

Cordoma da população pediátrica - um relato de caso

Chordoma in the pediatric population - a case report

Otávio Piltcher^{1,6,7}, Ricardo Santos^{1,7}, Allan Fernando Giovanini¹, Guilherme Nobre Nogueira^{1,5}, Rafaela Fernandes Gonçalves^{1,2,3,4}, Paola Maria Brolin Santis Isolan⁶, Joel Lavinsky^{1,6,7}, Rafael Roesler^{4,6}, Osvaldo Malafaia³, Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot³, Alexandre Karam Joaquim Mousfi³, Gustavo Rassier Isolan^{1,2,3,4,7}

PALAVRAS-CHAVE: Cordoma. Tumor da base do crânio. Procedimentos Cirúrgicos Minimamente Invasivos.

KEYWORDS: Chordoma. Skull base tumor. Minimally Invasive Surgical Procedures

INTRODUÇÃO

Cordomas pediátricos são tumores malignos raros que envolvem a base do crânio e a coluna vertebral. Eles parecem ter diferenças com os cordomas de adultos, principalmente no aspecto da localização mais frequente, apesar das classificações anatomopatológicas de ambos serem as mesmas.

Nesse artigo está relatado caso de um cordoma de clivus com extensão para o seio cavernoso manejado com ressecção microcirúrgica e radiocirurgia adjuvante em menino de 9 anos.

RELATO DO CASO

Menino de 9 anos de idade apresentou pseudo-ptose palpebral e episódios esporádicos de diplopia. Ao exame físico, exceto pela pseudo-ptose palpebral a direita os demais nervos cranianos estavam dentro da normalidade. Ressonância magnética (RM) de crânio com gadolínio revelou lesão expansiva no clivus causando erosão óssea com extensão para o seio cavernoso do lado direito. Com a hipótese inicial de cordoma de clivus foi realizada abordagem endonasal endoscópica extendida com ressecção total do componente clival do tumor (Figura 1).

Devido à destruição do clivus e perda de parâmetros anatômicos foi utilizada neuronavegação para identificação das artérias carótidas intracavernosas. A operação transcorreu sem intercorrências e houve melhora da pseudo-ptose palpebral. RM de controle 3 meses no pós-operatório evidenciou ressecção do componente clival da lesão com persistência do componente intracavernoso à direita, que não foi abordado no primeiro procedimento. Foi planejado em caráter eletivo remoção do tumor intracavernoso (Figura 2).

Foi realizada a segunda etapa da operação 6 meses após a primeira. Neste segundo procedimento foi

utilizado abordagem crânio-orbita-zigomática à direita com ressecção intradural do processo clinóide anterior e abertura do seio cavernoso pelo triângulo oculomotor e pelo triângulo de Parkinson do seio cavernoso, obtendo-se ressecção subtotal da lesão (Figura 3). O paciente evoluiu sem intercorrências e foi enviado para tratamento radiocirúrgico adjuvante do resíduo tumoral no seio cavernoso, não tendo recidiva nos últimos 6 anos.

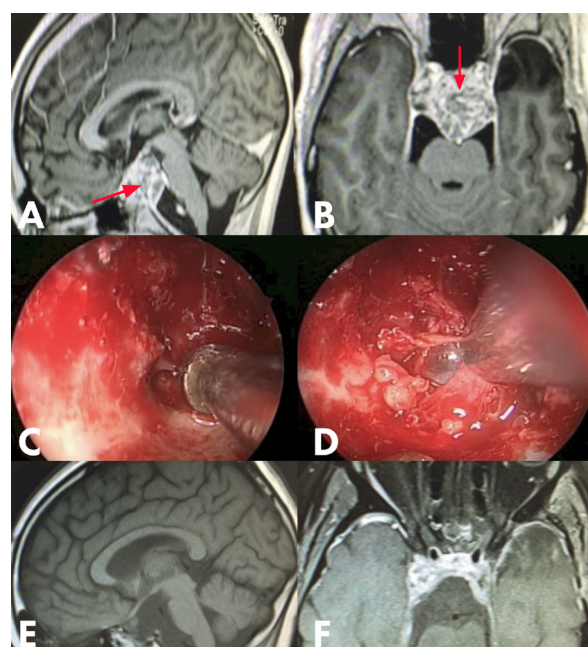


FIGURA 1 — A e B) RM com gadolínio em T1 evidenciando massa no clivus superior em contato com a artéria basilar (seta); C e D) abordagem endoscópica endonasal extendida com o auxílio de neuronavegador; E) RM mostrando ressecção total do componente clival do cordoma; F) RM com resultado do segundo tempo sobre o componente intracavernoso mostrando.

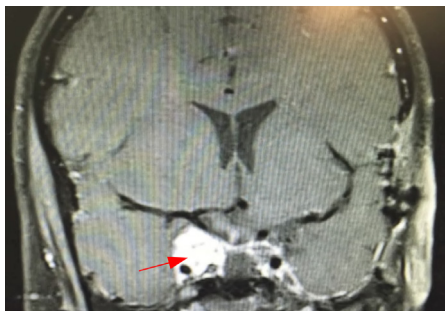


FIGURA 2 — Corte coronal de RM em T1 com gadolínio revelando componente intracavernoso residual da ressecção do cordoma (seta).

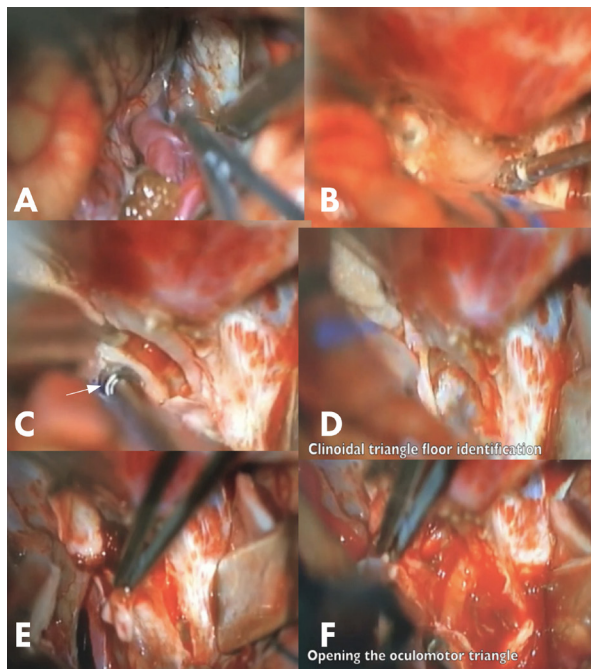


FIGURA 3 — Ressecção do componente intracavernoso do cordoma: A) craniotomia crânio-órbito-zigomática com disseção da fissura Silvana; B) exposição do campo cirúrgico; C) remoção intradural do processo clinóide anterior (seta); D) exposição do teto do seio cavernoso; E) incisão da parede lateral do seio cavernoso ao nível do triângulo de Parkinson; F) abertura e ressecção parcial do cordoma intracavernoso que não agregou déficits ao paciente.

DISCUSSÃO

Cordoma é tumor maligno e de crescimento lento. Sua origem se dá pelas células remanescentes da notocorda e compreende cerca de 1-4% de todos os tumores primários ósseos.¹⁻³ Apesar da literatura descrever como raro, o cordoma é o câncer mais comum localizado no sacro.⁴

O início insidioso somado com os sintomas triviais são características responsáveis por sua apresentação clínica tardia, assim como o diagnóstico, desenvolvendo assim mau prognóstico. Grande parte dos pacientes portadores dessa neoplasia maligna são diagnosticados em fases da doença em que as células tumorais estão muito perto de estruturas neurovasculares, com isso a remoção tumoral radical passa a ter risco aumentado e, em muitas vezes, a ressecção cirúrgica total já não é mais opção de tratamento, embora seja a mais efetiva e comprovadamente a que fornece o melhor

prognóstico em longo prazo. Nesses casos o tratamento é complementado com radiocirurgia.

As regiões mais comuns afetadas pelos cordomas são o sacrococcígea e clívis. Os cordomas são conhecidos por também não serem responsivos ou responderem muito pouco ao tratamento com quimioterapia ou radioterapia; assim, por mais complicado que seja o tratamento por ressecção cirúrgica, ela ainda é a primeira linha de escolha para tratar cordomas.

Em relação aos cordomas de sacro, complicações da excisão cirúrgica incluem incontinência urinária, disfunção sexual e fraqueza dos membros inferiores.^{5,6} Como o tecido em desenvolvimento de crianças é radiosensível e esses tumores geralmente estão localizados perto de órgãos nobres e ainda mais sensíveis a altas doses de radiação, a terapia de prótons é frequentemente recomendada após a ressecção cirúrgica.⁷ Levando em conta todas as circunstâncias, a abordagem terapêutica que combina diferentes modalidades para tratar pacientes jovens com cordoma pode ser bem complicada. Contudo, é importante ressaltar que há escassez de publicações que ofereçam orientações específicas para o tratamento pediátrico dessa condição, principalmente devido à sua raridade, visto que menos de 5% dos casos ocorrem com menos de 40 anos. Dos estudos pediátricos existentes, muitos falham em relatar o controle local da doença e os detalhes da radioterapia.

Quanto ao tratamento cirúrgico, ele é o passo inicial e crucial no tratamento dos cordomas. Seus objetivos são duplos: em primeiro lugar, reduzir ao máximo o volume do tumor, alcançando excisão completa; e em segundo, remover qualquer possível resíduo tumoral da medula espinhal, tronco cerebral, grandes vasos sanguíneos, meato auditivo interno, vias ópticas e hipófise para otimizar a eficácia da radioterapia e minimizar efeitos colaterais. Assim como em adultos, todos os autores concordam que a operação inicial deve buscar a ressecção mais ampla possível.^{7,8} Essa indicação é amplamente aceita, apesar das séries de casos pediátricos na literatura serem pequenas demais para permitir análise estatística significativa. Ridenour et al.⁹ observou melhor na sobrevida em 35 crianças após excisão completa em comparação com a incompleta, embora a diferença não tenha alcançado significância estatística. No entanto, devido à localização complexa desses tumores e sua proximidade com estruturas neurais (como nervos cranianos, tronco cerebral e nervos sacrais) e vasculares, a obtenção de ressecção completa é desafiadora. Nas principais séries de casos pediátricos publicados, a taxa de ressecção cirúrgica completa varia de 0-36,4%.¹⁰ Em muitos casos, é necessário realizar várias tentativas cirúrgicas e utilizar diferentes abordagens em um ou mais procedimentos para alcançar a ressecção máxima do tumor.¹¹ Felizmente, a maioria das vias cirúrgicas para a base do crânio, que são atualmente usadas em adultos, podem ser aplicadas em crianças com poucas modificações e são bem toleradas. Além disso, em alguns casos, pode ser necessário recorrer a tratamentos ortopédicos para prevenir ou tratar instabilidades quando a coluna está envolvida.

Quanto à radioterapia, a única série publicada¹²

avaliou o impacto da radioterapia convencional em cordomas pediátricos. Nesse estudo, 12 pacientes com idade média de 13,6 anos foram tratados para cordomas intracranianos com ressecção total ou parcial, e em 10 desses casos, a radioterapia convencional foi administrada. Após acompanhamento médio de 67 meses, 2 faleceram devido à doença, e a taxa geral de sobrevida atingiu 75% em 5 anos. Todos os pacientes vivos no último acompanhamento haviam sido submetidos à combinação da cirurgia e radioterapia. Em perspectiva mais ampla, revisão realizada sobre cordomas intracranianos confirmou que a excisão cirúrgica, completa ou incompleta, seguida de radioterapia (sem especificar o tipo), apresentou melhores resultados do que a excisão cirúrgica isolada ($p = 0,004$, embora os resultados de cada grupo não tenham sido detalhados). Na verdade, a maior parte dos autores recomendou a radioterapia adjuvante após a ressecção do tumor, buscando sempre remoção tão completa quanto possível. Devido à necessidade de altas doses de radioterapia no tratamento de cordomas e às várias complicações potenciais dela em crianças em crescimento (como deficiência hipofisária, comprometimento cognitivo e neurossensorial, radionecrose cerebral, leucoencefalopatia necrosante, distúrbios de fertilidade e crescimento), a terapia de prótons tem sido considerada como opção preferencial de radioterapia para cordomas pediátricos, pois reduz em até 2-3 vezes a dose de radiação nas estruturas adjacentes.¹⁰

Quanto à remoção cirúrgica seguida de terapia de prótons, taxas gerais de sobrevida variando de 60-89% após 5-7 anos têm sido observadas nos cordomas da base do crânio e cervicais (eventualmente associada à radioterapia convencional).^{13,14} Os efeitos colaterais descritos nas diferentes séries publicadas parecem ser limitados em comparação com a terapia convencional. Esses efeitos incluem principalmente hipopituitarismo, hipoacusia ou agravamento do déficit visual anterior; ocasionalmente, foram relatados casos de necrose do lobo temporal, danos cerebelares e do parênquima do tronco cerebral.¹⁵ A terapia com feixe de prótons pode ser usada em crianças pequenas.¹⁶ Foi relatada a irradiação de prótons em tumores da base do crânio em pacientes com menos de um ano de idade.¹⁷ Embora resultados promissores tenham sido relatados nas séries de pacientes tratados com terapia de prótons, este método é situacional e ainda não existe estudo que compare diretamente os resultados dessa modalidade de radioterapia com os da terapia convencional.

Quanto à quimioterapia, assim como ocorre em adultos, o uso de la no tratamento de cordomas pediátricos é pouco documentado. Alguns autores sugerem que usada para tratar sarcomas também pode ser aplicada em cordomas indiferenciados, utilizando agentes como ifosfamida e etoposido ou doxorrubicina. Entretanto, independentemente do agente utilizado, a quimioterapia tem sido empregada principalmente após recorrência ou em casos metastáticos, mas com resultados decepcionantes. Existe um relato de caso de criança de 7 meses tratada com sucesso para cordoma

clival, obtendo resposta completa duradoura apenas com quimioterapia, que incluiu vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, etoposido e carboplatina.¹⁸ No entanto, ainda não existem dados suficientes para avaliar o potencial benefício da quimioterapia antes de qualquer operação.

Quanto às terapias-alvo, com base em estudos recentes de biologia molecular, a tendência atual na oncologia é utilizar terapias-alvo como tratamento adjuvante. Infelizmente, até o momento, apenas algumas séries de casos em adultos estão disponíveis para esse tratamento. Em alguns adultos tratados com o medicamento Gleevec® (Imatinib, um inibidor de tirosina quinase), houve observação de melhora sintomática e radiológica. No entanto, esse medicamento tem sido pouco utilizado em crianças e não tem apresentado resultados encorajadores. Outros inibidores, como o sirolimus (inibidor da via mTOR) e o cetuximab/gefitinib (inibidores de EGFR), também foram utilizados em casos de cordomas resistentes ou em cordomas metastáticos do sacro.¹⁹ É importante ressaltar que essas observações precisam ser confirmadas por meio de grandes estudos de coorte com acompanhamento adequado e exigiriam análises genômicas específicas dos cordomas pediátricos, que provavelmente diferem dos casos em adulto.

Quanto ao prognóstico, globalmente, a sobrevida é melhor em crianças do que em adultos, exceto para a forma agressiva de cordomas que ocorre em crianças menores de 5 anos. A taxa de sobrevida global nas principais séries pediátricas na literatura varia entre 56,8-81%.²⁰⁻²² Estes resultados observados na população pediátrica são geralmente melhores do que aqueles em adultos, onde a taxa de sobrevivência varia de 23-66%.^{23,24} O subtipo histológico é provavelmente o principal fator prognóstico. Formas atípicas e indiferenciadas têm claramente pior resultado, em comparação com cordomas clássicos e condroides. As taxas de mortalidade para formas atípicas (indiferenciadas/pouco diferenciadas) variam de 67-83%, em comparação com taxas de mortalidade de 14-27% para formas clássicas e condroides. A localização do tumor também pode influenciar o prognóstico. Lesões intracranianas são consideradas de melhor resultado do que aquelas na coluna vertebral, que têm melhor resultado do que aquelas na região sacrococcígea. Por fim, um fator prognóstico importante identificado nos cordomas foi a idade de aparecimento e é notável que a pior evolução ocorra em crianças muito pequenas, abaixo dos 5 anos.²¹ Com exceção de alguns casos, a maioria das crianças menores de 5, na literatura, morreu dentro de 18 meses após o diagnóstico, apesar de cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia.¹⁰ A idade, onde crianças menores de 5 anos são mais propensas a desenvolver tumores mais agressivos, no entanto, não é o único fator associado ao pior resultado. Pode ser explicado pela frequência de localizações sacrococcígeas e formas atípicas, e disseminação metastática mais frequente.¹⁰

Como mensagem final, cordomas na população pediátrica devem ser tratados agressivamente. Conhecimento preciso de anatomia microcirúrgica e manejo por equipe multidisciplinar com formação

em cirurgia da base do crânio²⁵⁻³¹ são diferenciais na obtenção de melhor sobrevida dos pacientes.

Afilição dos autores:

¹Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia (CEANNE), Porto Alegre, RS, Brasil;

²Spall Therapeutics, Porto Alegre, RS, Brasil;

³Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil;

⁴National Science and Technology Institute for Children's Cancer Biology and Pediatric Oncology – INCT BioOncoPed, CNPq, Brasília, DF, Brasil;

⁵Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil;

⁶Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil;

⁷Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência

Gustavo Rassier Isolan

Email: gisolan@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Como citar:

Piltcher O, Santos R, Giovanini AF, Nogueira GN, Gonçalves RF, Isolan PMBS, Lavinsky J, Roesler R, Malafaia O, Tizzot MRPA, Mousfi AKJ, Isolan GR. Chordoma da população pediátrica - um relato de caso. *BioSCIENCE*. 2024;82(S1):e019

Contribuição dos autores

Conceituação: Otávio Piltcher, Ricardo Santos, Allan Fernando Giovanini

Investigação: Guilherme Nobre Nogueira, Rafaela Fernandes Gonçalves

Supervisão: Paola Maria Brolin Santis Isolan, Joel Lavinsky, Rafael Roesler

Redação (esboço original): Osvaldo Malafaia, Gustavo Rassier Isolan

Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 23/04/2024

Aceito em: 28/05/2024

REFERÊNCIAS

- Baratti D, Gronchi A, Pennacchioli E, Lozza L, Colecchia M, Fiore M, Santinami M. Chordoma: natural history and results in 28 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):291-6. Doi: 10.1245/aso.2003.06.002
- Varga PP, Lazary A. Chordoma of the sacrum: "En bloc" high partial sacrectomy. *Eur Spine J*. 2010;19:1037-8. Doi: 10.1007/s00586-010-1459-x
- Hanna SA, Aston WJS, Briggs TWR, Canon SR, Safuddin A. Sacral chordoma can local recurrence after sacrectomy be predicted? *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(9):2217-23. Doi: 10.1007/s11999-008-0356-7
- Farsad K, Kattapuram SV, Sacknoff R, Ono J, Nielsen GP. Sacral Chordoma. *RadioGraphics*. 2009;29(5):1525-30. Doi: 10.1148/rg.295085215
- Nagrai, Stirling AJ, James SJ. A 45-year-old woman with a pre-sacral mass lesion: diagnosis and discussion. *Skeletal Radiol*. 2010;39:199-200. Doi: 10.1007/s00256-009-0831-6
- Pillai S, Govender S. Sacral chordoma: A review of literature. *J Orthop*. 2018;15(2):679-684. Doi: 10.1016/j.jor.2018.04.001
- Carpentier A, Polivka M, Blanquet A, Lot G, George B. Suboccipital and cervical chordomas: the value of aggressive treatment at first presentation of the disease. *J Neurosurg*. 2002;97:1070-7. Doi: 10.3171/jns.2002.97.5.1070
- Taylor R, Elridge P, Errington R, Jones B, Punt J, Spooner D. Proton Therapy for Base of Skull Chordoma: A Report for the Royal College of Radiologists. *Clin Oncol*. 2000;12(2):75-9. Doi: 10.1053/clon.2000.9121
- Ridenour III RV, Ahrens WA, Folpe AL, Miller DV. Clinical and Histopathologic Features of Chordomas in Children and Young Adults. *Pediatr Dev Pathol*. 2010;13:9-17. Doi: 10.2350/09-01-0584.1
- Beccaria K, Sainte-Rose C, Zerh M, Puget S. Paediatric Chordomas. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:116. Doi: 10.1186/s13023-015-0340-8
- Menezes AH. Craniovertebral junction neoplasms in the pediatric population. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:1173-86. Doi: 10.1007/s00381-008-0598-4
- Wold LE, Laws ER. Cranial chordomas in children and young adults. *J Neurosurg*. 1983;59:1043-7. Doi: 10.3171/jns.1983.59.6.1043
- Di Maio S, Yip S, Zhrani AI, Alotaibi FE, Turki AI, Kong E, et al. Novel targeted therapies in chordoma: an update. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:873-83. Doi: 10.2147/TCRM.S50526
- Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, Rosenberg AE. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:811-8. Doi: 10.1097/01.pas.0000209828.39477.ab
- Rombi B, Ares C, Hug EB, Schneider R, Goitein G, Staab A, et al. Spotscanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma: clinical outcome of 26 patients treated at paul scherrer institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:578-84. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.026
- Combs SE, Kessel KA, Herfarth K, Jensen A, Oertel S, Blattmann C, et al. Treatment of pediatric patients and young adults with particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): establishment of workflow and initial clinical data. *Radiat Oncol*. 2012;7:170. Doi: 10.1186/1748-717X-7-170
- Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, Yeap BY, Adams J, MacDonald SM, et al. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:635-42. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.048
- Al-Rahawan MM, Siebert JD, Mitchell CS, Smith SD. Durable complete response to chemotherapy in an infant with a clival chordoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;59:323-5. Doi: 10.1002/pbc.23297
- Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, Palassini E, Virdi E, Messina A, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol*. 2009;20:1886-94. Doi: 10.1093/annonc/mdp210
- Georger B, Morland B, Ndiaye A, Doz F, Kalifa G, Geoffroy A, et al. Innovative Therapies for Children with Cancer European Consortium: Target-driven exploratory study of imatinib mesylate in children with solid malignancies by the Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) European Consortium. *Eur J Cancer*. 2009;45:2342-51. Doi: 10.1016/j.ejca.2009.03.007
- Borba LA, Al-Mefty O, Mrak RE, Suen J. Cranial chordomas in children and adolescents. *J Neurosurg*. 1996;84:584-91. Doi: 10.3171/jns.1996.84.4.0584
- Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efrid J, McManus P, Suit H. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Radiation Oncology Biology*. 1995;31:577-81. Doi: 10.1016/0360-3016(94)00395-2
- O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efrid JT, Munzenrider JE, Rosenberg AE. Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer*. 1994;74:2261-7. Doi: 10.1002/1097-0142(19941015)74:8<2261::aid-cncr2820740809>3.0.co;2-D
- Mitchell A, Scheithauer BW, Unni KK, Forsyth PJ, Wold LE, McGivney DJ. Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput. An immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer*. 1993;72:2943-9. Doi: 10.1002/1097-0142(19931115)72:10<2943::aid-cncr2820721014>3.0.co;2-6
- Isolan GR, Monteiro J, Vaz JMAS, Lavinsky J, De Araújo RL, Santis G, et al. The Learning Curve in Skull Base Surgery Part 1 – From Historical-Philosophical Concepts to Microsurgical Lab Training. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*. 2022;41(4):340-7. Doi: 10.1055/s-0042-1758220
- Isolan GR, Monteiro J, Vaz JMAS, Lavinsky J, De Araújo RL, Santis G, et al. The Learning Curve in Skull Base Surgery Part 2 – From the Microsurgical Lab Training to the Operative Room. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*. 2022;41(4):348-61. Doi: 10.1055/s-0042-1758221
- Al-Mefty O, Kadri PA, Hasan DM, Isolan GR, Pravdenkova S. Anterior clivectomy: surgical technique and clinical applications. *J Neurosurg*. 2008;109(5):783-93. Doi: 10.3171/JNS/2008/109/11/0783
- Perondi GE, Isolan GR, de Aguiar PH, Stefani MA, Falchetta EF. Endoscopic anatomy of sellar region. *Pituitary*. 2013;16(2):251-9. Doi: 10.1007/s11102-012-0413-9
- Beraldin B, Isolan GR, Mostardeiro LR, Silva VAR, Lavinsky J. Asymmetry of the anterior ethmoidal artery in relation to the anterior skull base: a population-based study of 500 arteries. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024;90(3):101412. Doi: 10.1016/j.bjorl.2024.101412
- Isolan GR, Krayenbühl N, de Oliveira E, Al-Mefty O. Microsurgical Anatomy of the Cavernous Sinus: Measurements of the Triangles in and around It. *Skull Base*. 2007;17(6):357-67. Doi: 10.1055/s-2007-985194
- Dini IL, Isolan GR, Flores E, Lombardo EM, Heitz C. Anterior Skull Base Tumors: The Role of Transfacial Approaches in the Endoscopic Era. *J Craniofac Surg*. 2018;29(1):226-32. Doi: 10.1097/SCS.00000000000004183