

**ΠΜΣ**

**Μυοσκελετική Ογκολογία:  
Διάγνωση-Θεραπεία-Έρευνα**

# Όγκοι από τη Νωτιαία Χορδή

Λακιωτάκη Ελευθερία

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

Ά Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

## Νωτιαία Χορδή

- Εμφάνιση στις πρώτες 2-3 εβδομάδες κύησης κατά τη μέση γραμμή, χρησιμεύει ως βάση του αξονικού σκελετού
- Μετά τη γέννηση, κερματισμός της νωτιαίας χορδής, περιορισμός στην κεντρική μοίρα του μεσοσπονδύλιου δίσκου
- Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, εξαφάνιση των κυττάρων της νωτιαίας χορδής μέχρι το 10<sup>ο</sup> έτος ζωής

- Εγχόρδωση
- Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής
- Χόρδωμα
- *Οι αλλοιώσεις εκ της Νωτιαίας Χορδής έχουν κοινό ανοσοφαινότυπο (CKs, S100, brachyury +)*
- Brachyury: μεταγραφικός παράγων απαραίτητος για τη διαφοροποίηση της νωτιαίας χορδής και την εξειδίκευση των ραχιαίων μεσοδερμικών στοιχείων

# Εγχώρδωση (Ecchordosis)

Υπόλειμμα της εμβρυικής νωτιαίας χορδής με περιορισμένη ανάπτυξη. **Απαραίτητη η ακτινολογική συνεκτίμηση για τον αποκλεισμό χορδώματος!!**

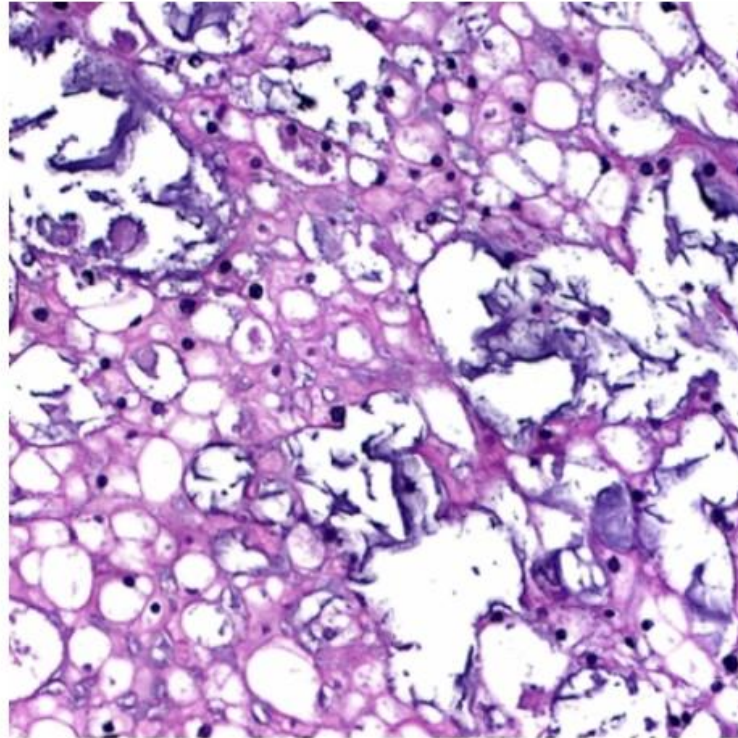
## Εγχόρδωση

- **Εντόπιση:** κατά μήκος της μέσης γραμμής (ΚΝΣ), από το τουρκικό εφιππίο έως την ιεροκοκκυγική περιοχή (τυπική ενδοκρανιακή εντόπιση: προκλιτιαία περιοχή της προγεφυρικής δεξαμενής), συνήθως στα πέριξ μαλακά μόρια, όχι ενδοστικά
- **Κλινική εικόνα:** Συνήθως ασυμπτωματικοί, σπάνια αιμορραγία στη γέφυρα ή συρίγγια εκροής ΕΝΥ
- **0,4% του πληθυσμού**
- **Ακτινολογικά Ευρήματα:** **MRI:** ήπια αυξημένης έντασης σε σχέση με το ΕΝΥ στις T1 ακολουθίες, ομοιογενώς αυξημένης έντασης σε σχέση με το ΕΝΥ στις T2 ακολουθίες  
**CT:** Απουσία οστικής καταστροφής, απουσία ενίσχυσης μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, παρουσία οστέινου μίσχου ο οποίος εκφύεται από την κλιτύ (πολύ χαρακτηριστικό εύρημα)

# Εγχόρδωση

- Μακροσκοπική εμφάνιση: ζελατινώδης μάζα λίγων χιλ έως 3εκ
- Μεγάλου μεγέθους επιθηλιόμορφα κύτταρα σε χορδές ή αθροίσεις, με στρογγυλούς/ωοειδείς πυρήνες και άφθονο διαυγές-ηωσινόφιλο κενοδοπιώδες κυτταρόπλασμα (ΜΕΓΑΛΗ ΟΜΟΙΟΤΗΤΑ ΜΕ ΧΟΡΔΩΜΑ)
- Ποικίλη ποσότητα βασεόφιλου μυξοειδούς στρώματος
- Απουσία πυρηνικής ατυπίας, μιτωτικής δραστηριότητας, νέκρωσης
- CKs, S100, brachyury +

## Εγχόρδωση



Μεγάλου μεγέθους επιθηλιόμορφα κύτταρα με μικρή ποσότητα βασεόφιλου στρώματος



## Εγχορδωση

- Χρήζει αφαίρεσης μόνο αν δίνει συμπτώματα
- Αλλοίωση χωρίς κλινική σημασία (πέραν της σημαντικής ΔΔ από χόρδωμα)

Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής (ΚΟΝΧ)  
(Benign Notochordal Cell Tumor)

Ενδοστική, βραδέως αναπτυσσόμενη, αλλοίωση από κύτταρα της νωτιαίας χορδής, με καλοήθη συμπεριφορά

## Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής

- **Εντόπιση:** κατά μήκος της μέσης γραμμής (βάση κρανίου-ΣΣ): **ΙΜΣΣ: 29,5%**, Κόκκυγας: 17,5%, ΑΜΣΣ: 17,5%, ΟΜΣΣ: 11,5%, *πολύ σπάνια εκτός αξονικού σκελετού, πολύ σπάνια εξωσκελετικά*
- **Κλινική εικόνα:** ασυμπτωματικός (τυχαίο εύρημα), σπανίως διπλωπία, μείωση οπτικών πεδίων
- **Ακτινολογικά Ευρήματα:** **A/Γ:** μονήρης συνήθως αλλοίωση, ανώμαλη περιοχή σκλήρυνσης εντός του σώματος του σπονδύλου (ΔΔ αιμαγγείωμα)  
**MRI:** ισοέντονη ή αυξημένης έντασης αλλοίωση στις T2 ακολουθίες χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση, χωρίς οστική λύση, με απουσία ή πολύ μικρή εξοστική συνιστώσα (ΔΔ χόρδωμα)  
**CT:** αλλοίωση αυξημένης πυκνότητας με ανώμαλη παρυφή, συνήθως περιορισμένη εντός του σώματος του σπονδύλου, **ΕΠΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΛΥΤΙΚΗΣ ΣΥΝΙΣΤΩΣΑΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΧΟΡΔΩΜΑΤΟΣ**

## Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής

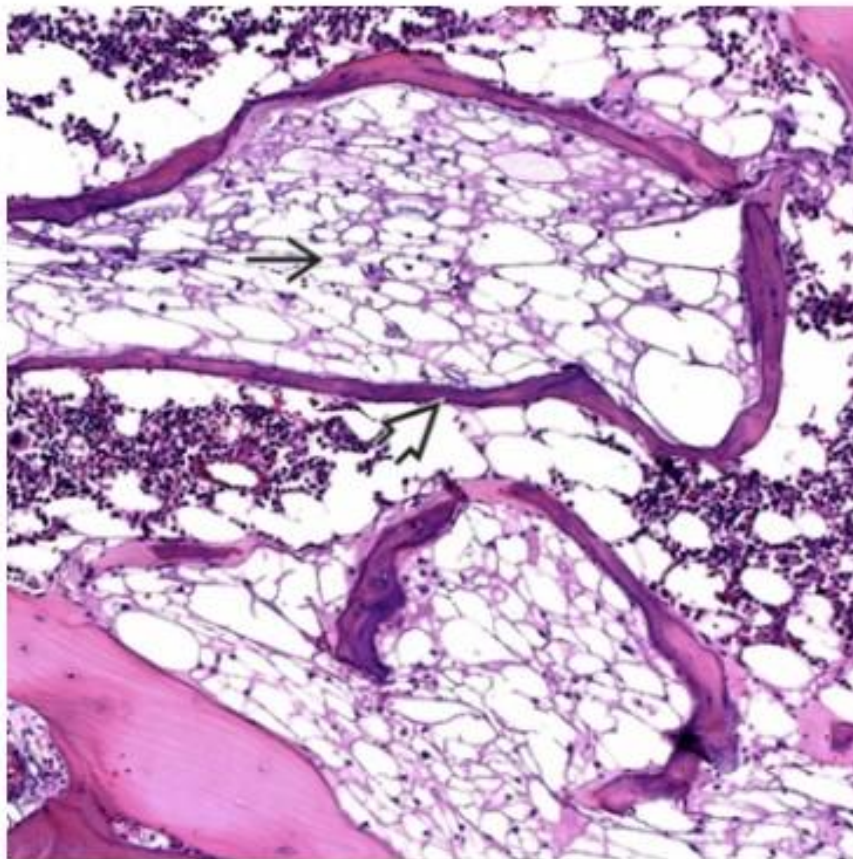
- Μακροσκοπική εμφάνιση: ενδοστική ανάπτυξη,  $\mu\delta < 1\text{εκ}$  συνήθως, σπανίως μεγαλύτερου μεγέθους με κατάληψη του σώματος του σπονδύλου, **σκληρής σύστασης χωρίς ζελατινώδη υφή** και με περίγραπτη παρυφή
- **Μεγάλου μεγέθους πολυγωνικά επιθηλιόμορφα κύτταρα σε αθροίσεις, με στρογγυλούς/ωοειδείς πυρήνες με ήπιο πυρηνικό πλειομορφισμό και άφθονο διαυγές-ηωσινόφιλο κενοδοπιώδες κυτταρόπλασμα, πιθανή παρουσία PAS+ PAS-D+ σφαιριδίων**
- ΑΠΟΥΣΙΑ ΜΥΞΟΕΙΔΟΥΣ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ
- Απουσία μιτωτικής δραστηριότητας, νέκρωσης
- Καλά αφορισμένη αλλοίωση από σκληρυντικές οστικές δοκίδες, με παγίδευση αιμοποιητικού μυελού
- **CKs, brachyury, EMA ++, S100±**
- **Ki67≤1%**

## Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής



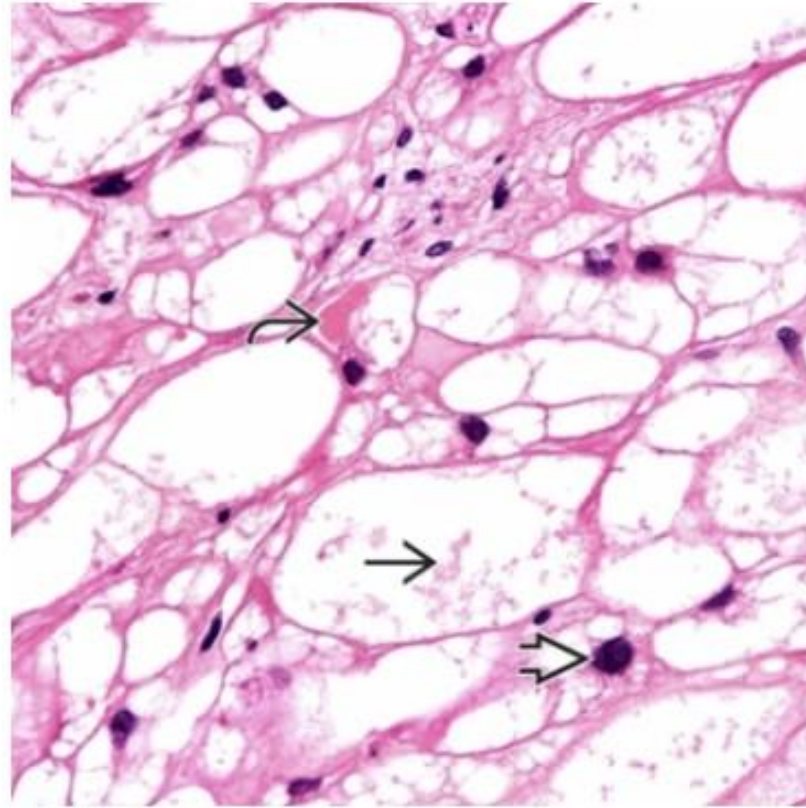
Οσφυικός σπόνδυλος με ΚΟΝΧ:  
ωοειδείς λευκόφαιες αλλοιώσεις  
ενδομυελικά

## Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής



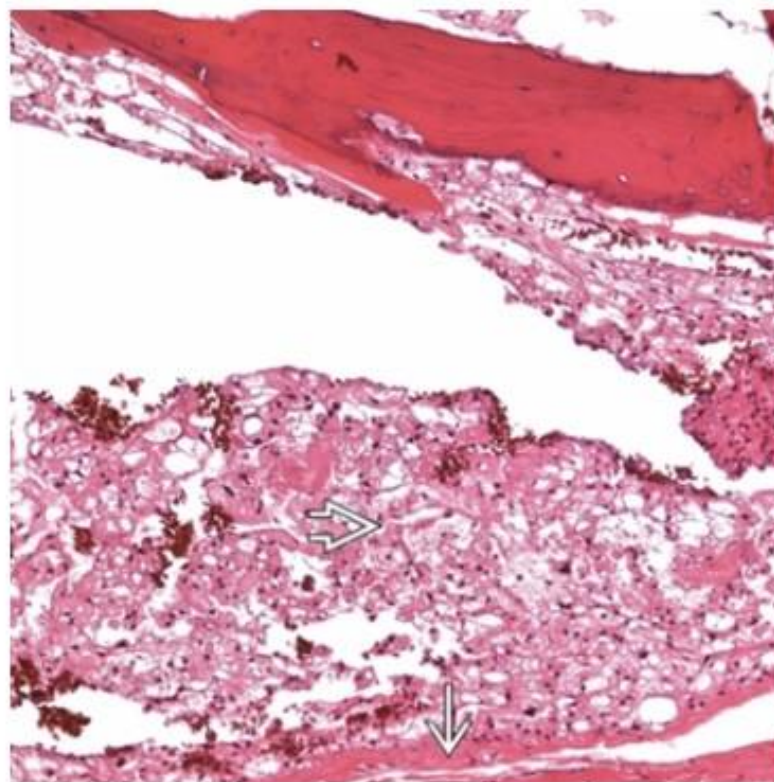
Καλά περιγραπτες κυτταρικές αθροίσεις οι οποίες περιβάλλονται από αντιδραστικό οστούν. Τα κύτταρα έχουν άφθονο διαυγές κυτταρόπλασμα και ευδιάκριτη κυτταρική μεμβράνη

## Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής



Τα κύτταρα έχουν άφθονο διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και ευδιάκριτη κυτταρική μεμβράνη. Οι πυρήνες έχουν ποικίλο μέγεθος και ήπια ατυπία, ενώ παρατηρούνται εξωκυττάρια σφαιριδια (κεκαμμένο βέλος), αλλά όχι μυξοειδές υπόστρωμα

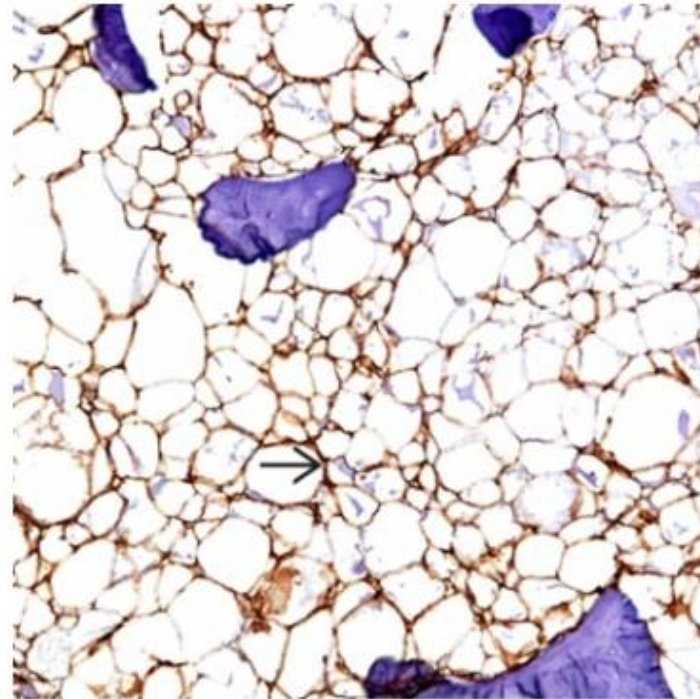
## Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής



Εξωοστικός ΚΟΝΧ: Τα κύτταρα έχουν άφθονο κενοτοπιώδες διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και ευδιάκριτη κυτταρική μεμβράνη. Η αλλοίωση δεν καταστρέφει το περίοστεο



## Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής



Κερατίνη AE1/AE3+

## Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής- Διαφορική Διάγνωση

- Χόρδωμα: ΜΥΞΟΕΙΔΕΣ ΣΤΡΩΜΑ!!!!, οστική καταστροφή, εξοστική επέκταση και επέκταση στα πέριξ μαλακά μέρια
- Υπολείμματα Νωτιαίας Χορδής: εντόπιση στο μεσοσπονδύλιο δίσκο, όχι στο σώμα του σπονδύλου
- Μεταστατικό Καρκίνωμα: brachyury (-), S100 (-), παρουσία μιτώσεων, σημαντικής κυτταρικής ατυπίας και δεσμοπλαστικής αντίδρασης
- Χονδροσάρκωμα με διαυγοκυτταρικά στοιχεία: παρουσία συνιστώσας νεοπλασματικού χόνδρου και μεταπλαστικού οστού, brachyury (-)
- Εγχόρδρωση: εξοστική εντόπιση, παρουσία μυξοειδούς στρώματος
- Παγιδευμένα λιποκύτταρα αιμοποιητικού μυελού

## Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής

- Εξαιρετική πρόγνωση, πιθανή βραδεία αύξηση μεγέθους με τα χρόνια, ωστόσο,
- ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΠΙΘΑΝΗ ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΤΟΥ ΧΟΡΔΩΜΑΤΟΣ (βιβλιογραφικά αναφέρονται παρόμοια ανατομική κατανομή, συνύπαρξη με χόρδωμα, αναφερόμενη εξαλλαγή σε χόρδωμα), **εξ ου και**
- Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών με ΚΟΝΧ ακτινολογικά για πιθανή ανάπτυξη χορδώματος

# Χόρδωμα (Chordoma)

**Κακοήθης όγκος με φαινότυπο όμοιο με τα κύτταρα της νωτιαίας χορδής, ο οποίος αναπτύσσεται συνήθως ενδοστικά στον αξονικό σκελετό**

## Χόρδωμα

- **Εντόπιση:** ενδοστικά εντός αξονικού σκελετού, σπανίως σε άλλες θέσεις, 29-50% στο ιερό οστόύν, 32-35% στη βάση του κρανίου, 15-32,5% στις κινητές μοίρες της ΣΣ
- **Κλινική εικόνα:** συμπτώματα λόγω της εντόπισης (πχ διπλωπία αν η εντόπιση είναι η βάση του κρανίου, άλγος και επίσχεση ή ακράτεια κοπράνων στο ιερό οστόύν)  
**Μικρή ηλικία εμφάνισης-εντόπιση στη βάση του κρανίου-πολλαπλοί όγκοι → συχνή κλινική εμφάνιση οικογενών περιπτώσεων**
- **0,08/100000 πληθυσμός/έτος, ~5-10% των πρωτοπαθών όγκων των οστών, 4<sup>η</sup>-8<sup>η</sup> δεκαετία, 5% των χορδωμάτων σε ασθενείς <20 ετών (βάση κρανίου)**
- **Αιτιολογία-Προδιαθεσικοί παράγοντες:** -πιθανή ανάπτυξη στο έδαφος ΚΟΝΧ  
-Οικογενείς μορφές σχετιζόμενες με υπερέκφραση του γονιδίου T-brachyury, --  
-αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση

## Χόρδωμα

- **Ακτινολογικά Ευρήματα:** **A/Γ:** λυτική αλλοίωση με σχηματισμό μάζας στα πέραξ μαλακά μόρια με πιθανές επασβεστώσεις, με εκτόπιση του ορθού για τους όγκους του ιερού  
**MRI:** έντονα αυξημένης έντασης στις T2 ακολουθίες  
**CT:** ακτινοδιαυγαστική αλλοίωση με οστική καταστροφή
- **Μοριακό Προφίλ:** **16%** μεταλλάξεις της οδού PI3K θεραπευτικώς αξιοποιήσιμες
  - Διπλασιασμός του γονιδίου *T-box* στο 27% των σποραδικών περιπτώσεων
  - 10% απενεργοποιητική μετάλλαξη του *LYST*
  - έκφραση *p-* και ολικού *EGFR*: 47% και 67% των περιπτώσεων, χορήγηση *EGFR* αναστολέων
  - Αναφερόμενες μεταλλάξεις σε *ALK*, *CTNNB1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PTEN*, *CDKN2A*

## Χόρδωμα

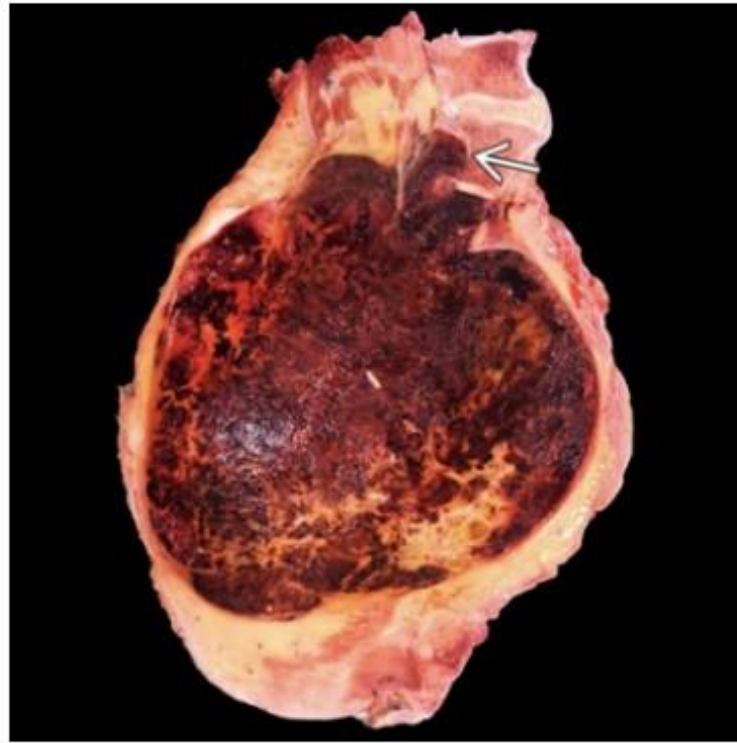
- Μακροσκοπική εμφάνιση: μάζα ποικίλου μεγέθους (βάση κρανίου 2-5εκ, ιερό >10εκ), πολυλοβωτή, λευκόφαιη καστανόφαιη και ζελατινώδης
- Λόβια μεγάλου μεγέθους επιθηλιόμορφων κυττάρων σε χορδές ή αθροίσεις, με μέσου μεγέθους στρογγυλούς/ωοειδείς πυρήνες με μικρά πυρήνια ή ψευδοέγκλειστα και άφθονο ηωσινόφιλο κενотоπιώδες κυτταρόπλασμα με βλεννώδες υλικό (φουσαλιδώδης εμφάνιση)
- Ποικίλη ποσότητα βασεόφιλου μυξοειδούς στρώματος
- Πιθανή παρουσία πλειομορφισμού και ατρακτόμορφης μορφολογίας ή εστιών νέκρωσης
- Μικρή μιτωτική δραστηριότητα
- **ΔΙΗΘΗΣΗ ΜΥΕΛΟΧΩΡΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΜΕ ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΜΑΖΑΣ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ**
- CKs, S100, EMA, brachyury +, CEA-GFAP±, ΠΟΛΥ ΣΠΆΝΙΑ ΑΠΩΛΕΙΑ INI1

## Χόρδωμα-Υποποικιλίες

- Χονδροειδές Χόρδωμα: περιοχές συμβατικού χορδώματος και περιοχές νεοπλασματικών κυττάρων εντός βοθρίων, με παρουσία υαλοειδούς στρώματος (ομοιάζουσες με υαλοειδή χόνδρο) (ΔΔ χονδροσάρκωμα), συνήθως στη βάση του κρανίου
- Αποδιαφοροποιημένο Χόρδωμα: περιοχές συμβατικού χορδώματος και περιοχές μορφολογικά όμοιες με υψηλής κακοήθειας αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα (CKs-, brachyury-) με πιθανή **οστεοσαρκωμάτωση ή ραβδομυοσαρκωμάτωση διαφοροποίηση**, μεταλλάξεις του TP53, ταχέως επιδεινούμενη κλινική εικόνα
- Χόρδωμα πτωχής διαφοροποίησης: αυξημένη κυτταροβρίθεια, αυξημένη πυρηνική ατυπία, νέκρωση και μιτώσεις, μικρή ποσότητα στρώματος, πιθανοί ραβδοειδείς χαρακτήρες, **ΑΠΟΥΣΙΑ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΦΥΣΑΛΙΔΩΔΟΥΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΗΣ ΠΟΣΟΤΗΤΑΣ ΜΥΞΟΕΙΔΟΥΣ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ**, συνήθως στη βάση του κρανίου και ΑΜΣΣ, **ΑΠΩΛΕΙΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ INI1 και απώλεια χρωσώματος 22q και SMARCB1 (πιθανή διαγνωστική χρήση, ανίχνευση delSMARCB1 με FISH)**

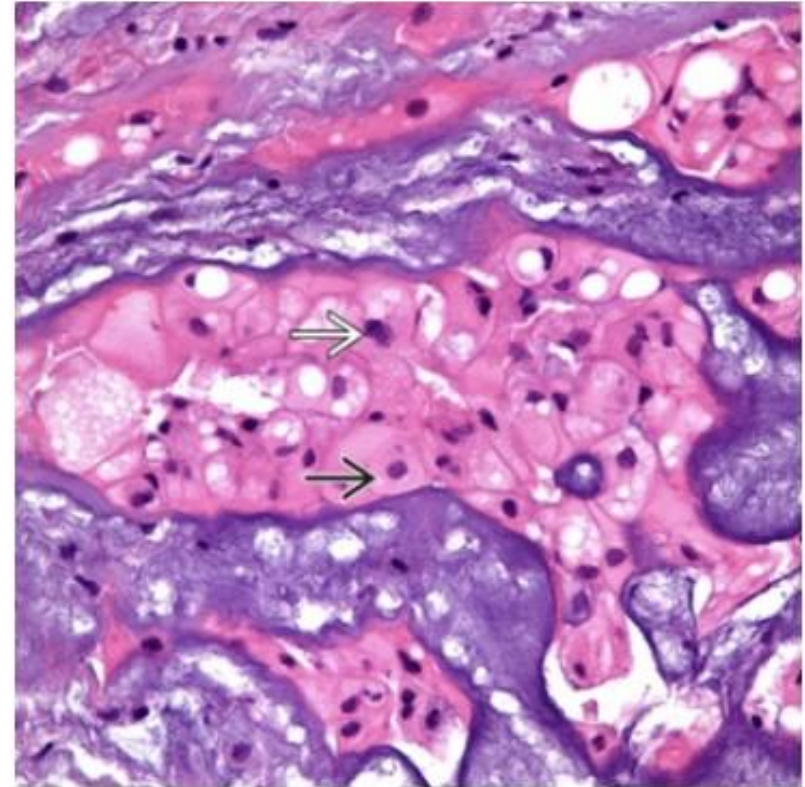
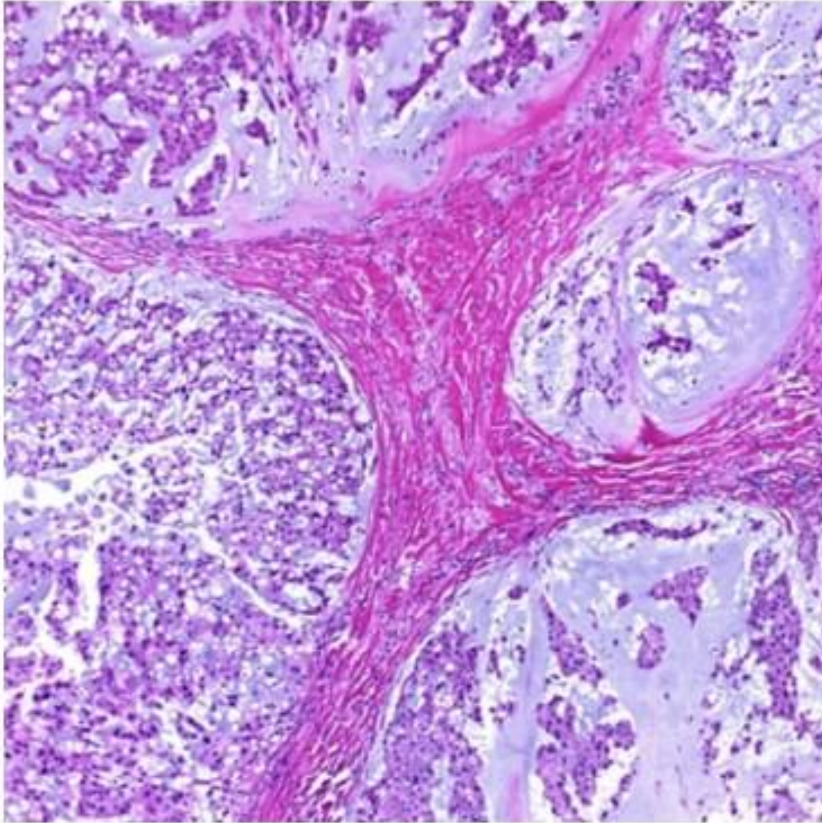


## Χόρδωμα



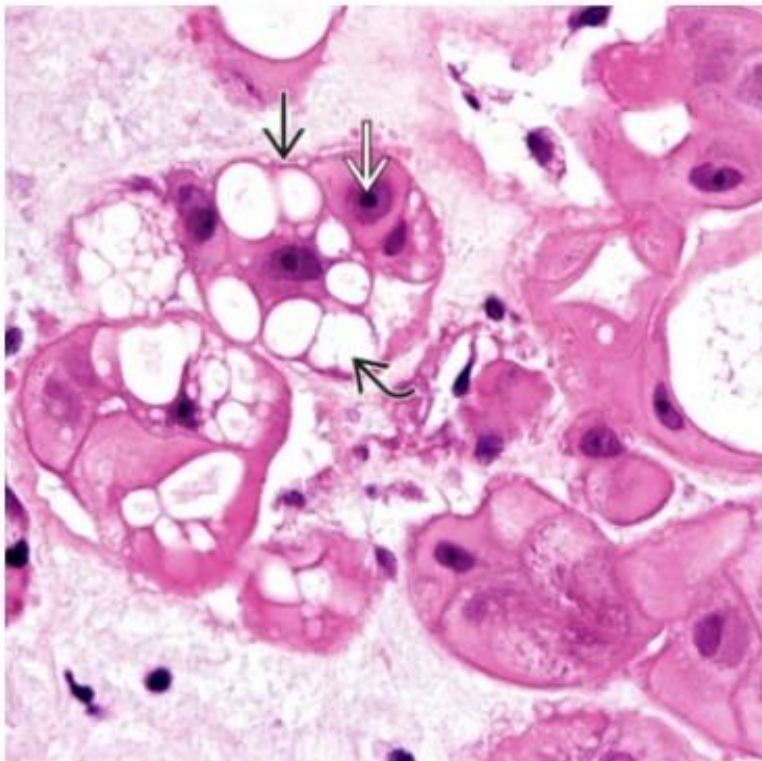
Αιμορραγική μάζα η οποία καταστρέφει τον κόκκυγα και το ιερό στούν

## Χόρδωμα

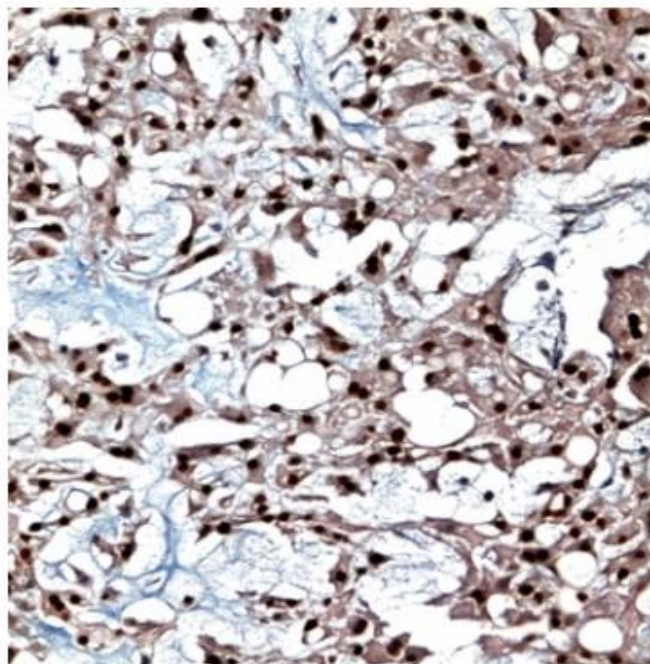


Λόβια κυττάρων με άφθονο ηωσινόφιλο ή «φουσαλιδώδες» κυτταρόπλασμα και άφθονο μυξοειδές στρώμα

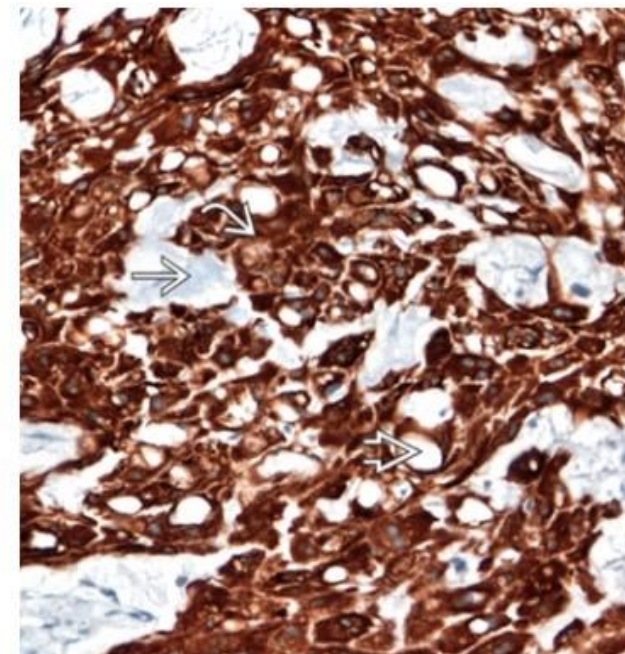
## Χόρδωμα



Φυσαλιδοφόρα κύτταρα με ενδοκυτταροπλασματικά διαυγή κενετόπια και πυρήνες με ευκρινή πυρήνια

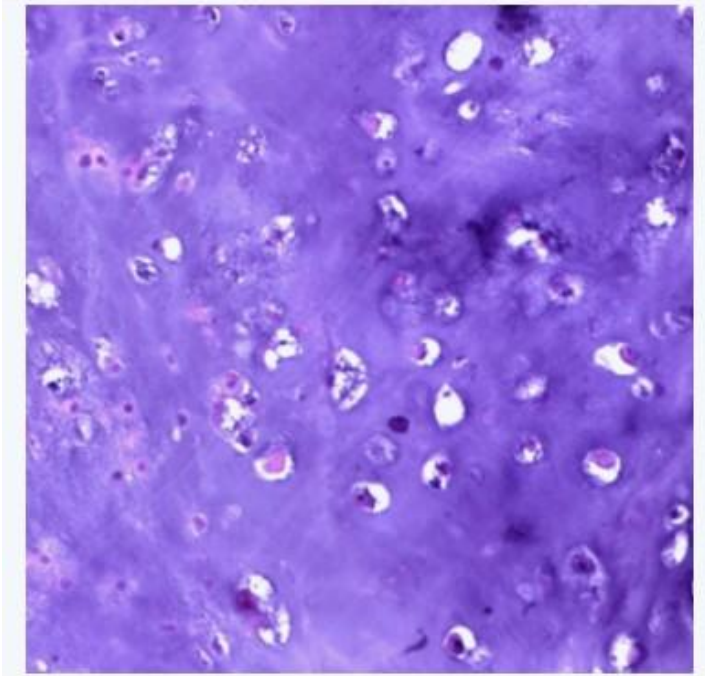


**Brachyury**

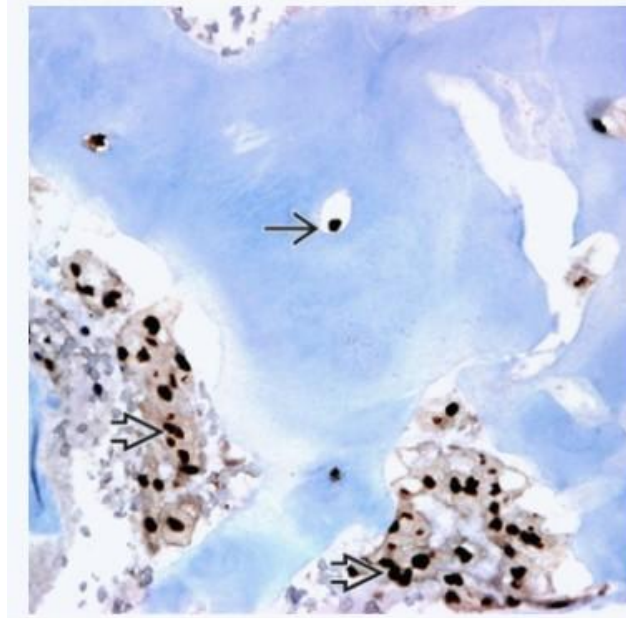


**Keratin**

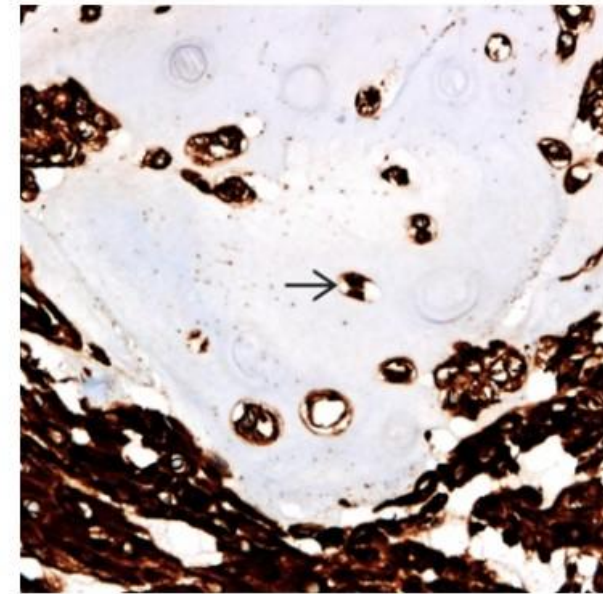
## Χόρδωμα



**Χονδροειδές χόρδωμα**  
Περιοχή παρόμοια με  
νεοπλασματικό υαλοειδή  
χόνδρο

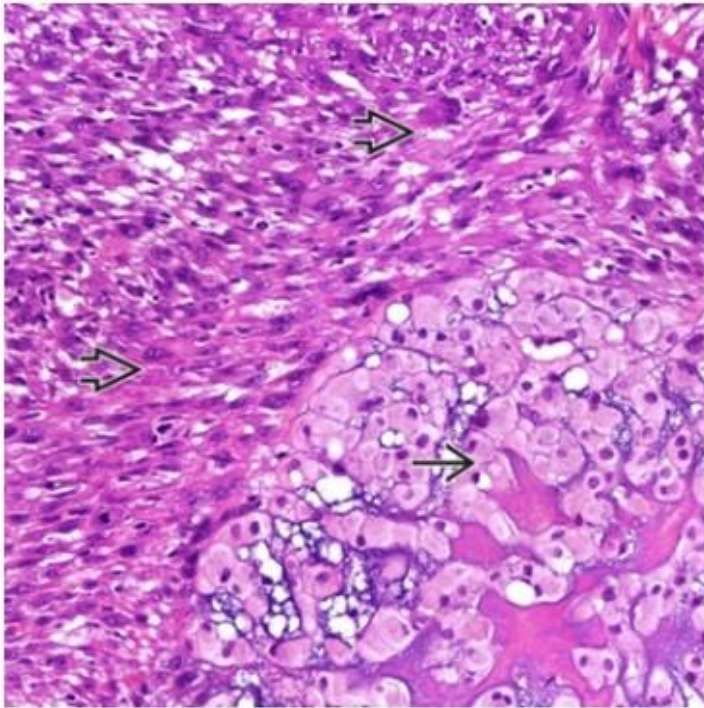


**Brachyury**

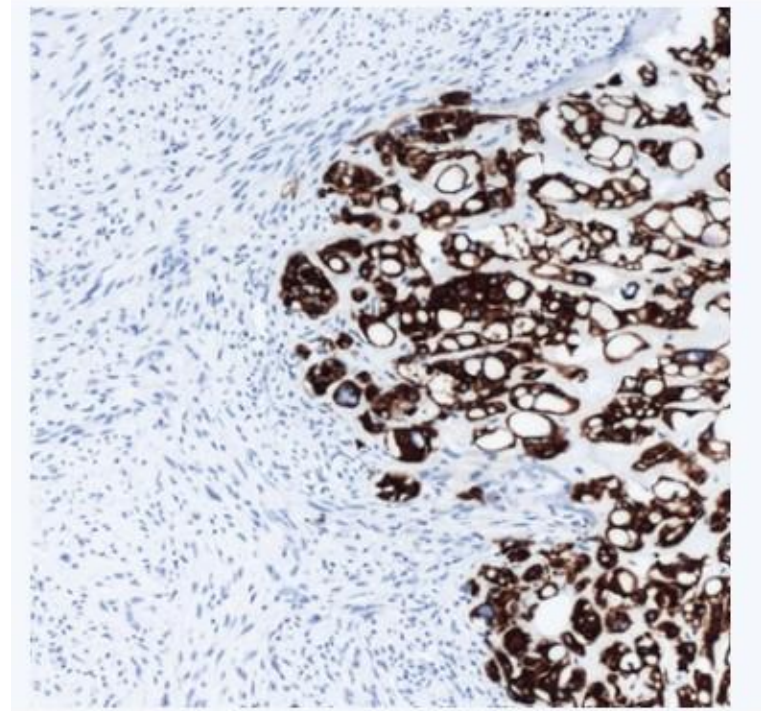


**Keratin**

## Χόρδωμα

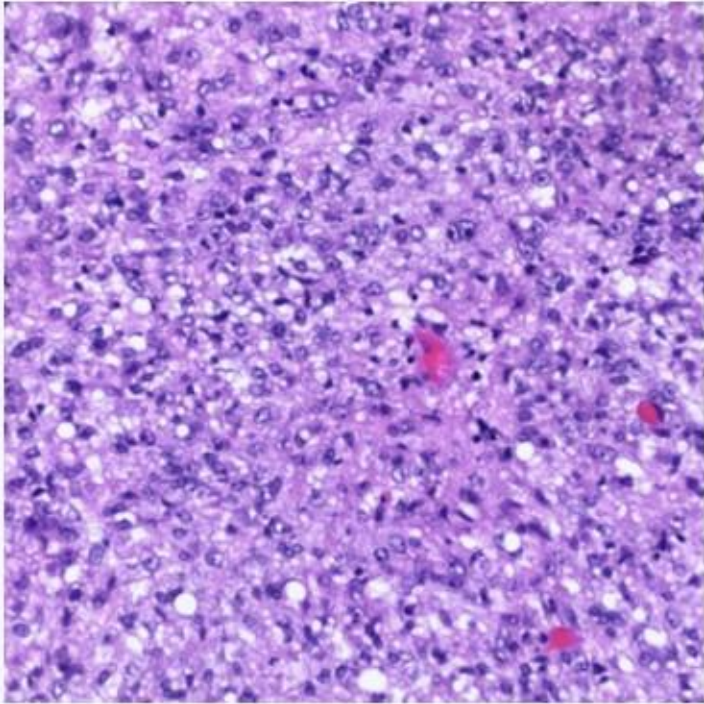


Περιοχές  
αποδιαφοροποιημένου και  
συμβατικού χορδώματος

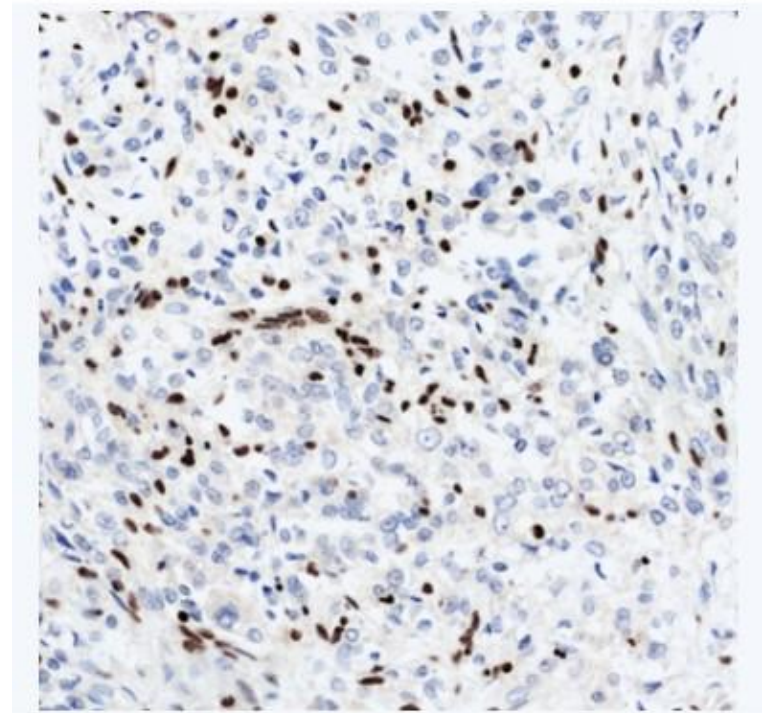


**Keratin**

## Χόρδωμα

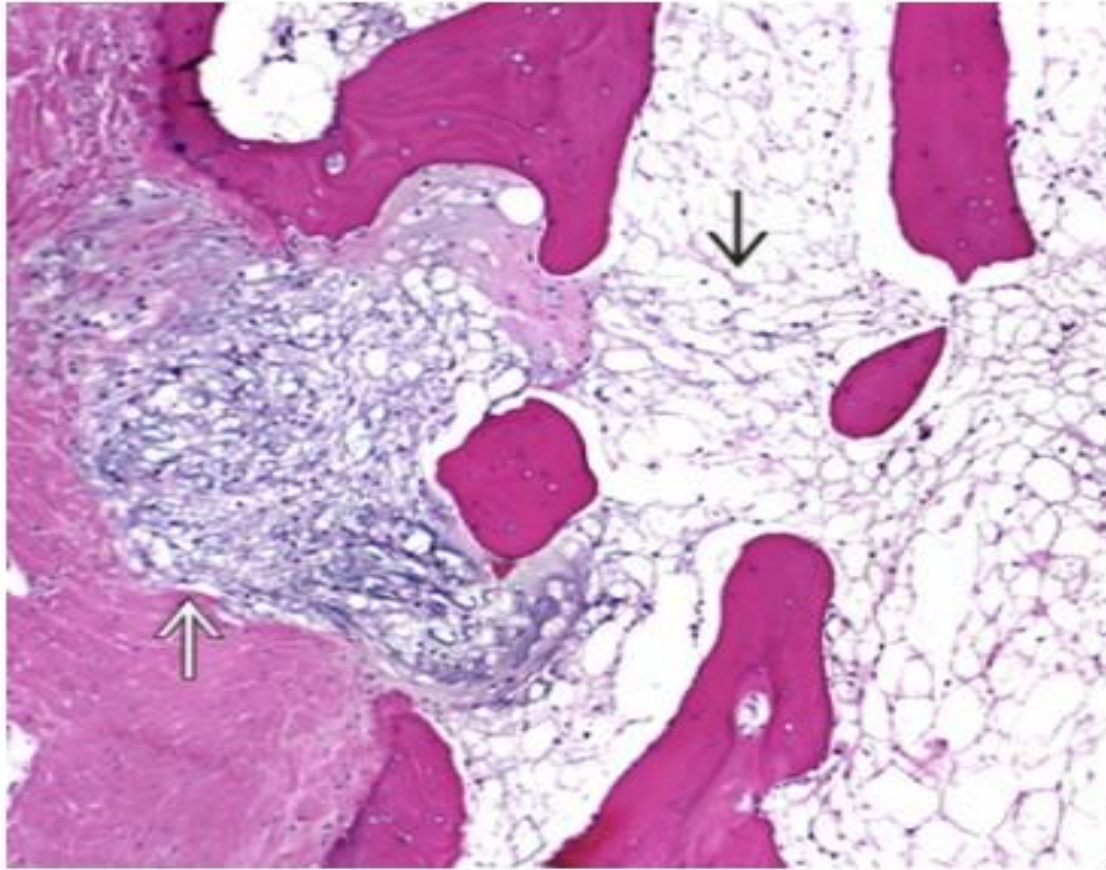


**Χόρδωμα πτωχής διαφοροποίησης**  
Αυξημένη κυτταροβρίθεια και κυτταρική  
ατυπία, μεγάλοι πυρήνες με ηωσινόφιλα  
πυρήνια και απουσία στρώματος



**Απουσία έκφρασης INI1**

## Χορδωμα



Ανάπτυξη χορδώματος στο έδαφος ΚΟΝΧ

## Χόρδωμα- Διαφορική Διάγνωση

- **Μεταστατικό Καρκίνωμα: S100-, brachyury-**
- **Χονδροσάρκωμα: CKs- (σπάνια +), brachyury-**
- **Καλοήθης Όγκος εκ της Νωτιαίας Χορδής: ΑΠΟΥΣΙΑ ΜΥΞΟΕΙΔΟΥΣ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ, ΠΕΡΙΟΡΙΖΕΤΑΙ ΕΝΔΟΣΤΙΚΑ**
- **Άτυπος Τερατοειδής Ραβδοειδής Όγκος: brachyury-**



# Χόρδωμα

- Θεραπευτικά συνδυασμός ΑΚΘ και χειρουργικής εξαίρεσης, overall median survival 7 έτη
- Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες: εντόπιση, μέγεθος, εξαιρεσιμότητα
- Όγκοι ιερού οστού: καλύτερη πρόγνωση και OS από τις λοιπές εντοπίσεις, 5ετής επιβίωση: 60-95%, 10ετής επιβίωση: 40-60%, τοπική υποτροπή μετά από ατελή εξαίρεση
- Όγκοι κινητής μοίρας ΣΣ: πλήρης εξαίρεση δυσχερής, 5ετής επιβίωση: ~55% με ποσοστό υποτροπής 62-75%
- Χειρότερη πρόγνωση: βάση κρανίου, μεγάλο μέγεθος, θήλυ φύλο, ηλικία>40, χόρδωμα πτωχής διαφοροποίησης
- Μεταστάσεις (<5-43%) σε πνεύμονα, δέρμα, οστά, λεμφαδένες
- Αποδιαφοροποιημένο χόρδωμα: χείριστη πρόγνωση, γενικευμένη εξάπλωση στο ~90%