

Avances biotecnológicos en el diagnóstico y tratamiento del cordoma de Clivus: una revisión bibliográfica

Mariamalia Murillo^{1*}, Valentina Montero¹, Mónica Murillo¹, Alejandro Rodríguez¹, José Daniel Amador¹

¹Ingeniería en Biotecnología, Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Cartago, Costa Rica. Dirección de correo: m.murillo.5@estudiantec.cr

*Autora responsable de la publicación

Resumen

El cordoma de Clivus es un tumor óseo maligno poco frecuente, originado de restos de la notocorda embrionaria y caracterizado por su crecimiento lento, infiltrativo y alta tasa de recurrencia local. Su diagnóstico y tratamiento representan un desafío debido a su localización en la base del cráneo y resistencia a la quimioterapia. Los avances biotecnológicos han permitido una mejor comprensión molecular del tumor mediante técnicas como la secuenciación de nueva generación (NGS), la proteómica cuantitativa y la identificación de biomarcadores como Brachyury, CDKN2A/2B (genes supresores de tumores), SMARCB1 (gen regulador de la cromatina) y ASNS (Asparagina sintetasa), que facilitan la detección y clasificación de los pacientes según riesgo. En el ámbito terapéutico, se han desarrollado estrategias dirigidas a receptores tirosina-quinasa como EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) y PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) y vías PI3K (fosfoinositido 3-quinasa) /AKT/mTOR, así como inmunoterapias basadas en inhibidores de PD-1 (proteína de muerte programada 1) así como su ligando PD-L1 y vacunas anti-Brachyury. Modelos preclínicos como organoides y xenoinjertos han agilizado la validación de fármacos y la comprensión de la heterogeneidad tumoral. Además, la inteligencia artificial se ha incorporado para optimizar el diagnóstico por imágenes y la predicción del pronóstico. A pesar de los avances, la baja incidencia del cordoma limita los estudios multicéntricos y la definición de estrategias terapéuticas óptimas. La integración de la biotecnología, las ciencias ómicas permiten mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Palabras Claves: Tumor óseo maligno, diagnóstico molecular, proteómica, notocorda embrionaria, terapias dirigidas.

Abstract

Clivus chordoma is a rare malignant bone tumor that originates from remnants of the embryonic notochord and is characterized by slow, infiltrative growth and high rate of local recurrence. Its diagnosis and treatment are challenging due to its location at the skull base and its resistance to chemotherapy. Biotechnological advances have enabled a deeper molecular understanding of the tumor through techniques such as next-generation sequencing (NGS), quantitative proteomics, and the identification of biomarkers including Brachyury, CDKN2A/2B (tumor suppressor genes), SMARCB1 (chromatin-regulatory gene), and ASNS (Asparagine Synthetase), which facilitate the detection and classification of patients according to risk. In the therapeutic field, strategies targeting receptor tyrosine kinases such as EGFR (epidermal growth factor receptor) and PDGFR (platelet-derived growth factor receptor), as well as PI3K (phosphoinositide 3-kinase)/AKT/mTOR signaling pathways have been developed, along with immunotherapies based on PD-1 (programmed death protein 1) and its ligand PD-L1 inhibitors, and anti-Brachyury vaccines. Preclinical models such as organoids and xenografts have accelerated drug validation and understanding of tumor heterogeneity. Moreover, artificial intelligence has been incorporated to optimize diagnostic imaging and prognostic prediction. Despite these advances, the low incidence of chordoma limits multicenter studies and the definition of optimal therapeutic strategies. The integration of biotechnology, omics sciences, and biomedical informatics offers a path toward more precise and personalized treatments that improve patient survival and quality of life.

Key Words: Malignant bone tumor, molecular diagnosis, proteomics, embryonic notochord, targeted therapies.

Introducción

El cáncer se define como un conjunto de enfermedades provocadas por células que han perdido su respuesta a los mecanismos normales de regulación del crecimiento y desarrollan la capacidad de invadir otros tejidos del organismo (Bermúdez Garcell et al., 2019). Estas masas tumorales pueden presentar diferentes grados de agresividad biológica y capacidad invasiva, lo que determina su comportamiento clínico y por ende su pronóstico (Patel, 2020).

Los cordomas son neoplasias óseas que se originan a partir de restos de la notocorda embrionaria en la base del cráneo o en la columna vertebral (Chávez Sevillano et al., 2015). La notocorda es una estructura transitoria del desarrollo que guía la formación de las vértebras y que desaparece tras cumplir su función, cuando eso pasa, permanece solamente el núcleo pulposo de los discos intervertebrales. Cuando estas células remanentes sobreviven fuera de lo usual, pierden su equilibrio fisiológico y pueden transformarse en tejido tumoral con un crecimiento lento, pero agresivo (Slouma et al., 2025).

El cordoma de Clivus, se caracteriza por un crecimiento lento pero infiltrativo, que destruye hueso e invade estructuras neurovasculares cercanas (Arbolay et al., 2020; Munari et al., 2020). Su aparición se asocia de manera directa al factor de transcripción Brachyury (TBXT, por sus siglas en inglés), que es un regulador esencial de la notocorda durante la embriogénesis. Normalmente su expresión desaparece tras el nacimiento, pero en los cordomas permanece activa de forma anómala, lo cual favorece la proliferación y la supervivencia celular. Además, se han descrito duplicaciones germinales y polimorfismos en TBXT que predisponen a la enfermedad, así como alteraciones cromosómicas en la región 6q donde se localiza el gen (Bai, et al., 2021b; Chen et al., 2020).

Epidemiológicamente, los cordomas representan entre el 1 y 4% de los tumores óseos malignos, con una incidencia de 0,18 a 0,84 casos por millón de habitantes al año, según estudios poblacionales internacionales, afectando principalmente a personas de la tercera edad, con un leve predominio en

hombres (Amit et al., 2014; Ronai & Varga, 2021; Ullah et al., 2024). Además, su ubicación profunda y cercana al tronco encefálico y nervios craneales condiciona tanto los síntomas como el abordaje quirúrgico. La resección completa representa un procedimiento complejo de alto riesgo, ya que comprometer estructuras neurológicas esenciales impacta directamente la calidad de vida del paciente (Yoo et al., 2023). Además, aunque los cordomas son capaces de metastatizar, la recurrencia local es la principal causa de mortalidad y representa el mayor reto terapéutico (Bai, et al., 2021a; Welch & Hurst, 2019; Zhou et al., 2019).

El tratamiento estándar combina cirugía con radioterapia, dado que los cordomas son resistentes a la quimioterapia. No obstante, las limitaciones de estas intervenciones han impulsado la búsqueda de nuevas estrategias. Se han identificado secuencias repetitivas del gen Brachyury en la mayoría de los cordomas esporádicos, así como mutaciones en receptores tirosina-quinasa que generan desequilibrio proteico. Estos hallazgos sugieren que análisis moleculares e inmunohistoquímicos podrían ayudar a identificar inhibidores y dianas terapéuticas más específicas (Erazo et al., 2018; Yang et al., 2023).

Finalmente, el propósito de la presente revisión es analizar los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento del cordoma de Clivus desde una perspectiva biotecnológica. Más que analizar técnicas individuales, se busca resaltar la biotecnología como una disciplina integradora, en la que convergen diversas áreas como la biología molecular, la proteómica, el desarrollo de modelos preclínicos, la inmunología y la nanotecnología. Por lo tanto, se pretende mostrar el rol de la biotecnología como eje articulador entre la investigación básica y la aplicación clínica, dando paso a protocolos más efectivos y menos invasivos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta condición.

Síntomas y progresión clínica

Por lo general, el cordoma de Clivus se manifiesta clínicamente en fases avanzadas, debido a que los síntomas aparecen solo cuando el tumor alcanza un tamaño suficiente para comprimir estructuras neurológicas importantes. Entre las manifestaciones más

frecuentes destacan las alteraciones oculares, como la diplopía producida por la compresión de los nervios encargados del movimiento ocular, así como dolor facial o pérdida de sensibilidad (hipoestesia) asociados al compromiso del nervio trigémino y sus ramas (Hong et al., 2022). La extensión tumoral hacia el tronco encefálico y el cerebelo puede ocasionar vértigo, ataxia, disartria y pérdida de coordinación. Asimismo, cuando el tumor afecta pares craneales bajos (IX, X y XII) se observa disfagia, disfonía y debilidad lingual, con repercusiones directas en la movilidad y la función del habla y la deglución (Noya et al., 2023).

En cuanto a la progresión, aunque el cordoma de Clivus tiene bajo potencial metastásico, la recurrencia local continúa siendo el principal desafío clínico. En una serie de 284 casos, más del 50% de los pacientes presentó recurrencia en el seguimiento, y la supervivencia libre de progresión disminuyó significativamente a los 3-5 años (Bai, et al., 2021a). Los casos de metástasis son poco frecuentes, en esta serie, su tasa fue del 3,2%, y su presencia se asoció con un pronóstico desfavorable (Bai, et al., 2021a).

Aunque la presencia de metástasis implica un pronóstico desfavorable, esta no representa la principal causa de mortalidad en el cordoma de Clivus. La mayoría de los pacientes fallecen por progresión local de la enfermedad, lo que refuerza la importancia del control local como objetivo terapéutico prioritario (Bai, et al., 2021a).

Por último, el subtipo menos diferenciado muestra un comportamiento más agresivo y una mayor tendencia a la metástasis y recurrencia temprana. Aunque el seguimiento de los cordomas se centra principalmente en el control local, los pacientes con subtipos de alto riesgo podrían beneficiarse de una vigilancia más estrecha (Soule et al., 2021).

Avances en el diagnóstico

La biotecnología ha sido fundamental en las investigaciones sobre el cordoma de Clivus, debido a que ha contribuido en la mejora de su diagnóstico, por ejemplo, mediante la identificación molecular de la enfermedad por secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). La NGS ha permitido

realizar una descripción de las características genéticas, transcriptómicas y epigenéticas de este tumor (Hung et al., 2020), lo que representa un avance prometedor hacia la mejora del diagnóstico diferencial y la clasificación de pacientes según su riesgo, a pesar de que su aplicación clínica aún se encuentra en desarrollo.

Sobre la misma línea de diagnóstico, se han logrado identificar alteraciones genéticas relacionadas con el cordoma, como la eliminación homocigota de los genes CDKN2A y CDKN2B codificantes de un inhibidor de quinasas dependiente de ciclinas o por sus siglas en inglés CDKs que controlan el ciclo celular y suprimen tumores. También se han identificado mutaciones del complejo SWI/SNF (Switch/Sucrose Non-Fermentable), que se encarga de remodelar la cromatina y por ende de la regulación de la expresión génica. Asimismo, se documentó una baja carga mutacional tumoral (TMB, por sus siglas en inglés), junto con una extensa cantidad de alteraciones en el número de copias cromosómicas (CNA) que incluyen las regiones de CDKN2A, CDKN2B y PBRM1 (proteína polibromo-1, igualmente es un gen supresor de tumores) relacionadas con la remodelación de la cromatina, asimismo, SETD2 (Dominio SET Contenedor 2, gen supresor de tumores encargado de regular la metilación de histonas) y el cromosoma 22q donde se localiza el Regulador de Cromatina Relacionado con SWI/SNF, Asociado a la Matriz, Dependiente de Actina, Subfamilia B, Miembro 1 (por sus siglas en inglés SMARCB1) (Bai, et al., 2021b). Estos factores facilitan el diagnóstico del cordoma y abren la posibilidad de implementar estrategias de medicina de precisión, aunque el tratamiento sigue siendo un desafío.

De igual manera, el consorcio internacional de datos genómicos oncológicos de la Asociación Americana de Investigaciones sobre cáncer (AACR) creó un proyecto llamado AACR GENIE, con el fin de recolectar y compartir datos reales de pacientes con cáncer. Con el uso de NGS en este proyecto, se pudo detectar con mayor eficacia la frecuencia de las alteraciones genómicas. Asimismo, para la detección eficaz del cordoma se instó al uso de paneles dirigidos que notifiquen las pérdidas o modificaciones de los genes CDKN2A, SMARCB1. Con

ayuda de técnicas de biología molecular y ensayos genómicos se ha observado la frecuencia de alteraciones en CDKN2A y CDKN2B, donde las deleciones de ambos genes fueron más frecuentes en tumores con comportamiento metastásico, lo que indica una menor actividad supresora tumoral y, por ende, una mayor proliferación celular. Adicionalmente, las mutaciones identificadas en CDKN2A/B difieren entre niños y adultos (Hsia et al., 2025).

Como se mencionó anteriormente, el TBXT se encarga de regular diferentes genes durante el desarrollo embrionario, funcionando como un marcador de detección. Su expresión predomina en el cordoma, donde la totalidad de los casos analizados demuestra positividad, lo que le confiere alta especificidad como marcador diagnóstico. Sin embargo, su expresión también se ha documentado en tumores de células germinales testiculares, por lo que se sugiere como método complementario a NGS para diferenciarlo de tumores mimetizadores (Caneve et al., 2025). La especificidad de TBXT ha sido estudiada a profundidad, confirmando efectivamente que este puede tener un papel tanto de “*driver gene*” como en la adicción oncogénica.

Por otro lado, se han desarrollado avances relacionados con la proteómica y el descubrimiento de biomarcadores para el diagnóstico clínico del tumor. Por ejemplo, con la proteómica cuantitativa y la espectrometría de masas es posible medir los niveles de proteínas expresadas en el tumor, lo que se relaciona con la condición del paciente (Yin et al., 2024). Asimismo, se han definido subtipos proteómicos que tienen rutas metabólicas diferenciales, casos tales como remodelación cromática o subtipos mediados por transición mesenquimal a epitelial (MET, por sus siglas en inglés), que juegan un papel fundamental en la interpretación del diagnóstico, ya que contempla mayor cantidad de variables biológicas y personalizaciones para cada paciente, (Yin et al., 2024). En relación con la proteómica subcelular, se identificó a PLA2R1 (receptor de fosfolipasa A2 tipo 1) como una proteína superficial que se enriquece en el cordoma; a mayor expresión de PLA2R1, peor pronóstico. Su silenciamiento mediante siRNA (RNA de interferencia pequeño, la cual es una herramienta molecular que bloquea la

expresión de genes específicos) y CRISPR (en español, repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas, la cual es una tecnología de edición génica) inhibe el crecimiento tumoral tanto *in vivo* como *in vitro*, por lo que esta proteína funciona como un biomarcador con valor de pronóstico/diagnóstico y potencial de terapia (Khan et al., 2024).

Entre los biomarcadores de cordoma revisados sistemáticamente, algunos son consistentes a nivel de inmunohistoquímica, transcriptoma y proteómica y con base en esto se busca diseñar paneles que sean convenientes a nivel clínico. Entre los biomarcadores resalta el Asparagina sintetasa (ASNS) (Rubino et al., 2022), que es muy recurrente y que funciona adecuadamente en su detección. Por otro lado, estudios de 187 casos diferentes de cordoma en la base del cráneo revelaron frecuente inestabilidad cromosómica, la cual proponen que se utilice como marcador del pronóstico del tumor y como diana terapéutica (Zhang et al., 2024).

En adición a los diagnósticos, los modelos preclínicos pueden funcionar para validar la presencia de este tumor, ya que pueden convertir diferentes herramientas ómicas en sistemas de diagnóstico como los organoides derivados del paciente (PDO). Se ha aprobado que los organoides de cordoma son capaces de emular la histología, la expresión de Brachyury y la heterogeneidad tumoral observada entre pacientes. Por ello, su uso ha sido validado para realizar pruebas de fármacos o combinaciones de estos a partir de células tumorales del propio paciente, permitiendo identificar el tratamiento más favorable para cada caso (Al Shihabi et al., 2022).

Dentro de este marco, los modelos *in vitro* mediante xenoinjertos (PDX) permiten una exploración sobre las vías relevantes, por ejemplo, la ruta c-MET, activada por el receptor de tirosina-quinasa MET. Al activarse permite identificar subtipos agresivos, que podrían desarrollar tratamientos dirigidos o personalizados (Zhao et al., 2022). Asimismo, el trabajo interdisciplinario en áreas como medicina y tecnologías de la información ha dado como resultado un repositorio disponible para todos los usuarios. Por otro lado, CRISPR permite identificar dependencias

moleculares específicas de Brachyury, TBXT o de otros genes como ADAR, PRKRA y HEATR3 (Sharifnia et al., 2023), priorizando biomarcadores que cuenten con relevancia biológica y utilidad diagnóstica.

Todos estos métodos diagnósticos para la detección de cordoma podrían combinarse entre sí para obtener resultados más precisos, y en consecuencia poder ofrecer tratamientos más dirigidos o personalizados. La mayoría de los métodos mencionados implican la medición de la expresión de genes o la proteómica.

Avances en el tratamiento de cordoma

La investigación en cordoma ha abierto la posibilidad de transformar el manejo terapéutico a través del desarrollo de terapias dirigidas y al refinamiento de modelos preclínicos, planteando estrategias distintas a la resección quirúrgica completa, ya que no siempre es factible, y a la quimioterapia convencional, que ha mostrado una eficacia muy limitada (Meng et al., 2019; Stacchiotti & Sommer, 2015). En el plano de las dianas moleculares, destaca el factor de transcripción Brachyury (T), característico de las células del cordoma y esencial durante la notocordogénesis, cuyo silenciamiento en líneas celulares (JHC7 y UCH-1) induce diferenciación, senescencia y detención completa del crecimiento (Ozair et al., 2020), lo que se perfila como objetivo terapéutico selectivo con potencial de baja toxicidad fuera del tumor. En paralelo, la activación aberrante de receptores tirosina-quinasa (RTK) y de vías convergentes como PI3K, AKT y mTOR sustenta el uso de estrategias de inhibición farmacológica como cetuximab, gefitinib y erlotinib, que apoyan el bloqueo del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) (Meng et al., 2019; Peng et al., 2022). Mientras que imatinib ha logrado una estabilización del cordoma en un porcentaje relevante de casos pese a reducidas respuestas volumétricas (Casali et al., 2004; Stacchiotti et al., 2012), posiblemente por la sobreexpresión de PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) en el estroma tumoral (Tamborini et al., 2006).

A nivel *downstream*, el uso de rapamicina y análogos enfrenta retroactivación de la vía

AKT, lo que ha motivado el uso de compuestos de doble acción como PI-103, capaces de inhibir simultáneamente PI3K y mTOR, desencadenando apoptosis en modelos celulares de cordoma. El avance de estas aproximaciones depende, no obstante, de superar limitaciones propias de una condición poco común, como la escasez de líneas celulares y xenoinjertos representativos, así como de fortalecer consorcios coordinados por iniciativas públicas y fundaciones dedicadas que faciliten la secuenciación y los ensayos multicéntricos orientados a validar nuevas combinaciones de fármacos, acelerando la traducción clínica (Di Maio et al., 2013). Bajo este contexto, la biotecnología también representa una vía para superar estas limitaciones, puesto que el uso de PDOs permite generar modelos tumorales que conservan la morfología y perfil molecular del tumor original, ampliando así la disponibilidad de modelos preclínicos más fieles. Además, la creación de biobancos de dichos organoides facilita la comparación de respuestas farmacológicas, fortaleciendo las plataformas colaborativas necesarias para validar nuevas terapias (Vlachogiannis et al., 2018).

Gracias a la secuenciación genómica y al uso de herramientas computacionales de cribado de alto rendimiento, ha sido posible identificar combinaciones farmacológicas con efectos sinérgicos como es el palbociclib y AZD2014, que demuestran potencial para contrarrestar la resistencia intrínseca del cordoma de Clivus. Así mismo, el reposicionamiento racional aislado ha permitido explorar el valor terapéutico de agentes previamente aprobados, como metformina, bajo nuevas perspectivas moleculares. El establecimiento de modelos preclínicos innovadores, especialmente el de los PDO, constituye otra contribución esencial, pues reproducen con mayor fidelidad la heterogeneidad tumoral y permiten un cribado farmacológico más rápido y coste-efectivo que los sistemas tradicionales (Zhao et al., 2022).

Los métodos basados en inmunoterapia representan otra opción relevante en el tratamiento del cordoma de Clivus. Se han explorado inhibidores de puntos de control inmunitario como durvalumab y pembrolizumab, mostrando respuestas parciales y beneficios sintomáticos, aunque

con limitaciones en la duración del efecto. También se ha ensayado vacunas dirigidas contra Brachyury, con resultados prometedores en fase I, pero posteriormente cuestionados por la falta de diferencias significativas en estudios de fase II. De manera experimental, se ha reportado que la combinación de inmunoterapia con un virus oncológico (AdAPT-001) podría potenciar la respuesta antitumoral en pacientes refractarios (Golding et al., 2024).

En la misma línea, diversos reportes de ensayos clínicos sugieren que los bloqueadores de la interacción PD-1 (proteína de muerte programada 1), así como su ligando PD-L1 pueden inducir regresión tumoral y mejoría clínica, aunque la mayoría de los pacientes experimenta progresión tras algunos meses, lo que resalta la necesidad de enfoques combinados que generen respuestas más sostenibles. La caracterización del microambiente tumoral ha demostrado la expresión de PD-L1 en linfocitos infiltrantes y de galectina-9 en células de cordoma, favoreciendo la evasión inmune. Esto plantea la importancia de integrar estudios genómicos y transcriptómicos unicelulares para modular de mejor forma la respuesta inmune. Asimismo, se han propuesto otras dianas tumorales como S100 (proteína de unión a calcio), EMA (antígeno de membrana epitelial) y antígenos asociados a melanoma, que podrían emplearse en futuras vacunas o inmunoterapias combinadas. No obstante, la baja incidencia del cordoma, la falta de biomarcadores validados y la heterogeneidad molecular limitan el diseño de ensayos clínicos de gran escala, lo que refuerza la necesidad de fortalecer modelos preclínicos y colaboraciones multicéntricas para evaluar de forma robusta estas aproximaciones biotecnológicas (Alexander et al., 2024).

La complejidad de las resecciones quirúrgicas y la heterogeneidad biológica del cordoma han impulsado el uso de la inteligencia artificial como recurso emergente para optimizar la planificación terapéutica. Modelos basados en aprendizaje automático, en particular redes neuronales convolucionales, demostraron utilidad para distinguir al cordoma de otros tumores morfológicamente similares mediante resonancia magnética y tomografías computarizadas. De igual

manera, algoritmos como máquinas de vectores de soporte y regresión logística se han empleado para tareas de clasificación y predicción de supervivencia, permitiendo estratificar a los pacientes según el riesgo de recurrencia, orientando programas de vigilancia postoperatoria. Los estudios revisados reportan métricas de desempeño alentadoras, con valores de Área Bajo la Curva (ABC) cercanos a 0,93 que respaldan el potencial de estas herramientas en la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, la rareza del cordoma limita la disponibilidad de grandes bases de datos, lo que restringe la generalización de los modelos y subraya la necesidad de investigaciones multicéntricas con cohortes más amplias (Guo et al., 2025).

Perspectivas futuras

El futuro de la investigación clínica del cordoma de Clivus tiene una relación estrecha con el campo de la biotecnología y sus innovaciones. Se espera que, a futuro, se amplíe la información disponible sobre este padecimiento para mejorar la eficacia en sus tratamientos y diagnósticos tempranos a pesar de la rareza de este tumor, lo que lo hace un gran desafío.

Dependiendo del estado del paciente y del avance del cordoma, la intervención quirúrgica es una opción para tratar este padecimiento. Debido a la complejidad de estas resecciones y la poca efectividad en el uso de quimioterapias convencionales, se debe de implementar el uso de herramientas tecnológicas para mejorar el planeamiento perioperatorio y terapéutico. Se espera que en el futuro estas cirugías presenten innovaciones tanto en técnicas, como en tecnología durante las intervenciones y terapias para mejorar la efectividad del procedimiento, además de una mejor recuperación del paciente.

Por otro lado, la información disponible respecto a este padecimiento sigue en aumento, y se espera que esto repercuta en la implementación de nuevas técnicas más efectivas y menos invasivas, para el diagnóstico, terapias dirigidas, y modelos preclínicos, entre otros aspectos. Esto indica la relevancia de un enfoque interdisciplinario, motivado por la rareza del cordoma de Clivus, y la falta de un tratamiento estándar debido su heterogeneidad biológica.

Conclusiones

El cordoma de Clivus representa un desafío científico y clínico considerable debido a su localización anatómica, bases de datos insuficientes, su heterogeneidad entre pacientes y la falta de implementación de técnicas alternativas para el tratamiento y diagnóstico del padecimiento.

En años recientes, el uso de herramientas biotecnológicas en el estudio de este tumor, han permitido generar posibles alternativas médicas personalizadas según el perfil molecular y genómico del paciente. La implementación de técnicas como la NGS, proteómica cuantitativa y la identificación de biomarcadores específicos como Brachyury, eliminación homocigota de CDKN2A/2B, SMARCB1 y ASNS han mejorado el diagnóstico y entendimiento de las causas de la tumorigénesis.

El abordaje científico del cordoma de Clivus requiere estudios interdisciplinarios y multicéntricos. La combinación de diversos campos de estudio resulta en un desarrollo considerable en la futura aplicación de los avances biotecnológicos para la atención de pacientes afectados.

Referencias

Al Shihabi A, Davarifar A, Lam Nguyen HT, Tavanaie N, Nelson SD, Yanagawa J, Federman N, Bernthal N, Hornicek F, Soragni A (2022) Personalized chordoma organoids for drug discovery studies. *Science Advances*, 8(1). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl3674>

Alexander AY, Dhawan S, Venteicher AS (2024). Role of immunotherapy in treatment refractory chordomas: review of current evidence. *Frontiers in Surgery*, 11:1375567. <https://doi.org/10.3389/FSURG.2024.1375567>

[BIBTEX](#)

Amit M, Na'Ara S, Binenbaum Y, Billan S, Sviri G, Cohen JT, Gil Z (2014). Treatment and Outcome of Patients with Skull Base Chordoma: A Meta-analysis. *Journal of Neurological Surgery. Part B, Skull Base*, 75(6), 383. <https://doi.org/10.1055/S-0034-1376197>

Arbolay OL, Ortiz Machín M, Rosales AEC, Cruz Pérez PO, Pablo P, Crespo G, López O, Jefe A, Hha N (2020). Cordomas del clivus. Consideraciones del tratamiento quirúrgico

endoscópico. *Revista Chilena de Neurocirugía*, 46(2), 70–74. <https://doi.org/10.36593/REVCHILNEUROCIR.V46I2.224>

Bai J, Li M, Shi J, Jing L, Zhai Y, Zhang S, Wang J, Zhao P, Li C, Gui S, Zhang Y (2021a). Mid-term follow-up surgical results in 284 cases of clival chordomas: the risk factors for outcome and tumor recurrence. *Neurosurgical Review*, 45(2), 1451. <https://doi.org/10.1007/S10143-021-01576-4>

Bai J, Shi J, Li C, Wang S, Zhang T, Hua X, Zhu B, Koka H, Wu HH, Song L, Wang D, Wang M, Zhou W, Ballew BJ, Hicks B, Mirabello L, Parry DM, Zhai Y, Li M, Yang XR (2021b). Whole genome sequencing of skull-base chordoma reveals genomic alterations associated with recurrence and chordoma-specific survival. *Nature Communications*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/S41467-021-21026-5>;TECHMETA

Bermúdez A, Serrano N, Teruel R, Leyva M, Naranjo A (2019). Biología del cáncer. *Correo Científico Médico*, 23(4), 1394-1416., de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156043812019000401394&lng=es&tlng=es.

Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, Tamborini E, Crippa F, Gronchi A, Orlandi R, Ripamonti C, Spreafico C, Bertieri R, Bertulli R, Colecchia M, Fumagalli E, Greco A, Grosso F, Olmi P, Pierotti MA, Pilotti S (2004) Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer* 101(9): 2086-2097. <https://doi.org/10.1002/cncr.20618>.

Caneve P, Schrap N, Möller K, Büyücek S, Lutz F, Chirico V, Viehweger F, Reisch V, von Bargen C, Kind S, Menz A, Kluth M, Hübner C, Bernreuther C, Sauter G, Marx AH, Simon R, Krech T, Steurer S, Luebke AM (2025). Brachyury expression is highly specific for chordoma: A tissue microarray study involving 14,976 cancers from 135 different tumor types and subtypes. *Annals of Diagnostic Pathology*, 76. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2025.152448>

Chávez Sevillano MG, Cláudia Rossi A, Freire A, Carranza C, Arieta Miranda J, Bevilacqua

Prado F (2015). Procesos pterigoideos y la sincondrosis eseno-occipital en la disyunción palatina. *Odontología Sanmarquina*, ISSN-e 1609-8617, ISSN 1560-9111, Vol. 18, No. 1, 2015, 18(1), 9.

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9382485&info=resumen&idioma=ENG>

Chen M, Wu Y, Zhang H, Li S, Zhou J, Shen J (2020). The Roles of Embryonic Transcription Factor BRACHYURY in Tumorigenesis and Progression. *Frontiers in Oncology*, 10, 538464.

<https://doi.org/10.3389/FONC.2020.00961/BTEX>

Di Maio S, Kong E, Yip S, Rostomily R (2013). Converging paths to progress for skull base chordoma: Review of current therapy and future molecular targets. *Surgical Neurology International*, 4(1), 72.

<https://doi.org/10.4103/2152-7806.112822>

Erazo IS, Galvis CF, Aguirre LE, Iglesias R, Abarca LC (2018). Clival Chondroid Chordoma: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*, 10(9).

<https://doi.org/10.7759/cureus.3381>.

Golding R, Abuqubo R, Pansa CJ, Bhatta M, Shankar V, Mani K, Kleinbart E, Gelfand Y, Murthy S De R Ramos G, Krystal J, Eleswarapu A, Yassari R, Mostafa E, Fourman MS, Schlumprecht A (2024). Clinical Medicine Immunologic and Targeted Molecular Therapies for Chordomas: A Narrative Review. *J. Clin. Med*, 13, 5679.

<https://doi.org/10.3390/jcm13195679>

Guo E, Sanguinetti RD, Boone L, Deng J, Shakil H, Gupta M (2025). Artificial intelligence and chordoma: A scoping review of the current landscape and future directions. *Brain and Spine*, 5, 104271.

<https://doi.org/10.1016/J.BAS.2025.104271>

Hong S, Laack N, Mahajan A, O'Brien EK, Stokken JK, Janus JR, Choby G, Van Gompel JJ (2022). Mayo Clinic Clival Chordoma Case Series: Impact of Endoscopic Training on Clinical Care. *Cancers* 14(20): 5104.

<https://doi.org/10.3390/CANCERS14205104>

Hsia B, Bitar G, Alshaka SA, Kim JD, Valencia-Sanchez BA, Faraji F, Brandel MG, Sato M,

Crawford JR, Levy ML, Patel VA, Polster SP (2025). Genomic Characterization of Chordoma: Insights from the AACR Project GENIE Database. *Cancers* 17(5):536.

<https://doi.org/10.3390/cancers17030536>

Hung YP, Diaz-Perez JA, Cote GM, Wejde J, Schwab JH, Nardi V, Chebib IA, Deshpande V, Selig MK, Bredella MA, Rosenberg AE, Petur Nielsen G (2020). Dedifferentiated chordoma: Clinicopathologic and molecular characteristics with integrative analysis. *American Journal of Surgical Pathology*, 44, 1213–1223.

<https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001501>

Khan S, Zuccato JA, Ignatchenko V, Singh O, Govindarajan M, Waas M, Mejia-Guerrero S, Gao A, Zadeh G, Kislinger T (2024). Organelle resolved proteomics uncovers PLA2R1 as a novel cell surface marker required for chordoma growth. *Acta Neuropathologica Communications*, 12.

<https://doi.org/10.1186/s40478-024-01751-w>

Meng T, Jin J, Jiang C, Huang R, Yin H, Song D, Cheng L (2019) Molecular targeted therapy in the treatment of chordoma: a systematic review. *Frontiers in Oncology* 9: 30.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00030>.

Munari S, Colangeli R, Ramacciotti G, Zanoletti E (2020). Clivus Chordoma: Case Report and Current Considerations on Treatment Strategies. *The Journal of International Advanced Otolary*, 16(2), 286.

<https://doi.org/10.5152/IAO.2020.7494>

Noya C, D'Alessandris QG, Doglietto F, Pallini R, Rigante M, Mattogno PP, Gessi M, Montano N, Parrilla C, Galli J, Olivi A, Lauretti L (2023). Treatment of Clival Chordomas: A 20-Year Experience and Systematic Literature Review. *Cancers* 15(18):4493,

<https://doi.org/10.3390/cancers15184493>

Ozair MZ, Shah P, Mathios D, Lim M, Moss NS (2020) New prospects for molecular targets for chordomas. *Neurosurgery Clinics of North America* 31(2): 289-300.

<https://doi.org/10.1016/j.neco.2019.11.004>.

Patel A (2020). Benign vs Malignant Tumors. *JAMA Oncology*, 6(9): 1488.

<https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2020.2592>

Peng Y, Wang Y, Zhou C, Mei W, Zeng C (2022) PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? *Frontiers in Oncology* 12: 819128.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.819128>.

Ronai M, Varga PP (2021). Cordoma. *EMC – Aparato Locomotor*, 54(1), 1–8.

[https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(21\)44904-X](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(21)44904-X)

Rubino F, Alvarez-Breckenridge C, Akdemir K, Conley AP, Bishop AJ, Wang WL, Lazar AJ, Rhines LD, DeMonte F, Raza SM (2022). Prognostic molecular biomarkers in chordomas: A systematic review and identification of clinically usable biomarker panels. In *Frontiers in Oncology* 12: 997506 Frontiers Media S.A.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.997506>

Sharifnia T, Wawer MJ, Goodale A, Lee Y, Kazachkova M, Dempster JM, Muller S, Levy J, Freed DM, Sommer J, Kalfon J, Vazquez F, Hahn WC, Root DE, Clemons PA, Schreiber SL (2023). Mapping the landscape of genetic dependencies in chordoma. *Nature Communications*, 14(1).

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-37593-8>

Slouma M, Achoura S, Zarati S, Ammar H, Tlili K, Slouma M, Achoura S, Zarati S, Ammar H, Tlili K (2025). Sacrococcygeal Chordoma: A Diagnostic Challenge. *Cureus* 17(7).

<https://doi.org/10.7759/CUREUS.88799>

Soule E, Baig S, Fiester P, Holtzman A, Rutenberg M, Tavanaiepour D, Rao D (2021). Current Management and Image Review of Skull Base Chordoma: What the Radiologist Needs to Know. *Journal of Clinical Imaging Science*, 11:46

https://doi.org/10.25259/JCIS_139_2021

Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G, Comandone A, Stupp R, Bertuzzi A, Tamborini E, Pilotti S, Messina A, Spreafico C, Gronchi A, Casali PG (2012) Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *Journal of Clinical Oncology* 30(9): 914-

920.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.3656>.

Stacchiotti S, Sommer J (2015) Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *The Lancet Oncology* 16(2): e71-e83.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71190-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71190-8).

Tamborini E, Miselli F, Negri T, Lagonigro MS, Stauregno S, Dagrada GP, Stacchiotti S, Pastore E, Gronchi A, Perrone F, Carbone A, Pierotti MA, Casali PG, Pilotti S (2006) Molecular and biochemical analyses of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) B, PDGFRA, and KIT receptors in chordomas. *Clinical Cancer Research* 12(22): 6920-6928.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1584>.

Ullah A, Kenol GS, Lee KT, Yasinzai AQK, Waheed A, Asif B, Khan I, Sharif H, Khan J, Heneidi S, Karki NR, Tareen TK (2024) Chordoma: demographics and survival analysis with a focus on racial disparities and the role of surgery, a U.S. population-based study. *Clin Transl Oncol* 26(1):109-118.

<https://doi.org/10.1007/s12094-023-03227-0>

Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, Jamin Y, Fernández-Mateos J, Khan K, Lampis A, Eason K, Huntingford I, Burke R, Rata M, Koh DM, Tunariu N, Collins D, Hulkki-Wilson S, Ragulan C, Spiteri I, Moorcraft SY, Chau I, Valeri N (2018). Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science*, 359(6378), 920–926.

<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAO2774;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER>

Welch DR, Hurst DR. (2019). Defining the Hallmarks of Metastasis. *Cancer Research*, 79(12), 3011–3027.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0458/661418/P/DEFINING-THE-HALLMARKS-OF-METASTASISHALLMARKS-OF>

Yang X, Li P, Kang Z, Li W (2023). Targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy for chordoma. *Current Medicine* 2(1): 1–6.

Artículos

<https://doi.org/10.1007/S44194-022-00017-8>

Yin H, Hu J, Gao J, Su T, Jin J, Jiang C, Yin W, Xu X, Chang Z, Sun W, Cai Z, Zhou W, Wang P, Lin, J, Song D, Meng T (2024). Clinical-proteomic classification and precision treatment strategy of chordoma. *Cell Reports Medicine*, 5(10):101757.

<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101757>

Yoo HD, Chung JC, Park KS, Chung SY, Park MS, Ryu S, Kim SM (2023). Long-Term Outcomes after Multimodal Treatment for Clival Chordoma: Efficacy of the Endonasal Transclival Approach with Early Adjuvant Radiation Therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 12(13): 4460.

<https://doi.org/10.3390/JCM12134460/S1>

Zhang Q, Xu Z, Han R, Wang Y, Ye Z, Zhu J, Cai Y, Zhang F, Zhao J, Yao B, Qin Z, Qiao N, Huang R, Feng J, Wang Y, Rui W, He F, Zhao Y, Ding C (2024). Proteogenomic

characterization of skull-base chordoma.

Nature Communications, 15:8338.

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-52285-7>

Zhao C, Tan T, Zhang E, Wang T, Gong H, Jia Q, Liu T, Yang X, Zhao J, Wu Z, Wei H, Xiao J, Yang C (2022). A chronicle review of new techniques that facilitate the understanding and development of optimal individualized therapeutic strategies for chordoma. *Frontiers in Oncology*, 12: 1029670.

<https://doi.org/10.3389/FONC.2022.1029670/FULL>

Zhou Y, Hu B, Wu Z, Cheng H, Dai M, Zhang B, Staeger MS (2019). The clinical outcomes for chordomas in the cranial base and spine: A single center experience. *Medicine*, 98(23).

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001598>

[Q](#)