Pathologie 2020 · 41:153–162

<https://doi.org/10.1007/s00292-020-00761-4>

Online publiziert: 25. Februar 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Schwerpunktherausgeber

A. Roessner, Magdeburg

J. Haybäck, Magdeburg

Susanne Scheipl¹ · Jasminka Igrec² · Andreas Leithner¹ · Maria Smolle¹ · Johannes Haybäck^{3,4,5} · Bernadette Liegl⁵

¹ Univ.-Klinik für Orthopädie und Traumatologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

³ Institut für Pathologie, Neuropathologie und Molekularpathologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁴ Institut für Pathologie, Univ.-Klinikum Magdeburg A.ö.R., Medizinische Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

⁵ Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Chordome: Gibt es eine molekulargenetische Grundlage für Diagnostik und Therapie?

Bei Chordomen handelt es sich um ausgesprochen seltene, maligne Knochentumoren, welche eine notochordale Differenzierung aufweisen. Sie könnten aus notochordalen Vorläuferläsionen entstehen, sog. benignen notochordalen Zelltumoren (BNZT), auf die nachstehend eingegangen werden soll.

Benigne notochordale Zelltumoren als putative Chordomvorläufer

Chordome zeigen eine große Ähnlichkeit zu embryonalem Notochord. Beim Notochord handelt es sich um eine stabförmige, vom Ektoderm ausgehende Struktur, welche allen Vertretern der Chordatiere und damit auch den davon abstammenden Wirbeltieren und Menschen gemeinsam ist [7, 24]. In der Embryonalentwicklung bildet das Notochord die primitive Achsenstruktur [7, 24]. Diese fungiert als wichtiger Signalgeber für die weitere Achsenentwicklung, wenngleich sie sich bereits während der Fetalentwicklung zurückbildet und durch andere Strukturen ersetzt wird [7, 10, 24, 43]. Aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum Notochord lag initial die Vermutung nahe, dass sich Chordome aus notochordalen Resten entwickeln. Solche Reste werden ins-

besondere im Nucleus pulposus der Bandscheiben beschrieben [40, 41]. Da Chordome jedoch primär im Knochen und nicht im Bereich der Bandscheiben entstehen, wurde in den letzten Jahren, im Wesentlichen basierend auf den Arbeiten von Yamaguchi et al. [10, 41–44], mit dem benignen notochordalen Zelltumor (BNZT) eine neue Entität in die Literatur eingeführt und als Vorläuferläsion von Chordomen diskutiert [10, 42, 43].

Definition

Die intraossär auftretenden BNZT sind definiert als benigne, gut begrenzte Tumoren mit notochordaler Differenzierung [10, 41, 43]. Laut *World Health Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone* (2013) [10] wird auch die an der Schädelbasis extraossär intradural lokalisierte und vielfach den notochordalen Resten zugerechnete [40] Ecchordosis physalifera (EP) unter die Gruppe der BNZT subsumiert [10, 43].

Der Ursprung der BNZT wird kontrovers erörtert und ist nicht sicher bekannt: Während einige Autoren davon ausgehen, dass sich diese auf der Basis von embryonalen notochordalen Resten entwickeln, favorisieren andere eine De-novo-Entstehung nach der Geburt [10, 43, 44]. Im Gegensatz zu persistierenden notochordalen Resten handelt es sich bei

den BNZT jedoch um klar begrenzte, solide Zellformationen, wogegen persistierende notochordale Reste (Abb. 1a, b) als lose Zellnester oder -stränge im Bandscheibenzentrum zur Darstellung gelangen [40, 41].

Klinik, Lokalisation

BNZT sind zumeist kleine, <1 cm große, sklerosierte, notochordale Läsionen, welche intraossär im axialen Skelett auftreten und sich meist nicht zu nachweisbaren Tumoren entwickeln [10, 43]. Yamaguchi et al. zeigten in einer Autopsiestudie an 100 Wirbelsäulen, dass mikroskopisch kleine BNZT in über 30 % der untersuchten Wirbelsäulen nachweisbar waren: 11,5 % im Clivus, 5,0 % in zervikalen, 2 % in lumbalen sowie 12,0 % in sacrococcygealen Segmenten [42]. BNZT treten somit in denselben anatomischen Regionen auf wie Chordome und unterscheiden sich auch immunhistochemisch nicht von diesen [10]. In seltenen Fällen können BNZT jedoch auch groß werden bzw. den gesamten Wirbelkörper einnehmen [10, 43]. Fälle von BNZT wurden darüber hinaus in unmittelbarer Nähe zu klassischen Chordomen beschrieben [10, 43]. Üblicherweise erfordern BNZT jedoch kein chirurgisches Vorgehen, da sie zumeist asymptomatische Zufallsbefunde darstellen, die meist sicher klinisch-radiologisch ohne Biopsie diagnostiziert

Abb. 1 ◀ a Notochordaler Rest (Übersicht). b Notochordaler Rest. *Insert*: nukleäre Expression von Brachyury. c Knocheninfiltration durch ein klassisches Chordom. d Klassisches Chordom mit Infiltration von Weichgewebe, typischer Lobulierung und Bindegewebssepten. e, f Klassisches Chordom: Zellen mit epitheloider Morphologie, in Nestern, Strängen oder soliden Verbänden gelagert. Die Zellen verfügen über reichlich klares bis eosinophiles Zytoplasma. Physaliphore Tumorzellen zeigen charakteristische intrazytoplasmatische, blasse Vakuolen. f Es zeigt sich eine deutliche myxoid Grundsubstanz. g Typische nukleäre Expression von Brachyury. h Expression von Zytokeratin. (© Univ.-Prof. Dr. Liegl-Atzwanger, Diagnostik und Forschungsinstitut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, mit freundlicher Genehmigung)

werden können oder vielfach erst im Zuge einer Autopsie detektiert werden [10, 42, 43].

Mikroskopie

BNZT bestehen aus einer Proliferation von fettzellartigen, univakuolären Zellen und weniger vakuolisierten Zellen mit hellen, eosinophilen Zytoplasmen. Diese Tumoren zeigen im Gegensatz zu klassischen Chordomen keine Lobulierung und verfügen in der Regel über keine extrazelluläre myxoide Grundsubstanz [41]. Nukleäre Atypien zeigen sich nicht [41]. Einzelne Zellen weisen intrazytoplasmatische hyaline globuläre Strukturen auf, die Periodsäure-Schiff(PAS)-positiv sind. Die Tumoren sind charakterisiert durch ihre intraossäre Lokalisation. Sie wachsen zwischen präexistenten Knochenbälkchen. Eine *Destruktion des Knochens* findet sich im Gegensatz zu Chordomen nicht. Reaktive Knochenveränderungen (korrespondierend zu einer Sklerose in der Bildgebung) sind nachzuweisen [10].

Immunhistochemie

BNZT (wie auch die EP) unterscheiden sich immunhistochemisch nicht von Chordomen. Die Expression von Brachyury (*TBXT*) muss in allen Fällen vorhanden sein. Zusätzlich exprimieren sie typischerweise Panzytokeratin, S-100, Vimentin, epitheliales Membranantigen (EMA), Panzytokeratin Antikörper Cocktail (AE1/AE3) und Anti-Zytokeratin Antikörper (CAM5.2) [10, 41].

Chordome

Definition

Bei Chordomen handelt es sich um maligne Knochentumoren mit notochordaler Differenzierung. Sie entwickeln sich beinahe ausschließlich im Bereich des Axialskeletts. Ein histologisch wesentliches Merkmal ist ihre nukleäre Expression von Brachyury (■ **Abb. 1g**; [10]).

Pathologe 2020 · 41:153–162 <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00761-4>
© Der/die Autor(en) 2020

S. Scheipl · J. Igrec · A. Leithner · M. Smolle · J. Haybäck · B. Liegl

Chordome: Gibt es eine molekulargenetische Grundlage für Diagnostik und Therapie?

Zusammenfassung

Chordome sind maligne Knochentumoren, die mit einer jährlichen Inzidenz von 0,08 pro 100.000 Personen auftreten. Sie zeigen eine notochordale Differenzierung mit einer nukleären Expression von Brachyury (*TBXT*). Hauptlokalisation ist das axiale Skelett vom Clivus bis zum Sakrum und dem Os coccygis. Chordome wachsen langsam und lange nur lokal destruierend. Sie werden daher oft erst spät diagnostiziert. Putative Vorläuferläsionen sind Chordareste und der benigne notochordale Zelltumor. Dabei handelt es sich um zumeist mikroskopisch kleine, intraossäre Läsionen. Bei Chordomen werden unterschiedliche histologische Subtypen differenziert, welche sich prognostisch unterscheiden. Wiederkehrende genetische Veränderungen als Tumorauslöser sind

nicht bekannt. Brachyury scheint eine noch nicht im Detail geklärte Schlüsselfunktion in der Entstehung von Chordomen zu besitzen. Die chirurgische En-bloc-Resektion mit negativen Resektionsrändern ist die einzige kurative Behandlungsoption. Die Hochdosisbestrahlung, speziell mit Protonen und Carbonionen, ist eine therapeutische Alternative in inoperablen Fällen. Medikamentöse Therapien sind für Chordome derzeit nicht zugelassen. Erste klinische Studien zu neuen Therapiemodalitäten laufen.

Schlüsselwörter

TBXT · INI1 · klassisches Chordom · Chondroides Chordom · Niedrig-differenziertes Chordom · Dedifferenziertes Chordom · Schwerionenbestrahlung · En-bloc Resektion

Chordoma: is there a molecular basis for diagnosis and treatment?

Abstract

Chordomas are malignant bone tumours with a reported annual incidence of 0.08 per 100,000 cases. They show a notochordal differentiation and are characterised by their nuclear expression of brachyury (*TBXT*). Chordomas are localised in the axial skeleton, where they occur from the clivus to the sacrococcygeal region. They are slow growing, locally destructive tumours, and are often not diagnosed until they have reached an advanced stage. Putative precursor-lesions are benign notochordal cell lesions, which are microscopically small and intraosseous. Different histological chordoma subtypes exist, which differ in their prognosis. To date, there are no known recurrent genetic drivers for this disease. Brachyury seems

to play a key role in the pathogenesis of chordoma, though the detailed mechanism still needs to be elucidated. Surgical en bloc resection with negative margins is the only curative treatment for this disease. High-dose irradiation, particularly with protons and carbon ions, is a therapeutic alternative in cases of inoperable tumours. Currently, there is no approved medical treatment for chordoma. Clinical trials exploring additional therapeutic modalities are ongoing.

Keywords

TBXT · INI1 · Classic chordoma · Chondroid chordoma · Poorly differentiated chordoma · Dedifferentiated chordoma · Heavy ion irradiation · En-bloc resection

Epidemiologie und Lokalisation

Chordome treten jährlich mit einer Inzidenz von 0,08 pro 100.000 Personen auf. Sie wachsen destruierend und sind zum Diagnosezeitpunkt meist schon aus dem Knochen ausgebrochen. Am häufigsten werden sie in der sakrococcygealen Region diagnostiziert (50 %), gefolgt vom Clivus (30 %) und den mobilen Anteilen der Wirbelsäule (20 %) [5, 30]. Inwieweit biologische Unterschiede

zwischen Chordomen verschiedener Regionen (beispielsweise zwischen clivalen und sakralen Chordomen) bestehen, ist derzeit Gegenstand von Untersuchungen [15]. Chondroide Chordome findet man beinahe ausschließlich im Bereich der Schädelbasis [23]. Dedifferenzierte Chordome treten am häufigsten im Bereich des Sakrums auf. Niedrig differenzierte Chordome bevorzugen die Schädelbasis und die zervikalen Wirbelkörper [29]. Speziell bei Chordomen des

Abb. 2 ▲ MRT-Untersuchung eines sakralen Chordoms bei einem 69-jährigen, kaukasischen Patienten. Es zeigt sich eine große, lobulierte Expansion, welche vom distalen Anteil des Sakrums (S3 und distal davon) ausgeht und sich sekundär in die anterolateralen Weichteile sowie in den sakralen Epiduralraum erstreckt. **a** T1, koronar: In T1-gewichteten Sequenzen ist das Signalverhalten des Chordoms isointens zum umgebenden Muskelgewebe. Kleinere hyperintense Areale weisen auf intratumorale Hämorrhagien bzw. auf muzinöse Tumoranteile hin. **b** „Turbo inversion recovery magnitude“ (TIRM), koronar: In TIRM-Sequenzen zeigt der Tumor eine homogen hohe Signalintensität mit intratumoralen Septierungen. **c** T1, FS, KM, sagittal: Nach der Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (KM) zeigt die Expansion in fettunterdrückten Sequenzen (FS) ein moderates, heterogenes Enhancement. (© DDr. Jasminka Igrec, Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz, mit freundlicher Genehmigung)

Erwachsenenalters besteht eine männliche Prädominanz [26]. Chordome können in jedem Lebensalter auftreten, das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt jedoch bei 58 Jahren [30]. Pädiatrische Fälle von Chordomen stellen weniger als 5 % dar; diese Tumoren treten bei Kindern typischerweise an der Schädelbasis auf. Wenngleich Chordome sporadische Erkrankungen darstellen, ist in seltenen Fällen eine familiäre Häufung zu beobachten, welche einen autosomal-dominanten Erbgang vermuten lässt [11]. Darüber hinaus besteht eine bekannte, aber seltene Assoziation mit dem tuberösen Sklerosekomplex (TSC), wobei TSC-assoziierte Chordome praktisch ausschließlich bei Kindern beobachtet werden [11].

Seltene Varianten

Extraaxiale Chordome stellen eine ultraseltene Variante dar [11, 36]. Diese Tumoren zeigen dieselben morphologischen Charakteristika wie axiale Chordome, exprimieren ebenso Brachyury und Zytokeratine und können S-100 exprimieren [11, 36]. Sie wurden in diversen extraaxialen Skelettabschnitten und in juxtaartikulären Weichteilregionen beschrieben. Aufgrund der geringen Fallzahl ist das biologische Verhalten dieser raren Variante noch nicht eingehend untersucht.

Ätiologie

Brachyury (*TBXT*-Gen) ist ein Transkriptionsfaktor, der den embryonalen T-Box-Genen zugerechnet wird. Seit der Erstbeschreibung durch Vujovic et al. [39] gilt die nukleäre Brachyury-Expression als ein sehr sensibler und spezifischer diagnostischer Marker von Chordomen [5, 11, 30]. Brachyury wird im embryonalen Notochord exprimiert und ist daher auch bei notochordalen Resten und BNZT anzutreffen (■ Abb. 1b; [10, 11]). Beim männlichen Erwachsenen findet sich eine Expression von Brachyury im Keimgewebe des Hodens [19]. Eine Fülle an Beweisen untermauert eine kritische Rolle von Brachyury in der Entstehung dieses Tumors, wenngleich der zugrunde liegende Pathomechanismus noch nicht identifiziert ist [5, 21, 22, 28, 30, 45].

Radiologie

Chordome gelangen zum Diagnosezeitpunkt nativradiologisch als osteolytische Tumoren mit einer assoziierten Weichteilkomponente zur Darstellung. Sie zeigen irreguläre intraläsionale Kalzifikationen. Im Gegensatz zu den ring- bzw. bogenförmigen, dystrophen Kalzifikationen, die typischerweise bei Chon-

drosarkomen anzutreffen sind, scheinen die Kalzifikationen von Chordomen Sequenzer des ursprünglichen Knochens darzustellen. Bedingt durch die ossäre Destruktion sowie ihre Nähe zu kritischen Weichteilstrukturen, speziell bei intrazerebraler und intraspinaler Tumorausdehnung, sind für die radiologische Abklärung von Chordomen sowohl die Computertomographie (CT) als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) relevant. Beiden Verfahren kommt eine unterschiedliche Rolle in der Beurteilung dieser Tumoren zu. Die MRT ist die beste diagnostische Modalität zur Erfassung der volumetrischen Tumorausdehnung in dreidimensionaler Darstellung sowie zur Abgrenzung von angrenzenden anatomischen Strukturen (■ Abb. 2). Auch (Weichteil-)Komponenten und spinale Abtropfmetastasen gelangen MR-tomographisch gut zur Darstellung. Die hochauflösende CT-Untersuchung mit Knochen- und Weichteilalgorithmus dient zur Beurteilung der intraossären Tumorausdehnung sowie der intratumoralen Kalzifizierungsmuster [5, 30].

Klinik

Die durchschnittliche Überlebensdauer von Patientinnen und Patienten mit klassischen und chondroiden Chordo-

men beträgt 7 Jahre ab Diagnosestellung [11]. Dedifferenzierte Chordome besitzen das aggressivste Verhalten und damit die schlechteste Prognose [11]. Chordome sind zunächst schmerzlos. Sie wachsen langsam und sind lokal destruierend. Sie werden symptomatisch, indem sie das umliegende Gewebe, insbesondere neurale Strukturen infiltrieren und komprimieren (■ Abb. 2). In einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, speziell im Falle eines Tumorrezidivs [30], metastasieren etwa 30–40% aller Chordome. Typische Metastasenlokalisationen sind die Lungen, die Knochen, die Leber bzw. lokale Lymphknoten [5, 11], aber auch das umgebende Muskel- und Subkutangewebe [11, 30]. Darüber hinaus treten Abtropfmetastasen entlang des Spinalkanals auf. Insgesamt ist jedoch primär das lokal aggressive Wachstum und erst in zweiter Linie das Metastasierungspotenzial für die klinischen Effekte dieser Tumorerkrankung verantwortlich [30].

Einteilung

In Abhängigkeit von ihrer Histomorphologie werden Chordome nach der WHO-Einteilung in 3 unterschiedliche histopathologische Subtypen unterteilt [11]:

1. Konventionelles (klassisches) Chordom, welches den häufigsten Subtypus darstellt ([11]; ■ Abb. 1).
2. Chondroides Chordom (■ Abb. 3a, b).
3. Dedifferenziertes Chordom.
In den letzten Jahren wurde noch ein weiterer Subtypus beschrieben:
4. Niedrig differenziertes Chordom ([13, 29]; ■ Abb. 3c, d).

Makroskopie

Konventionelle Chordome sind in der Regel an der Schnittfläche mit fibrösen Septen lobulierte, graue bis bläulich-weiße, gelatinöse, von der Umgebung gut abgrenzbare Tumoren, wenngleich einige Areale durchaus eine festere, chondroide Textur ausweisen können [11]. An der Schädelbasis sind diese Tumoren in der Regel klein, während sie sich im Bereich des Sakrums als sehr große Tumoren manifestieren. Bei dedifferenzierten Chordomen zeigt sich angrenzend an die typi-

sche lobulierte, gelatinöse Komponente eine grau-weiße, solide Komponente, die bereits makroskopisch an eine sarkomatöse Transformation erinnert.

Histologie

Konventionelles Chordom (■ Abb. 1c–h): Die Architektur ist typischerweise lobuliert (■ Abb. 1d). Nekrosen sind vorhanden und können großflächig auftreten. Der Tumor zeigt ein infiltratives Wachstum und umschließt präexistente Knochen trabekel (■ Abb. 1c, d). Das Tumorgewebe weist eine deutliche extrazelluläre myxoid Matrix auf (■ Abb. 1f) [11]. Innerhalb der myxoiden Matrix finden sich große Tumorzellen, in der Regel mit epitheloider Morphologie, die in Nestern und Strängen oder soliden Verbänden gelagert sind (■ Abb. 1e, f). Diese Tumoren zeichnen sich durch große, polygonale Zellen mit reichlich klarem bis eosinophilem Zytoplasma aus (sog. physaliphore Zellen); darüber hinaus enthalten sie charakteristische, intrazytoplasmatische, blasige Vakuolen (■ Abb. 1e, f). Die Zellkerne können nukleäre Atypien aufweisen, selten finden sich Mitosefiguren. Wiederkehrende konventionelle Chordome zeigen eine vermehrte Zellularität, vermehrt Atypien und können auch dedifferenzieren.

Chondroides Chordom (■ Abb. 3a, b): Neben Arealen, die einem konventionellen Chordom entsprechen, finden sich Areale, welche an ein Low-grade-Chondrosarkom (hyaliner Typ) erinnern. Die chondroiden Areale zeigen neoplastische Zellen, die von hyaliner knorpelartiger Substanz umgeben werden (■ Abb. 3a; [23]). Im Gegensatz zu kartilaginären Tumoren exprimieren chondroide Chordome jedoch Brachyury (■ Abb. 3b) und Keratine [11]. An kleinen Biopsien (in denen konventionelle Chordomareale nicht mitgetroffen sind) ist die Differenzialdiagnose schwierig. Man sollte speziell an der Schädelbasis bei einem Tumor mit chondroid imponierender Grundsubstanz differenzialdiagnostisch immer an ein chondroides Chordom denken. Die Prognose für chondroide und konventionelle Chordome unterscheidet sich nicht.

Dedifferenzierte Chordome machen weniger als 10% aller Chordome aus [30]. Sie bestehen aus einer konventionellen Chordomkomponente, die abrupt in ein undifferenziertes pleomorphes Tumorgewebe (in der Regel ein undifferenziertes pleomorphes Sarkom „high-grade not otherwise specified“ [NOS]) übergeht. In seltenen Fällen wurde auch eine osteo-, chondro- oder rhabdomyosarkomatöse Differenzierung beobachtet [18]. Die Immunreaktivität für Brachyury, Keratine, EMA und S-100 kann in der dedifferenzierten Tumorkomponente verloren gehen (■ Abb. 3e). Im Gegensatz zu den niedrig differenzierten Chordomen zeigen sie eine erhaltene INI1-Expression (■ Abb. 3f). Bei dedifferenzierten Chordomen handelt es sich um den aggressivsten Subtyp. Dedifferenzierte Chordome haben daher eine deutlich schlechtere Prognose als konventionelle und chondroide Chordome [5, 11, 30].

Niedrig differenzierte Chordome (■ Abb. 3c, d): Diese Subgruppe der Chordome wurde in den letzten Jahren als sehr seltene Subgruppe beschrieben [13, 29]. Tumoren bestehen aus kohäsiven Verbänden von epitheloiden Zellen, die in soliden Verbänden wachsen (■ Abb. 3c). Die Tumorzellen weisen deutliche nukleäre Atypien auf, wenngleich sie Brachyury deutlich exprimieren (■ Abb. 3d). Typischerweise werden die Tumorzellen von reichlich eosinophilem Zytoplasma umgeben. Auch sind Zellen mit „rhabdoider“ Morphologie beschrieben. Die im klassischen Chordom vorhandenen typischen physaliphoren Zellen treten nicht auf. Auch das typische extrazelluläre myxoid Stroma findet man in diesen Tumoren nicht. Die Tumoren imponieren generell als epitheloide, hochmaligne Neoplasien. Niedrig-differenzierte Chordome entstehen nicht aus einem präexistenten klassischen Chordom.

Immunhistochemie

Konventionelle Chordome und chondroide Chordome exprimieren epitheliale Marker wie Zytokeratin (speziell Zytokeratin 8/19) (■ Abb. 1h) und EMA. Die Mehrheit der Fälle zeigt auch eine deutliche Expression für S-100 und Vimen-

Abb. 3 ▲ **a** Chondroides Chordom. **b** Chondroides Chordom mit typischer nukleärer Expression von Brachyury. **c** Niedrig differenziertes Chordom mit kohäsiven Verbänden von epitheloiden Zellen, die in soliden Verbänden wachsen. Die Tumorzellen weisen deutliche nukleäre Atypien auf und werden von eosinophilem Zytoplasma umgeben. Das Insert zeigt einen typischen Verlust der INI1-Expression. **d** Typische nukleäre Expression von Brachyury in einem niedrig differenzierten Chordom. **e** Dedifferenziertes Chordom: undifferenziertes spindelzelliges Tumorgewebe. Der differenzierte Anteil kann ohne Nachweis eines „klassischen Chordomanteils“ nicht von einem undifferenzierten spindelzelligen Sarkom unterschieden werden (das gezeigte Gewebe war negativ für Brachyury, CK, EMA, S-100, Sox10, Desmin, CD34). **f** INI1-Expression im dedifferenzierten Chordomanteil. (© **a, b**, Professor Dr. Andrew E. Rosenberg, Department of Pathology, University of Miami, Miami, FL, USA. **c, d, e, f** Univ.-Prof. Dr. Liegl-Atzwanger, Diagnostik und Forschungsinstitut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, mit freundlichen Genehmigungen)

tin. Der beste Marker für die Identifizierung dieser Tumoren ist Brachyury. Die Tumorzellen zeigen eine deutliche spezifische nukleäre Expression mit diesem Marker [11, 39]. Zu beachten ist, dass Brachyury auch normales Notochord und benigne notochordale Tumoren färbt [10, 11].

In dedifferenzierten Chordomen zeigt lediglich der konventionelle Anteil eine Expression der typischen Chordommarker (Brachyury, Zytokeratin und eventuell S-100). Die high-grade-sarkomatöse Komponente verliert die Expression dieses Marker (Abb. 3e, f). Ohne klassische Chordomkomponente kann der dedifferenzierte Anteil nicht als solcher identi-

fiziert werden. Das niedrig differenzierte Chordom zeigt eine Expression für Kerasin und Brachyury (welches die notochordale Differenzierung beweist, Abb. 3d). Zusätzlich zeigen niedrig differenzierte Chordome typischerweise einen Verlust der Expression von „SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B mem-

ber 1“ (SMARCB1/INI1, **Abb. 3c**, In-sert) [13, 29].

Molekularpathologie

Es ist derzeit keine definierte genetische Ursache für die Entwicklung und das Wachstum von Chordomen bekannt [35]. Chordome zeigen üblicherweise einen annähernd diploiden oder moderat haploiden Karyotyp mit etlichen numerischen und strukturellen Rearrangements [11]. In einigen Fällen werden gehäufte Rearrangements beobachtet, welche im Zuge einer einzigen zellulären Katastrophe simultan auftreten. Dieser Umstand wurde von Stephens et al. als „Chromotripsis“ definiert [21, 34]. Gröschel et al. sehen eine gestörte homologe Rekombination, einen Mechanismus der zelleigenen Reparatur von DNA-Schäden, als Ursache für eine genetische Instabilität bei fortgeschrittenen Chordomen an [12]. Ein Verlust von Tumorsuppressorgenen, wie beispielsweise „*breast cancer 2, early onset*“ (*BRCA2*), als Ursache derartiger genetischer Signaturen konnte von den Autorinnen und Autoren in 3 von 11 Tumoren nachgewiesen werden [12].

Der homo- oder heterozygote Verlust von „*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*“ (*CDKN2A*) ist eine bei Chordomen häufig zu beobachtende chromosomale Veränderung. *CDKN2A*-Verluste sind jedoch auch bei vielen anderen Tumorentitäten beschrieben und damit nicht chordomspezifisch [3, 21, 35]. *CDKN2A* ist ein Tumorsuppressorgen, das für 2 Proteine, p16 und p14ARF, codiert. Das Protein p16 spielt eine funktionelle Rolle in der Regulation des Zellzyklus über cyclinabhängige Kinasen (CDK) und Cyclin D, p14ARF aktiviert den Tumorsuppressor TP53 [3].

Eine Sequenzierungsstudie an 104 Chordomen zeigte ein vergleichsweise ruhiges Genom dieser Tumoren [35]. Nur wenige Gene waren mutiert bzw. von genetischen Veränderungen betroffen und mehr als die Hälfte der untersuchten Tumoren ließ jeglichen genetischen Driver vermissen [35]. Dennoch konnten Duplikationen von *TBXT* (27 %) und wiederkehrende Verluste von *CDKN2A* auch in dieser Kohorte bestätigt werden

[35]. Gene, welche sich darüber hinaus als vergleichsweise häufig alteriert erwiesen, waren „phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha“ (*PI3KCA*, 16 %), Gene des Chromatin-Remodelling-Prozesses (17 %) und das lysosomale Regulatorgen *LYST* (10 %). Niedrig differenzierte Chordome zeigen typisch einen Verlust von *SMARCB1/INI1* [13, 29]. Dabei handelt es sich um ein auf Chromosom 22 lokalisiertes Gen, das in die Art und Weise involviert ist, wie die DNA im Zellkern verpackt wird [13].

Dem Transkriptionsfaktor Brachyury bzw. dem dafür codierenden Gen *TBXT* (6q27) wird neben seiner Rolle als Biomarker für Chordome auch eine Schlüsselfunktion in der Pathogenese dieser Tumoren zugeschrieben [11, 21, 22, 28, 45]. Duplikationen von *TBXT* treten bei familiär gehäuften und bei bis zu 27 % der sporadisch auftretenden Chordome auf [35, 45]. Eine experimentelle Ausschaltung von *TBXT* führte zu einem Wachstumsstopp von Chordommodellen [21, 22]. Sharifnia et al. konnten basierend auf einem Clustered-regularly-interspaced-short-palindromic-repeats-associated-protein-9(CRISPR/Cas9)-Loss-of-function-Screen die vorhandene Evidenz erhärten, dass *TBXT* jenes Gen darstellt, welches für das Überleben von Chordomzellen am essenziellsten ist [28]. Pillay et al. zeigten, dass ein in der kaukasischen Bevölkerung häufig zu beobachtender Einzelnukleotidpolymorphismus („single nucleotide polymorphism“; SNP) von *TBXT* (*rs2305089*) hochsignifikant mit dem Risiko für das Auftreten von Chordomen assoziiert ist [21]. Wenngleich vieles darauf hindeutet, dass *TBXT* eine wichtige Rolle in der Entstehung von Chordomen zukommt, ist der detaillierte Pathomechanismus dahinter noch nicht bekannt.

Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch sind konventionelle Chordome von anderen (benignen) notochordalen Tumoren abzugrenzen. Diese Unterscheidung gelingt nicht durch den Einsatz von Immunhistochemie, da BNZT dasselbe immunhistoche-

mische Profil wie Chordome aufweisen. Es bedarf daher einer Korrelation von Klinik, Radiologie und Pathologie [10].

Im Gegensatz zu Chordomen zeigen Chondrosarkome keine Expression für Zytokeratin und Brachyury. S-100 ist bei dieser Differenzialdiagnose nicht hilfreich, da beide Tumorentitäten diesen Marker exprimieren können. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu Karzinometastasen kann ebenso über eine Brachyury-Expression erfolgen. Die Unterscheidung zwischen einem niedrig differenzierten Chordom und einem atypischen teratoiden Rhabdoidtumor (beide exprimieren Zytokeratin und zeigen einen *INI1*-Verlust) erfolgt ebenso über eine Expression von Brachyury.

Therapie

Es ist mittlerweile eine allgemein akzeptierte Tatsache, dass die Abklärung und Therapie von Chordomen ein hohes Maß an Spezialisierung erfordert und daher in spezialisierten Referenzzentren erfolgen sollte [30]. Aktuell stellt die chirurgische En-bloc-Resektion mit negativen Resektionsrändern (R0 gemäß dem Union-for-International-Cancer-Control[UICC]-TNM-Tumorklassifikationssystem) die einzige kurative Behandlungsoption und damit den Goldstandard für die Therapie dieser Erkrankung dar [5, 30]. Nach R0-Resektionen werden (je nach Fallserie) rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 50–80 % beschrieben [5, 30]. R0-Resektionen sind aufgrund der Lokalisation dieser Tumoren jedoch vielfach nicht bzw. nur unter Inkaufnahme schwerer neurologischer Ausfallserscheinungen und anderer Komorbiditäten durchführbar und mit einem hohen Lokalrezidivrisiko vergesellschaftet [5, 30]. Dies trifft insbesondere auf Tumoren der Schädelbasis bzw. der oberen Halswirbelsäule zu, gilt aber auch für Tumoren, welche sich in den Spinalkanal ausdehnen sowie für sakrale Chordome über dem Niveau von S3. Im Fall von nichtresektablen Tumoren bzw. sofern Patientinnen und Patienten einem operativen Eingriff aufgrund der hohen Morbidität nicht zustimmen, ist die Hochdosisbestrahlung die therapeutische Alternative [9, 30]. Die vorhandene

Evidenz deutet darauf hin, dass eine Bestrahlung mit Protonen und Carbonionen der Photonenbestrahlung von Chordomen physikalisch überlegen ist. Jedenfalls ist sie dies in Hinblick auf eine Dosisreduktion und damit Schonung des umgebenden Gewebes, da Protonen und Schwerionen sich gezielter auf das Tumolvolumen fokussieren lassen [5, 9]. Da Chordome jedoch generell wenig strahlensensibel sind, ist eine vergleichsweise hohe Dosis von mindestens 74 GyE erforderlich [5]. Es konnte an kleineren Kollektiven gezeigt werden, dass mit einer Hochdosisbestrahlung von Chordomen lokale Tumorkontrollraten nach 5 und 10 Jahren erzielt werden können, welche mit jenen nach einer adäquaten chirurgischen Versorgung vergleichbar sind [1, 6, 9, 37]. Aktuell existieren hierzu jedoch noch keine prospektiven und randomisierten Studien. Um künftig ausreichend evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapieentscheidung aussprechen zu können, wurde seitens der italienischen Sarkomgruppe in Kollaboration mit einer international agierenden Plattform für Patientinnen und Patienten mit Chordomen (Chordoma Foundation, Durham, NC, USA) eine prospektive, multizentrische klinische Studie initiiert, welche das rezidivfreie Überleben nach definitiver Hochdosisbestrahlung mit jenem nach operativer Versorgung bei Chordompatientinnen und -patienten vergleicht.

Medikamentöse Therapie oder der unerfüllte Bedarf nach neuen Behandlungsoptionen

Aktuell sind keine Medikamente für die Therapie von Chordomen zugelassen [5, 30]. Zytotoxische Chemotherapien haben sich bei dieser Entität im Allgemeinen als wirkungslos erwiesen, wenngleich einzelne Fallberichte ein Ansprechen von dedifferenzierten und pädiatrischen Chordomen beschreiben [5, 30]. In der Ära der Präzisionsmedizin ist die Suche nach alternativen therapeutischen Zielstrukturen, welche die Verabreichung „maßgeschneiderter Therapieformen“ im Rahmen von personalisierten Tumorthérapien erlaubt, ein zentrales Thema. Bis heute konn-

ten weder einheitliche (epi-)genetische Ursachen für die Entwicklung und das Wachstum von Chordomen identifiziert werden, noch konnten trotz der durch viele Studien belegten essenziellen Bedeutung des Transkriptionsfaktors Brachyury für die Chordomentstehung Durchbrüche in der Entwicklung von maßgeschneiderten Therapien zur Ausschaltung desselben erzielt werden [28, 35]. Gegen Brachyury gerichtete Immuntherapien zeigten bisher nur mäßige Erfolge [14], wenngleich aktuell weitere klinische Studien zu immuntherapeutischen Ansätzen, insbesondere in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie, durchgeführt werden.

Aufgrund des vergleichsweise häufig beobachteten Verlustes von *CDKN2A* mit einem konsekutiven Verlust des Zellzyklusregulators p16 und daraus resultierender Aktivierung des cyclin-abhängigen CDK4/6-Pathways wurde basierend auf den Vorarbeiten von Witzleben et al. in Deutschland eine klinische Studie mit dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib (Ibrance®, Pfizer, New York City, NY, USA) initiiert, welche die Wirkung dieses Medikaments an Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Chordomen untersucht [38]. Auch Sharifnia et al. identifizierten CDK-Inhibitoren, speziell Inhibitoren der Subtypen CDK7/12/13 und CDK9, als potenzielle therapeutische Targets bei Chordomen, wenngleich klinische Daten hierzu noch fehlen [28]. Eine weitere Multicenter-Phase-II-Studie evaluiert derzeit die Behandlung mit Tazemetostat, einem Inhibitor der Histone-Lysin-N-Methyltransferase „enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit“ (EZH2), bei Patientinnen und Patienten mit niedrig differenzierten Chordomen, welche einen Verlust von *SMARCB1/INI1* aufweisen.

Basierend auf ihren Untersuchungen zu gestörten homologen Rekombinationsmechanismen in Chordomen diskutieren Gröschel et al., dass diese Tumoren einer Therapie mit Inhibitoren von Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP) zugänglich sein könnten, da insbesondere Zellen mit gestörten homologen Rekombinationsmechanismen eine Vulnerabilität für

diese Gruppe von Inhibitoren aufweisen [12]. Klinische Studien dazu existieren derzeit jedoch nicht.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Analyse genetischer und epigenetischer Veränderungen bisher nicht zur Entdeckung einheitlicher, medikamentös angreifbarer Zielstrukturen bei Chordomen geführt hat, wurde durch unterschiedliche Arbeitsgruppen eine Vielzahl weiterer potenzieller Zielstrukturen evaluiert, von denen bekannt ist, dass sie in die Entstehung anderer Tumorentitäten involviert sind. Dazu zählen diverse Zelloberflächenrezeptoren, Elemente intrazellulärer Signalwege, Zellzyklusregulatoren, immuntherapeutische Marker und andere mehr [14, 16, 27, 38]. Als Folge dessen existieren kleinere, nicht-randomisierte Studien bzw. Fallberichte zur Behandlung von Chordomen mit unterschiedlichen kleinmolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) [5, 16, 30]. So zeigte eine nichtrandomisierte klinische Phase-II-Studie mit Imatinib-Mesylat (Glivec®/Gleevec®, Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz) ein moderates Ansprechen von Chordomen auf diese Therapie [5, 30, 32]. Weitere Phase-II-Studien untersuchten Imatinib in Kombination mit den Mammalian-target-of-rapamycin(mTOR)-Inhibitoren Sirolimus (Rapamune®, Pfizer, New York City, NY, USA) [31] und Everolimus (Afinitor®, Novartis) [33] ebenfalls mit einem bestenfalls moderaten Ansprechen [31, 33]. Ein solches wurde auch in zwei weiteren, nichtrandomisierten Studien mit den antiangiogenetisch wirksamen Multikinaseninhibitoren Sunitinib (Sutent®, Pfizer, New York City, NY, USA) [30] und Sorafenib (Nexavar®, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland und Onxy Pharmaceuticals, South San Francisco, CA, USA) beobachtet [2, 5].

Ergänzend zu hypothesengeleiteten Vorgehensweisen, welche auf vorab definierte Strukturen eines Tumors abzielen, führten einige Gruppen phänotypische Medikamententestungen durch [17, 25, 28]. Phänotypische Ansätze sind empirisch und testen eine breite Palette an unterschiedlichen Substanzen an einer Vielzahl von Erkrankungsmodellen, ohne eine vorab definierte Hypothese über die Art der potenziellen Zielstruktur und

damit auch den erwarteten Wirkmechanismus zu besitzen. Diese Testungen zeigten übereinstimmend, dass die gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor („epidermal growth factor receptor“, EGFR) gerichteten Wirkstoffe die beste inhibitorische Wirkung auf das Wachstum von Chordommodellen besaßen, wenngleich auch Resistenzen zu beobachten waren [17, 25, 28]. Eine EGFR-Expression von klinischen Chordomproben ist nachweisbar [27] und klinische Fallberichte sowie kleinere Fallserien zeigten positive Effekte unter Therapie mit EGFR-Inhibitoren [16]. Basierend auf diesen vielversprechenden kollektiven Daten wird aktuell ein EGFR-Inhibitor der zweiten Generation, Afatinib (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim, Deutschland), im Rahmen einer europäischen randomisierten Multizenterstudie bei EGFR-exprimierenden Chordomen untersucht [17]. Es ist derzeit jedoch noch kein zugrunde liegender Mechanismus bekannt, welcher das Ansprechen von Chordomen auf EGFR-Inhibitoren erklären kann. Wenngleich „copy number gains“ (CNGs) der *EGFR*-Region vorzuliegen scheinen, konnten diverse Studien keine Amplifikationen oder Mutationen von *EGFR* oder verwandten Rezeptoren der ErbB-Familie nachweisen [17, 25, 28, 35]. Abgesehen von vereinzelt Mutationen von *PI3KCA* bzw. Verlusten von „phosphatase and tensin homolog“ (*PTEN*) sind auch keine genetischen Veränderungen der nachgeschalteten Signalwege beschrieben [35]. Der an EGFR bindende und diesen stimulierende epidermale Wachstumsfaktor (EGF) stellt jedoch eine direkte Zielstruktur von Brachyury dar [20]. D'Agati et al. zeigten darüber hinaus an einem etablierten Zebrafisch-Chordom-Modell [4], dass eine künstlich herbeigeführte Überexpression der Rezeptortyrosinkinasen (RTK) EGFR und „vascular endothelial growth factor receptor 2“ (VEGFR2) die Entstehung von notochordalen Tumoren in diesem Tiermodell zur Folge hatte. Demgegenüber reichte eine vermehrte Expression von *TBXT* dazu nicht aus [8]. Die Autoren folgerten daraus, dass ein mehrstufiger Mechanismus für die Chordomentstehung verantwortlich sein könnte. Auf Basis einer *TBXT*-Aktivie-

rung, welche für die Aufrechterhaltung einer notochordalen Differenzierung sorgt, triggert möglicherweise erst die vermehrte Aktivität gewisser RTK-Gene das eigentliche Tumorstadium [8]. Die Frage, inwieweit diese Daten auf den Menschen übertragbar sind bzw. welche Faktoren die entsprechenden Gene beim Menschen gegebenenfalls aktivieren, kann diese Arbeit alleine jedoch nicht beantworten [8]. Ergebnisse von klinischen Studien, welche abgesehen von einer Evaluierung des therapeutischen Effektes auch weitere Biomarker generieren sollen, bleiben somit abzuwarten.

Fazit für die Praxis

- Brachyury (*TBXT*) ist ein spezifischer diagnostischer Marker für Chordome.
- Chordome exprimieren auch Zytokeratine, EMA und S-100.
- Konventionelle und chondroide Chordome besitzen eine ähnliche Prognose.
- Niedrig differenzierte und dedifferenzierte Chordome haben eine deutlich schlechtere Prognose.
- Die Expression von Brachyury und anderen Markern kann im dedifferenzierten Tumoranteil verloren gehen.
- Niedrig differenzierte Chordome zeigen einen Verlust von *SMARCB1/INI1*.
- Aktuell ist keine einheitliche bzw. ursächliche genetische Veränderung für Chordome bekannt.
- Familiäre Chordome und knapp ein Drittel aller sporadischen Fälle zeigen eine Duplikation von *TBXT*.
- Benigne notochordale Zelltumoren unterscheiden sich immunhistochemisch nicht von Chordomen. Zur Differenzialdiagnose ist eine Korrelation von Klinik, Radiologie und Pathologie erforderlich.
- Die Unterscheidung zwischen chondroiden Chordomen und Chondrosarkomen erfolgt durch Brachyury.
- Die Abgrenzung zu Karzinommetastasen und anderen Tumoren erfolgt ebenso über eine Brachyury-Expression.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Dr. Susanne Scheipl
Univ.-Klinik für Orthopädie
und Traumatologie,
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 5,
8036 Graz, Österreich
susanne.scheipl@
medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Scheipl, J. Igrec, A. Leithner, M. Smolle, J. Haybäck und B. Liegl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Aibe N, Demizu Y, Sulaiman NS et al (2018) Outcomes of patients with primary sacral chordoma treated with definitive proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:972–979
2. Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E et al (2015) Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French sarcoma group (GSF/GETO). *Ann Oncol* 26:2168–2173
3. Bui NQ, Przybyl J, Trabucco SE et al (2019) A clinico-genomic analysis of soft tissue sarcoma patients reveals CDKN2A deletion as a biomarker for poor prognosis. *Clin Sarcoma Res* 9:12
4. Burger A, Vasilyev A, Tomar R et al (2014) A zebrafish model of chordoma initiated by

- notochord-driven expression of HRASV12. *Dis Model Mech* 7:907–913
5. Casali PG, Bielack S, Abecassis N et al (2018) Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29:iv79–iv95
6. Colangelo S, Muratori F, Bettini L et al (2018) Surgical treatment of sacral chordoma: en bloc resection with negative margins is a determinant of the long-term outcome. *Surg Technol Int* 33:343–348
7. Corallo D, Trapani V, Bonaldo P (2015) The notochord: structure and functions. *Cell Mol Life Sci* 72:2989–3008
8. D'Agati G, Cabello EM, Frontzek K et al (2019) Active receptor tyrosine kinases, but not brachyury, are sufficient to trigger chordoma in zebrafish. *Dis Model Mech* 12(7):dmm39545. <https://doi.org/10.1242/dmm.039545>
9. Delaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX et al (2014) Long-term results of phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol* 110:115–122
10. Flanagan AM, Yamaguchi T (2013) Benign notochordal cell tumour. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Hrsg) World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. IARC, Lyon, S326–327
11. Flanagan AM, Yamaguchi T (2013) Chordoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Hrsg) World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. IARC, Lyon, S328–329
12. Groschel S, Hubschmann D, Raimondi F et al (2019) Defective homologous recombination DNA repair as therapeutic target in advanced chordoma. *Nat Commun* 10:1635
13. Hasselblatt M, Thomas C, Hovestadt V et al (2016) Poorly differentiated chordoma with SMARCB1/INI1 loss: a distinct molecular entity with dismal prognosis. *Acta Neuropathol* 132:149–151
14. Heery CR, Singh BH, Rauckhorst M et al (2015) Phase I trial of a yeast-based therapeutic cancer vaccine (GI-6301) targeting the transcription factor brachyury. *Cancer Immunol Res* 3:1248–1256
15. Jager D, Barth TFE, Bruderlein S et al (2017) HOXA7, HOXA9, and HOXA10 are differentially expressed in clival and sacral chordomas. *Sci Rep* 7:2032
16. Lebellec L, Aubert S, Zairi F et al (2015) Molecular targeted therapies in advanced or metastatic chordoma patients: facts and hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 95:125–131
17. Magnaghi P, Salom B, Cozzi L et al (2018) Afatinib is a new therapeutic approach in chordoma with a unique ability to target EGFR and brachyury. *Mol Cancer Ther* 17:603–613
18. Meis JM, Raymond AK, Evans HL et al (1987) "Dedifferentiated" chordoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol* 11:516–525
19. Miettinen M, Wang Z, Lasota J et al (2015) Nuclear brachyury expression is consistent in chordoma, common in germ cell tumors and small cell carcinomas, and rare in other carcinomas and sarcomas: an immunohistochemical study of 5229 cases. *Am J Surg Pathol* 39:1305–1312
20. Nelson AC, Pillay N, Henderson S et al (2012) An integrated functional genomics approach identifies the regulatory network directed by brachyury (T) in chordoma. *J Pathol* 228:274–285
21. Pillay N, Plagnol V, Tarpey PS et al (2012) A common single-nucleotide variant in T is strongly associated with chordoma. *Nat Genet* 44:1185–1187
22. Presneau N, Shalaby A, Ye H et al (2011) Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: a genetic and functional-based study. *J Pathol* 223:327–335
23. Rosenberg AE, Brown GA, Bhan AK et al (1994) Chondroid chordoma—a variant of chordoma. A morphologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 101:36–41
24. Salisbury JR (1993) The pathology of the human notochord. *J Pathol* 171:253–255
25. Scheipl S, Barnard M, Cottone L et al (2016) EGFR inhibitors identified as a potential treatment for chordoma in a focused compound screen. *J Pathol* 239:320–334
26. Sebro R, Delaney T, Hornicek F et al (2016) Differences in sex distribution, anatomic location and MR imaging appearance of pediatric compared to adult chordomas. *BMC Med Imaging* 16:53
27. Shalaby A, Presneau N, Ye H et al (2011) The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target. *J Pathol* 223:336–346
28. Sharifnia T, Wawer MJ, Chen T et al (2019) Small-molecule targeting of brachyury transcription factor addiction in chordoma. *Nat Med* 25:292–300
29. Shih AR, Cote GM, Chebib I et al (2018) Clinicopathologic characteristics of poorly differentiated chordoma. *Mod Pathol* 31:1237–1245
30. Stacchiotti S, Sommer J (2015) Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol* 16:e71–83
31. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E et al (2009) Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol* 20:1886–1894
32. Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S et al (2013) Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. *Ann Oncol* 24:1931–1936
33. Stacchiotti S, Morosi C, Lo Vullo S et al (2018) Imatinib and everolimus in patients with progressing advanced chordoma: a phase 2 clinical study. *Cancer* 124:4056–4063
34. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B et al (2011) Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 144:27–40
35. Tarpey PS, Behjati S, Young MD et al (2017) The driver landscape of sporadic chordoma. *Nat Commun* 8:890
36. Tirabosco R, Mangham DC, Rosenberg AE et al (2008) Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue. *Am J Surg Pathol* 32:572–580
37. Uhl M, Welzel T, Jensen A et al (2015) Carbon ion beam treatment in patients with primary and recurrent sacrococcygeal chordoma. *Strahlenther Onkol* 191:597–603
38. von Witzleben A, Goerttler LT, Marienfeld R et al (2015) Preclinical characterization of novel chordoma cell systems and their targeting by pharmacological inhibitors of the CDK4/6 cell-cycle pathway. *Cancer Res* 75:3823–3831
39. Vujovic S, Henderson S, Presneau N et al (2006) Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J Pathol* 209:157–165
40. Wang WL, Abramson JH, Ganguly A et al (2008) The surgical pathology of notochordal remnants in adult intervertebral discs: a report of 3 cases. *Am J Surg Pathol* 32:1123–1129
41. Yamaguchi T, Suzuki S, Ishiwa H et al (2004) Benign notochordal cell tumors: a comparative histological study of benign notochordal cell tumors, classic chordomas, and notochordal vestiges of fetal intervertebral discs. *Am J Surg Pathol* 28:756–761
42. Yamaguchi T, Suzuki S, Ishiwa H et al (2004) Intraosseous benign notochordal cell tumours: overlooked precursors of classic chordomas? *Histopathology* 44:597–602
43. Yamaguchi T, Watanabe-Ishiwa H, Suzuki S et al (2005) Incipient chordoma: a report of two cases of early-stage chordoma arising from benign notochordal cell tumors. *Mod Pathol* 18:1005–1010
44. Yamaguchi T, Iwata J, Sugihara S et al (2008) Distinguishing benign notochordal cell tumors from vertebral chordoma. *Skeletal Radiol* 37:291–299
45. Yang XR, Ng D, Alcorta DA et al (2009) T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. *Nat Genet* 41:1176–1178