

HOMO CLASSIFICATORIUM

LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE TUMORES DEL SNC DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE VON LINNEO A CRAIG VENTER

Dr. Gustavo Sevlever

DEPARTAMENTO DE NEUROPATOLOGÍA

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA. FLENI

DIRECCIÓN: FLENI, MONTAÑES 2325 C1428AQK BUENOS AIRES. // EMAIL DE CONTACTO: gsevlever@fleni.org.ar

RESUMEN

Las clasificaciones han sido un elemento inscripto en la historia de los avances de la biomedicina. Desde que Karl von Linneo publicó “Systema naturae” en 1735 hasta el proyecto genoma humano y sus sucesores, estos verdaderos catálogos de fenómenos complejos, resumen de alguna manera el conocimiento contemporáneo sobre el tema. En la oncología humana, las clasificaciones han constituido hitos conceptuales sobre las características tumorales, así como un marco conceptual para implementar y sobre todo evaluar tratamientos. Los tumores del SNC son entidades de alta letalidad. Sus sistemas clasificatorios se originan en la así llamada escuela iberoamericana de neurohistología de Cajal y Rio-Hortega y sistematizados por Bailey y Cushing. Desde sus inicios, las clasificaciones intentaron sintetizar los aspectos clínicos relativos a la agresividad tumoral con aquellos histogenéticos. Ambas visiones se fueron modificando con el tiempo y siguen coexistiendo actualmente. La Organización Mundial de la Salud desde 1970 ha reunido comités de expertos que elaboran los conocidos “blue books”, una especie de estado del arte sobre el tema. En la actualidad, los aportes de la Biología Molecular han impactado de manera rotunda sobre los tradicionales ordenamientos basados en la morfología.

Palabras clave: *Neoplasias del Sistema Nervioso Central; Clasificación*

ABSTRACT

Classifications have always been part of the history of advances in biomedicine. From the publication of “Systema naturae” by Karl von Linnaeus in 1735, to the Human Genome project and its successors, these genuine catalogs of complex phenomena are excellent ways of summarizing current knowledge on any given subject. In human oncology, classifications are considered conceptual milestones on tumor characteristics and used as the reference framework for treatment implementation and evaluation. CNS tumors are highly lethal. The systems used to classify them originate from the so called Iberian- American Cajal and Rio-Hortega school of neurohistology, later systematized by Bailey and Cushing. From the beginning, classifications have sought to link clinical aspects related to tumor aggressiveness with histogenetic traits. Both methods have suffered modifications over time, but continue to be applied today. Since 1970, the WHO has brought together committees of experts who have edited the famous blue books, state of the art reviews on this subject. Recent

contributions made from the field of Molecular Biology have also had significant impact on traditional morphology-based classifications.

Key words: *Central Nervous System Neoplasm; Classification*

La clasificación de los objetos y fenómenos biológicos es una costumbre arraigada desde las raíces de la protociencia, como intento de comprender los fenómenos y categorizarlos.

Si bien se trata de un esfuerzo formidable, muchas veces las características de la tecnología contemporánea a la clasificación son el límite mayor para la precisión científica de la misma. Sin embargo, la biología y las ciencias médicas han elaborado miles de clasificaciones relativas a casi todos los fenómenos observables, clasificaciones que no suelen resistir el paso del tiempo y el peso de los nuevos conocimientos, para ser reemplazadas por otras no menos perecedoras. En ese sentido, es curioso lo que ocurre con las clasificaciones biológicas. Las mismas dan cuenta del estado del conocimiento en un momento dado. Si bien al principio son muy útiles para comprender los fenómenos, con el tiempo se vuelven obsoletas al no tener espacio de comprensión de las nuevas realidades biológicas o tecnológicas. En ese momento, pueden funcionar como “paralizador” del conocimiento ante la contradicción entre las innovaciones y el marco conceptual que las debiera referenciar.

Un ejemplo paródico es la famosa clasificación que plantea Jorge Luis Borges en *Otras inquisiciones*¹. Se trata de una Enciclopedia china en cuyas “remotas páginas” se dividen los animales en a) *pertenecientes al Emperador*; b) *embalsamados*; c) *amaestrados*; d) *lechones*; e) *sirenas*; f) *fabulosos*, g) *perros sueltos*; h) *incluidos en esta clasificación*, i) *que se agitan como locos*; j) *innumerables*; k) *dibujados con un pincel finísimo de piel de camello*; l) *etcétera*; m) *que acaban de romper el jarrón*; n) *que de lejos parecen moscas*. El propio Borges nos vuelve cómplices al advertirnos que “he registrado las arbitrariedades... del desconocido (o apócrifo) enciclopedista chino..., notoriamente no hay clasificación de Universo que no sea arbitraria y conjetural”.

Sin embargo, los intentos son valientes y sucesivos. Quizá el origen “moderno” se haya

originado en los trabajos de Karl von Linneo, naturalista sueco que desarrolló la nomenclatura binómica para clasificar y organizar los animales y las plantas. En 1735 publicó su *Systema naturae (Sistema natural)*, el primero de una serie de trabajos en los que presentó su nueva propuesta taxonómica para los reinos animal, vegetal y mineral. En 1751, von Linneo publicó *Philosophia botanica* (Filosofía botánica), su obra más influyente. En ella afirmaba que era posible crear un sistema natural de clasificación a partir de la creación divina, original e inmutable, de todas las especies. Demostró la reproducción sexual de las plantas y dio su nombre actual a las partes de la flor. El sistema de Karl von Linneo permanece (con variantes) como único sistema de clasificación básica que actualmente cuenta con la aprobación científica universal.

Desde entonces se han identificado 2 corrientes opuestas en todo sistema clasificatorio biológico; los “*spliters*”, que son aquellos que dividen y dividen, intentando que la clasificación dé cuenta de las mínimas variantes de los fenómenos biológicos y los “*lumpers*” que son los que agrupan intentando definir grupos genéricos grandes, esencialmente en la medicina, para ensayar procedimientos diagnósticos y terapéuticos con validez estadística.

Quizá el intento mas amplio, abarcativo y masivo del “Homo classificatorium”, su verdadera quintaesencia, haya sido el proyecto Genoma Humano², el que publicó un borrador del genoma humano³, en una curiosa competencia entre el proyecto público, financiado por el Instituto Nacional de la Salud y el Departamento de Energía de USA, y el de Celera Genomics⁴, una empresa privada fundada por Craig Venter⁵. Esta experiencia fue la verdadera fundadora de la biología “masiva” en gran escala, con masas de datos hasta entonces desconocidas y potencialmente de gran impacto taxonómico.

A partir de estos desarrollos, varios subproductos surgieron como el *Microbial Genome Project*⁶ y el *Cancer Genome Project*⁷, emprendimientos que sin duda tendrán un impacto muy fuerte sobre los sistemas clasificatorios de la medicina humana.

INTRODUCCIÓN

La Anatomía Patológica de los tumores cerebrales sigue siendo el “gold standard” de cualquier clasificación, donde, cómo es clásico en la cronología de la medicina, coinciden las aproximaciones conceptuales con las posibilidades tecnológicas de la época.

La función tradicional de la Anatomía Patológica moderna, ha sido proveer las bases morfológicas, macro y microscópicas que contribuyan a definir la nosología de las entidades. Desde fines del siglo XIX, se incorpora el componente asistencial, esencialmente la definición de agresividad o malignidad en la patología oncológica. Esta misión “predictiva” de la especialidad se implementó en base morfológica. Así coexistieron, no siempre armónicamente, las definiciones histogenéticas (la que pretende definir un tumor adscribiéndolo a un tipo celular específico) con las aproximaciones pronósticas. En estas últimas, tuvo una gran influencia la aproximación “embrionaria” que asimila la transformación neoplásica a la ontogenia. La utilización de la palabra “blastoma” en la taxonomía oncológica es una marca de esta conceptualización. La histogénesis domina las clasificaciones tumorales y es la base nosológica vigente. Define a un tumor en base a sus semejanzas con los tipos celulares normales adultos. Sin embargo, estas “semejanzas”, en entidades tan polimorfas como los tumores, a veces son insuficientes para la precisión taxonómica.

Quizá la protohistoria de la clasificación histológica de los tumores cerebrales se enraiza en los aportes teóricos de la llamada escuela iberoamericana, cuyos representantes más notables fueron Santiago Ramón y Cajal y Pío del Río Hortega. Si bien Cajal no fue patólogo en el sentido estricto del término, publicó varios trabajos sobre patología. Sus aportes utilizando las técnicas argentínicas fueron esenciales para introducir el concepto de diferenciación en la neuropatología como clasificador estructural y nosológico.

La primera monografía publicada que intenta agrupar los tumores cerebrales, fue la de Bailey y Cushing⁸. La publicación original estaba dedicada a Cajal y del Río Hortega como homenaje y reconocimiento a su obra. No es casual que uno de los autores de esta publicación,

sea el padre de la Neurocirugía moderna, ya que a partir de la posibilidad de la neurocirugía exitosa y la sobrevivencia del paciente, se plantea la “neurooncología”, es decir la discusión sobre el manejo post-quirúrgico del paciente, cuyo requisito es conocer o poder predecir la biología del tumor.

Apartir de este punto teórico los neuropatólogos intentan refinar los criterios morfológicos a fin de definir las entidades con mayor precisión.

Analizaremos los aspectos que, a nuestro juicio, han sido los más influyentes en la práctica de la neuropatología oncológica y la definición taxonómica.

CLASIFICACIONES HISTOLÓGICAS, LA MORFOLOGÍA Y SUS LÍMITES

En la clasificación histológica, el paradigma diagnóstico depende fuertemente del análisis de los elementos morfológicos de la microscopía óptica, para asignar los tumores tanto a un linaje específico como a un grado histológico de agresividad. Como se comentó previamente, el primer antecedente histórico, la clasificación de Bailey y Cushing⁸, se basaba en la analogía entre el proceso embrionario y el neoplásico.

Recién a fines de la década del '40, se elaboró la clasificación de la Clínica Mayo⁹. Esto era consistente con los intentos de la época de elaborar clasificaciones pronósticas basadas en la morfología (el ejemplo más famoso era la clasificación de Dukes para los tumores colónicos). La clasificación de la Mayo dividía a los tumores astrocíticos en 4 categorías de agresividad creciente: astrocitoma I a IV. Lo interesante es la orientación esencialmente pronóstica, dejando prácticamente de lado las consideraciones histogenéticas. Su debilidad mayor era la dificultad en la reproducibilidad, dado que tenía en cuenta 11 criterios morfológicos, lo que constituía un sistema complejo.

A posteriori, en la década del '50, Reingertz¹⁰ propuso un sistema basado en 3 categorías: astrocitoma, astrocitoma anaplásico y glioblastoma, nuevamente con predominio de las consideraciones pronósticas.

LAS CLASIFICACIONES DE LA OMS

Recién en los '70, se produce un cambio conceptual importante a partir de la decisión de la Organización Mundial de la Salud de reunir expertos en las distintas áreas de la oncología y elaborar clasificaciones basadas en la morfología¹¹, que funcionaran como “diccionarios” para homologar internacionalmente las nomenclaturas. Asimismo, la OMS introdujo una clasificación que ponderaba exclusivamente los “grados de agresividad”, en forma absolutamente independiente de la histogénesis. Dada la “institucionalización” brindada por la OMS, esta clasificación internacional y sus versiones sucesivas^{12,13}, fueron sumamente populares y brindaron, por primera vez, una base sólida para la comparación de terapéuticas y resultados en categorías oncológicas homogéneas (o, al menos, los más homogéneas posibles), permitiendo la posibilidad de los ensayos clínicos terapéuticos con comparación de grupos.

Hasta el día de hoy se han publicado 4 versiones de la clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS. Las últimas 3 en los últimos 15 años. El esfuerzo ha sido enorme, en el sentido de coordinar distintos grupos originarios de distintos países con diferentes formas de pensamiento, experiencias clínicas diversas, etc.

Si se analiza la historia de estos consensos¹⁴ se observa con claridad la polémica central de los sistemas clasificatorios tumorales desde su origen. La clasificación; ¿debe proveer un sistema

pronóstico que guíe la terapéutica o una definición científica conceptual sobre la histogénesis y diferenciación tumoral? Probablemente, al día de hoy, después de 3 décadas de la primera publicación de la OMS, esta pregunta no sea contestada completamente.

Otros aspectos interesantes se refieren a los antecedentes disímiles de los grupos Anglo-Americanos y de lengua alemana que intervinieron en la primera clasificación, cuyos representantes más conspicuos eran Klaus Zülch y Lucien Rubinstein. Zülch era un neurooncólogo activo y sus intereses estaban centrados en los temas de “grading”, implicancias terapéuticas y pronóstico. Los intereses de Lucien Rubinstein estaban enfocados en la patología pura, sobre todo en los mecanismos de la diferenciación celular. Asimismo, Lucien Rubinstein era escéptico acerca de la posibilidad misma del “grading” histológico¹⁴, teniendo en cuenta la variabilidad clínica dentro de una misma categoría histológica, las dificultades del muestreo quirúrgico y la tendencia de estos tumores a recidivar con grados crecientes de anaplasia.

Como ocurre habitualmente en este tipo de reuniones de expertos, donde la “mejor evidencia” puede ser superada por la necesidad de consensos, el producto final fue el primer “libro azul” de la OMS sobre tumores del Sistema Nervioso Central¹¹, seguido por textos “aclaratorios” y/o complementarios¹⁵.

Como ya se mencionó, el tema del “grading”

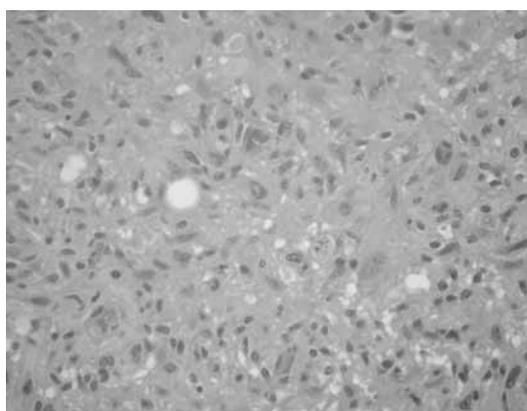


Foto 1. Atipias nucleares, (marcada con una flecha) otro de los criterios de gradación morfológica neoplásica. 400 X

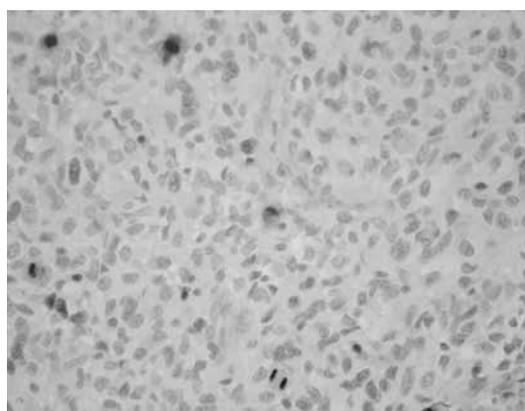


Foto 2. La presencia de mitosis es otro de los criterios de gradación morfológica neoplásica. Mitosis marcada con una flecha. Inmunomarcación para el marcador cinético Ki 67. 200 X

lesional se planteó como polémico desde los inicios. Ya en 1965, Klaus Zülch¹⁶ había propuesto un sistema de cinco grados, donde se combinaban diferentes histologías, lesiones benignas y malignas y topografías de agresividad intrínseca. La consecuencia de estos conceptos era la de incorporar el criterio de agresividad “clínica”, combinada con la histológica; criterios de coexistencia difícil y no muy armónica, pero que siguen implícitos en las clasificaciones hasta el día de hoy.

En el año 1988, el grupo del hospital Saint Anne de la Dra. Dumas Duport junto con la Clínica Mayo, publicaron un sistema de “grading” histológico basado en sólo 4 criterios histológicos: pleomorfismo nuclear, mitosis, proliferación vascular y necrosis¹⁷ (Fotos 1 a 4). Este sistema demostró ser altamente predictivo, sencillo y reproducible y fue incorporado en la clasificación de la OMS de 1990. El sistema era aplicable sólo a los gliomas astrocíticos supratentoriales de los adultos y de hecho, reconocía 3 categorías, dado que el astrocitoma grado I no pilocítico, era reconocido como excepcional. Algunas entidades específicas, fueron excluidas de esta clasificación de “grading” como el xantastrocitoma pleomorfo (grado II) el astrocitoma gigante celular subependimario de la esclerosis tuberosa (grado I), el astrocitoma pilocítico (grado I), etc. Este sistema funciona aceptablemente en cuanto a homogeneizar las entidades en forma relativamente reproducible, pero adolece de algunas debilidades. Entre ellas, la naturaleza “textual” descriptiva de sus definiciones, la

variabilidad inter-observador, la incapacidad de dar cuenta de la heterogeneidad tumoral y las limitaciones del “sampling” quirúrgico.

Un último aspecto morfológico, algo inesperado, fue la contribución posterior de una de las autoras de la clasificación St. Anne/Mayo, que generó una auténtica revolución conceptual que aún persiste. Lo esencial de esta nueva propuesta era la consideración que los así llamados astrocitomas grado II, infiltrantes difusos, no pilocíticos, supratentoriales, en realidad constituyen oligodendrogliomas de bajo grado¹⁸. La base racional de este concepto está dada por el tipo de respuesta astrogliol, considerada por Dumas Duport como reactiva no neoplásica, sobre todo por el análisis morfológico de los astrocitos teñidos con GFAP. Quizá uno de los aspectos que contribuyó a la difusión de estos conceptos sea la descripción contemporánea de las alteraciones cromosómicas vinculadas al fenotipo oligodéndrico y las neuroimágenes que se describirán más adelante. El oligodendroglioma es un tumor de difícil diagnóstico, dado que no posee inmunomarcadores específicos y su característica morfológica clásica, el halo claro perinuclear, es un artefacto vinculado a la fijación en formol. Debido a la suma de todos estos antecedentes, el oligodendroglioma es hoy el prototipo del tumor de bajo grado y su incidencia real se ha incrementado críticamente, no por un fenómeno epidemiológico real sino por un cambio en los criterios morfológicos de diagnóstico. Esto ha sido motivo de polémica incluso entre los neuropatólogos. Otro aporte adicional, y de alguna

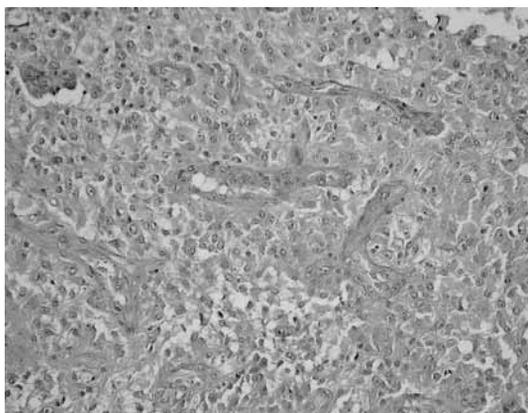


Foto 3. Proliferación microvascular (marcada con una flecha), otro de los criterios de gradación morfológica neoplásica. HE 400 X

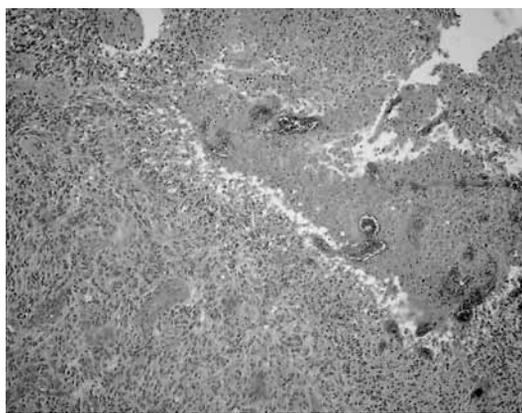


Foto 4. Necrosis en “empalizada”, característica de los Glioblastomas y uno de los criterios de gradación tumoral. HE 200 X.

manera complementario, ha sido el “grading” de los oligodendrogliomas, también propuesto por Daumas Duport. Esencialmente corresponde a dos categorías: oligodendroglioma grado A y Grado B, siendo la diferencia entre ambos, la captación de contraste iodado o paramagnético en este último. Esta captación se correlaciona con la proliferación microvascular, presente o no en la muestra quirúrgica. A fin de eludir esta incertidumbre, la evaluación de la captación de contraste *por el patólogo*, contribuye al “grading”, complementando la morfología.

tumores conocidas, que no alcanzan a ser entidades por carecer de clínica o genética distintiva. Entre ellas mencionaremos el glioblastoma de células pequeñas y el glioblastoma con diferenciación oligodéndrica²⁰.

Quizá es aquí donde se ha concentrado la polémica más reciente. Pocas veces ha ocurrido que una Clasificación de la OMS haya requerido tantos artículos “aclaratorios” y complementarios^{20,21,22,23,24,25} aunque ese fenómeno, en grado menor, ya se había visto, como se comentó, en la primera de 1979.

OMS 2007¹⁹

En la última clasificación, la OMS ha propuesto una organización jerárquica de novedades. En principio las “nuevas entidades”, descriptas más arriba. Luego, las así llamadas “variantes”, identificables histológicamente de manera confiable con alguna relevancia en la evolución clínica. Sin embargo, son parte de una categoría más amplia. Como ejemplo citaremos el astrocitoma pilomixóide, el meduloblastoma anaplásico, el meduloblastoma con extensa nodularidad, etc. Por último, en la “escala inferior” de las innovaciones, las “patentes divergentes de diferenciación”, las que constituyen variantes de

La descripción del componente oligodéndrico en el clásico tumor glial de alto grado, el glioblastoma, planteó una polémica impensada entre quienes defienden este venerable nombre que, aunque ya no pueda ser sostenido desde el punto de vista científico, tiene una larga historia dentro de la neurooncología, contra aquellos que proponen simplemente el de astrocitoma grado IV. En ese contexto, agregar la “diferenciación oligodéndrica” no es una tarea fácil, ya que no existen a la fecha marcadores inmunohistoquímicos validados para evaluar tal diferenciación (quizá los recientemente descriptos OLIG 2²⁶ y NOGO-A²⁷ colaboren con esta definición). De todas maneras, a partir de la publicación del impacto de la necrosis tumoral en

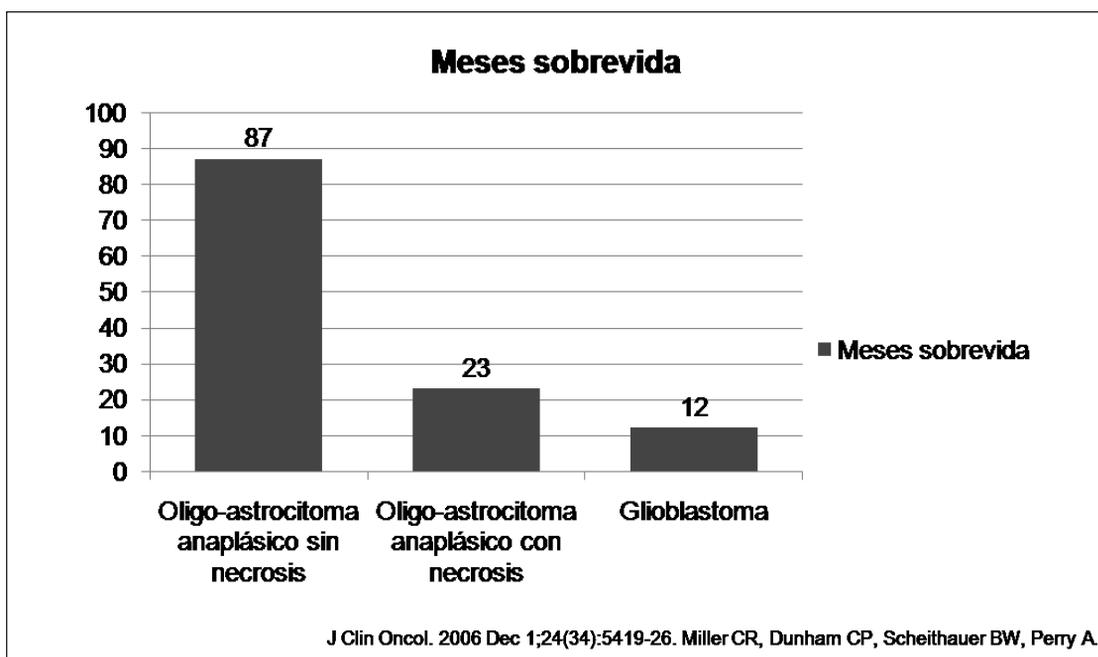


Figura 1. Sobrevida en oligodendro-astrocitomas con y sin necrosis, comparadas con la de los glioblastomas.

la sobrevida²⁸, (figura 1) quedó claro que existe una entidad mixta, astroglioma y oligodendrogloma que se asemeja al glioblastoma con un pronóstico mejor. Otro diagnóstico diferencial en este contexto es el astrocitoma de células pequeñas, una variante de glioblastoma que semeja un oligodendroglioma pero que carece de la co-delección 1p19q y muestra una patente molecular característica (delección del cromosoma 10q/PTEN y amplificación del cromosoma 7p/Receptor para el Factor de crecimiento epidérmico). Estos son sólo algunos ejemplos de cómo la biología molecular contribuye a redefinir los alcances de la morfología en la nosología tumor

NUEVAS ENTIDADES

Otra tendencia creciente, observada en las últimas ediciones de la clasificación de la OMS, ha sido la incorporación de nuevas entidades, en un proceso similar al de los diccionarios idiomáticos. La base conceptual de estas incorporaciones, ha sido la descripción de entidades, las que deben demostrar características clínicas, imagenológicas, morfológicas, moleculares, etc. que justifiquen esta segregación. Esta tendencia se ha ido incrementando. Quizá lo más interesante de las nuevas entidades es que muestran similitudes morfológicas con otras, pero comportamiento biológico diferente.

Uno de los primeros modelos, fue el del Xantastrocitoma Pleomorfo²⁹. Este fue uno de los prototipos de la descripción de una nueva entidad. La publicación original se basó en investigar con la recientemente descrita GFAP (marcador glial), casos diagnosticados como glioblastoma que habían tenido una larga supervivencia. Segregándolos de los otros, se comprobó que consistían en pacientes jóvenes, con lesiones superficiales, muchas veces quísticas, con trama reticular densa, acentuadas atípicas, pero sin necrosis o incremento del número mitótico.

Otra entidad similar fue el Astrocitoma Cerebro-Meningeo³⁰. Nuevamente, se trata de lesiones quísticas, supratentoriales, de gran tamaño. En este caso, niños menores de un año con diagnóstico de sarcomas o tumores de alto grado, cuyas lesiones mostraban densa trama reticular e intensa inmunomarcación para GFAP. El pronóstico postquirúrgico era muy bueno. Estas

entidades tienen, en conjunto, la característica de *parecer* lesiones de alto grado sin serlo y su diagnóstico correcto se basa en la valoración conjunta de los elementos morfológicos, inmunohistoquímicos, clínicos e imagenológicos. Su correcta identificación evita tratamientos radiantes o quimioterápicos innecesarios.

Otra entidad interesante y, de alguna manera “revolucionaria”, ha sido el Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico. Este fue descrito originalmente como una lesión heterogénea, que combina una morfología polimorfa, con neurocitos pequeños maduros, microquistes, material mucinoso y “neuronas flotantes” sin signos de agresividad histológica, asociada a veces a displasia cortical³¹. Clínicamente se trata de pacientes con convulsiones resistentes a tratamiento farmacológico, con lesiones hipointensas, policíclicas, sin efecto de masa, que se curan en general con la cirugía. Nuevamente, la identificación de este tumor es vital para evitar sobretratamientos radiantes o quimioterápicos.

No todas las entidades descritas en la literatura, logran ser “aceptadas” por los expertos que reúne la OMS, quienes en general requieren al menos dos publicaciones en la literatura para avalar la entidad²⁰. Mencionaremos, en la última clasificación, la incorporación del glioma angiocéntrico, el tumor papilar glioneuronal, el tumor papilar de la región pineal, el pituitocitoma, etc.

CONCLUSIÓN

En síntesis, la compleja biología de los tumores cerebrales aglutina alguna de las encrucijadas más apasionantes de la biomedicina contemporánea. Estamos viviendo un auténtico cambio de paradigma, donde la incorporación masiva de los datos genómicos, sumados a los proteómicos y metabolómicos supera el mero hecho de mejorar el diagnóstico para, como ocurre con las auténticas revoluciones conceptuales, cambiar los criterios esenciales sobre la génesis y la biología tumoral. Es aquí donde se plantea una paradoja conceptual interesante referida a las clasificaciones en general. Si bien al comienzo, sirven para incorporar y difundir lo “nuevo” de manera ordenada y sistemática, existen algunos reparos sobre la utilidad en el largo plazo y la posibilidad

que en un punto, la clasificación se convierta en un marco rígido que no permita incorporar nuevos conocimientos. Otro fenómeno no menor es la falta de claridad acerca de cómo estos hallazgos definirán las terapéuticas neurooncológicas. En este sentido no debemos olvidar que el impacto concreto sobre la clínica de los pacientes es una

asignatura pendiente, sobre todo en los gliomas de alto grado, cuya desalentadora tasa de supervivencia no ha cambiado en los últimos 20 años³².

Quizá sea este el desafío mayor para los años venideros.

Tabla 1 Clasificación de Tumores del SNC WHO 2007.

TUMOURS OF NEUROEPITHELIAL TISSUE	Neuronal and mixed neuronal-glia tumours
Astrocytic tumours	Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos) 9493/0
Pilocytic astrocytoma 9421/11	Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma 9412/1
Pilomyxoid astrocytoma 9425/3*	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour 9413/0
Subependymal giant cell astrocytoma 9384/1	Gangliocytoma 9492/0
Pleomorphic xanthoastrocytoma 9424/3	Ganglioglioma 9505/1
Diffuse astrocytoma 9400/3	Anaplastic ganglioglioma 9505/3
Fibrillary astrocytoma 9420/3	Central neurocytoma 9506/1
Gemistocytic astrocytoma 9411/3	Extraventricular neurocytoma 9506/1*
Protoplasmic astrocytoma 9410/3	Cerebellar liponeurocytoma 9506/1*
Anaplastic astrocytoma 9401/3	Papillary glioneuronal tumour 9509/1*
Glioblastoma 9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle 9509/1*
Giant cell glioblastoma 9441/3	Paraganglioma 8680/1
Gliosarcoma 9442/3	
Gliomatosis cerebri 9381/3	Tumours of the pineal region
Oligodendroglial tumours	Pineocytoma 9361/1
Oligodendroglioma 9450/3	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation 9362/3
Anaplastic oligodendroglioma 9451/3	Pineoblastoma 9362/3
Oligoastrocytic tumours	Papillary tumour of the pineal region 9395/3*
Oligoastrocytoma 9382/3	
Anaplastic oligoastrocytoma 9382/3	Embryonal tumours
Ependymal tumours	Medulloblastoma 9470/3
Subependymoma 9383/1	Desmoplastic/nodular medulloblastoma 9471/3
Myxopapillary ependymoma 9394/1	Medulloblastoma with extensive nodularity 9471/3*
Ependymoma 9391/3	Anaplastic medulloblastoma 9474/3*
Cellular 9391/3	Large cell medulloblastoma 9474/3
Papillary 9393/3	CNS primitive neuroectodermal tumour 9473/3
Clear cell 9391/3	CNS Neuroblastoma 9500/3
Tanycytic 9391/3	CNS Ganglioneuroblastoma 9490/3
Anaplastic ependymoma 9392/3	Medulloepithelioma 9501/3
Choroid plexus tumours	Ependymoblastoma 9392/3
Choroid plexus papilloma 9390/0	
Atypical choroid plexus papilloma 9390/1*	
Choroid plexus carcinoma 9390/3	
Other neuroepithelial tumours	
Astroblastoma 9430/3	
Chordoid glioma of the third ventricle 9444/1	
Angiocentric glioma 9431/1*	

Atypical teratoid / rhabdoid tumour 9508/3

TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES

Schwannoma (neurilemoma, neurinoma) 9560/0

Cellular 9560/0

Plexiform 9560/0

Melanotic 9560/0

Neurofibroma 9540/0

Plexiform 9550/0

Perineurioma

Perineurioma, NOS 9571/0

Malignant perineurioma 9571/3

Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)

Epithelioid MPNST 9540/3

MPNST with mesenchymal differentiation 9540/3

Melanotic MPNST 9540/3

MPNST with glandular differentiation 9540/3

TUMOURS OF THE MENINGES

Tumours of meningotheial cells

Meningioma 9530/0

Meningothelial 9531/0

Fibrous (fibroblastic) 9532/0

Transitional (mixed) 9537/0

Psammomatous 9533/0

Angiomatous 9534/0

Microcystic 9530/0

Secretory 9530/0

Lymphoplasmacyte-rich 9530/0

Metaplastic 9530/0

Chordoid 9538/1

Clear cell 9538/1

Atypical 9539/1

Papillary 9538/3

Rhabdoid 9538/3

Anaplastic (malignant) 9530/3

Mesenchymal tumours

Lipoma 8850/0

Angiolipoma 8861/0

Hibernoma 8880/0

Liposarcoma 8850/3

Solitary fibrous tumour 8815/0

Fibrosarcoma 8810/3

Malignant fibrous histiocytoma 8830/3

Leiomyoma 8890/0

Leiomyosarcoma 8890/3

Rhabdomyoma 8900/0

Rhabdomyosarcoma 8900/3

Chondroma 9220/0

Chondrosarcoma 9220/3

Osteoma 9180/0

Osteosarcoma 9180/3

Osteochondroma 9210/0

Haemangioma 9120/0

Epithelioid haemangioendothelioma 9133/1

Haemangiopericytoma 9150/1

Anaplastic haemangiopericytoma 9150/3

Angiosarcoma 9120/3

Kaposi sarcoma 9140/3

Ewing sarcoma - PNET 9364/3

Primary melanocytic lesions

Diffuse melanocytosis 8728/0

Melanocytoma 8728/1

Malignant melanoma 8720/3

Meningeal melanomatosis 8728/3

Other neoplasms related to the meninges

Haemangioblastoma 9161/1

LYMPHOMAS AND HAEMATOPOIETIC NEOPLASMS

Malignant lymphomas 9590/3

Plasmacytoma 9731/3

Granulocytic sarcoma 9930/3

GERM CELL TUMOURS

Germinoma 9064/3

Embryonal carcinoma 9070/3

Yolk sac tumour 9071/3

Choriocarcinoma 9100/3

Teratoma 9080/1

Mature 9080/0

Immature 9080/3

Teratoma with malignant transformation 9084/3

Mixed germ cell tumour 9085/3

TUMOURS OF THE SELLAR REGION

Craniopharyngioma 9350/1

Adamantinomatous 9351/1

Papillary 9352/1

Granular cell tumour 9582/0

Pituicytoma 9432/1*

Spindle cell oncocyoma of the adenohypophysis 8291/0*

METASTATIC TUMOURS

REFERENCIAS

- 1 Borges, J. L. El idioma analítico de John Wilkins en: Otras inquisiciones; obras completas, EMECE Editores, Buenos Aires, 1974; pag 708.
- 2 http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/medicine.shtml. Acceso el 8 de marzo del 2009, 20:23 hs.
- 3 Venter C, Adams M, Myers E, et al. The Sequence of the Human Genome
Science 16 February 2001: Vol. 291. no. 5507, pp. 1304 - 1351
- 4 <http://www.celera.com/>. Acceso el 8 de marzo del 2009, 20:23 hs.
- 5 <http://www.jcvi.org/>. Acceso el 8 de marzo del 2009, 23:03 hs.
- 6 <http://microbialgenomics.energy.gov/>. Acceso el 8 de marzo del 2009, 23:03 hs.
- 7 <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/>. Acceso el 8 de marzo del 2009, 20:23 hs.
- 8 Bailey P, Cushing H. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1926:175.
- 9 Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW.: A simplified classification of gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24:71-75.
- 10 Ringertz J.: Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1950;27:51-64.
- 11 Zulch KJ. *Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1979.
- 12 Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (eds) (1993) Histological typing of tumours of the central nervous system. World Health Organization. International histological classification of tumours. Springer, Heidelberg.
- 13 Kleihues P, Cavenee WK (eds) (2000) World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. IARC Press, Lyon
- 14 Scheithauer B., Development of the WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Historical Perspective. *Brain Pathol* 2008 Sep 2. [Epub ahead of print]
- 15 Zulch KJ (1980) Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors. *Neuroradiology* 19(2):59-66.
- 16 Zulch KJ (1965) *Brain Tumors: Their Biology and Pathology*, 2nd edn. Springer Publishing Co. Inc.: NewYork.
- 17 Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, et al. Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method. *Cancer.* 1988;62:2152-2165.
- 18 Daumas-Duport C, Varlet P, Tucker ML, et al. Oligodendrogliomas. Part I: Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: a study of 153 cases. *J Neurooncol.* 1997 Aug;34(1):37-59.
- 19 Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon, IARC; 2007.
- 20 Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system.
Acta Neuropathol. 2007 Aug;114(2):97-109. Epub 2007 Jul 6.
- 21 Rousseau A, Mokhtari K, Duyckaerts C. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system - what has changed? *Curr Opin Neurol.* 2008 Dec;21(6):720-7.
- 22 Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Neuropathology Committee, College of American Pathologists. Surgical neuropathology update: a review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system, 4th edition.
Arch Pathol Lab Med. 2008 Jun;132(6):993-1007. Comment in: *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Jun;132(6):906
- 23 Dimitri Trembath D, Ryan Miller C, and Perry A.. Gray Zones in Brain Tumor Classification. *Evolving Concepts Adv Anat Pathol* 2008;15:287-297
- 24 The 2007 WHO Classification of Tu-

mors of the Nervous System: Controversies in Surgical Neuropathology Bernd W. Scheithauer, MD1; Greg N. Fuller, MD2; Scott R. Vandenberg, MD3 *Brain Pathology* **18** (2008) 307–316

25 Perry AA GBM by any other name? *Brain Pathol.* 2008 Jul;18(3):i-iii.

26 Lu QR, Park JK, Noll E, et al. Oligodendrocyte lineage genes (OLIG) as molecular markers for human glial brain tumors.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 11;98(19):10851-6. Epub 2001 Aug 28.

27 Kuhlmann T, Gutenberg A, Schulten HJ, et al.- Nogo-a expression in glial CNS tumors: a tool to differentiate between oligodendrogliomas and other gliomas? *Am J Surg Pathol.* 2008 Oct;32(10):1444-53.

28 Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, et al. Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 1;24(34):5419-26.

29 Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a distinctive meningeocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases *Cancer.* 1979 Nov;44(5):1839-52..

30 Taratuto AL, Monges J, Lylyk P, et al. Superficial cerebral astrocytoma attached to dura. Report of six cases in infants. *Cancer.* 1984 Dec 1;54(11):2505-12.

31 Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery.* 1988 Nov;23(5):545-56.

32 Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA, et al. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001. *Neurosurg Focus.* 2006 Apr 15;20(4):E1.