

Cordoma sacro

N. HINDI

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC. Universidad de Sevilla. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

El cordoma es una patología ósea muy infrecuente, caracterizada por una importante agresividad local y gran capacidad de recaídas locales. El manejo inicial es crucial en la evolución de los pacientes. La gran mayoría de los pacientes son diagnosticados en situación de enfermedad localizada o localmente avanzada, donde un correcto tratamiento local, coordinado desde un comité multidisciplinar, es crucial para reducir las posibilidades de recaída de la enfermedad. Aunque de comportamiento indolente, esta patología puede impactar de manera negativa en la calidad de vida de los pacientes, ya sea por la propia enfermedad o por las secuelas de los tratamientos locales (cirugía y radioterapia). El tratamiento sistémico en el caso de enfermedad avanzada cuenta aún con pocas alternativas y la evaluación de la respuesta suele, además, ser compleja. Por todo ello, los pacientes con cordomas deben ser manejados siempre en unidades multidisciplinares con experiencia.

PALABRAS CLAVE: Cordoma. Protonterapia. Iones de carbono. Braquiuria.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El cordoma es un tumor óseo muy infrecuente. Representa aproximadamente el 1-4% de todos los tumores óseos y se estima que su incidencia es de un caso por millón de habitantes/año (1). Su infrecuencia y algunas de sus características biológicas (como su gran agresividad local) hacen de esta entidad una patologías de complejo manejo, haciendo esencial su abordaje multidisciplinar en el seno de equipos expertos (2).

El origen de esta entidad está en remanentes de la notocorda, estructura implicada en el desarrollo embrionario del neuroeje (3). Esto explica la localización de esta

ABSTRACT

Chordoma is an infrequent bone tumor, characterized by its local aggressiveness. Initial management has a huge impact in patients' outcome. The majority of patients are diagnosed in the localized or locally advanced setting, where a proper local management, decided in a multidisciplinary setting, is crucial to reduce the risk of disease relapse. Although this entity has an indolent behaviour, patients' quality of life is markedly affected in a negative manner, due to the disease itself or due to local treatment (surgery and/or radiotherapy) sequelae. There are still scarce systemic therapy options for advance disease, and evaluation of response is challenging. Given all this together, chordoma patients should be always managed in multidisciplinary expert units.

KEY WORDS: Chordoma. Protontherapy. Carbon ions. Brachyury.

enfermedad, que surge del esqueleto axial, más concretamente en los cuerpos vertebrales y en la base del cráneo. La localización en sacro, objeto de esta revisión, es la más frecuente (40-50% de los casos), seguida del clivus (30-35%), y columna móvil (15-30%). Solo de manera anecdótica se han descrito en la literatura casos de origen extraesquelético (4).

A pesar de que esta patología puede aparecer en cualquier franja de edad, su presentación es más frecuente en adultos hacia la sexta década de la vida. Los infrecuentes casos pediátricos se caracterizan por una predilección por la localización en clivus y un curso generalmente más agresivo (5). Se trata de una patología más frecuente en varones (2:1).

A pesar de su curso indolente, esta entidad es una enfermedad agresiva, con un riesgo de recaída local mayor del 50% según las series. El pronóstico vital de los pacientes está fundamentalmente condicionado por la ocurrencia de recaídas locales de la enfermedad, sin embargo, también existe un riesgo de diseminación a distancia, que en series con un adecuado seguimiento, es de hasta un 30-40%, generalmente coexistiendo con recaídas locales.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Esta patología se caracteriza generalmente por un curso indolente. Por ello no es infrecuente que en el momento del diagnóstico del tumor primario, este sea voluminoso. Clínicamente el síntoma guía suele estar relacionado con la compresión de estructuras vecinas; en el caso del sacro, dolor y síntomas neurológicos derivados de la compresión de raíces sacras (alteraciones de la marcha y en control de esfínteres) o clínica obstructiva a nivel intestinal o urinario. Las pruebas de imagen suelen mostrar una masa, centrada en cuerpos vertebrales, generalmente en línea media, aunque puede haber extensión a partes blandas paravertebrales, pelvis, musculatura glútea, etc.

Radiológicamente, los cordomas suelen asociarse a erosión ósea en TAC y en RMN, son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. Pueden tener focos hemorrágicos o calcificaciones (6,7). En el caso de una sospecha clínico-radiológica de cordoma, los pacientes deberían ser remitidos a centros con experiencia en el tratamiento de esta patología, antes incluso de realizar el diagnóstico histológico. En esta entidad, con una gran agresividad local, existe un riesgo no desdeñable de siembra tumoral en el trayecto de la biopsia, por lo que esta debería realizarse en el contexto del mismo equipo responsable del tratamiento local. Durante la cirugía el trayecto de la biopsia debe ser siempre resecado.

En la estadificación inicial de un cordoma se recomienda realizar una RMN de columna completa para descartar lesiones satélites en el resto del neuroeje (2). No existe claro consenso sobre el estudio de extensión para descartar enfermedad a distancia, aunque se puede realizar un TAC torácico-abdominal para descartar la presencia de metástasis hematógenas.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Se recomienda la confirmación histológica mediante biopsia *tru-cut* guiada clínicamente o por imagen, con control en todo momento del trayecto de la misma y evitando los abordajes anteriores (atravesando cavidad peritoneal) o transrectales. Las biopsias de pacientes con sospecha de cordoma deben ser revisadas por patólogos expertos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El aspecto macroscópico del cordoma se caracteriza por un color grisáceo-azulado, de aspecto friable y mucoide. Ocasionalmente pueden tener áreas hemorrágicas. Microscópicamente se caracterizan por presentar cordones celulares en una abundante matriz mixoide, con células con citoplasma vacuolado. El diagnóstico morfológico puede complementarse con la realización de técnicas de inmunohistoquímica. Los cordomas pueden mostrar expresión para citoqueratinas (CK), antígeno epitelial de membrana (EMA), marcadores neurales como S-100. La inmunotinción positiva para braquiurina es muy característica y ayuda a confirmar el diagnóstico en el contexto clínico adecuado. Existen 3 subtipos principales de cordoma: clásico, que representa el 85% de los casos, condroide (que muestra diferenciación a cartílago y representa aproximadamente el 10% de los casos) y cordomas desdiferenciados, en torno al 1% de los casos, histológicamente similares a un sarcoma de alto grado y caracterizados por un curso clínico agresivo y un pronóstico infausto. Esta variante puede perder la inmunoexpresión de braquiurina. El diagnóstico diferencial se hace fundamentalmente con metástasis de carcinoma (por la expresión de citoqueratinas) y con el condrosarcoma (8,9).

TRATAMIENTO LOCAL DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

El tratamiento local inicial de la enfermedad localizada es crucial en la evolución de los pacientes con cordoma, pues representa en práctica la única opción curativa. Esto subraya la necesidad de que ese tratamiento inicial sea efectuado por especialistas con experiencia en esta patología.

CIRUGÍA

El tratamiento local de elección ha sido clásicamente la cirugía. Idealmente el objetivo de la cirugía debería ser la resección completa, en bloque, con márgenes negativos. Como se destacó anteriormente, el tracto de la biopsia diagnóstica debe ser resecado durante el acto quirúrgico, para evitar el desarrollo de posibles implantes tumorales. La tasa de recaídas tras cirugía oscila entre 40-80% en las series publicadas (10-22) (Tabla I). La calidad de los márgenes quirúrgicos tiene claro impacto en la supervivencia libre de enfermedad, algo que es más evidente en series con seguimiento prolongado, pues las recaídas en esta entidad pueden ser muy tardías. En una serie que reunía la casuística del Istituto Nazionale dei Tumori y del Istituto Ortopedico Rizzoli, la supervivencia libre de enfermedad a 15 años fue del 49% en pacientes con resecciones completas (R0)

TABLA I
SERIES QUIRÚRGICAS EN CORDOMA SACRO

<i>Serie, año</i>	<i>n serie</i>	<i>Localización</i>	<i>Mediana de seguimiento (años)</i>	<i>Tasa de recaída</i>	<i>Tasa de metástasis</i>	<i>Tasa de SG a 10 años</i>
Bergh <i>et al.</i> 2000	39	Sacro y columna	8,1	44%	28%	64%
Baratti <i>et al.</i> 2003	56	Sacro y columna	5,9	76%	NR	49%
Fuchs <i>et al.</i> 2005	53	Sacro	7,8	54%	NR	52%
Park <i>et al.</i> 2006	27	Sacro	8,8	51%	42%	63%
Schwab <i>et al.</i> 2009	42	Sacro	3,8	40%	40%	35%
Ruggieri <i>et al.</i> 2010*	56	Sacro	9,5	48%	30%	71%
Stacchiotti <i>et al.</i> 2010	138	Sacro y columna	11,8	77%	9%	54%
Chen <i>et al.</i> 2010	36	Sacro	6,2	NR	NR	59%
Dubory <i>et al.</i> 2014	29	Sacro	6,5	46%	NR	84%
Varga <i>et al.</i> 2015	167	Sacro	3,2	75%	NR	40%
Xie <i>et al.</i> 2015*	54	Sacro	7,8	80%	NR	57%
Radaelli <i>et al.</i> 2016	99	Sacro	8,7	64%	23%	63%
Lim <i>et al.</i> 2018	11	Sacro	NR	60%	9%	NR

SG: supervivencia global; NR: no reportado; *Solo cirugía. En el resto de las series algunos pacientes recibieron radioterapia complementaria a la cirugía.

frente a tan solo el 7% de aquellos pacientes con tumores resecaados con margen afecto (R1) (21). Es interesante destacar que incluso en esta serie, proveniente de dos centros de referencia con dilatada experiencia, en el 53% de los casos los márgenes quirúrgicos estaban afectados, lo que pone de manifiesto una vez más la dificultad en el manejo de los pacientes con cordomas sacros.

Las secuelas de la cirugía de cordomas sacros no son despreciables, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad en el sacro proximal (S1-S2), donde la resección de las raíces sacras implica alteraciones en la marcha (S1) y alteraciones en el control de esfínteres y la función sexual (raíces S2).

RADIOTERAPIA

Los cordomas son tumores relativamente radiorresistentes. Las dosis juzgadas como biológicamente efectivas son aquellas mayores de 70 Gy (2). Las dosis necesarias, la localización de la enfermedad y el frecuente gran volumen de la misma, hacen que la administración de radioterapia (RT) con técnicas habituales (fotones), en la mayoría de los casos no sea capaz de administrar una adecuada dosis con una toxicidad aceptable. Las partículas pesadas (protones y carboiones), por sus características biológicas, con una menor difusión de energía a los tejidos circundantes, son más precisas en

la administración de dosis activas en esta entidad, limitando la toxicidad de órganos de riesgo. En ocasiones, la combinación de fotones y partículas pesadas puede ser una opción. A pesar de que los estudios disponibles son muy heterogéneos, la evidencia disponible sugiere un mayor control de enfermedad a favor de las partículas pesadas (23-25), algo que también sugiere un reciente metaanálisis (26).

La radioterapia puede ser utilizada tanto como tratamiento local complementario a cirugías incompletas (microscópica- R1 o macroscópicamente-R2), como tratamiento exclusivo en casos juzgados como irresecables. La mayor evidencia de tratamiento exclusivo deriva de la experiencia de centros japoneses con carboiones (23-25,27,28) (Tabla II). Las tasas de control local en estas series superan el 75%. Sin embargo, el seguimiento de los pacientes aún es limitado comparado con los resultados de las series quirúrgicas, con un seguimiento mucho mayor. La radioterapia exclusiva, presenta frente a la cirugía la ventaja de evitar la importante comorbilidad derivada de una resección sacra. Sin embargo, no está exenta de toxicidades, fundamentalmente cutánea y neurotoxicidad. Las toxicidades tardías derivadas de la radioterapia con partículas pesadas son aún poco conocidas.

Cirugía y radioterapia exclusiva no han sido formalmente comparados en ningún ensayo clínico completado. Actualmente está en marcha el estudio SACRO (registrado en clinicaltrials.gov, NCT02986516), ensayo aca-

TABLA II
EVIDENCIA DE RADIOTERAPIA EN CORDOMAS

<i>Serie, año</i>	<i>n serie</i>	<i>Situación de enfermedad</i>	<i>Técnica</i>	<i>Dosis (GyE)</i>	<i>Mediana de seguimiento (años)</i>	<i>Tasa de control local (5 años)</i>	<i>Tasa de SG (5 años)</i>
Imai <i>et al.</i> 2016	188	Sacro, irreseccable	Iones de carbono	67,2-73,6	5,1	77%	81%
Mima <i>et al.</i> 2014	23	Sacro irreseccable	Iones de carbono o protones	70,4	3,2	94%**	83%**
DeLaney <i>et al.</i> 2014*	50	Sacro + columna [‡]	Cirugía + Protones + fotones	76,6 (59,4-77,41)	7,3	81%	84%
Stabb <i>et al.</i> 2011	40	Sacro + columna	Cirugía + Protones ± fotones	72,5 (59,4-75,2)	3,6	62%	80%
Zabel-Du Bois <i>et al.</i> 2010	34	Sacro [‡]	Cirugía + fotones (IMRT)	66 (72-54)	4,5	27%	70%

*29 pacientes con cordoma, incluye otras histologías. **Tasas a 3 años. ‡Se incluyen pacientes con recaídas locales.

démico patrocinado por el grupo italiano de sarcomas (Italian Sarcoma Group -ISG), en el que participan múltiples centros europeos, entre ellos centros de nuestro país, dentro del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Este estudio tiene como objetivo recoger datos prospectivos sobre las dos modalidades de tratamiento local en casos de cordoma sacro resecable de reciente diagnóstico, no previamente tratados.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

No existe ningún fármaco aprobado para el tratamiento sistémico del cordoma y en esta entidad, la quimioterapia citotóxica clásica se considera inactiva.

El tratamiento sistémico se reserva para casos con enfermedad metastásica o recaídas localmente avanzadas no subsidiarias de tratamientos locales. Es importante que todos los pacientes con cordoma tengan un adecuado tratamiento sintomático. Dado el relativo curso indolente de esta entidad, el tratamiento sintomático exclusivo podría representar una opción en situaciones poco sintomáticas o de lenta evolución, y el tratamiento específico (habida cuenta de las escasas opciones y la modesta evidencia), debería reservarse para pacientes sintomáticos con enfermedad en situación de progresión. Uno de los retos en el tratamiento sistémico del cordoma es la evaluación de la respuesta y de actividad de las diversas moléculas. Las respuestas radiológicas objetivas son anecdóticas, por lo que la evaluación de la respuesta siguiendo criterios meramente dimensionales como RECIST (29) es claramente limitado.

Sin embargo, hay datos de cierta actividad de diversos inhibidores de tirosina quinasa (ITK). La demostración de expresión de receptor del factor estimulante de plaquetas (PDGFR por sus siglas en inglés) en esta entidad llevó al uso de terapias dirigidas en pacientes con cordoma avanzado. El fármaco con más evidencia disponible es imatinib. Esta molécula, inhibidor de KIT y PDGFR, entre otras dianas, ha mostrado actividad en pacientes con cordomas avanzados. Los primeros datos, publicados en 2004, describieron la actividad de este fármaco en una serie de 6 pacientes (30). Aunque no se reportaron respuestas radiológicas objetivas (según RECIST), 4/5 pacientes describieron una mejoría sintomática y todos los tumores mostraron cambios de densidad en las pruebas de imagen (TAC o RMN) y respuesta metabólica basada en PET. Este estudio fue seguido de un estudio fase II en el que 56 pacientes con cordomas avanzados en progresión según RECIST en el momento de la inclusión en el estudio, recibieron 800 mg diarios de imatinib hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Uno de los pacientes alcanzó criterios de respuesta parcial RECIST (tasa de respuestas objetivas 2%), 39% de los pacientes presentaron una respuesta metabólica (PET), el 64% obtuvo control de enfermedad > 6 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST fue de 9 meses (31) (Tabla III). Posteriormente otro estudio retrospectivo con 50 pacientes reprodujo los resultados con hallazgos muy similares (32). En esta entidad también se ha observado disregulación de la vía del *mammalian target of rapamycin* (mTOR), que además podría actuar como mecanismo de resistencia a imatinib. En una serie de 10 pacientes con cordoma con resistencia secundaria a imatinib, 9/10 pacientes alcanza-

TABLA III
ENSAYOS CLÍNICOS EN TRATAMIENTO SISTÉMICO DE CORDOMAS AVANZADOS

<i>Autor</i>	<i>Tipo estudio</i>	<i>n</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Mediana de SLP (meses)</i>	<i>Tasa respuestas objetivas</i>	<i>Mediana de SG (meses)</i>
Heery <i>et al.</i> 2015	Phase I	11	Vacuna braquiuria	8,3	10% (1 RP)	NR
George <i>et al.</i> 2009	Phase II	9	Sunitinib	12	0	NR
Stacchiotti <i>et al.</i> 2012	Phase II	50	Imatinib	9,2	2% (1 RP)	34,9
Stacchiotti <i>et al.</i> 2013	Phase II	18	Lapatinib	8	0	25
Bompas <i>et al.</i> 2015	Phase II	27	Sorafenib	73% a 12 meses	3,8% (1 RP)	86,5% a 12 meses
Stacchiotti <i>et al.</i> 2017	Phase II	45	Imatinib + everolimus	13	21% (CHOI)	47

SP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; RP: respuesta parcial; NR: no reportado.

ron control de la enfermedad tras la adición de sirolimus (33). Estos hallazgos llevaron al desarrollo de un estudio fase II recientemente comunicado con la combinación de imatinib con everolimus, en que participaron 45 pacientes con cordoma avanzado. En este estudio, 8 pacientes (21%) alcanzaron respuesta parcial según criterios CHOI (34) y la mediana de SLP fue de 10 meses por criterios CHOI y de 13 según RECIST. La combinación sin embargo, mostró una toxicidad no despreciable, y un tercio de los pacientes abandonaron el tratamiento por este motivo (35).

Varios fármacos inhibidores de PDGFR y con actividad antiangiogénica (por inhibición del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGFR por sus siglas en inglés), también han mostrado cierta actividad en esta entidad.

Un estudio fase II con sunitinib incluyó una cohorte con 9 pacientes con cordoma (36). De ellos, 4 (44%) mostraron estabilización de la enfermedad a las 16 semanas del inicio del tratamiento, y dos de ellos (22%), también a las 24 semanas de tratamiento. En 2015 el grupo francés de sarcomas publicó los datos de un estudio fase II con sorafenib, otro inhibidor de VEGFR, PDGFR, RAF, en 27 pacientes con cordoma avanzado (37). El 73% de los pacientes mantuvieron control de enfermedad a los 9 meses, y se observó una respuesta parcial RECIST. Está asimismo en marcha otro ensayo clínico fase II por parte del mismo grupo con regorafenib en sarcomas (REGOSARC, clinicaltrials.gov, NCT02389244). Este estudio cuenta con una cohorte para pacientes con cordoma, cuyos datos aún no han sido comunicados.

Además de la expresión de PDGFR en cordomas, también se ha demostrado la expresión de otros factores, como el receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR). La eficacia del bloqueo de esta diana mediante inhibidores como erlotinib, genitinib o cetuximab cuenta con ciertos

datos preclínicos y ha sido comunicada en algunos casos anecdóticos (38-40). En un pequeño estudio exploratorio fase II con lapatinib en que fueron incluidos 18 pacientes con cordomas con activación de EGFR, aunque 6/18 (33,3%) de los pacientes consiguieron una respuesta parcial de la enfermedad según criterios CHOI, la mediana de SLP fue de solo 6 meses (según criterios CHOI) y 8 meses (RECIST) (41). Actualmente está en marcha un ensayo fase II con otro inhibidor de EGFR, afatinib (clinicaltrials.gov, NCT03083678). Otra estrategia terapéutica en desarrollo son los inhibidores de ciclo celular (42). En la actualidad existe un ensayo clínico abierto a reclutamiento con el inhibidor de ciclina palbociclib (clinicaltrials.gov, NCT03110744), fármaco ya aprobado en el tratamiento del carcinoma de mama avanzado.

En los últimos años, la oncología ha aumentado de manera exponencial su arsenal terapéutico con el desarrollo de diversos fármacos moduladores de la respuesta inmune. Los inhibidores de PD-L1 y PD-1 ya han demostrado su eficacia en otras neoplasias y han recibido la aprobación para el tratamiento del melanoma avanzado, carcinoma pulmonar y vesical, entre otras indicaciones (43,44). Existen datos preclínicos que sugieren un potencial interés de estas estrategias en el tratamiento del cordoma (45-47), y en la actualidad están en marcha varios ensayos clínicos con nivolumab (en combinación o no con radioterapia) en cordoma (Tabla IV). La expresión diferencial en los cordomas de braquiuria respecto a los tejidos normales, brinda la oportunidad de terapias dirigidas contra esta proteína. Un estudio fase I en tumores sólidos, con una vacuna basada en una levadura recombinante modificada para expresar braquiuria, mostró cierta actividad en pacientes con cordoma (48). En la actualidad está abierto a reclutamiento un estudio fase II para pacientes con cordomas localmente avanzados, en el que los pacientes recibirán radioterapia exclusiva con o sin la vacuna.

TABLA IV

ENSAYOS CLÍNICOS CON TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA CORDOMAS ABIERTOS A RECLUTAMIENTO

<i>Nombre del estudio</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Intervención</i>	<i>Referencia</i>
<i>CDK4/6 Inhibition in Locally Advanced/Metastatic Chordoma (NCT-PMO-1601)</i>	Fase II	Palbociclib	NCT03110744
<i>Afatinib in Locally Advanced and Metastatic Chordoma</i>	Fase II	Afatinib	NCT03083678
<i>Nivolumab with or without Stereotactic Radiosurgery in Treating Patients With Recurrent, Advanced, or Metastatic Chordoma</i>	Fase I	Nivolumab ± RT	NCT02989636
<i>QUILT-3.011 Phase 2 Yeast-Brachyury Vaccine Chordoma</i>	Fase II	Vacuna braquiuria	NCT02383498
<i>Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients with Rare Tumors</i>	Fase II	Nivolumab + Ipilimumab	NCT02834013
<i>Immune Checkpoint Inhibitor Nivolumab in People with Select Rare CNS Cancers</i>	Fase II	Nivolumab	NCT03173950

La información más ampliada puede consultarse en www.clinicaltrials.gov.

Será necesario esperar algunos años para comprobar si las nuevas estrategias terapéuticas en esta entidad aportan alguna alternativa para el tratamiento de los pacientes afectos esta enfermedad huérfana.

CORRESPONDENCIA:

Nadia Hindi
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
e-mail: nhindi@mustbesevilla.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49(3):684-695. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.011.
2. Stacchiotti S, Sommer J. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol* 2015;16(2):e71-e83. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71190-8.
3. Fletcher CDM, Bridge JA, Beidge JA, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon, Fr IARC; 2013.
4. Ferraresi V, Nuzzo C, Zoccali C, et al. Chordoma: clinical characteristics, management and prognosis of a case series of 25 patients. *BMC Cancer* 2010;10:22. DOI: 10.1186/1471-2407-10-22.
5. Al-Ibraheemi A, Kozakewich H, Perez-Atayde AR. Selected Diagnostically Challenging Pediatric Soft Tissue Tumors. *Surg Pathol Clin* 2015;8(3):399-418. DOI: 10.1016/j.path.2015.05.009.
6. Cui J-F, Hao D-P, Chen H-S, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of cervical chordoma. *Oncol Lett* 2018;16(1):861-865. DOI: 10.3892/ol.2018.8721.
7. Santegoeds RGC, Temel Y, Beckervordersandforth JC, et al. State-of-the-Art Imaging in Human Chordoma of the Skull Base. *Curr Radiol Rep* 2018;6(5):16. DOI: 10.1007/s40134-018-0275-7.
8. Flanagan AM, Lindsay D. A diagnostic approach to bone tumours. *Pathology* 2017;49(7):675-87. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.08.003.
9. Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P. World Health Organization Classification of Tumours of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC; 2013.
10. Bergh P, Kindblom LG, Gunterberg B, et al. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: A study of 39 patients. *Cancer* 2000;88(9):2122-34. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(2000501)88:9<2122::AID-CNCR19>3.0.CO;2-1.
11. Baratti D, Gronchi A, Pennacchioli E, et al. Chordoma: natural history and results in 28 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2003;10(3):291-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12679315> [Accessed June 26, 2014].
12. Fuchs B, Dickey ID, Yaszemski MJ, et al. Operative management of sacral chordoma. *J Bone Jt Surg Am* 2005;87(10):2211-6.
13. Park L, Delaney TF, Liebsch NJ, et al. Sacral chordomas: Impact of high-dose proton/photon-beam radiation therapy combined with or without surgery for primary versus recurrent tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1514-21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.059.
14. Schwab JH, Healey JH, Rose P, et al. The surgical management of sacral chordomas. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(24):2700-4. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bad11d.
15. Ruggieri P, Angelini A, Ussia G, et al. Surgical margins and local control in resection of sacral chordomas. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(11):2939-47. DOI: 10.1007/s11999-010-1472-8.
16. Stacchiotti S, Casali PG, Lo Vullo S, et al. Chordoma of the mobile spine and sacrum: a retrospective analysis of a series of patients surgically treated at two referral centers. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):211-9. DOI: 10.1245/s10434-009-0740-x.
17. Chen KW, Yang HL, Lu J, et al. Prognostic factors of sacral chordoma after surgical therapy: A study of 36 patients. *Spinal Cord* 2010;48(2):166-71. DOI: 10.1038/sc.2009.95.
18. 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. *Eur Spine J* 2014;23(9):1940-8. DOI: 10.1007/s00586-014-3196-z.

19. Varga PP, Szövérfi Z, Fisher CG, et al. Surgical treatment of sacral chordoma: prognostic variables for local recurrence and overall survival. *Eur Spine J* 2015;24(5):1092-101. DOI: 10.1007/s00586-014-3728-6.
20. Xie C, Whalley N, Adasonla K, et al. Can local recurrence of a sacral chordoma be treated by further surgery? *Bone Jt J* 2015;97-B(5):711-5. DOI: 10.1302/0301-620X.97B5.35131.
21. Radaelli S, Stacchiotti S, Ruggieri P, et al. Sacral Chordoma: Long-term outcome of a large series of patients surgically treated at two reference centers. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41(12):1049-57. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001604.
22. Lim JBT, Soeharno H, Tan MH. Sacral chordoma: clinical experience of a series of 11 patients over 18 years. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018;(0123456789). DOI: 10.1007/s00590-018-2284-x.
23. 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. *Br J Radiol* 2014;87(1033):20130512. DOI: 10.1259/bjr.20130512.
24. Imai R, Kamada T, Araki N, et al. Carbon Ion Radiation Therapy for Unresectable Sacral Chordoma: An Analysis of 188 Cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(1):322-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.012.
25. Zabel-Du Bois A, Nikoghosyan A, Schwahofer A, et al. Intensity modulated radiotherapy in the management of sacral chordoma in primary versus recurrent disease. *Radiother Oncol* 2010;97(3):408-12. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.10.008.
26. Zhou J, Yang B, Wang X, et al. Comparison of the Effectiveness of Radiotherapy with Photons and Particles for Chordoma After Surgery: A Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018;117:46-53. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.05.209.
27. Delaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol* 2014;1-8. DOI: 10.1002/jso.23617.
28. Staab A, Rutz HP, Ares C, et al. Spot-scanning-based proton therapy for extracranial chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):489-96. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.018.
29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
30. Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer* 2004;101(9):2086-97. DOI: 10.1002/ncr.20618.
31. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol* 2012;30(9):914-20. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.3656.
32. Hindi N, Casali PG, Morosi C, et al. Imatinib in advanced chordoma: A retrospective case series analysis. *Eur J Cancer* 2015;51(17):2609-14. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.038.
33. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol* 2009;20(11):1886-94. DOI: 10.1093/annonc/mdp210.
34. Choi H, Chamsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1753-9. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3049.
35. Stacchiotti S, Morosi C, Casale A, et al. Imatinib in combination with everolimus in patients with progressive advanced chordoma: results from an Italian phase 2 clinical trial. In: *Annals of Oncology* 2017(Suppl_5):v521-v538.
36. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3154-60. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9890.
37. Bompas E, Le Cesne A, Lebellec L, et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Ann Oncol* 2015;26(10):2168-73. DOI: 10.1093/annonc/mdv300.
38. Siu IM, Ruzevick J, Zhao Q, et al. Erlotinib inhibits growth of a patient-derived chordoma xenograft. *PLoS One* 2013;8(11):6-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0078895.
39. Singhal N, Kotasek D, Parnis FX. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. *Anticancer Drugs* 2009;20(10):953-5. DOI: 10.1097/CAD.0b013e328330c7f0.
40. Lindén O, Stenberg L, Kjellén E. Regression of cervical spinal cord compression in a patient with chordoma following treatment with cetuximab and gefitinib. *Acta Oncol (Madr)* 2009;48(1):158-9. DOI: 10.1080/02841860802266672.
41. Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S, et al. Phase ii study on lapatinib in advanced egfr-positive chordoma. *Ann Oncol* 2013;24:1931-6. DOI: 10.1093/annonc/mdt117.
42. 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. *Cancer Res* 2015;75(18):3823-31. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3270.
43. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369.
44. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2015;372(21):2018-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824.
45. Mathios D, Ruzevick J, Jackson CM, et al. PD-1, PD-L1, PD-L2 expression in the chordoma microenvironment. *J Neurooncol* 2015;121(2):251-9. DOI: 10.1007/s11060-014-1637-5.
46. 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. *Oncotarget* 2015;6(13):11139-49.
47. 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. *Oncotarget* 2016;7(23):33498-511. DOI: 10.18632/oncotarget.9256.
48. Heery CR, Singh BH, Rauckhorst M, et al. Phase I Trial of a Yeast-Based Therapeutic Cancer Vaccine (GI-6301) Targeting the Transcription Factor Brachyury. *Cancer Immunol Res* 2015;3(11):1248-56. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0119.