943-023-01827-6.
 - [19] 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.
 - [20] 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.
 - [21] Chen Y J, Zhang H W. Immune microenvironment and immunotherapy for chordoma[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1374249. DOI: 10.3389/fonc.2024.1374249.
 - [22] Walker R L, Hornicek F J, Duan Z F. Advances in the development of chordoma models for drug discovery and precision medicine[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(6): 188812. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188812.
 - [23] Nibu Y, José-Edwards D S, Di Gregorio A. From notochord formation to hereditary chordoma: the many roles of Brachyury[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 826435. DOI:10.1155/2013/826435.
 - [24] Demaria P J, Bilusic M, Park D M, 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.
 - [25] Demaria P J, Lee-Wisdom K, Donahue R N, et al. Phase 1 open-label trial of intravenous administration of MVA-BN-brachyury-TRICOM vaccine in patients with advanced cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e003238. DOI:10.1136/jitc-2021-003238.
 - [26] Dabas P, Danda A. Revolutionizing cancer treatment: a comprehensive review of CAR-T cell therapy[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(9): 275. DOI: 10.1007/s12032-023-02146-y.
 - [27] Wu H T, Xu Z F, Qi M Y, et al. Interleukin-7 expression by CAR-T cells improves CAR-T cell survival and efficacy in chordoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(10): 188. DOI: 10.1007/s00262-024-03756-9.
 - [28] Long C, Li G W, Zhang C Y, et al. B7-H3 as a target for CAR-T cell therapy in skull base chordoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 659662. DOI:10.3389/fonc.2021.659662.
 - [29] Volovat S R, Scripcariu D V, Vasilache I A, et al. Oncolytic virotherapy: a new paradigm in cancer immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1180. DOI:10.3390/ijms25021180.
 - [30] Wu X Z, Ledbetter D, Tsai J W, et al. Oncolytic adenoviral infection of chordoma achieves treatment efficacy associated with immunologic response and tumor microenvironmental alteration[J]. *Neuro Oncol*, 2026, 28(6): 1458-1473. DOI:10.1093/neuonc/noag045.
 - [31] Kesari S, Williams J, Burbano E, et al. Case report of AdAPT-001-mediated sensitization to a previously failed checkpoint inhibitor in a metastatic chordoma patient[J]. *Case Rep Oncol*, 2023, 16(1): 178-182. DOI:10.1159/000529503.
 - [32] Zhang Z L, Yang N, Xu L, et al. Systemic delivery of oncolytic herpes virus using CAR-T cells enhances targeting of antitumor immunovirotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(9): 173. DOI: 10.1007/s00262-024-03757-8.
 - [33] Liu W H, Regmi M, Chen X D, et al. Cracking chordoma's conundrum:

- immune checkpoints provide a potential modality[J]. *Int J Med Sci*, 2025, 22(10): 2318-2332. DOI:10.7150/ijms.109721.
- [34] Zou M X, Peng A B, Lv G H, et al. Expression of programmed death-1 ligand (PD-L1) in tumor-infiltrating lymphocytes is associated with favorable spinal chordoma prognosis[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 3274-3287.
- [35] Kwok G, Yau T C C, Chiu J W, et al. Pembrolizumab (Keytruda)[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(11): 2777-2789. DOI: 10.1080/21645515.2016.1199310.
- [36] Banu M A, Raza S M, Amini M, et al. The role of systemic therapy in advanced skull base chordomas: overview of the current state and the MD Anderson protocol[J]. *Neurosurg Focus*, 2024, 56(5): E15. DOI:10.3171/2024.2.focus2416.
- [37] Bishop A J, Amini B, Lin H, et al. Immune checkpoint inhibitors have clinical activity in patients with recurrent chordoma[J]. *J Immunother*, 2022, 45(8): 374-378. DOI:10.1097/cji.0000000000000431.
- [38] Xu Z M, Zhang Y X, Dai H Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition-mediated tumor therapeutic resistance[J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4750. DOI:10.3390/molecules27154750.
- [39] Hamilton D H, David J M, Dominguez C, et al. Development of cancer vaccines targeting brachyury, a transcription factor associated with tumor epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cells Tissues Organs*, 2017, 203(2): 128-138. DOI:10.1159/000446495.
- [40] Zeinali M, Seraj F Q M, Rawson C, et al. Systematic review of novel target therapies and clinical trials in chordoma[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2025, 259: 109222. DOI:10.1016/j.clineuro.2025.109222.

[收稿日期] 2026-01-07

[修回日期] 2026-06-28

[本文编辑] 黄静怡