

Chordomes

Version du 1er janvier 2018



Rédacteurs : Bruno Chauffert, Georges Noel, Sebastien Froelich, Loic Feuvret, Elodie Vauléon, Nicolas Penel.

1. Généralités

- Les **chordomes** représentent moins de 1 % des tumeurs osseuses et/ou de la base du crâne et du rachis. Ils représentent moins de 4 % des tumeurs osseuses. L'incidence est de l'ordre de 1 cas par an par million d'habitants. Ils sont rares avant 40 ans et plus fréquents entre 50 et 60 ans ([Walcott, 2012](#))
- Ils sont localisés dans 50 % des cas au niveau du sacrum, 35 % au niveau de la base du crâne et 15 % au niveau du reste du rachis.
- Ils se développeraient à partir des reliquats de la notochorde. Le mécanisme moléculaire n'est pas univoque. Il y a des duplications dans le gène T codant pour le facteur de transcription brachyurie dans 25 % des cas mais aussi des mutations dans les gènes de la voie PI3K ou du gène LYST ([Tarpey, 2017](#)).
- Leur malignité est principalement locale. Cependant le risque de métastases est de l'ordre de 30 à 40 %, surtout aux stades tardifs de l'évolution, principalement aux niveaux pulmonaire, hépatique, osseux, sous-cutané et ganglionnaire

2. Anatomico-pathologie

- Les chordomes sont classés en chordomes myxoïde, chondroïde ou dédifférencié (Brooks, 1989).

Une caractérisation immunohistochimique est indispensable : EMA, cytokératine, PS100 (Bouropoulou, 1989 ; Wojno, 1992) et brachyurie (Vujovic, 2006). La brachyurie est un marqueur diagnostique essentiel et permet de faire la différence avec des tumeurs ayant un aspect macro et microscopique proches tels que les chondrosarcomes. La brachyurie n'est pas exprimée dans les formes indifférenciées et peut être négativée par les techniques de décalcification

3. Imagerie

Techniques
Scanner : coupes 3D avec fenêtre parenchymateuse et osseuse
IRM : T1 sans contraste, T1 3D gadolinium fat sat mais surtout T2 avec présaturation de graisse / Séquence CISS/Fiesta plus informative encore que T13Dgado
Angioscanner et angio-MR dans le cadre du bilan préopératoire Scanographie abdomino-pelvienne et thoracique
TEP: peu d'intérêt dans tumeurs base du crâne. Il peut être utilisé dans le cas des chordomes sacrés ou du rachis dorso-lombaire. Utilité pour l'évaluation de la réponse métabolique aux nouvelles molécules.

4. Chirurgie

- La chirurgie doit être la plus complète possible et fait appel à des techniques spécifiques spécialisées pour lesquelles un avis d'experts est recommandé.

4.1. Base du crane et charnière crania-cervicale

- La biopsie peut être envisagée en cas de doute diagnostique mais elle est déconseillée au niveau de la base du crâne en raison du risque de dissémination.
- La chirurgie doit être maximaliste quitte à proposer une stratégie chirurgicale en plusieurs temps.
- La chirurgie doit être réalisée par une équipe pluridisciplinaire, dans un centre spécialisé dans la chirurgie de la base du crâne par voie endoscopique endonasale et par voie trans-crânienne.
- L'accès aux techniques de neuro-monitoring et à une équipe de neuroradiologie interventionnelle est indispensable. Les chances de résection complète sont nettement diminuées en cas de ré-intervention suite à une première résection partielle.
- En cas de résection complète impossible en raison de l'infiltration d'un axe vasculaire qui ne peut être sacrifié ou de l'infiltration de structures nerveuses, l'objectif doit être la décompression du tronc cérébral, de la moelle épinière ou des voies optiques.
- La stratégie chirurgicale doit être idéalement discutée en préopératoire avec les radiothérapeutes experts en protonthérapie afin de déterminer les objectifs de la chirurgie et d'évaluer l'impact de la chirurgie sur la planification de la radiothérapie.
- En cas de chordome de la charnière crania-cervicale, il est important de discuter avant la chirurgie de la technique de fixation crania-cervicale utilisée car elle peut interférer négativement avec la radiothérapie.
- En cas d'effraction de la dure-mère, les risques de la chirurgie augmentent et la problématique de la reconstruction doit faire l'objet d'une stratégie adaptée.

- Une IRM postopératoire immédiate doit être systématiquement demandée dans les 72 heures qui suivent la chirurgie
- En cas de résidu sur l'IRM post opératoire, une ré-intervention peut être discutée.

4.2. Sacrum

- Au niveau du sacrum, une biopsie peut être envisagée. Le trajet de biopsie doit être planifié pour être incluse dans la résection.
- La prise en charge chirurgicale par des équipes pluridisciplinaires spécialisées est également essentielle.
- L'objectif de la chirurgie doit être une résection en bloc. Toute effraction tumorale doit être évitée durant la chirurgie. Les résections en blocs peuvent entraîner des séquelles majeures, sphinctériennes, motrices qui sont fonction du niveau supérieur de la tumeur. Cette morbidité importante inhérente à la chirurgie, en particulier pour les lésions dont la limite supérieure est au-dessus de S3, doit être discutée avec le patient et mis en balance avec l'objectif de la résection en bloc et les chances de succès de cette résection en bloc
- Une IRM post-opératoire dans les 72 heures doit être systématiquement demandée.

4.3. Rachis dorsolombaire

- La stratégie chirurgicale repose sur les mêmes principes que pour le sacrum. L'objectif doit être autant que possible, une exérèse en bloc.

5. Radiothérapie

- La radiothérapie repose sur une irradiation par protons ou par photons ou par les deux associés. Les techniques les plus sophistiquées doivent être appliquées (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), protonthérapie, ions carbone) (Combs, 2011 ; Nikogoshian, Noel, 2001 ; Noel, 2016). Le traitement dure 7 à 8 semaines.

5.1. Radiothérapie des chordomes de la base du crâne jusqu'en C2

- La **protonthérapie** peut se faire dans les centres protonthérapie d'Orsay ou de Nice. Une demande spécifique est faite à ces centres lors d'une réunion de concertation spécifique ([annexe](#)).
- Dose d'irradiation pour les **chordomes** : (Debus, 2000 ; Noel, 2002)

La dose totale n'est pas clairement établie aujourd'hui même si un effet –dose a été retrouvé entre les séries de photons et protons. On peut proposer :

Doses
71 Gy ECo dont 45 Gy en 25 fr. de 1,8 Gy en photons, 5 séances par semaine et 26 Gy ECo en 13 fr. de 2 Gy par protons, 5 séances par semaine
Ou 72 Gy en 36 fr. de 2 Gy par photons dans le cadre d'une RCMI

Ou 68,4 à 73,8 Gy en protons. Série d'Orsay uniquement pour les chordomes du crâne (Feuvret et al. Soumis à Radiotherapy&Oncology).

5.2. Les chordomes du rachis

- La **protonthérapie** peut se faire au Centre Paul Scherrer à Villigen en Suisse, mais aussi aux centres d'Orsay et de Nice.
- La demande doit être faite après avoir obtenu l'accord de la réunion de concertation spécifique du centre de protonthérapie pour permettre une prise en charge des frais par la sécurité sociale.
- Dose d'irradiation pour les **chordomes du rachis** :

Doses
Une dose de 68 GyECo en 34 fr. de 2 Gy en protons, 5 séances par semaine
Ou 68 Gy en 34 fr. de 2 Gy en photon avec une RCMI ou dans le cadre d'un protocole ouvert avec les centres de tomothérapie

- Il est possible de proposer les patients en irradiation ions légers à Heidelberg principalement pour les chordomes et chondrosarcomes du rachis et du pelvis :
strahlentherapie@med.uni-heidelberg.de
Anna.Nikoghosyan@med.uni-heidelberg.de
Juergen.Debus@med.uni-heidelberg.de
- Le **National Centre for Oncological Hadrontherapy** est également ouvert à Pavie (Italie)

5.3. Les chordomes du sacrum

- La **protonthérapie** peut se faire dans les centres protonthérapie d'Orsay ou de Nice. Une demande spécifique est faite à ces centres lors d'une réunion de concertation spécifique (cf annexe).
- Dose d'irradiation pour les **chordomes** : (York,1999 ; Schoenthaler, 1993)

Doses
Une dose de 74 GyECo en 37 fr. de 2 Gy en protons, 5 séances par semaine
Ou 74 Gy en 37 fr. de 1,8 Gy en photon avec une RCMI ou dans le cadre d'un protocole ouvert avec les centres de tomothérapie

6. Chordomes récidivants ou métastatiques

- Le traitement des chordomes récidivant est controversé. Les chances de contrôle tumoral à long terme sont faibles, voire nulles.

- Plusieurs options peuvent être proposées :
 - La chirurgie doit être rediscutée au niveau d'un centre expert
 - Une ré-irradiation peut aussi être discutée en fonction du planning d'irradiation initial,
 - Il n'y a pas de standard pour les thérapies médicamenteuses.
 - En cas de récurrence, un bilan d'extension doit comprendre un scanner thoraco-abdomino pelvien et en cas d'effraction durale une IRM cérébro-médullaire à la recherche d'une dissémination méningée.

- Les **traitements médicamenteux** pouvant être discutés sont :
 - L'imatinib à la dose de 800 mg/jour qui permet un bénéfice clinique dans 64 % des cas sur 50 patients (Stacchiotti, 2012)
 - D'autres molécules ciblées produisent parfois des réponses partielles ou des stabilisations, mais dans de courtes séries : sorafenib, erlotinib, sunitinib, temsirolimus, pazopanib (revue par Stacchiotti, 2017 et Lebellec, 2017). L'erlotinib permet d'obtenir des réponses parfois durables (Launay, 2011 ; Houessinon, 2015).
 - L'immunothérapie par un anti-PDL1 a eu un effet majeur chez deux patient (Migliorini, 2017). Cette approche est à confirmer dans le cadre d'essais plus larges.

Deux essais cliniques sont accessibles

- REGOBONE (régorafenib) : cf site REGOBONE
- ACSE PEMBROLIZUMAB : cf site UNICANCER /ACSE

L'essentiel

L'imagerie doit inclure une séquence *T2 avec présaturation de la graisse / Séquence CISS/Fiesta pour le bilan ou le suivi*

L'immunohistochimie doit mentionner l'expression de brachyurie

La chirurgie est un acte thérapeutique majeur à réaliser dans un centre expert

La radiothérapie (notamment protons) doit être discutée avec un centre expert lors de la planification thérapeutique initiale

7. Bibliographie

- Bouropoulou V, Bosse A, Roessner A, Vollmer E *et al.*
Immunohistochemical investigation of chordomas : histogenetic and differential diagnostic aspects.
[Curr.Top.Pathol. 1989 ;80:183-203.](#)
- Brooks JJ, Trojanowski JQ, Livolsi VA *et al.*
Chondroid chordoma : a low-grade chondrosarcoma and its differential diagnosis.
Combs SE, Kalbe A, Nikoghosyan A, Ackermann B *et al.*
Carbon ion radiotherapy performed as re-irradiation using active beam delivery in patients with tumors of the brain, skull base and sacral region.
[Radiother Oncol. 2011 ; 98:63-7.](#)
- Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M *et al.*
Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:591-6.](#)
- Feuvret L, Bracci S, Calugaru V *et al.* Efficacy
and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the
Skull Base: A Retrospective, Population-Based Study.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;95 :312-21.](#)
- Houessinon A, Boone M, Constans JM, Toussaint P, Chauffert B.
Sustained response of a clivus chordoma to erlotinib after imatinib failure.
[Case Rep Oncol. 2015;8:25-9.](#)
- Launay SG, Chetaille B, Medina F *et al.*
Efficacy of epidermal growth factor receptortargeting in advanced chordoma: case report and
literature review.
[BMC Cancer 2011;11:423.](#)
- Lebellec L, Chauffert B, Blay JY, *et al.*
Advanced chordoma treated by first-line molecular targeted therapies: Outcomes and
prognostic factors. A retrospective study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO) and the
Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF).
[Eur J Cancer. 2017;79:119-128](#)
- Migliorini D, Mach, Aguiar D *et al.*
First report of clinical responses to immunotherapy in 3 relapsing cases of chordoma after
failure of standard therapies.
[Oncoimmunology. 2017;6:e1338235](#)
- Nikoghosyan AV, Karapanagiotou-Schenkel I, Mütter MW, *et al.*
Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with chordoma of the
skull base, clinical phase III study HIT-1-Study.
[BMC Cancer. 2010 Nov 5;10:607.](#)
- Noel G, Habrand JL, Mammari H, Pontvert D *et al.*
Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of

the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51:392-8.

- Noel G, Jauffret E, Crevoisier RD, Habrand JL *et al.*
Radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull and cervical spine.
Bull Cancer. 2002;89:713-23.
- Noel G, Feuvret L, Ferrand R, Boisserie G *et al.*
Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas.
Neurosurgery. 2004;55:1252-60; discussion 1260-2.
- Noel G, Gondi V. Proton therapy for tumors of the base of the skull.
Chin Clin Oncol. 2016 ;5:51
Schoenthaler R, Castro JR, Petti PL, Baken-Brown K *et al.*
Charged particle irradiation of sacral chordomas.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1993;26:291.
- Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G *et al.*
Phase II Study of Imatinib in Advanced Chordoma.
J Clin Oncol. 2012 Feb 13.
- Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P *et al.*
Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group.
Ann Oncol. 2017 ;28:1230-1242
- Tarpey PS, Behjati S, Young MD *et al.*
The driver landscape of sporadic chordoma.
Nat Commun. 2017 ; 8 :890.
- Vujovic S, Henderson S, Presneau N, *et al.*
Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas.
J Pathol. 2006 ; 209:157-65.
- Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, *et al.*
Chordoma: current concepts, management and future directions.
Lancet Oncol 2012;13:e69–76.
- Wojno KJ, Hruban RH, Garin-Chesa P, Huvos AG *et al.*
Chondroid chordomas and low-grade chondrosarcomas of the craniospinal axis. An immunohistochemical analysis of 17 cases.
Am.J Surg.Pathol. 1992;16:1144.
- York JE, Kaczaraj A, Abi-Said D, Fuller GN *et al.*
Sacral chordoma: 40-year experience at a major cancer center.
Neurosurgery. 1999;44:74.

8. Annexes

8.1. Procédure de demande d'avis au centre de protonthérapie d'Orsay (CPO)

Le centre de radiothérapie d'origine doit adresser le dossier au CPO avec :

1. Le compte rendu anatomo-pathologique
2. Le compte rendu opératoire
3. L'IRM et le scanner préopératoire
4. L'IRM postopératoire

La demande est à adresser à Monsieur le directeur médical
Centre de Protonthérapie d'Orsay - Institut Curie
Campus Universitaire
Bâtiment 101
91898 Orsay cedex
Tel +33 (0)1 69 29 87 29

Dans le cas d'une proposition d'un traitement au CPO

Une demande d'entente préalable doit être faite.

Dans le cas d'un traitement par protons, une association d'une irradiation par photons et protons est proposée. Ce traitement se fait dans la région parisienne (pour les photons à l'Institut Gustave Roussy, à l'Institut Curie ou à la Pitié Salpêtrière, pour les protons au centre de Protonthérapie d'Orsay). Le traitement se fait dans cette région pour une raison de compatibilité de fichiers de radiothérapie entre les photons et les protons.

Dans le cas de la proposition d'un traitement en Suisse

Le dossier doit être adressé à :
Madame le Dr Gudrun Goitein
Paul Scherrer Institut
5232 Villigen PSI, Switzerland – Suisse
+41 (0)56 310 29 16
En cas d'accord de la Suisse, le patient doit récupérer un formulaire E112.

8.2. RCP et équipes de recours

8.2.1. RCP de recours base du crâne/chordomes

- Responsable de la RCP : Pr S. Froelich, Pr P. Herman
Contact : sebastien.froelich@aphp.fr
- Lieu : Service de Neurochirurgie, hôpital Lariboisière
- Fréquence : 1 fois par mois, 3^{ème} mardi du mois, 18 H
- Equipes représentées :
 - Services de Neurochirurgie, d'ORL et de Neuroradiologie de l'hôpital Lariboisière
 - Service de Protonthérapie d'Orsay
 - Service d'oncologie de la Pitié Salpêtrière
 - Institut Curie
 - Institut Gustave Roussy