

Gaceta Médica de México

Volumen **140**
Volume

Número **3**
Number

Mayo-Junio **2004**
May-June

Artículo:

Cordomas gigantes del clivus. ¿Se justifican las cirugías extensas?

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

Cordomas gigantes del clivus. ¿Se justifican las cirugías extensas?

Gerardo Guinto,* Fabrizio Cohn,* Norma Aréchiga,** Ignacio Félix,*** Miguel Kageyama,**** Antonio Castellanos,***** Jose Martín*

Recepción: 10 de marzo de 2003 aceptación: 30 de junio de 2003

Resumen

Debido a su localización y comportamiento biológico, los cordomas del clivus son tumores que aún representan un gran reto, principalmente cuando han alcanzado grandes dimensiones. En este artículo, hemos seleccionado a los pacientes con los cordomas del clivus más grandes, a fin de analizar si realmente se pueden beneficiar con procedimientos quirúrgicos extensos, con la morbilidad que ello implica. Once pacientes con cordomas gigantes del clivus fueron incluidos, todos ellos intervenidos de acuerdo a los criterios recientes de cirugía de base de cráneo. Fue analizado principalmente si el grado de resección presentaba alguna relación con el estado funcional postoperatorio y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad; también fue evaluado si existía alguna correlación entre los hallazgos histopatológicos y el curso clínico.

En este grupo fue posible lograr una resección total del tumor en 8 pacientes y parcial en 3. En todos los casos se observó una evidente mejoría en el estado funcional postoperatorio, pero particularmente en los pacientes con resecciones totales. El tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue también mayor en los pacientes con las resecciones más amplias. No se encontró correlación alguna entre la variedad histológica de los tumores (clásico o condroide) y el pronóstico clínico.

Palabras clave: base de cráneo, calidad de vida, cirugía, clivus, cordoma.

Introducción

Los cordomas son tumores malignos de lento crecimiento, que se originan en los restos de la notocorda y representan el 1% de las neoplasias intracraneales.^{1,2} Considerando que la notocorda es la estructura embrionaria que origina

Summary

Because of their location and biological behavior, clivus chordomas are tumors that still represent a great challenge, mainly when they have reached huge dimensions. In this paper we have selected the patients with the biggest clivus chordomas to analyze if they really can be helped with the current surgical procedures with the morbidity that it implies. Eleven patients with giant clivus chordomas were included. All of them were operated on following the recent criteria of Cranial Base Surgery. It was mainly analyzed, if the degree of the resection had any relation to the postoperative functional outcome and the disease-free survival time; it was also evaluated if there existed a correlation between the pathologic findings and the clinical course.

It was possible to get a total resection in 8 patients and partial in 3. In all cases there was an evident improvement in their postoperative functional outcome, specially in those with complete resections. The disease-free survival time was also greater in the patients with more ample resections. There was not any correlation among the histologic variety of tumors (typical or chondroid) and the clinical prognosis.

Key words: Chordoma, clivus, cranial base, quality of life, surgery.

el esqueleto axial, estos tumores pueden encontrarse tanto en la base del cráneo como en la columna vertebral, en especial en la región sacrococcígea.^{3,4} Una de sus principales características es su alto grado de recurrencia, independientemente del tratamiento utilizado.⁵⁻⁷ El manejo de los cordomas del clivus es, aún en la actualidad, muy

* Servicio de Neurocirugía. Hospital de Especialidades del Centro Médico, Nacional Siglo XXI. Ciudad de México. Hospital de Especialidades del Centro Médico, Nacional Siglo XXI. Ciudad de México.

** Servicio de Neurología. Hospital de Especialidades del Centro Médico, Nacional Siglo XXI. Ciudad de México.

*** Servicio de Neuropatología. Hospital de Especialidades del Centro Médico, Nacional Siglo XXI. Ciudad de México.

**** Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de Especialidades del Centro Médico, Nacional Siglo XXI. Ciudad de México.

***** Jefatura de Enseñanza. Hospital de Especialidades del Centro Médico, Nacional Siglo XXI. Ciudad de México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Gerardo Guinto: Periférico Sur 3697, consultorio 1025. Colonia Héroes de Padierna. CP 10700. México, Distrito Federal. Tel: 55-68-67-34 y 55-68-69-57 Fax: 51-35-17-78. correo electrónico: gguinto@prodigy.net.mx

controvertido;¹⁻⁹ las opciones terapéuticas incluyen, resección parcial, resección radical, así como diversas formas de radioterapia.^{10,11} Si bien en general la cirugía es considerada como una primera opción, aún no ha sido claramente definido el papel que juega el grado de resección en el control del crecimiento tumoral. Por otro lado, es importante considerar que se trata de lesiones con un alto índice de infiltración y que con frecuencia alcanzan grandes dimensiones, lo que dificulta enormemente su extirpación. En los últimos años se han mejorado las técnicas en lo que se denomina Cirugía de Base de Cráneo, con lo que se han logrado reseca tumores que antiguamente se consideraban inoperables, sin embargo estos procedimientos por sí solos representan un cierto riesgo de morbilidad, que tendrá que tomarse en cuenta. Es por ello que, en el presente trabajo hemos seleccionado a los pacientes con los cordomas del clivus más grandes que fueron captados en nuestro hospital durante un período de cuatro años, a fin de determinar si las resecciones radicales son efectivas en lograr un control en el crecimiento del tumor con una morbilidad aceptable. Si bien es posible encontrar en la literatura internacional otras series con un mayor número de casos de cordomas del clivus, ninguna de ellas incluye pacientes con el tamaño de los tumores aquí presentados.

Material y métodos

Pacientes

De marzo de 1993 a julio de 1997, fueron intervenidos 1,205 pacientes con tumores intracraneales en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. De estos tumores, 235 se localizaban en la base del cráneo (19.5%), 14 de los cuales eran cordomas del clivus (1.16%), de los que fueron seleccionados 11, quienes tenían lesiones gigantes (con un volumen tumoral mayor de 85 cm³) para incluirlos en el presente estudio. En este grupo de pacientes, la relación mujer/hombre fue de 1.75:1, encontrándose la mayoría de ellos en la cuarta década de la vida (Cuadro I). La duración promedio de las manifestaciones clínicas fue de dos años, donde lo que más llamó la atención fue el severo déficit neurológico que presentaban, con una baja calidad de vida evaluada de acuerdo a la escala de Karnofsky;¹² la mayoría de ellos dependía completa o parcialmente de sus familiares, incluso tres pacientes habían estado hospitalizados por un tiempo de 4 a 6 semanas antes de su intervención. Ocho pacientes habían sido sometidos a cirugías previas en otros centros mediante técnicas convencionales, algunos de ellos en varias ocasiones, con resultados desfavorables. Cuatro de los pacientes previamente operados habían sido sometidos a radioterapia estándar, aplicándose dosis promedio de 50 Gy.

El cuadro clínico en la mayoría de los casos estaba dominado por disfonía, disfagia e hipoacusia, mismos que eran secundarios a la invasión del tumor a la faringe y peñasco del temporal (Cuadro II). Un hallazgo frecuente también fue la afección de los nervios craneales, siendo el abducens el que se encontró lesionado en todos los casos.

Estudios radiológicos

Todos los pacientes fueron sometidos a estudios de tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM). La angiografía se realizó solamente en los tumores altamente vascularizados o con invasión al seno cavernoso.

En la TC, los tumores aparecían, en la mayoría de los casos, como una imagen heterogénea (hipo e hiperdensa), con una marcada destrucción del tejido óseo circundante. En otros, la imagen era predominantemente hiperdensa, relacionada con una consistencia ósea de la lesión. En la

Cuadro I. Características generales de los pacientes y tumores

No pacientes	11
Sexo (Fem/Mas)	7/4
Edad	31.8 ± 12.4
Tratamiento previo	
- Cirugía	4
- Radioterapia	4
Evolución clínica (promedio)	24 meses
Volumen tumoral (promedio)	188.5 cm ³
Calidad vida (Karnofsky)	55.45 ± 12.13

Cuadro II. Cuadro clínico

Signo o síntoma	No
Cefalea	11
Hipoacusia	9
Disfonía y disfagia	8
Déficit de nervios craneales	
VI	11
V	8
VIII	8
IV	7
II	5
III	5
VII	5
XII	5
I	3
XI	2
Disartria	4
Ataxia	3

Cuadro III. Abordajes quirúrgicos

Abordaje	No
Transpetroso	7
Subfrontal extendido	3
Subtemporal–infratemporal	2
Lateral extremo	2
Zigomático-transmandibular	2
Orbitocigomático	1
Transmaxilar	1
Transoral	1
Transcervical	1
Transtemporal	1
Total	21

RM los tumores presentaban un comportamiento similar, porque se trataba de imágenes mixtas (hipo e hiperintensas), con escasa o nula modificación tras la administración del medio de contraste.

Un factor que se consideró indispensable para el presente análisis fue el cálculo del volumen tumoral basado en los estudios radiológicos, a fin de definir a los tumores gigantes. Para ello, basado en previos reportes de casos similares,¹¹ se consideró a los tumores como si fueran cuerpos esféricos, por lo que se aplicó la siguiente fórmula: $V = \frac{4}{3} \pi \times r_1 \times r_2 \times r_3$, donde V es el volumen y r_{1-3} representa el radio del tumor en sus tres dimensiones. De acuerdo a esto, se consideró un tumor pequeño si su volumen era menor a 1 cm³ mediano cuando se encontraba entre 1 y 15 cm³, grande entre 15 y 85 cm³ y gigante cuando medía más de 85 cm³. Para el presente trabajo, se incluyeron solamente a los tumores gigantes. De acuerdo a esto, los volúmenes de los tumores en esta serie se encontraban entre 96.7 y 1256.6 cm³ (con una media de 188.5 cm³).

Manejo quirúrgico

Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, teniendo como objetivo primario la resección de la mayor cantidad posible de tumor. Debido al gran tamaño de las lesiones, fue necesario usar gran variedad de abordajes, en la mayoría de los casos en forma combinada y cuyas indicaciones se mencionan a continuación:

Orbitocigomático:^{13,14} para lesiones de la fosa media, con invasión a la órbita, seno cavernoso, seno esfenoidal, región selar y tercio superior del clivus.

Subtemporal-infratemporal:¹⁵ cuando había afección al tercio medio del clivus, peñasco, y la base de la fosa infratemporal.

Subfrontal extendido:¹⁶ en lesiones de la línea media con afección al tercio medio e inferior del clivus.

Transpetroso:¹⁷ para invasión tumoral hacia la región petroclival.

Lateral extremo:¹⁸ en caso de infiltración hacia el agujero magno.

Transmaxilar:^{19,20} cuando existía crecimiento tumoral predominantemente hacia los senos maxilar, esfenoidal y etmoidal.

Transoral:²¹ si había invasión a la unión cráneo-vertebral.

Transcervical:²² en lesiones que afectaban el tercio inferior de la fosa infratemporal, espacio parafaríngeo y apófisis transversas de las vértebras cervicales.

Transtemporal:²³ se usó cuando existía una amplia invasión al peñasco, o bien en combinación con el transpetroso para lesiones localizadas por delante del tallo cerebral.

Cigomático-transmandibular:²⁴ para aquellas lesiones ubicadas en la fosa media, con invasión a la fosa infratemporal y espacio parafaríngeo.

Para el análisis estadístico, definimos resección *total* cuando tanto el tumor, la duramadre y el hueso infiltrado eran resecaados y no existía evidencia de tumor residual en los estudios de imagen realizados durante el seguimiento. Por otro lado, se le denominó resección *parcial* al resto de las intervenciones, calificando en porcentajes la cantidad aproximada de tumor resecaado.

En el análisis postoperatorio se enfatizó en la calidad de vida de acuerdo a la escala de Karnofsky, así como en la aparición de nuevos signos o síntomas. La duración del seguimiento fue de 10 a 84 meses (promedio de 60 meses), realizando, además de la evaluación clínica, el estudio radiológico considerado más representativo cada 6 a 8 meses. Todos los pacientes que no habían sido radiados previamente fueron sometidos a radioterapia postoperatoria con dosis de 50 a 80 Gy.

Patología

Para microscopia de luz, los especímenes fueron teñidos con hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff y tricómico de Masson. En la microscopia electrónica, los fragmentos de tejido fueron fijados en glutaraldehído (2.5%) durante dos horas, posteriormente fijados en tetraóxido de osmio y deshidratados con acetona, siendo finalmente incluidos en EPON 812. Se efectuaron cortes semifinos, que fueron teñidos con azul de toluidina y finalmente, los cortes ultrafinos fueron contrastados con uranil acetato y citrato de plomo. Los exámenes se realizaron con un microscopio Carl Zeiss EM9-S2. Para el estudio de inmunohistoquímica, se utilizaron los siguientes marcadores: citoqueratina, vimentina, proteína S-100 y el antígeno epitelial de membrana (DAKO).

Análisis estadístico

Para las variables medidas en escala de relación se utilizó el promedio y la desviación estándar, siempre y cuando los valores se ajustaran a un patrón de distribución normal, de lo contrario, eran expresados en medianas y percentiles. Las variables medidas en escala cuantitativa, nominal u ordinal, fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas. El contraste de las diferencias fue realizado mediante la prueba exacta de Fisher, considerando como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Las diferencias en relación a los porcentajes en la escala de Karnofsky fueron realizadas con la prueba de U Mann Withney, también considerando significativa una $p < 0.05$.

Resultados

En los 11 pacientes fueron efectuados 21 abordajes, siendo el transpetroso el más utilizado (Cuadro III). En seis pacientes, la resección se realizó en un solo tiempo quirúrgico, sin embargo, en los cinco restantes, la cirugía fue dividida en dos tiempos durante el mismo internamiento. En ocho pacientes la resección pudo ser considerada como total (Figuras 1-3), sin embargo, en el resto de ellos, la resección fue parcial y calculada en 80% en dos casos y 70% en el otro (Figura 4).

Dos pacientes tuvieron que volver a ser operados debido a complicaciones quirúrgicas, ambos por hematomas (uno epidural y otro en el lecho quirúrgico), los cuales fueron evacuados sin problemas. Tres pacientes presentaron fístulas de líquido cefalorraquídeo, mismas que fueron controladas con la aplicación de un drenaje subaracnoideo lumbar transitorio. Dos pacientes presentaron necrosis parcial del colgajo cutáneo, pero no necesitaron ser operados. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el grado de resección tumoral y la frecuencia de estas complicaciones. Finalmente, en cuatro pacientes se agregó algún déficit neurológico después de la cirugía, en dos de los cuales se había logrado una resección total del tumor. Las afecciones neurológicas encontradas fueron: ptosis palpebral, diplopia, paresia facial y hemiparesia.

Con respecto al estado funcional postoperatorio se encontró que, de acuerdo a la escala de Karnofsky, la calificación promedio fue de 69.09 ± 11.36 , por lo que la diferencia comparándola con la preoperatoria fue de 13.63 ± 13.61 , lo cual fue considerado estadísticamente significativo ($p = 0.022$). Es decir que, en general el presente grupo de pacientes mejoró clínicamente en forma ostensible después de la cirugía. Por otro lado, no se encontró relación alguna entre la historia de tratamientos previos (cirugía y/o radioterapia) y la calidad de vida

postoperatoria ($p = 0.67$). Cabe agregar que donde sí se encontró una diferencia fue al analizar el grado de resección tumoral obtenido y la calidad de vida, siendo ésta mejor en quienes se logró una mayor resección del tumor. A este respecto vale la pena mencionar que los pacientes en quienes no se logró reseccionar completamente el tumor no eran los que tenían las lesiones más grandes o los que presentaban una mayor afección clínica preoperatoria, realmente el motivo de las resecciones parciales fue porque los mismos pacientes y/o los familiares no aceptaron los riesgos de una cirugía más extensa.

Durante el seguimiento, cuatro pacientes (36%) presentaron signos clínicos y radiológicos de recurrencia tumoral; sin embargo el mejor término para ello sería recurrencia, porque tres de estos pacientes fueron aquellos en donde se realizaron resecciones parciales y solo un paciente del grupo de resección total fue el que presentó reactivación del tumor, probablemente secundario a residuos tumorales en el seno cavernoso que no fueron detectados durante el procedimiento, debido a que la sintomatología con que este paciente recayó fue déficit oculomotor.

En ocho pacientes, los cordomas fueron clasificados histológicamente dentro de la variedad clásica, donde se observaron los típicos cordones de células vacuoladas ("fusalíferas"), con un gran contenido mucoso intracitoplásmico y en ocasiones con el aspecto característico en "anillo de sello". En contraste, tres tumores fueron clasificados dentro de la variedad condroide, porque el estroma se parecía al cartílago hialino, con lagunas de células neoplásicas en su interior. En la microscopía electrónica se encontraron grandes células en cuyo citoplasma contenían vacuolas alternando con filamentos intermedios de citoqueratina, así como gránulos de glucógeno y escasos organelos pobremente desarrollados. La inmunohistoquímica fue intensamente positiva para proteína S-100, citoqueratina y antígeno epitelial de membrana. No se encontró relación alguna entre la variedad histológica y otras variables como, el tamaño de los tumores, patrón de infiltración de los mismos o el pronóstico de los pacientes ($p = 0.55$).

Discusión

Parecería obvio que los pacientes con cordomas gigantes del clivus tienen un peor pronóstico que aquellos con tumores más pequeños, sin embargo no fue sino hasta el reporte de O'Connell y colaboradores²⁵ en que esta afirmación fue estadísticamente demostrada, porque en ese trabajo se encontró que cuando el volumen tumoral rebasaba los 70 cm³ el pronóstico empeoraba considerablemente. Basados en esta evidencia decidimos realizar el presente estudio, incluyendo exclusivamente

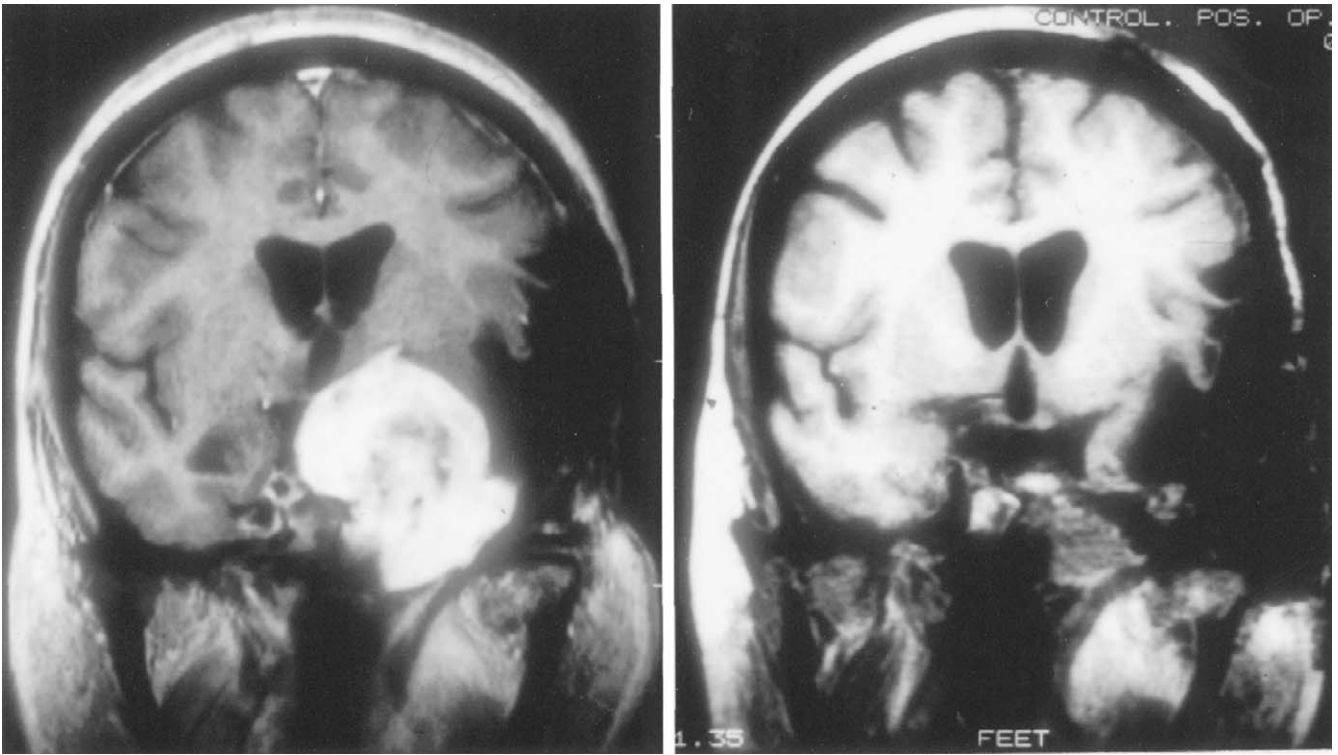


Figura 1. Resección total. Corte coronal de resonancia magnética en fase T1 contrastada donde se observa un tumor en la fosa craneal media, con invasión al seno cavernoso. Izquierda: preoperatoria; derecha: postoperatoria.

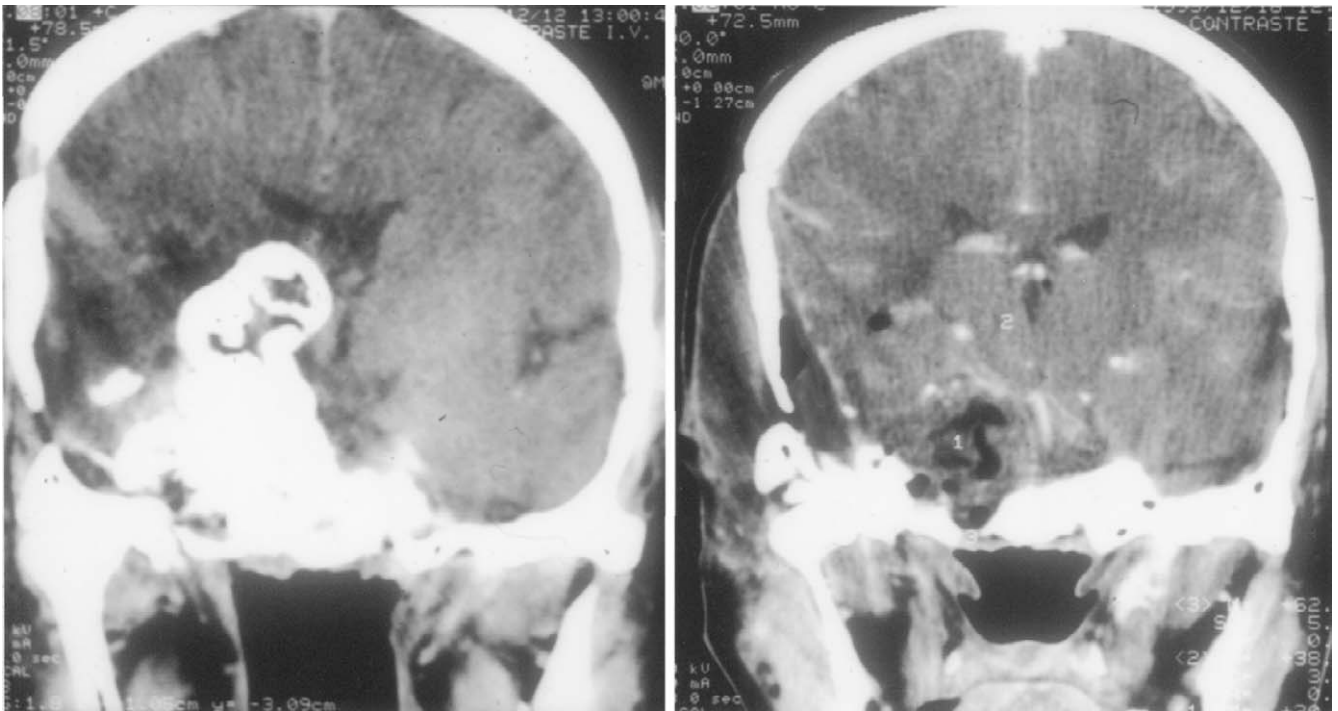


Figura 2. Resección total. Corte coronal de tomografía computada en fase contrastada que muestra un tumor de aspecto óseo. Izquierda: preoperatoria; derecha: postoperatoria.

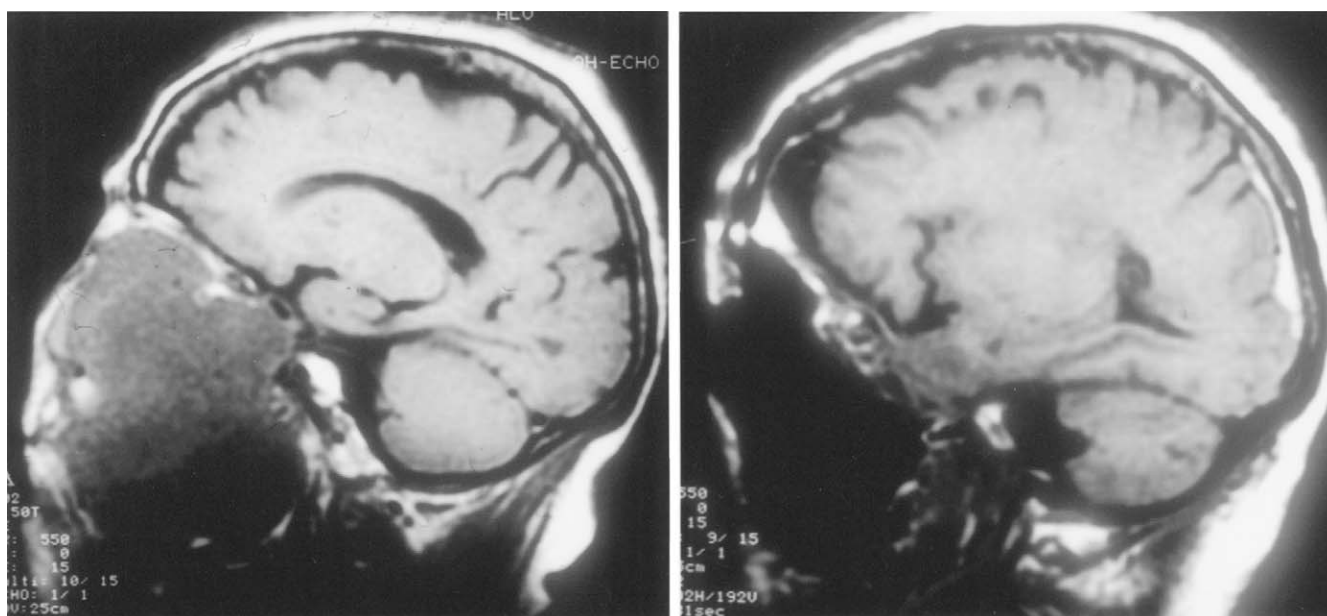


Figura 3. Resección total. Corte sagital de resonancia magnética en fase T1 contrastada donde se aprecia un tumor con gran invasión al macizo craneo-facial. Izquierda preoperatoria; derecha: postoperatoria.

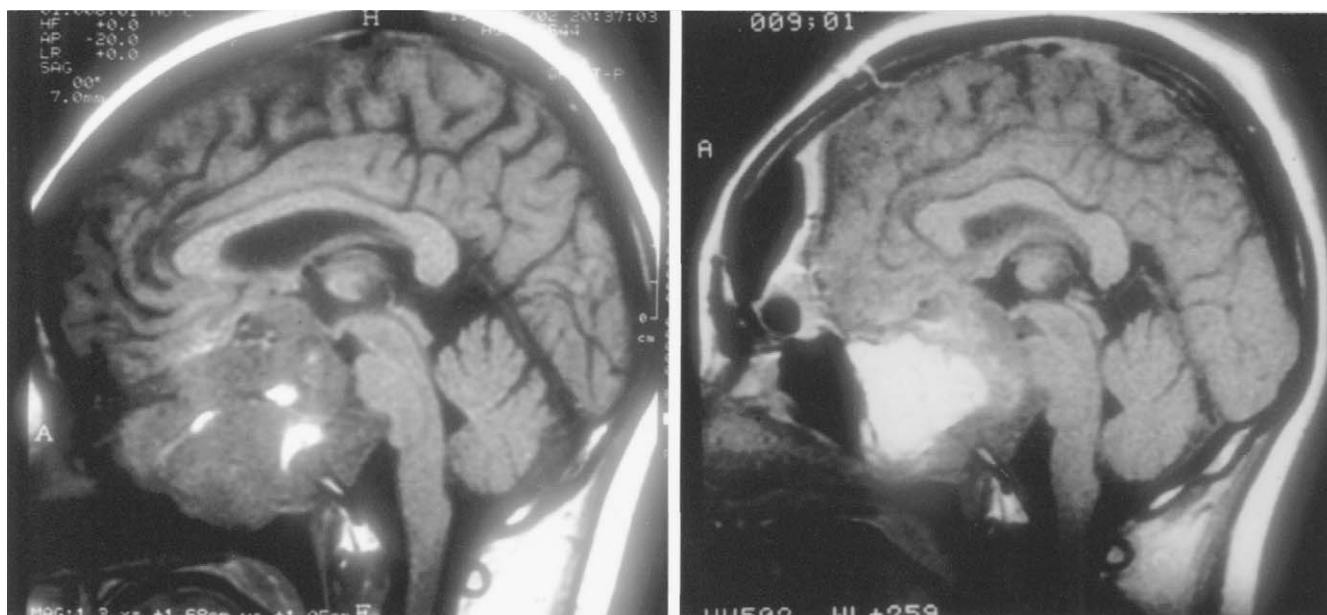


Figura 4. Resección parcial. Corte sagital de resonancia magnética en fase T1 contrastada que muestra un tumor con invasión a la nariz, rinofaringe y piso anterior. En este caso se logró una resección parcial (calificada en un 70%), porque el paciente rehusó una cirugía más extensa. La imagen hiperintensa al centro del tumor en el estudio de control corresponde a un injerto de tejido adiposo colocado en el lecho tumoral. Izquierda: preoperatoria; derecha: postoperatoria.

los cordomas del clivus que sobrepasaban ese volumen, para analizar objetivamente los resultados quirúrgicos.

En este estudio pudimos confirmar la baja frecuencia del cordoma del clivus entre los tumores intracraneales.²

Encontramos su mayor presentación en la cuarta década de la vida, lo cual es similar a previos reportes.^{1,7,10} Sin embargo, a diferencia de lo mencionado por otros,²⁶ no encontramos relación alguna entre la edad de los pacientes

y el cuadro clínico, tamaño del tumor, variedad histológica, índice de recurrencia y tiempo de supervivencia. Además, la discreta predilección en el sexo femenino en esta serie contrasta con lo previamente publicado, donde se menciona hasta una relación 2/1 a favor del sexo masculino,^{1,7,11,25,27} proponiéndose incluso una posible influencia hormonal.

Algo de lo que más llamó la atención al realizar este estudio fue el alto índice de cordomas gigantes del clivus que atendemos en nuestro medio, porque encontramos que 78.5% de los cordomas que llegaron al hospital eran lesiones gigantes, lo cual contrasta con el 16% reportado.¹¹ Si bien es fácil suponer que la explicación de esto sería que los pacientes dejaron pasar un largo tiempo con los síntomas antes de acudir a recibir la atención médica, esto no puede ser categóricamente afirmado, dado que el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico fue de 24 meses, que coincide con reportes similares.^{2,9,11} Es por ello que, no tenemos una explicación para el alto índice de crecimiento mostrado por los cordomas del clivus en nuestra población.

El cuadro clínico que encontramos aquí fue similar al de otros reportes;^{9,11,26,28,29} el hecho de que el sexto nervio craneal se haya visto afectado en todos los pacientes se explica porque este nervio es el que presenta un trayecto más largo dentro del clivus.

Similar a lo sugerido por Weber,³⁰ observamos que, tanto la TC como la RM son esenciales para precisar el patrón de infiltración de estos tumores, porque, en algunos casos, estos presentan un gran componente cartilaginoso, lo que hace que se definan mejor en la RM; sin embargo, en otros casos presentan un gran contenido óseo, por lo que son mejor evaluados en la TC. Es por ello que ambos estudios deberán ser efectuados en un paciente con estos tumores para planificar en forma óptima la cirugía. Por otro lado, contrario a lo que menciona Sze,³¹ no nos fue posible establecer una correlación entre los hallazgos radiológicos y la variedad histológica del tumor.

El término cordoma condroide fue propuesto por Heffelfinger en 1973 para referirse a una variedad histológica con un mejor pronóstico.² Aunque hay estudios que apoyan este hallazgo,^{5,6,9} nosotros, de acuerdo a otras series^{11,25,26,32} no encontramos relación alguna entre la variedad histológica del tumor y el pronóstico. Algunos autores han sugerido que el curso menos agresivo reportado en el cordoma condroide, se debe a que realmente existe una confusión entre este tumor y un condrosarcoma de bajo grado.³³ Es por ello que, en nuestro análisis usamos técnicas de microscopía electrónica y de inmunohistoquímica para evitar esta confusión.

Es indudable que la cirugía juega un papel preponderante en el manejo del cordoma del clivus,^{3,9,11,26} sin embargo, con mucha frecuencia ésta es altamente compleja, dado el alto grado de invasión que este tumor

presenta. Hablar de una resección realmente *total* en estas lesiones es casi imposible, dado que con frecuencia persisten islas de tumor diseminadas en la base del cráneo, que no son visibles durante la operación o en los estudios radiológicos de control,^{7,8,30} pero que son responsables de el alto índice de recurrencia. Es por ello que es necesario aclarar que el término *resección total* usando en el presente artículo fue con fines meramente estadísticos; sin embargo pudimos observar que cuando este grado de resección se logró, el resultado fue mejor tanto en relación al estado funcional postoperatorio como en el tiempo libre de enfermedad. Es importante agregar que, un deficiente estado clínico preoperatorio no representa una contraindicación para el manejo quirúrgico agresivo, porque pudimos observar pacientes que incrementaron hasta 30 puntos en la escala de Karnofsky después de la intervención.

El grado de recurrencia encontrado en esta serie fue similar al de otros reportes pero con tumores más pequeños,^{9,11,25,26} en donde el tiempo de seguimiento fue parecido. Sin embargo, si revisamos otras series con un seguimiento más prolongado, estamos de acuerdo con Keisch³ en el sentido de que, el comportamiento biológico casi invariable del cordoma es la recurrencia, independientemente del manejo utilizado, sólo es cuestión de tiempo. En otras palabras, es altamente probable que si realizáramos un análisis a un plazo mayor en nuestra misma serie, encontremos signos de actividad tumoral en todos los pacientes, aun en aquéllos con las resecciones más radicales. Sin embargo, tratando de contestar la pregunta planteada en el título del presente artículo, cuando analizamos la mejoría clínica franca que los pacientes con resecciones totales presentaron, sobrepasando la morbilidad inherente a una cirugía extensa, realmente sí se justifican estos procedimientos con el objeto de mejorar su calidad de vida y liberarlos por más tiempo de la actividad tumoral, aunque hay que reconocer que, en los cordomas del clivus, aún no podemos hablar realmente de curación.

Referencias

1. **Bouropoulou V, Bosse A, Roessner A, Vollmer E, Edel G, Wuisman P, Härle A.** Immunohistochemical investigation of chordomas: histogenetic and differential diagnostic aspects. *Curr Top Pathol* 1989;80:183-203.
2. **Heffelfinger MJ, Dahlin DC, MacCarty CS, Beabout JW.** Chordomas and cartilaginous tumors at the skull base. *Cancer* 1973;32:410-420.
3. **Keisch ME, García DM, Shibuya RB.** Retrospective long-term follow-up analysis in 21 patients with chordomas of various sites treated at a single institution. *J Neurosurg* 1991;75:374-377.
4. **Snow RB, Patterson RR.** Surgical treatment of tumors of the clivus and basioccipital region. En: *Operative Neurosurgical Techniques*. Schmidek HH, Sweet WH (Eds.) Grune & Stratton Inc.4a. Edición Orlando, 1988, pp 635-646.
5. **Eriksson B, Gunterberg B, Kindblom LG.** Chordoma: a clinicopathologic and prognostic study of a Swedish national series. *Acta Orthop Scand* 1981;52:49-58.
6. **Rich TA, Schiller A, Suit HD, Mankin HJ.** Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. *Cancer* 1985;56:182-187.

7. **Sen CN, Sekhar LN, Schramm VL, Janecka IP.** Chordoma and chondrosarcoma of the cranial base: An 8-year experience. *Neurosurgery* 1989;25:931-941.
8. **Magrini SM, Papi MG, Marletta F, Tomaselli S, Cellai E, Mungai V, Biti G.** Chordoma natural history, treatment and prognosis. The Florence Radiotherapy Department experience (1956-90) and a critical review of the literature. *Acta Oncol* 1992;31:847-51.
9. **Raffel C, Wright DC, Gutin PH, Wilson CB.** Cranial chordomas: Clinical presentation and results of operative and radiation therapy in twenty-six patients. *Neurosurgery* 1985;17:703-710.
10. **Dahlin DC, MacCarty CS.** Chordoma. A study of fifty-nine cases. *Cancer* 1952;5:1170-1178.
11. **Gay E, Sekhar LN, Rubinstein E, Wright DC, Sen C, Janecka IP, Snyderman CH.** Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: Results and follow-up of 60 patients. *Neurosurgery* 1995;36:887-897.
12. **Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH.** The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948;1:634-656.
13. **Guinto G, Abello J, Felix I, Gonzalez J, Oviedo A.** Lesions confined to the sphenoid ridge. Differential diagnosis and surgical treatment. *Skull Base Surg* 1997;7:115-121.
14. **Hakuba A, Liu S, Nishimura S.** The orbitozygomatic infratemporal approach: A new surgical technique. *Surg Neurol* 1986;26:271-276.
15. **Sekhar LN, Schramm VL, Jones NF.** Subtemporal-preauricular infratemporal fossa approach to large lateral and posterior skull base neoplasms. *J Neurosurg* 1987;67:488-499.
16. **Sekhar LN, Wright DC, Sen CN.** Extended frontal approach to tumors and aneurysms of the cranial base. En: *Neurosurgery*. Wilkins RH, Rengachary SS (Eds.) McGraw Hill Co. Inc. 2ª Edición New York, 1996, pp 1611-1621.
17. **Al-Mefty O, Fox JL, Smith PR.** Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 1988;22:510-517.
18. **Sen CN, Sekhar LN.** An extreme lateral approach to intradural lesions of the cervical spine and foramen magnum. *Neurosurgery* 1990;27:197-204.
19. **Jackson IT.** Craniofacial osteotomies to facilitate the resection of tumors of the skull base. En: *Neurosurgery*. Wilkins RH, Rengachary SS (Eds.) McGraw Hill Co. Inc. 2ª Edición New York, 1996, pp 1585-1621.
20. **Richtsmeier WJ, Scher RL.** Transfacial-transmaxillary approach to the anterior skull base. En: *Neurosurgery*. Wilkins RH, Rengachary SS (Eds.) McGraw Hill Co. Inc. 2ª Edición New York, 1996, pp 1623-1628.
21. **Menezes AH.** Transoral approaches to the clivus and upper cervical spine. En: *Neurosurgery*. Wilkins RH, Rengachary SS (Eds.) McGraw Hill Co. Inc. 2ª Edición New York, 1996, pp 1629-1639.
22. **McDonnell DE, Harrison SJ.** Anterolateral cervical approach to the craniovertebral junction. En: *Neurosurgery*. Wilkins RH, Rengachary SS (Eds.) McGraw Hill Co. Inc. 2ª Edición New York, 1996, pp 1641-1653.
23. **Hirsch BE, Sekhar LN, Kamerer DB.** Transtemporal and infratemporal approach for benign tumors of the jugular foramen and temporal bone. En: *Surgery of Cranial Base Tumors*. Sekhar LN, Janecka IP (Eds.) Raven Press. New York, 1993, pp 267-289.
24. **Guinto G, Abello J, Molina A, Gallegos F, Oviedo A, Nettel B, Lopez R.** Zygomatic-transmandibular approach for giant tumors of the infratemporal fossa and parapharyngeal space. *Neurosurgery* 1999;45:1385-1398.
25. **O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efirid JT, Munzenrider JE, Rosenberg AE.** Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer* 1994;74:2261-2267.
26. **Forsyth PA, Cascino TL, Sahw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Dozier JC, Piepgras DG.** Intracranial chordomas: A clinicopathological and prognostic study of 51 cases. *J Neurosurg* 1993;78:741-747.
27. **Rupa V, Rajshekhar V, Bhanu TS, Chandi SM.** Primary chondroid chordoma of the base of the petrous temporal bone. *J Laryngol Otol* 1989;103:771-773.
28. **O'Neill P, Bell BA, Miller JD, Jacobson I, Guthrie Wn** Fifty years of experience with chordomas in southeast Scotland. *Neurosurgery* 1985;16:166-170.
29. **Perzin KH, Pushparaj N.** Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. *Cancer* 1986;57:784-796.
30. **Weber AL, Liebsch NJ, Sanchez R, Sweriduk ST.** Chordomas of the skull base. Radiologic and clinical evaluation. *Neuroimag Clin North Am* 1994;4:515-527.
31. **Sze G, Uichanco LS, Brant-Zawadzki MN, Davis RL, Gutin PH, Wilson CB, Norman D, Newton TH.** Chordomas: MR imaging. *Radiology* 1988;166:187-191.
32. **Mitchell A, Scheithauer BW, Unni KK, Forsyth PJ, Wold LE, McGivney DJ.** Chordomas and chondroid tumors of the sphenociput: An immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer* 1993;72:2943-2949.
33. **Ishida T, Dorfman HD.** Chondroid chordoma versus low-grade chondrosarcoma of the base of the skull: Can immunohistochemistry resolve the controversy? *J Neurooncol* 1994;18:199-206.