

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**Actualización en tumores del SNC con mutaciones
recurrentes y nuevas entidades diagnósticas.**



Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la comisión del programa de estudios de posgrado en especialidades médicas para optar al grado y título de especialista en Anatomía Patológica

JOSÉ DE LA CRUZ MENA SANDÍ
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL MEXICO
CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO SAN JOSÉ
COSTA RICA

2020

Dedicatoria

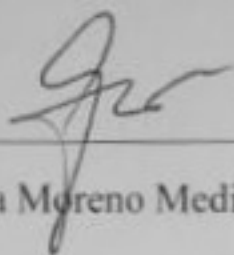
A mi madre, por hacerme la persona quien soy.

Agradecimientos

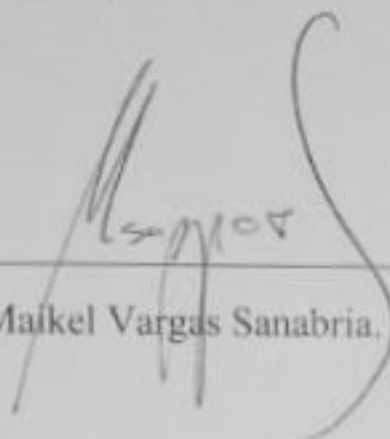
A la Doctora Eva Moreno, por ser mi mentora.

A la Doctora Tilcia López, por su paciencia y dedicación a la enseñanza de la patología y ser un modelo a seguir.

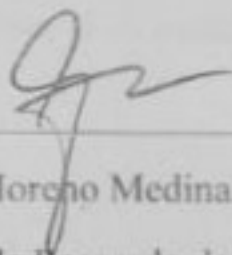
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Anatomía Patológica.”



Dra. Eva Moreno Medina. Tutora



Dr. Maikel Vargas Sanabria, Lector



Dra. Eva Moreno Medina. Directora

Programa de Posgrado de Especialidades Médicas en Anatomía Patológica



José de la Cruz Mena Sandi

Candidato



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Jose de la Cruz Mena Sandi, con cédula de identidad 113360923, en mi condición de autor del TFG titulado Actualización en tumores del SNC con mutaciones recurrentes y nuevas entidades diagnósticas

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: José de la Cruz Mena Sandi

Número de Carné: A63522 Número de cédula: 113360923

Correo Electrónico: jdelacruz1287@gmail.com

Fecha: 04.01.2021 Número de teléfono: 87847015

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Eva Moreno Medina

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Índice

INTRODUCCIÓN	7
ENTIDADES DIAGNÓSTICAS EN LAS QUE SE HAN DESCRITO NUEVAS MUTACIONES DESDE LA PUBLICACIÓN DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA OMS	11
TUMOR NEURONAL MULTINODULAR VACUOLIZANTE	11
TUMOR GLIONEURONAL MIXOIDE	13
NEUROCITOMA EXTRAVENTRICULAR	16
GLIOMA CORDOIDE	18
PINEOBLASTOMA	20
NUEVAS ENTIDADES DEFINIDAS POR ALTERACIONES MOLECULARES PROPUESTAS EN LA LITERATURA	24
TUMOR NEUROEPITELIAL POLIMORFO DE BAJO GRADO DEL JOVEN	24
TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO	26
Tumor neuroepitelial de alto grado con alteración de <i>BCOR</i>	28
Tumor neuroepitelial de alto grado con alteración de <i>MNI</i>	31
Neuroblastoma con activación de <i>FOX2</i>	33
Tumor de la familia del sarcoma de Ewing con traslocación de <i>CIC-DUX4</i>	34
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS	37

INTRODUCCIÓN

La clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 representa un avance en el campo de la neuropatología con respecto a su edición previa del 2007. La diferencia radica en el uso de parámetros moleculares obtenidos mediante diversas técnicas genéticas y genómicas, adicionalmente a los ya conocidos parámetros histopatológicos e inmunohistoquímicos ampliamente utilizados hoy en día. Esta nueva clasificación es un concepto novedoso en el área de la neuropatología, sin embargo, otras áreas de la patología ya poseen amplia experiencia en este ámbito, en específico la hematopatología, se ha convertido en la pionera de esta área. Este cambio, de acuerdo con estudios experimentales y epidemiológicos, ha demostrado un impacto en la sobrevida y el tratamiento de los pacientes con tumores cerebrales [1], [2].

En esta reestructuración, algunas entidades previamente aceptadas fueron relocalizadas en otras categorías, mientras que otras fueron eliminadas por completo, además, nuevas entidades diagnósticas fueron definidas mediante parámetros moleculares. En la figura 1, se puede observar la clasificación actual de los tumores de acuerdo a la nueva clasificación de la OMS.

Los cambios más drásticos se formularon en la clasificación de los gliomas difusos, el meduloblastoma y los tumores embrionarios. Entre las entidades nuevas incorporadas mediante la definición de técnicas moleculares se incluyen el Glioblastoma *IDH* no mutado, Glioblastoma *IDH* mutante, el glioma difuso de la línea media con mutación de H3-K27M, los ependimomas con fusión *RELA* positivos, meduloblastoma con activación de WNT, meduloblastoma con activación de *SHH* y el tumor embrionario con rosetas multilaminadas con alteración *C19MC* [3], [4]. En la figura 2 se puede observar un algoritmo diagnóstico propuesto para los gliomas difusos.

WHO grades of select CNS tumours			
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours			
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	Papillary glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Central neurocytoma	II
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	Cerebellar liponeurocytoma	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III		
Other astrocytic tumours		Tumours of the pineal region	
Pilocytic astrocytoma	I	Pineocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Pineoblastoma	IV
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	Papillary tumour of the pineal region	II or III
Ependymal tumours		Embryonal tumours	
Subependymoma	I	Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Myxopapillary ependymoma	I	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV
Ependymoma	II	Medulloepithelioma	IV
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	CNS embryonal tumour, NOS	IV
Anaplastic ependymoma	III	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
Other gliomas		CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV
Angiocentric glioma	I	Tumours of the cranial and paraspinous nerves	
Choroid glioma of third ventricle	II	Schwannoma	I
Choroid plexus tumours		Neurofibroma	I
Choroid plexus papilloma	I	Perineurioma	I
Atypical choroid plexus papilloma	II	Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
Choroid plexus carcinoma	III	Meningiomas	
Neuronal and mixed neuronal-glia tumours		Meningioma	I
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	Atypical meningioma	II
Gangliocytoma	I	Anaplastic (malignant) meningioma	III
Ganglioglioma	I	Mesenchymal, non-meningothelial tumours	
Anaplastic ganglioglioma	III	Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	Haemangioblastoma	I
		Tumours of the sellar region	
		Craniopharyngioma	I
		Granular cell tumour	I
		Pituitaryoma	I
		Spindle cell oncocyoma	I

Fig. 1. Graduación de los tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS del 2016. Tomado de Louis *et al.* WHO classification of tumours of the central nervous system, 2016.

Otros cambios introducidos por la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2016 incluyen la definición de algunos parámetros histopatológicos para algunas entidades; dentro de los más relevantes se encuentran la inclusión de la invasión al parénquima cerebral como criterio para la definición del meningioma atípico y la introducción de una clasificación similar a la utilizada en patología de tejidos blandos para el tumor fibroso solitario / hemangiopericitoma [4]. En la tabla 1 se ofrece un resumen de los cambios introducidos por la nueva clasificación de tumores cerebrales de la OMS.

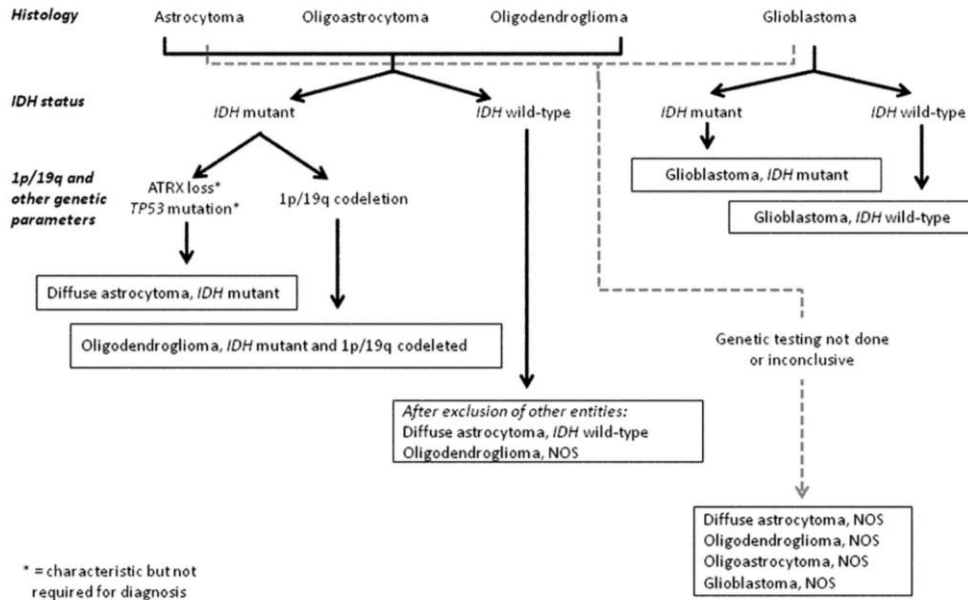


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de los gliomas difusos. Tomado de Louis *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. 2016

La realización de los estudios de investigación en el área molecular de los tumores del sistema nervioso central es vital para la validación de factores pronósticos candidatos, el descubrimiento de nuevos biomarcadores y además establecer modelos de investigación para nuevos fármacos con dianas terapéuticas específicas. Sin embargo, la toma y uso de estas muestras es difícil, ya que se debe tomar en cuenta otros aspectos como el manejo de la muestra, puntos de vista legales, éticos, consentimiento informado y cooperación interdisciplinaria [4]–[6].

Estos nuevos parámetros moleculares y definiciones histopatológicas no sólo cambian la clasificación de las entidades, también tienen un impacto en el pronóstico, la selección terapéutica, la supervivencia y la mortalidad de cada paciente, lo que representa un paso importante hacia esta área relativamente nueva llamada medicina de precisión. Por esta razón, es importante que el equipo multidisciplinario que maneja estos pacientes, incluyendo al patólogo, neurocirujano, oncólogo, radioterapeuta y los investigadores se familiaricen con este nuevo esquema de clasificación [7].

Tabla 1. Resumen de los cambios propuestos en la nueva clasificación de la OMS. Adaptado de Louis *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. 2016

Formular el concepto de cómo los diagnósticos de los tumores del SNC son estructurados en la nueva era de la patología molecular.

Reestructuración mayor de los gliomas difusos, con la incorporación de entidades definidas genéticamente.

Reestructuración mayor del meduloblastoma, con la incorporación de entidades definidas genéticamente.

Reestructuración mayor de otros tumores embrionarios, con la incorporación de entidades definidas genéticamente y la eliminación del término “tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)”.

Incorporación de una variante de ependimoma genéticamente definida
Abordaje novedoso para distinguir tumores pediátricos , incluyendo la designación de nuevas entidades definidas genéticamente.

Adición de nuevas entidades, variantes y patrones

Glioblastoma IDH no mutado e IDH mutado (nuevas entidades)

Glioma difuso de la línea media, H3 K27M mutado (nueva entidad)

Tumor embrionario con rosetas multilaminadas C19MC alterado (nueva entidad)

Ependimoma, positivo para fusión RELN (nueva entidad)

Tumor glioneuronal difuso leptomeníngeo (nueva entidad)

Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico (nueva entidad)

Glioblastoma con componente neuronal primitivo (nueva entidad)

Tumor glioneuronal con patrón multinodular y vacuolizante (patrón)

Eliminación de algunas entidades, patrones y variantes

Gliomatosis cerebri

Variantes protoplásmica y fibrilar del astrocitoma

Término “tumor neuroectodérmico primitivo”

Adición de la invasión del parénquima cerebral como criterio para el meningioma atípico

Reestructuración del tumor fibroso solitario y el hemangiopericitoma como una única entidad diagnóstica (TFS/HPC)

Expansión y aclaración de entidades incluyendo tumores de la vaina nerviosa, con adición de tumores de la vaina nerviosa híbridos y separación del schwannoma melanótico de otros schwannomas.

Expansión de entidades incluídas en tumores hematolinfoides del sistema nervioso central (linfomas y tumores histiocíticos)

ENTIDADES DIAGNÓSTICAS EN LAS QUE SE HAN DESCRITO NUEVAS MUTACIONES DESDE LA PUBLICACIÓN DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

TUMOR NEURONAL MULTINODULAR VACUOLIZANTE

El tumor neuronal multinodular y vacuolizante es una entidad recientemente descrita asociada a crisis convulsivas con características que se traslapan con lesiones no neoplásicas, tales como malformaciones y otros tipos de neoplasias [1], [8]. A la fecha, existen 15 reportes de casos de este tumor en la literatura científica [9].

La clínica es variable, se han reportado casos asociados a cefalea de distintas intensidades y asociados a crisis convulsivas complejas en adultos de mediana edad, con aparición de estas últimas de novo, lo cual eleva la sospecha de que se trate de una malformación cortical y no un proceso neoplásico, específicamente una displasia cortical focal del tipo II versus tumores de bajo grado asociados a epilepsia [9]. Las neuroimágenes muestran una lesión multinodular hiperintensa, no captante de medio de contraste en T2 y localizada principalmente en los lóbulos temporales [8].

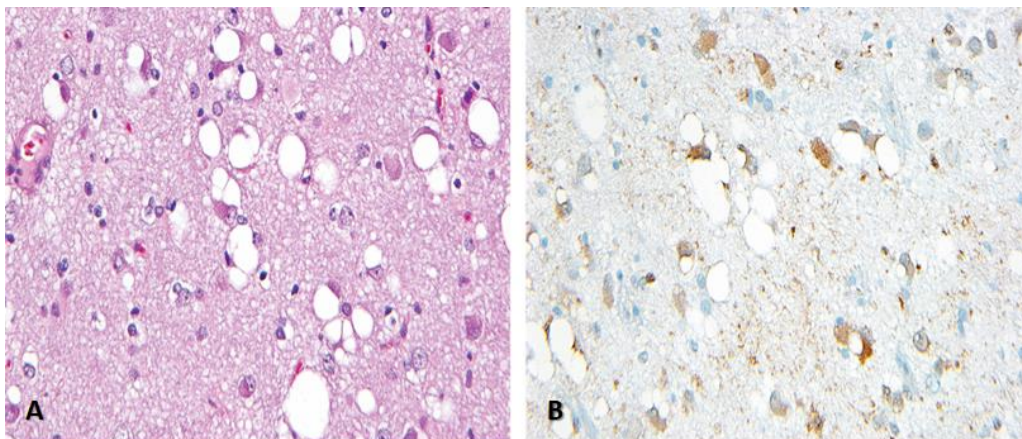


Fig. 3. Características histopatológicas del tumor neuronal multinodular vacuolizante. (A) Tinción de HE y (B) inmunotinción de fosfo-ERK. Tomado de Pekmezci *et al.* Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum is a clonal neoplasm defined by genetic alterations that activate the MAP kinase signaling pathway. 2018.

Esta lesión se caracteriza histopatológicamente por nódulos bien delimitados de células de aspecto ganglioide, con vacualización tanto del pericarion como de la matriz fibrilar del fondo [8], [9] (figura 3). Las células vacuoladas muestran positividad para marcadores neuronales, como sinaptofisina, neurofilamento y MAP2; también se ha descrito positividad para marcadores de origen oligodendroglial como Olig2 y SMI94 y para marcadores de proteínas regulatorias (OTX1, TBR1, SOX2, MAP1B, CD34 Y GFAP δ) [8].

Los estudios moleculares definitorios de esta entidad descrita inicialmente en el 2013, mostraron mediante secuenciación masiva y bioinformática mutaciones en los genes de *BRAF*, *MAP2K1*, y *FGFR2* (Tabla 2). De manera confirmatoria, estudios más recientes con técnicas moleculares similares, pero utilizando paneles de 50 genes como los descritos en el estudio de Cathart y colaboradores [8] no encontraron mutaciones somáticas adicionales extraídas del ADN genómico del tumor.

Otros estudios se han concentrado en la comparación de expresión genética diferenciada entre las entidades previamente mencionadas en el diagnóstico diferencial, a saber, la displasia cortical focal tipo II y los tumores de bajo grado asociados a epilepsia [10], los hallazgos moleculares de éstos últimos mostraron que no hay evidencia de mutaciones en los genes asociados a la vía de mTOR, *BRAF*, *FGFR1* ni *MYB*; con lo cual, los autores sugieren que el perfil genético e inmunohistoquímico sugiere que la entidad llamada Tumor Neuronal Multinodular Vacuolizante alinea desde el punto de vista molecular mejor con una lesión malformativa más que una neoplasia verdadera con un origen en células neurogliales[10].

Tabla 2. Mutaciones recurrentes encontradas en el tumor neuronal multinodular vacuolizante en 8 casos. Adaptado de Pekmezci *et al.* Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum is a clonal neoplasm defined by genetic alterations that activate the MAP kinase signaling pathway. 2018.

Variante Genética Identificada
<i>BRAF</i> p.L597R
<i>BRAF</i> p.G496S
<i>MAP2K1</i> p.Q56P
<i>MAP2K1</i> p.Q56P
<i>MAP2K1</i> p.T55_V60delinsT
<i>MAP2K1</i> p.K57_E62delinsK
<i>MAP2K1</i> p.Q56_G61delinsL
Fusión <i>FGFR2-INA</i>

TUMOR GLIONEURONAL MIXOIDE

El tumor glioneuronal mixoide *PDGFRA* p.K385 mutado es un tumor del sistema nervioso central recientemente descrito en la literatura, una de sus aspectos biológicos más característico es su predilección por originarse en la región del septum pellucidum. Los estudios moleculares muestran una mutación definitoria en el codón 385 del oncogen *PDGFRA*, en el cual, una lisina se intercambia por una isoleucina o una leucina (p.K385L/I) [11]. La literatura disponible hasta la fecha consta de reportes de casos. La serie de 8 casos reportados por Lucas y colaboradores [11] describe las características de este tumor, sin embargo, debido a su rareza, las características clínicas y biológicas de esta nueva entidad aún no han sido del todo descritas, por lo que también las opciones terapéuticas no están optimizadas en este momento.

Además de su localización característica en septum pellucidum, se ha descrito en otras localizaciones como en el cuerpo calloso, en región periventricular y las zonas adyacentes a los ventrículos laterales. Clínicamente, los tumores localizados en el área del

septum pellucidum se asocian casi invariablemente con hidrocefalia, contrario a los tumores originados en otras localizaciones.

En muchos pacientes se ha demostrado diseminación tanto local como por extensión ventricular, lo que conlleva a un riesgo de progresión y recurrencia. Pese a esto, en esta serie de casos, posterior a una terapia adyuvante, ningún paciente falleció durante el seguimiento, sin importar si el procedimiento realizado fue la resección total del tumor, una resección parcial o únicamente la toma de la biopsia, esto último es consistente con un comportamiento biológico de un tumor de bajo grado [11], [12].

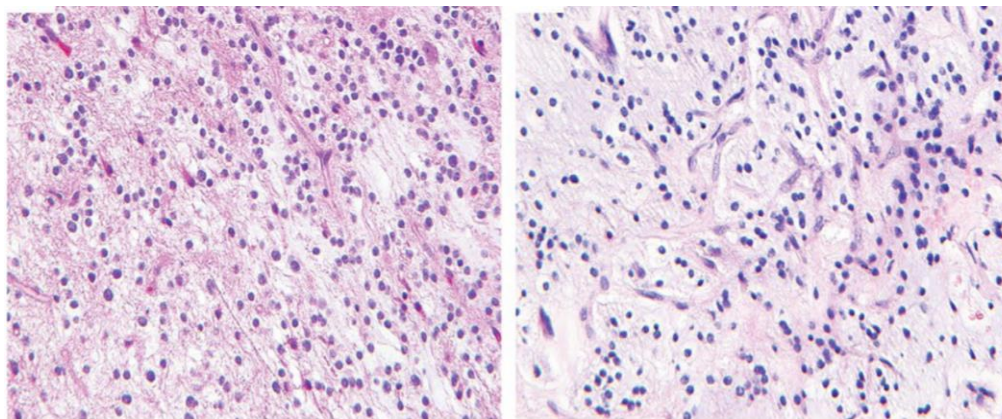


Fig. 4. Características histológicas del tumor glioneuronal mixoide. Tomado de Solomon *et al.* Myxoid glioneuronal tumor of the septum pellucidum and lateral ventricle is defined by a recurrent PDGFRA p.K385 mutation and DNT-like methylation profile. 2018.

Histopatológicamente, se caracterizan por una proliferación de bajo grado de células similares a oligodendrocitos, con núcleos redondos uniformes con cromatina fina, embebidas en un estroma rico en mucinas (Figura 4). Focalmente se pueden observar lagunas de mucina con células neoplásicas “flotando” junto con células ganglionares. El principal diagnóstico diferencial morfológico es el tumor disembrionario neuroepitelial, pero contrario a éste, el tumor glioneuronal mixoide no tiene una morfología multinodular ni la localización predilecta por la corteza cerebral. La presencia de fibras de Rosenthal, cuerpos eosinofílicos granulares o calcificaciones no son una característica de este tumor.

Los estudios de inmunohistoquímica muestran que las células neoplásicas son positivas para proteína glial ácida fibrilar y OLIG2, mientras que las células ganglionares que se encuentran flotando en las lagunas de mucina fueron positivas para sinaptofisina, el índice de proliferación con ki67 es característicamente bajo (menor a un 5%) [11], [12].

En el estudio conducido por Solomon *et al.* en el cual, se tomó el perfil de metilación de 300 tumores neuronales y gliales de bajo grado para análisis comparativo en 2 dimensiones, se logró demostrar que el tumor glioneuronal mixoide comparte un perfil de metilación similar al clúster de los tumores disembrionarios corticales (figura 5) [11].

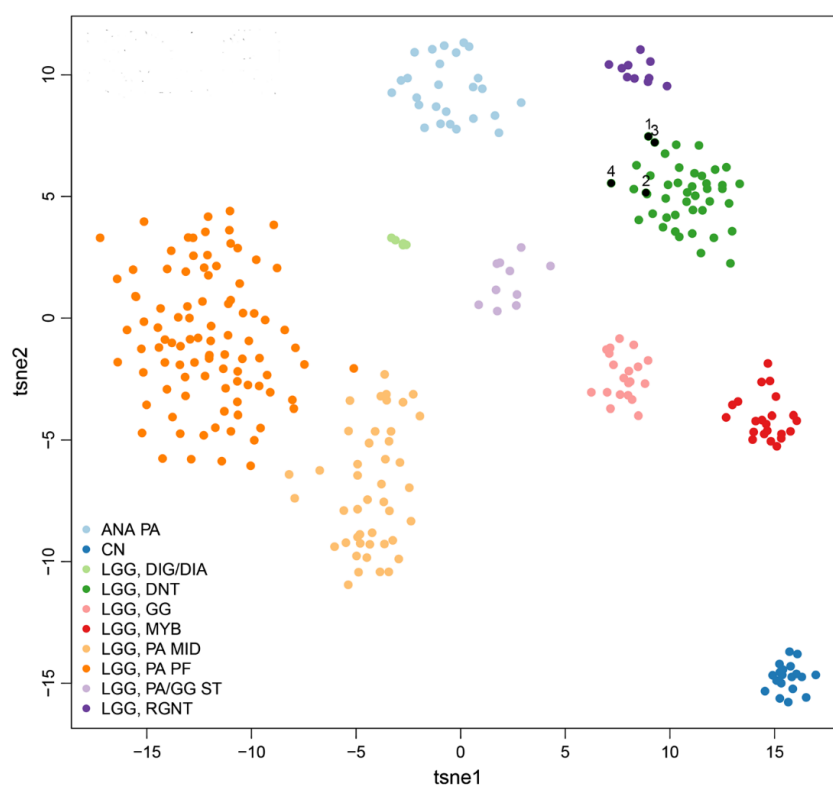


Fig. 5. Agrupamiento de los perfiles de metilación en dos dimensiones de varios tumores gliales y neuronales junto con los cuatro casos estudiados por Solomon y colaboradores (representados como puntos negros numerados del 1 al 4). ANA PA: astrocitoma pilocítico anaplásico, CN: neurocitoma central, LGG, DIG/DIA: ganglioglioma/astrocitoma desmoplásico infantil, LGG, DNT: tumor disembrionario neuroepitelial, LGG, GG: ganglioglioma, LGG, MYB: glioma de bajo grado con rearrreglo de *MYB* o *MYBL1*, LGG, PA MID: astrocitoma pilocítico de la línea media. LGG, PA PF: astrocitoma pilocítico de la fosa posterior, LGG, PA/GG ST: astrocitoma pilocítico y ganglioglioma supratentorial/hemisférico, LGG, RGNT: tumor glioneuronal formador de rosetas. Tomado de Solomon *et al.* Myxoid glioneuronal tumor of the septum pellucidum and lateral ventricle is defined by a recurrent PDGFRA p.K385 mutation and DNT-like methylation profile. 2018.

NEUROCITOMA EXTRAVENTRICULAR

El neurocitoma es un tumor de estirpe neuronal que se origina principalmente en asociación al sistema ventricular del encéfalo, pese a esta predilección, se ha descrito una variante de esta entidad que se origina en el parénquima cerebral fuera de la región ventricular. Éste último presenta unas características histopatológicas que recuerdan al neurocitoma central, sin embargo, se puede encontrar un espectro más variado de patrones morfológicos en la variante extraventricular, esta variabilidad morfológica aunada a la falta de marcadores moleculares dificulta un diagnóstico preciso de esta entidad [13].

Histológicamente se caracteriza por monomorfismo citológico y un halo perinuclear, lo que le confiere una morfología tipo “huevo frito” (figura 6) que despierta la sospecha de la posibilidad diagnóstica de un oligodendroglioma. Es frecuente observar la formación de rosetas perivasculares tipo ependimarias en la mayoría de los casos [1].

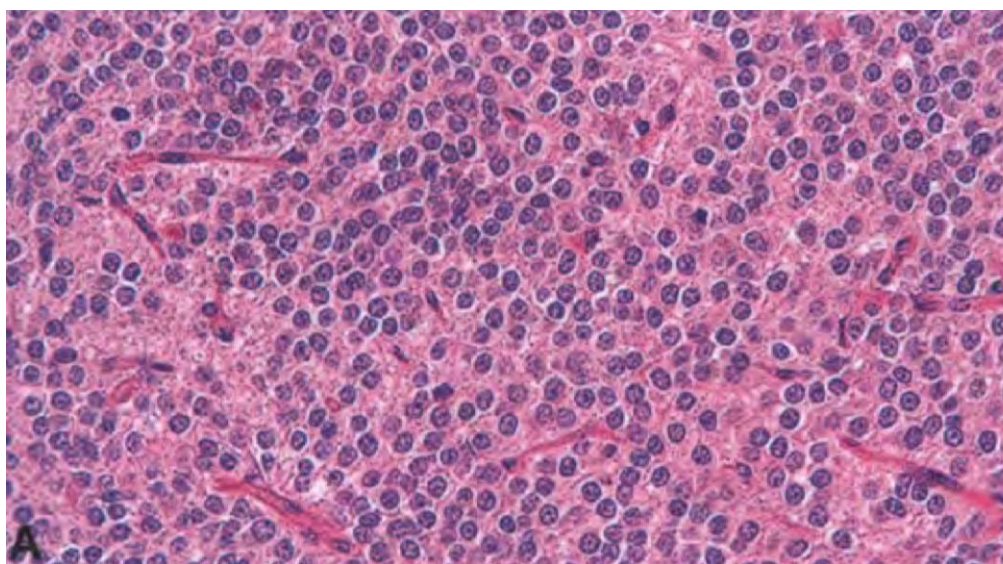


Fig. 6. Características histológicas del neurocitoma, se puede observar el halo perinuclear, que le confiere una morfología similar al oligodendroglioma. Tomado de Figarella-Branger *et al.* en WHO classification of tumours of the central nervous system. 2016

Estudios como el elaborado por Sievers y colaboradores [13] han tratado de dilucidar el perfil molecular del neurocitoma extraventricular al hacer comparaciones utilizando pruebas de variación de número de copias y arreglos de metilación. En dicho estudio se

utilizaron 40 tumores diagnosticados como neurocitomas extraventriculares, cuyos perfiles fueron comparados con entidades que entran dentro del diagnóstico diferencial y otras entidades. Los resultados evidenciaron que una proporción de los tumores diagnosticados como neurocitomas centrales presentan un perfil de ADN metilado separado de las otras entidades, mientras que un subgrupo alineó con otros diagnósticos (figura 7). Estos resultados sugieren que el verdadero neurocitoma extraventricular es una entidad diagnóstica diferente, sin embargo, existe un subgrupo de tumores diagnosticados de esta forma que probablemente se trate de otras entidades diagnósticas.

El análisis de número de copias del subgrupo que forma un grupo diferente de las otras entidades, muestra una fusión entre los genes *FGFR1-TACCI*, la cual es un evento recurrente en el grupo agregado como neurocitoma extraventricular, mientras que otro subgrupo presenta otros rearrreglos del gen con el gen *FGFR1*. Estos hallazgos pueden tener un potencial para medicina de precisión con dianas terapéuticas hacia la vía de FGFR [13]–[15].

Cabe destacar que traslocaciones entre estos dos genes no son patognomónicas del neurocitoma extraventricular, de hecho, fueron descritos inicialmente en glioblastomas y posteriormente en otras malignidades fuera del sistema nervioso central. Esta mutación parece ser un evento iniciador que tiene un efecto combinado que promueve el crecimiento a través de la activación de vías intracelulares que aún no están del todo dilucidadas [14]–[16].

embargo, pese a su morfología relativamente poco agresiva, son tumores con un pobre pronóstico, en parte, debido a su localización cercana al tercer ventrículo que hace la resección un procedimiento quirúrgicamente difícil, además, aún no se cuenta con un agente quimioterapéutico efectivo para su tratamiento [17].

Histopatológicamente son tumores sólidos, usualmente compuestos por nidos y cordones de células epitelioides con un estroma mucinoso en cantidades variables e infiltrado linfoplasmacítico asociado (figura 8), lo cual recuerda de alguna manera a los cordomas, de allí su nombre. Los núcleos son ovoides y relativamente uniformes, la actividad mitótica es baja, característicamente menor a una mitosis en 10 campos de alto poder. Otros hallazgos que se pueden encontrar son astrocitos reactivos, fibras de Rosenthal y cuerpos de Rusell [1].

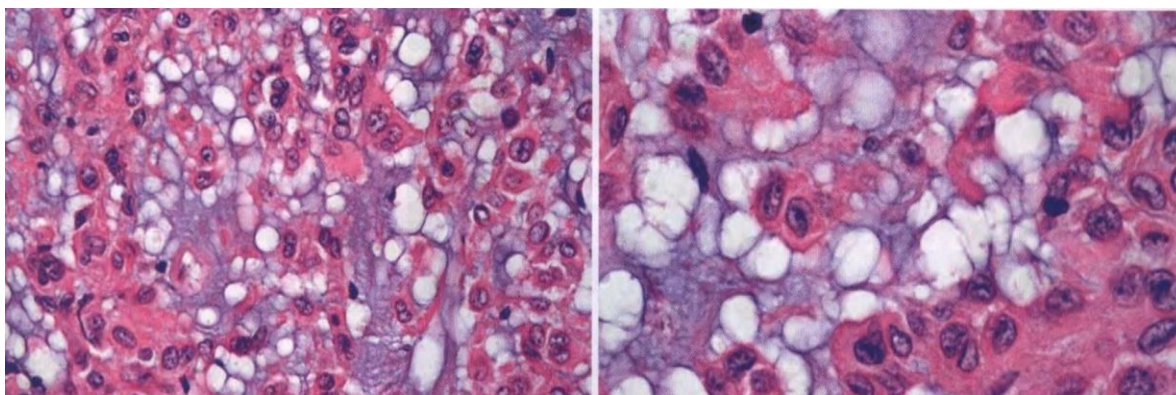


Fig. 8. Hallazgos histopatológicos del glioma cordoide. Tomado de Brat y Fuller en WHO classification of tumours of the central nervous system. 2016.

Nuevos estudios moleculares de los gliomas cordoides, han demostrado mediante perfil genómico utilizando secuenciación de exomas completos y secuenciación masiva paralela de ARN, una mutación recurrente tipo pérdida de sentido, específicamente *PRKCA* D463H, encontrada en todos los tumores, ésta mutación se encuentra localizada en el dominio quinasa de la proteína quinasa C alfa ($PKC\alpha$). La proteína mutante expresada en las células neoplásicas incrementa la capacidad proliferativa de los astrocitos y tanicitos (figura 9), células que en teoría, dan origen a esta neoplasia. Ésta mutación representa una oportunidad para el desarrollo de dianas terapéuticas [17], [18].

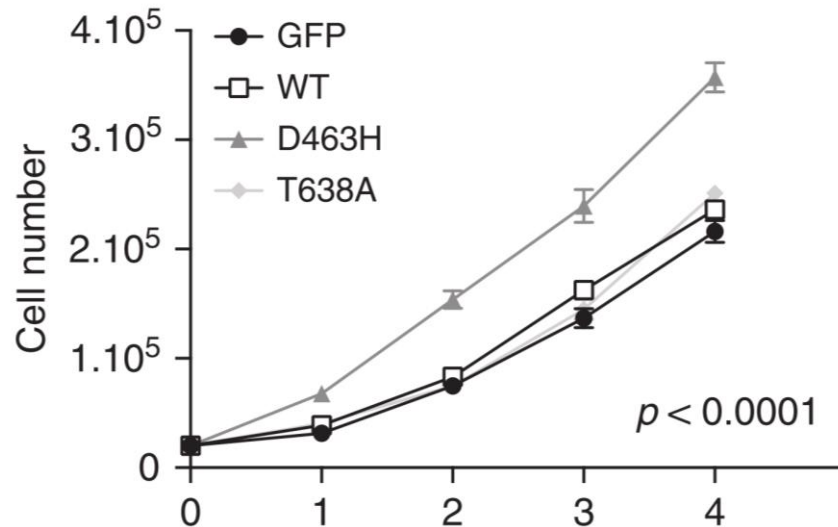


Fig. 9. La mutación *PRKCA* D463H aumenta la capacidad proliferativa de las células estudiadas comparado con otras alteraciones moleculares. Tomado de Rosenberg *et al.* A recurrent point mutation in *PRKCA* is a hallmark of chordoid gliomas. 2018.

PINEOBLASTOMA

El pineoblastoma es un tumor raro de la edad pediátrica, altamente agresivo, que nace de la glándula pineal, pertenece al espectro de los tumores neuroectodérmicos primitivos junto con otras neoplasias embrionarias [1].

Histológicamente se caracteriza por un patrón de célula pequeña redonda y azul, está compuesto por sábanas compactas de células con escaso citoplasma, de contornos irregulares, con núcleos hipercromáticos, con nucleolos conspicuos ocasionales (figura 10). Además, se pueden observar estructuras como rosetas de Homer-Wright y de Flexner-Wintersteiner [1].

Los pacientes con una mutación en línea germinal del gen *DICER1*, el cual codifica para una enzima de tipo ribonucleasa encargada del procesamiento de micro ARNs (miARN),

están en un riesgo elevado de desarrollar esta neoplasia, sin embargo, el gatillo genético de los casos esporádicos aún está sin dilucidar [19], [20].

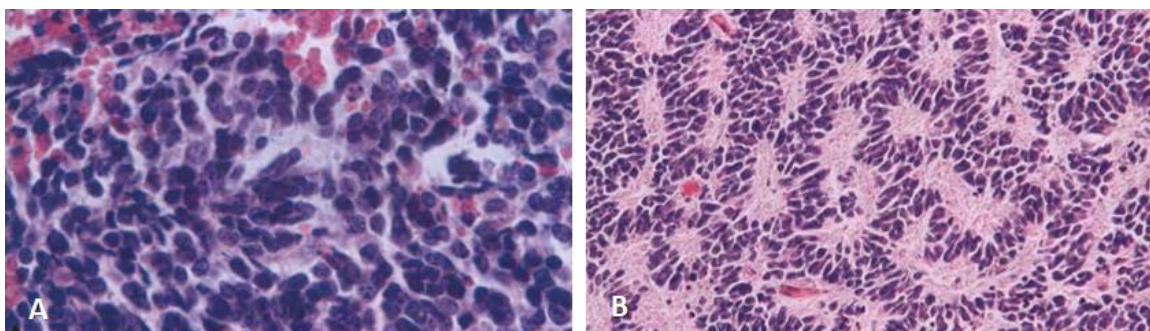


Fig. 10. (A) El pineoblastoma está compuesto por sábanas de células pequeñas redondas y azules. (B) Se puede observar formación de rosetas. Tomado de Jouvvert *et al.* en WHO classification of tumours of the central nervous system. 2016.

Recientemente, utilizando experimentos de perfiles de metilación combinado con secuenciación de exomas completos o secuenciación de genoma completo, con muestras de tumores diagnosticados como pineoblastomas, tanto de niños como de adultos, se ha logrado vislumbrar que el perfil molecular de los tumores pediátricos y los de adultos son sustancialmente diferentes (figura 11), de manera interesante, los pineoblastomas de los pacientes adultos son molecularmente más similares a los tumores pineales de bajo grado y tejido pineal normal, lo que sugiere un origen de esta neoplasia en una lesión de bajo grado previa [19].

Además de la mutación en línea germinal de *DICER1*, se ha documentado también la mutación recurrente de genes involucrados en las vías de señalización de PKA y NF- κ B, tales como deleciones homocigotas en el gen *DROSHA*, también involucrado en el procesamiento de miARN, también una microduplicación que afecta la región cromosómica 1q21 que contiene el gen *PDE4DIP*, que codifica para la proteína miomegalina, que compone el dominio protéico ancestral de *DUF1220*. La expresión de *PDE4DIP* y *DUF1220* está presente únicamente en los pineoblastomas con ganancia de *PDE4DIP* [19], [21], [22].

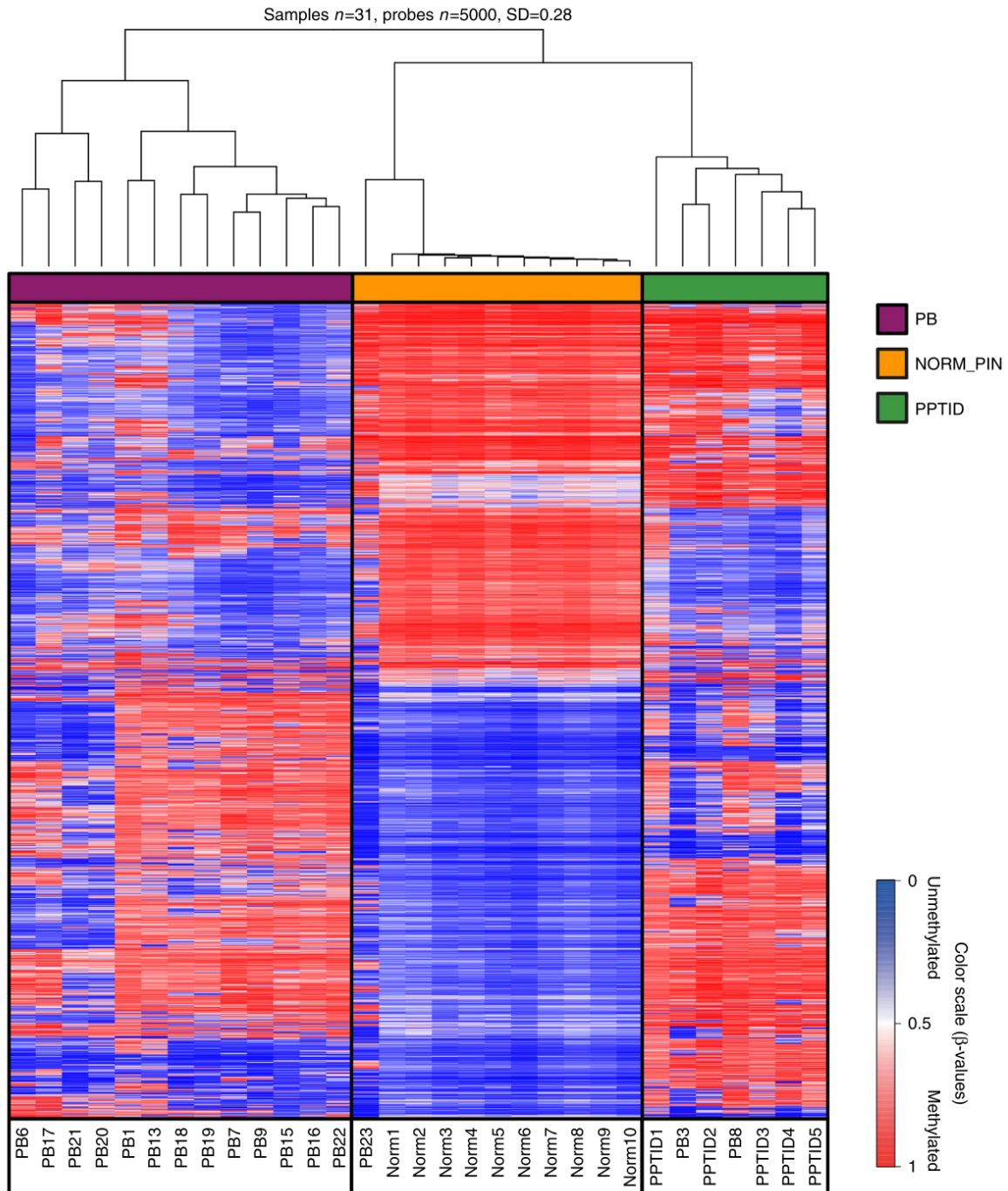


Fig. 11. Perfil de metilación de los pineoblastomas pediátricos (PB) y pineoblastomas de adultos (PB3, PB8 y PB23). Como se puede observar en la imagen, los pineoblastomas pediátricos forman un grupo separado de las demás entidades. Los pineoblastomas de adultos se agrupan con los tumores pineales de bajo grado (PPTID) y con el tejido pineal normal (NORM_PIN). Tomado de Snuderl *et al.* Recurrent homozygous deletion of DROSHA and microduplication of PDE4DIP in pineoblastoma. 2018.

Otras mutaciones descritas que confieren una predisposición para el desarrollo de pineoblastomas son mutaciones en el gen retinoblastoma 1 (*RB-1K*) [21], mientras que otros perfiles mutacionales han sido descritos como inserciones recurrentes en el gen *KBTD4*, los cuales ocurren en los casos con ausencia de mutaciones en *DROSHA* ni *DICER1* [22]. Además, se han descrito asociaciones con otras condiciones hereditarias como poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Turcot tipo 2 [23].

NUEVAS ENTIDADES DEFINIDAS POR ALTERACIONES MOLECULARES PROPUESTAS EN LA LITERATURA.

TUMOR NEUROEPITELIAL POLIMORFO DE BAJO GRADO DEL JOVEN

Los tumores epileptogénicos afectan preferencialmente a los pacientes de edad pediátrica y adultos jóvenes. Esta es una agrupación artificial de entidades que representa un conjunto de tumores de estirpe neuroepitelial que, como grupo, tienen un espectro de diferenciación neuronal o glial y están asociados clínicamente a crisis convulsivas. Las técnicas de análisis de perfiles de metilación de ADN, secuenciación masiva paralela y los avances en bioinformática han permitido la aplicación de una clasificación más objetiva y precisa de estos tumores [24]–[26].

Estudios como el dirigido por Huse y colaboradores [24] han descrito las características tanto moleculares como morfológicas de un nuevo tumor epileptogénico, el tumor polimorfo neuroepitelial de bajo grado del joven (PLNTY por sus siglas en inglés). Este tumor se caracteriza por afectar a pacientes de la edad pediátrica.

Los hallazgos histológicos del PLNTY se caracterizan por una morfología similar a un oligodendroglioma, con un borde infiltrativo (figura 12) y una positividad aberrante intensa para el marcador CD34 [24], [26]–[28].

Los estudios moleculares han demostrado un perfil de metilación característico de estos tumores (figura 13), además de la localización de anomalías genéticas recurrentes en este tumor, que incluye alteraciones en *BRAF*, así como fusiones de los genes *FGFR2* y *FGFR3* (tabla 3), lo cual sugiere que se trate de una entidad separada de este conjunto artificial de tumores epileptogénicos [28].

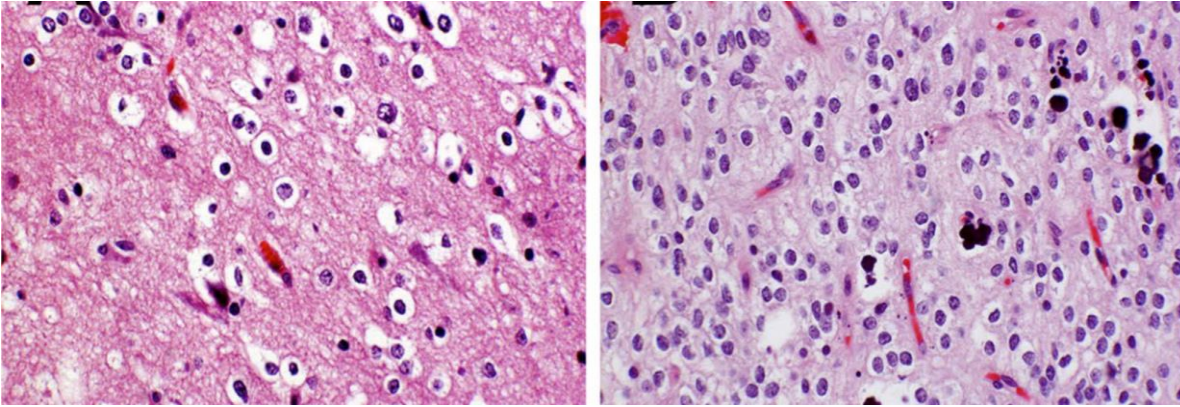


Fig. 12. El PLNTY tiene una morfología similar a oligodendroglioma. Tomado de Huse *et al.* Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. 2016.

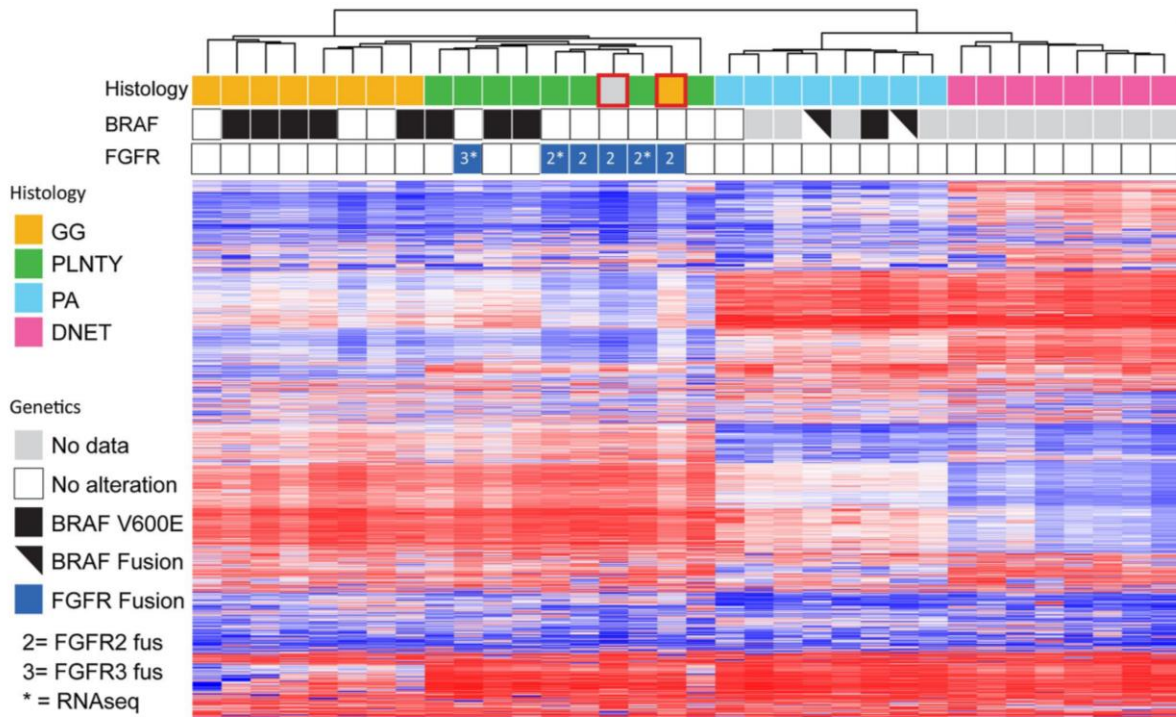


Fig. 13. El perfil molecular global de metilación separa al PLNTY como una entidad aparte de los demás tumores epileptogénicos de la edad pediátrica y los adultos jóvenes. En la imagen se puede observar la relación filogenética y el mapa de metilación, además de la información acerca del estatus mutacional de cada caso. GG: ganglioglioma, PA: astrocitoma pilocítico, DNET: tumor neuroepitelial disembrionárico. Tomado de Huse *et al.* Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. 2017.

Tabla 3. Características clínicas y alteraciones moleculares encontradas en PLNTY. Adaptado de Lelotte *et al.* Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young: case report of a newly described histopathological entity. 2020.

Caso	Autor	Edad	Género	Localización	Mutación
1	Huse	16	M	Temporal	BRAF V600E
2	Huse	18	F	Temporal	BRAF V600E
3	Huse	23	F	Temporal	BRAF V600E
4	Huse	17	F	Temporal	FGFR3-TACC3
5	Huse	4	M	Temporal	FGFR2-CTNNA3
6	Huse	9	M	Frontal	FGFR2-KIAA1598
7	Huse	10	M	Occipital	FGFR2-KIAA1598
8	Huse	23	F	Temporal	No realizado
9	Huse	32	F	Temporal	No realizado
10	Huse	24	F	Occipital	No realizado
11	Riva	57	M	Frontal	FGFR3-TACC3
12	Zhang	12	F	Temporal	Fusión FGFR2
13	Zhang	12	F	Parietal	Fusión FGFR2
14	Bitar	31	M	Temporal	BRAF V600E
15	Lelotte	33	F	Temporal	BRAF V600E

TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO

Los tumores previamente definidos como “neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central” (PNET-CNS por sus siglas en inglés) son tumores pobremente diferenciados y altamente agresivos que afectan principalmente pacientes de la edad pediátrica, pero también pueden aparecer esporádicamente en pacientes adolescentes y adultos [1], [29].

Esta no es una entidad única, sino que representa una categoría compuesta por tumores descritos desde la clasificación de los tumores del CNS de la OMS en 1979. Esta

categoría ha evolucionado a través del tiempo, conforme avanza el conocimiento fenotípico y molecular de los tumores dentro de este grupo. Con la última clasificación de la OMS en el 2016 de los tumores del sistema nervioso central [1] muchas de las entidades previamente diagnosticadas como PNET, de acuerdo a sus perfiles moleculares, se han clasificado dentro de otras categorías diagnósticas o se han definido como nuevas entidades [30], las cuales se discutirán por separado en sus apartados correspondientes más adelante en este texto. Dentro de los cambios más grandes dentro de esta categoría en la nueva clasificación de la OMS, se encuentran la eliminación de la entidad conocida como PNET-CNS y la adición de nuevas entidades como el tumor formador de rosetas multilaminadas con alteración de *C19MC*.

El estudio de Sturm y colaboradores [31] ha demostrado que una proporción significativa de tumores previamente diagnosticados como PNET-CNS muestra perfiles moleculares que son indistinguibles al compararlos con otras entidades diagnósticas ya conocidas, lo cual apoya la decisión de la OMS de eliminar el término PNET-CNS. Esto quiere decir que, del subgrupo de PNET-CNS que no están emparentados filogenéticamente con otros tumores, se separan cuatro nuevas entidades diagnósticas definidas por sus perfiles moleculares: el tumor neuroepitelial de alto grado con alteración de *BCOR*, el tumor neuroepitelial de alto grado con alteración de *MNI*, el neuroblastoma con alteración de *FOX2* y el tumor de la familia del sarcoma de Ewing con mutación de *CIC* (figura 14). Estas entidades se discutirán a continuación. Además, estos hallazgos abren una amplia gama de posibilidades para el diagnóstico y tratamiento más adecuado para los pacientes con estos tumores.

grande, de aspecto heterogéneo con un reforzamiento con medio de contraste variable [32], [33].

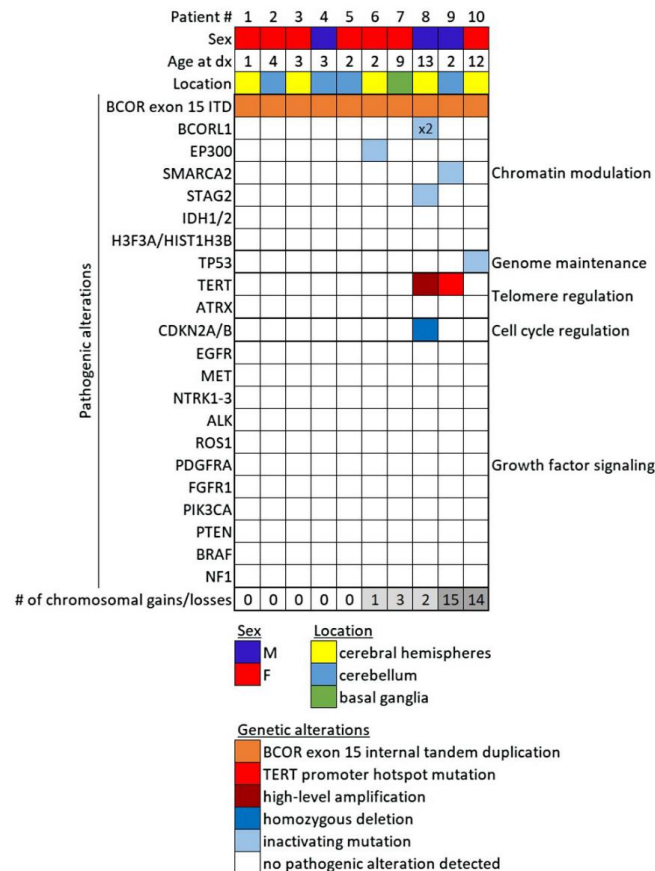


Fig. 15. Panorama molecular del HGNET-BCOR en un estudio de 10 casos. Tomado de Ferris *et al.* High-grade neuroepithelial tumor with BCOR exon 15 internal tandem duplication-a comprehensive clinical, radiographic, pathologic, and genomic analysis. 2020.

De acuerdo a los estudios moleculares, al característica genética que los distingue del conjunto de tumores designados como PNET es una duplicación somática interna en tándem del extremo 3' del gen *BCOR* en su exón 15 (*BCOR-ITD*) [32], [34], [35]. Ésta mutación no es patognomónica de esta entidad, ya que se ha descrito en otras neoplasias como el sarcoma de células claras del riñón, el sarcoma de células redondas indiferenciadas de tejidos blandos/tumores mesenquimales mixoides primitivos de la infancia (URCS/PMMTI por sus siglas en inglés), de manera interesante, los tumores *BCOR-ITD* positivos tienen

características patológicas morfológicas similares [32]. Otras alteraciones genéticas descritas son una delección homocigota en *CDKN2A/B*, amplificación de *TERT*, mutaciones en *TP53*, *BCORL1*, *EP300*, *SMARCA2* y *STAG2* (figura 15) [33].

Histológicamente, este tumor está conformado por un patrón estructural similar a sus contrapartes de tejidos blandos, con células con núcleos monótonos con cromatina fina dispuestas en un patrón sólido. HGNET-*BCOR* presenta además una morfología de célula glial, representada por un fondo fibrilar, pseudorosetas perivasculares similares a las encontradas en los ependimomas y necrosis en empalizada con ausencia de proliferación microvascular (figura 16), éstas últimas características ausentes en los tumores de tejidos blandos [32], [33].

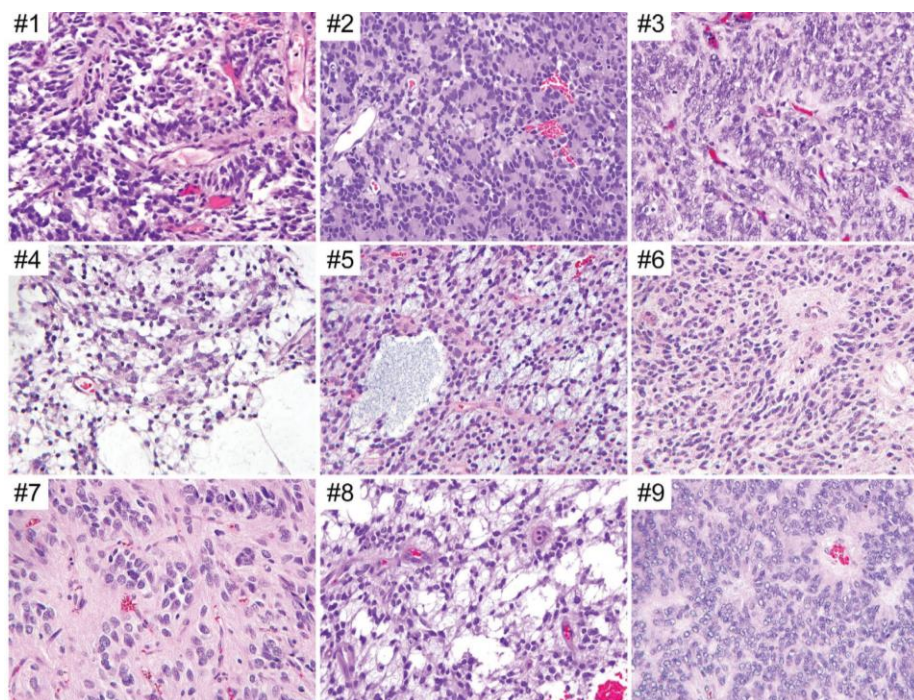


Fig. 16. Características histopatológicas de 9 casos diagnosticados como HGNET-BCOR. Tomado de Ferris *et al.* High-grade neuroepithelial tumor with BCOR exon 15 internal tandem duplication-a comprehensive clinical, radiographic, pathologic, and genomic analysis. 2020.

El inmunofenotipo del HGNET-BCOR presenta una inmunotinción difusa para Olig2 y una marcación focal para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), la diferenciación neuronal se observa con la positividad para S100 y sinaptofisina, sin embargo, en algunas series de casos esta marcación es variable [33], éstos últimos dos típicamente negativos en los tumores de tejidos blandos, inclusive la proteína mutada con la repetición en tándem se puede marcar por métodos de inmunotinción con peroxidasa, siendo positiva en las células neoplásicas [35]. Éste inmunofenotipo sugiere que el HGNET-BCOR es un tipo único de tumor neuroepitelial emparentado con los gliomas [32], mientras que otros autores piensan que estos tumores embrionarios deberían clasificarse dentro del grupo de tumores mesenquimales no meningoteliales y representarían variantes de los tumores de tejidos blandos [35].

Con respecto al tratamiento, debido a su rareza, no existe un protocolo establecido para el HGNET-BCOR. Algunos estudios se han realizado tanto in vitro como in vivo con diferentes combinaciones de drogas y radiación de acuerdo al perfil molecular del tumor con resultados variables [36].

Tumor neuroepitelial de alto grado con alteración de *MNI*

El tumor neuroepitelial de alto grado con alteración de *MNI* (HGNET-*MNI*) es otra entidad diagnóstica derivada de los tumores previamente diagnosticados como PNET-CNS, algunos de estos eran diagnosticados previamente como astroblastomas, debido a su perfil molecular característico [31].

Los astroblastomas son tumores raros que predominan en la edad pediátrica y en los adultos jóvenes, sin embargo, debido al advenimiento de las técnicas moleculares y el perfilamiento de los tumores mediante análisis de metilación, la existencia de esta entidad se ha puesto en un punto controversial, esto debido a que tumores diagnosticados como astroblastomas tienen una sobreposición precisamente con el HGNET-*MNI*, ya que los astroblastomas presentan un perfil de metilación similar y están fuertemente asociados a fusiones del gen *MNI*, sin embargo, otros casos diagnosticados como astroblastomas presentan mutación *BRAF* V600E y rearrreglos de *RELA*, lo que los hace estar más

emparentados con el xantastrocitoma pleomórfico y el endimoma respectivamente (figura 17) [37]–[39].

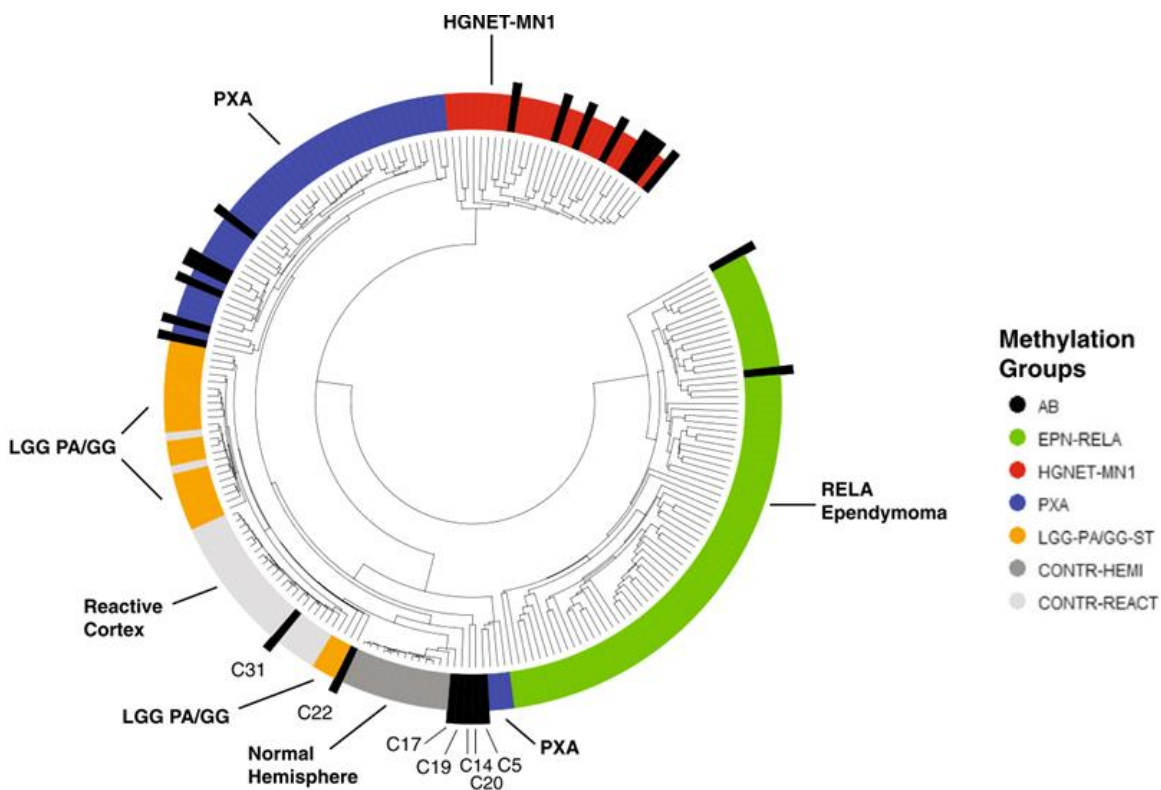


Fig. 17. Relación filogenética de los tumores definidos como astroblastoma histológicamente (en color negro). De acuerdo al perfil molecular estos casos están emparentados con otras entidades diagnósticas. HGNET-MN1: tumor neuroepitelial de alto grado con alteración de *MN1*; PXA: Xantastrocitoma pleomórfico; LGG PA/GG: astrocitoma pilocítico/ganglioglioma. Tomado y adaptado de Lehman *et al.* Genomic analysis demonstrates that histologically- defined astroblastomas are molecularly heterogeneous and that tumors with *MN1* rearrangement exhibit the most favorable prognosis. 2019.

Las características histopatológicas revelan un tumor bien circunscrito, de apariencia gliomatosa con la formación de pseudorrosetas astroblastomatosas, estas estructuras están conformadas por células tumorales alargadas con citoplasma eosinofílico, lo que le da un aspecto similar a una papila; otra característica histológica es la presencia de hialinización vascular prominente. Las células neoplásicas son positivas para proteína glial ácida fibrilar (figura 18) [1], [39].

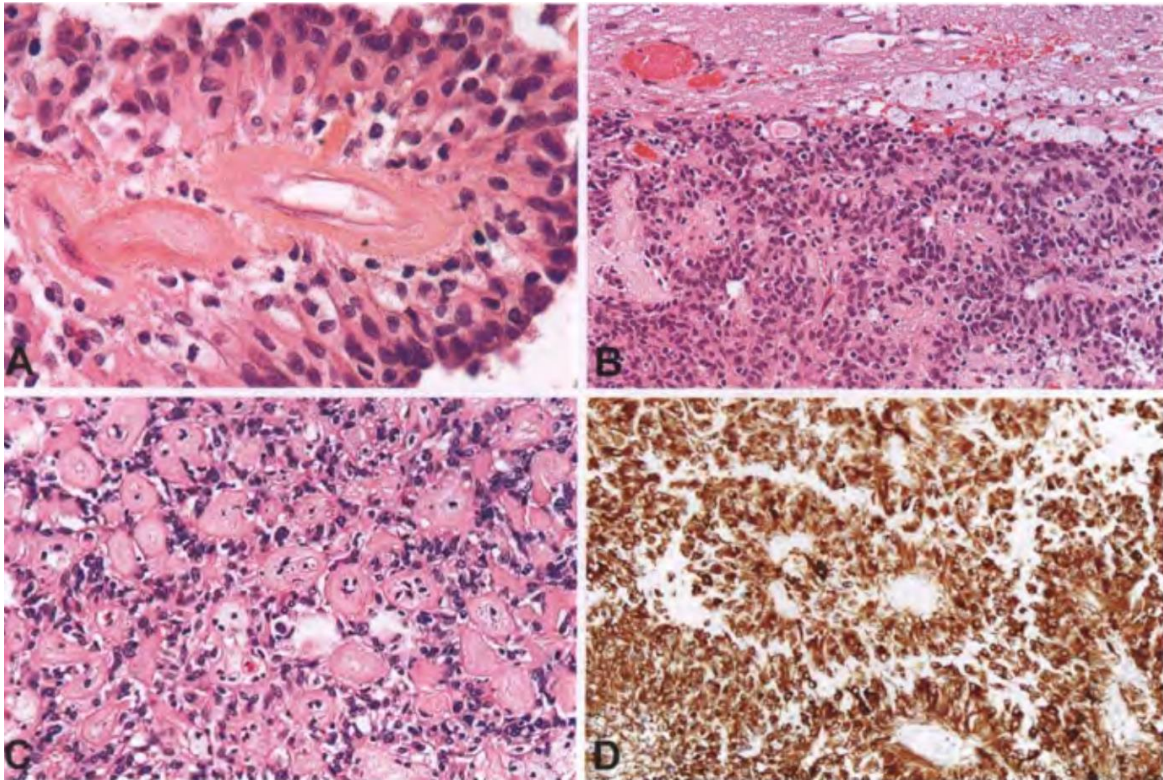


Fig. 18. Características histológicas del astroblastoma (A) Rosetas astroblastomatosas con un vaso hialinizado central. (B) Borde bien delimitado del tumor. (C) Extensa hialinización vascular. (D) Positividad para GFAP de las células neoplásicas. Tomado de Aldape *et al.* en WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 2016.

Neuroblastoma con activación de *FOX2*

Como se ha mencionado previamente, del grupo de tumores antes diagnosticados como tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central, y con el advenimiento de los estudios moleculares, la mayoría de estos tumores se ha demostrado que tienen un perfil mutacional indistinguible de otras entidades diagnósticas, sin embargo, un grupo de ellos presentan perfiles mutacionales novedosos, los cuales definen cuatro nuevas entidades diagnósticas, entre ellas el neuroblastoma con activación de *FOX2* [31].

Este tumor, similar a los neuroblastomas periféricos, presentan una arquitectura neuronal primitiva y ocasionalmente diferenciación neurocítica. El tumor está compuesto por

células de pequeño a mediano tamaño, núcleos redondeados a irregulares y escaso citoplasma. La formación de rosetas verdaderas y pseudorosetas se puede observar, sin embargo, no es necesario para el diagnóstico (figura 19). Otras morfologías descritas a la fecha incluye una diferenciación bidireccional hacia células neurocíticas primitivas pequeñas y astrocíticas fusiformes, ambas positivas para proteína glial ácida fibrilar [40].

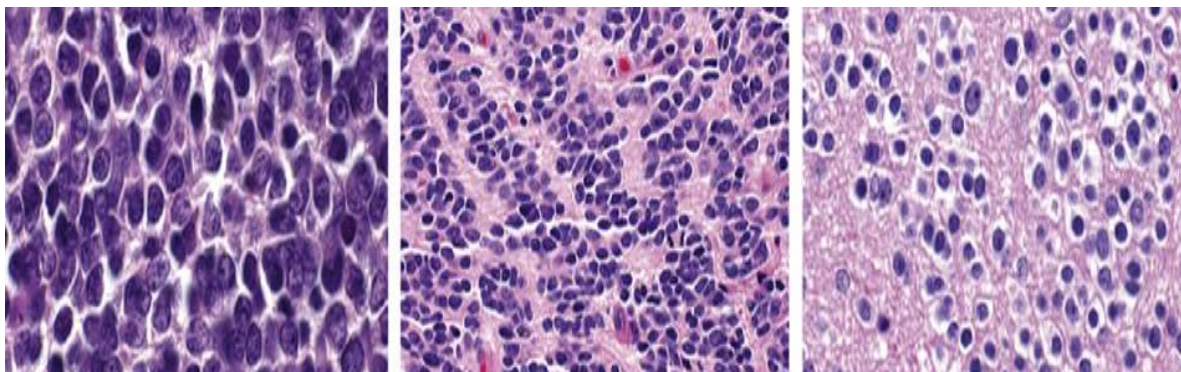


Fig. 19. Características histológicas del neuroblastoma con activación de *FOX2*. Tomado de Sturm *et al.* New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. 2016.

La mutación en *FOX2* no sólo tiene implicaciones en el diagnóstico de esta entidad, sino que también en estudios como el de Beckmann y colaboradores [41] y Poh y colaboradores [42], demostraron un impacto en la terapéutica. Utilizando modelos con ratones, se han descrito otros proto oncogenes putativos incluyendo *Arhgap36*, *Megf10* y *FOXR2*, la manipulación de estos genes demostró un impacto sobre la tumorigénesis tanto in vitro como in vivo, lo cual abre la posibilidad de futuras dianas terapéuticas.

Tumor de la familia del sarcoma de Ewing con traslocación de *CIC-DUX4*

La traslocación *CIC-DUX4* es la alteración genética más frecuente de los sarcomas de células pequeñas y redondas que no tienen un rearreglo del gen *EWSR1*. Estos tumores, también llamados sarcomas “Ewing-like” ocurren principalmente en los tejidos blandos y raramente en el sistema nervioso central [43], [44].

Como se ha mencionado antes, esta es también una de las cuatro entidades que se desprenden del grupo de tumores antes diagnosticados como tumor neuroectodérmico primitivo del sistema nervioso central que no tienen un perfil mutacional compatible con otra entidad diagnóstica. Histológicamente se caracteriza por un tumor altamente agresivo, compuesto por células pequeñas a medianas, núcleos redondos e hipercromáticos y escaso citoplasma. El inmunofenotipo muestra que las células expresan CD99 y FLI1, sin embargo, contrario al sarcoma de Ewing con mutación de *EWSRI*, el sarcoma de Ewing-like con traslocación de *CIC-DUX4* no tiene positividad para ERG. Esto representa un traslape con el sarcoma de Ewing, siendo otra importante diferencia entre ambas entidades la alteración molecular subyacente, la cual puede ser localizada mediante una sonda tipo Break-Appart en FISH [43] (figura 20).

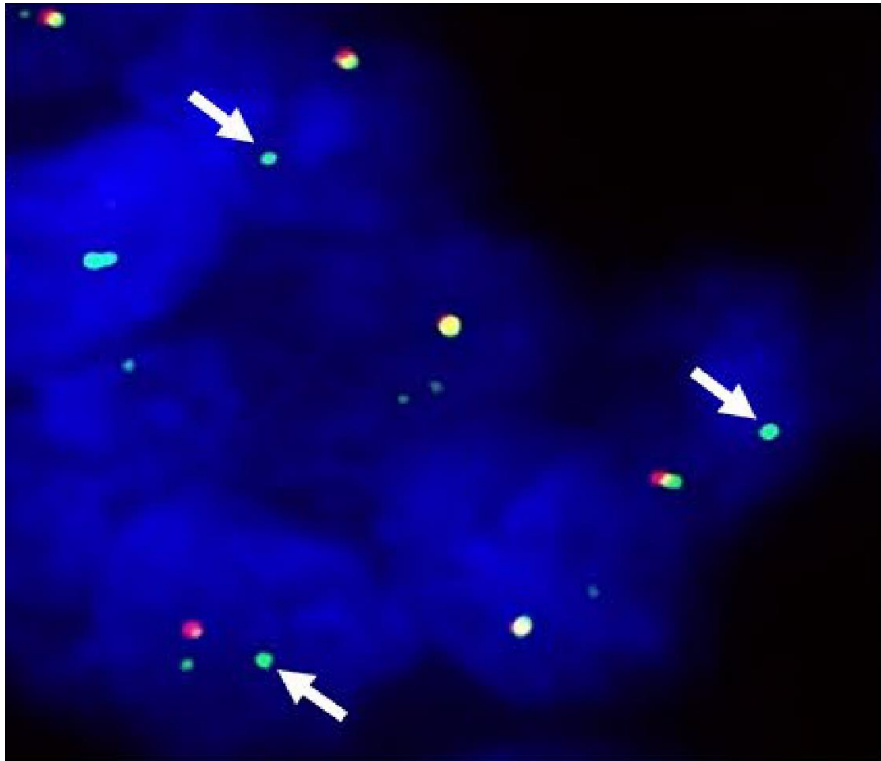


Fig. 20. FISH utilizando una sonda tipo Break-Appart muestra una traslocación de la señal del gen *CIC* (verde) en las células tumorales. Tomado de Yamada *et al* Primary spinal intramedullary Ewing-like sarcoma harboring *CIC-DUX4* translocation: a similar cytological appearance as its soft tissue counterpart but no lobulation in association with desmoplastic stroma. 2020.

CONCLUSIONES

Los estudios moleculares poco a poco se están convirtiendo en una herramienta cada vez más frecuente en los servicios de anatomía patológica. El equipo multidisciplinario que maneja los pacientes oncológicos deben estar familiarizados y actualizados con estas técnicas novedosas, debido a que no sólo son útiles para el diagnóstico, sino que también tienen un impacto importante sobre la sobrevida y la elección terapéutica de los pacientes.

La neuropatología se ha introducido de manera satisfactoria dentro de este campo de la biología molecular, muestra de ello es la nueva clasificación de la OMS de los tumores del sistema nervioso central en el 2016. Sin embargo, este es un área del conocimiento que constantemente está en desarrollo e innovación, por lo que es imperativo mantenerse actualizado en los nuevos conceptos y los nuevos estudios moleculares que definen nuevas entidades diagnósticas.

Desde la publicación en el 2016 de la nueva clasificación de la OMS, muchos estudios se han conducido precisamente en esta dirección, hacer más preciso el diagnóstico y la caracterización biológica de los tumores, esto con miras en la muy ansiada medicina de precisión. Por tanto, el patólogo tiene un rol primordial en el manejo de estos pacientes, ya que es a través de la histopatología, los estudios inmunofenotípicos y ahora, la clasificación molecular de los tumores, el resto del equipo puede planificar el mejor tratamiento para nuestros pacientes y tener un impacto significativo en la sobrevida.

REFERENCIAS

- [1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: WHO classification of tumours of the central nervous system, ed 4 Lyon, IARC Press, 2016
- [2] Perry A: WHO's arrived in 2016! An updated weather forecast for integrated brain tumor diagnosis. *Brain Tumor Pathol* 33: 157–160, 2016
- [3] Louis DN: The next step in brain tumor classification: “Let us now praise famous men”... or molecules? *Acta Neuropathol* 124: 761–762, 2012
- [4] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
- [5] Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jul 15;57(7):301-311. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0010. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28592714; PMCID: PMC5566703.
- [6] Rutkowski S, Modena P, Williamson D, Kerl K, Nysom K, Pizer B, Bartels U, Puget S, Doz F, Michalski A, von Hoff K, Chevignard M, Avula S, Murray MJ, Schönberger S, Czech T, Schouten-van Meeteren AYN, Kordes U, Kramm CM, van Vuurden DG, Hulleman E, Janssens GO, Solanki GA, van Veelen MC, Thomale U, Schuhmann MU, Jones C, Giangaspero F, Figarella-Branger D, Pietsch T, Clifford SC, Pfister SM, Van Gool SW. Biological material collection to advance translational research and treatment of children with CNS tumours: position paper from the SIOPE Brain Tumour Group. *Lancet Oncol*. 2018 Aug;19(8):e419-e428. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30364-4. PMID: 30102236.
- [7] Fuller CE, Jones DTW, Kieran MW. New Classification for Central Nervous System Tumors: Implications for Diagnosis and Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:753-763. doi: 10.1200/EDBK_175088. PMID: 28561665.
- [8] Amary F, Berisha F, Ye H, Gupta M, Gutteridge A, Baumhoer D, Gibbons R, Tirabosco R, O'Donnell P, Flanagan AM. H3F3A (Histone 3.3) G34W Immunohistochemistry: A Reliable Marker Defining Benign and Malignant Giant Cell Tumor of Bone. *Am J Surg Pathol*. 2017 Aug;41(8):1059-1068. doi: 10.1097/PAS.0000000000000859. PMID: 28505000; PMCID: PMC5510691..
- [9] Pekmezci M, Stevers M, Phillips JJ, Van Ziffle J, Bastian BC, Tsankova NM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Rosenblum MK, Tihan T, Perry A, Solomon DA. Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum is a clonal neoplasm defined by genetic alterations that activate the MAP kinase signaling pathway. *Acta Neuropathol*. 2018 Mar;135(3):485-488. doi: 10.1007/s00401-018-1820-4. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29428973; PMCID: PMC6067952.

- [10] Thom M, Liu J, Bongaarts A, Reinten RJ, Paradiso B, Jäger HR, Reeves C, Somani A, An S, Marsdon D, McEvoy A, Miserocchi A, Thorne L, Newman F, Bucur S, Honavar M, Jacques T, Aronica E. Multinodular and vacuolating neuronal tumors in epilepsy: dysplasia or neoplasia? *Brain Pathol.* 2018 Mar;28(2):155-171. doi: 10.1111/bpa.12555. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28833756; PMCID: PMC5887881
- [11] Solomon DA, Korshunov A, Sill M, Jones DTW, Kool M, Pfister SM, Fan X, Bannykh S, Hu J, Danielpour M, Li R, Johnston J, Cham E, Cooney T, Sun PP, Oberheim Bush NA, McDermott M, Van Ziffle J, Onodera C, Grenert JP, Bastian BC, Villanueva-Meyer JE, Pekmezci M, Bollen AW, Perry A. Myxoid glioneuronal tumor of the septum pellucidum and lateral ventricle is defined by a recurrent PDGFRA p.K385 mutation and DNT-like methylation profile. *Acta Neuropathol.* 2018 Aug;136(2):339-343. doi: 10.1007/s00401-018-1883-2. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30006677.
- [12] Lucas CG, Villanueva-Meyer JE, Whipple N, Oberheim Bush NA, Cooney T, Chang S, McDermott M, Berger M, Cham E, Sun PP, Putnam A, Zhou H, Bollo R, Cheshier S, Poppe MM, Fung KM, Sung S, Glenn C, Fan X, Bannykh S, Hu J, Danielpour M, Li R, Alva E, Johnston J, Van Ziffle J, Onodera C, Devine P, Grenert JP, Lee JC, Pekmezci M, Tihan T, Bollen AW, Perry A, Solomon DA. Myxoid glioneuronal tumor, PDGFRA p.K385-mutant: clinical, radiologic, and histopathologic features. *Brain Pathol.* 2020 May;30(3):479-494. doi: 10.1111/bpa.12797. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31609499.
- [13] Sievers P, Stichel D, Schrimpf D, Sahm F, Koelsche C, Reuss DE, Wefers AK, Reinhardt A, Huang K, Ebrahimi A, Hou Y, Pajtler KW, Pfister SM, Hasselblatt M, Stummer W, Schick U, Hartmann C, Hagel C, Staszewski O, Reifenberger G, Beschoner R, Coras R, Keyvani K, Kohlhof P, Diomedi-Camassei F, Herold-Mende C, Giangaspero F, Rushing E, Giannini C, Korshunov A, Jones DTW, von Deimling A. FGFR1:TACC1 fusion is a frequent event in molecularly defined extraventricular neurocytoma. *Acta Neuropathol.* 2018 Aug;136(2):293-302. doi: 10.1007/s00401-018-1882-3. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29978331.
- [14] Lasorella A, Sanson M, Iavarone A. FGFR-TACC gene fusions in human glioma. *Neuro Oncol.* 2017 Apr 1;19(4):475-483. doi: 10.1093/neuonc/now240. PMID: 27852792; PMCID: PMC5464372.
- [15] Rivera B, Gayden T, Carrot-Zhang J, Nadaf J, Boshari T, Faury D, Zeinieh M, Blanc R, Burk DL, Fahiminiya S, Bareke E, Schüller U, Monoranu CM, Sträter R, Kerl K, Niederstadt T, Kurlemann G, Ellezam B, Michalak Z, Thom M, Lockhart PJ, Leventer RJ, Ohm M, MacGregor D, Jones D, Karamchandani J, Greenwood CM, Berghuis AM, Bens S, Siebert R, Zakrzewska M, Liberski PP, Zakrzewski K, Sisodiya SM, Paulus W, Albrecht S, Hasselblatt M, Jabado N, Foulkes WD, Majewski J. Germline and somatic FGFR1 abnormalities in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):847-63. doi: 10.1007/s00401-016-1549-x. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26920151; PMCID: PMC5039033. [16] I. Qaddoumi *et al.*, “Genetic alterations in uncommon low - grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology,” *Acta Neuropathol.*, vol. 131, no. 6, pp. 833–845, 2016.

- [17] Goode B, Mondal G, Hyun M, Ruiz DG, Lin YH, Van Ziffle J, Joseph NM, Onodera C, Talevich E, Grenert JP, Hewedi IH, Snuderl M, Brat DJ, Kleinschmidt-DeMasters BK, Rodriguez FJ, Louis DN, Yong WH, Lopes MB, Rosenblum MK, Butowski N, Tihan T, Bollen AW, Phillips JJ, Wiita AP, Yeh I, Jacobson MP, Bastian BC, Perry A, Solomon DA. A recurrent kinase domain mutation in PRKCA defines chordoid glioma of the third ventricle. *Nat Commun.* 2018 Feb 23;9(1):810. doi: 10.1038/s41467-018-02826-8. PMID: 29476136; PMCID: PMC5824822.
- [18] Rosenberg S, Simeonova I, Bielle F, Verreault M, Bance B, Le Roux I, Daniau M, Nadaradjane A, Gleize V, Paris S, Marie Y, Giry M, Polivka M, Figarella-Branger D, Aubriot-Lorton MH, Villa C, Vasiljevic A, Lechapt-Zalcman E, Kalamarides M, Sharif A, Mokhtari K, Pagnotta SM, Iavarone A, Lasorella A, Huillard E, Sanson M. A recurrent point mutation in PRKCA is a hallmark of chordoid gliomas. *Nat Commun.* 2018 Jun 18;9(1):2371. doi: 10.1038/s41467-018-04622-w. PMID: 29915258; PMCID: PMC6006150.
- [19] Snuderl M, Kannan K, Pfaff E, Wang S, Stafford JM, Serrano J, Heguy A, Ray K, Faustin A, Aminova O, Dolgalev I, Stapleton SL, Zagzag D, Chiriboga L, Gardner SL, Wisoff JH, Golfinos JG, Capper D, Hovestadt V, Rosenblum MK, Placantonakis DG, LeBoeuf SE, Papagiannakopoulos TY, Chavez L, Ahsan S, Eberhart CG, Pfister SM, Jones DTW, Karajannis MA. Recurrent homozygous deletion of DROSHA and microduplication of PDE4DIP in pineoblastoma. *Nat Commun.* 2018 Jul 20;9(1):2868. doi: 10.1038/s41467-018-05029-3. PMID: 30030436; PMCID: PMC6054684.
- [20] Sin-Chan P, Li BK, Ho B, Fonseca A, Huang A. Molecular Classification and Management of Rare Pediatric Embryonal Brain Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2018 Jul 11;20(9):69. doi: 10.1007/s11912-018-0717-7. PMID: 29995179.
- [21] de Kock L, Sabbaghian N, Druker H, Weber E, Hamel N, Miller S, Choong CS, Gottardo NG, Kees UR, Rednam SP, van Hest LP, Jongmans MC, Jhangiani S, Lupski JR, Zacharin M, Bouron-Dal Soglio D, Huang A, Priest JR, Perry A, Mueller S, Albrecht S, Malkin D, Grundy RG, Foulkes WD. Germ-line and somatic DICER1 mutations in pineoblastoma. *Acta Neuropathol.* 2014 Oct;128(4):583-95. doi: 10.1007/s00401-014-1318-7. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25022261; PMCID: PMC4381868.
- [22] Lee JC, Mazor T, Lao R, Wan E, Diallo AB, Hill NS, Thangaraj N, Wendelsdorf K, Samuel D, Kline CN, Banerjee A, Auguste K, Raffel C, Gupta N, Berger M, Raleigh DR, Shai A, Phillips JJ, Bollen AW, Tihan T, Perry A, Costello J, Solomon DA. Recurrent KBTBD4 small in-frame insertions and absence of DROSHA deletion or DICER1 mutation differentiate pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTID) from pineoblastoma. *Acta Neuropathol.* 2019 May;137(5):851-854. doi: 10.1007/s00401-019-01990-5. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30877433; PMCID: PMC6483828.

- [23] Gadish T, Tulchinsky H, Deutsch AA, Rabau M. Pinealoblastoma in a patient with familial adenomatous polyposis: variant of Turcot syndrome type 2? Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2005 Dec;48(12):2343-6. doi: 10.1007/s10350-005-0201-y. PMID: 16400511.
- [24] Huse JT, Snuderl M, Jones DT, Brathwaite CD, Altman N, Lavi E, Saffery R, Sexton-Oates A, Blumcke I, Capper D, Karajannis MA, Benayed R, Chavez L, Thomas C, Serrano J, Borsu L, Ladanyi M, Rosenblum MK. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol*. 2017 Mar;133(3):417-429. doi: 10.1007/s00401-016-1639-9. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27812792; PMCID: PMC5325850.
- [25] Chen Y, Tian T, Guo X, Zhang F, Fan M, Jin H, Liu D. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young: case report and review focus on the radiological features and genetic alterations. *BMC Neurol*. 2020 Apr 6;20(1):123. doi: 10.1186/s12883-020-01679-3. PMID: 32252664; PMCID: PMC7137220.
- [26] Bitar M, Danish SF, Rosenblum MK. A newly diagnosed case of polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young. *Clin Neuropathol*. 2018 Jul/Aug;37(4):178-181. doi: 10.5414/NP301081. PMID: 29701169; PMCID: PMC6657424.
- [27] Gupta VR, Giller C, Kolhe R, Forseen SE, Sharma S. Polymorphous Low-Grade Neuroepithelial Tumor of the Young: A Case Report with Genomic Findings. *World Neurosurg*. 2019 Dec;132:347-355. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.221. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520766.
- [28] Lelotte J, Duprez T, Raftopoulos C, Michotte A. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young: case report of a newly described histopathological entity. *Acta Neurol Belg*. 2020 Jun;120(3):729-732. doi: 10.1007/s13760-019-01241-0. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31754999.
- [29] Picard D, Miller S, Hawkins CE, Bouffet E, Rogers HA, Chan TS, Kim SK, Ra YS, Fangusaro J, Korshunov A, Toledano H, Nakamura H, Hayden JT, Chan J, Lafay-Cousin L, Hu P, Fan X, Muraszko KM, Pomeroy SL, Lau CC, Ng HK, Jones C, Van Meter T, Clifford SC, Eberhart C, Gajjar A, Pfister SM, Grundy RG, Huang A. Markers of survival and metastatic potential in childhood CNS primitive neuroectodermal brain tumours: an integrative genomic analysis. *Lancet Oncol*. 2012 Aug;13(8):838-48. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70257-7. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22691720; PMCID: PMC3615440.

- [30] Shih RY, Koeller KK. Embryonal Tumors of the Central Nervous System: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics*. 2018 Mar-Apr;38(2):525-541. doi: 10.1148/rg.2018170182. PMID: 29528832. [31] D. Sturm, B. A. Orr, U. H. Toprak, D. W. Ellison, A. Korshunov, and M. Kool, "New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs Resource New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs," pp. 1060–1072, 2016.
- [31] Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DTW, Capper D, Sill M, Buchhalter I, Northcott PA, Leis I, Ryzhova M, Koelsche C, Pfaff E, Allen SJ, Balasubramanian G, Worst BC, Pajtler KW, Brabetz S, Johann PD, Sahm F, Reimand J, Mackay A, Carvalho DM, Remke M, Phillips JJ, Perry A, Cowdrey C, Drissi R, Fouladi M, Giangaspero F, Łastowska M, Grajkowska W, Scheurlen W, Pietsch T, Hagel C, Gojo J, Löttsch D, Berger W, Slavc I, Haberler C, Jouvet A, Holm S, Hofer S, Prinz M, Keohane C, Fried I, Mawrin C, Scheie D, Mobley BC, Schniederjan MJ, Santi M, Buccoliero AM, Dahiya S, Kramm CM, von Bueren AO, von Hoff K, Rutkowski S, Herold-Mende C, Frühwald MC, Milde T, Hasselblatt M, Wesseling P, Rößler J, Schüller U, Ebinger M, Schittenhelm J, Frank S, Grobholz R, Vajtai I, Hans V, Schneppenheim R, Zitterbart K, Collins VP, Aronica E, Varlet P, Puget S, Dufour C, Grill J, Figarella-Branger D, Wolter M, Schuhmann MU, Shalaby T, Grotzer M, van Meter T, Monoranu CM, Felsberg J, Reifenberger G, Snuderl M, Forrester LA, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, van Sluis P, Wolf S, Mikkelsen T, Gajjar A, Aldape K, Moore AS, Taylor MD, Jones C, Jabado N, Karajannis MA, Eils R, Schlesner M, Lichter P, von Deimling A, Pfister SM, Ellison DW, Korshunov A, Kool M. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell*. 2016 Feb 25;164(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.015. PMI : 26919435; PMID: 26919435; PMCID: PMC5139621.
- [32] Yoshida Y, Nobusawa S, Nakata S, Nakada M, Arakawa Y, Mineharu Y, Sugita Y, Yoshioka T, Araki A, Sato Y, Takeshima H, Okada M, Nishi A, Yamazaki T, Kohashi K, Oda Y, Hirato J, Yokoo H. CNS high-grade neuroepithelial tumor with BCOR internal tandem duplication: a comparison with its counterparts in the kidney and soft tissue. *Brain Pathol*. 2018 Sep;28(5):710-720. doi: 10.1111/bpa.12585. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29226988.
- [33] Ferris SP, Velazquez Vega J, Aboian M, Lee JC, Van Ziffle J, Onodera C, Grenert JP, Saunders T, Chen YY, Banerjee A, Kline CN, Gupta N, Raffel C, Samuel D, Ruiz-Diaz I, Magaki S, Wilson D, Neltner J, Al-Hajri Z, Phillips JJ, Pekmezci M, Bollen AW, Tihan T, Schniederjan M, Cha S, Perry A, Solomon DA. High-grade neuroepithelial tumor with BCOR exon 15 internal tandem duplication—a comprehensive clinical, radiographic, pathologic, and genomic analysis. *Brain Pathol*. 2020 Jan;30(1):46-62. doi: 10.1111/bpa.12747. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31104347; PMCID: PMC6859193.

- [34] Torre M, Meredith DM, Dubuc A, Solomon DA, Perry A, Vasudevaraja V, Serrano J, Snuderl M, Ligon KL, Alexandrescu S. Recurrent EP300-BCOR Fusions in Pediatric Gliomas With Distinct Clinicopathologic Features. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2019 Apr 1;78(4):305-314. doi: 10.1093/jnen/nlz011. PMID: 30816933.
- [35] Appay R, Macagno N, Padovani L, Korshunov A, Kool M, André N, Scavarda D, Pietsch T, Figarella-Branger D. HGNET-BCOR Tumors of the Cerebellum: Clinicopathologic and Molecular Characterization of 3 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2017 Sep;41(9):1254-1260. doi: 10.1097/PAS.0000000000000866. PMID: 28704208.
- [36] Paret C, Russo A, Otto H, Mayer A, Zahnreich S, Wagner W, Samuel D, Scharnhorst D, Solomon DA, Dhall G, Wong K, Bender H, Alt F, Wingerter A, Neu MA, Beck O, Prawitt D, Eder S, Henninger N, El Malki K, Lehmann N, Backes N, Roth L, Seidmann L, Sommer C, Brockmann MA, Staatz G, Schmidberger H, Faber J. Personalized therapy: CNS HGNET-BCOR responsiveness to arsenic trioxide combined with radiotherapy. *Oncotarget*. 2017 Dec 11;8(69):114210-114225. doi: 10.18632/oncotarget.23174. PMID: 29371980; PMCID: PMC5768397.
- [37] Burford A, Mackay A, Popov S, Vinci M, Carvalho D, Clarke M, Izquierdo E, Avery A, Jacques TS, Ingram WJ, Moore AS, Frawley K, Hassall TE, Robertson T, Jones C. The ten-year evolutionary trajectory of a highly recurrent paediatric high grade neuroepithelial tumour with MN1:BEND2 fusion. *Sci Rep*. 2018 Jan 18;8(1):1032. doi: 10.1038/s41598-018-19389-9. PMID: 29348602; PMCID: PMC5773598.
- [38] Lehman NL, Usubaliev A, Lin T, Allen SJ, Tran QT, Mobley BC, McLendon RE, Schniederjan MJ, Georgescu MM, Couce M, Dulai MS, Raisanen JM, Al Abbadi M, Palmer CA, Hattab EM, Orr BA. Genomic analysis demonstrates that histologically-defined astroblastomas are molecularly heterogeneous and that tumors with MN1 rearrangement exhibit the most favorable prognosis. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 Mar 15;7(1):42. doi: 10.1186/s40478-019-0689-3. PMID: 30876455; PMCID: PMC6419470.
- [39] Wood MD, Tihan T, Perry A, Chacko G, Turner C, Pu C, Payne C, Yu A, Bannykh SI, Solomon DA. Multimodal molecular analysis of astroblastoma enables reclassification of most cases into more specific molecular entities. *Brain Pathol*. 2018 Mar;28(2):192-202. doi: 10.1111/bpa.12561. Epub 2017 Oct 27. PMID: 28960623; PMCID: PMC5843525. [40] T. Furuta, M. Moritsubo, H. Muta, M. Koga, S. Komaki, and H. Nakamura, "Central nervous system neuroblastic tumor with FOXR2 activation presenting both neuronal and glial differentiation : a case report," *Brain Tumor Pathol.*, 2020.

- [41] Beckmann PJ, Larson JD, Larsson AT, Ostergaard JP, Wagner S, Rahrman EP, Shamsan GA, Otto GM, Williams RL, Wang J, Lee C, Tschida BR, Das P, Dubuc AM, Moriarity BS, Picard D, Wu X, Rodriguez FJ, Rosemarie Q, Krebs RD, Molan AM, Demer AM, Frees MM, Rizzardi AE, Schmechel SC, Eberhart CG, Jenkins RB, Wechsler-Reya RJ, Odde DJ, Huang A, Taylor MD, Sarver AL, Largaespada DA. “Sleeping Beauty” Insertional Mutagenesis Reveals Important Genetic Drivers of Central Nervous System Embryonal Tumors. *Cancer Res.* 2019 Mar 1;79(5):905-917. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1261. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30674530; PMCID: PMC6397665.
- [42] Poh B, Koso H, Momota H, Komori T, Suzuki Y, Yoshida N, Ino Y, Todo T, Watanabe S. *Foxr2* promotes formation of CNS-embryonal tumors in a *Trp53*-deficient background. *Neuro Oncol.* 2019 Apr 12;21(8):993–1004. doi: 10.1093/neuonc/noz067. Epub ahead of print. PMID: 30976792; PMCID: PMC6682215.
- [43] Specht K, Sung YS, Zhang L, Richter GH, Fletcher CD, Antonescu CR. Distinct transcriptional signature and immunoprofile of CIC-DUX4 fusion-positive round cell tumors compared to EWSR1-rearranged Ewing sarcomas: further evidence toward distinct pathologic entities. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014 Jul;53(7):622-33. doi: 10.1002/gcc.22172. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24723486; PMCID: PMC4108073.
- [44] Yamada S, Muto J, De Leon JCA, Kumai T, Ito K, Murayama K, Hama N, Nakano Y, Satomi K, Arai Y, Shibata T, Inoue T, Nobusawa S, Ichimura K, Hirose Y, Abe M. Primary spinal intramedullary Ewing-like sarcoma harboring CIC-DUX4 translocation: a similar cytological appearance as its soft tissue counterpart but no lobulation in association with desmoplastic stroma. *Brain Tumor Pathol.* 2020 Jul;37(3):111-117. doi: 10.1007/s10014-020-00366-y. Epub 2020 May 24. PMID: 32449046.