

# EPENDIMOMA

Dr.Oscar Gallego Rubio

Hospital de Sant Pau i La Santa Creu.

# EPENDIMOMA: GENERALIDADES.

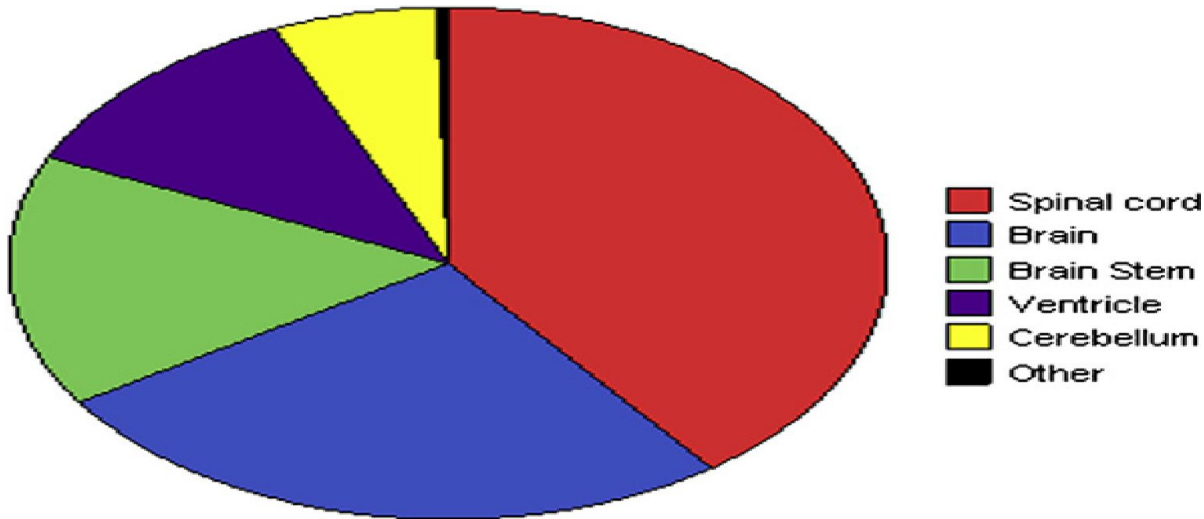
- Los ependimomas surgen de las células ependimarias que revisten los ventrículos y el centro de la médula espinal.
- Tiende a presentarse como tumores intracraneales malignos en niños y como neoplasias intraespinales benignas en adultos.
- Los ependimomas intracraneales se originan con mayor frecuencia en el CUARTO VENTRÍCULO.

# EPENDIMOMA: GENERALIDADES.

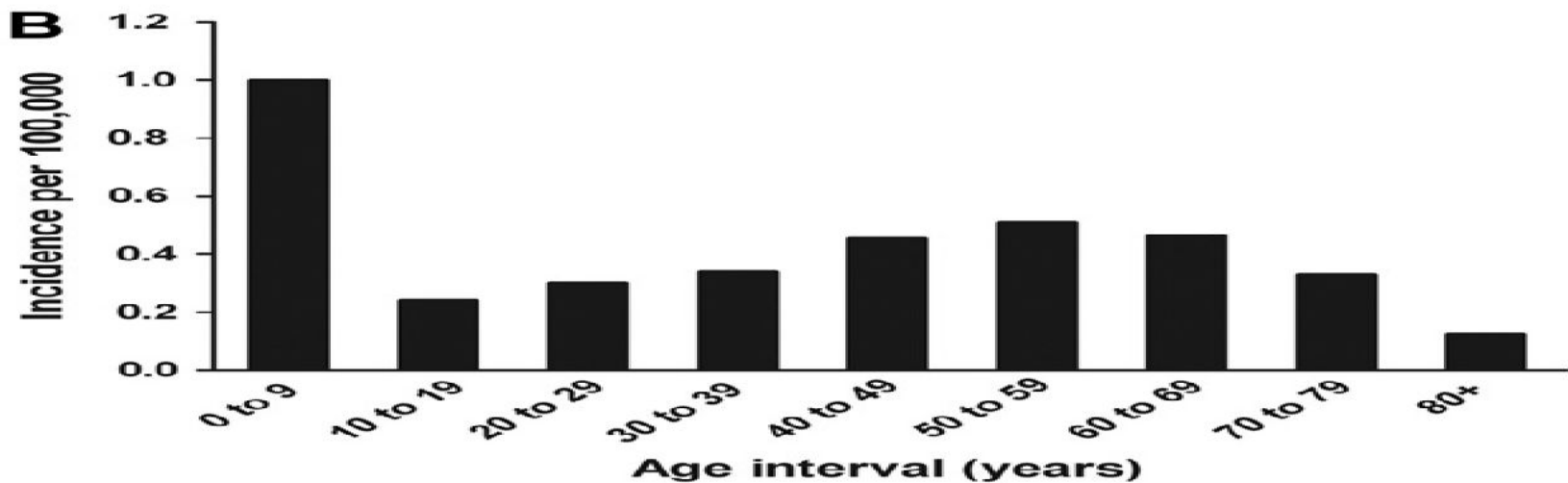
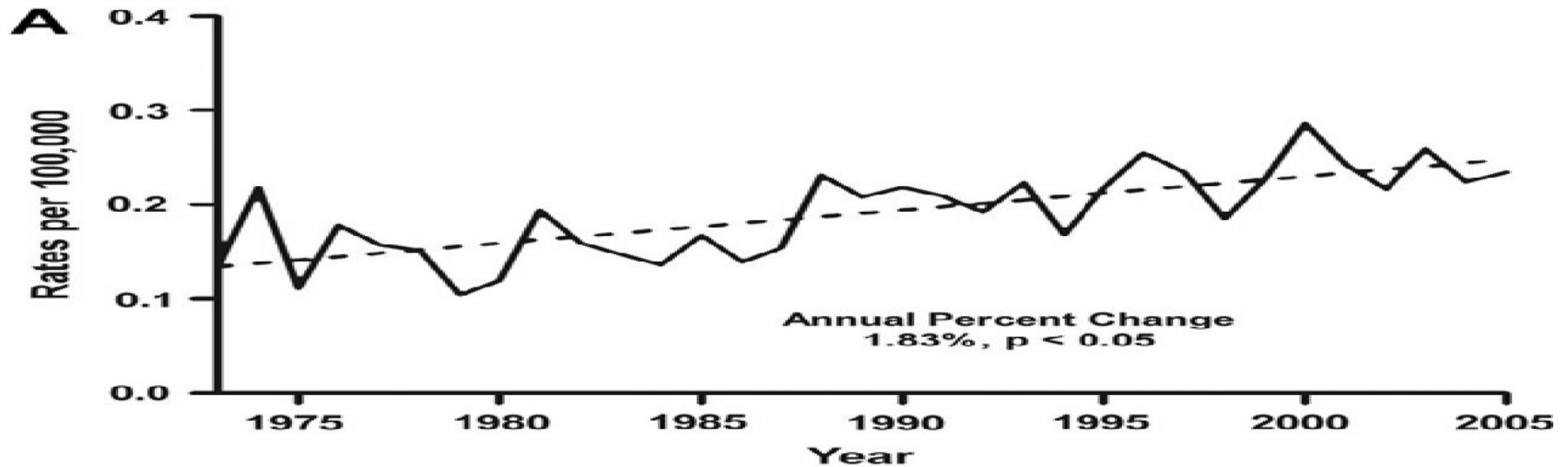
Representan :

- 3% tumores intracraneal gliales.
- 9% tumores encefálicos infantiles.

**Ubicación:**



# Ependimoma: Generalidades.



# EPENDIMOMA: GENERALIDADES.

- En los adultos, el 60 % casos en la médula espinal.
- En los niños, el 90 % de los ependimomas se encuentra en el cerebro, en su mayoría, en la fosa posterior.
- Son los tumores gliales más frecuentes originados a nivel medular (15% y 60% de los gliomas medulares).
- Incidencia similar por género.

# EPENDIMOMA:GENERALIDAD.ES

- Aunque no hay un sistema de estadificación formal, los ependimomas se pueden dividir en tumores supratentoriales, infratentoriales y espinales.
- Aproximadamente 30 % de los ependimomas infantiles surgen en las regiones supratentoriales del encéfalo y 70 % en la fosa posterior.
- Estos tumores se pueden diseminar por todo el eje encefalomedular, aunque la diseminación solo se constata en menos de 10 % de los pacientes de ependimomas de Grado II o Grado III.

# EPENDIMOMA :CLÍNICA.

- Ependimoma infratentorial (fosa posterior): signos y síntomas de hidrocefalia obstructiva debidos a obstrucción a la altura del cuarto ventrículo. Es posible que también presenten ataxia, dolor de cuello o parálisis de los nervios craneales.
- Ependimoma supratentorial: cefalea, convulsiones o déficits neurológicos focales que dependen de su ubicación.
- Ependimoma de la médula espinal: tienden a producir dorsalgia, debilidad en las extremidades inferiores o disfunción del intestino y de la vejiga.

## LOCALIZACIÓN Y SÍNTOMAS DE LOS EPENDIMOMAS

### Ependimoma intracraneal

Síntomas neurológicos que pueden ser focales o generalizados: cefalea, náusea y vómitos, cambios de la personalidad y ralentización de la función cognitiva

En los tumores supratentoriales, las cefaleas varían en intensidad y son más frecuentes al despertar y por la mañana temprano

Los signos focales incluyen hemiparesis, pérdida sensorial, pérdida de visión y afasia

Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan convulsiones

En los tumores infratentoriales, las cefaleas pueden estar asociadas a un hidrocéfalo obstructivo

### Ependimoma cervico-torácico

Los pacientes con tumores espinales en los segmentos superiores de la médula se presentan con dolor o parestesia en la región occipital o cervical, rigidez del cuello y debilidad de los músculos del cuello

Por debajo de la lesión, puede ocurrir una tetraplegia o hemiplegia espástica y debilidad en los músculos ventrolaterales

La sensibilidad cutánea puede estar afectada por debajo de la lesión

Otros hallazgos característicos están asociados a la localización del tumor:

C4 (parálisis del diafragma)

C5 (parálisis atrófica del deltoides, bíceps, supinador largo y romboide)

C6 (parálisis del tríceps y de los extensores de la muñeca)

C7 (parálisis de los flexores de muñeca y extensores de los dedos)

C8 (parálisis atrófica de los músculos de la mano)

### Ependimoma torácico

Se localizan más por examen sensorial que por disfunción motora

El signo de Beevor puede usarse para localizar lesiones por debajo de T10

Los reflejos de la piel abdominal están ausentes por debajo de la lesión

### Ependimoma lumbar

Dolor radicular y debilidad asociados a la compresión de la raíz nerviosa

La lesión se localiza fácilmente por la pérdida de sensibilidad a partir del nivel afectado

Los tumores que comprimen los segmentos lumbares 1º y 2º causan la pérdida del reflejo cremastérico, mientras que los reflejos abdominales están preservados y los de la rodilla y tobillo están aumentados

Cuando están afectadas tanto la región lumbar como la cauda equina, puede aparecer parálisis espástica de una pierna con aumento de los reflejos del tobillo ipsilateral

### Ependimoma mixopapilar de la cauda equina y del cono medular

Dolor de espalda, del área rectal y de ambas piernas

El dolor espontáneo es poco frecuente con las lesiones del cono medular, mientras que es el síntoma más prominente en los pacientes con tumores en la cauda equina

La disfunción autonómica, como la disfunción de vejiga o la impotencia es un signo precoz en los pacientes con lesiones del cono medular y un hallazgo tardío cuando se trata de lesiones de la cauda equina



# EPENDIMOMA :DIAGNÓSTICO.

- Imágenes de diagnóstico de todo el encéfalo y la médula espinal.
- Resonancia magnética (RMN).
- Si es viable, se realiza una evaluación citológica del LCR.

# EPENDIMOMA:DIAGNÓSTICO.

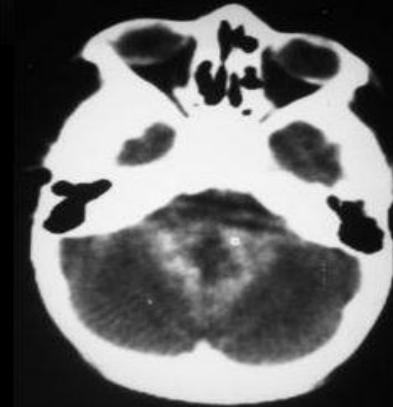
## Tumores de FP: Ependimoma

Hidrocefalia obstructiva siempre

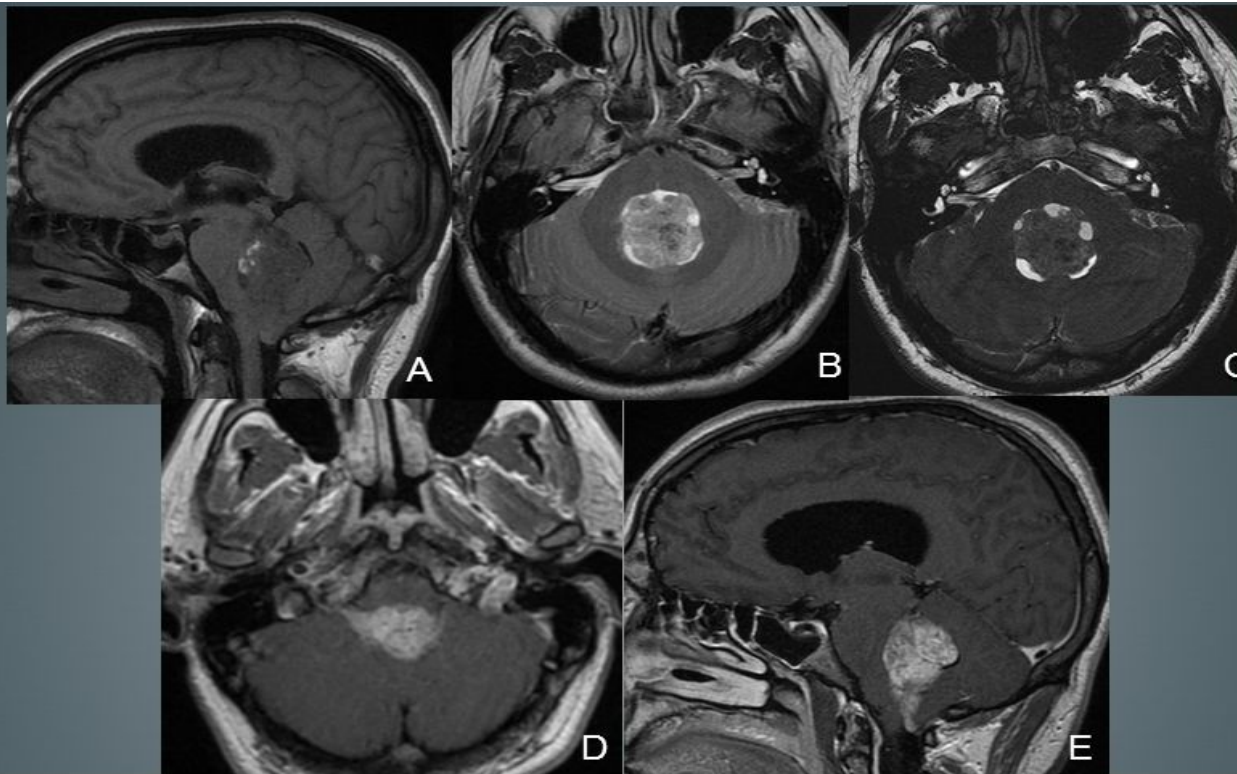
La extensión lateral por agujeros de Luschka o agujero magno es su característica principal

TC: Masa iso-hiperdensos con focos de calcificación ,quistes y un realce heterogeneo.

IRM: Tumor heterogeneo (mezcla de calcio, quiste, tumor sólido y hemorragia).



# EPENDIMOMA:DIAGNÓSTICO.



Ependimoma en paciente de 37 años de edad.

(A) **RM** Sagital T1: muestra una masa **hipointensa heterogénea**, con **calcificaciones, hemorragia y cambios quísticos** en su interior. Presenta extensión caudal a través del foramen. En cortes axial (B) y un volumétrico (C) T2, la masa es predominantemente **hiperintensa con zonas focales de menor intensidad** de señal. En cortes axial (D) and sagital (E) T1 con **gadolinio (GAD)**, la masa presenta un **realce intenso y heterogéneo** con extensión tumoral hacia al ángulo pontocerebelos a través del agujero de Luscka derecho.

# EPENDIMOMA:DD RADIOLÓGICO G2-3.

- Localización: Los grado II frecuentemente derivan de la superficie cerebral cercana a la hoz o la cisterna, mientras que los grado III suelen proceder de la profundidad del parénquima y cercanos al ventrículo.
- Morfología: Los grado II son usualmente regulares casi circulares con bordes claros, y la ratio de regiones quísticas /tumor es menor que en los anaplásicos que suelen ser irregulares y con bordes mal definidos.
- Patrón de captación de contraste: Los ependimomas anaplásicos muestran mayor captación y más heterogénea. Presencia de hemorragia tumoral y edema más típico en los anaplásicos.

# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA.

OMS 2016 :

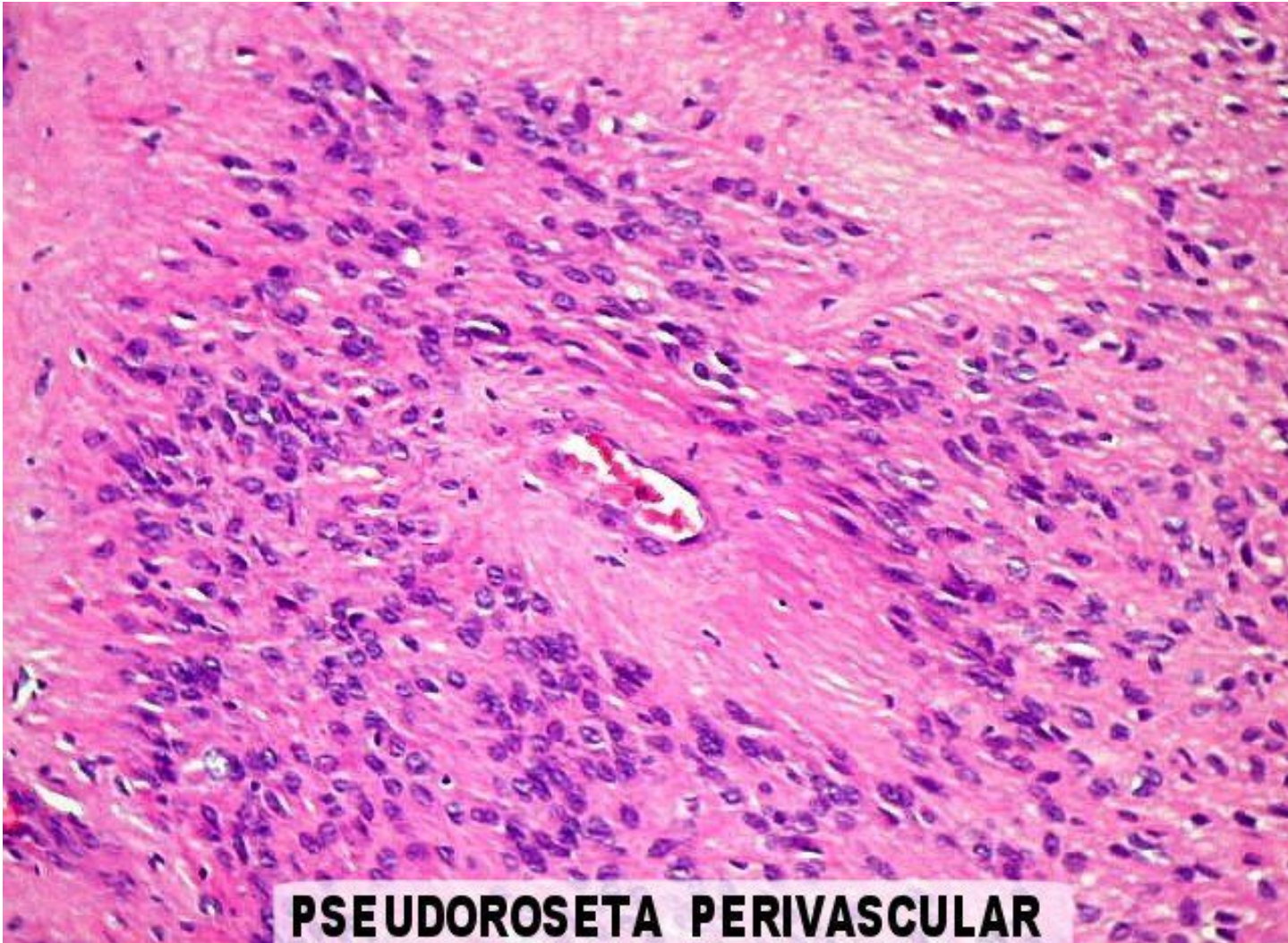
- Subependimoma (Grado I de la OMS).
- Ependimoma mixopapilar (Grado I de la OMS).
- Ependimoma (Grado II de la OMS).
- Ependimoma con fusión RELA (Grado II o Grado III de la OMS).
- Ependimoma anaplásico (Grado III de la OMS).
- Histológicamente, dentro de los ependimomas, distingue las variantes clásica, celular, papilar, célula clara y tancítica y considera como patrones infrecuentes aquellos ependimomas con: diferenciación lipomatosa, células gigantes, vacuolización celular, células en anillo de sello, islotes de neuropilo-like y los llamados ependimoma ovárico, ependimoma melanótico y el ganglioglioma con componente tancítico glial<sup>1</sup>

# EPENDIMOMA:ANATOMIA PATOLÓGICA:

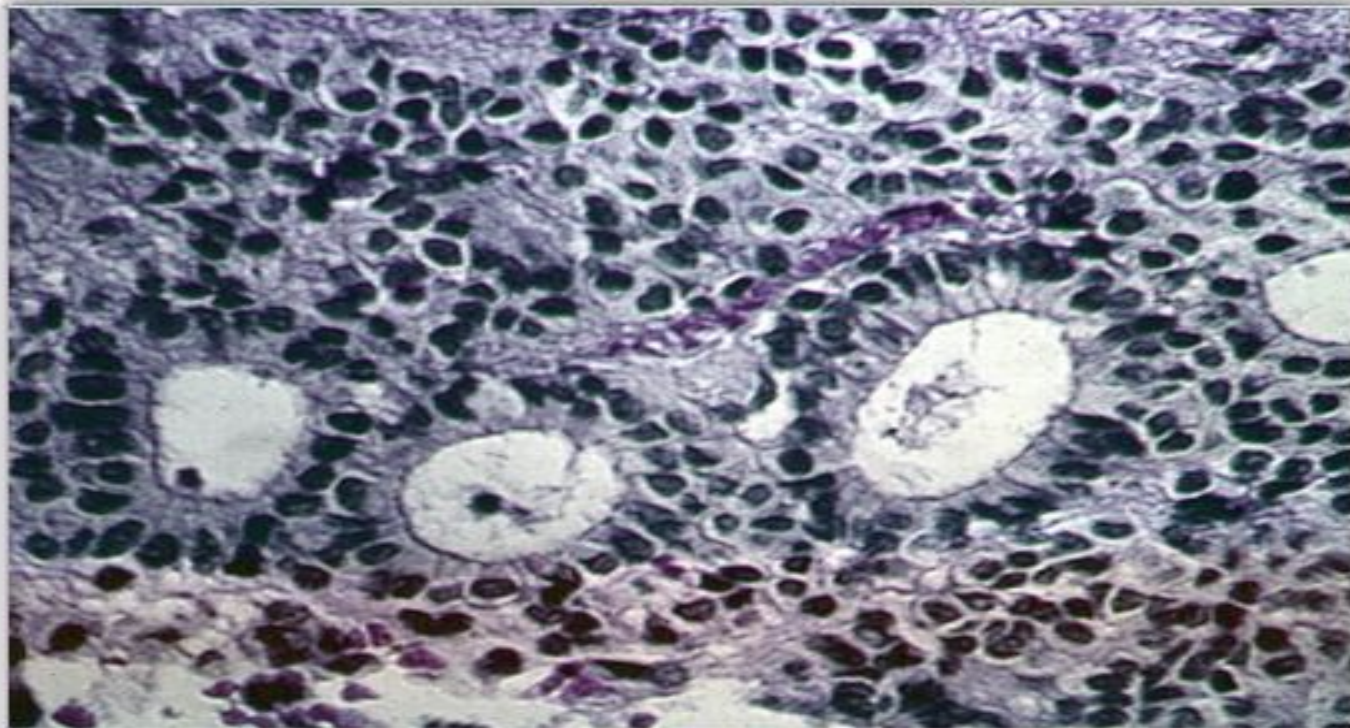
- Son tumores moderadamente celulares .
- Se caracterizan por las pseudorosetas perivasculares .
- La atipia ,la karyokinesis, la proliferación y la necrosis son más evidentes en los ependimomas anaplásicos.
- Un incremento de Ki-67 se correlaciona con aumento de la actividad mitótica y peor pronóstico.
- La Inmunohistoquímica muestra:Positivo para GFAP, vimentina y S-100 protein, y negativa para EMA .



# Ependimoma: ANATOMIA PATOLÓGICA



Ependimoma (TM 100x). Los núcleos son ovales y regulares. Se reconocen los dos patrones estructurales característicos de esta entidad tumoral: la gran pseudoroseta perivascular (constituída por la convergencia de largas prolongaciones celulares hacia la pared vascular) y las rosetas endimarias (bordeadas por una capa de células epiteliales).



Las rosetas son características del ependimoma

**EPENDIMOMA**



# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA.

## Subependimoma (Grado I de la OMS):

- Neoplasia de crecimiento lento que, por lo general, está adherida a la pared ventricular y se compone de conglomerados de neurogliocitos tumorales dentro de una matriz fibrilar.
- Con frecuencia, estos tumores son asintomáticos y se pueden encontrar accidentalmente durante una autopsia.
- Los subependimomas representan menos de 5 %.

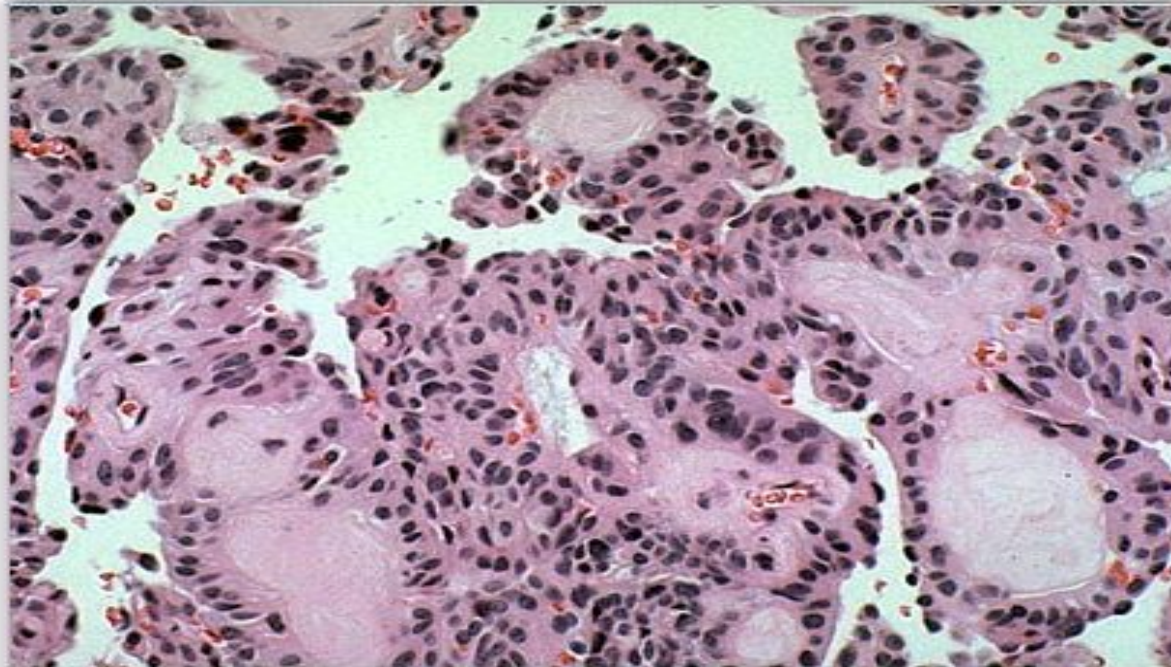
# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA.

## Ependimoma mixopapilar (Grado I de la OMS):

Surge casi exclusivamente en el lugar donde se ubica el cono medular, la cauda equina y el filo terminal de la médula espinal.

Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por células tumorales organizadas de forma papilar alrededor de centros estromales mixoides vascularizados.

# Ependimoma: ANATOMÍA PATOLÓGICA.



Las células alrededor de las papilas son de tejido conjuntivo mixoide

**Ependimoma MIXOPAPILAR**

# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA.

- **Ependimoma (Grado II de la OMS):**

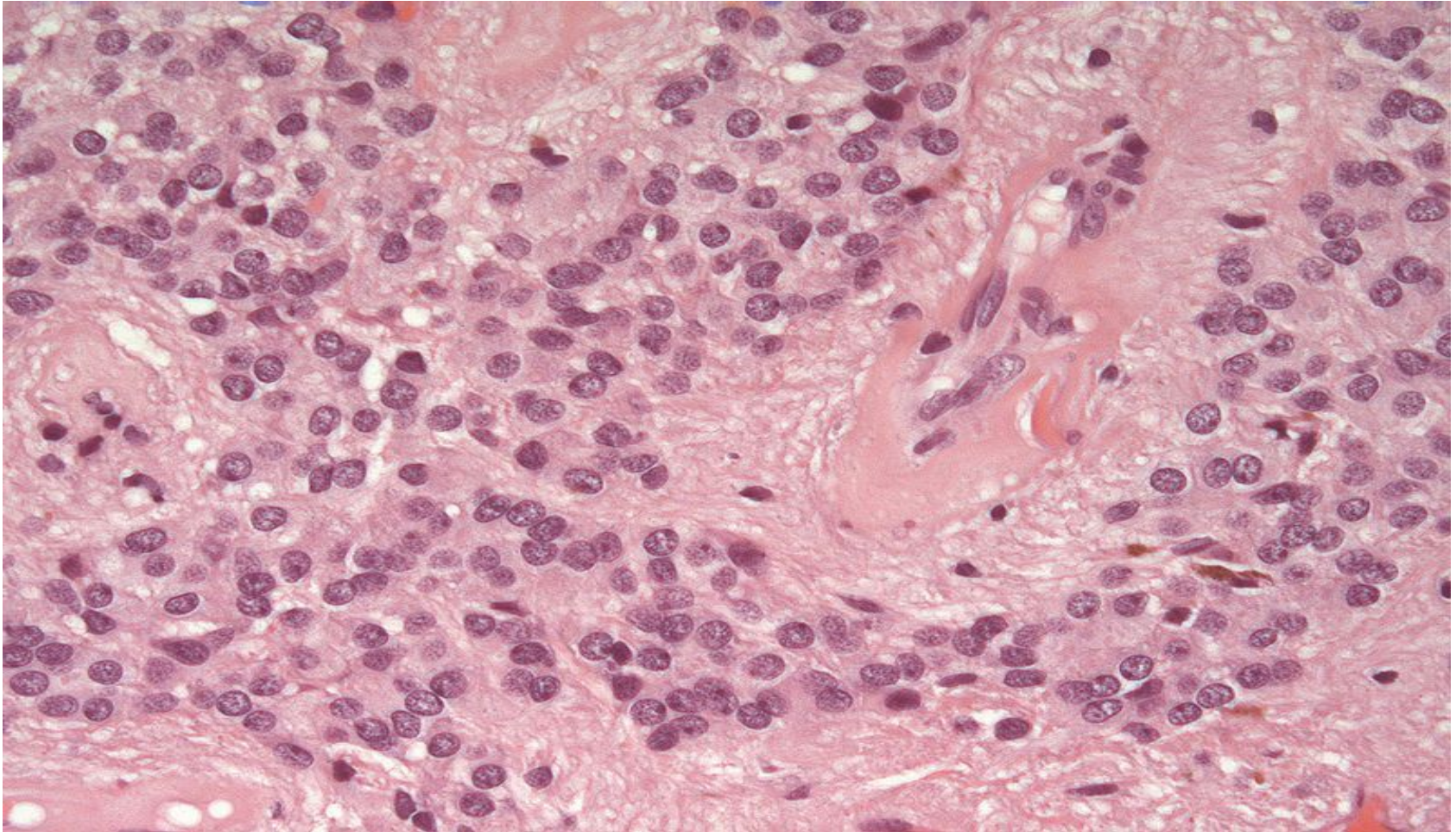
Los tres subtipos tumorales adicionales de ependimoma de Grado II de la OMS son los siguientes:

- Ependimoma papilar: forma superficies lineales de tipo epitelial a lo largo de los lugares que se exponen al líquido cefalorraquídeo.
- Ependimoma de células claras: presenta una apariencia oligodendroglial con halos perinucleares; esta variante se localiza preferentemente en el compartimiento supratentorial del encéfalo.
- Ependimoma tanicítico: es la forma menos frecuente de ependimoma de Grado II; este subtipo se encuentra con mayor frecuencia en la médula espinal; las células tumorales se disponen en fascículos de ancho y densidad celular variables, y se entrelazan muy poco.



# EPENDYMOMA:ANATOMIA PATOLÓGICA

Haematoxylin&Eosin stained paraffin section of an ependymoma (WHO Grade II)



# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA.

## Ependimoma con fusión del gen RELA (Grado II o III de la OMS):










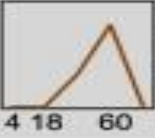
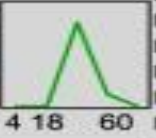
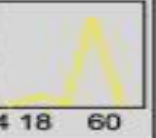
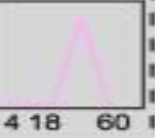



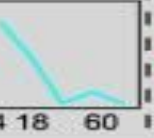










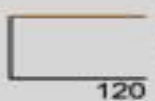
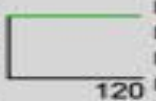
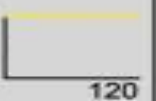
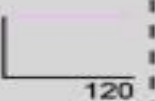
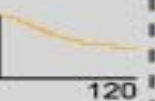

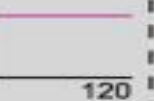
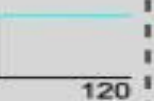

- Desde el punto de vista de su fenotipo, es muy similar al ependimoma (Grado II de la OMS) o al ependimoma anaplásico (Grado III de la OMS).
- Estos tumores se caracterizan por una fusión C11orf95-RELA; es posible que el resultado de inmunohistoquímica de L1CAM sirva como un marcador indirecto de este subtipo

# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA.

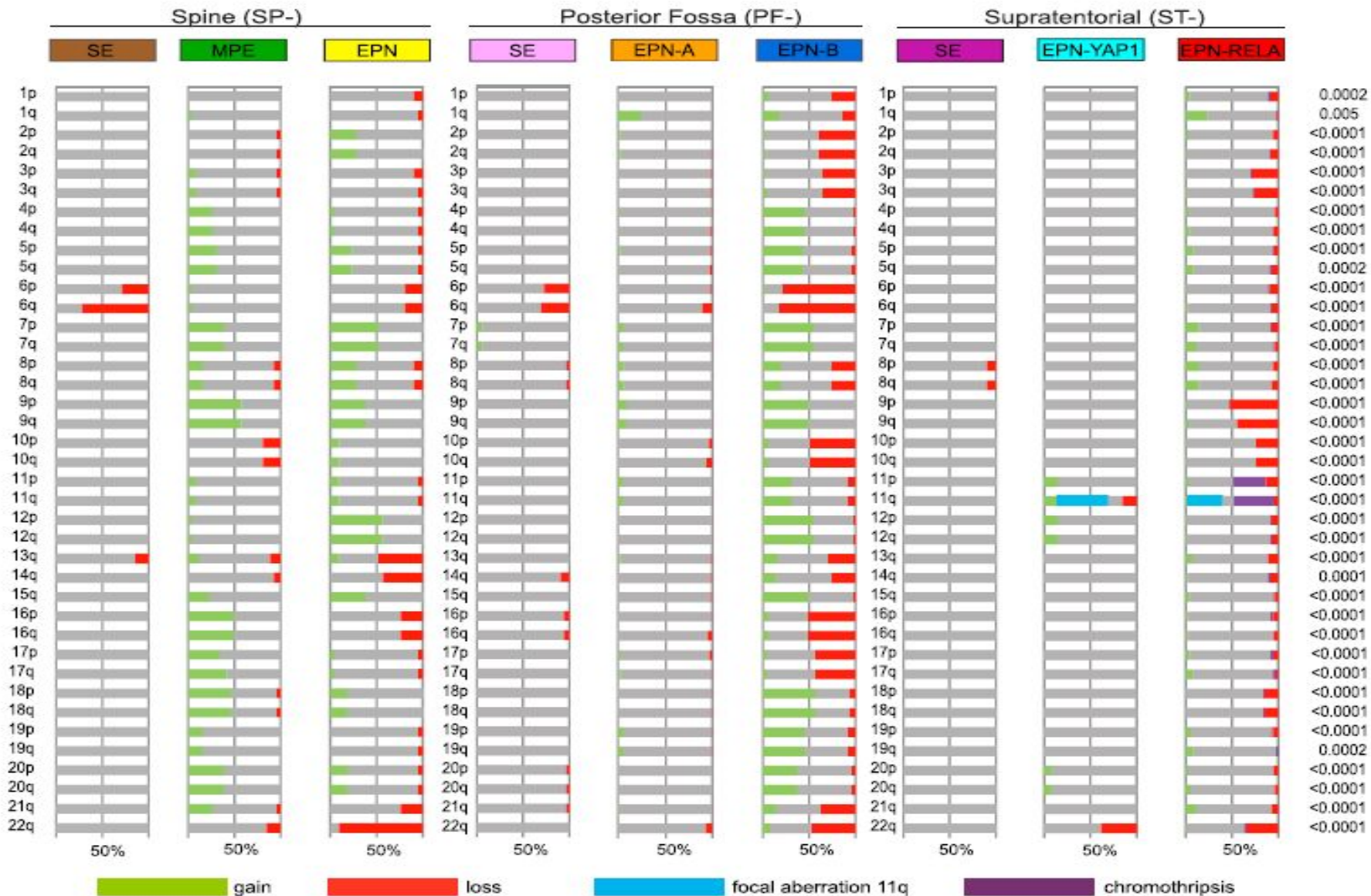
## Ependimoma anaplásico (Grado III de la OMS):

- El ependimoma anaplásico se considera un glioma maligno de diferenciación ependimaria.
- Muestra un aumento de celularidad y de la actividad mitótica que, con frecuencia, se relacionan con proliferación microvascular y necrosis.

Resumen gráfico de las características moleculares y clínicas clave de subgrupos de tumores endodimarios. Representación esquemática de los datos genéticos y epigenéticos clave de los nueve subgrupos moleculares de tumores endodimarios identificados

Anatomic Compartment	SPINE (SP-)			Posterior Fossa (PF-)			Supratentorial (ST-)		
Molecular Subgroup	SE	MPE	EPN	SE	EPN-A	EPN-B	SE	EPN-YAP1	EPN-RELA
Histopathology	sub-ependymoma (WHO I)	myxopapillary ependymoma (WHO I)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	sub-ependymoma (WHO I)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	sub-ependymoma (WHO I)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/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)									





### Figure 3. Molecular Subgroups of Ependymal Tumors Show Distinct Copy-Number Profiles

Overview of chromosomal aberrations in the nine molecular subgroups of ependymal tumors. DNA methylation array-based copy-number variation plots were scored for loss (red), gain (green), no change (= balanced; gray), or chromothripsis (purple) for all chromosomal arms. Additional focal aberrations were scored for chromosome 11q only (blue). Results were plotted as frequencies at which these aberrations occurred within each molecular subgroup; p values on the right indicate whether there was a significant difference in the distribution of these frequencies across the nine subgroups (chi-square test).

See also Figure S3 and Table S2.

# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA.

## Tumores infratentoriales:

Ependimoma de la fosa posterior A con fenotipo metilador de islas CpG (CIMP), denominado EPN-PFA.

- Típico niños pequeños (mediana de edad de 3 años).
- Tasas bajas de mutaciones (aproximadamente 5 por genoma).
- Perfil cromosómico equilibrado .
- Ganancia del cromosoma 1q, mal factor pronóstico (25 %casos ).
- Presencia de CIMP (es decir, con resultado positivo para CIMP).
- Tasas elevadas de recidiva de la enfermedad (33 % de supervivencia sin progresión a 5 años) y tasas bajas de supervivencia en comparación con otros subtipos (68 % a 5 años).

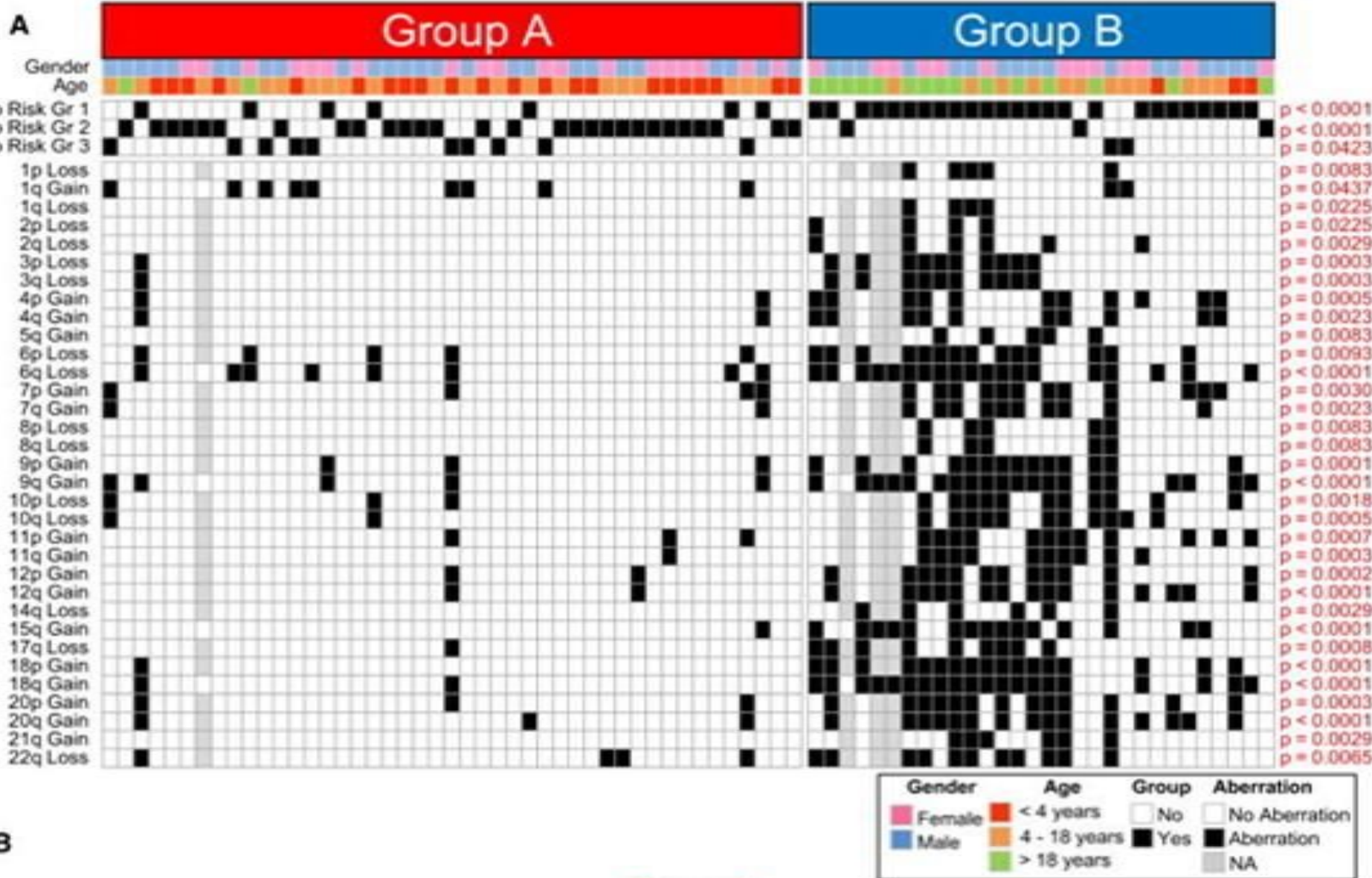
# Ependimoma :A.PATOLÓGICA.

## Tumores infratentoriales:

Ependimoma de la fosa posterior B sin CIMP, denominado EPN-PFB.

- Cuadro clínico inicial que es predominante en adolescentes y adultos jóvenes (mediana de edad, 30 años).
- Anormalidades citogenéticas numerosas , que consisten principalmente en ganancias o pérdidas de cromosomas enteros.
- Ausencia de CIMP (es decir, con resultado negativo para CIMP).
- Pronóstico favorable en comparación con el EPN-PFA: SSA a 5 años de 73 % y supervivencia general (SG) de 100 %.

# Ependimomas supratentoriales (ST) :





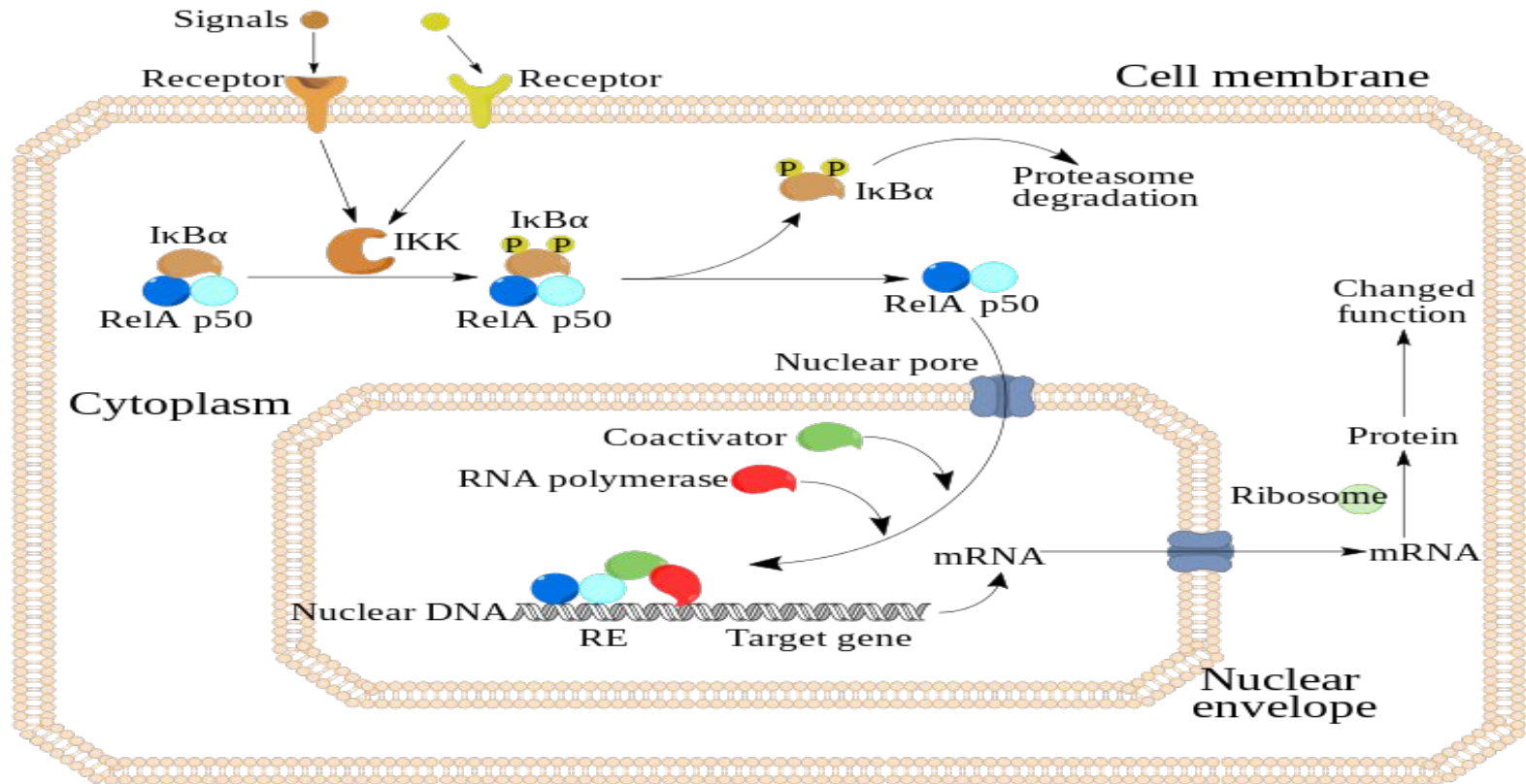
Resumen gráfico de las características moleculares y clínicas clave de subgrupos de tumores endimarios. Representación esquemática de los datos genéticos y epigenéticos clave de los nueve subgrupos moleculares de tumores endimarios identificados

Anatomic Compartment	SPINE (SP-)			Posterior Fossa (PF-)			Supratentorial (ST-)		
Molecular Subgroup	SE	MPE	EPN	SE	EPN-A	EPN-B	SE	EPN-YAP1	EPN-RELA
Histopathology	sub-ependymoma (WHO I)	myxopapillary ependymoma (WHO I)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	sub-ependymoma (WHO I)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	sub-ependymoma (WHO I)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/III)	(anaplastic) ependymoma (WHO II/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)									

# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA.

- **Ependimomas supratentoriales (ST) : ST-EPN-RELA .**
- Fusiones génicas que abarcan el gen RELA,( un factor de transcripción importante para la actividad de la vía NF-κB). Este subtipo se denomina ST-EPN-RELA y se caracteriza por lo siguiente:
  - Representa aproximadamente 70 % de los ependimomas supratentoriales en niños y se manifiesta a una mediana de edad de 8 años.
  - Presencia de fusiones C11orf95-RELA que surgen por cromotripsis del cromosoma 11q13.1. Cromotripsis es el fenómeno en el cuál se producen decenas e incluso cientos de reordenamientos cromosómicos que ocurren en un solo evento catastrófico.
  - Signos de activación de la vía NF-κB a nivel proteico o del ARN.

# El factor de transcripción p65 (RELA) es una proteína codificada en humanos por el gen RELA.1

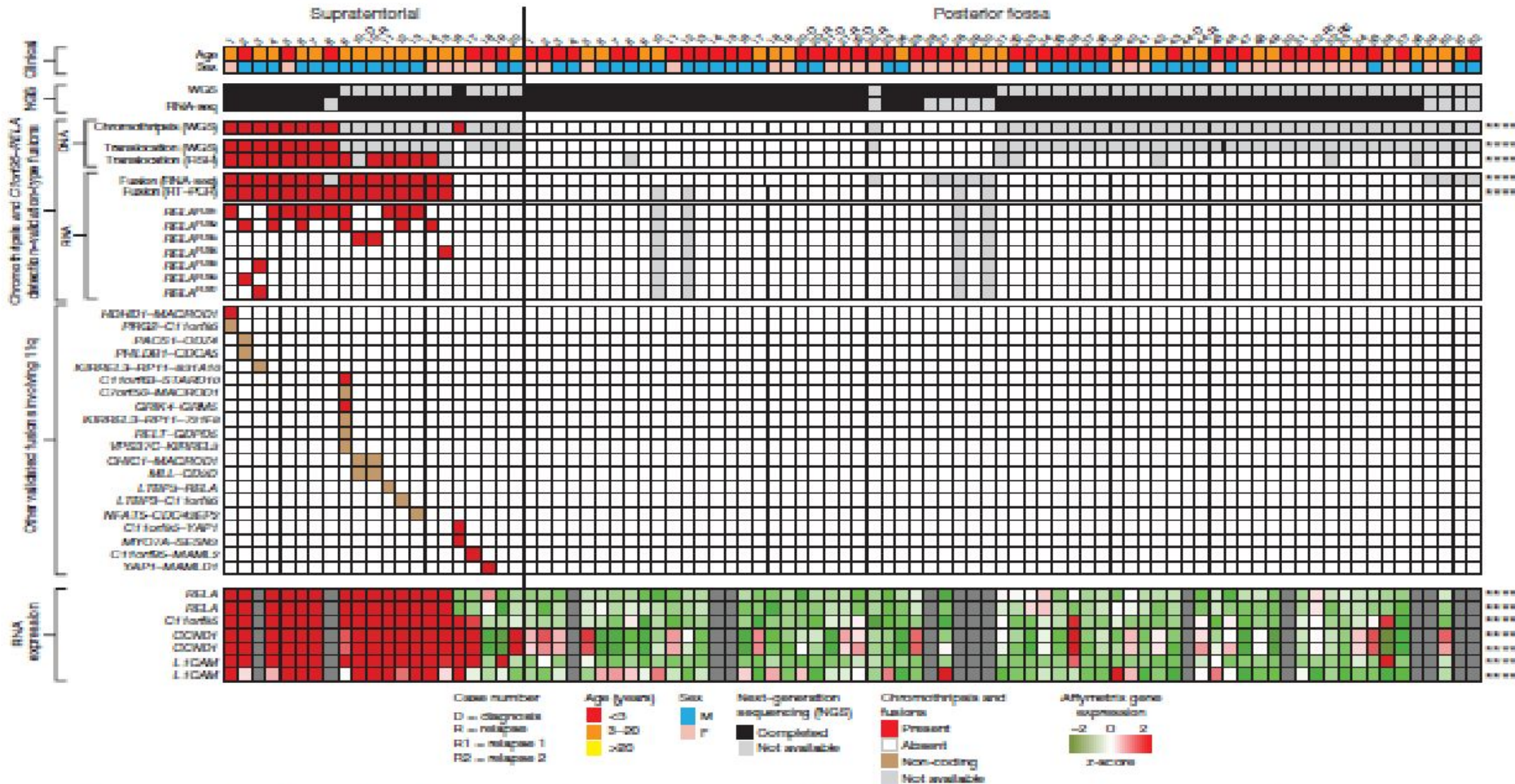


- NFKB1 o NFKB2 se unen a REL, RELA o RELB para formar el complejo NFKB. El heterodímero p50/p65 (NFKB1/RELA) es la forma más abundante de complejo NFKB. Este complejo es inhibido por proteínas IκB (NFKBIA o NFKBIB), que inactivan a NFKB secuestrándolo y reteniéndolo en el citoplasma. La fosforilación de los residuos de serina de las proteínas IκB mediante la acción de quinasas como IκBKA o IκBKB, las marca para ser degradadas por una ruta de ubiquitinación, permitiendo la activación del complejo NFKB. El complejo NFKB activado se trasloca al núcleo celular y se une al ADN en motivos de unión kappa-B, tales como las secuencias de nucleótidos 5'-GGGRNNYYCC-3' ó 5'-HGGARNYYCC-3' (donde H es A, C o T; R es una purina, A o G; Y es una pirimidina, C o T)



# EPENDIMOMA:ANATOMIA PATOLÓGICA

RESEARCH ARTICLE



**Figure 1 | Recurrent *C11orf95-RELA* translocations in human supratentorial ependymoma.** Summary of results of molecular assays of translocations in tumours from 82 patients with ependymoma

(\*\*\*\* $P < 0.0001$  Fisher's exact test for supratentorial versus posterior fossa tumour). 'RNA expression' at bottom reports Affymetrix array data (\*\*\*\* $Q < 0.0001$  for supratentorial versus posterior fossa tumour).



# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA

## Ependimomas supratentoriales (ST) ST-EPN-RELA :

- Tasas bajas de mutaciones que afectan estructuras proteicas, sin mutaciones recurrentes además de las fusiones C11orf95-RELA.
- Presencia de deleciones homocigóticas del gen CDKN2A, un factor de pronóstico precario para los ependimomas, en aproximadamente 15 % de los casos.
- Ganancia del cromosoma 1q, un factor de pronóstico precario para los ependimomas, en aproximadamente un cuarto de los casos.
- Pronóstico desfavorable en comparación con otros subtipos de ependimoma: la SSA a 5 años es de 29 % y la SG de 75 %.

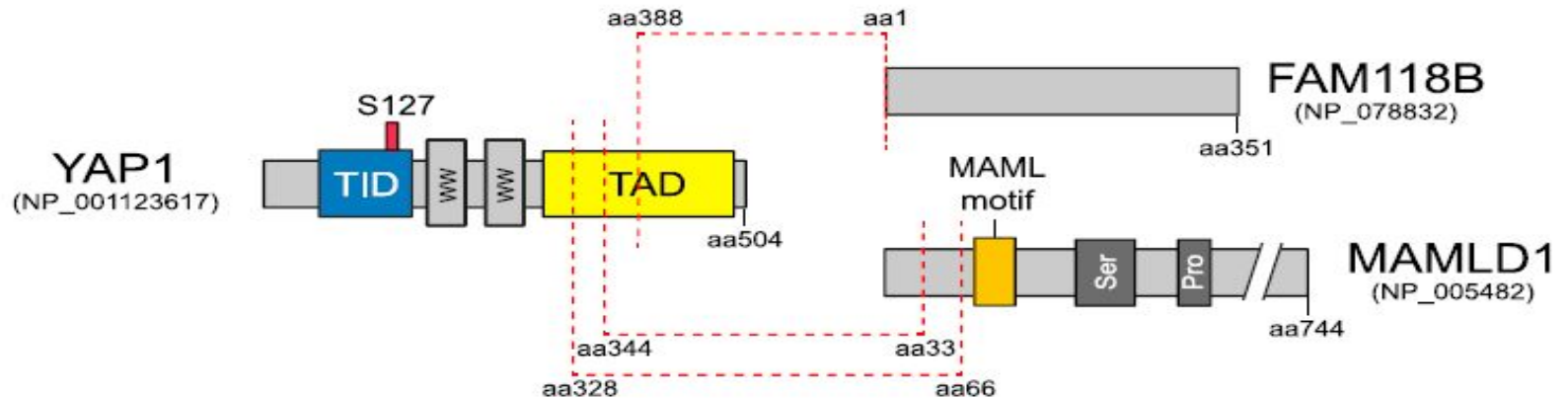
# EPENDIMOMA :A.PATOLÓGICA.

- **Ependimomas supratentoriales (ST) : ST-EPN-YAP1 .**
- Tiene fusiones que comprometen el gen YAP1.
- Mediana de edad en el momento del diagnóstico de 1,4 años.
- Presencia de una fusión génica que afecta el gen YAP1; el MAMLD1 es el gen de fusión recíproca más común.
- Un genoma relativamente estable con pocos cambios cromosómicos además de la fusión del gen YAP1.
- Un pronóstico relativamente favorable (aunque se basa en pocos casos): SSA a 5 años de 66 % y SG de 100 %.

# Ependimomas supratentoriales (ST) : ST-EPN-YAP1 .

YAP1 (yes-associated protein 1), also known as YAP or YAP65, is a protein that acts as a transcriptional regulator by activating the transcription of genes involved in cell proliferation and suppressing apoptotic genes. YAP1 is a potent oncogene, which is amplified in various human cancers. YAP1 is a transcriptional co-activator.

C



TID = TEA domain-containing factor-interaction domain for TEAD binding  
WW = protein-protein interaction domain  
TAD = transcriptional activation domain for TEAD  
MAML = mastermind-like domain  
Ser = serine-rich region  
Pro = proline-rich region  
aa = amino acid

# Ependimoma :A.PATOLÓGICA.

Consecuencias clínicas de las alteraciones genómicas:

- Pronóstico.
- En la práctica clínica no hay tratamientos dirigidos a la fusión de los genes RELA y YAP1 que exhiben los ependimomas supratentoriales, pero podrían proporcionar indicios para investigaciones futuras.

# EPENDIMOMA :FACTORES PRONÓSTICOS

## 1- Perfil de expresión génica:

- EPN-PFA se presenta principalmente en los niños pequeños y se caracteriza por un perfil genómico que en gran parte está equilibrado, con un aumento en la frecuencia de ganancia del cromosoma 1q.
- EPN-PFB se presenta principalmente en niños mayores y adultos, y se caracteriza por un pronóstico más favorable y por numerosas anomalías citogenéticas que afectan cromosomas enteros o brazos cromosómicos.
- ST-EPN-RELA .
- ST-EPN-YAP1 .

# Ependymoma: Factores Pronósticos

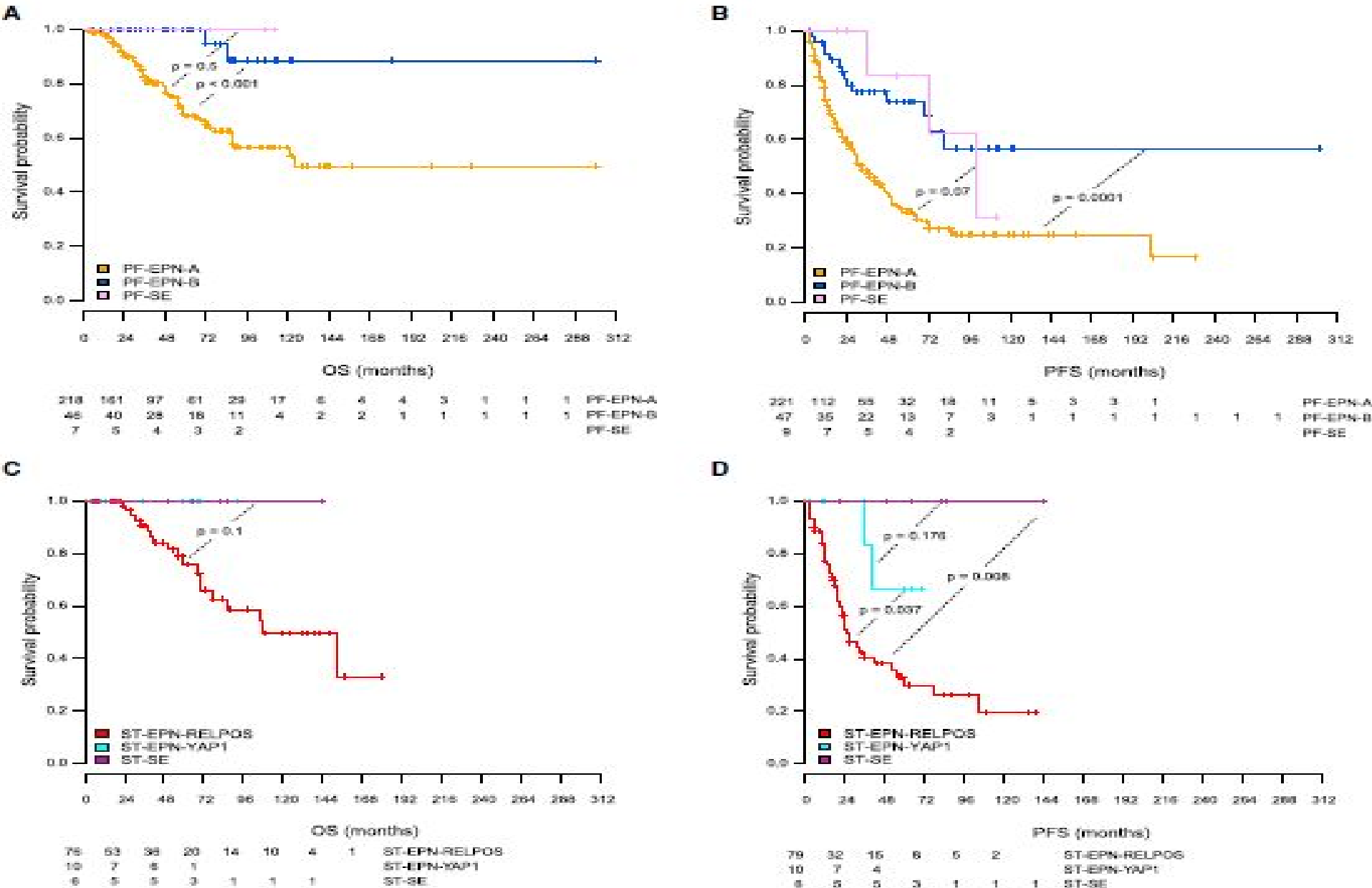


Figure 5. Molecular Subgroups of Ependymal Tumors Correlate with Distinct Clinical Outcome

# EPENDIMOMA :FACTORES PRONÓSTICOS

- La expresión de la subunidad enzimática de la telomerasa (Htert) y la expresión del marcador de células madre neurales son factores negativos.
- Localización del tumor: Las variantes craneales del ependimoma tienen un desenlace menos favorable que los ependimomas de la médula espinal primarios. Los tumores en la parte inferior de la médula espinal tienen un pronóstico más precario.
- Edad.
- Características histológicas de anaplasia.
- Resección subtotal.
- Dosis más bajas de radiación.
- Expresión de marcadores de proliferación (por ejemplo, Ki-67 y MIB-1).p53.
- Cancer. 2016 Sep 28. Clinical presentation and outcomes for adult ependymoma patients.Acquaye AA1, Vera E2, Gilbert MR3, Armstrong TS2.

# Ependimoma: Factores Pronósticos

**Table 2. Multivariate Cox Proportional Hazard Models for Overall and PFS of Molecular Subgroups of Ependymal Tumors**

Variable	Hazard Ratio <sup>a</sup>	95% CI	p Value <sup>b</sup>
OS			
1q gain (yes versus no)	2.44	1.49–4	<0.0001
WHO III versus WHO II	1.06	0.61–1.82	0.827
Age, years (<4 versus >18)	0.46	0.14–1.53	0.21
Age, years (4–18 versus >18)	0.63	0.20–1.95	0.429
Resection (STR versus GTR)	1.79	1.11–2.90	0.017
Chemotherapy (yes versus no)	1.44	0.81–2.56	0.205
Radiotherapy (yes versus no)	0.81	0.43–1.52	0.528
PF-SE versus PF-EPN-B	1.45	0.06–33.87	0.814
PF-EPN-A versus PF-EPN-B	6.65	1.35–32.56	0.019
ST-SE versus PF-EPN-B	1.89	0.08–44.09	0.691
ST-EPN-YAP versus PF-EPN-B	1.97	0.08–46.31	0.673
ST-EPN-RELPOS versus PF-EPN-B	6.22	1.32–29.27	0.021





Hemessen, Jan Sanders van, El cirujano, entre 1550-1555. Óleo sobre tabla, 100x141 cm. Museo del Prado. Madrid.

# EPENDIMOMA :TRATAMIENTO..

El tratamiento comienza con cirugía. El tipo de terapia adyuvante que se administre, como una segunda cirugía, quimioterapia o radioterapia, depende de los siguientes aspectos:

- Subtipo de ependimoma.
- Si el tumor se extirpó completamente durante la cirugía inicial.
- Si el tumor se diseminó por todo el sistema nervioso central.
- La edad del niño.

# Ependymoma:



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 1.2016**

**Adult Intracranial and Spinal Ependymoma** (Excluding Subependymoma)

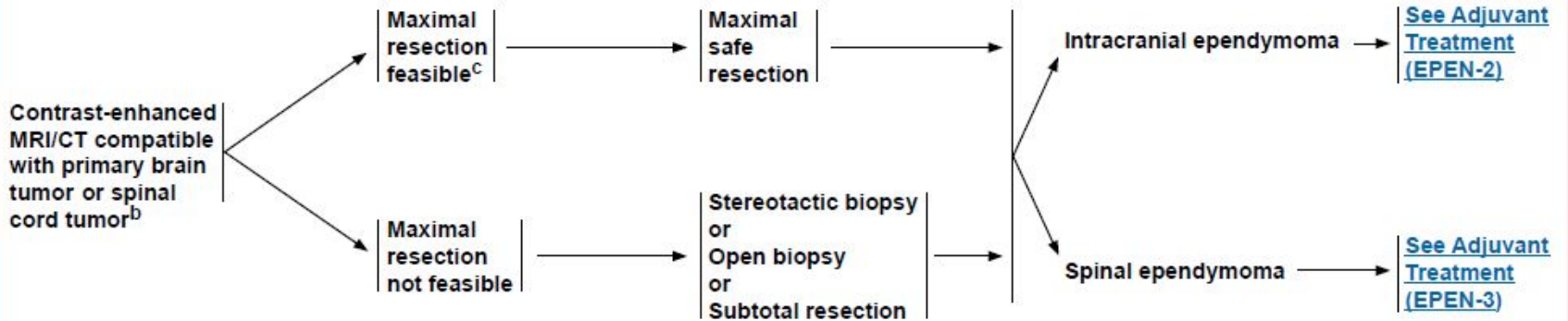
[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**RADIOLOGIC  
PRESENTATION<sup>a</sup>**

**CLINICAL  
IMPRESSION**

**SURGERY<sup>d</sup>**

**PATHOLOGY**



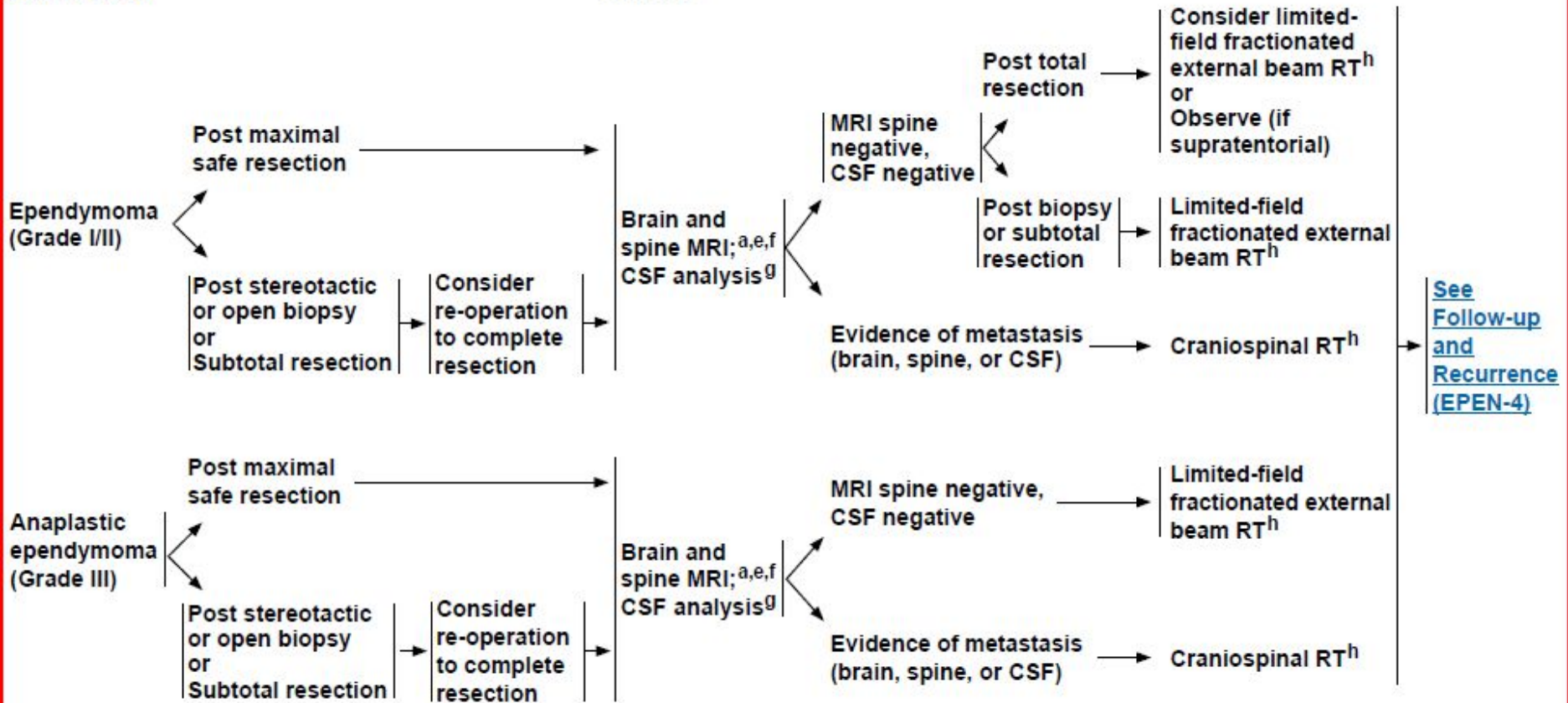


# Ependymoma:

**INTRACRANIAL EPENDYMOMA  
PATHOLOGY**

**POSTOPERATIVE  
STAGING**

**ADJUVANT TREATMENT<sup>h</sup>**



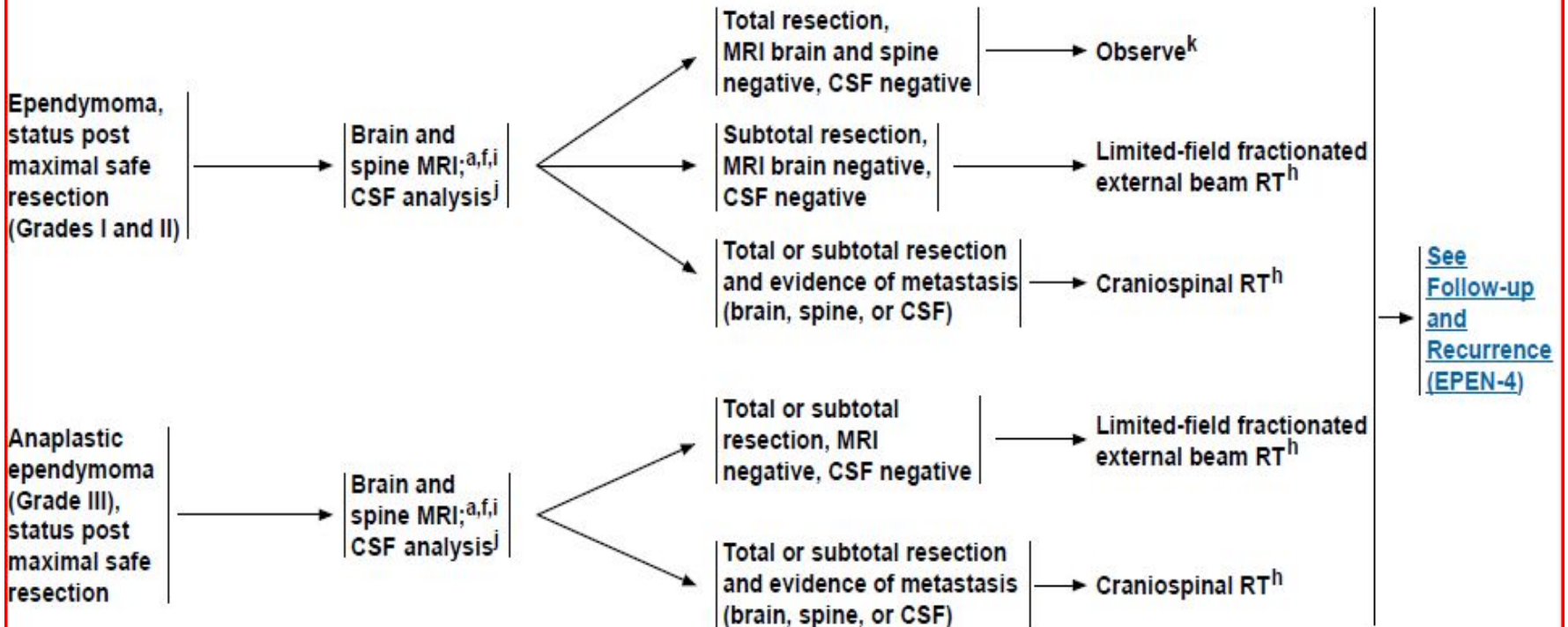
# Ependymoma:

## SPINAL EPENDYMOMA

### PATHOLOGY

### POSTOPERATIVE STAGING

### ADJUVANT TREATMENT<sup>h</sup>



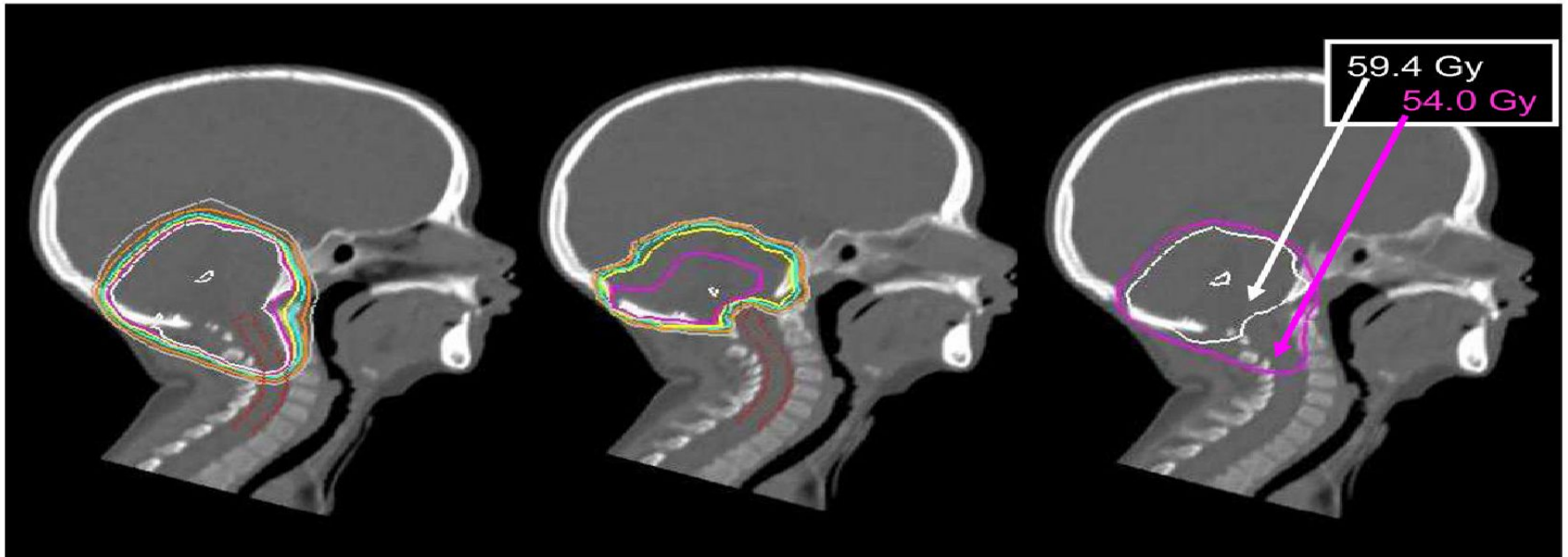
# EPENDIMOMAS :TRATAMIENTO,CIRUGÍA.

- Se realiza una cirugía para intentar la máxima reducción del tumor.
- Los pacientes con tumor residual o enfermedad diseminada se deben considerar con riesgo alto de recaída .
- La cirugía sola para tumores supratentoriales sin anaplasia completamente resecaados y ependimomas intradurales de la médula espinal puede, en casos seleccionados, puede ser un abordaje apropiado de tratamiento.
- El análisis retrospectivo de los desenlaces de pacientes con ependimoma de la fosa posterior (EPN-PFB) indica que la resección macroscópica completa podría ser suficiente .

# EPENDIMOMAS

## :TRATAMIENTO,RADIOTERAPIA.

- El tratamiento posquirúrgico tradicional para estos pacientes ha sido la radioterapia con 54 a 59,4 Gy dirigidos al lecho tumoral para niños de 3 años y más.
- No es necesario tratar todo el SNC (todo el encéfalo y la médula espinal) porque es habitual que la primera recidiva de estos tumores sea local.





# EPENDIMOMAS

## :TRATAMIENTO,RADIOTERAPIA

- Generalmente reciben radioterapia dirigida a todo el encéfalo y la médula espinal, junto con refuerzos dirigidos a la enfermedad local y las áreas macroscópicas de enfermedad diseminada.
- Las dosis tradicionales de radiación local posoperatoria para estos pacientes han sido de 54 a 59Gy. Se administran dosis de aproximadamente 36 Gy dirigidas a todo el eje encefalomedular (es decir, todo el encéfalo y la médula espinal); pero se pueden modular de acuerdo con la edad del paciente.

# EPENDIMOMAS :TRATAMIENTO,RADIOTERAPIA

- Tradicionalmente, la radioterapia postoperatoria se omitió en los niños menores de 3 años con ependimoma. En dos estudios anteriores del COG, se redujo el límite de edad a 1 año (ACNS0121 [NCT00027846]).
- En una revisión retrospectiva (SEER) se notificaron datos de 184 niños menores de 3 años: Se observó que la SG a 3 años fue significativamente mejor en los niños sometidos a radioterapia posoperatoria (81 %) que en los que no lo fueron (58 %,  $P = 0,005$ ).
- Considerar según cirugía su uso en EPN-PFB.
- Ramaswamy V et al.(2016) Therapeutic impact of cytoreductive surgery and irradiation of posterior fossa ependymoma in the molecular era: a retrospective multicohort analysis. J Clin Oncol.

# EPENDIMOMAS :TRATAMIENTO,QUIMIOTERAPIA.

- No hay pruebas de que la quimioterapia adyuvante, mejore el desenlace de los pacientes con ependimoma sin diseminación totalmente resecado.

# Ependimoma: Tratamiento QT con Temozolamida

- 18 PACIENTES (edad 42 a.), WHO grado III (10) o grado II (8) ependimoma. Supratentorial (11) infratentorial (7).
- Media de 8 ciclos de TMZ (1–24).
- 1 RC (5%) 3 RP (17%) y EE 7 (39%) pacientes. (los 4 respondedores en 1 línea).
- PFS 9.69 months (95% CI, 3.22–30.98) y OS 30.55 months (95% CI, 12.85–52.17).
- MGMT methylation no se correlacionó con respuesta.
- Temozolomide as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: a retrospective study. Roberta Rudà, Et al. Neuro Oncol (2016) 18 (2): 261-268.

# EPENDIMOMA:TRATAMIENTO QT CON TEMOZOLAMIDA

N= 25 p

Edad: 28 - 63 .

Todos previamente tratados con platino (CDDP 15/CBDCA 10).

- RP: 1(4%) EE 9 (36%) tras 2 ciclos de TMZ (pauta de 5 días).
- PFS:2m.
- OS:3m.
- PFS 6m/12m:2% y 0%.
- [Chamberlain MC<sup>1</sup>, Johnston S](#) Temozolomide for recurrent intracranial supratentorial platinum-refractory ependymoma. [Cancer.](#) 2009 Oct 15;115(20):4775-82

# Ependimoma: Tratamiento, CDDP.

Estudio retrospectivo con 28 adultos. (13 con CDDP (A)/15 sin CDDP(B)).

CDDP: 2 RC (15.4%), 2 RP (15.4%), 7 EE (53.8%).  
Sin CDDP: 2 PR (13.3%), y 11 EE (73.3%).

TTP con CDDP: 9.9 meses (5.2–nr).

TTP sin CDDP 10.9 meses (95%CI, 7.17–23.9).

OS con CDDP: 31 meses (21–nr).

OS sin CDDP: 40.7 months (13.4–nr).

- Brandes et al. Cancer 2005;104:143–8

# EPENDIMOMA:TRATAMIENTO,bevacizumab.

-8 pacientes (media de edad 40 años).Todos cirugía y RT previa.

-Temozolomide previa en 5, y carboplatin en 4 casos.

-Bevacizumab (5–15 mg/kg cada 2–3 s) administrado solo (2) o concurrente con otra QT : irinotecan (3), carboplatino (2), or temozolomide (1).

-6 RP (75%) y 1 EE por 8 meses.

Median TTP :6.4 meses (95% CI 1.4–7.4) .

OS : 9.4 months (95% CI: 7.0–nr).

- R. M. Green, T. F. Cloughesy, R. Stupp .Neurology® 2009;73:1677–1680.



# EPENDIMOMA:TRATAMIENTO,Etopósido.

- N=12 pacientes(edad media 8).
  - Dosis:50 mg/m<sup>2</sup>/d.
  - Respuestas 50%(2RP,4EE).
- 
- M.Chamberlain et al.Pediatric neurology vol 24 nº2 .2001.

# EPENDIMOMA:TRATAMIENTO,QT.

- 17 PACIENTES (11pacientes supratentoriales y 6 infratentoriales) . 10 con temozolomide (TMZ), 3 (PCV), 3 con CDDP y 1 epirubicin/ifosfamide.
- Respuestas: TMZ 8/10 EE; PCV 3/3 EE; platinum-based chemotherapy 1/3 PR; epirubicin/ifosfamide 1/1 RC.
- PFS a 6, 12 y 24 meses 52.9, 35.3 y 23.5 %.
- OS a 6, 12 24 meses 82.4, 82.4 y 70.1 %.
- No significación pronóstica(MGMT).
- Chemotherapy for intracranial ependymoma in adults. BMC Cancer. 2016 Apr 23;16:287.

# EPENDIMOMA ESPINALES:

- Suelen ser de bajo grado.
- La resección completa se ha establecido como primera línea de tratamiento y puede ser curativa.
- Tienden a recurrir .El papel de la RT y QT no está clarificado.
- Lucchesi et al. J Neurooncol. 2016 Oct;130(1):133-140. Epub 2016 Jul 16.Primary spinal myxopapillary ependymoma in the pediatric population: a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database.

# EPENDIMOMA

## MEDULARES:TRATAMIENTO.

- El papel de la radioterapia es controvertido. Ross y Rubinstein en una revisión sobre 131 casos de ependimomas mixopapilares no encuentran diferencias importantes entre los casos radiados y los no radiados después de resección.
- Numerosas series sugieren que la radiación es el tratamiento indicado en casos de resecciones incompletas.
- En la revisión de Schild et al. sobre 80 ependimomas medulares tratados en la Clínica Mayo, de los cuales 12 eran mixopapilares, todos, independientemente del grado de resección, fueron sometidos a radioterapia con dosis entre 40 y 59.6 Gy; a los 5 años, el control local de los pacientes que recibieron más de 50 Gy fue del 100%, siendo del 67% en aquéllos que recibieron menos de los 50 Gy.
- 38. Schild, S.E., Nisi, K., Scheithauer, B.W. et al.: The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 953-958.

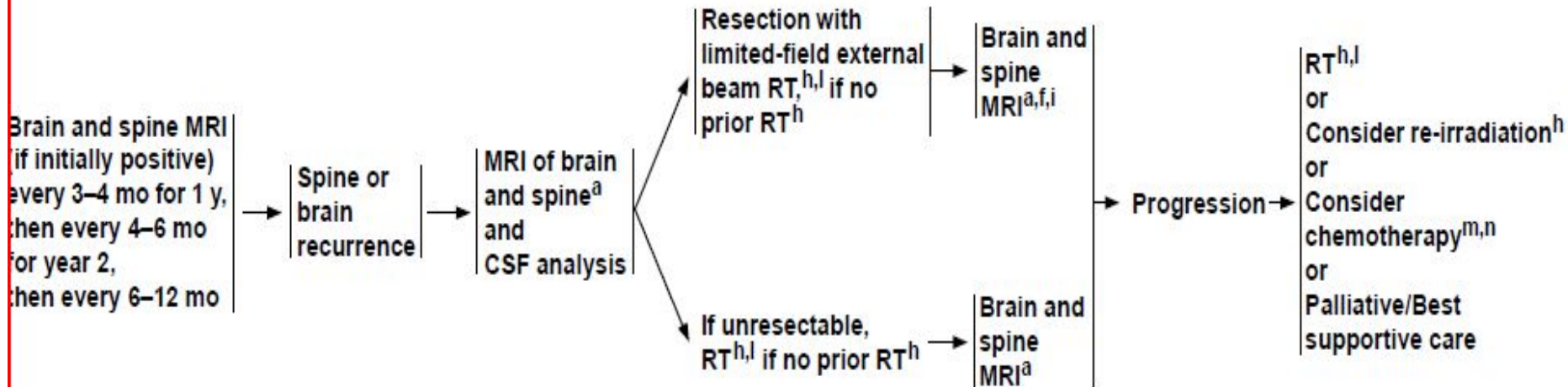
# Ependymoma:

FOLLOW-UP<sup>a</sup>

RECURRENCE

CLINICAL STAGING

TREATMENT FOR  
PROGRESSION



# CONCLUSIONES:

## General Consensus Statements

1. Outside of clinical trials, treatment decisions should not be based on grading (II vs III)
2. ST and PF ependymomas are different diseases although the impact on therapy is still evolving
3. Central radiological and histological review should be a principal component of future clinical trials
4. Molecular subgrouping should be part of all clinical trials henceforth
5. Submission of fresh-frozen tumor samples as well as of blood samples will be mandatory in future clinical trials

# FUTURO

- Results show that despite the presence of PD1 expressing lymphocyte, ependymoma never expressed PD-L1 (n=30 p).

Immunotherapy against this immunity checkpoint might not be efficient in unresectable ependymoma.



# Futuro :Ensayos.

- Fase II: CBDCA+Bevacizumab.
- Fase II:Lapatinib+Bevacizumab.
- Fase II:Temozolamida+Lapatinib.
- Fase I con 5FU.
- Fase II:HLA-A2 Restricted Peptide Vaccine and Imiquimod.
- CERN Foundation.

# Futuro :Ensayos..

- COG-ACNS0831 :

Phase III Randomized Trial of Post-Radiation Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Ependymoma Ages 1 to 21 years.

Based on the information above, there are 3 arms on this study following initial surgery:

Arm 1: If the entire tumor was removed (GTR), and the tumor location was higher in the brain (supratentorial), and the tumor had classic histology Treatment: Observation only (no further therapy)

Arm 2: If the tumor had anaplastic histology, or the tumor location was lower in the brain (infratentorial), or if most of the tumor was removed (NTR), patients will be randomly assigned to the following treatment:

Arm A: radiation therapy followed by observation

radiation therapy lasts 6-7 weeks

- observation means no further treatment

Arm B: radiation therapy followed by chemotherapy

- radiation therapy lasts 6-7 weeks.

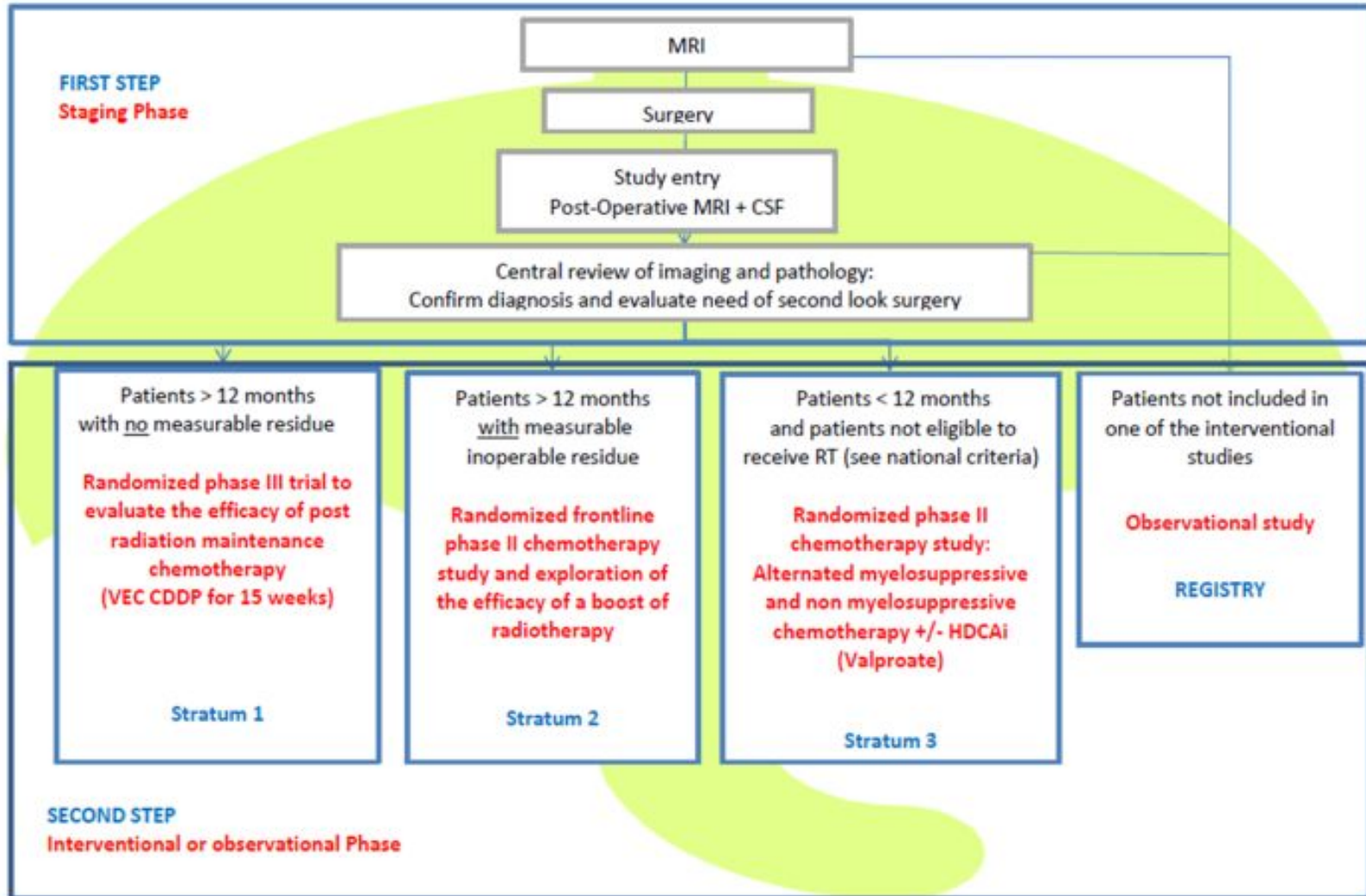
- maintenance chemotherapy consists of 4 cycles given over 12 weeks vincristine, cisplatin, etoposide, and cyclophosphamide.

Arm 3: If there was a sub total resection (some of the tumor remains) Treatment:

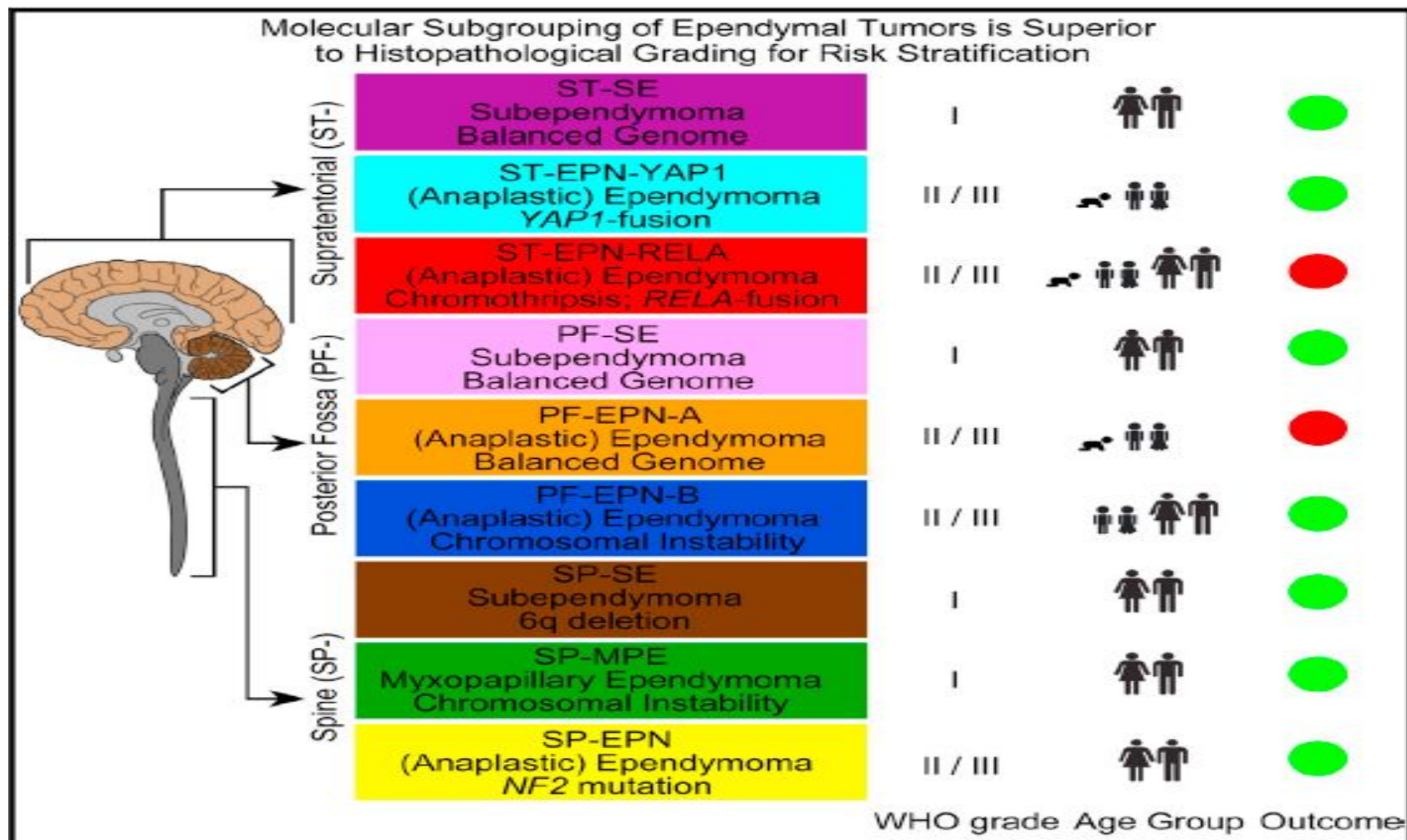
- Induction chemotherapy

- Induction therapy consists of 2 cycles of chemotherapy drugs given over 7 weeks.

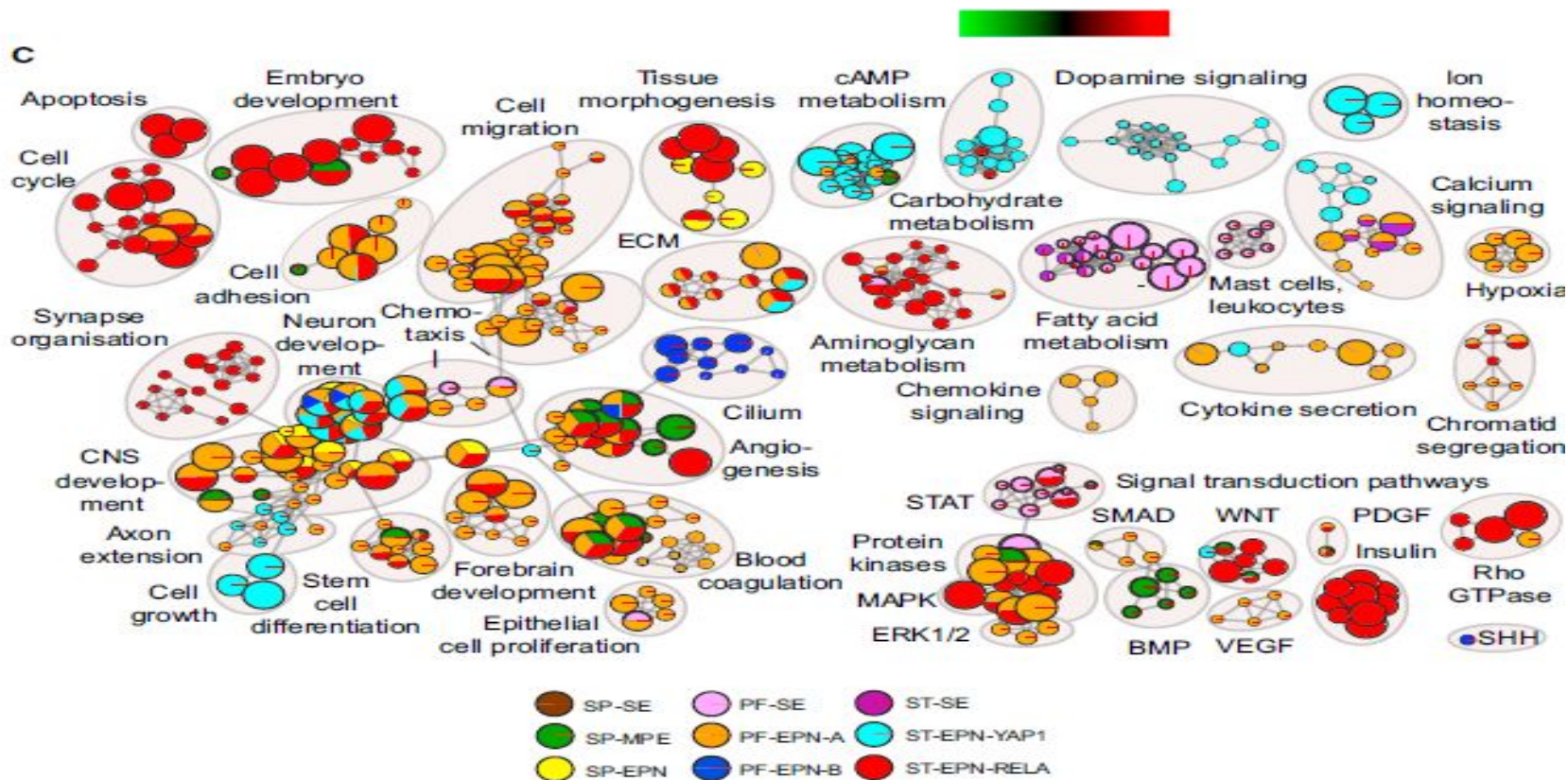
# Futuro :Ensayos.



# Futuro :Ensayos.



# Futuro :Ensayos.



(legend a)





El Bosco, Extracción de la piedra de locura, entre 1500 – 1510. Óleo sobre Tabla, 48,5 cm x 34,5 cm. Museo del Prado, Madrid.