

1. TITULO

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
GRUPO ACADÉMICO
DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

**"CORDOMAS INTRACRANEANOS:
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIÁTRIA". MÉXICO D.F.
2010.**

México, D.F. a 11 de Agosto del 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

2. AUTORES

TESISTA:

**DR. LUIS FERNANDO SANTACRUZ FLOREZ, NEUROCIRUJANO
UNIVERSIDAD DEL VALLE, CALI, COLOMBIA.
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD:
NEUROCIRUGIA PEDIATRICA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.**

**GRADO A OBTENER:
ESPECIALISTA EN NEUROCIURGÍA PEDIÁTRICA**

TUTOR

**DR. FERNANDO RUEDA FRANCO.
PROFESOR TITULAR DE NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

COTUTOR No 1

**DR. ALFONSO MARHX BRACHO
JEFE DEL DEPARTAMETO DE NEUROCIRUGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
COTUTOR METODOLOGICO
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA, METODOLOGO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

3. ANTECEDENTE Y MARCO TEÓRICO

a. INTRODUCCION

Los Cordomas son tumores de crecimiento lento muy poco frecuentes, originados del remanente notocordal¹, representan menos del 0,2% de los tumores primarios intracraneanos^{2,3,4}, crecen en la base de cráneo en un 35%⁵. La media de edad es de 60 años, la presentación en la base de cráneo es más frecuente en la edad pediátrica siendo en este grupo de pacientes el comportamiento biológico más favorable^{6,7,8} pero existen pocos reportes.

El caso de menor edad de Cordoma intracraneal reportado en la literatura fue el de un menor de 6 meses que debutó con hidrocefalia obstructiva⁹. Dentro del grupo pediátrico los Cordomas representan entre el 0,2% al 0-5%. Por otro lado en la población adulta su comportamiento es agresivo^{10,11,12,13} y se ha creído que esto acontece en el grupo pediátrico.

El hueso occipital y el clivus tienen centros condrogénicos; es conocida la mutación de algunos genes que se manifiestan con anomalías de la osificación intramenbranosa en la bóveda craneal cómo son: ALX4 y MSX2¹⁴, pero se desconoce la influencia de estos en la osificación endocondral y su papel sobre el colágeno tipo II y proteoglicanos, en la base de cráneo y específicamente en el clivus, donde este remante notocordal parece ser el responsable del crecimiento de los Cordomas intracraneano, al no sufrir osificación y crecer desproporcionadamente.

Las manifestaciones clínicas que producen los Cordoma Intracraneanos, van desde alteraciones de pares craneanos^{15,16}, síndrome de hipertensión endocraneana secundario a hidrocefalia^{17,18}, síndrome cerebeloso, síndrome piramidal, manifestaciones intestinales¹⁹ con retardo secundario pondoestatural que puede llegar hasta la caquexia. En los pacientes pediátricos están poco tipificadas las manifestaciones clínicas y la mayoría de los reportes corresponden a pacientes adultos.

El diagnóstico de Cordoma necesita la confirmación histopatológica, se sospecha por las imágenes, tales como las radiografías simples de cráneo (RX), tomografía axial computarizada (TAC) de base de cráneo en su fase ventana ósea y con reconstrucción tridimensional (3D) y la resonancia magnética (RM) cerebral con gadolinio.

Desde el punto de vista histopatológico, el Cordoma se clasifica en convencional 58%, Cordoma condroide 23% y Cordoma de celularidad alta con patrón de crecimiento sólido con matriz no mixoide y arquitectura lobular 19%. La imagen histológica muestra células epiteliales pobremente diferenciadas, todas sus variantes presentan positividad a la citokeratina, al antígeno de membrana epitelial, proteína S-100 y a Vimentina²⁰.

En la población pediátrica, la tasa de supervivencia con media de seguimiento de 7.2 años fue de 81%²⁰, sólo un paciente falleció de esta serie y tenía un Cordoma pobremente diferenciado. Por otro lado se reportan tasas de supervivencia a 5 años de 30 a 50%²¹.

Se realizó una revisión de la literatura, haciendo uso de ligas a través de internet en medicina basada en la evidencia, libros digitales, bases de datos y accesos a bibliotecas virtuales, como detallamos a continuación:

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

<http://www.cebm.net/>

<http://www.rediris.es/list/info/evimed.html>

<http://www.ebmcolombia.org/>

<http://www.poems.msu.edu/InfoMastery/>

<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>

<http://www.uptodate.com/home/index.html>

<http://www.tripdatabase.com/index.html>

<http://www.cochrane.org/>

<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>

<http://www.who.int/rpc/evipnet/en/>

<http://www.med.umich.edu/pediatrics/ebm/Jcguide.htm>

BUSCADORES

<http://biblioteca.univalle.edu.co/>

<http://hinari-gw.who.int>

<http://ovidsp.tx.ovid.com> <http://search.ebscohost.com/>

<http://www.javerianacali.edu.co>

BASES DE DATOS

<http://www.bireme.br/php/index.php>

<http://bvs.insp.mx/>

<http://www.imbiomed.com.mx/1/1/catalogo.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://www.artemisa.org.mx/>

<http://www.ibt.unam.mx/>

<http://www.insp.mx/>

<http://bidi.unam.mx/>

<http://www.nlm.nih.gov/>

LIBROS DIGITALES

<http://jmd.amjpathol.org/>

<http://thejns.org/?cookieSet=1>

<http://journals.lww.com/neurosurgery/pages/default.aspx>

b. EPIDEMIOLOGIA

En pediatría los Cordomas representan del 0,2% al 0-5% de los tumores primarios intracraneanos^{22,23,24}, 2 a 3% de los tumores malignos óseos, con tasas de incidencia de 0,1/100.000/año²⁵, 42% son hombres y 58% mujeres, con media de edad de 9.7 años²⁶. Estos tumores son capaces de crecer en la unión sacro coccígea 50%, la columna vertebral 15% y en la base de cráneo 35%^{27,28}. La presentación intradural es aún más rara en comparación con la extradural^{29,30,31,32}. Además es infrecuente que se disemine por el líquido cefalorraquídeo (LCR), sólo hay un caso reportado en la literatura de 17 años de edad y este paciente falleció³³.

c. EMBRIOLOGIA Y ANATOMIA

Se sabe que el desarrollo del cráneo está influenciado principalmente por el crecimiento del cerebro, pero existen factores ambientales y genéticos que también participan. El desarrollo se inicia en membranas que rodean el tubo neural, las cuales se subdividen ulteriormente en exomeninge que es una capa osteogénica externa que da origen a la duramadre y cráneo. De la endomeninge se desarrollan la aracnoides y la piamadre. Este neurocráneo va a dar origen a la bóveda craneana y a la base de cráneo, el condrocráneo forma la base y sufre osificación endocondral. El hueso occipital corresponde a los cuatro primeros esclerótomas, que presenta centros condrogénicos en el clivus y esfenoides. Se conoce sobre la mutación de algunos genes que se manifiestan con anomalías de la osificación intramembranosa en la bóveda craneal como ALX4 y MSX2³⁴, como se citó previamente pero se desconoce sobre la influencia de estos en la osificación endocondral y su papel sobre el colágeno tipo II y proteoglicanos, que sucede en la base de cráneo y específicamente en el clivus, donde este remanente notocordal al parecer es el responsable del crecimiento de los Cordomas intracraneano, al no sufrir osificación y crecer sin control inhibitorio.

d. MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas que produce el Cordoma Intracraneano incluyen síndromes de pares craneanos, de hipertensión endocraneana secundario a hidrocefalia³⁵, trastorno deglutorio, obstrucción nasofaríngea y retardo del crecimiento³⁶. También hay reportes de obstrucción nasal, voz nasal, apnea y cianosis de predominio en decúbito dorsal que progresa a inconsciencia, esta presentación se da en paciente de meses de edad³⁷ que terminaron requiriendo asistencia respiratoria. Menos frecuente es la presentación de disfagia asociada a retención urinaria y constipación en casos de diseminación espinal³⁸, también cefalea pero en infantes mayores³⁹.

e. DIAGNOSTICO

El diagnóstico de Cordoma se realiza con la histopatología, sin embargo se puede sospechar por las imágenes, tales como las radiografías simples de cráneo (RX) que muestran lesiones osteolíticas del clivus sin hiperostosis; en tomografía axial computarizada (TAC) de base de cráneo en su fase de ventana ósea, con

reconstrucción tridimensional (3D), el tumor se muestra hipo denso con destrucción ósea. La resonancia magnética (RM) cerebral con gadolinio, aumenta la sensibilidad de la orientación diagnóstica, dado que muestra mejor definición del Cordoma.

RADIOGRAFIAS SIMPLE DE CRÁNEO

Las radiografías de cráneo muestran en la región del clivus osteolisis sin hiperostosis, con pérdida de la anatomía por infiltración ósea.

TOMOGRAFIA CEREBRAL (T.A.C.)

Con las imágenes de tomografía axial computada, se documenta la extensión de la lesión con clara osteolisis del clivus y progresión a la nasofaringe (flecha) fig. 2. Los Cordomas pueden ser iso densos o hipo densos con respecto al cerebro y muestran diferentes zonas de captación al administrar contraste. Muestran calcificación entre 47-71% de los casos. Las zonas hipo densas corresponden a tejido mixoide o material cartilaginoso. Con la T.A.C. se evalúa más detalladamente el compromiso óseo, extensión a nasofaringe o seno esfenoidal⁴⁰.

RESONANCIA MAGNÉTICA (R.M.)

Es el estudio de elección para determinar compromiso de tejidos blandos, que se debe complementar con las radiografías simples y tomografía axial computarizada de cráneo. En la secuencia T1, el Cordoma es iso intenso o hipo intenso con respecto al cerebro, en T2 hipo intenso debido al alto contenido de líquido de las células vacuoladas, al administrar el contraste hay un realce importante ver fig. 3. Las hiperintensidades en T1 corresponden a hemorragia y colecciones mucinosas. Los estudios adicionales angiográficos sea con TAC ó RMN, incluso invasivos son útiles para determinar las relación con la arteria vertebral, la carótida petrosa que hasta en un 79% de los casos pueden estar englobadas y no solamente rechazadas.

- **PATOLOGIA**

Es un tumor lobulado separado por septos estromales de morfología muy heterogénea Las células tumorales son células epiteliales dispuestas en hileras en un estroma mixoide La morfología característica es la de citoplasma vacuolado de aspecto espumoso (células fisalíferas) Estas células alternan con otras monovacuoladas o de citoplasma compacto, Las mitosis son ocasionales o no existen La matriz extracelular es mixoide y contiene mucopolisacaridos sulfatados resistentes a la hialorunidasa. Existen variantes histológicas que son el Cordoma condroide con diferenciación del estroma a cartílago y el condroma des diferenciado que es un tumor bifásico compuesto de Cordoma clásico y un estroma sarcomatoso La variedad mas frecuente es el Cordoma clásico (58%) seguido por el condroide El mas rara es el indiferenciado que suele presentarse en Cordomas con múltiples recurrencias^{16, 55}. Desde el punto de vista histoquímica estos tumores son positivos a citoqueratina y antígeno epitelial de membrana y la mayoría expresan proteína S-100 y Vimentina.

f. ABORDAJE QUIRÚRGICO

Del grado de exéresis depende en mucho también el pronóstico. Siendo así cabe anotar que existen diferentes vías de abordaje quirúrgico, desde el clásico retrosigmoideo suboccipital para el ángulo pontocerebeloso; el craneo-orbitozigomático, con maxilotomía, el transetmoidal, el transcondilar e inclusive vías transorales^{41,42, 43}. En pacientes pediátricos existen otras vías como el abordaje trans-oral modificado para resección de este tipo de tumores⁴⁴, a pesar de esto no hay suficientes reportes de diferentes técnicas quirúrgicas en pediátrica.

g. PRONÓSTICO

La tasa de supervivencia con media de seguimiento de 7.2 años fue de 81%⁴⁵, sólo un paciente falleció de esta serie y tenía un Cordoma pobremente diferenciado. Por otro lado se reportan tasa de supervivencia a 5 años de 30 a 50%⁴⁶. Lo cual denota una evolución clínica y supervivencia de mejor comportamiento en comparación al grupo étareo adulto como expusimos previamente.

h. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Los reportes sobre esta patología en pacientes pediátricos son escasos, la mayoría son reporte de uno o dos casos, ver tabla 1. Hoch (2006), en su reporte de 73 casos, de un estudio multicéntrico de 1981 hasta 2003 (22 años), no especifica en el total cuantos fueron lactantes, infantes, escolares y adolescentes, fue un estudio con enfoque en anatomía patología, es posible que hubiese duplicación de pacientes y no tiene el perfil de nuestro trabajo hacia la evolución clínica, tabla 1.

AUTOR	AÑO	MUESTRA (n)	TITULO	DESCRIPCIÓN
Xenia Doorenbosch	2009	2	Modified transoral approach for resection of a skull base chordomas in children.	Aproximación quirúrgica.
Goel A.	2009	1	Clival Chordoma in a infant.	Evolución clínica
Steven W. Chang	2008	1	Juvenile Intradural Chordoma: case report.	Evolución clínica
Benjamin L. Hoch	2006	73	Base of Skull Chordomas in Children and Adolescents A Clinicopathologic Study.	Correlación patológica.
Philip G.	1996	1	Chemotherapeutic treatment of malignant Chordoma in children.	Evolución clínica con quimioterapia
Yoichi Kaneko	1991	1	Chordoma in early childhood: A Clinicopathologic study.	Correlación con patología
Laurence E. Becker	1975	1	Intracranial Chordoma in Infancy	Evolución clínica

Tabla 1 Cuadro comparativo de estudios con Cordomas en pediatría.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN)

Los Cordomas intracraneales son tumores de histología benigna y de crecimiento lento, pero comportamiento maligno en cuanto a que tienden a invadir al tallo cerebral, generalmente crecen desde el clivus. La resección quirúrgica presenta diferentes técnicas y limitaciones, lo que hace que no sea usual la exéresis total⁴⁷. En los pacientes adultos, estos tumores son descritos como neoplasias localmente agresivas, que tiende a invadir hueso y penetrar el espacio intradural, hacer diseminación hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR)⁴⁸, pulmón⁴⁹, presentar sangrado importante⁵⁰, ubicarse intraselarmente⁵¹, dando de esta forma supervivencias a 8 años de 32% sin evidencia de enfermedad, 50% con evidencia de enfermedad y 15% muerte, con recurrencia libre de enfermedad a 10 años de 31% en total, 42% para los primariamente operados y 26% para los reoperados, características que denotan un comportamiento maligno⁵². En contraste con la población Pediátrica^{6,7,8} la tasa de supervivencia con media de seguimiento de 7.2 años fue de 81%⁴⁷, sólo un paciente falleció de esta serie y tenía un Cordoma pobremente diferenciado. Por otro lado se reportan tasas de supervivencia a 5 años de 30 a 50%⁴⁸.

Entonces ¿Cuáles es la evolución clínica de los Cordomas intracraneales en la población pediátrica?

5. JUSTIFICACIÓN

Esto permitiría conocer la evolución clínica de este tumor de baja frecuencia y clarificar su grado de malignidad en esta población, lo que optimizaría la atención de estos pacientes liberándolos del estigma de padecer de un tumor como en los adultos de mal pronóstico.

El conocer la evolución clínica de este tumor, que afecta a la población pediátrica, sería útil pues hasta el momento no hay suficientes publicaciones respecto al tema ver tabla No1. Además nuestra percepción es que estos tumores no tienden a comportarse de manera maligna, mientras se sigan protocolos de manejo ya establecidos y sean aplicados oportunamente.

El presente trabajo servirá además de base para futuros estudios, más robustos en diseño que ratifiquen nuestra hipótesis y que logren establecer asociaciones o relaciones, aún más que sirvan para determinar la eficacia de algunos tratamientos coadyuvantes a la cirugía, como son la radioterapia y la quimioterapia. Por otro lado existen pocos reportes en la literatura mundial sobre este tema y ninguno en México.

Además este proyecto, servirá como trabajo final para optar el título de Subespecialista en Neurocirugía Pediátrica al autor principal.

6. OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, radiológicas e histopatológicas así como la evolución clínica de los Cordomas intracraneales en la población Pediátrica atendida en el Instituto Nacional de Pediatría INP hasta el año 2010.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la frecuencia de las manifestaciones clínicas como síndromes cerebeloso, síndrome de pares craneanos y síndrome de hipertensión endocraneana en los pacientes con Cordomas Intracraneanos.
- Describir el karnofsky, post cirugía, radioterapia y quimioterapia en los pacientes con Cordomas Intracraneanos.
- la caracterización inmunohistoquímica de los Cordomas.

7. MATERIALES Y METODOS

Clasificación de la investigación **Estudio** **Observacional descriptivo, retrolectivo** tipo serie de casos.

a. Población

- Población objetivo: Pacientes pediátricos con diagnóstico histopatológico de Cordoma.
- Población elegible: Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1976 hasta la fecha (2010).

b. Criterios de selección de sujetos que participarán en la investigación.

- CRITERIO DE INCLUSIÓN:
 - Pacientes con Diagnóstico histopatológico de Cordoma
 - Con ubicación intracraneana
 - Atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (**INP**) entre 1976 y Junio del 2010.
- CRITERIO DE EXCLUSION:
 - tener diagnóstico histopatológico hecho en otra institución.
 - Expedientes incompletos sin las variables de interés.

c. Variables

Se contemplaron todos los factores que intervienen a lo largo de la historia natural de la enfermedad y evolución clínica, desde datos socio demográfico, clínico, quirúrgico, hasta la tipificación histopatológico y de seguimiento, como se especifica a continuación por medio de sus definiciones, ver tabla No 2:

1. IDENTIFICACIÓN

- 1.1. FECHA ACTUAL: día, mes y año en el que se diligencia la encuesta.
- 1.2. NOMBRE: Nombre (s) y apellidos del paciente.
- 1.3. EXPEDIENTE No: número de expediente en el INP.
- 1.4. PATOLOGÍA No: número de patología asignada en el INP, existen las opciones 01, 02 y 03 dependiendo de la cantidad de números asignados.
- 1.5. SEXO: El género se dicotomiza en masculino y femenino, como se hace en la especie humana, donde M= masculino y F=femenino.
- 1.6. EDAD: es el tiempo en años y meses cumplidos (Ejemplo 2.6; 2 años con 6 meses).
 - 1.6.1. EDAD DE CONSULTA: desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de Cordoma intracraneano.
 - 1.6.2. EDAD ACTUAL: desde el nacimiento hasta el momento en que se diligencia la encuesta.
 - 1.6.3. SEGUIMIENTO: desde el nacimiento hasta el momento de la última consulta externa en el INP.
 - 1.6.4. EDAD DE MUERTE: desde el nacimiento hasta el momento de la muerte.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

- 2.1. MOTIVO DE CONSULTA: Son los diferentes síndromes clínicos neurológicos que motivan al paciente o a sus familias a consultar al médico.
 - 2.1.1. Síndrome de hipertensión endocraneana: si el paciente presenta cualquiera de los siguientes; cefalea progresiva, nauseas y vómito.
 - 2.1.2. Síndrome de pares craneanos: si refieren compromiso de algunos de los pares craneanos y se especificarán por números romanos I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII par.
 - 2.1.3. Síndrome cerebeloso: si se encuentra historia de alteración de la coordinación, tono y postura.
 - 2.1.4. Síndrome piramidal: cuando haya compromiso de la vía motora o signos de liberación piramidal.
 - 2.1.5. Síndrome caquetizante: si hay pérdida de peso debajo de la Percentila 10 para la edad.
 - 2.1.6. Retardo pondoestatural: si se encuentra talla debajo de la Percentila 10.
 - 2.1.7. Síndrome sensitivo: cuando se encuentre alteración de alguna de las modalidades de sensibilidad; cortical, profunda o superficial.
- 2.2. ANTECEDENTES: Se detallarán los antecedentes del paciente por medio de frases descriptivas especificando los antecedentes perinatales, sicomotores, familiares, personales patológicos (sólo los positivos que aporten a la enfermedad actual).
- 2.3. EXPLORACION FÍSICA: Son los diferentes hallazgos al examinar al paciente y correlacionan con el motivo de consulta así:
 - 2.3.1. Síndrome de hipertensión endocraneana: si el paciente presenta cualquiera de los siguientes; cefalea progresiva, nauseas y vómito.
 - 2.3.2. Síndrome de pares craneanos: si refieren compromiso de algunos de los pares craneanos y se especificarán por números romanos I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII par.

- 2.3.3. Síndrome cerebeloso: si se encuentra historia de alteración de la coordinación, tono y postura.
- 2.3.4. Síndrome piramidal: cuando haya compromiso de la vía motora o signos de liberación piramidal.
- 2.3.5. Síndrome caquetizante: si hay pérdida de peso debajo de la Percentila 10 para la edad.
- 2.3.6. Retardo pondoestatural: si se encuentra talla debajo de la Percentila 10.
- 2.3.7. Síndrome sensitivo: cuando se encuentre alteración de alguna de las modalidades de sensibilidad; cortical, profunda o superficial.
- 2.4. KARNOFSKY: es la escala de funcionalidad y se cuantifica en términos de porcentaje de la satisfacción de las necesidades básicas cotidianas e independencia del paciente en su quehacer diario, se usará la escala validada y aceptada universalmente ^{53,54,55,56,57} ver tabla No 2, tiene valores de 0% a 100%.

PORCENTAJE	DESCRIPCIÓN
100	Normal, no dolencias y no evidencia de enfermedad
90	Actividad normal, signos o síntomas menores
80	Actividad normal con esfuerzo algunos signos o síntomas
70	Requiere de cuidados, no es capaz de realizar sólo actividades diarias rutinarias
60	Requiere asistencia ocasional pero hace las mayorías de sus actividades
50	Requiere asistencia considerable y frecuente cuidado médico
40	Discapacitado requiere cuidado y asistencia especial
30	Severamente discapacitado requiere hospitalización
20	Muy enfermo hospitalización necesaria
10	Moribundo
0	Muerto proceso fatal que progresa rápidamente

Tabla No 2 Sistema de graduación escala funcional de Karnofsky.

- 3. NEUROIMAGENES: Se describirán por parte del radiólogo, radiografías simples de cráneo RX, tomografías axiales computadas TAC y resonancia magnética nuclear RMN, haciendo énfasis en la densidad (hipo, iso e hiper) e intensidad (hipo, iso e hiper) respectivamente y de acuerdo a UBICACIÓN: detalle anatómico y características imagenológicas locales y EXTENSIÓN: detalle anatómico de progresión a otras estructuras y características imagenológicas.
 - 3.1.1. RADIOGRAFIAS (RX)
 - 3.1.2. TOMOGRAFIAS (TAC)
 - 3.1.3. RESONANCIA MAFNÉTICA NUCLEAR (RMN)
- 4. CIRUGIA: El acto quirúrgico realizado por Neurocirujano se describirá y especificará como:
 - 4.1. TIPO DE TECNICA describiendo la ruta o abordaje usado para acceder al tumor:
 - 4.1.1. RETROSIGMOIDEO SUBOCCIPITAL
 - 4.1.2. FAR LATERAL O TRANS-CONDILAR

- 4.1.3. CRANIO-ORBITO-ZOGOMATICO
- 4.1.4. TRANS-ORAL
- 4.1.5. TRANS-FACIAL
- 4.2. GRADO DE EXÉRESIS: Porcentaje expresado por el Neurocirujano de resección va de 0% a 100% cuando es total.
- 4.3. COMPLICACIONES: descritas por frases del Neurocirujano en razón de incidentes, accidentes o imprevistos presentados durante la cirugía, se especificará sí o no se presentaron, intra o postquirúrgicas.
- 5. ESTUDIO POR PATÓLOGO ⁵⁸ : hace referencia a los diferentes estudios que practicará el patólogo y son:
 - 5.1. HISTOPATOLOGIA:
 - 5.1.1. TIPO: se describirán el patrón en microscopia luz más frecuente encontrada en los Cordomas:
 - 5.1.1.1. CONDROMA CONVENCIONAL
 - 5.1.1.2. CONDROMA CONDROIDE
 - 5.1.1.3. CRONDROMA POBREMENTE DIFERENCIADO O INDIFERENCIADO.
 - 5.1.2. CELULARIDAD: como alta media o baja de acuerdo a la impresión del patólogo y experiencia.
 - 5.1.3. ACTIVIDAD MITÓTICA: es el número de mitosis por 10/hpf en términos del patólogo baja, media o alta.
 - 5.1.4. PORCENTAJE DE NECROSIS: grado de necrosis de 0% a 100%.
 - 5.1.5. INVASIÓN VASCULAR: como la presencia de tumor penetrando el endotelio, se designara como presente o ausente.
 - 5.1.6. CARATERISTICAS DEL ESTROMA: se designará como colagenoso, hialino, con arquitectura lobular y matriz mixoide
 - 5.1.7. TAMAÑO CELULAR: pequeño, mediano y grande.
 - 5.1.8. ATIPIA CELULAR: como irregularidad nuclear y pleomorfismo celular.
 - 5.2. INMUNOHISTOQUÍMICA: se refiere a las diferentes reacciones inmunológicas que generan una característica química, identificable en los tejidos tumorales:
 - 5.2.1. CITOQUERATINA: y son la AE1/3 o la CAM 5.2
 - 5.2.2. ANTIGENO EPITELIAL DE MEMBRANA (EMA): como presente o ausente.
 - 5.2.3. PROTEINA S-100: como presente o ausente.
 - 5.2.4. VIMENTINA: como presente o ausente.
 - 5.2.5. ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (AgCA): como presente o ausente.
 - 5.2.6. ENOLASA ESPECIFICA NEURONAL: como presente o ausente.
 - 5.2.7. CROMOGRANINA: como presente o ausente.
 - 5.2.8. SINAPTOFISINA: como presente o ausente.
 - 5.2.9. DESMINA: como presente o ausente.
 - 5.2.10. ANTIGENO COMÚN LEUCOCITARIO: como presente o ausente.
 - 5.2.11. PROTEINA ÁCIDA FIBRILAR GLIAL (PAFG): como presente o ausente.

6. TERAPIA COADYUVENTE: terapias complementarias al tratamiento quirúrgico como:
 - 6.1.1. QUIMIOTERAPIA: como presente si la recibió completa o ausente si no la recibió o fue incompleta, además modalidad de agentes.
 - 6.1.2. RADIOTERAPIA: como presente si la recibió completa o ausente si no la recibió o fue incompleta, además de dosis en Gy (Grays).
7. SEGUIMIENTO: es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de Cordoma y el actual, se aplicara en términos de años y meses cumplidos (Ejemplo 2.6; 2 años con 6 meses).
 - 7.1. TIEMPO: Tiempo desde el diagnóstico de patología hasta el inicio del estudio.
 - 7.2. SUPERVIVENCIA: Tiempo desde el diagnóstico de patología hasta la muerte.
 - 7.3. RECURRENCIA: Tiempo desde el diagnóstico de patología hasta el inicio actividad tumoral nueva, es la documentación clínica o por imagen de reactividad tumoral tipo Cordoma, se especificara como no=0 y si=1.
 - 7.4. MUERTE: el deceso clínico del paciente se consignara como no=0 o si=1.
8. IMAGENES: se consignarán las imágenes de RX, TAC y RMN que se le practiquen antes y después de la cirugía.

Uno de los investigadores encargado de la parte del estudio de patología y coautor del mismo, identificará en los listados oficiales del servicio de patología del I.N.P. de pacientes, haciendo uso del número de expediente y número de patología, a los casos con diagnóstico histopatológico de Cordoma, revisará nuevamente las laminillas y corroborará el diagnóstico una vez hecho esto, procederá a realizar estudios de inmunohistoquímica complementarios para caracterizar al máximo estos tumores. Una vez identificados los casos se procederá en el aparte de evolución clínica, a la ubicación a través de llamadas telefónicas a números fijos o celulares, con el ánimo de corroborar el Karnofsky actual y detalles de la evolución clínica extrahospitalaria de estos pacientes.

VARIABLES		ESCALA		TIPO	VALOR POSIBLE	
		CUANTITATIVA	CUALITATIVA			
SEXO			X	DICOTÓMICA	M=masculino F=femenino	
EDAD (consulta, actua y muerte)		X		CONTINUA	Meses y años	
I	MOTIVO DE CONSULTA		X	POLITÓMICA	1 Síndrome de Hipertensión endocraneana	
					2 Síndrome de pares craneanos	
					3 Síndrome Cerebeloso	
					4 Síndrome piramidal	
					5 Síndrome Caquetizante	
					6 Retardo Pondoestatural	
					7 Síndrome Sensitivo	
	EXAMEN FISICO			X	POLITÓMICA	1 Síndrome de Hipertensión endocraneana
						2 Síndrome de pares craneanos
						3 Síndrome Cerebeloso
						4 Síndrome piramidal
						5 Síndrome Caquetizante
						6 Retardo Pondoestatural
						7 Síndrome Sensitivo
KARNOFSKY		X		DISCRETA	De 0% a 100%	
NEUROIMAGENES	UBICACIÓN		X	NOMINAL	Frontal-Occipital-Temporal-parietal-Columna cervical	
	EXTENSION		X	NOMINAL	Frontal-Occipital-Temporal-parietal-Columna cervical	
CIRUGIA	TIPO-TECNICA			POLITÓMICA	1 Retrosigmoideo suboccipital	
					2 Far lateral o trans-condilar	
					3 Cráneo-orbito-zogomático	
			4 Trans-oral			
			5 Trans-facial			
EXERESIS		X		DISCRETA	De 0% a 100%	
COMPLICACIONES			X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1	
II	HISTOPATOLÓGICAS	TIPOS		X	NOMINAL	Convencional
				X	NOMINAL	Condroides
				X	NOMINAL	Celular
				X	NOMINAL	Indiferenciado
				X	CATEGORICA	Alta=A Media=M Baja=B
		GRADO DE CELULARIDAD		X	CATEGORICA	Alta=A Media=M Baja=B
		ACTIVIDAD MITOTICA	X		DISCRETA	número de mitosis por 10/hpf.
		PORCENTAJE DE NECROSIS	X		DISCRETA	De 0% a 100%
		INVASION VASCULAR		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1
		ESTROMA		X	NOMINAL	colagenoso-hialino-arquitectura lobular-matriz mixoide
		TAMAÑO CELULAR		X	NOMINAL	pequeño-mediano-grande
		GRADO DE ATIPIA CELULAR		X	NOMINAL	irregularidad nuclear-pleomorfismo celular.
	INMUNO HISTOQUÍMICAS	CITOQUERATINAS AF-CAM		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1
		ANTIGENO DE MEMBRANA EPITELIAL EMA		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1
		S100		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1
		VIMENTINA		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1
		ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1
		ENOLASA ESPECÍFICA NEURONAL NSE		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1
		CROMOGRANINA		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1
		SINAPTOFISINA		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1
DESMINA			X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1	
ANTIGENO COMÚN LEUCOCITARIO			X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1	
PROTEÍNA ÁCIDA FIBRILAR GLIAL GFAP		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1		
COADYUVANTES	RADIOTERAPIA		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1	
	QUIMIOTERAPIA		X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1	
SEGUIMIENTO	TIEMPO	X		CONTINUA	Meses y años	
	SOBREVIDA	X		CONTINUA	Meses y años	
	RECURRENCIA	X		CONTINUA	Meses y años	
MUERTE			X	DICOTÓMICA	No=0 Si=1	

Tabla No 2 Especificaciones de las variables.

8. TAMAÑO DE MUESTRA

Se omite por ser una Serie de Casos, se incluirá todos los sujetos que cumplan con los criterios descritos previamente.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el contexto de una serie de casos, el análisis está limitado por lo pequeño de la muestra, nos guiaremos a lo largo del trabajo en una descripción de los casos, consecutivamente en orden cronológico, para finalizar el resumen de los hallazgos en una tabla comparativa de datos. Se describirán la evolución clínica y la supervivencia de los casos. Finalmente se sacaran conclusiones y se plantearán hipótesis en relación la evolución clínica de los Cordomas Intracraneanos en la edad pediátrica.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo se fundamenta en los principios científicos y éticos contemplados en la legislación nacional. Consecuente con las pautas éticas internacionales para investigación biomédica en seres humanos CIOMS Ginebra 2002⁵⁹. Esto ha llevado a tener en cuenta en el desarrollo de la investigación, todos los puntos necesarios para un adecuado proceso acorde con los principios citados. La investigación para la salud, de nuestro trabajo comprende el desarrollo de acciones como:

- El conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos.
- El conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social.
- El estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud.
- A la producción de insumos para la salud necesario para construir nuevas políticas en intervención de este tipo de pacientes.

Durante nuestra investigación se tendrá una serie de casos con Cordoma intracraneano, durante un tiempo definido por el comité de ética se tomarán datos que no interferirán en el proceso de atención médica. Su seguimiento será hasta donde el comité de ética lo considere pertinente ajustado a los protocolos de atención médica del Instituto nacional de Pediatría.

En la actualidad científica estos hechos a observar no pueden ser determinados por otro medio y es aquí donde la investigación cobra importancia. Pues a través de un estudio observacional se logrará elucidar el comportamiento clínico de estos tumores, sin poner en ningún momento a estos pacientes a riesgo y sin intervenir en el proceso de atención. Ante todo prevalecerá la seguridad de los beneficiarios. En esta investigación al ser humano sujeto de estudio, se le respetará su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar.

Esta investigación científica será llevada a cabo por personal idóneo con el conocimiento y la experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la

responsabilidad de una institución de salud con aval universitario reconocido supervisada por las autoridades de salud y la cual cuenta con los recursos humanos y tecnológico que garantizan el bienestar del sujeto de investigación. Se llevará a cabo únicamente cuando se obtenga la autorización: del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realice la investigación; la aprobación del proyecto por parte del Comité Académico y de Ética en Investigación de la institución. En nuestro trabajo se protegerá la privacidad del individuo, sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Además el grupo de investigadores o el investigador principal identificarán el tipo o tipos de riesgo a que estarán expuestos eventualmente los sujetos de investigación y tomarán las medidas oportunas y pertinentes que garanticen su integridad.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Sep-09	Oct-09	Nov-09	Dic-09	Ene-10	Feb-10	Jun-10	Jul-10	Ago-10
Diseño investigación									
Ajuste protocolo									
Diseño instrumentos									
Prueba de instrumentos									
Prueba operativa de campo									
Ajuste instrumentos y operativa campo									
Capacitación recurso operativo									
Autorización Comité de ética, académico y comisión de investigación.									
Ejecución de investigación									
Recolección información efectividad									
Recolección información costos									
Diseño de la base de datos									
Procesamiento de la información									
Difusión									
Elaboración informe de avance									
Elaboración informe final									

12. ANEXO FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Encuesta digital editada en Epiinfo 3.2.

**"CORDOMAS INTRACRANEANOS: EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PEDIATRIA
SERIE DE CASOS Y EXPERIENCIA QUIRÚRGICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA". MÉXICO D.F. 2010.**

INVESTIGADOR DR. FERNANDO RUEDA FRANCO.

1 IDENTIFICACION

1.1 FECHA (ACTUAL)

1.2 NOMBRE

1.3 EXPEDIENTE No

1.4 PATOLOGÍA No

1.4.1. PATOLOGÍA

1.4.2. PATOLOGÍA

1.4.3. PATOLOGÍA

1.5 SEXO

1.6 EDAD

1.6.1. EDAD DE CONSULTA

1.6.2. EDAD ACTUAL

1.6.3. SEGUIMIENTO

1.6.4. EDAD DE MUERTE

2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.1. MOTIVO DE CONSULTA

2.2. ANTECEDENTES

2.3. EXPLORACIÓN FÍSICA

2.4. KARNOFSKY (%)

3 NEUROIMAGENES

3.1.1. RADIOGRAFIAS (RX)

3.1.2. TOMOGRAFIAS (TAC)

3.1.3. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

UBICACIÓN RX

UBICACIÓN TAC

UBICACIÓN RMN

EXTENSIÓN RX

EXTENSIÓN TAC

EXTENSIÓN RMN

4 CIRUGIA

4.1. TIPO TECNICA

4.2. EXERESIS (%)

4.3. COMPLICACIONES

4.3.1. COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS

4.3.2. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

5 PATOLOGÍA

5.1. HISTOPATOLOGIA

5.1.1 TIPO

5.1.2. CELULARIDAD

5.1.3. ACTIVIDAD MITOTICA

5.1.4. NECROSIS (%)

5.1.5. INVASIÓN VASCULAR

5.1.6. ESTROMA

5.1.7. TAMAÑO CELULAR

5.1.8. GRADO DE ATIPIA

5.2. INMUNOHISTOQUIMICA

5.2.1. CITOQUERATINAS AF CAM

5.2.2. AG DE MEMBRANA EPITELIAL

5.2.3. PORTEINA S100

5.2.4. VIMENTINA

5.2.5. AgCA

5.2.6. ENOLASA ESPECIFICA NEURONAL

5.2.7. CROMOGRANINA

5.2.8. SINAPTOFISINA

5.2.9. DESMINA

5.2.10. AG COMUN LEUCOCITARIO

5.2.11. PAFG

6 TRATAMIENTO COADYUVANTE

6.1.1. RADIOTERAPIA

DOSIS (Gy)

6.1.2. QUIMIOTERAPIA

MODALIDAD DE AGENTES



Este símbolo “pestaña” despliega las opciones posibles ya tabuladas para cada variable específicamente, de estas opciones una se selecciona.

7 SEGUIMIENTO

- 7.1. TIEMPO
- 7.2. SUPERVIVENCIA
- 7.3. RECURRENCIA
- 7.4. MUERTE

8 IMAGENES 8.1. PREOPERATORIAS

1PR 2PR

3PR 4PR 5PR

6PR 7PR 8PR

8.2. POSTOPERATORIAS

1PO 2PO 3PO

4PO 5PO 6PO

7PO 8PO 9PO

1. REPORTE DE CASOS resultados:

a. CASO NUMERO UNO

• MOTIVO DE CONSULTA

Paciente femenino quién consulta a los dos años de edad en 1977, por molestia en la garganta dado por dificultad para deglutir, ronquido al dormir y alteración de la voz, cuatro meses de dolor de garganta y debilidad de las cuatro extremidades.

• EXAMEN FISICO

A la exploración física se encontró tumoración en la faringe en línea media, renitente, no dolorosa que desplaza ventralmente a la úvula, reflejo nauseoso disminuido, Cuadriparesia con hiperreflexia de miembros superiores y los inferiores con clonus.

• IMÁGENES

Se tomo radiografía de columna cervical en la que se encontró gran masa pre vertebral de C1 a C4. En la tomografía de columna cervical se encontró destrucción de la porción ventral de los cuerpos vertebrales de C1 y C2. En la angiografía carotídea se vio una gran circulación hacia la masa tumoral a partir de la carótida externa y de las arterias espinales anteriores con desplazamiento de la carótida externa. En la fase vertebral había desplazamientos laterales de ambas vertebrales y levantamiento de su porción horizontal con rechazamiento dorsal de la misma. En la mielografía hubo detección del medio de contraste en C1, con migración dorsal del mismo y extensión hacia el clivus.

• CIRUGÍA

Se práctico abordaje transcervical y transclival de acuerdo con Stenvenson⁶⁰, se encontró gran tumoración en la región cervical la cual se siguió, extirpándola hasta el origen en la región C1-C2, por arriba del tubérculo faríngeo, se llegó hasta la extensión intrarraquídea, se hizo una ventana en el clivus documentándose la dura madre bien fina.

• PATOLOGÍA

Diagnóstico histopatológico de Cordoma.

• TRATAMIENTO

• CURSO POSTOPERATORIO

Se hizo artrodesis posterior en 1981, por inestabilidad, en estudios ulteriores no se identifico recidiva tumoral (gammagrafía Tc99). En 1992 último control por consulta externa no mostraba datos de reactividad tumoral y había mejoría clínica.

b. CASO NUMERO DOS

• MOTIVO DE CONSULTA

Paciente quién consulta en 1991, a los 7 años y 6 meses de edad, por desviación medial del ojo derecho, se documentó hidrocefalia por lo que se colocó válvula de

derivación ventrículo peritoneal, 6 meses después se agrega cefalea, náuseas y paresia oculomotora. Se revisa el sistema de derivación ventrículo peritoneal.

- **EXAMEN FISICO**

Estrabismo convergente por parálisis del VI nervio bilateral, fondo de ojo normal, visión 20/20, marcha atáxica, se encontró irritable.

- **IMÁGENES**

En las radiografías simples se vio erosión en la pared dorsal del clivus. La Resonancia Magnética nuclear mostró hidrocefalia, tumor en la porción superior y media del clivus poco vascularizado, isointenso, extradural por delante del tallo cerebral. Los Potenciales Evocados Visuales (PEV) determinaron alteración grado I y en los Potenciales Evocados Auditivos (PEA) tenían alteración grado II. La panangiografía cerebral mostró desplazamiento dorsal y estiramiento de la arteria basilar; en su porción media se apreció una indentación de concavidad dorsal y no se encontró vasos anómalos ni tinción tumoral.

- **CIRUGÍA**

Se realizó un bordaje Transmaxilar Sublabial con vía anterior y resección del 100% del tumor.

- **PATOLOGÍA**

Cordoma

- **TRATAMIENTO**

Radioterapia

- **CURSO POSTOPERATORIO**

Recupera el VI par comprometido, se retiró la Derivación ventrículo peritoneal (DVP)

El caso numero tres no se encontró el expediente en rollo, el último caso fue Cordoma cervical y se excluyo del analisis, sólo un caso reciente de un menor de 9 años quien consulto por pares bajos fue operado con exéresis del 100% falleció por hiponatremia meses después del diagnóstico.

2. DISCUSIÓN

Los Cordomas son raros y el comportamiento biológico depende de la exéresis, pero es importante el complemento con terapia coadyuvante.

3. CONCLUSIONES

Amerita esta patologia un tratamiento agresivo, oportuno y con radio y quimioterapia así como seguimiento estrecho por lo larvado de su evolución.

4. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Rutherford G, Davies A. Chordomas—ultrastructure and immunohistochemistry: a report based on the examination of six cases. *Histopathology*. 1987; 11: 775–787.
- ² Asano S, Kawahara N, Kirino T: Intradural spinal seeding of a clival chordoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003; 145:599–603.
- ³ Nishigaya K, Kaneko M: Intradural retroclival chordoma without one involvement: no tumor regrowth 5 years after operation: case report. *J. Neurosurgery*. 1998; 88:764–768.
- ⁴ Steenberghs J, Kiekens C: Intradural chordoma without bone involvement: case report and review of the literature. *J. Neurosurgery*. 2002, 97 [suppl 1]:94–97.
- ⁵ Higinbotham N, Phillips R: Chordoma. thirty-five-year study at Memorial Hospital. *Cancer*. 1967. 20: 1841–1850.
- ⁶ Hefteifinger M. Chordomas and cartilaginous tumours at de skull base. *Cancer*. 1973; 23: 410-420.
- ⁷ Becker L. Intracranial chordoma in infancy, *J. Neurosurgery*. 1975. Volume 42 / March.
- ⁸ Chang W. Juvenile intradural chordoma: case report. *Neurosurgery* 62:e525–e527, 2008.
- ⁹ Schnnegans E. Hidrocefalie non communicate due a un chordome malin. *Bull Soc Pediatr (paris)*. 1938;436:535-538.
- ¹⁰ Poppen J.L. Chordoma: experience with thirteen cases, department of Neurosurgery, the Lahey Clinic Boston Massachusetts. 1951. *J. Neurosurgery*.
- ¹¹ Takayuki Hara. Sarcomatous transformation of clival chordoma after charged-particle radiotherapy report of two cases. *J. Neurosurgery*. 2006; 105:136–141.
- ¹² Fortios Tzortzidis. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chordomas. *Neurosurgery*. 2006; 59:230-237.
- ¹³ Giorgio F. The endoscopic transnasal transsphenoidal approach for the treatment of cranial base chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery*. 2006; 59 [ons suppl 1]:ons-50–ons-57.
- ¹⁴ Hans J. Clinical neuroembryology development and developmental disorders of the human central nervous system. C Springer-verlag berlin Heidelberg. 2006 printed in germany.
- ¹⁵ Hoch B.L. Base of skull chordomas in children and adolescents, a clinicopathologic study of 73 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 2006; Volume 30, number 7, july.
- ¹⁶ Goel A. Clival chormona in a infant. *Posgrad. Med*. 1996; 42 (2): 51-53.
- ¹⁷ Laurence E. Becker. Intracranial chordoma in infancy. *J. Neurosurgery*. 1975. Volume 42 / march.
- ¹⁸ Chang S.W. Juvenile intradural chordoma: case report. *Neurosurgery*. 2008. Volume 62 | number 2.
- ¹⁹ Shinde S. Craniospinal dissemination of clival chondroide chordoma, case report. *Journal Posgrade Med*. Sep 2005; Vol. 51: issue 3.
- ²⁰ Hoch B.L. Base of skull chordomas in children and adolescents, a clinicopathologic study of 73 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. Volume 30, number 7.
- ²¹ Hefteifinger M. Chordomas and cartilaginous tumours at de skull base. *Cancer*. 1973; 23:410-420.

- ²²Asano S, Kawahara N. Intradural spinal seeding of a clival chordoma. *Acta neurochir (wien)* 145:599–603, 2003
- ²³Nishigaya K, Kaneko M. Intradural retroclival chordoma without one involvement: no tumor regrowth 5 years after operation. case report. *J. Neurosurgery.* 1998; 88:764–768.
- ²⁴Steenberghs J, Kiekens C, Menten J. Intradural chordoma without bone involvement: case report and review of the literature. *J. Neurosurgery.* 2002; 97 [suppl 1]:94–97.
- ²⁵Newton H. Chordomas. Editors. *Textbooks of Uncommon Cancer.* 3rd ed. chichester: john wiley & sons ltd. 2006; pp. 614–625.
- ²⁶Hoch B.L. Base of skull chordomas in children and adolescents, a clinicopathologic study of 73 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; Volume 30, number 7.
- ²⁷Higinbotham N, Phillips R. Chordoma. thirty-five-year study at Memorial Hospital. *Cancer.* 1967; 20: 1841–1850.
- ²⁸Gwi Hyun Choi. Pediatric cervical chordoma: report of two cases and review of the current literatura. *Child’s Nerv. Syst.* 2010; 26:835-840.
- ²⁹Danhlin D, Maccarty C. Chordoma. *Cancer.* 1952; 5: 1170–1178.
- ³⁰Danilewicz B. Intradural clivus chordoma: surgical treatment with no tumor regrowth 12 years after surgery. *Przegl. Lek.* 2000; 57:178–180.
- ³¹Hardie R. Magnetic resonance appearance of a rare intradural chordoma. *Wis. Med. J.* 1992; 91: 627–628.
- ³²Korinth M, Schonrock L. Primary intradural pontocerebellar chordoma metastasizing in the subarachnoid spinal canal. *Zentralbl. Neurochir.* 1999; 60: 146–50.
- ³³Shinde S. Craniospinal dissemination of clival chondroide chordoma. *J. Posgrad. Med.* September 2005; Vol 51 issue3.
- ³⁴Hans J. Donkelaar T. *Clinical neuroembryology development and developmental disorders of the human central nervous system.* C. Springer-verlag berlin. Heidelberg 2006; printed in germany.
- ³⁵Becker L.E. Intracranial chordoma in infancy. *J. Neurosurgery.* 1975; Volume 42.
- ³⁶Hoch B.L. Base of skull chordomas in children and adolescents, a clinicopathologic study of 73 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; volume 30, number 7.
- ³⁷Goel A. Clival chormona in a infant. *Posgrad. Med.* 1996; 42 (2) : 51-53.
- ³⁸Shinde S. Craniospinal dissemination of clival chondroide chordoma, case report. *Journal Posgrade Med.* 2005; Vol. 51 issue 3.
- ³⁹Chang S.W. Juvenile intradural chordoma: case report. *Neurosurgery.* 2008; Volume 62 | number 2.
- ⁴⁰Tonn J.C. *Neuroncology of cns tumors.* Springer-berlag Berlin, Heidelberg. 2006; printed in germany.
- ⁴¹Samii M. *Approaches to the clivus: approaches to no man’s land.* Springer. 1992; Berlin.
- ⁴²Samii A. Chordomas of the skull base: surgycal management and outcomes. *J. Neurosurgery.* 2007; 107; 319-324.
- ⁴³Colli B. Chordomas of the craniocervical junction: follow up review and prognostic factors. *J. Neurosurgery.* 2001; 95: 933-943.

-
- ⁴⁴Xenia D, Stephen S. Technical note: modified trasoral approach for resection of skull base chorodmas in children. *Child’s Nerv. Syst.* 2009; 25: 1481-1483.
- ⁴⁵Hoch B.L. Base of skull chordomas in children and adolescents, a clinicopathologic study of 73 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; volume 30, number 7.
- ⁴⁶Heffeifinger M. Chorodmas and cartilaginous tumours at de skull base. *Cancer.* 1973; 23410-420.
- ⁴⁷Stippler M. Endoscopic endonasal approach for clival chordomas, *Neurosurgery.* 2009; volume 64 | number 2.
- ⁴⁸Shinde S. Craniospinal dissemination of clival chondroide chordoma, case report. *Journal Posgrade Med.* 2005; Vol. 51 issue 3.
- ⁴⁹Agrawal A. Chondroide chordoma of petrous temporal bone with extensive recurrence and pulmonary metastases. *J. Cancer Res.* 2008; Vol. 4 issue 2.
- ⁵⁰Takehiro Uda. An intradural skull base chordoma presenting with acute intratumoral hemorrhage. *Neurology India.* September 2006; vol. 54 issue 3.
- ⁵¹Mathews W. Ectopic intrasellar chordoma case report. *J. Neurosurgery.* 1974; volume 39.
- ⁵²Roberti F. Intradural cranial chordoma: a rare presentation of an uncommon tumor surgical experience and review of the literature. *J. Neurosurgery.* 2007; volume 106.
- ⁵³Taylor A.E. Observer error in grading performance status in cancer patients. *Support Care Cancer.* 1999; 7: 332–335.
- ⁵⁴Hutchinson TA, Boyd NF, Feinstein AR. Scientific problems in clinical scales as demonstrated in the Karnofsky index of performance status. *J. Chron. Dis.* 1979; 32: 661–666.
- ⁵⁵Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wieman M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984; 53: 2002–2027.
- ⁵⁶Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability validity and guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2: 187–193.
- ⁵⁷Schaafsma J.. The Karnofsky performance status scale re-examined: a cross-validation with the EORTC-C30 cross-validation of the Karnofsky Performance Status (KPS) and quality of life (QOL) as measured by item...Quality of Life Research. diciembre de 1994; Volume 3, Number 6.
- ⁵⁸Rosenberg A, Brown G, Bhan A. Chondroid chordoma—a variant of chordoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 101:36– 41.
- ⁵⁹ Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, (CIOMS) en colaboración con la, Organización Mundial de la Salud Ginebra 2002.
- ⁶⁰ Stevenson. *J. Of Neurosurg.* (1977) 24: 544-1363