



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“NEOPLASIAS EPENDIMARIAS DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL: CARACTERIZACIÓN
MORFOLÓGICA Y USO DE CICLINA D1 Y KI67
COMO FACTORES PREDICTIVOS DE UN
COMPORTAMIENTO MÁS AGRESIVO”.**
(2012-2018)

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA.**

**PRESENTA:
DRA. KAREN FABIOLA MIRAMONTES RODRÍGUEZ.**

**DIRECTOR DE TESIS: DRA. TERESA CRISTINA CUESTA MEJÍAS.
ASESOR DE TESIS: JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ.
MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2018.**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS.

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

DR. JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO.

NO. DE REGISTRO DE TESIS: HJM 0354/17-R

Director de tesis
Dra. Teresa Cristina Cuesta Mejías.

Asesor de tesis.
Dr. José Rafael Peñavera Hernández.

NO. DE REGISTRO DE TESIS: HJM 0354/17-R

AGRADECIMIENTOS

A *Dios*, por regalarnos día a día la vida; por ser el motor que impulsa e ilumina nuestro camino, y por nunca desampararme a pesar de las circunstancias y sentir su presencia en cada suspiro...

A mis *padres (Momo y Popo)*, *mi hermana Katia* y *mi abuelita Evelia*: Por el apoyo incondicional en todas las etapas transcurridas, incluyendo mi postgrado, por las llamadas nocturnas y los ánimos interminables. Por el amor, el cuidado, la paciencia, la alegría, los consejos, observaciones y regaños. No existe expresión escrita para todo mi amor, gratitud y admiración. Los amo.

A mi *abuelita Felicitas (q.e.p.d)*: Por la promesa decretada y aún en proceso, por nunca dejarme sola. Por ser un detonante en mi formación profesional.

A *Omar*: Por ser mi prometido, mi futuro esposo, mi amigo, confidente, protector. Por las videollamadas interminables, los días de cansancio, los meses de distancia pero la cercanía del alma. Porque crecemos juntos, mis logros y derrotas te las obsequio. Porque estás al inicio y al final de este proyecto. Te amo.

A la *Dra. Teresa Cuesta*: Porque le recuerdo desde la entrevista, por el gran compromiso y dedicación a la enseñanza de sus residentes, por los proyectos en conjunto encaminados, por su confianza y paciencia. Mi gran admiración porque es un modelo a seguir muy importante para mí. Por inculcar la curiosidad y el deseo de superación.

A *mis maestros*, Dr. Rafael Peñavera, Dr. Carlos Serrano, Dr. Alejandro Rodríguez, Dr. Juan Carlos Córdova, Dra. Ana Lirio, Dra. Nelly Cruz, Dra. Eva López, Dr. Carlos Ugarte, Dra. Evelyn Cortés, Dra. Atencio Chan, Dra. Isabel Alvarado y a todos mis mentores por haberme transmitido sus conocimientos, sus experiencias, darme lecciones tanto en el ámbito profesional como personal y brindarme su amistad.

Al personal que labora en el servicio de patología, a Danni, José, Alejandro, Irmita, Don Isra, Sergio, Isra, Mari, Lucy, Yolita, Salvador, Sr Isidro, por hacer más amena la estadía y su amistad.

A *mis compañeros y amigos residentes*; por los años de convivencia, risas, amistad, consejos y buenos sentimientos. Porque el tiempo y el espacio son sabios y no existen las coincidencias. Tienen un lugar muy especial y son de por vida.

ÍNDICE.

CONTENIDO.	PÁGINA.
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES/ MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN/ DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA/PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	26
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	42-44
ANEXO 1	45
ANEXO 2	46
ANEXO 3	47
ANEXO 4	48

INTRODUCCIÓN

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) son un grupo heterogéneo dada las diferentes líneas celulares que los originan. Pueden ser divididos en dos grandes grupos; lesiones primarias, que se originan de células que pertenecen al sistema nervioso central y lesiones secundarias, que se originan en otros sitios del cuerpo y se implantan como metástasis en el cerebro. Lo anterior explica su gran diversidad histológica. Los tumores primarios están confinados a cerebro, médula espinal, meninges, nervios craneales y paraespinales. La presencia de metástasis a distancia de tumores primarios es inusual, siendo lo más frecuente la diseminación a través líquido cefalorraquídeo ⁽¹⁾.

Actualmente, la tasa de incidencia global de los tumores primarios del SNC es de 10.82 por cada 100 000 personas al año. Según el “Central Brain Tumor Registry of the United States” (CBTRUS) los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan el 2% de todas las neoplasias. Los tumores primarios del sistema nervioso central tienen una incidencia de 21.42 por 10000 habitantes ⁽²⁾.

Los ependimomas como subgrupo son tumores primarios del SNC poco frecuentes. Lo anterior aunado a su amplio espectro morfológico y baja reproducibilidad de criterios histológicos de malignidad, ha convertido en un reto la estratificación de los pacientes para adecuación de tratamientos ⁽³⁾. Por

consiguiente es necesario continuar profundizando en el conocimiento de las neoplasias ependimarias, describiendo sus características clínico-patológicas esenciales, y perfil inmunofenotípico, y reconocer similitudes o diferencias entre nuestros casos y los descritos en la literatura. Todo lo anterior incentiva la realización y presentación de éste trabajo.

ANTECEDENTES / MARCO TEÓRICO

Se denomina epéndimo al epitelio cúbico simple que recubre la superficie interna de los ventrículos cerebrales y al conducto central de la medula espinal, tiene como función la producción de líquido cefalorraquídeo (LCR). La superficie ventricular de las células del epéndimo está recubierta por cilios, que posiblemente incrementen la velocidad del flujo del LCR.

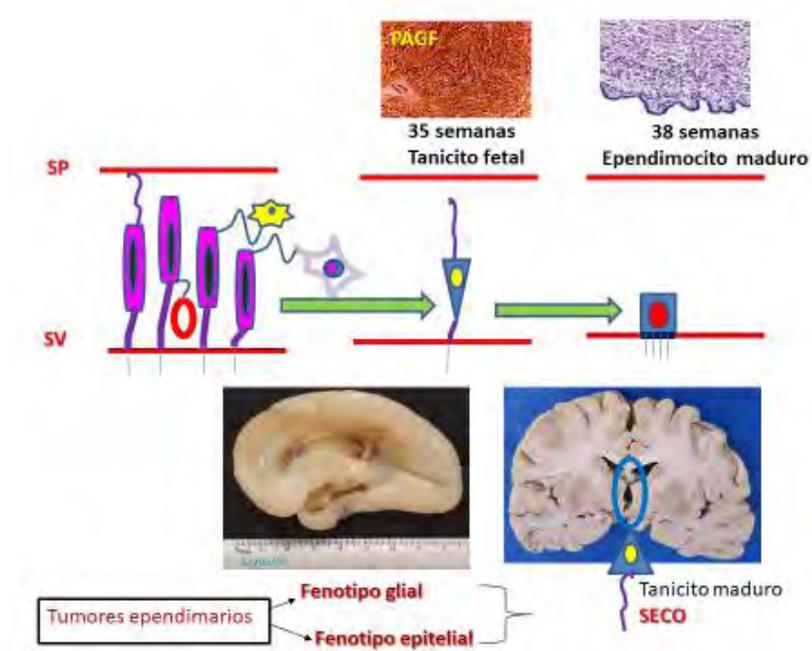
Los ependimomas son tumores neuroepiteliales de apariencia morfológica variable, relativamente raros, derivados de células que expresan diferenciación ependimaria localizadas en el sistema ventricular y del canal central de la médula espinal. Se considera que tienen origen en células progenitoras multipotenciales que derivan del neuroepitelio del tubo neural primitivo ⁽⁴⁾.

Recientes estudios de los perfiles de expresión genética apoyan el concepto de que las células gliales radiales de los diferentes sitios neuroanatómicos con predisposición a tener aberraciones genéticas particulares que resultan en ependimoma con características y potencial biológico genéticamente específico de su localización; es decir la génesis del ependimoma es una evolución fenotípica de

disregulación de la neurogénesis, vista conceptualmente como tejido neural anormalmente diferenciado. Esto explicaría por qué el ependimoma fenotípicamente idéntico de la región supratentorial, fosa posterior y medula espinal tienen diferentes comportamientos clínicos. La variabilidad citológica de los tumores ependimarios recapitula las diferentes etapas del desarrollo ependimario, desde el precursor embrionario primitivo: la glia radial hasta el ependimocito maduro ⁽⁵⁾. La llamada glia radial es una célula multipotencial derivada del tubo neural, bipolar, con un proceso citoplasmático largo y delgado orientado hacia la superficie pial y otro grueso más corto hacia la superficie ventricular en donde proyecta un cilio. Temprano en el desarrollo, estas células establecen relaciones perdurables con vasos sanguíneos, con otras células gliales y con neuronas. Esta relación entre los vasos sanguíneos y las células ependimarias persiste y distingue a los tumores ependimarios tanto en extendidos citológicos ⁽⁶⁾ como en cortes definitivos. Históricamente la glia radial ha sido designada tanicito (palabra de origen griego que significa célula delgada). Hacia la semana 35 del desarrollo el ventrículo fetal se encuentra tapizado por tanicitos fetales, células triangulares (no ya bipolares) que poseen un proceso basal afilado largo y estos son los precursores directos del ependimocito maduro que se observa en la semana 38 del desarrollo como una célula epitelioides, carente de proceso basal y que posee cilios en la superficie apical. En algunas regiones del cerebro adulto persisten tanicitos maduros: la región hipotalámica del III ventrículo y en el epéndimo especializado de los órganos circunventriculares (ejemplos: glándula pineal, infundíbulo, plexos coroides). En el proceso de maduración

progresiva de las células endimarias se atenua la expresión de proteína ácida gliofibrilar (PAGF), digamos que se atenua el fenotipo glial y se incrementan características epiteliales y lo mismo ocurre entre los tumores endimarios ⁽⁵⁾ (ver esquema 1).

Esquema 1. Desarrollo endimario normal.



Leyenda: SP: superficie pial. / SV: superficie ventricular

Neoplasias ependimarias. Epidemiología y topografía

Los ependimomas pueden presentarse a cualquier edad, pero se han descrito dos picos de incidencia (bimodal): en la infancia con edad promedio de 6 años, y en la etapa adulta entre los 55-59 años. Usualmente aparecen en el área ventricular o en el canal central raquídeo. La localización más común es intracraneal. Los tumores supratentoriales son más frecuentes en ventrículos laterales, en niños son más comunes en la fosa posterior (cuarto ventrículo) y los epinales son más frecuentes en adultos ^(1,3).

Los ependimomas en adultos que se originan del compartimento supratentorial (50-60% de los ependimomas intracraneales), generalmente son hemisféricos u ocurren alrededor del tercer ventrículo; los tumores que se originan de la fosa posterior (el 40% de los ependimomas intracraneales en adultos) son de localización en la línea media (cuarto ventrículo) o lateral (en el angulo cerebelopontino); siendo posible que invadan el parénquima encefálico o se extiendan debajo del foramen magno. Aproximadamente más del 30% de estas neoplasias intracraneales son ependimomas anaplásicos.

Los ependimomas constituyen el tumor espinal intramedular primario más frecuente en el adulto representando entre el 30 y 45% de éstos. Teniendo un pico máximo de incidencia entre los 20-40 años. Pueden ser intramedulares o

extramedulares; pueden originarse en cualquier nivel de la médula espinal en adultos aunque la región cervical/ cervico-torácico es el nivel más común de aparición intramedular. En un reciente análisis, los ependimomas de dicha localización se asociaron con la tasa de morbilidad quirúrgica más alta en comparación con todos los demás tumores de la misma región ⁽⁷⁾.

Existen dos categorías de ependimomas espinales; el primero es el tipo mixopapilar que corresponde a un poco más del 50% de los casos, encontrándose en la cauda equina con extensión ocasional al cono medular/filum terminal. El segundo, es el ependimoma (grado II de la OMS), que se encuentra aproximadamente en un 50% de los casos en la región cervical, seguido de la región torácica. Aproximadamente el 90% de los ependimomas espinales son neoplasias con un curso benigno, crecimiento lento y con tendencia a comprimir más que infiltrar los tejidos adyacentes. ⁽⁸⁾.

Los ependimomas pueden ocurrir no solo en cualquier lugar del Sistema Nervioso Central (SNC) sino también ocasionalmente en áreas sacro-coccígeas, mediastino y ovario, lo que sugiere vías de diferenciación y una migración celular aberrantes durante la tumorigénesis del ependimoma.

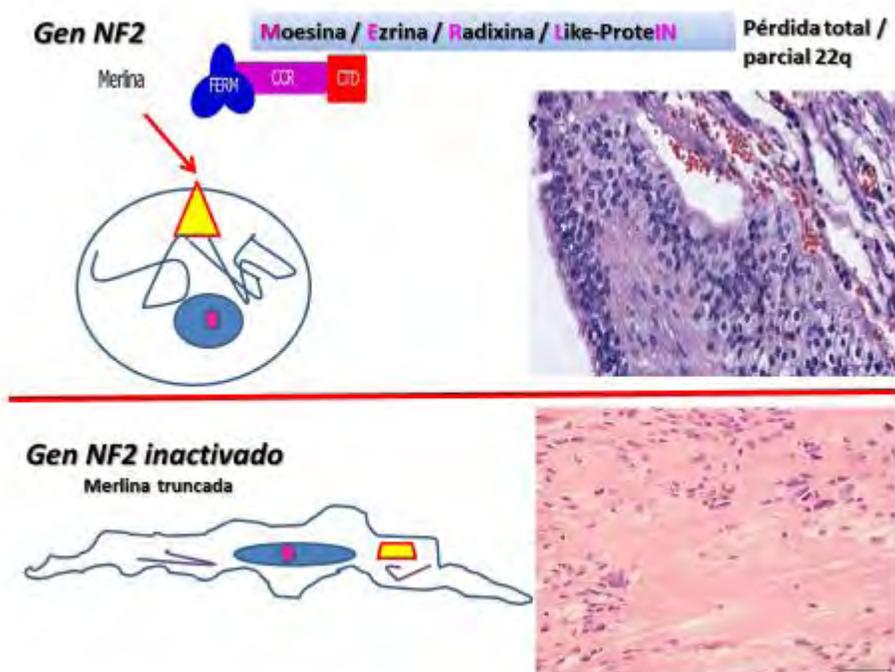
La relación masculino: femenino se refiere cercana al 1, teniendo una ligera predilección por el sexo masculino ⁽¹⁾.

La mayoría de los ependimomas son tumores esporádicos pero se ha descrito asociación con neurofibromatosis central (neurofibromatosis tipo2 / NF tipo 2). El gen NF2 codifica la merlina y sus defectos son frecuentes entre los ependimomas de localización espinal con fenotipo tanicítico, explicándose así la ocurrencia de

ependimomas en pacientes con neurofibromatosis tipo 2 ⁽⁹⁾. En cambio lesiones genéticas similares son inusuales en tumores con fenotipo epitelial.

Los fundamentos morfomoleculares de estas asociaciones se resumen en el esquema 2. La merlina es una proteína cuya función, entre otras, es conectar el citoesqueleto a la membrana citoplasmática. Las alteraciones (bien sean mutaciones puntuales o deleciones parciales/completas) del gen condicionan un producto génico correspondiente a merlina truncada, incapaz del cumplimiento de sus funciones y responsable del ahusamiento de las células neoplásicas ^(10,11).

Esquema 2. Ependimomas en Neurofibromatosis tipo2.
Fundamentos morfo-moleculares.



Neoplasias endimarias. Características clínicas

Se reconoce que los endimomas por lo regular son de comportamiento biológico benigno. Su sintomatología es derivada del déficit neurológico ocasionado por la comprensión de estructuras vecinas, sin características infiltrativas ⁽³⁾. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y dependen de la ubicación del tumor; encontrándose que los endimomas infratentoriales (fosa posterior) pueden presentar signos y síntomas de hidrocefalia obstructiva debidos a obstrucción a la altura del cuarto ventrículo. Así también es posible que presenten ataxia, dolor de cuello o parálisis de los nervios craneales. El endimoma supratentorial puede producir cefalea, convulsiones o déficits neurológicos. Y por último el endimoma de la médula espinal, que son a menudo de variante mixopapilar, tienden a producir dorsalgia, debilidad en las extremidades inferiores o disfunción del intestino y de la vejiga. El patrón de diseminación es local por contiguidad. Aproximadamente el 15% de los pacientes tiene evidencia de diseminación al SNC al momento del diagnóstico, de los cuales el 25% puede ser de histología anaplásica. Cuando aparece en la fosa posterior frecuentemente infiltra el tallo cerebral. En más del tercio de los pacientes, la diseminación es a médula y región alta de la columna vertebral. Este tipo de diseminación se describe en aproximadamente el 7%. En los endimomas espinales el riesgo de metastatizar es bajo (7%) y las recurrencias,

aunque son raras pueden involucrar al encéfalo. Las metástasis extraneurales son excepcionales (1,3).

Los ependimomas grado II y III pueden metastatizar a lo largo del espacio subaracnoideo y es raro que se presenten metástasis extracraneales y extraneurales. Los subependimomas no presentan potencial metastásico y recurren en raras ocasiones (12,13).

Neoplasias ependimarias. Características macroscópicas y microscópicas:

Son lesiones macroscópicamente bien definidas que muestran quistes, hemorragias y calcificaciones.

Microscópicamente son lesiones con una apariencia histológica única que comparten como características ser de bordes definidos y pseudorrosetas perivasculares⁽⁸⁾.

El sistema de clasificación de tumores del SNC más completo y actualizado es el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual fue revisado y modificado en 2016 y divide los tumores del SNC de acuerdo con el tipo histológico, marcadores moleculares y de estirpe celular (Anexo 1).

La OMS clasifica a los tumores ependimarios en los siguientes cinco subtipos principales y grado de malignidad:

- Subependimoma (Grado I de la OMS).
- Ependimoma mixopapilar (Grado I de la OMS).
- Ependimoma (Grado II de la OMS).
- Ependimoma con fusión *RELA* (Grado II o Grado III de la OMS).

- Ependimoma anaplásico (Grado III de la OMS).

Subependimoma (grado I):

Son de apariencia nodular en bajo aumento; hipocelulares con tendencia a formar microquistes; lasseudorrosetas perivasculares están pobremente formadas o ausentes.

Se encuentran áreas de hemorragia y las calcificaciones son comunes. El pleomorfismo nuclear focal y las necrosis son encontradas en ocasiones raras y no tienen relevancia pronóstica. Se ha observado que un 20% de los subependimomas tienen áreas de ependimomas convencional o anaplásico, lo que obliga a reclasificarlos según el componente de mayor grado histológico.

Ependimoma mixopapilar (grado I):

Presenta arquitectura más compacta o reticular con microquistes ricos en mucina yseudorrosetas perivasculares ocasionales. Siendo la única variante que tiene balones de colágeno (PAS y Tricrómica de Masson positivos).

El ependimoma (grado II):

Son tumores moderadamente celulares donde las células que lo componen tienen como características morfológicas: propiedades de fibras elongadas tipo gliales mezcladas con características más epitelioides que recuerdan a los ependimocitos ventriculares. Son lesiones sólidas sin un patrón de crecimiento infiltrante con

seudorosetas perivasculares, La formación de rosetas verdaderas y canales son menos frecuentes.

La actividad mitótica es difícil de detectar, sin criterios de corte definidos. El pleomorfismo nuclear de manera solitaria no permite catalogarlo como ependimoma anaplásico. Es común encontrar cambios degenerativos como hemorragia, calcificación, cambio mixoide, hialinización vascular. Se pueden encontrar formación de cartílago, hueso, islas tipo neuropilo y células con morfología tipo oncocítica, tipo células en anillo de sello o vacuolización celular, células gigantes o contener melanina. Presenta variantes histológicas como lo son el ependimoma tancítico, papilar, y de células claras.

Ependimoma con gen de fusión RELA positivo (Grado II o Grado III):

Constituye una de las nuevas entidades incorporadas en la última clasificación de la OMS (2016). Representa aproximadamente el 70% de los tumores supratentoriales de la infancia. La expresión de L1CAM se correlaciona con la presencia del gen de fusión, aunque L1CAM también se puede ver en otros tipos de tumores cerebrales. Los ependimomas en la fosa posterior y espinales carecen de este gen de fusión.

Ependimoma anaplásico (grado III):

Presenta criterios de anaplasia (proliferación endotelial, hiper celularidad con hiper cromasia y/o pleomorfismo nuclear; frecuentes mitosis [mayor a 10 mitosis en 10 campos de alto poder], necrosis pseudoempalizada. Suelen ser bien delimitados, sólidos y pueden o no tener infiltración segmentaria en los bordes de la lesión.

Es importante reconocer que algunos endimomas tienen zonas de anaplasia focal lo cual indica que tienen un potencial biológico más agresivo pero no es un criterio suficiente para catalogarlo como anaplásico (1,3,8).

Neoplasias endimarias. Características inmunofenóticas

No existen marcadores inmunohistoquímicos específicos de estirpe endimaria. La mayoría de los endimomas son positivos para S100, proteína ácida gliofibrilar(GFAP), vimentina y EMA (antígeno en la membrana epitelial) tiene una positividad “dot-like”, exceptuando al endimoma mixopapilar que resulta negativo; CD99 puede resultar positivo. Los marcadores neurales como enolasa neuronal específica y moléculas de adhesión neural como el CD56 pueden resultar débilmente positivos (14).

La actividad proliferativa evaluada con Ki67 es baja en el endimoma mixopapilar y en subendimoma, mientras que en endimomas anaplásicos suele exceder el 10% de células neoplásicas, con requerimiento mitótico de 10 mitosis en 10 campos de alto poder (15).

Neoplasias endimarias. Diagnósticos diferenciales

Como es posible anticipar por la variabilidad morfológica y la distribución topográfica de los endimomas, los diagnósticos diferenciales constituyen una larga lista dependiente del subtipo histológico y la localización (1,3).

- Ependimoma clásico: astrocitomas difusos, astrocitoma pilocítico, glioma pilomixoide y astroblastoma.
- Ependimoma tancítico: schwannoma o meningioma.
- Ependimoma de células claras: oligodendroglioma, neurocitoma, hemangioblastoma (lesiones del sistema nervioso central con “células claras”) carcinomas de células claras metastásicos.
- Ependimoma papilar: tumor de plexos coroideos, meningioma papilar, tumor de la glándula pineal papilar, carcinomas metastásicos.
- Ependimoma mixopapilar: cordoma, adenocarcinoma mucoproducción metastásico, condrosarcoma mixoide, paraganglioma.
- Ependimomas de fosa posterior: astrocitoma pilocítico, meduloblastoma, liponeurocitoma, subependimoma, linfoma.
- Ependimomas en el cordón espinal: astrocitomas, ependimomas, hemangioblastomas.

Neoplasias endimarias y biología molecular

Gracias a los avances en la investigación de la biología molecular, ha sido posible detectar alteraciones precisas en estas neoplasias que ayudan a determinar el comportamiento de las mismas y que se integran en la clasificación molecular de los tumores endimarios ⁽¹⁶⁾.

Clasificación molecular de los ependimomas

Se han identificado varios subtipos biológicos de ependimoma a partir de sus perfiles de expresión génica y metilación de ADN característicos, así como de su

gama de alteraciones genómicas inconfundibles. La clasificación molecular divide a las neoplasias endimarias en nueve grupos, donde tres subtipos van en cada compartimento (supratentorial [ST], fosa posterior [PF] y espinal [SP])⁽¹⁷⁾.

En cada uno de los compartimentos, los tumores que fueron reconocidos como subependimomas (Grado I) formaron sus propios grupos moleculares dependiendo de su localización (en supraentoriales-infratentoriales y espinales) (SP-SE, PF-SE o ST-SE). Los dos grupos en la región espinal mostraron una buena concordancia con el grado histológico, estos fueron el endimoma mixopapilar (Grado I) y el endimoma (Grado II y III) que se designaron como SP-MPE y SP-EPN, respectivamente.

En la región de la fosa posterior, dos grupos moleculares diferentes (ependimomas Grado II y III) fueron definidos como PF-EPN-A y PF-EPN-B, respectivamente.

En el compartimento supratentorial, los endimomas que presentaron genes de fusión que involucran tanto al gen *RELA* o al gen regulador YAP se designaron como ST-EPN-RELA y ST-EPN-YAP1 (Anexo 3).

Neoplasias endimarias. Factores pronósticos

Los endimomas en adultos tienen un mejor pronóstico que los pediátricos, en parte por la mayor incidencia de la histología anaplásica y la localización en fosa posterior en niños, que limita la resecabilidad quirúrgica.

Las variantes craneales del ependimoma tienen un desenlace menos favorable que los ependimomas de la médula espinal primarios. La localización dentro de la médula espinal también puede afectar el desenlace: los tumores en la parte inferior de la médula espinal tienen un pronóstico más precario.

La temprana edad es factor pronóstico adverso, con elevada morbilidad generada entre otras cosas por la administración de radioterapia en encéfalos “inmaduros”.

Estudios han indicado que la quimioterapia es benéfica en niños con tumor residual postquirúrgico ⁽¹⁸⁾.

La excéresis total del tumor ha probado ser un predictor pronóstico confiable de la supervivencia libre de recurrencia y la sobrevida global en todos los grupos que presenten ependimomas intracraneales⁽¹⁹⁾.

La diseminación a líquido cefalorraquídeo (LCR) es dato de peor pronóstico.

La gradación histológica (grado II y III) se ha encontrado que tiene una correlación significativa con la supervivencia global y la supervivencia libre de tumor en la mayoría de los ependimomas, pero no como factor independiente ⁽²⁰⁾.

El índice elevado de proliferación (Ki67) se correlaciona con un estatus anaplásico del ependimoma y con un comportamiento biológico agresivo. La detección de la ciclina D1, la telomerasa, la nestina o la sobreexpresión del PDGFR-alfa en los ependimomas se ha relacionado con un pronóstico pobre ^(21,22, 23).

Las ciclinas son una serie de proteínas cinasas que modulan la progresión de la célula a través de varias fases durante el ciclo celular.

La amplificación de la ciclina D1 se ha encontrado en una gran variedad de tumores del sistema nervioso central extra-axiales y se han correlacionado con un

pronóstico pobre y con su implicación en la progresión de dichas neoplasias lo cual contribuye al incremento de los estatus proliferativos, generalmente asociada a un elevado MIB-1 (Ki67/marcador de proliferación celular).

La elevada expresión de ciclina D1 en algunos estudios se ha asociado a una histología anaplásica/maligna, pero no necesariamente se relaciona con un pronóstico desfavorable ⁽²⁴⁾.

También los subtipos histológicos han sido informados como factores predictivos del comportamiento clínico, por ejemplo los ependimomas de células claras generalmente son tumores más agresivos y presentan características histológicas que coinciden con grado III, además se ha documentado que presentan una inusual capacidad para la invasión transdural a través de los espacios sinusales venosos o bien que presentan metástasis a nódulos linfáticos o a tejidos blandos ^(25,26). En contraste los ependimomas mixopapilares usualmente son de crecimiento lento y presentan una supervivencia prolongada ⁽²⁷⁾.

Desafortunadamente la mitad de los pacientes presentará recurrencia local (a pesar de la escisión extensa). Los ependimomas mixopapilares encapsulados tienden a tener menores recurrencias y la radiación adyuvante ayuda a reducir la recurrencia^(1,8).

La recurrencia/metástasis en el neuroeje en los ependimomas mixopapilares se encuentra frecuentemente en el grupo pediátrico. Se ha observado que la recurrencia en los ependimomas mixopapilares se asocia a sobre-expresión de EGFR, pero se necesitan más estudios para clarificar si realmente sirve como un marcador predictivo ⁽²⁸⁾.

En resumen los factores pronósticos descritos para los ependimomas como grupo son la extensión de la resección (total o parcial), el volumen residual (mejor si es menos de 1.5cm²), la edad (relación inversa) y el grado de diferenciación celular (grado histológico bajo asociado con mejor pronóstico). Uno de los aspectos más controvertidos de estos tumores es el intento de establecer criterios histológicos de graduación. Los parámetros que condicionan malignidad obligada en los tumores astrocitarios no son aspectos absolutos en los tumores ependimarios ⁽¹⁾. En pacientes pequeños la decisión terapéutica es compleja debido al riesgo de secuelas neurocognitivas secundarias a radioterapia ⁽²⁹⁾.

JUSTIFICACIÓN / DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La presencia de patología neuroquirúrgica en nuestro hospital, demanda eficiencia en el diagnóstico histopatológico, que significa proporcionar información oportuna con significación pronóstica. Los criterios histopatológicos de anaplasia en ependimomas, a diferencia de otras neoplasias en SNC, no están bien definidos. Se requiere no sólo un conocimiento profundo de la histología de estos tumores, sino también de las herramientas auxiliares, como la inmunohistoquímica, que permitan avalar su diagnóstico.

Lo anterior sustenta la necesidad de caracterizar a las neoplasias ependimarias de la población atendida en el Hospital Juárez de México, reconocer las dificultades diagnósticas a las que nos enfrentamos y potenciar las oportunidades de mejora continua de nuestros resultados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué subtipo de tumor ependimario es el más común en nuestro medio?

¿El empleo sistemático de inmunomarcación (Ki-67, ciclina-D1) para evaluar actividad proliferativa de ependimomas podría facilitar su graduación histológica?

OBJETIVOS

Objetivo general

Profundizar en el conocimiento de las neoplasias ependimarias y comprobar el uso de ciclina D1 y Ki 67 como factores que permiten determinar un comportamiento más agresivo de ependimomas diagnosticados en el Hospital Juárez de México entre el período 2012- primer trimestre del 2018.

Objetivos específicos

1-Determinar las características demográficas de tumores ependimarios en la casuística estudiada.

2-Identificar el subtipo histológico de ependimoma más frecuente en nuestro medio.

3-Conocer la distribución, según grado histológico, de los ependimomas en el Hospital Juárez de México.

4-Establecer la relación entre subtipo / grado histológico y actividad proliferativa (Ki-67 y ciclina D1) en los ependimomas de la serie.

Diseño de investigación y tipo de estudio:

-Temporalidad: ambispectivo.

-Método: observacional.

-Tipo de estudio: transversal y analítico.

MATERIAL Y METODOS

El material se obtuvo de los especímenes neuroquirúrgicos del archivo del servicio de Anatomía Patológica con diagnóstico de neoplasia endimaria registrados en las fechas comprendidas entre 2012 y primer trimestre del 2018.

Se siguieron los criterios establecidos por la clasificación de Neoplasias del Sistema Nervioso Central de la OMS (2016) (Anexo 1).

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico histopatológico neoplasias endimarias (subependimoma, endimoma, endimoma anaplásico y mixopapilar).
2. Cualquier género y edad.

Criterios de exclusión

1. Bloques y laminillas ausentes en el archivo del servicio de Anatomía Patológica.
2. Neoplasias del sistema nervioso central primarias y no primarias con diagnóstico distinto a tumores endimarios.
3. Material insuficiente para el diagnóstico histopatológico e inmunomarcación.

Criterios de salida:

1. Neoplasias del sistema nervioso central con diagnóstico de tumores ependimarios que no fueron revalidadas por su aspecto histológico y/o inmunohistoquímica.

Definiciones operacionales (variables)

-Variables independientes:

-*Subtipo histológico y grado histológico*: (variable cualitativa nominal) siguiendo la clasificación de los Tumores del Sistema Nervioso Central (2016).

-*Edad* (variable cuantitativa continua) expresada en años.

Distribuida en dos grupos:

Niños: (menores de 18 años)

Adultos: (mayores de 18 años)

-*Género*: Femenino / Masculino

-*Localización de la lesión*: Supratentorial/ infratentorial/ espinal.

-Variables dependientes:

-*Parámetros histológicos*: atipia, mitosis, necrosis, hiperplasia endotelial,seudorroseta perivascular, patrón papilar, celularidad con linaje ependimario, patrón de células claras, rosetas ependimarias, patrón trabecular, cambios mixoides.

-Estado de inmunomarcación con Ki67 (variable cuantitativa): Para determinar la actividad proliferativa con Ki67 se evaluó el porcentaje de células neoplásicas positivas en el área de mayor actividad. Cuyos resultados fueron evaluados como:
Positivo: Marcación café homogénea en células neoplásicas distintas del fondo.
Negativo: Ausencia de marcación en células neoplásicas.

Unidad de medición: (0-100 %)

Grupo (1) Ki-67: < 10 % (1)

Grupo (2) Ki-67: ≥ 10 % (2)

No determinado: Grupo 0

-Estado de inmunomarcación con ciclina D1(variable cualitativa)

Se determinó mediante estimación visual la presencia o no de células con marcación nuclear positiva.

Positivo: Marcación café homogénea en los núcleos de las células neoplásicas (Grupo 2)

Negativo: Ausencia de marcación café en células neoplásicas (Grupo 1)

No determinado: Grupo 0

Técnicas y procedimientos:

Las muestras de tejido tumoral se fijaron en formol neutro al 10% para procesamiento histológico automático (deshidratación, aclaramiento, inclusión en parafina) y cortes de espesor entre 5 y 6 micras.

Se realizaron tinciones con hematoxilina y eosina para observación al microscopio de luz convencional e inmunomarcación automatizada con sistema AVIDINA-BIOTINA-ESTREPTAVIDINA con anticuerpos para Ki-67 y Ciclina D1.

Anticuerpo	Dilución de trabajo	Procedencia
Ki67	1:50	Diagnostic Biosystems
Ciclina D1	1:25	Diagnostic Biosystems

Se revisaron las laminillas en campos de bajo poder (10x) y alto aumento (40x) para observar los patrones morfológicos. Las inmuno-reacciones se revisaron en campos de bajo poder (10x) para valorar la positividad o negatividad de las marcaciones así como se tuvieron controles positivos para ciclina D1 y para Ki67. Se calcularon en alto aumento (40x) el porcentaje de Ki67 y la positividad o negatividad de ciclina D1 en las células neoplásicas.

Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva básica, se establecieron rangos, media, moda y mediana de parámetros cuantitativos, facilitados por programa de Excel 2016.

Los resultados se agruparon en tablas, gráficos, y fotografías de los detalles distintivos: imagenológicos, citohistopatológicos y de inmunomarcación de la serie analizada.

Consideraciones éticas:

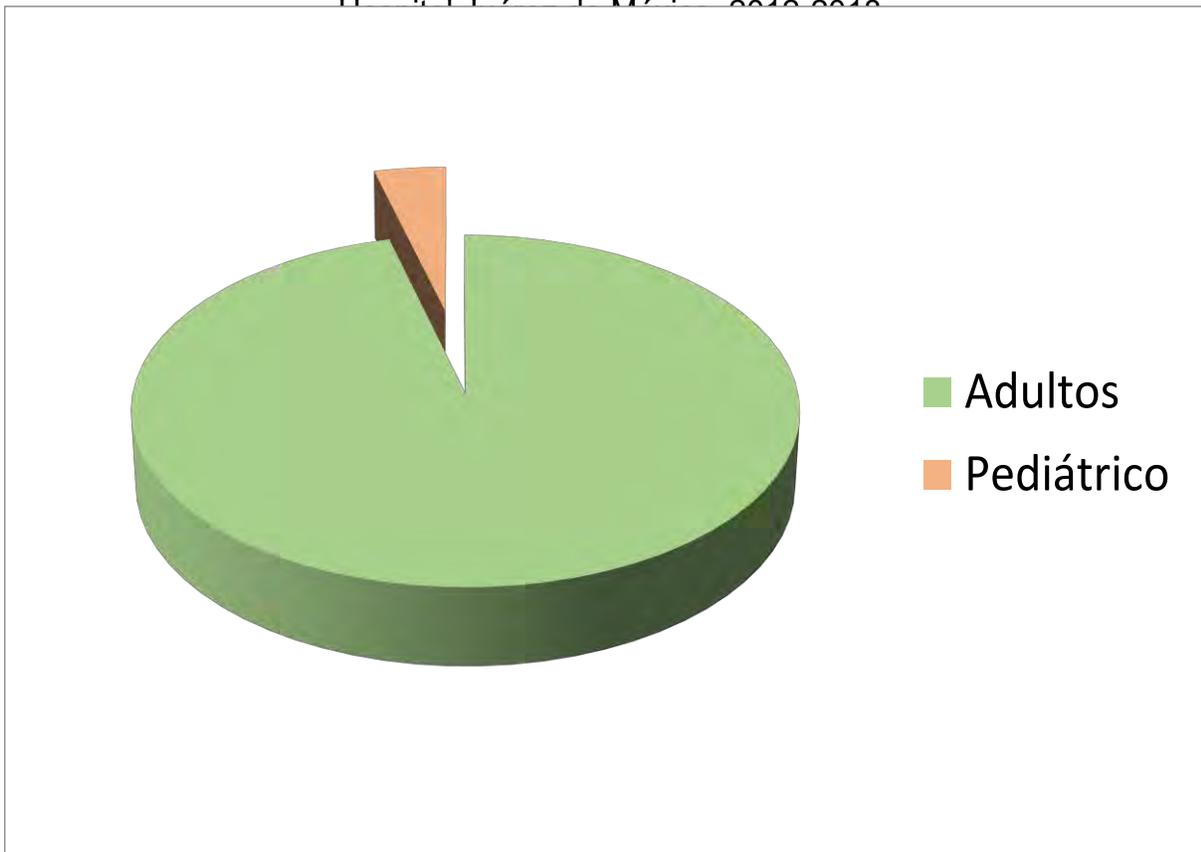
No existió riesgo para el paciente por tratarse de un estudio analítico en material revisado de manera usual, sin requerimiento de consentimiento informado.

RESULTADOS

De los 637 especímenes neuroquirúrgicos recibidos en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México en el período comprendido entre Enero 2012 y primer trimestre 2018 se recopilaron un total de 25 tumores endimarios (Anexo 2).

El paciente más joven de la serie es el caso no.23 con 16 años de edad y el más longevo (caso no.12) con 69 años. La edad media resultó de 31.7 años, mediana de 25.5 y moda de 22 años.

Gráfica 1. Neoplasias endimarias. Distribución según grupos de edad.

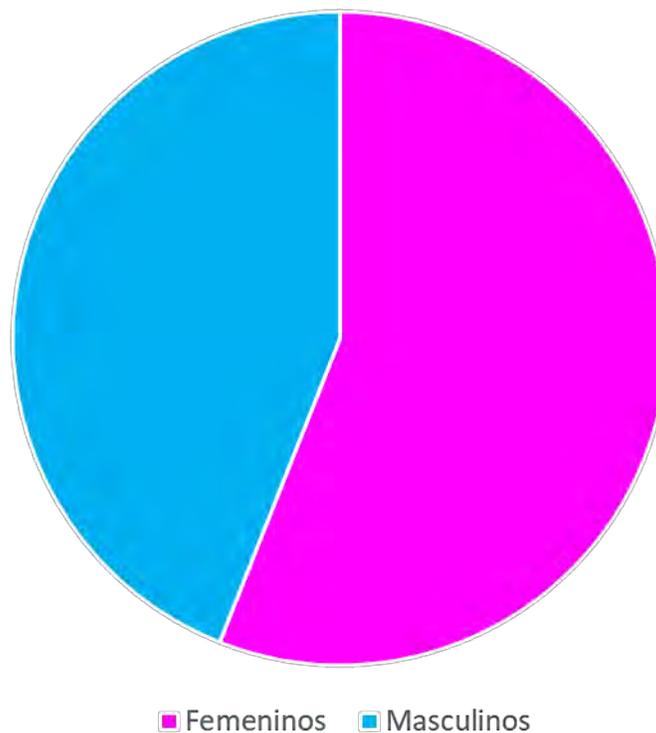


La mayoría de los casos estudiados correspondieron al género femenino (Tabla 1 y Gráfica 2).

Tabla 1. Neoplasias ependimarias del SNC. Distribución por género. Hospital Juárez de México (2012-2018)

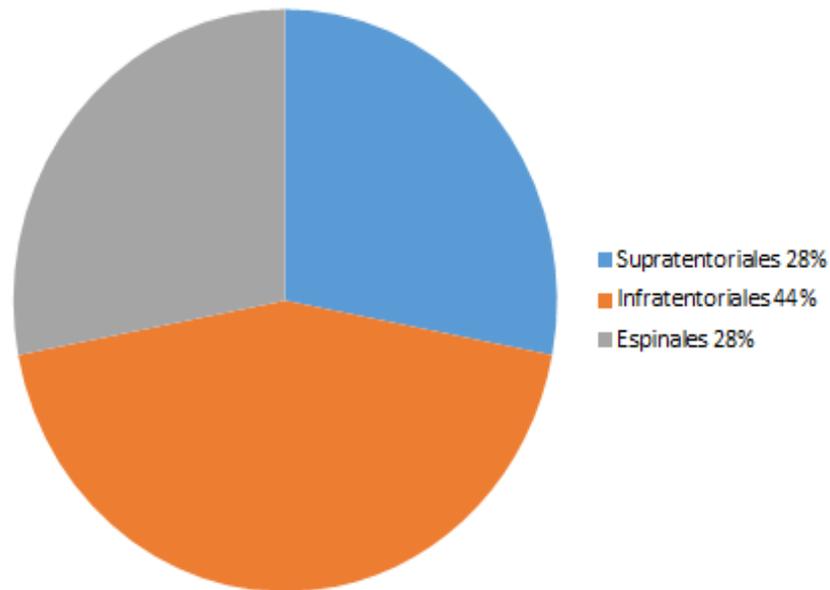
Género	No. de casos
Masculino	11
Femenino	14
TOTAL	25

Gráfica 2. Neoplasias ependimarias del SNC. Distribución por género. Hospital Juárez de México (2012-2018)



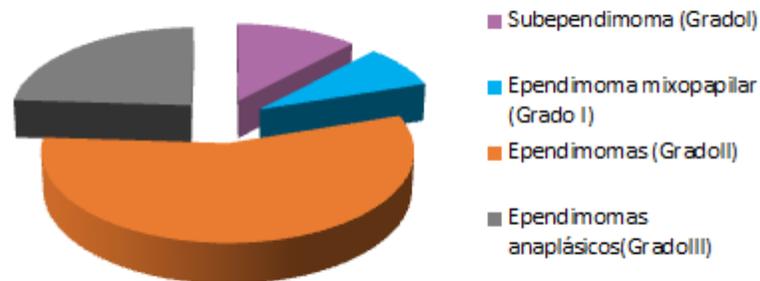
Dos terceras partes de los casos estudiados (72%) tuvieron localización intracraneal, y 44% se ubicaron en la fosa posterior.

Gráfico 3. Neoplasias endimarias. Distribución por topografía. Hospital Juárez de México (2012-2018).



El aspecto por imagen de los tumores endimarios estudiados, independientemente de sus localizaciones: supratentorial, infratentorial o intramedular, fue notablemente circunscrito y con variable captación del medio de contraste (Fig.1). La delimitación tumoral se verificó también en los cortes histológicos (Fig.2).

**Gráfica 4. Neoplasias endimarias.
Distribución según tipo/grado histológico.
Hospital Juárez de México. 2012-2018**



Desde el punto de vista de las características microscópicas, la mayoría de los casos estudiados resultaron endimomas clásicos, grado histológico II. En cuya constitución destacó la presencia de pseudorrosetas perivasculares (Fig.3.a), ocasionales rosetas endimarias verdaderas (Fig.3.b) y canales endimarios (Fig.3.c). Se identificaron en el presente estudio variantes del fenotipo endimario convencional, correspondientes 2 casos a endimomas tancíticos (Fig.4.a), ambos de localización espinal característica, 3 casos con componente de células claras (Fig.4b), así como 1 caso de endimoma papilar (Fig.4c).

Uno de los casos fue notable por la extensa vacuolización celular (Fig.5).

El subependimoma supratentorial de nuestra serie se distinguió histológicamente por la formación de microquistes (Fig.6.a), mientras los subependimomas infratentoriales resultaron neoplasias fibrilares hipocelulares (Fig.6.b), difíciles de distinguir del parénquima encefálico no neoplásico, en ausencia de la adecuada correlación con el aspecto imagenológico y hallazgos quirúrgicos.

Los ependimomas mixopapilares se ajustaron muy bien a su descriptiva denominación, en tanto mostraron llamativo arreglo perivascular de las células neoplásicas y abundante matriz mixohialina mediando la conexión entre las células y los vasos sanguíneos (Fig.7).

El anclaje de las células neoplásicas ependimarias a las paredes vasculares es persistente y en la mayoría de los casos: un detalle citológico contribuyente para la identificación de estirpe ependimaria en extendidos celulares (Fig.8) y en cortes definitivos (Fig. 9).

La actividad proliferativa tumoral se evaluó en diecisiete de los casos estudiados y en poco más de la mitad de estos se registró un índice de proliferación superior al 10% de células neoplásicas (Fig.10a). El 100% de los ependimomas anaplásicos mostraron actividad proliferativa alta, la que mostraron también 3 ependimomas de bajo grado: 1 ependimoma mixopapilar y 2 ependimomas convencionales.

Sólo en poco menos de la tercera parte de los casos fue posible evaluar la expresión de ciclina D1. Los resultados se muestran en la tabla 2.

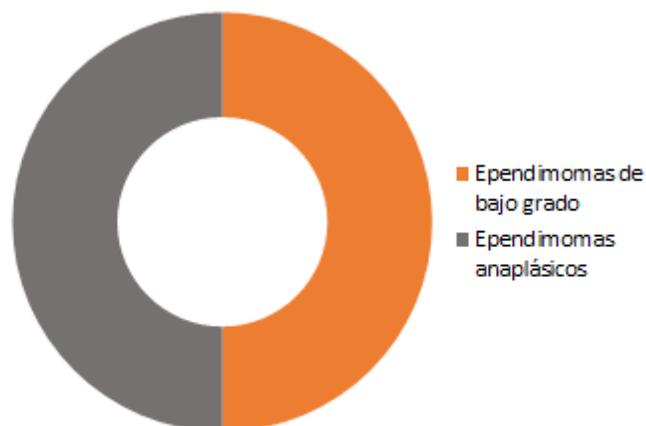
Tabla 2 .Neoplasias endimarias. Evaluación de ciclina D1. N=8
Hospital Juárez de México. 2012-2018.

Ciclina D1 presente	5 casos
Ciclina D1 ausente	3 casos

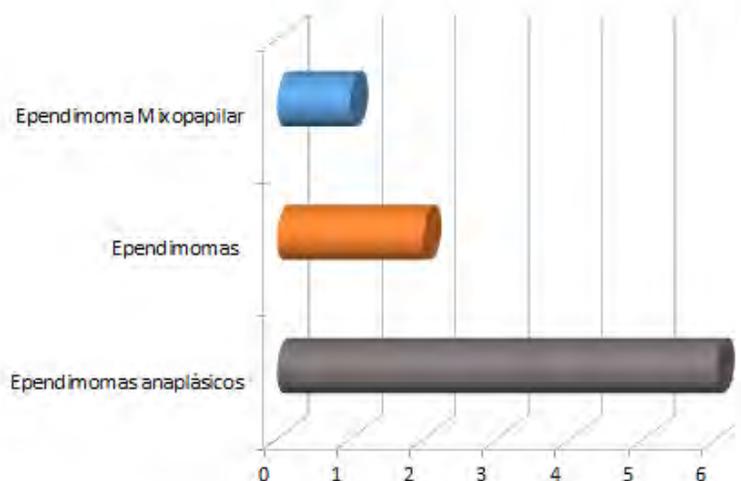
La marcación positiva nuclear para ciclina D1 mostró patrón en células aisladas en el 80% de los casos positivos, y sólo uno de los casos positivos expresó ciclina D1 con patrón difuso (Fig.10 b).

Se registraron en el período analizado recurrencias tumorales, con confirmación histopatológica, en 4 casos (16%). La relación entre recurrencias / grado histológico y tipo histológico se muestran en las gráficas 5 y 6. Un número semejante de tumores recidivantes correspondieron a endimomas de bajo grado y anaplásicos.

Gráfica 5. Ependimomas. Correlación entre recurrencias y grado histológico.
Hospital Juárez de México.2012-2018.



Gráfica 6. Ependimomas. Correlación entre tipo histológico y recurrencia tumoral. Hospital Juárez de México.2012-2018.



Discusión

La distribución etaria de nuestros casos coincide con el segundo pico de incidencia para la presentación de ependimomas descrita en la literatura ⁽¹⁾, concordante con la ocurrencia más frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida. Aunque como grupo, los tumores ependimarios representan menos del 10% de todos los tumores neuroepiteliales, en niños menores de 3 años son casi la tercera parte de los tumores intracraneales ⁽³⁾. La poca representación pediátrica en esta serie la atribuimos al sesgo generado por la menor actividad neuroquirúrgica pediátrica en nuestra institución durante el período revisado. No obstante el único caso en edad pediátrica registrado en el estudio (caso No.23) coincide con lo informado para tumores ependimarios en niños en lo referente a la

localización intracraneal y en fosa posterior, así como la mayor frecuencia de ependimomas anaplásicos en la población pediátrica ⁽¹⁷⁾.

Se ha descrito una prevalencia semejante de los ependimomas en ambos géneros o leve predominio masculino, especialmente en niños ⁽¹⁾, diferente a nuestros resultados donde predominaron pacientes femeninas (56%), y lo que explicamos en el contexto de una población casi exclusivamente adulta.

En cuanto a la localización los ependimomas son con mayor frecuencia tumores intracraneales (90%) ⁽⁸⁾ como ocurrió en los casos estudiados. La localización registrada en fosa posterior, se ubica de igual modo en el rango de lo informado en la literatura para esta localización: entre 60% y 35%; así mismo el total de tumores espinales en el presente estudio entra en el rango de tumores ependimarios espinales reportados en series diversas: 10 a 46%, ya sean series mixtas o de individuos adultos ⁽³⁾. Son más cercanas entre sí las frecuencias relativas de los ependimomas supratentoriales entre los casos que presentamos: 28% y la referida en la literatura para esta localización: 30% ^(1,29).

El aspecto imagenológico informado para los diferentes subtipos de tumores ependimarios se resume en la tabla 3. La característica que por imagen distingue a estos tumores, independientemente del subtipo histológico, es la circunscripción tumoral, que en cortes tisulares se traduce como interfase abrupta entre el tumor y el tejido nervioso no neoplásico ^(1, 8).

Tabla 3. Resumen aspecto imagenológico de los ependimomas.

Ependimoma / Ependimoma anaplásico	Ependimoma mixopapilar	Subependimoma
Hipointenso en T1	Hiperintenso en T1	Hipointenso en T1
Hipertintenso en T2	Hiperintenso en T2	Hiperintenso en T2
Captación de contraste variable: homogénea / heterogénea.	Captación homogénea de contraste	Supratentoriales no captan contraste. En IV ventrículo leve-moderada captación.

Con relación a los subtipos histológicos destaca en el presente estudio un número discretamente mayor de subependimomas: 12%, con relación a lo descrito por diversos autores: aproximadamente 10% ^(12,13), siendo próxima pero por debajo de lo informado, la ocurrencia de ependimomas del tipo mixopapilar: 8% versus 9% ⁽¹⁷⁾.

Si bien es un hecho que las variantes histológicas no tienen impacto en lo que respecta al grado histológico y curso evolutivo de estos tumores⁽¹⁾, para el patólogo sí es importante conocer el espectro de la variabilidad fenotípica de los ependimomas, y así valorar al momento del diagnóstico los posibles diagnósticos diferenciales en función también de la localización tumoral, entre los que se destacan: ependimoma papilar versus papiloma de plexos coroides en fosa

posterior, ependimoma de células claras versus neurocitoma central en ventrículos laterales y ependimoma tancítico versus astrocitoma pilocítico en médula espinal. Algunos autores han encontrado comportamiento biológico más agresivo entre los ependimomas de células claras ^(24,25,26) y aunque los resultados son heterogéneos y contradictorios, dos de los tres casos con componente de células claras que observamos en nuestro estudio, reunieron criterios histopatológicos de anaplasia; mientras que el caso sin evidencia histopatológica de anaplasia, con actividad proliferativa relativamente baja (4% de células neoplásicas) tuvo cuatro recurrencias verificadas en un período de siete años.

El ependimoma con extensa vacuolización no forma parte de las variantes reconocidas por la Clasificación de los Tumores del SNC (OMS-2016), nuestro caso no.25 es muy semejante al descrito por Hirato y cols. en 1997 ⁽³⁰⁾.

El aspecto dicotómico de los subependimomas en relación con su localización: microquísticos los supratentoriales o fibrilares hipocelulares los infratentoriales, como los casos que en éste trabajo describimos, ha sido ampliamente detallado en la literatura ^(12,13). Mientras la heterogeneidad morfológica de los ependimomas mixopapilares, su baja frecuencia, localización casi exclusiva en la región del cono medular y matriz mixoide, plantean con frecuencia diagnósticos histopatológicos diferenciales de trascendencia para el pronóstico y abordaje terapéutico de los pacientes, que incluye entre otros: cordomas del sacro, condrosarcomas y adenocarcinomas metastásicos⁽²⁷⁾. El grado histológico y subtipo histológico están por definición vinculados en las neoplasias ependimarias.

La concordancia entre actividad proliferativa, evaluada con Ki-67, y el grado histológico fue un hecho en los casos estudiados especialmente para el subgrupo de ependimomas anaplásicos. Resultados semejantes al nuestro han sido informados ⁽²⁴⁾, sin embargo también se reconoce que el valor pronóstico de Ki-67 se diluye al mostrar actividad proliferativa alta un número significativo de tumores ependimarios de bajo grado, semejante a lo ocurrido en la casuística que presentamos.

La falta de correlación entre la expresión de Ki-67 y el comportamiento biológico de los ependimomas ha sido reconocida de modo creciente, y a la luz de los datos arrojados por diversos estudios éste no suele ser un marcador pronóstico con valor independiente ^(14,15, 21, 22).

El único caso con expresión nuclear difusa de ciclina D-1 en ésta casuística mostró también alto índice de proliferación celular, 70 y 25% respectivamente, así como localización supratentorial, siendo el segundo caso más joven de la serie. Lo anterior fue reconocido inicialmente por Prayson⁽¹⁴⁾ quien señala, según sus resultados, que la mayoría de los ependimomas no sobre-expresan ciclina D-1; por otra parte Goncalves de Andrade apunta la ocurrencia de expresión mayor de ciclina D-1 en tumores supratentoriales y en pacientes pediátricos ⁽²³⁾.

Desde entonces a la fecha muchos han sido los intentos por encontrar marcadores inmunohistoquímicos que puedan apuntalar los imprecisos criterios histopatológicos para la distinción entre ependimomas grado II y III, sin resultados reproducibles hasta el momento, pero concordando con el hecho de que la graduación histológica en uso no permite predecir comportamiento biológico ^{(21,}

^{28,31}). Al respecto nuestros resultados son concordantes, pues recurrieron por igual ependimomas anaplásicos y de bajo grado histológico.

En la predicción del comportamiento biológico de los tumores ependimarios hoy día parece muy prometedora la identificación de subgrupos moleculares: nueve en total, correlacionados tanto con la histopatología como con la edad, localización y perfil genético ^(20,29). Aunque la mayoría de las determinaciones de alteraciones genéticas descritas puede evaluarse indirectamente por la expresión proteica de los genes alterados, mediante técnica de inmunohistoquímica ⁽¹⁸⁾, en el Hospital Juárez de México, como en la mayoría de los laboratorios de Anatomía Patológica en el mundo, esa es aún una realidad distante. En este contexto no es un esfuerzo meramente académico o puro trámite, verificar, describir y evaluar la expresión de marcadores convencionales y de uso frecuente en patología quirúrgica, como el Ki-67 y la ciclina D-1, así como sustentar críticamente la utilidad o no de su empleo sistemático en el abordaje diagnóstico de ependimomas en nuestro medio.

Conclusiones

1-Los tumores endimarios reseados en el Hospital Juárez de México en el período evaluado corresponden casi la totalidad a adultos jóvenes con discreto predominio femenino.

2-La localización intracraneal infratentorial prevalece entre los endimomas de la serie estudiada.

3-Los tumores endimarios en nuestro medio muestran amplio espectro morfológico, con presencia mayoritaria del tipo convencional. El fenotipo de células claras se asoció con datos histopatológicos de anaplasia.

4-La actividad proliferativa alta mostró relación proporcional y directa con endimomas anaplásicos, pero no funcionó como factor discriminante entre endimomas grado I, II y III.

5- La pobre expresión de ciclina D-1 en los casos evaluados, y el cuerpo de evidencias acumuladas en la literatura revisada, nos permiten no recomendar este marcador como factor pronóstico en tumores endimarios.

Recomendaciones.

Aunque actualmente la posibilidad de clasificar molecularmente a los tumores ependimarios en nuestro medio se vea lejana, la evidencia acumulada permite predecir como tendencia irreversible, su uso creciente en la estratificación de pacientes portadores de ependimomas, en diferentes grupos de riesgo con impacto pronóstico y fines terapéuticos. Es por consiguiente recomendable en virtud de la neuropatología oncológica moderna conocer y difundir las bases de la novedosa clasificación molecular de los ependimomas y prepararnos para su aplicación futura en el Hospital Juárez de México.

Bibliografia

1-Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th Ed. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016.

2-Mack SC, et al. Emerging insight into the Ependymoma Epigenome. *Brain Pathology* 2013; 23: 206-209.

3-Kleinschmidt - DeMasters B.K, Rodríguez FJ, Tihan T. *Diagnostic Pathology: Neuropathology*. 2nd Ed; 2016:106-137.

4-Taylor MD, Poppleton H, Fuller C. et al. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer Cell*. 2005; 8(4): 323-35.

5-Lehman NL. Central nervous system tumors with ependymal features: a broadened spectrum of primarily ependymal differentiation?. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008; 67(3):177-88.

6-Manasa PL, Uppin MS, Sundaram C. Analysis of squash smear cytology of ependymomas. *Acta Cytol*.2012;56(2):183-8.

7-Kaner T, et al. Clinical Analysis of 21 Cases of spinal Cord Ependymoma: Positive Clinical Results of Gross Total Resection. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;47: 102-106.

8-Rivera A. Takei H. *Brain Cancer. Advances in surgical pathology series*. 2015: 37-50.

9-Birch BD, Johnson JP, Parsa A, et al. Frequent type 2 neurofibromatosis gene transcript mutations in sporadic intramedullary spinal cord ependymomas. *Neurosurgery* 1996; 39(1):135-40.

10-Singh PK, Gutman DH, Fuller CE, Newsham IF, Perry A. Alterations of protein 4.1 family members DAL-1 and NF2 in intracranial and intraspinal ependymomas. *Mod Pathol*. 2002; 15(5):526-31.

11-Rajaram V, Gutman DH, Prasad SK, Mansur DB, Perry A. Alterations of protein 4.1 family members in ependymomas: a study of 84 cases: *Mod Pathol* 2005;18 (7):991-7.

12-Rishing EJ et al. Subependymoma revisited : clinicopathological evaluation of 83 cases. *J Neurooncol.*2007; 85(3):297-305.

13-Cuesta Mejías TC, Gutierrez Castro M, Herrada Pineda T. Subependimoma sintomático de ventrículo lateral. *Anales Médicos. Asociación Médica Centro Médico ABC.* 2012; 57(1):62-67.

14-Prayson RA. Cyclin D1 and MIB-1 Immunohistochemistry in ependymomas. A Study of 41 Cases. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:629-634.

15-Kuncova K, Janda A, Kasal P. Immunohistochemical Prognostic Markers in Intracranial Ependymomas: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathol.Oncol.Res.*2009; 15(4):605-14.

16-Gerstner ER, Pajtler KW. Ependymoma. *Semin Neurol* 2018;38:104-111.

17-Hübner JM, Kool M, Pfister SM, Pajtler KW. Epidemiology, molecular classification and WHO grading of ependymoma. *J Neurosurg Sci* 2018,62: 46-50.

18-Leeper H, Felicella MM, Walbert T. Recent Advances in the Classification and Treatment of Ependymomas. *Curr.Treat.Options in Oncol.*2017; 18:55.

19-Pajtler KW, MacK SC, Ramaswamy V. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 5-12.

20-Tae-Young J, Shin J, Hoon K, et al. Treatment Decisions of World health Organization Grade II and III Ependymomas in molecular Era. *J Korean Neurosurg Soc.* 2018; 61(3):312-318.

21-Suzuki S et al. Prognostic value of ki-67 (MIB-1) and p53 in ependymomas. *Brain tumor Pathol.*2001; 18(2):151-4.

22-Preusser M, Heinzl H, Gelpi E, et al. Ki-67 index in intracranial ependymoma: a promising histopathological candidate biomarker. *Histopathology.* 2008; 53(1):39-47.

23-Goncalves de Andrade F, Suely K, Nagahashi M, et al. Immunohistochemical expression of cyclin D-1 is higher in supratentorial ependymomal and predicts relapses in gross total resection cases. *Neuropathology* 2015; 35:312-323.

24-Zawrocki A, et al. Analysis of the prognostic significance of selected morphological and immunohistochemical markers in ependymomas, with literature review. *Folia Neuropathol* 2011; 49(2):94-102.

25-Dominique Figarella-Branger et al. Supratentorial clear cell ependymomas with branching capillaries demonstrate characteristic clinicopathological features and pathological activation of nuclear factor-KappaB signaling. *Neuro Oncol.* 2016; 18(7):919-927.

26-Deepali J, Mehar CS, Reena A, et al. Clear cell ependymoma: a mimicker of oligodendroglioma-report of three cases. *Neuropathology.* 2008; 28:366-371.

27-Diluna ML, Levy GH, Sood S, Duncan CC. Primary myxopapillary ependymoma of the medulla. Case report. *Neurosurgery.*2010;66(6): E1208-9; discussion E1209.[medline].

28-Verma A, Zhou H, Chin S, Bruggers C, et al. EGFR as a predictor of relapse in myxopapillary ependymoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(4):746-8.

29-Pajtler KW, et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell* 2015; 27: 728-743.

30-Hirato J, Nakazato Y, Iijima M, et al. An unusual variant of ependymoma with extensive tumor cell vacuolization. *Acta Neuropathol.* 1997;93(3): 310-6.

31-Moreno L, Popov S, Jury A, et al. Role of platelet derived growth factor receptor(PDGFR) over-expression and angiogenesis in ependymoma. *J Neurooncol.* 2013; 111(82):169-76.

32-Mack SC, Taylor MD. Put away your microscopes: the ependymoma molecular era has begun. *Curr Opin Oncol* 2017; 29(6): 443-447.

ANEXO 1

Clasificación de las Neoplasias Ependimarias del SNC. OMS.2016.

Neoplasias ependimarias	Grado Histológico (OMS)
Subependimoma	GI
Ependimoma mixopapilar	GI
Ependimoma Ependimoma papilar Ependimoma con células claras Ependimoma tanicítico	GII
Ependimoma con gen de fusión RELA	GII/GIII
Ependimoma anaplásico	GIII

ANEXO 2

Neoplasias Ependimarias. Hospital Juárez de México (2012-2018).

# Caso	Género	Edad	Tipo histológico	Grado histológico	Localización	Actividad proliferativa ki-67	Expresión de Ciclina D1
1	Mujer	25 años	Ependimoma	2	Infratentorial	0	0
2	Mujer	22años	Ependimoma	2	Infratentorial	1	0
3	Mujer	41años	Ependimoma	2	Infratentorial	1	1
4	Hombre	19 años	Anaplásico	3	Supratentorial	2	2
5	Hombre	23 años	Anaplásico	3	Infratentorial	2	2
6	Mujer	35 años	Mixopapilar	1	Espinal	1	1
7	Hombre	43 años	Subependimoma	1	Supratentorial	1	0
8	Mujer	20 años	Ependimoma	2	Espinal	0	0
9	Mujer	34 años	Ependimoma	2	Espinal	0	0
10	Mujer	26 años	Ependimoma	2	Espinal	0	0
11	Mujer	39 años	Anaplásico	3	Supratentorial	2	0
12	Mujer	69 años	Ependimoma	2	Espinal	1	0
13	Hombre	41 años	Anaplásico	3	Supratentorial	2	0
14	Hombre	22años	Ependimoma	2	Infratentorial	0	0
15	Mujer	18 años	Ependimoma	2	Supratentorial	2	2
16	Hombre	45 años	Ependimoma	2	Espinal	2	2
17	Mujer	54 años	Subependimoma	1	Infratentorial	0	0
18	Hombre	23años	Mixopapilar	1	Espinal	2	0
19	Hombre	40 años	Subependimoma	1	Infratentorial	1	0
20	Mujer	20 años	Anaplásico	3	Supratentorial	2	0
21	Hombre	24 años	Ependimoma	2	Espinal	1	1
22	Hombre	39 años	Ependimoma	2	Supratentorial	1	2
23	Mujer	16 años	Anaplásico	3	Infratentorial	2	0
24	Mujer	29 años	Ependimoma	2	Infratentorial	0	0
25	Hombre	25 años	Ependimoma	2	Infratentorial	0	0

Legenda.

Ki-67-1: <10 / Ki-67- 2: ≥10 / Ki-67-0: no determinado.

Ciclina D1: presente: 2 / ausente: 1 / no determinada: 0

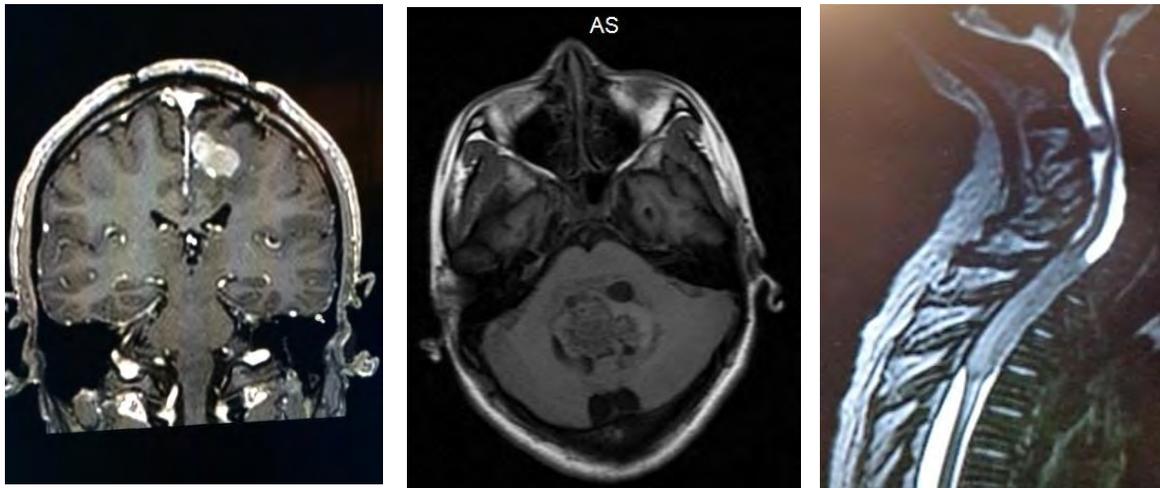
ANEXO 3

Clasificación Molecular de los Ependimomas

Anatomic Compartment	SPINE (SP-)			Posterior Fossa (PF-)			Supratentorial (ST-)		
Molecular Subgroup	SE	MP/E	EPN	SE	EPN-A	EPN-B	SE	EPN-YAP1	EPN-RELA
Histopathology	sub-ependymoma (WHO I)	myxopapillary ependymoma (WHO I)	(anaplastic) ependymoma (WHO III)	sub-ependymoma (WHO I)	(anaplastic) ependymoma (WHO III)	(anaplastic) ependymoma (WHO III)	sub-ependymoma (WHO I)	(anaplastic) ependymoma (WHO III)	(anaplastic) ependymoma (WHO III)
Genetics	6q del.	CIN	CIN	balanced	balanced	CIN	balanced	aberr. 11q	aberr. 11q
Oncogenic Driver	?	?	NF2	?	?	?	?	YAP1-fusion	Chromothripsis RELA-fusion
Tumor Location									
Age Distribution (years)									
Gender Distribution	♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀
Patient Survival (OS; months)									

Tomado de Gerstner ER, Pajtler KW en: Ependymoma. Semin Neurol 2018; 38:104-111.

ANEXO 4. FOTOGRAFÍAS.



a) b) c)
Fig.1- Tumores ependimarios. Aspecto imagenológico (IRM). Nódulos circunscritos en localización supratentorial (a), infratentorial (b) o espinal (c). Casos No.13, 2 y 10.

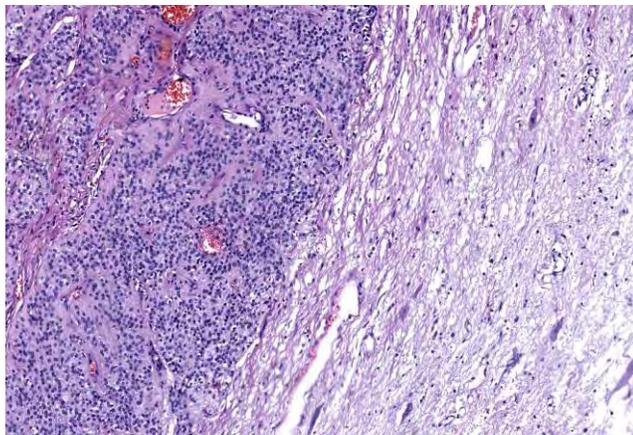
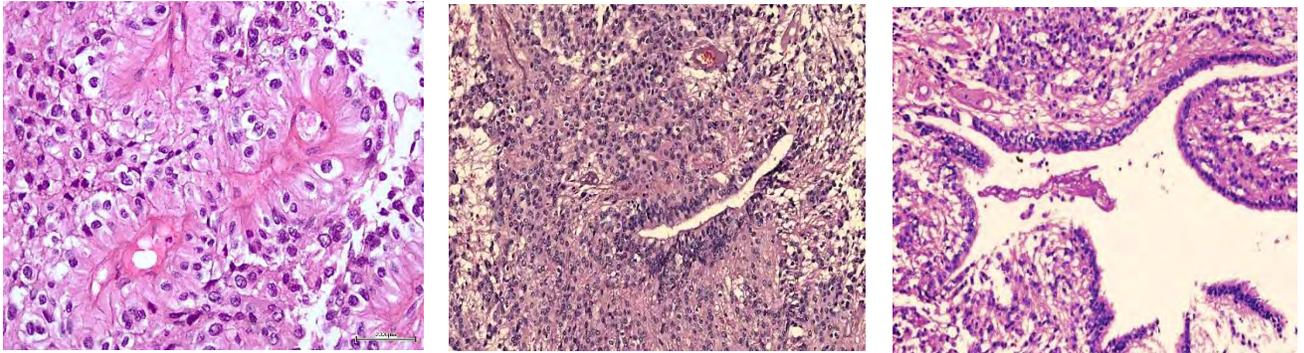


Fig.2- Ependimoma. Contorno tumoral circunscrito, bien delimitado del parénquima encefálico circundante. Caso No. 9.



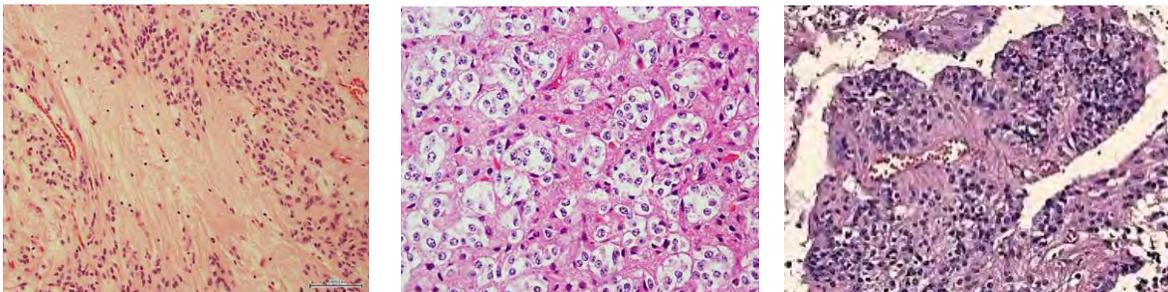
a)

b)

c)

Fig. 3-Tumores ependimarios. Aspecto microscópico.

Pseudorrosetas perivasculares (a). Rosetas ependimarias verdaderas, con luz central bien definida (b). Canal ependimario de contorno irregular tapizado por células neoplásicas cúbicas de fenotipo epitelial(c). Casos No.13 y 9.



a)

b)

c)

Fig.4.Ependimoma, variantes: Tanicítico (a). Tipo de células claras (b). Papilar(c). Casos No. 12, 11 y 3.

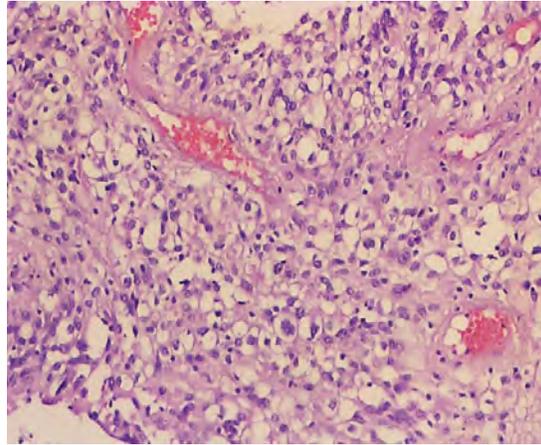
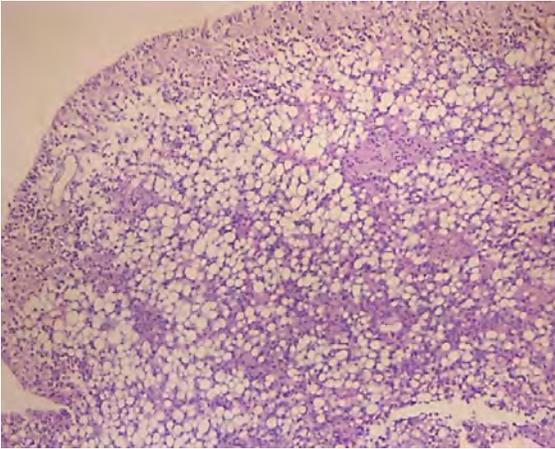


Fig.5. Ependimoma Grado II, con extensa vacuolización celular. Caso No.25.

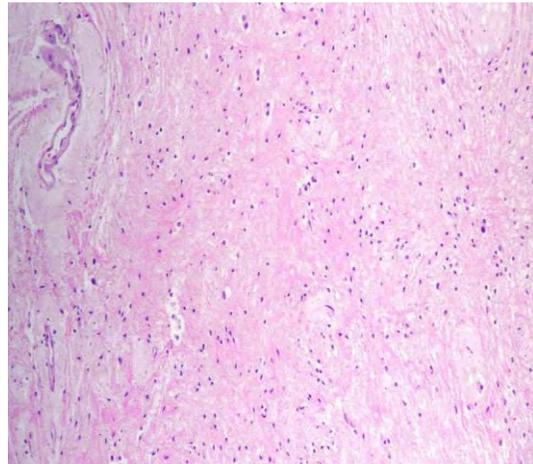
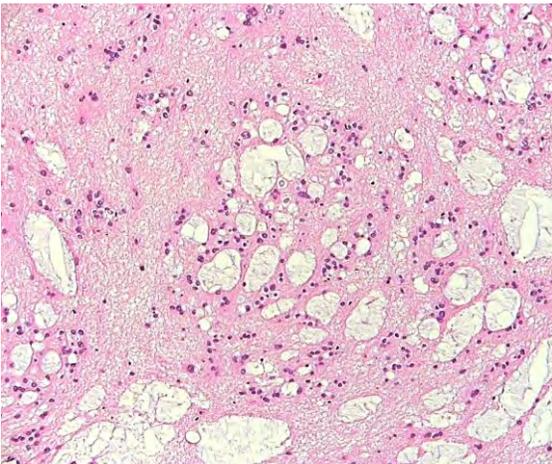


Fig. 6. Subependimomas.

Caso.No.7. Ependimoma supratentorial.
Abundantes cambios microquísticos.

Caso.No.17. Ependimoma en IV ventrículo.
Hipocelular, con hialinización vascular y
aspecto compacto fibrilar.

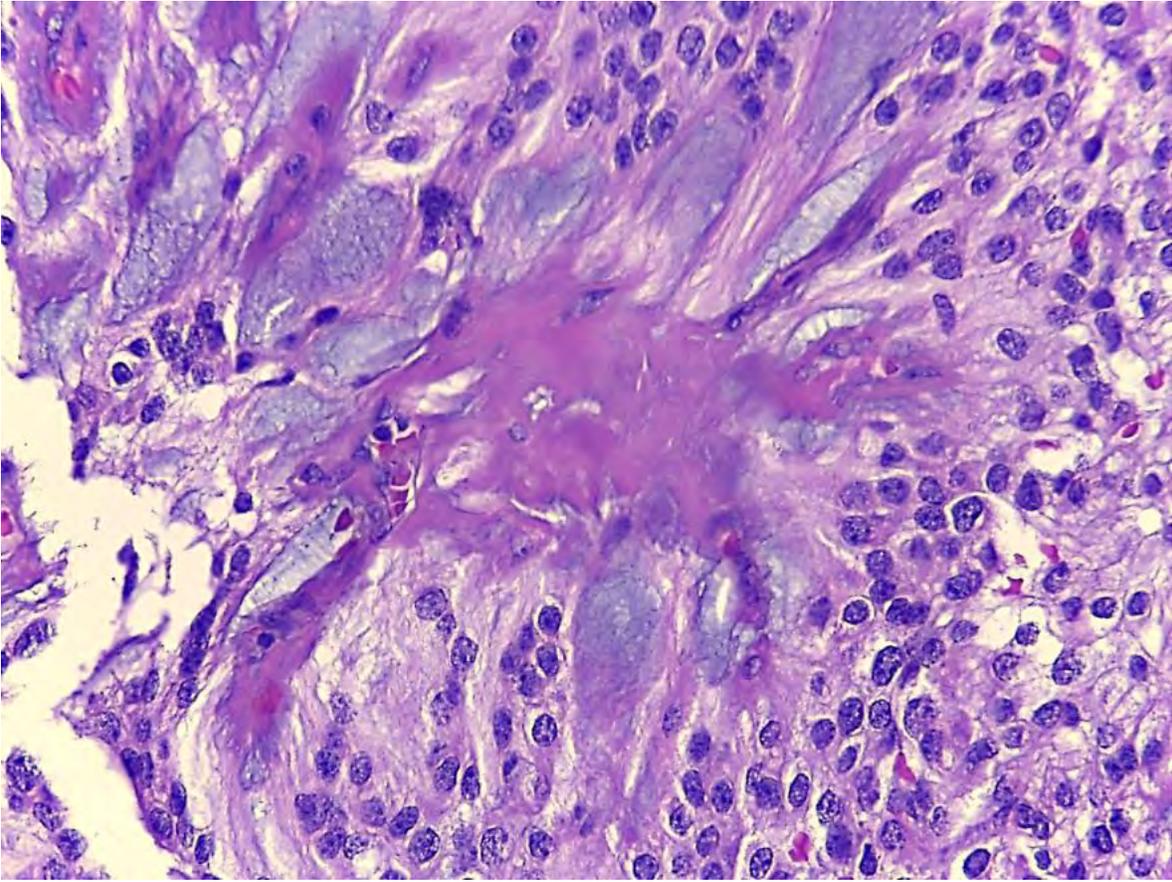


Fig. 7- Ependimoma mixopapilar. Matriz mixohialina prominente. Caso No.18.

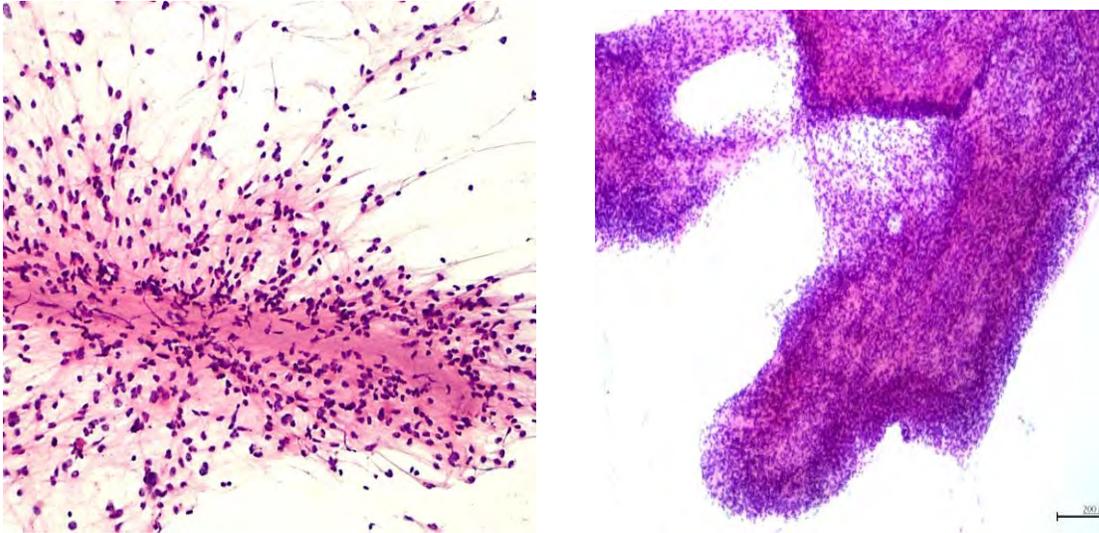
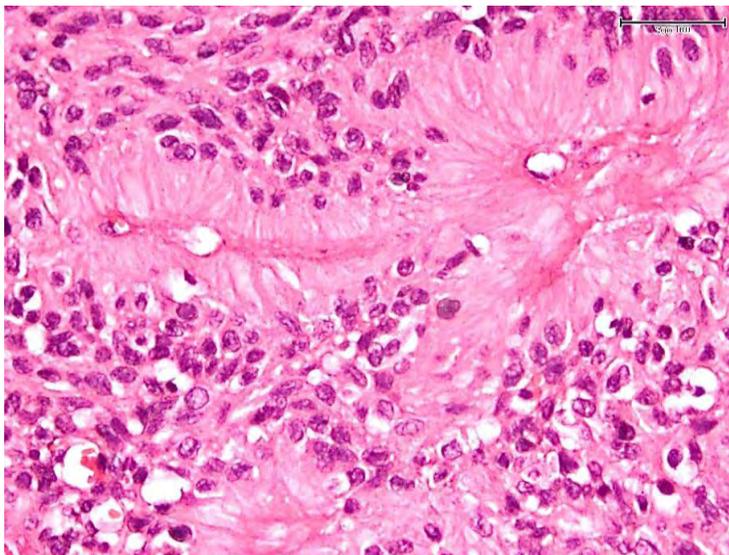


Fig.8. Ependimomas. Extendidos celulares por aplastamiento tisular. Vigorosa cohesión entre células neoplásicas y paredes vasculares. Casos 11 y 1.



Fig, 9. Ependimoma. Arreglo celular radiado perivascular en cortes tisulares definitivos. Caso No.13.

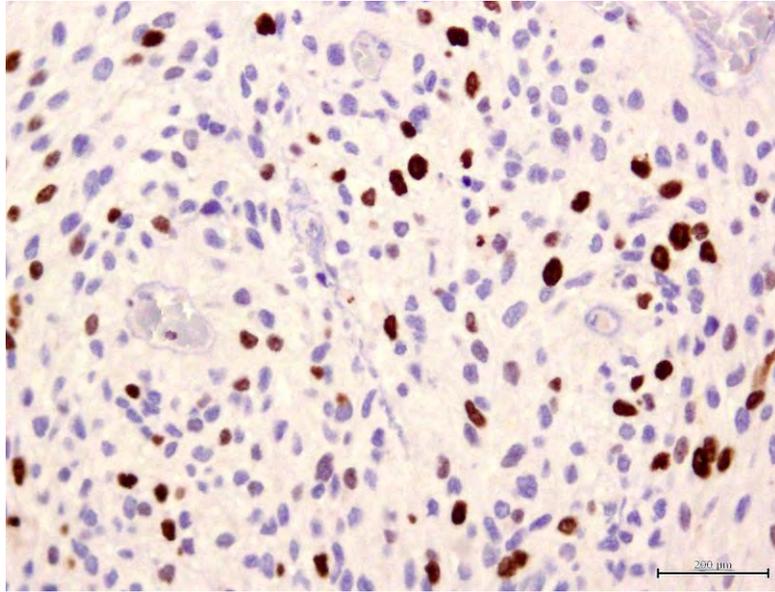


Fig.10 a- Ki-67. Marcación nuclear difusa en células neoplásicas.
Caso No.13.

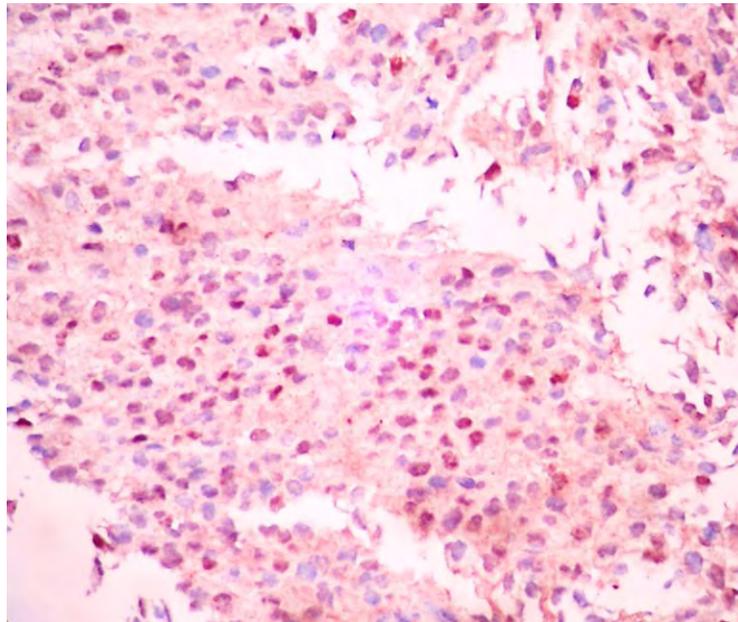


Fig.10 b- Ciclina D-1. Expresión nuclear en células neoplásicas.
Caso No.15.