



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Ensino  
Programa de Residência Médica em Patologia**

**ANDRÉ WANDERLEY DINIZ CHAMEL**

**CORDOMA EXTRA-AXIAL:  
UMA ENTIDADE RARA E SEUS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS**

**Rio de Janeiro**

**2024**

**ANDRÉ WANDERLEY DINIZ CHAMEL**

**CORDOMA EXTRA-AXIAL:  
UMA ENTIDADE RARA E SEUS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de Residência  
Médica em Patologia

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Lúcia Amaral Eisenberg

Revisão: Prof<sup>a</sup> Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA/COENS/SEITEC/NSIB  
Kátia Simões CRB 7/ 5952

C447c Chamel, André Wanderley Diniz.

Cordoma extra-axial: uma entidade rara e seus diagnósticos diferenciais. / André Wanderley Diniz Chamel. – Rio de Janeiro, 2024.  
19 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência Médica em Patologia) – Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Ana Lúcia Amaral Eisenberg.  
Revisão: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Shirley Burburan.

1. Cordoma. 2. Imuno-Histoquímica. 3. Patologia Molecular. 4. Diagnóstico Diferencial. I. Eisenberg, Ana Lúcia Amaral (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616. 994 71 075

**ANDRÉ WANDERLEY DINIZ CHAMEL**

**Cordoma extra-axial: uma entidade rara e seus diagnósticos diferenciais**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de Residência  
Médica em Patologia

Aprovado em: 3 de abril de 2024.

Banca examinadora:

Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Lúcia Amaral Eisenberg

Prof<sup>a</sup> Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

## RESUMO

CHAMEL, André Wanderley Diniz. **Cordoma extra-axial**: uma entidade rara e seus diagnósticos diferenciais. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Patologia) — Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2024.

Os cordomas são tumores ósseos malignos, raros, que ocorrem predominantemente ao longo do esqueleto axial, demonstrando características histológicas e imunofenotípicas reminiscentes da notocorda embrionária. Cordomas de localização extra-axial ou em partes moles são extremamente raros e seu diagnóstico é naturalmente desafiador. Essa dificuldade não se deve apenas à raridade ou topografia incomum, mas também por exibirem semelhanças histo-morfológicas com outras entidades, tais como condrossarcoma mixoide, tumores mioepiteliais de partes moles e até mesmo adenocarcinomas metastáticos. Voltando-se para o desafio diagnóstico que representam os cordomas extra-axiais e considerando a relativa carência de conhecimento nesse tema, o objetivo deste estudo foi resumir os principais tópicos para o diagnóstico de tais tumores. Para este trabalho, foi realizada uma revisão de publicações que abordassem aspectos clinico-patológicos, imuno-histoquímicos e de patologia molecular dos cordomas axiais e extra-axiais. Para esse propósito, foi utilizado o arquivo de dados PubMed, além de outros textos de reconhecida importância sobre o assunto. As bases histopatológicas dos cordomas axiais já estão estabelecidas há algumas décadas. Entretanto, para a determinação de seus equivalentes extra-axiais é essencial avaliar a expressão do marcador imuno-histoquímico braquiúria (*brachyury*). Tal conhecimento representou um importante fator para o diagnóstico mais preciso e, conseqüentemente, um tratamento mais eficaz. Somando-se à avaliação histológica de rotina e à realização de um painel imuno-histoquímico adequado, o emprego da patologia molecular pode ser de grande valor para a investigação dessas neoplasias. Apesar disso, a compreensão dos aspectos moleculares dos cordomas extra-axiais ainda é considerada inicial, existindo amplo espaço para evolução.

Palavras-chave: cordoma; imuno-histoquímica; patologia molecular; diagnóstico diferencial.

## ABSTRACT

CHAMEL, André Wanderley Diniz. **Extra-axial chordoma**: a rare entity and its differential diagnoses. Final paper (Medical Residency in Pathology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Chordomas are rare malignant tumors that occur predominantly along the axial skeleton, demonstrating histological and immunophenotypic features reminiscent of the embryonic notochord. Extra-axial or soft tissue chordomas are extremely rare and their diagnosis is naturally challenging. This difficulty is not only due to their rarity or unusual topography, but also because they exhibit histo-morphological similarities with other entities, such as myxoid chondrosarcoma, soft tissue myoepithelial tumors and even metastatic adenocarcinomas. Regarding the diagnostic challenge that extra-axial chordomas represent and considering the relative lack of knowledge on this matter, the objective of this study was to summarize the main points for the diagnosis of these tumors. For this paper, a review of publications that addressed clinicopathological, immunohistochemical and molecular pathology aspects of axial and extra-axial chordomas was carried out. For this purpose, the PubMed database was used, along with other texts of recognized importance on the subject. The histopathological basis of axial chordomas has been established for some decades. However, to distinguish their extra-axial counterparts it is essential to evaluate the expression of the immunohistochemical marker brachyury. Such knowledge represented an important factor for a more accurate diagnosis and, consequently, more effective treatment. In addition to performing an appropriate immunohistochemical panel and the routine histological evaluation, the use of molecular pathology can be of great value for the assessment of these neoplasms. Despite this, the understanding of the molecular aspects of extra-axial chordomas is still considered initial, and there is room for improvement in this field.

Keywords: chordoma; immunohistochemistry; pathology, molecular; diagnostic, differential.

## LISTA DE ABREVIATURAS

CD	cluster of differentiation
CDKN2A/B	cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B
CEA	carcinoembryonic antigen
CK	cytokeratin
EMA	epithelial membrane antigen
EWSR1	Ewing sarcoma breakpoint region 1
FUS	fused in sarcoma
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
INI1	integrase interactor 1
NR4A3	nuclear receptor subfamily 4 group A member 3
OMS	Organização Mundial de Saúde
p63	tumor protein 63
SMARCB1	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily B, member 1
TBXT	t-Box transcription factor T

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	2
3	RESULTADOS.....	3
3.1	<i>Histopatologia</i> .....	3
3.2	<i>Imuno-histoquímica</i> .....	3
3.3	<i>Patologia Molecular</i> .....	4
4	DISCUSSÃO .....	6
4.1	<i>Diagnóstico Diferencial</i> .....	7
5	CONCLUSÃO.....	9
	REFERÊNCIAS .....	10

## 1 INTRODUÇÃO

A notocorda é uma estrutura mesodérmica axial em formato de haste contendo células vacuoladas, presente nos organismos do filo dos cordados (*chordata*). Ela se posiciona em íntima relação com a coluna vertebral, passando por diferentes estágios ao longo do desenvolvimento do embrião, e depois regride com a maturação. Os cordomas, classicamente, surgem nos locais de regressão da notocorda (Van Akkooi *et al.*, 2006; Evans *et al.*, 2016). Apesar disso, o diagnóstico de cordomas localizados fora do esqueleto axial ou até em partes moles, isto é, cordomas extra-axiais, está respaldado histológica e imunofenotipicamente.

O cordoma é um tumor maligno raro com diferenciação notocordal que é observado majoritariamente nos ossos da linha média, comprometendo desde a base do crânio (clivus), corpos vertebrais da coluna móvel, até a região sacrococcígea, em proporções equivalentes (Fletcher *et al.*, 2020; Ulici; Hart, 2022). Cordomas extra-axiais são ainda mais raros e pouco estudados, apresentando difícil distinção histológica em relação a neoplasias de aspecto semelhante (Righi *et al.*, 2018; Lauer *et al.*, 2013). A utilização do marcador braquiúria (*brachyury*) permitiu maior sensibilidade e especificidade na determinação da diferenciação notocordal nos casos mais duvidosos (Lauer *et al.*, 2013).

Levando em consideração a raridade dos cordomas extra-axiais e a escassez de literatura bem estabelecida acerca desse tema, o objetivo desta revisão foi sintetizar os aspectos histopatológicos, enfocando as dificuldades diagnósticas, bem como avanços moleculares e imuno-histoquímicos para o diagnóstico desses tumores e a exclusão de entidades semelhantes.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a presente revisão de literatura foram selecionados artigos encontrados na base de dados PubMed, os quais estivessem disponíveis gratuitamente em texto completo. Os termos pesquisados foram: “Extra axial chordoma”. A partir dos resultados, foram excluídos aqueles com tema direcionado à abordagem cirúrgica dos cordomas, ou que tratassem de temas paralelos. Foram selecionados artigos que discutissem achados clinico-patológicos, imuno-histoquímicos e moleculares dos cordomas. Também foram incluídos na elaboração do trabalho o capítulo sobre cordoma da quinta edição da Classificação de Tumores de Partes Moles e Ósseos da Organização Mundial de Saúde (OMS), os artigos referenciados por esse capítulo que tinham como tema cordoma extra-axial ou de partes moles, além de outros textos de importância reconhecida a sobre o assunto.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 *Histopatologia*

Os cordomas extra-axiais demonstram as mesmas características morfológicas e imunofenotípicas (expressão de braquiúria) dos cordomas axiais clássicos (Righi *et al.*, 2018). Atualmente a OMS define três tipos de cordomas: o convencional, o pouco diferenciado e o desdiferenciado. Macroscopicamente, o cordoma é lobulado e tem aspecto gelatinoso ou condroide (Wasserman *et al.*, 2018).

À microscopia, o cordoma tem, classicamente, aparência multinodular, abundante fundo mixoide, contendo cordões e ninhos de células epitelioides a fusiformes, com citoplasma por vezes eosinofílico, claro ou até com características rabdoídes. Em muitos cordomas, estão presentes as células fisalíferas, que são típicas destes tumores, exibindo citoplasma com proeminentes vacúolos e aspecto “bolhoso”. Apesar de serem malignos por definição, podem demonstrar atipia de baixo grau com mitoses esporádicas. Mas comumente exibem heterogeneidade histológica, estando presentes áreas de maior pleomorfismo, atividade mitótica, e até necrose. Pode haver extenso componente condroide e, mesmo neste caso, a terminologia adequada é cordoma convencional, subtipo condroide, segundo a OMS (Wasserman *et al.*, 2018; Fletcher *et al.*, 2020; Ulici; Hart, 2022;).

#### 3.2 *Imuno-histoquímica*

Cordomas em geral têm uma expressão imunofenotípica pouco habitual, que é a positividade ambivalente tanto para marcadores epiteliais (EMA e queratinas - CK8, CK18, CK19 etc.) quanto para a proteína S100 (Evans *et al.*, 2016; Ulici; Hart, 2022). Essa expressão dual também é observada em tumores mioepiteliais (Ulici; Hart, 2022).

A Braquiúria, fator de transcrição envolvido no desenvolvimento da notocorda, demonstra intensa positividade imuno-histoquímica, nuclear, nos cordomas (Lauer *et al.*, 2013). A exceção é observada no componente de alto grau do tipo desdiferenciado, em que pode não haver expressão de braquiúria. Também pode estar suprimida a expressão de EMA, queratinas e proteína S100 (Ulici; Hart, 2022). Entretanto, a braquiúria não é expressa em tumores mioepiteliais e neoplasias

condroides, sendo um marcador essencial no diagnóstico diferencial dos cordomas extra-axiais (Lauer *et al.*, 2013; Ulici; Hart, 2022)

O perfil imuno-histoquímico dos cordomas inclui ainda positividade para vimentina e ocasionalmente CEA; enquanto actina, desmina, CD34 e CD31 são rotineiramente negativos (Evans *et al.*, 2016). A expressão de INI1 encontra-se preservada, exceto no tipo pouco diferenciado (Ulici; Hart, 2022).

### **3.3 Patologia Molecular**

As bases moleculares para o desenvolvimento do cordoma ainda não foram completamente elucidadas e o estudo molecular para o cordoma extra-axial é muito incipiente (Tehrani *et al.*, 2021). Algumas alterações citogenéticas observadas em cordomas convencionais são monossomia do cromossomo 1 e ganho dos cromossomos 2, 6 e 7 (Ulici; Hart, 2022). Já foram identificadas alterações de duplicação e amplificação relacionadas ao gene *TBXT* (também chamado apenas gene *T*). É neste gene que está codificado o fator de transcrição braquiúria (Wasserman *et al.*, 2018).

O estudo de Tehrani *et al.* (2021) sobre um caso de cordoma extra-axial no primeiro quirodáctilo, mostrou perda heterozigótica do gene *CDKN2A/B*. Le *et al.*, em estudo anterior, encontraram perda de *CDKN2A/B* em 16 de 20 cordomas esporádicos, sendo apenas seis destes, deleções homozigóticas (Tehrani *et al.*, 2021). Em cordomas convencionais já se demonstrou perda, seja homozigótica ou heterozigótica, de *CDKN2A/B* em cerca de 70% dos casos (Ulici; Hart, 2022).

Em uma pequena série de casos, Wen *et al.* (2021) observou deleção no gene *SMARCB1* em cinco dentre seis casos e sugeriu que essa seja uma alteração crucial nos cordomas extra-axiais.

Estudos adicionais são necessários para determinar se os atuais achados serão reproduzidos e poderão ser utilizados como fatores prognósticos ou alvo para futuras terapias para o cordoma extra-axial (Tehrani *et al.*, 2021).

O estudo de Righi *et al.* (2018) testou alterações envolvendo os genes *NR4A3*, *FUS*, e *EWSR1* em seis casos de cordoma extra-axial, através de hibridização *in situ* por fluorescência (fluorescence in situ hybridization - FISH). Em tal estudo não foram demonstrados rearranjos nos genes supracitados, os quais estão

frequentemente implicados no condrossarcoma mixoide extra-esquelético e tumores mioepiteliais, potenciais diagnósticos diferenciais dos cordomas.

## 4 DISCUSSÃO

Os clássicos cordomas axiais, são responsáveis por apenas 1% dos tumores ósseos primários, tendo uma incidência de 0,8 caso por um milhão de pessoas ao ano, com predominância masculina de 1,8:1 (Khurram *et al.*, 2016; Fletcher *et al.*, 2020). São tumores de crescimento lento e localmente agressivos, cuja origem aponta para os remanescentes notocordais embrionários. Tais remanescentes são observados em distribuição análoga aos cordomas, ao longo do esqueleto axial. (Lauer *et al.*, 2013; Khurram *et al.*, 2016)

Hipóteses para o desenvolvimento de cordomas em localização extra-axial têm sido sugeridas e a existência de remanescentes notocordais ectópicos já foi defendida como origem do tumor (Difrancesco *et al.*, 2006). No entanto, a expressão de RNA mensageiro envolvido na síntese de braquiúria já foi detectada em células de tecidos variados. Propõe-se, então, que tais células passariam por alterações genéticas e, conseqüentemente, desenvolveriam expressão anômala de braquiúria, resultando em neoplasias com fenótipo notocordal (Lauer *et al.*, 2013)

Cordomas extra-axiais e de partes moles são extremamente raros e foram pouco estudados de maneira sistemática. Isso se deve principalmente à sua baixa frequência e também pela dificuldade em distingui-los de tumores de aparência histológica semelhante. (Lauer *et al.*, 2013)

Outro fator de confusão está associado a diagnósticos originalmente referidos como “paracordoma”, “cordoma periphericum” ou “tumor cordoide”. Esses termos já foram utilizados para designar tumores que eram vistos como cordomas, mas desmonstravam localizações aberrantes. Atualmente, esses termos são desaconselhados e muitos dos casos provavelmente seriam classificados como condrossarcoma mixoide extra-esquelético ou seriam inseridos no grupo do mioepitelioma, carcinoma mioepitelial e tumor misto de partes moles, pela nova classificação da OMS (Lauer *et al.*, 2013; Fletcher *et al.*, 2020).

Apesar de raro, o reconhecimento do cordoma em topografias não usuais é muito importante, pois o curso clínico, fatores prognósticos e tratamento podem diferir significativamente em relação aos seus mimetizadores (Difrancesco *et al.*, 2006).

O desenvolvimento da imuno-histoquímica para braquiúria, foi amplamente responsável por diminuir a complexidade dessa distinção. Sendo proposto como o marcador mais específico para o cordoma, é consistentemente positiva nas

neoplasias com diferenciação notocordal e não é expressa pelos principais mimetizadores. Sendo assim, sua aplicação é considerada uma forte exigência para o diagnóstico do cordoma em casos duvidosos ou em localização incomum (Lauer *et al.*, 2013; Dwianingsih *et al.*, 2019).

#### **4.1 Diagnóstico Diferencial**

O diagnóstico diferencial do cordoma extra-axial inclui neoplasias condroides, como o condrossarcoma, por eventualmente exibirem aspecto radiológico e histopatológico semelhante. Além disso, também expressam habitualmente a proteína S100. O cordoma de subtipo condroide exibe abundante matriz de aspecto condroide, no entanto, a presença áreas de cordoma clássico pode apontar o diagnóstico correto. Além disso, o condrossarcoma é negativo para citoqueratinas, EMA e braquiúria (Ulici; Hart, 2022). As mutações de IDH1 e IDH2, frequentes nos condrossarcomas convencionais, não foram observadas em cordomas (Wasserman *et al.*, 2018).

Deve-se considerar ainda o condrossarcoma mixoide extra-esquelético, que é uma neoplasia mesenquimal de tecidos moles profundos, predominantemente. Seu perfil imuno-histoquímico demonstra positividade para vimentina e proteína S100, tal qual o cordoma, mas citoqueratinas e braquiúria são negativas (Difrancesco; Castillo; Temple, 2006). Ademais, os condrossarcomas mixoides extra-esqueléticos apresentam, em quase totalidade, rearranjo do gene *NR4A3*, podendo ser uma importante forma de diferenciação diagnóstica (Righi *et al.*, 2018).

Tumores mioepiteliais, por sua vez, à semelhança dos cordomas, são frequentemente positivos para marcadores epiteliais e proteína S100. Exibem estroma mixoide e podem ter células epitelioides vacuoladas. Porém, é comum haver áreas de crescimento mais sólido, e ausência de expressão de braquiúria (Ulici; Hart, 2022). O mioepitelioma de partes moles expressa calponina e tem positividade variável para GFAP, actina e p63 (Hornik; Fletcher, 2003). Enquanto esses marcadores são negativos no cordoma extra-axial, como demonstrado pelo estudo de Righi (2018). Já no aspecto citogenético, os genes *EWSR1* e *FUS* demonstram rearranjos em cerca de 65% dos mioepiteliomas de partes moles. É importante adicionar que o estudo de Miettinen (2015) relatou dois casos, em um conjunto de 32 miopiteliomas, que foram difusamente positivos para braquiúria, ampliando uma possível utilidade para estudos moleculares nestes casos (Righi *et al.*, 2018).

Carcinomas metastáticos, em particular aqueles que demonstram componente mucinoso/mixoide, podem se assemelhar histologicamente aos cordomas. Eles também mostram positividade para queratinas, contudo são negativos para proteína S100 e braquiúria. Neste caso, a correlação clínico-radiológica é fundamental, além do emprego de marcadores imuno-histoquímicos relevantes para a identificação do sítio primário da neoplasia (Ulici; Hart, 2022)

Adicionalmente, a confirmação diagnóstica dos cordomas extra-axiais requer, evidentemente, que se descarte a possibilidade de metástase de um cordoma axial, o que demanda, novamente, uma avaliação clínico-radiológica criteriosa. (Righi *et al.*, 2018)

## 5 CONCLUSÃO

Cordomas convencionais são tumores raros, sendo os cordomas extra-axiais ainda mais raros e diagnosticá-los em tais topografias pode ser desafiador. Nestes casos, será invariavelmente necessária uma análise criteriosa dos aspectos clínicos, radiológicos, histopatológicos, imuno-histoquímicos e até da patologia molecular, considerando-se cuidadosamente os principais diagnósticos diferenciais.

Na possibilidade de se diagnosticar um cordoma extra-axial, a avaliação adequada passa por estabelecer a linhagem notocordal dessa neoplasia. Desta forma, é fundamental a inclusão da braquiúria no painel imuno-histoquímico de rotina. Na área da patologia molecular, os conhecimentos sobre o cordoma extra-axial ainda estão em fase de desenvolvimento, sendo assim, a ampliação dos estudos neste campo pode trazer novas noções a respeito do diagnóstico, prognóstico e oportunidades terapêuticas para esses tumores

## REFERÊNCIAS

- DIFRANCESCO, L. M.; DAVANZO CASTILLO, C. A.; TEMPLE, W. J. Extra-axial chordoma. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 130, n. 12, p. 1871-1874, 2006.
- DWIANINGSIH, E. K. *et al.* Primary chordoma of the nasopharynx: a rare case report and review of the literatures. **Case Reports in Pathology**, New York, v. 23, p. 3826521, 2019. DOI: 10.1155/2019/3826521. eCollection 2019.
- EVANS, S. *et al.* Extra-axial chordomas. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, London, v. 98, n. 5, p. 324-328, 2016.
- FLETCHER, C. D. M. *et al.* **WHO Classification of tumours of soft tissue and bone**. 5. ed. Lyon, France: IARC, 2020.
- HORNICK, J. L.; FLETCHER, C. D. M. Myoepithelial tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 101 cases with evaluation of prognostic parameters. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, NY, v. 27, n. 9, p. 1183-1196, 2003.
- KHURRAM, S. A. *et al.* Parapharyngeal soft tissue chordoma presenting with synchronous cervical lymph node metastasis: an unusual presentation. **Head and Neck Pathology**, Secaucus, NJ, v. 10, n. 3 p. 400-404, 2016.
- LAUER, R. S. *et al.* Soft tissue chordomas: a clinicopathologic analysis of 11 cases. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, NY, v. 37, n. 5, p. 719-726, 2013.
- LE, L. P. *et al.* Recurrent chromosomal copy number alterations in sporadic chordomas. **PLoS ONE**, San Francisco, CA, v. 6, n. 5, p. e18846, 2011.
- RIGHI, A. *et al.* Extra-axial chordoma: a clinicopathologic analysis of six cases. **Virchows Archiv**, Berlin, v. 472, n. 6, p. 1015–1020, 2018.
- TEHRANI, S. G. *et al.* Extra-axial chordoma of the thumb: report of a rare case with clinicopathologic and molecular analysis. **Pathology, Research and Practice**, Stuttgart, v. 225, p. 153564, 2021.
- ULICI, V.; HART, J. Chordoma. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 146, n. 3, p. 386-395, 2022.
- VAN AKKOOI, A. C. J. *et al.* Extra-axial chordoma. **Journal of Bone and Joint Surgery**, London, v. 88, n. 9, p. 1232-1234, 2006.
- WASSERMAN, J. K.; GRAVEL, D.; PURGINA, B. Chordoma of the head and neck: a review. **Head and Neck Pathology**, Secaucus, NJ, v.12, n. 2, p. 261–268, 2018.

WEN, X. *et al.* Recurrent loss of chromosome 22 and SMARCB1 deletion in extra-axial chordoma: a clinicopathological and molecular analysis. **Genes, Chromosomes and Cancer**, New York, NY, v. 60, n. 12, p. 796-807, 2021.