

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

Tumores Embrionários

Idealização:   Organização: 



1

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

Antonio Maia

Neurorradiologista do Grupo Fleury
Professor da Faculdade de Ciências
Médicas da Santa Casa de São Paulo



Idealização:   Organização: 

2

Tumores Embrionários

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNA-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

There is no conflict of interest in this presentation

3

Introdução

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNA-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

- Atualizações da 5^a edição da classificação dos tumores do SNC (2021)
 - ✓ Características moleculares na definição de um subconjunto de neoplasias
- Reconhecimento de características moleculares de tumores do SNC
 - ✓ Avaliação diagnóstica e prognóstica destas neoplasias
- Evolução tecnológica
 - ✓ Plataformas de diagnóstico molecular
 - ✓ 'Diagnóstico molecular' com base na análise imuno-histoquímica

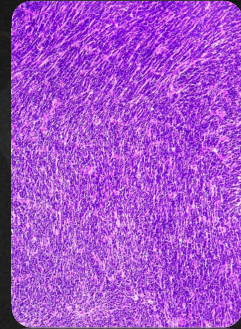
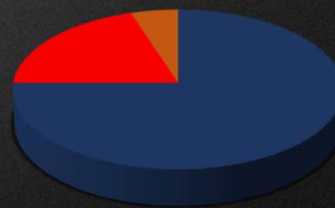
4

Tumores embrionários do SNC

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNA-LATAM)
3^o Cycle - Module 1

• Epidemiologia

- ✓ Lesões neoplásicas incomuns
- ✓ Pacientes jovens
 - tipo mais prevalente de tumor do SNC nos primeiros 4 anos de vida
 - 11% de todos os tumores do SNC nas duas primeiras décadas
- ✓ Diagnóstico histológico
 - Celularidade muito alta
 - Células densamente compactadas
 - ✓ Pouco diferenciadas
 - Quantidade limitada de citoplasma
 - Atividade mitótica acentuada



■ Meduloblastoma
■ TTRA
■ Demais

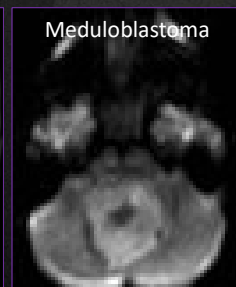
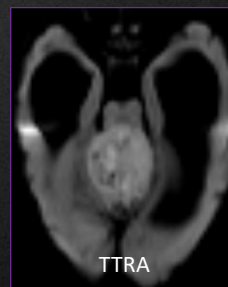
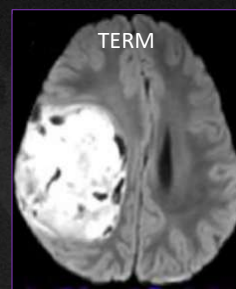
5

Tumores embrionários do SNC

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNA-LATAM)
3^o Cycle - Module 1

• Epidemiologia

- ✓ Lesões neoplásicas incomuns
- ✓ Pacientes jovens
 - tipo mais prevalente de tumor do SNC nos primeiros 4 anos de vida
 - 11% de todos os tumores do SNC nas duas primeiras décadas
- ✓ Diagnóstico histológico
 - Celularidade muito alta
 - Células densamente compactadas
 - ✓ Pouco diferenciadas
 - Quantidade limitada de citoplasma
 - Atividade mitótica acentuada



6

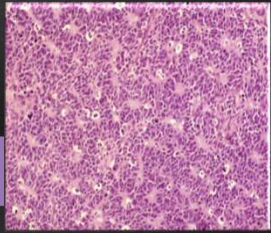
Meduloblastoma

European Course on Pediatric Neuroradiology in Latin America (ECPNR-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

Meduloblastoma - OMS 2007

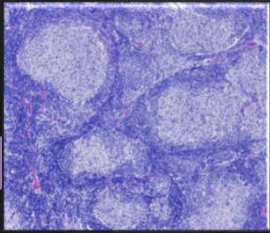
- Clássico
- Anaplásico/grande células
- Desmoplásico
- Extensa nodularidade

Não desmoplásico (85%)



- Clássico
- Grandes células/Anaplásico

Desmoplásico (15%)



- Desmoplásico
- Extensa nodularidade

7

Tumores embrionários do SNC

European Course on Pediatric Neuroradiology in Latin America (ECPNR-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

Meduloblastoma - OMS 2007

- Clássico
- Anaplásico/grande células
- Desmoplásico
- Extensa nodularidade

Meduloblastoma - OMS CNS5 2021

- **Meduloblastoma com definição histológica**
- Meduloblastoma com definição genética
 - Ativação WNT
 - Ativação SHH
 - P53 mutante
 - P53 selvagem
 - Sem ativação WNT/SHH
- Meduloblastoma, NOS / NEC

8

Tumores embrionários do SNC

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

Meduloblastoma - OMS 2007

Clássico
Anaplásico/grande células
Desmoplásico
Extensa nodularidade

Meduloblastoma - OMS CNS5 2021

- Meduloblastoma com definição histológica
- **Meduloblastoma com definição genética**
 - Ativação WNT
 - Ativação SHH
 - P53 mutante
 - P53 selvagem
 - Sem ativação WNT/SHH
- Meduloblastoma, NOS / NEC

9

Tumores embrionários do SNC

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

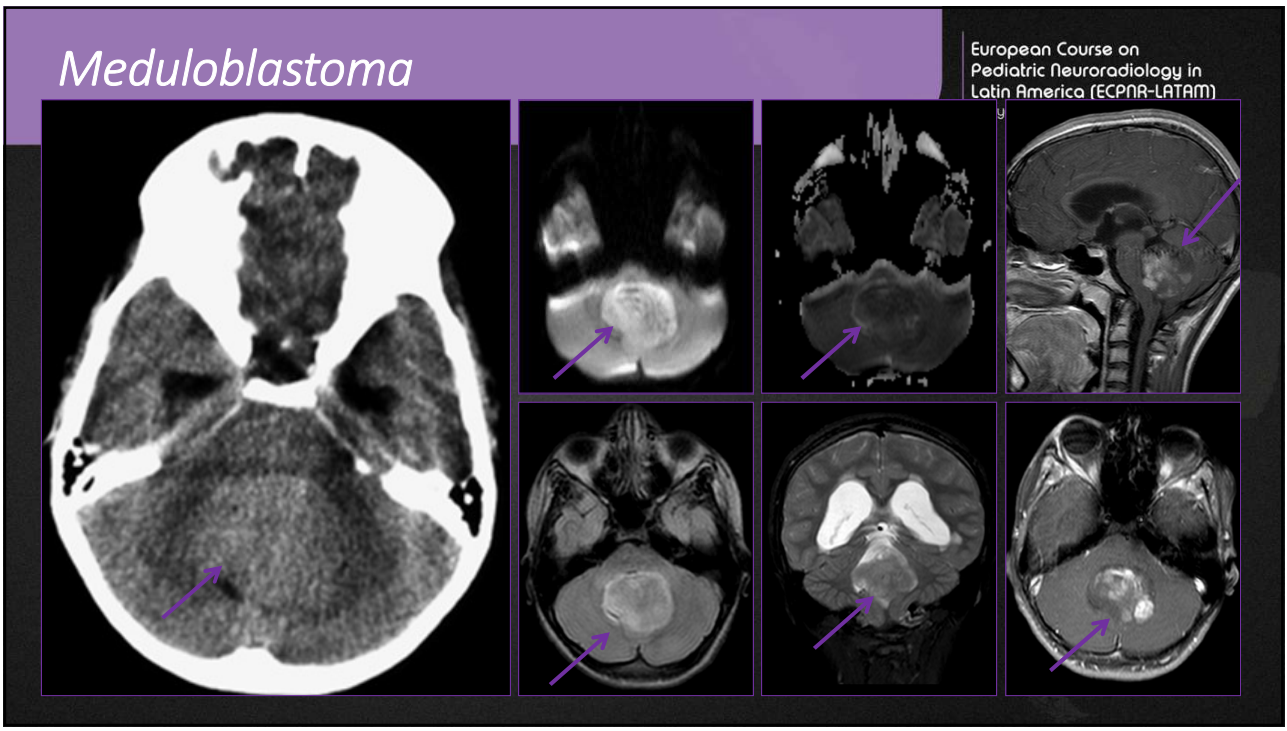
Meduloblastoma - OMS 2007

Clássico
Anaplásico/grande células
Desmoplásico
Extensa nodularidade

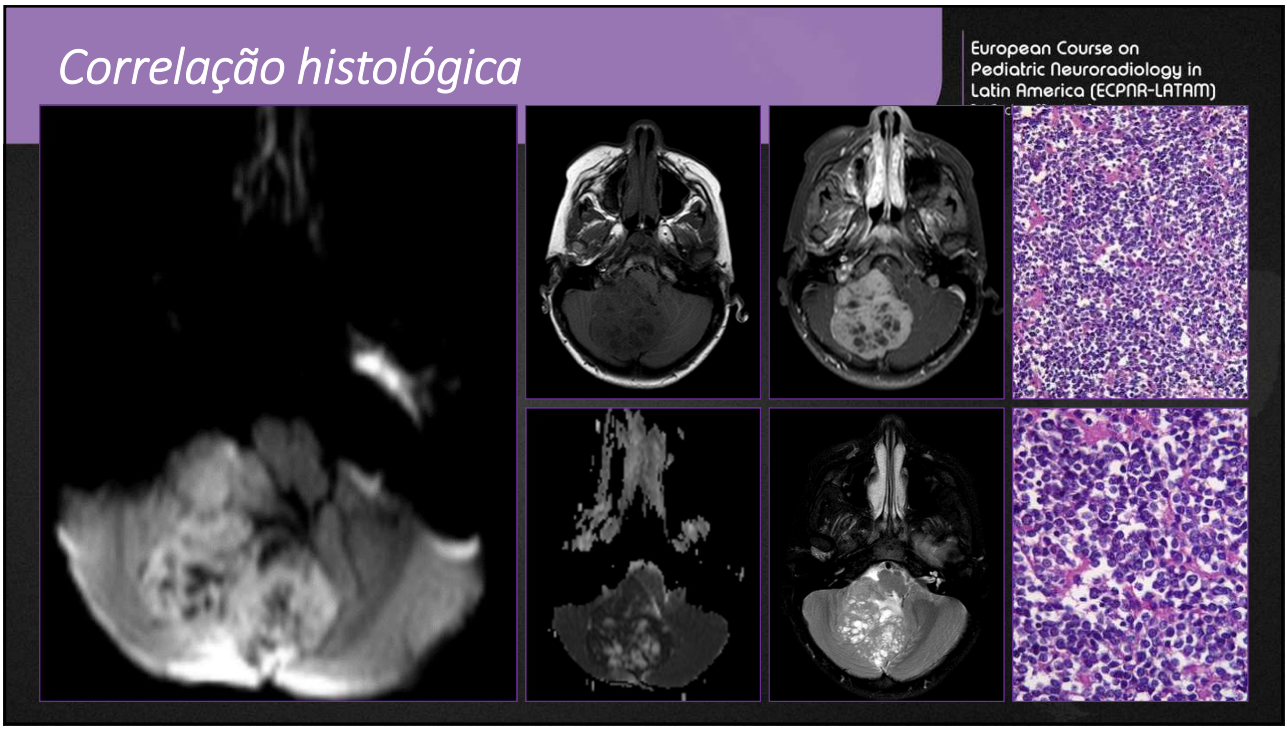
Meduloblastoma - OMS CNS5 2021

- Meduloblastoma com definição histológica
- **Meduloblastoma com definição genética**
 - Ativação WNT
 - Ativação SHH – **4 subtipos**
 - P53 mutante
 - P53 selvagem
 - Sem ativação WNT/SHH – **8 subtipos**
- Meduloblastoma, NOS / NEC

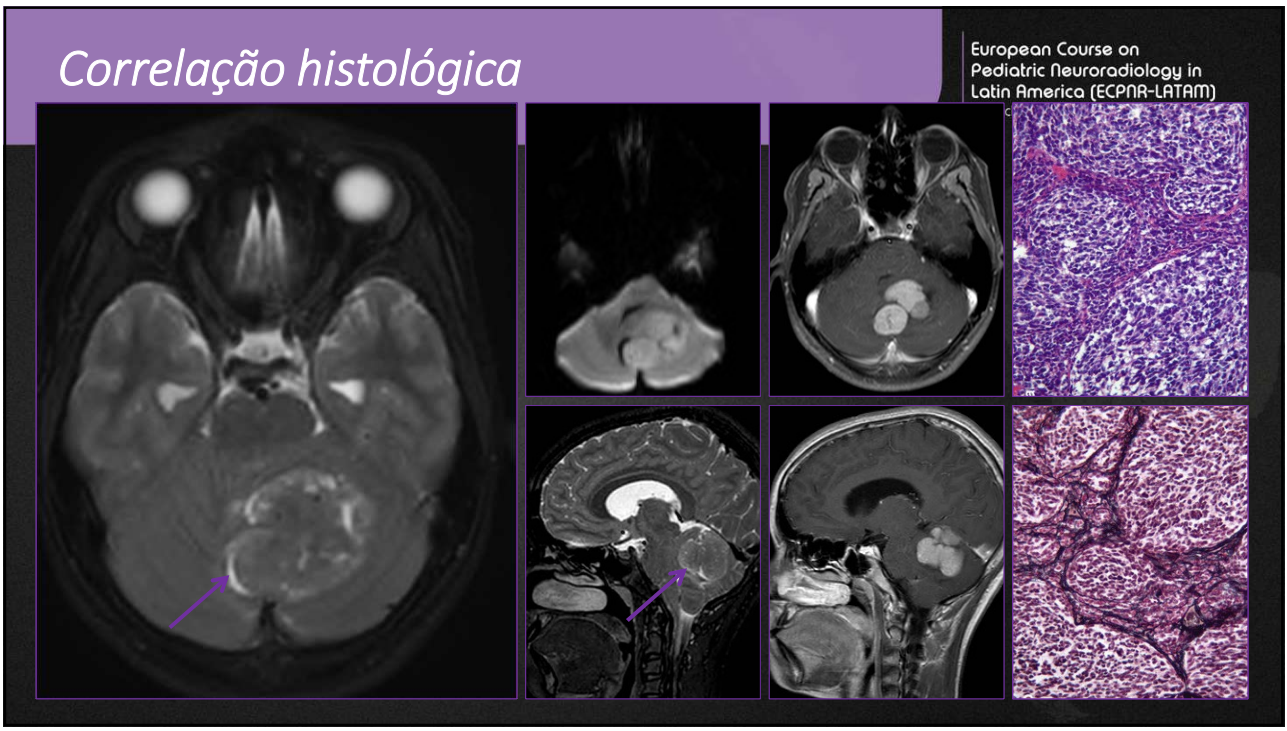
10



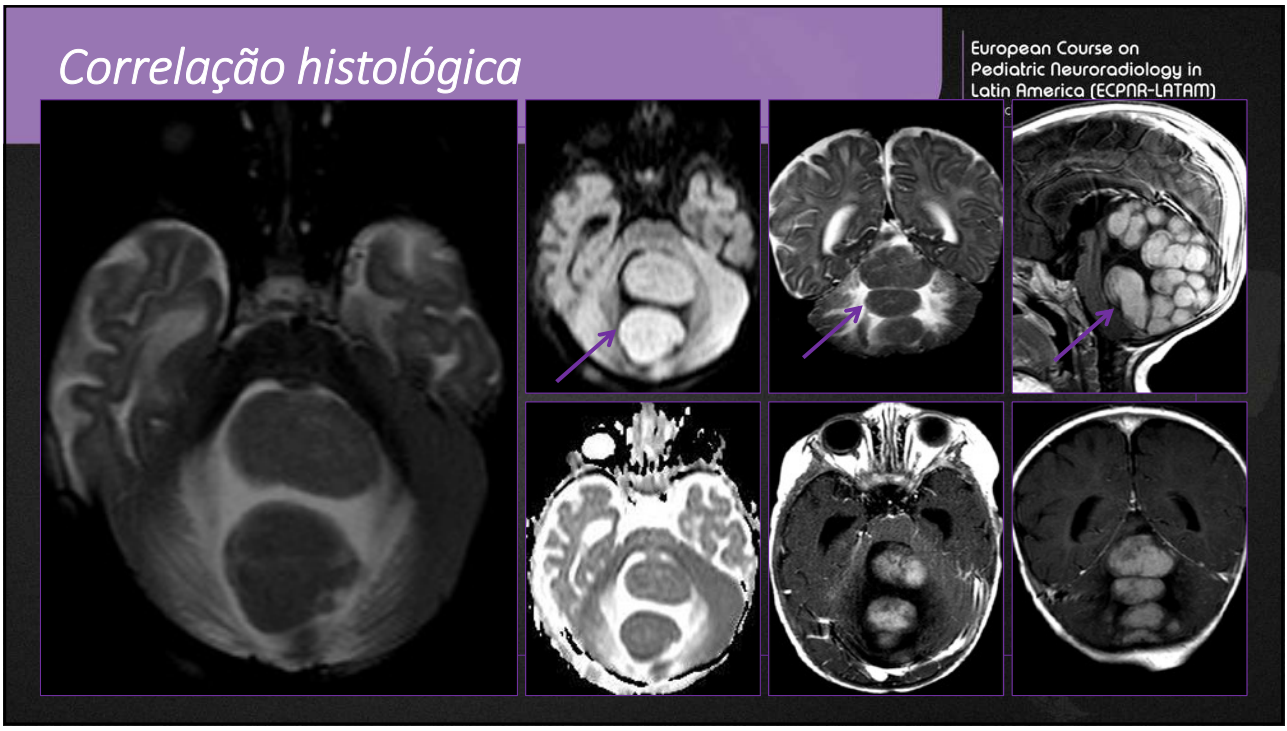
11



12



13



14

Subgrupos Moleculares

European Course on
 Pediatric Neuroradiology in
 Latin America (ECPAR-LATAM)
 3^o Cycle - Module 1

✓ Variações relativamente distintas na demografia, histologia, perfil genético e desfecho clínico

Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010) Northcott (2010) Kool (2008) Thompson (2006)	C6 WNT A B	C3 SHH B C, D	C1/C5 Group C E E, A	C2/C4 Group D C/D A, C
DEMOGRAPHICS				
Age Group:				
Gender: ♀ ♂	♂ ♂ : ♀ ♀	♂ ♂ : ♀ ♀	♂ ♂ : ♀	♂ ♂ : ♀
CLINICAL FEATURES				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	desmoplastic/nodular, uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
GENETICS				
GENE EXPRESSION	WNT signaling MYC+	SHH signaling MYCN+	Photoreceptor/GABAergic MYC+++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC/MYCN

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306779/>

WNT

- ~10% dos casos
- Ângulo pontocerebelar, 4^o ventrículo ou cisterna magna
- Boa resposta ao tratamento

SHH TP53 selvagem / SHH TP53 mutado

- ~30% dos casos
- Hemisférios cerebrales
- Mutação TP53 com pior prognóstico

Não WNT / Não SHH

- Maioria dos casos
- Inclui os antigos grupos 3 e 4

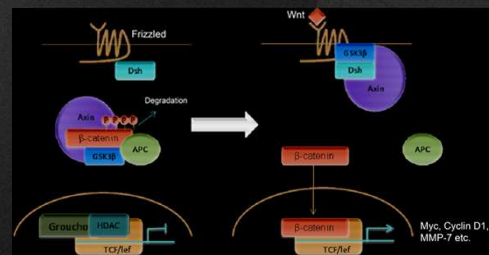
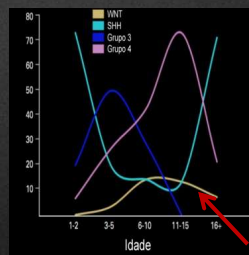
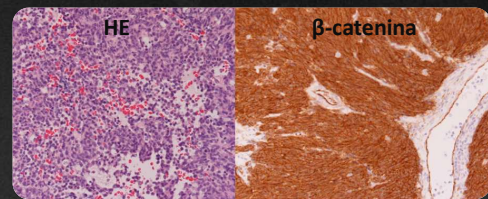
15

Medulloblastoma WNT-ativado

European Course on
 Pediatric Neuroradiology in
 Latin America (ECPAR-LATAM)
 3^o Cycle - Module 1

• Características

- ✓ 10% de todos os medulloblastomas
- ✓ Longa sobrevida: >90%
 - Morte decorrente de complicações do tratamento
 - ✓ Tumores secundários
- ✓ Incomum <3 anos; M:F = 1:1
- ✓ Histologia clássica
 - Metástases raras
- ✓ Topografia preferencial
 - Pedúnculos cerebrales
 - Cisterna pontocerebelar



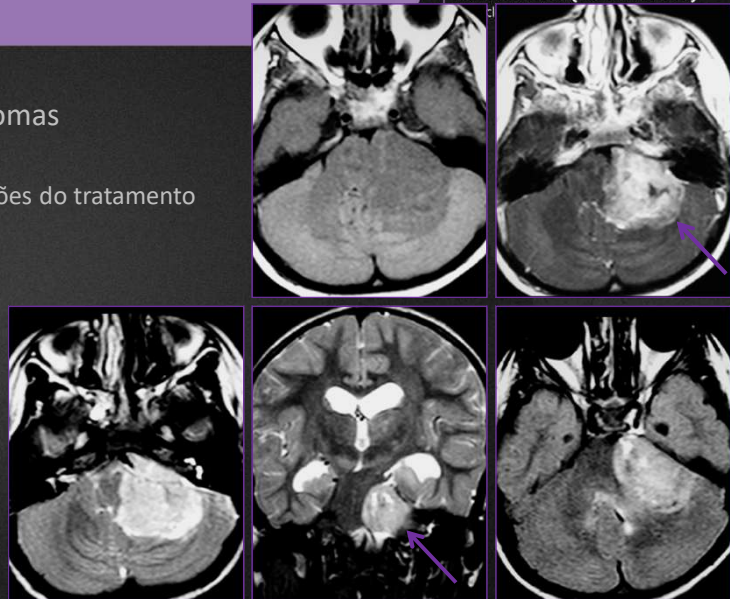
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2014.00176/full>

16

Meduloblastoma WNT-ativado

European Course on
 Pediatric Neuroradiology in
 Latin America (ECPNAR-LATAM)

- Características
 - ✓ 10% de todos os meduloblastomas
 - ✓ Longa sobrevida: >90%
 - Morte decorrente de complicações do tratamento
 - ✓ Tumores secundários
 - ✓ Incomum <3 anos; M:F = 1:1
 - ✓ Histologia clássica
 - Metástases raras
 - ✓ Topografia preferencial
 - Pedúnculos cerebelares
 - Cisterna pontocerebelar

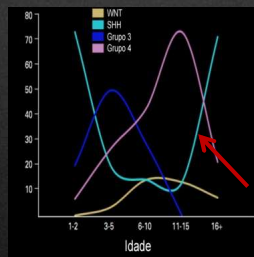
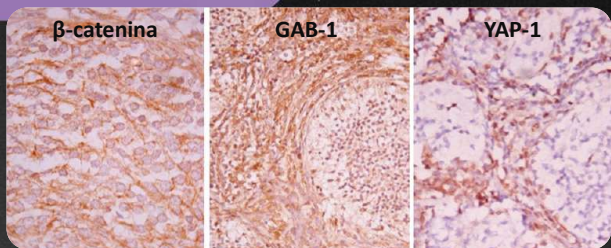


17

Meduloblastoma SHH-ativado

European Course on
 Pediatric Neuroradiology in
 Latin America (ECPNAR-LATAM)
 3^o Cycle - Module 1

- Características
 - ✓ Bom prognóstico <3 anos
 - Indeterminado >16 anos
 - ✓ Associação com síndrome de Gorlin
 - 4% dos pacientes com SG tem MBs
 - ✓ Desmoplásicos → >ia SHH ativado
 - Topografia preferencial
 - ✓ Hemisférios cerebelares
 - ✓ M:F = 1:1



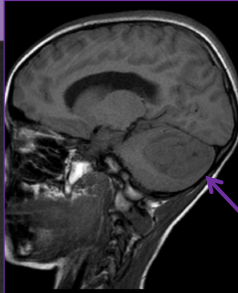
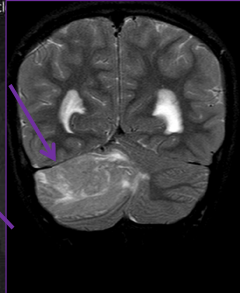
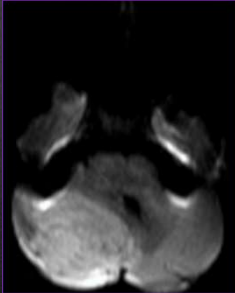

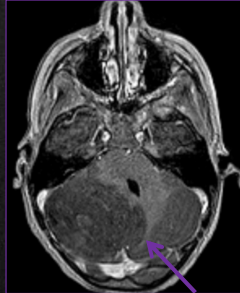
Subgroup	SHH			
	29	16	21	34
Demographics				
Gender (%)	63 ♂ / 37 ♀	47 ♂ / 53 ♀	55 ♂ / 45 ♀	69 ♂ / 31 ♀
Histology	Classic > desmoplastic > LCA	Desmoplastic > classic	Desmoplastic > MBEN classic	Classic > desmoplastic
Metastasis (%)	20	33	9	9
5-year OS (%)	70	67	88	89
Cytogenetics	9p+ 9q- 10q- 17p-	2+	9q-	9q- 14q-
Driver events	<ul style="list-style-type: none"> • MYCN or GLI2 amplification • TP53 mutation • PTCH1 mutation (fless) 	<ul style="list-style-type: none"> • PTCH1 or KMT2D mutation • SUFU mutation/deletion • PTEN deletion 	<ul style="list-style-type: none"> • PTCH1, SMO or BCDR mutation • PTEN deletion 	<ul style="list-style-type: none"> • PTCH1 mutation • TERT promoter mutation

18

Meduloblastoma SHH-ativado

European Course on
 Pediatric Neuroradiology in
 Latin America (ECPNAR-LATAM)

- Características
 - ✓ Bom prognóstico <3 anos
 - Indeterminado >16 anos
 - ✓ Associação com síndrome de Gorlin
 - 4% dos pacientes com SG tem MBs
 - ✓ Desmoplásicos → >ia SHH ativado
 - Topografia preferencial
 - ✓ Hemisférios cerebelares
 - ✓ M:F = 1:1

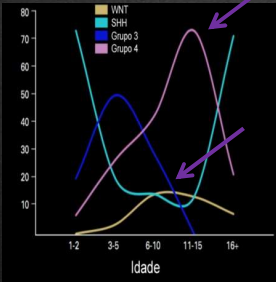
19

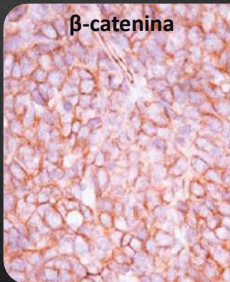
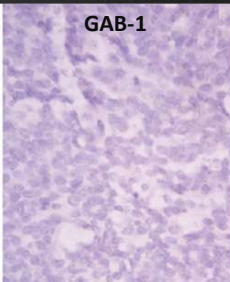
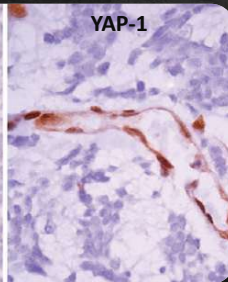
Meduloblastoma sem ativação WNT/SHH

European Course on
 Pediatric Neuroradiology in
 Latin America (ECPNAR-LATAM)
 3^o Cycle - Module 1

- Grupo 3
 - ✓ Histologia clássica e grandes células/anaplásica
 - ✓ Tumores da linha média
 - ✓ Compromete crianças, nunca adultos
 - Predileção gênero masculino 2:1
 - + Frequente entre 4-16 anos
 - ✓ Alta incidência de metástases

- Grupo 4
 - ✓ Histologia clássica e grandes células/anaplásica
 - 40% MBs
 - Predileção pelo gênero masculino
 - ✓ Tumores da linha média
 - ✓ Prognóstico ruim
 - Pouco melhor que o grupo 3



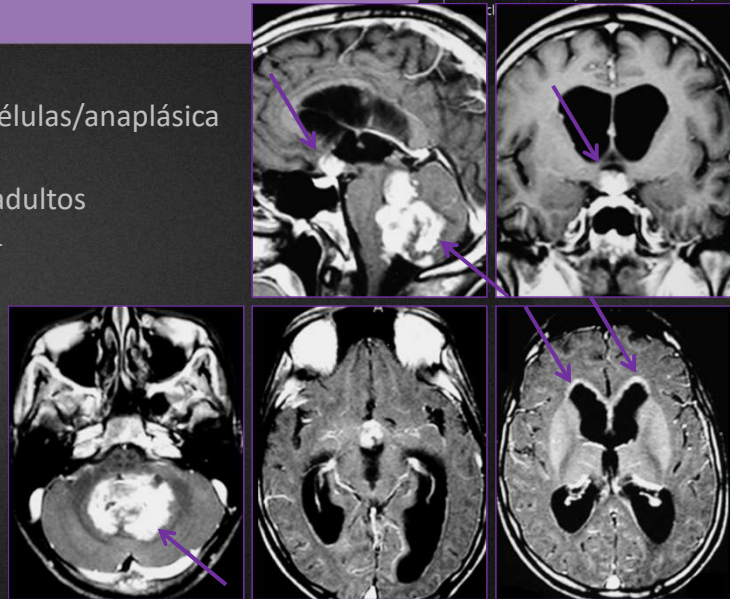




20

Meduloblastoma (grupo 3)

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)

- Características
 - ✓ Histologia clássica e Grandes células/anaplásica
 - ✓ Tumores da linha média
 - ✓ Compromete crianças, nunca adultos
 - Predileção gênero masculino 2:1
 - + Frequente entre 4-16 anos
 - ✓ Prognóstico sombrio
 - Alta incidência de metástases

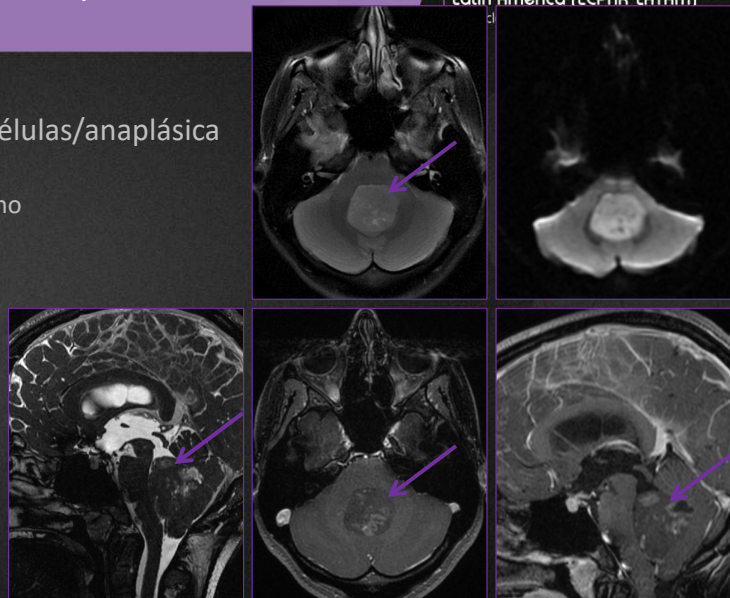


21

Meduloblastoma (grupo 4)

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)

- Características
 - ✓ Histologia clássica e grandes células/anaplásica
 - 40% MBs
 - Predileção pelo gênero masculino
 - ✓ Tumores da linha média
 - ✓ Prognóstico ruim
 - Pouco melhor que o grupo 3



22

Tumor teratóide / rabdoide atípico

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)

- Perda do gene supressor tumoral *INI1/SMARCB1* no cromossomo 22
 - ✓ Diagnóstico de descritivo de tumor embrionário com características rabdoídes
 - ✓ As células rabdoídes são a marca registrada da AT / RT, mas compreendem apenas uma fração do tumor
- Se assemelham ao meduloblastoma
 - ✓ Estudos de imagem e na histologia H&E

24

TTRA – Subgrupos moleculares

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)
3^o Cycle - Module 1

TYR

- Idade média ao diagnóstico: 12 meses
- Maioria dos casos entre crianças < 3 anos (90%)
- >ia infratentorial (75%)

SHH

- Idade média ao diagnóstico: 20 meses
- >ia supratentorial (65%)

MYC

- Idade média ao diagnóstico: 27 meses
- Maioria dos casos entre crianças > 3 anos (90%)
- 50% supratentorial; 12% medular

ATRT-TYR	ATRT-SHH	ATRT-MYC
Group2 Group2A h1C1 ATRT-TYR	Group1 Group1 h1C2 ATRT-SHH	Group2 Group2B h1C3 ATRT-MYC
Age Group (months) 0-12 12-24 24-36 36-48 48-60 60-72 72-84 84-96 96-108 108-120	Age Group (months) 0-12 12-24 24-36 36-48 48-60 60-72 72-84 84-96 96-108 108-120	Age Group (months) 0-12 12-24 24-36 36-48 48-60 60-72 72-84 84-96 96-108 108-120
 Infant, 0-1 Year Median age: 12 Months	 Toddler, 2-5 Years Median age: 20 Months	 Older patients, >3 Years Median age: 27 Months
57% M 43% F	55% M 45% F	52% M 48% F
25% Supratentorial 75% Infratentorial	65% Supratentorial 35% Infratentorial	50% Supratentorial 38% Infratentorial 12% Spinal

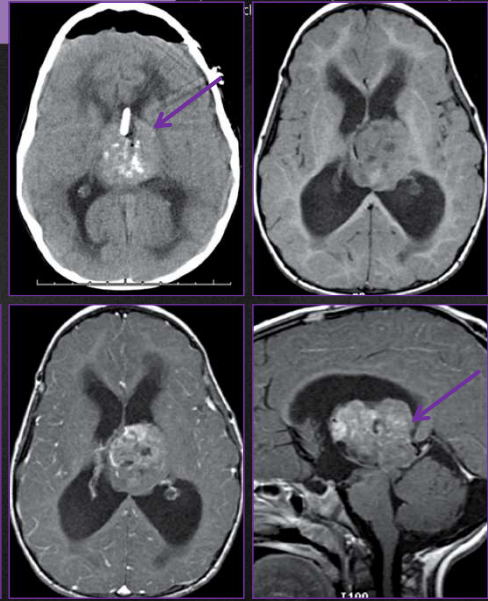
Neuro Oncol. Maio de 2020; 22 (5): 613–624

25

Tumor teratóide / rabdoide atípico

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)

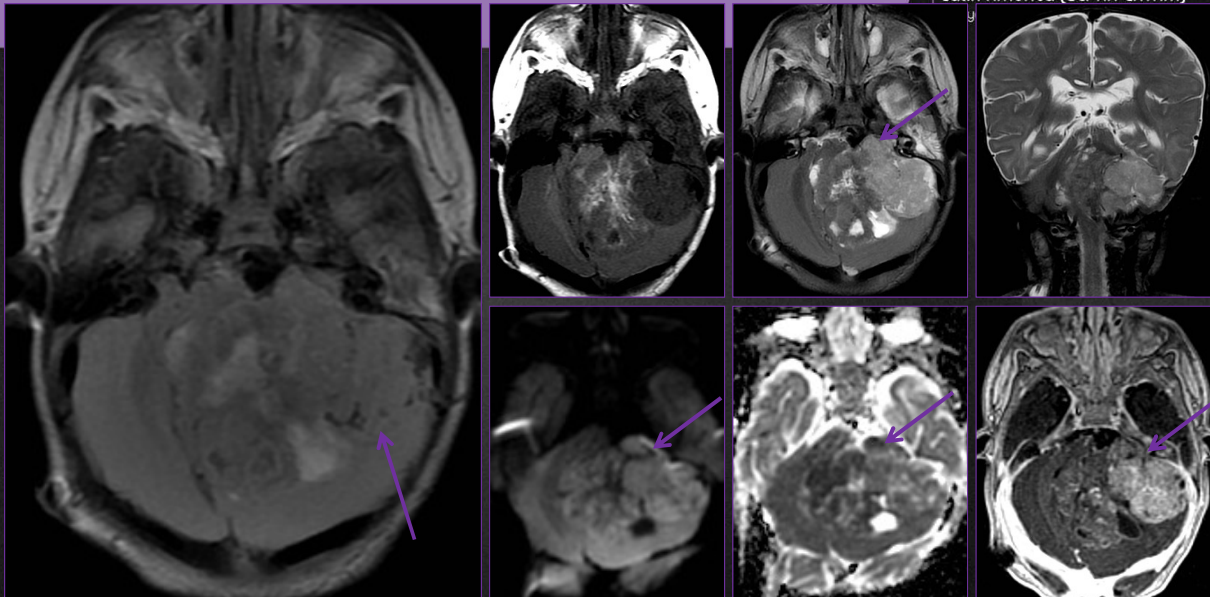
- Idade média é inferior a 2-3 anos
- Sinal heterogêneo
 - ✓ Focos de hemorragia e calcificações
- A disseminação leptomeníngea ocorre em até 1/3 dos casos
- Prognóstico sombrio



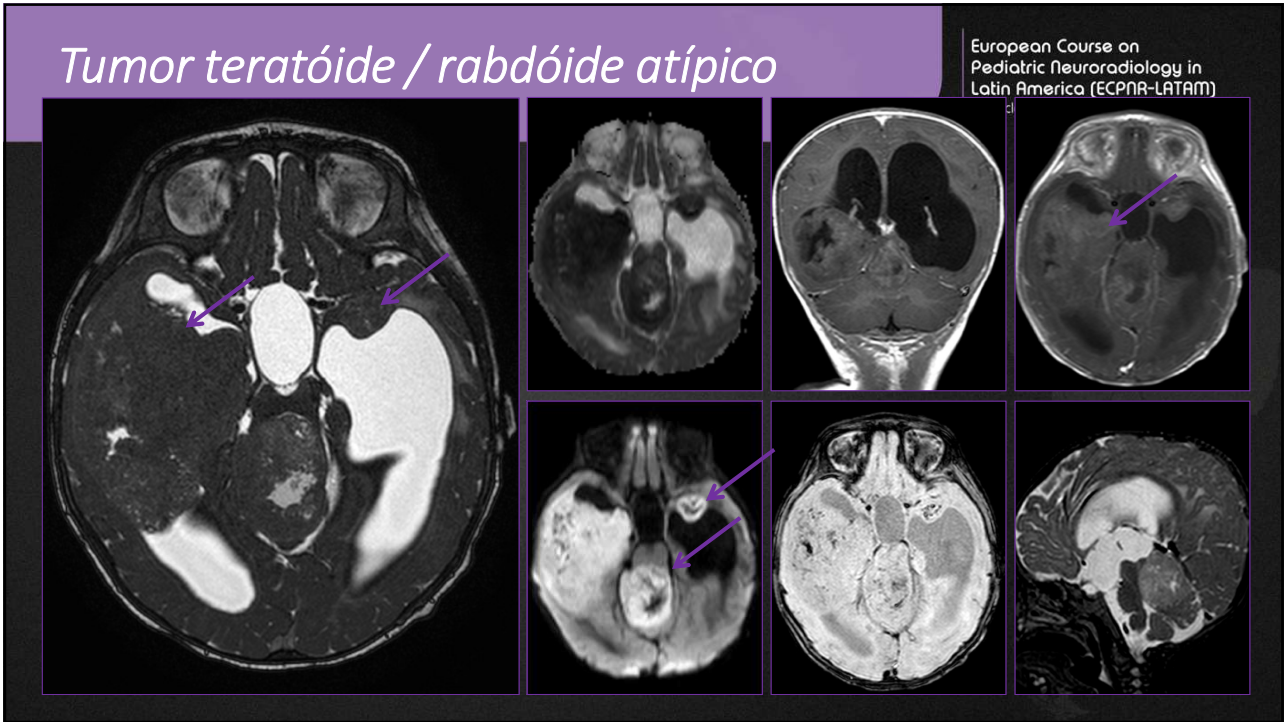
26

Tumor teratóide / rabdoide atípico

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)



27



28

Outros tumores embrionários

European Course on Pediatric Neuroradiology in Latin America (ECPNAR-LATAM)
 3^o Cycle - Module 1

- Tumor neuroepitelial cribriforme (CRINET)
- Tumor embrionário com rosetas multicamadas (TERM)
- Neuroblastoma do SNC, ativado por FOXR2
- Tumor do SNC com duplicação em tandem interno de BCOR

Cell, 2016 Feb 25; 164(5): 1060-1072

29

Tumor neuroepitelial cribriforme (CRINET)

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNAR-LATAM)
3^o Cycle - Module 1

- Subgrupo de tumores neuroectodérmicos primitivos sem fenótipo rabdoide
 - ✓ Falta de expressão da proteína INI1 por modificação do gene SMARCB1
 - ✓ Semelhanças moleculares com o subgrupo ATRT-TYR
 - Características histopatológicas distintas e desfecho favorável a longo prazo
 - 3^o ventrículo > 4^o ventrículo > Ventriculos laterais > Parênquima supratentorial



Acta Neuropathol (2011) 122:511–514

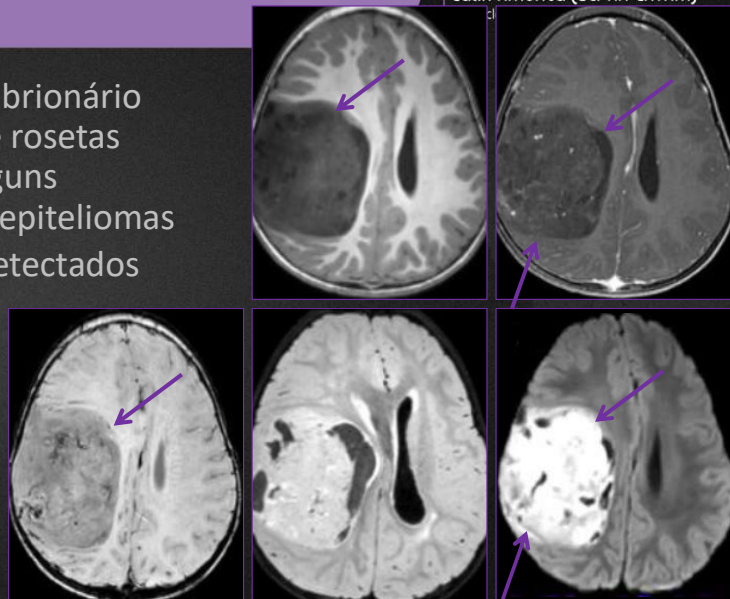
doi:10.1111/j.1440-1789.2011.01293.x

30

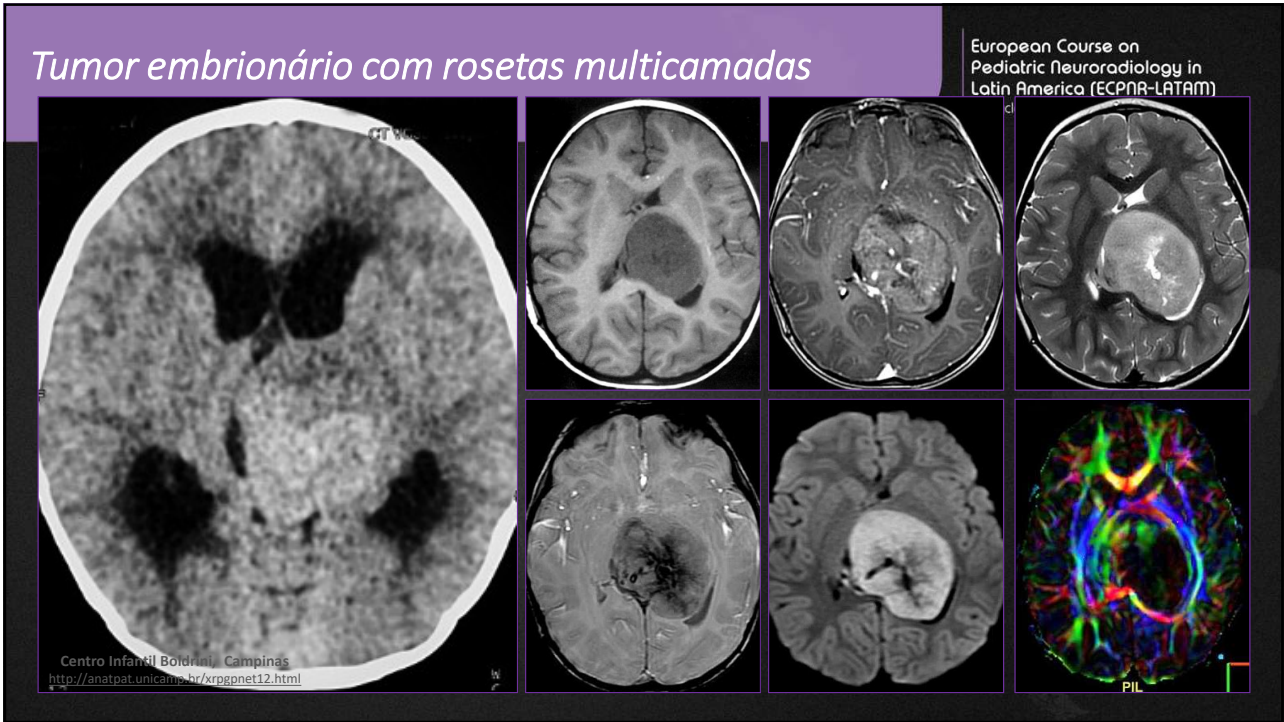
Tumor embrionário com rosetas multicamadas

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNAR-LATAM)

- O TERM substitui o tumor embrionário com neuropilos abundantes e rosetas verdadeiras, e antes disso, alguns ependimoblastoma e meduloepiteliomas
 - ✓ Dois subtipos genéticos detectados por FISH:
 - Modificação C19MC
 - Modificação DICER1



31



32

Neuroblastoma do SNC, ativado por FOXR2

European Course on Pediatric Neuroradiology in Latin America (ECPAR-LATAM)
 3^o Cycle - Module 1

- Translocação do gene Foxr2
 - ✓ Recém incorporada a classificação CN5
 - Tumor hiper celular e heterogêneo
 - ✓ População pediátrica - Indistinguíveis do TTRA e gliomas pediátricos de alto grau
 - Restrição do sinal DWI/ADC
 - Impregnação heterogênea
 - Necrose e/ou hemorragia

Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, Volume 80, Issue 1, January 2021,
<https://doi.org/10.1093/jnen/nlaa128>

33

Neuroblastoma do SNC, ativado por FOXR2

European Course on
 Pediatric Neuroradiology in
 Latin America (ECPNAR-LATAM)
 3^o Cycle - Module 1

- Translocação do gene Foxr2
 - ✓ Recém incorporada a classificação CN5
 - Tumor hiper celular e heterogêneo
 - ✓ População pediátrica - Indistinguíveis do TTRA e gliomas pediátricos de alto grau
 - Restrição do sinal DWI/ADC
 - Impregnação heterogênea
 - Necrose e/ou hemorragia

34

Tumor do SNC com duplicação em tandem interno de BCOR

European Course on
 Pediatric Neuroradiology in
 Latin America (ECPNAR-LATAM)
 3^o Cycle - Module 1

- HGNET BCOR ex15 ITD
 - ✓ Características clínicas não totalmente definidas
 - ✓ Não tem padrão de imagem reconhecível

Brain Pathol. 2020 Jan; 30(1): 46-62

35

Considerações finais

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

- Características dos tumores embrionários
 - ✓ Acometimento preferencial de crianças, uma propensão à disseminação pelo LCR, aparência histológica pouco diferenciada e alta atividade mitótica
- Sobreposição significativa na aparência histológica e radiológica entre os tumores embrionários
 - ✓ Estudos de imagem refletem a alta celularidade
- Avanços do conhecimento da biologia molecular dos tumores do SNC
 - ✓ Melhor estratificação prognóstica e, talvez, uma terapia direcionada no futuro
 - ✓ Papel nas equipes multidisciplinares

36

European Course on
Pediatric Neuroradiology in
Latin America (ECPNR-LATAM)
3rd Cycle - Module 1

Tumores Embrionários

Idealização:   Organização: 

37