



Reunión Anual
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
NEURORRADIOLOGÍA

20 - 22 de octubre de 2022

ZARAGOZA

Sede: Patio de la Infanta

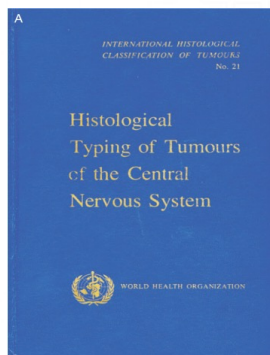
Novedades de la clasificación WHO 2021

Cristina Carrato

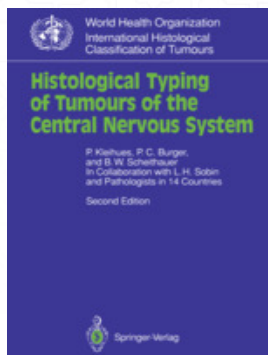
Dpto Anatomía Patológica

Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona

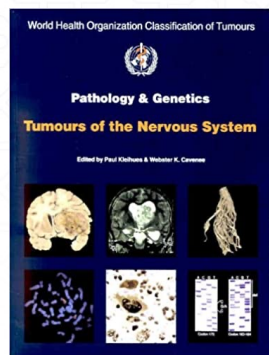
(ccarrato.germanstrias@gencat.cat)



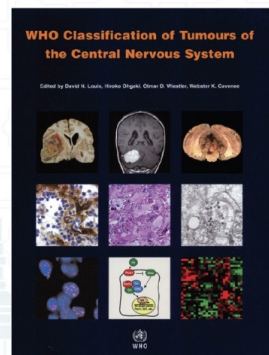
1979



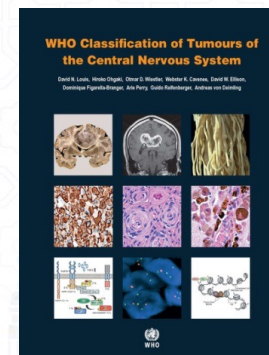
1993



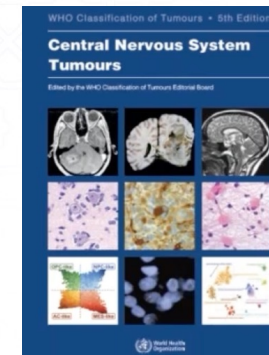
2000



2007

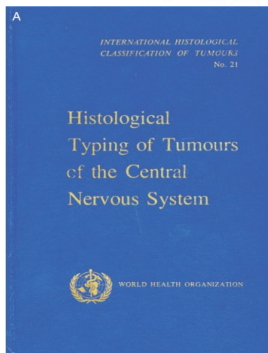


2016

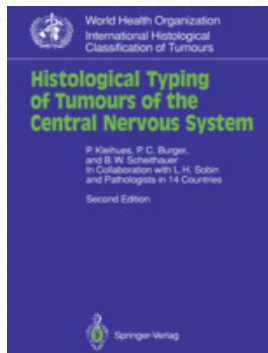


2021

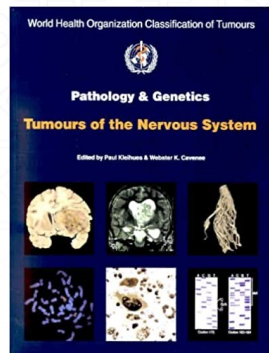
Morfológica (tipo histológico y grado de malignidad)



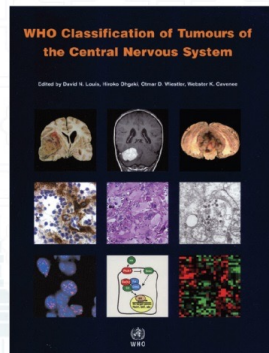
1979



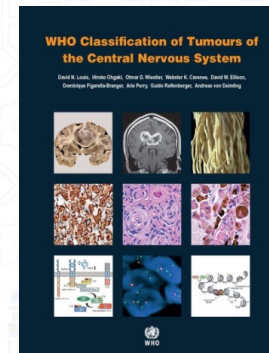
1993



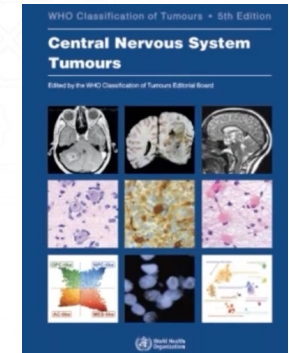
2000



2007



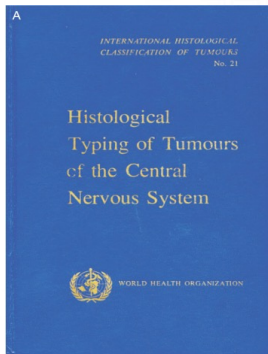
2016



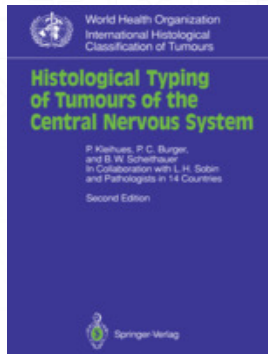
2021

Morfológica
(tipo histológico y grado de
malignidad)

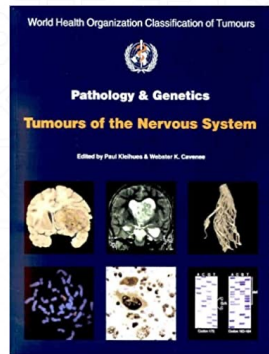
Morfológica
(información molecular
“descriptiva”)



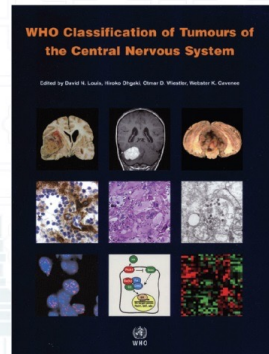
1979



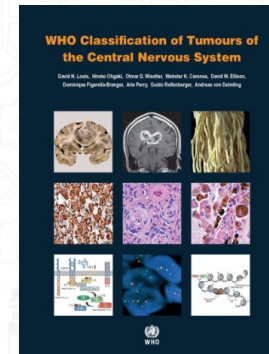
1993



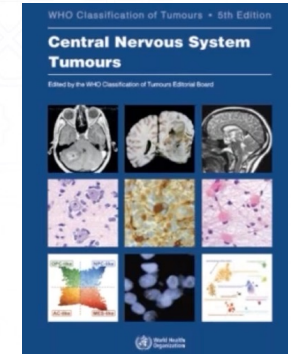
2000



2007



2016

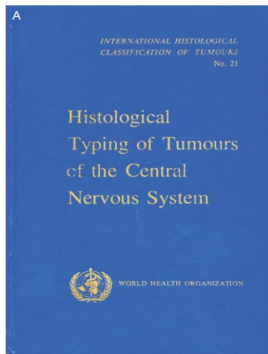


2021

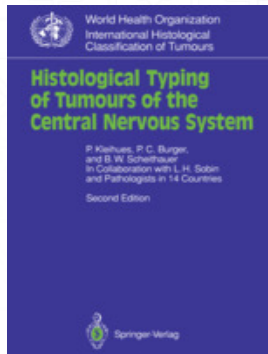
Morfológica
(tipo histológico y grado de
malignidad)

Morfológica
(información molecular
“descriptiva”)

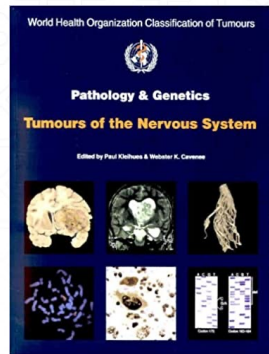
Dx integrado
(morfo-molecular)



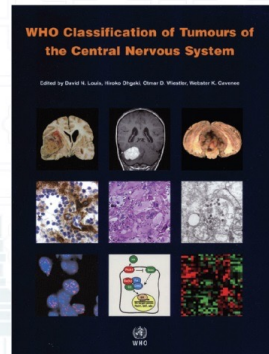
1979



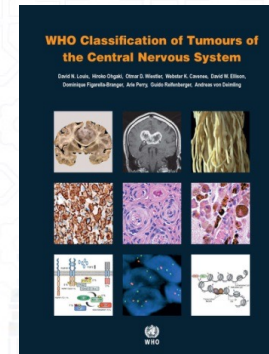
1993



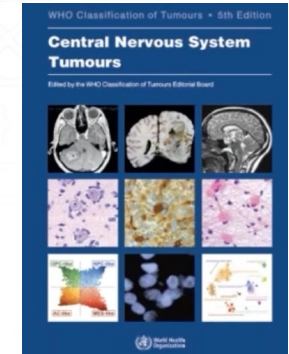
2000



2007



2016

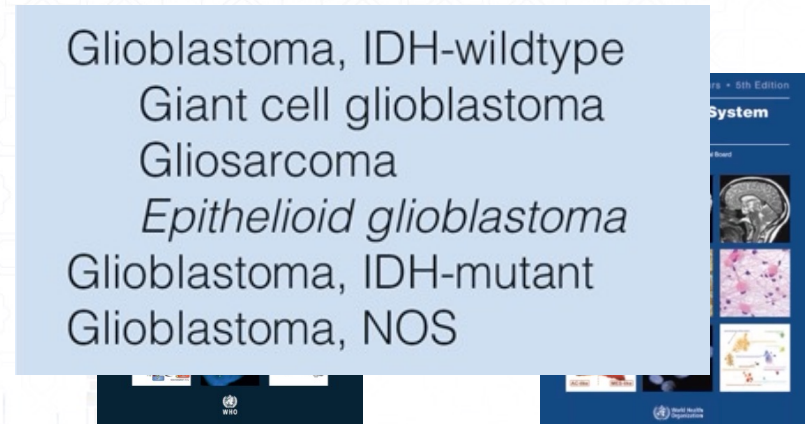
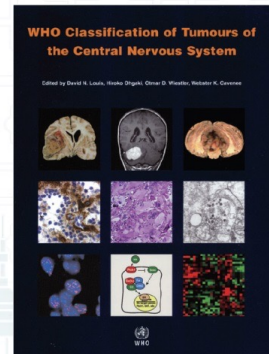
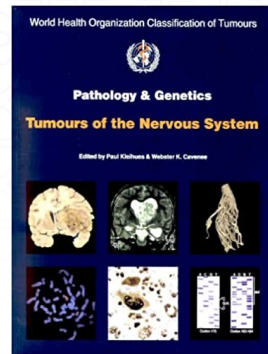
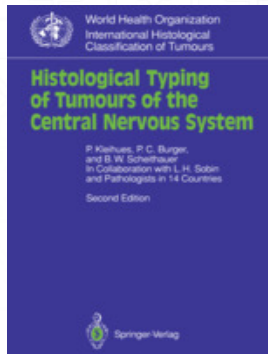
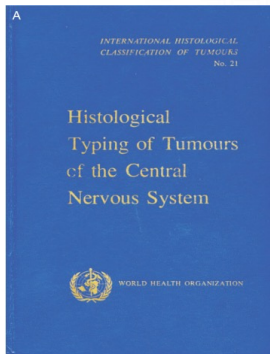


2021

Morfológica
(tipo histológico y grado de
malignidad)

Morfológica
(información molecular
“descriptiva”)

Dx integrado
(morfo-molecular)



1979

1993

2000

2007

2016

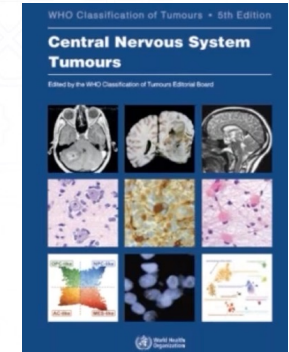
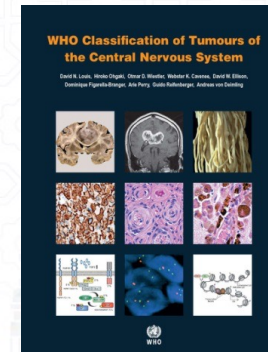
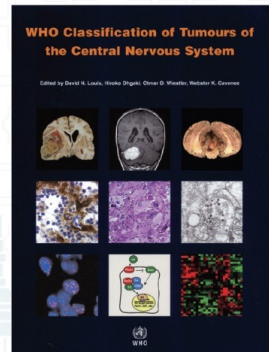
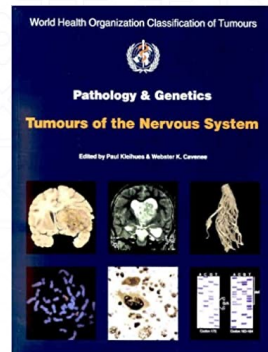
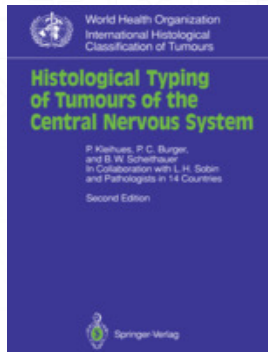
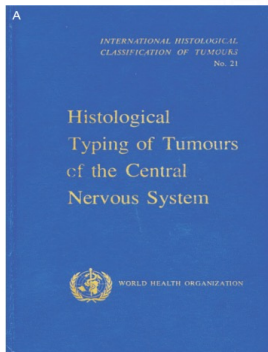
2021

Morfológica
(tipo histológico y grado de
malignidad)

Morfológica
(información molecular
“descriptiva”)

Dx integrado
(morfo-molecular)

Molecular
(*morfológica*)



1979

1993

2000

2007

2016

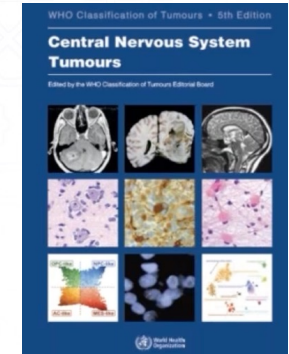
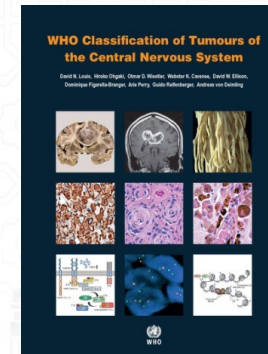
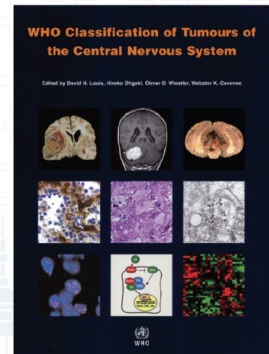
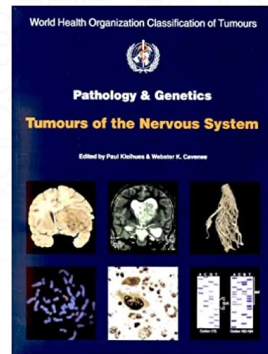
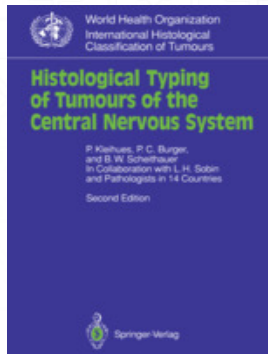
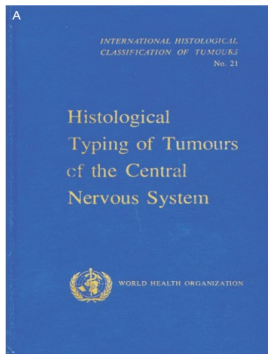
2021

Morfológica
(tipo histológico y grado de
malignidad)

Morfológica
(información molecular
“descriptiva”)

Dx integrado
(morfo-molecular)

Molecular
(*morfológica*)



1979

1993

2000

2007

2016

2021

CIMPACT-NOW

“The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy, Not Official WHO”

CORRESPONDENCE

cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC)

Louis DN et al. *Acta Neuropathol* 2018

CORRESPONDENCE

cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for *diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant* and *diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant*

Louis DN et al. *Acta Neuropathol* 2018

CORRESPONDENCE

cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”

Brat DJ et al. *Acta Neuropathol* 2018

CORRESPONDENCE

cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by *MYB*, *MYBL1*, or *FGFR1* alterations or *BRAF*^{V600E} mutation

Ellison DW et al. *Acta Neuropathol* 2019

CORRESPONDENCE

cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas

Brat DJ et al. *Acta Neuropathol* 2020

MEETING REPORT

cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading

Louis DN et al. *Brain Pathol* 2020

REVIEW

cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors

Ellison DW et al. *Brain Pathol* 2020

Neuro-Oncology

23(8), 1231–1251, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab106 | Advance Access date 29 June 2021

The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

David N. Louis, Arie Perry, Pieter Wesseling[®], Daniel J. Brat[®], Ian A. Cree, Dominique Figarella-Branger, Cynthia Hawkins, H. K. Ng, Stefan M. Pfister, Guido Reifenberger, Riccardo Soffietti, Andreas von Deimling, and David W. Ellison

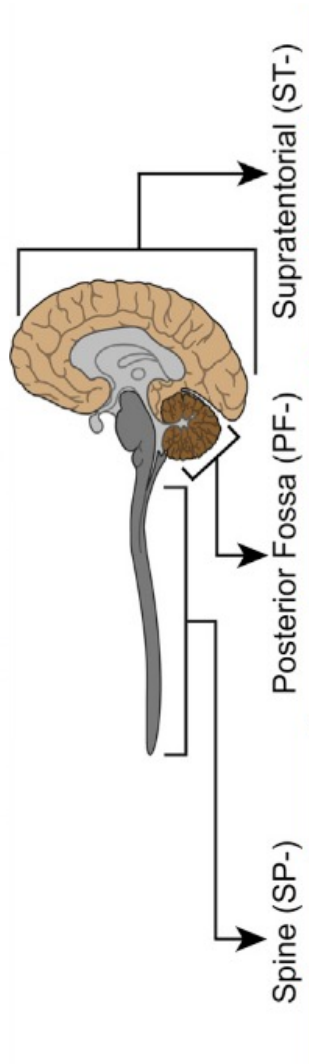
Novedades de la OMS 2021

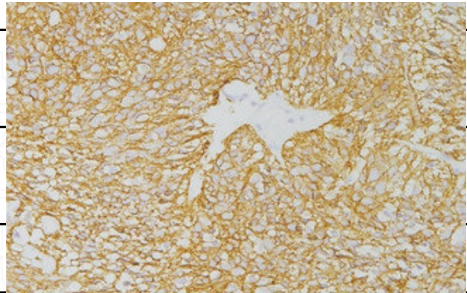
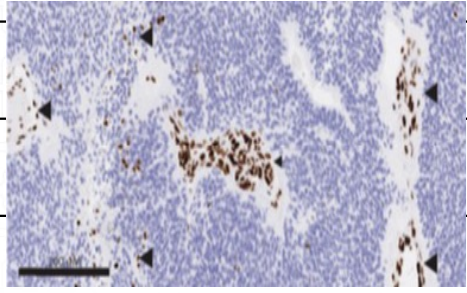
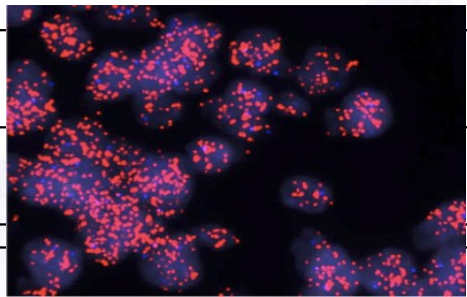
Generales:

- Necesidad de incorporar los datos moleculares al diagnóstico de un mayor número de entidades: dx integrado
- Nuevas entidades (muchas moleculares)
- Gradamos dentro de la entidad (desaparece “anaplásico”)
- Gradamos en números arábigos (no romanos)
- Aparecen parámetros moleculares como criterios de grado (grado combinado histomolecular)

Específicas:

- Nueva clasificación de los **ependimomas** basada en la localización y en las alteraciones moleculares



ZFTA-fusión positive	(Bad prognosis)	LCAM1, p65-RELA (IHQ)
YAP1-fusión positive		
NOS, NEC	CNS WHO Grade 2, 3	
Group PFA	(Bad prognosis)	
Group PFB		
NOS, NEC	CNS WHO Grade 2, 3	
MYCN-amplified	(Bad prognosis)	
NOS, NEC	CNS WHO Grade 2, 3	
Mixopapillary ependymoma	CNS WHO Grade 2	
Subependymoma	CNS WHO Grade 1	

(Cualquier compartimento)

Novedades de la OMS 2021

Generales:

- Necesidad de incorporar los datos moleculares al diagnóstico de un mayor número de entidades: dx integrado
- Nuevas entidades (muchas moleculares)
- Gradamos dentro de la entidad (desaparece “anaplásico”)
- Gradamos en números arábigos (no romanos)
- Aparecen parámetros moleculares como criterios de grado (grado combinado histomolecular)

Específicas:

- Nueva clasificación de los **ependimomas** basada en la localización y en las alteraciones moleculares
- Aparecen criterios moleculares de grado en los **meningiomas** (*deleción homocigota de CDKN2A/B y mutación del promotor de TERT, como marcadores de grado 3*)
- Aparece el grupo de los gliomas de “tipo pediátrico” dentro de los **gliomas infiltrantes**

Table 4 Layered Report Structure

Integrated diagnosis (combined tissue-based histological and molecular diagnosis)

Histological diagnosis

CNS WHO grade

Molecular information (listed)

- Muchas de las entidades incorporan parámetros moleculares en su definición (o son útiles para su diagnóstico o gradación)
- La OMS no determina el método específico para detectar estas alteraciones (con excepciones)

Table 2 Key Diagnostic Genes, Molecules, Pathways, and/or Combinations in Major Primary CNS Tumors

Tumor Type	Genes/Molecular Profiles Characteristically Altered ^a
Astrocytoma, IDH-mutant	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted	IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT promoter, CIC, FUBP1, NOTCH1
Glioblastoma, IDH-wildtype	IDH-wildtype, TERT promoter, chromosomes 7/10, EGFR
Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered	MYB, MYBL1
Angiocentric glioma	MYB
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young	BRAF, FGFR family
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	FGFR1, BRAF
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	H3 K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	H3 G34, TP53, ATRX
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype, and IDH-wildtype	IDH-wildtype, H3-wildtype, PDGFRA, MYCN, EGFR (methylome)
Infant-type hemispheric glioma	NTRK family, ALK, ROS, MET
Pilocytic astrocytoma	KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1
High-grade astrocytoma with piloid features	BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B (methylome)
Pleomorphic xanthoastrocytoma	BRAF, CDKN2A/B
Subependymal giant cell astrocytoma	TSC1, TSC2
Chordoid glioma	PRKCA
Astroblastoma, MN1-altered	MN1
Ganglion cell tumors	BRAF
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	FGFR1
Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters	Chromosome 14, (methylome)
Papillary glioneuronal tumor	PRKCA
Rosette-forming glioneuronal tumor	FGFR1, PIK3CA, NF1
Myxoid glioneuronal tumor	PDGFRA
Diffuse leptomenigeal glioneuronal tumor	KIAA1549-BRAF fusion, 1p (methylome)
Multinodular and vacuolating neuronal tumor	MAPK pathway
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	PTEN
Extraventricular neurocytoma	FGFR (FGFR1-TACC1 fusion), IDH-wildtype
Supratentorial ependymomas	ZFTA, RELA, YAP1, MAML2
Posterior fossa ependymomas	H3 K27me3, EZHIP (methylome)
Spinal ependymomas	NF2, MYCN
Medulloblastoma, WNT-activated	CTNNB1, APC
Medulloblastoma, SHH-activated	TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2 (methylome)
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (methylome)
Atypical teratoid/rhabdoid tumor	SMARCB1, SMARCA4
Embryonal tumor with multilayered rosettes	C19MC, DICER1
CNS neuroblastoma, FOXR2-activated	FOXR2
CNS tumor with BCOR internal tandem duplication	BCOR
Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region, SMARCB1-mutant	SMARCB1
Meningiomas	NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF4, SMARCE1, BAP1 in subtypes; H3K27me3; TERT promoter, CDKN2A/B in CNS WHO grade 3
Solitary fibrous tumor	NAB2-STAT6
Meningeal melanocytic tumors	NRAS (diffuse); GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 (circumscribed)

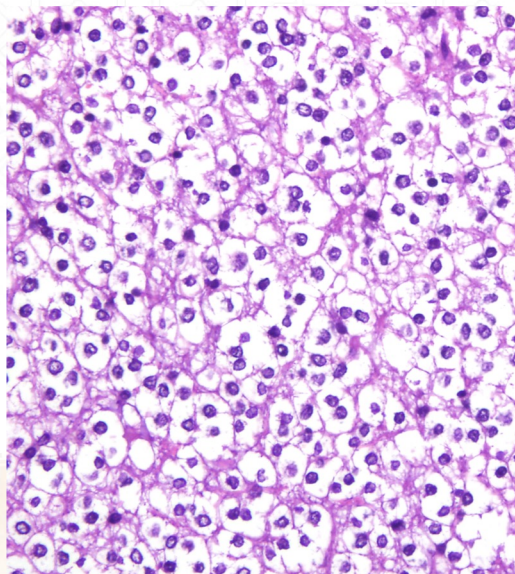
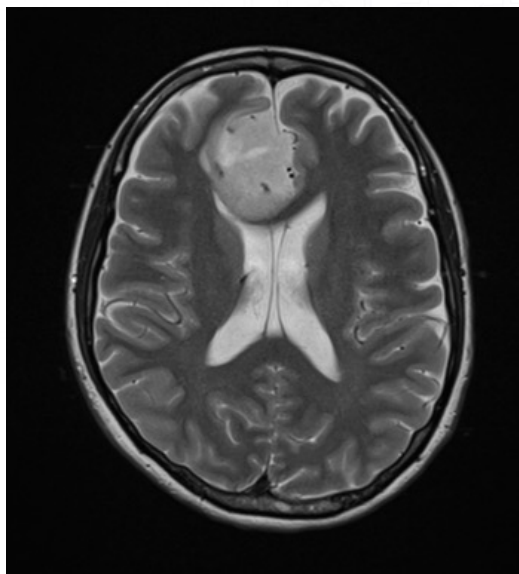
***NOS (Not Otherwise Specified):** *falta parte de la información (molecular) necesaria para un dx específico*

***NEC (Not Elsewhere Classified):** *los resultados obtenidos (moleculares) no permiten un dx específico*



***NOS (Not Otherwise Specified)**: *falta parte de la información (molecular) necesaria para un dx específico*

***NEC (Not Elsewhere Classified)**: *los resultados obtenidos (moleculares) no permiten un dx específico*

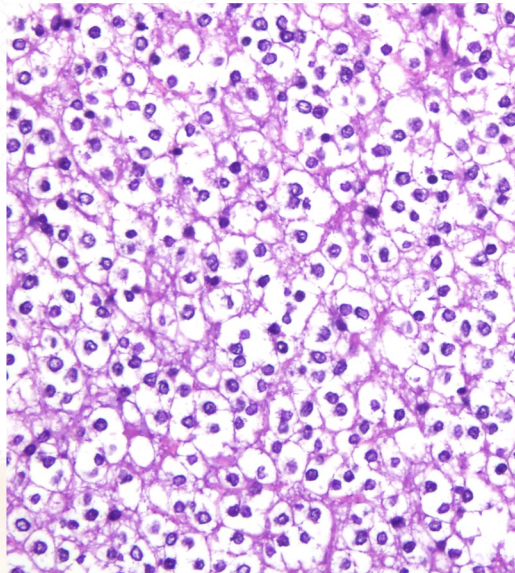
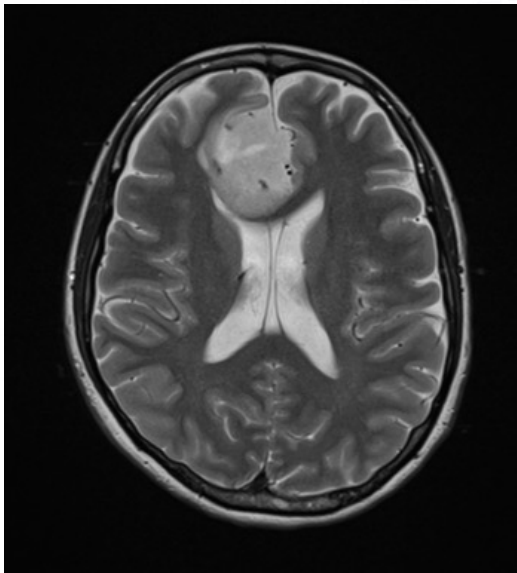


+ Mutación IDH, codeleción 1p/19q

**Oligodendroglioma, IDH mutado, 1p/19q codelecionado, G2
(dx integrado)**

***NOS (Not Otherwise Specified):** *falta parte de la información (molecular) necesaria para un dx específico*

***NEC (Not Elsewhere Classified):** *los resultados obtenidos (moleculares) no permiten un dx específico*



+ Mutación IDH, codeleción 1p/19q

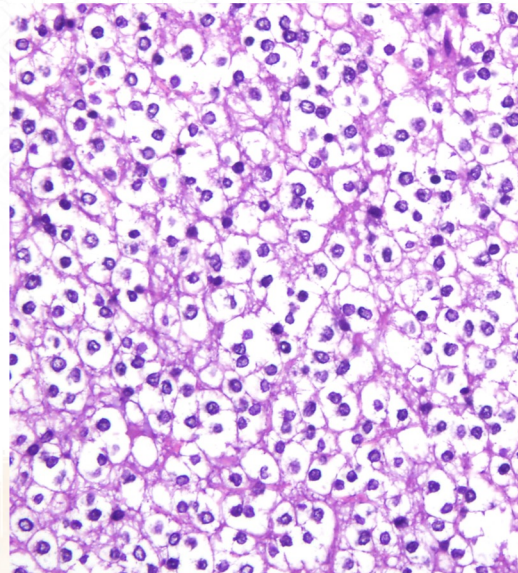
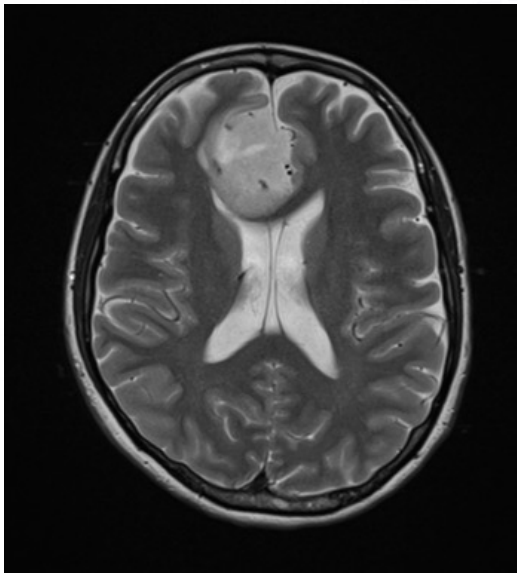
**Oligodendroglioma, IDH mutado, 1p/19q codelecionado, G2
(dx integrado)**

+ ??????? (falta información molecular)

Oligodendroglioma, G2, NOS

***NOS (Not Otherwise Specified):** *falta parte de la información (molecular) necesaria para un dx específico*

***NEC (Not Elsewhere Classified):** *los resultados obtenidos (moleculares) no permiten un dx específico*



+ Mutación IDH, codeleción 1p/19q

**Oligodendroglioma, IDH mutado, 1p/19q codelecionado, G2
(dx integrado)**

+ ??????? (falta información molecular)

Oligodendroglioma, G2, NOS

+ IDHwt o sin codeleción 1p/19q

**Glioma difuso de morfología oligodendroglioma, IDHwt, NEC
("dx descriptivo")**

Gliomas difusos

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*
Glioblastoma, NOS	9440/3
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3

2016

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition

Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors

Adult-type diffuse gliomas
Astrocytoma, IDH-mutant
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted
Glioblastoma, IDH-wildtype
Pediatric-type diffuse low-grade gliomas
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -altered
Angiocentric glioma
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered
Pediatric-type diffuse high-grade gliomas
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype
Infant-type hemispheric glioma
Circumscribed astrocytic gliomas
Pilocytic astrocytoma
High-grade astrocytoma with piloid features
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma
Chordoid glioma
Astroblastoma, <i>MN1</i> -altered
Glioneuronal and neuronal tumors
Ganglioglioma
Desmoplastic infantile ganglioglioma / desmoplastic infantile astrocytoma
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
<i>Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters</i>
Papillary glioneuronal tumor
Rosette-forming glioneuronal tumor
Myxoid glioneuronal tumor
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor
Gangliocytoma
Multinodular and vacuolating neuronal tumor
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)
Central neurocytoma
Extraventricular neurocytoma
Cerebellar liponeurocytoma

2021

Gliomas difusos

- Se agrupan con los gliomas circunscritos, tumores glioneuronales y tumores neuronales
- Se segregan en gliomas difusos de tipo adulto y pediátrico
- Los gliomas difusos de tipo pediátrico pueden se segregan en un grupo de bajo y uno de alto grado

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*
Glioblastoma, NOS	9440/3
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3

2016

Table 1 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Provisional Entities are in Italics

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition

Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors

Adult-type diffuse gliomas

Astrocytoma, IDH-mutant

Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted

Glioblastoma, IDH-wildtype

Pediatric-type diffuse low-grade gliomas

Diffuse astrocytoma, *MYB-* or *MYBL1*-altered

Angiocentric glioma

Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young

Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered

Pediatric-type diffuse high-grade gliomas

Diffuse midline glioma, H3 K27-altered

Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant

Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype

Infant-type hemispheric glioma

2021

Gliomas difusos

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*
Glioblastoma, NOS	9440/3
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3

2016

- Se agrupan con los gliomas circunscritos, tumores glioneuronales y tumores neuronales
- Se segregan en gliomas difusos de tipo adulto y pediátrico
- Los gliomas difusos de tipo pediátrico pueden se segregan en un grupo de bajo y uno de alto grado
- **Los gliomas difusos de tipo pediátrico son nuevas entidades (excepto el glioma de la línea media)**

Table 1 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Provisional Entities are in Italics

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition

Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors

Adult-type diffuse gliomas

Astrocytoma, IDH-mutant

Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted

Glioblastoma, IDH-wildtype

Pediatric-type diffuse low-grade gliomas

Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered

Angiocentric glioma

Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young

Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered

Pediatric-type diffuse high-grade gliomas

Diffuse midline glioma, H3 K27-altered

Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant

Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype

Infant-type hemispheric glioma

2021

Gliomas difusos de tipo adulto

Son más frecuente en adultos pero también se pueden ver en niños,
sobretudo adolescentes (infrecuente)

Table 1 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Provisional Entities are in Italics

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition

Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors

Adult-type diffuse gliomas

Astrocytoma, IDH-mutant

Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted

Glioblastoma, IDH-wildtype

Pediatric-type diffuse low-grade gliomas

Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered

Angiocentric glioma

Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young

Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered

Pediatric-type diffuse high-grade gliomas

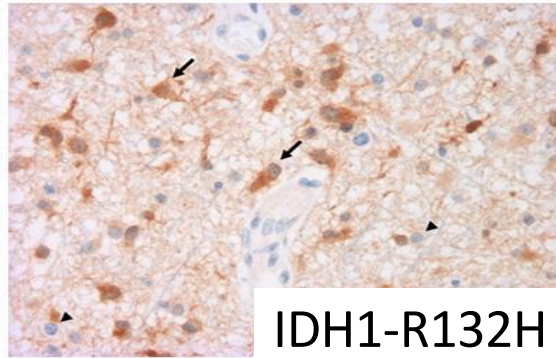
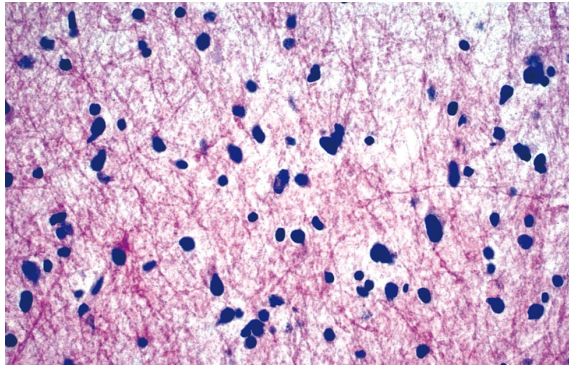
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered

Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant

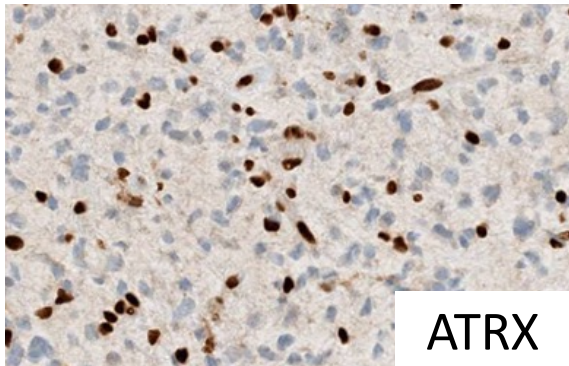
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype

Infant-type hemispheric glioma

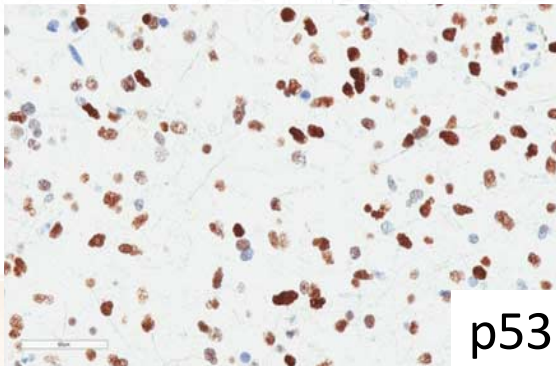
1. Astrocitoma, IDHmut



IDH1-R132H



ATRX



p53

Essential:

A diffusely infiltrating glioma

AND

IDH1 codon 132 or *IDH2* codon 172 missense mutation

AND

Loss of nuclear ATRX expression or *ATRX* mutation

OR

Exclusion of combined whole-arm deletions of 1p and 19q

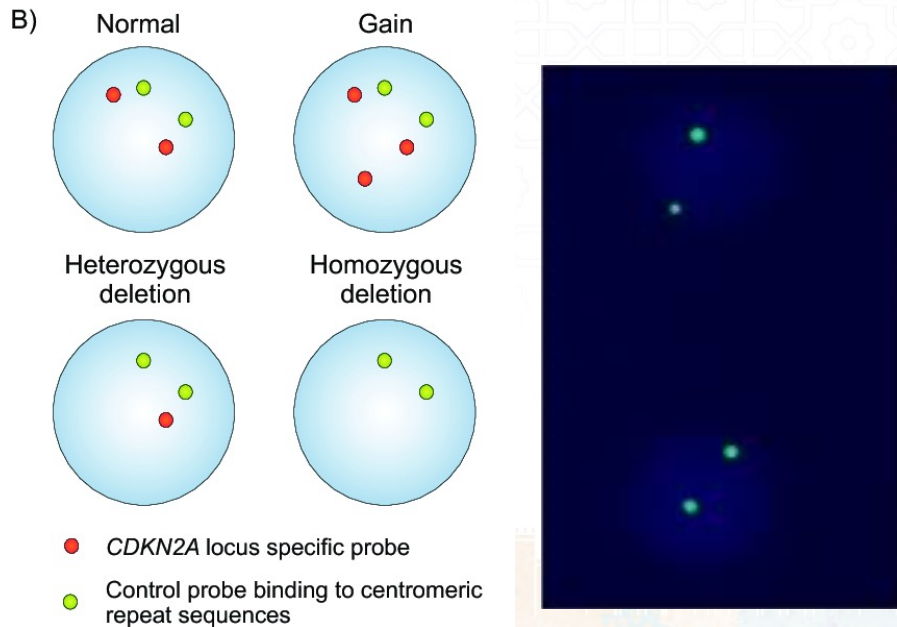
Desirable:

TP53 mutation or strong nuclear expression of p53 in > 10% of tumour cells

Methylation profile of astrocytoma, IDH-mutant

Astrocytic differentiation by morphology

1. Astrocitoma, IDHmut



FISH

Table 1 IDH-mutant astrocytomas

Astrocytoma, IDH-mutant, grade 2

A diffusely infiltrative astrocytic glioma with an *IDH1* or *IDH2* mutation that is well differentiated and lacks histologic features of anaplasia. Mitotic activity is not detected or low^a. Microvascular proliferation, necrosis and *CDKN2A/B* homozygous deletions are absent

Astrocytoma, IDH-mutant, grade 3

A diffusely infiltrative astrocytic glioma with an *IDH1* or *IDH2* mutation that exhibits focal or dispersed anaplasia and displays significant mitotic activity^a. Microvascular proliferation, necrosis and *CDKN2A/B* homozygous deletions are absent

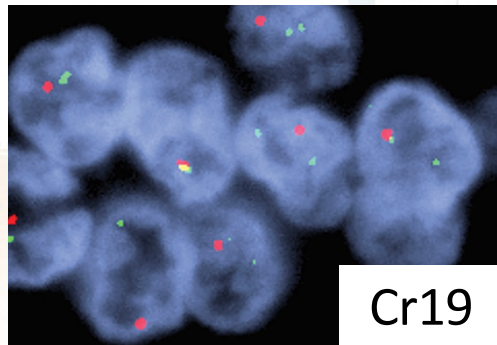
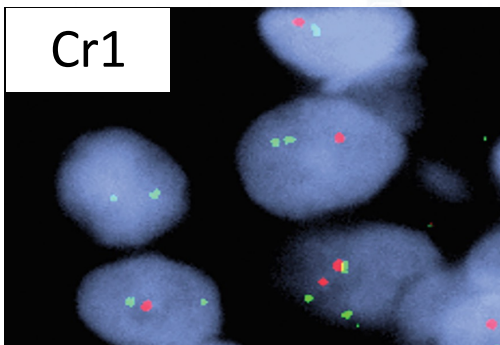
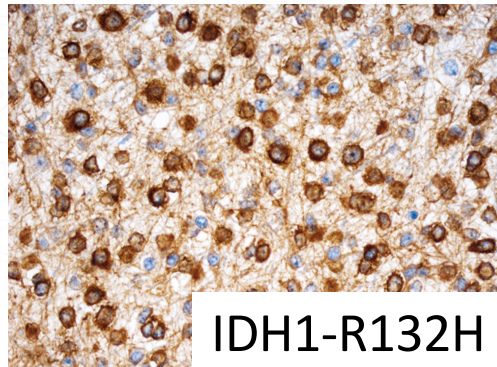
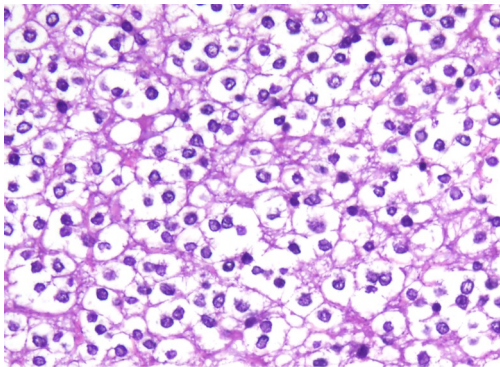
Astrocytoma, IDH-mutant, grade 4

A diffusely infiltrative astrocytic glioma with an *IDH1* or *IDH2* mutation that exhibits microvascular proliferation or necrosis or *CDKN2A/B* homozygous deletion or any combination of these features

1. *Astrocitoma, IDHmut*

- La pérdida de la expresión de ATRX es un marcador de línea astrocitaria (no hace falta el estudio de 1p/19q)
- Se gradada dentro del tipo (ya no existe el astrocitoma anaplásico)
- No existe el Glioblastoma IDH mutado (Astrocitoma, IDH mutado, grado 4)
- La delección homocigota de CDKN2A/B es un criterio (molecular) de grado 4

2. Oligodendroglioma, IDHmut y 1p/19q codel



Essential:

A diffusely infiltrating glioma

AND

IDH1 codon 132 or *IDH2* codon 172 missense mutation^a

AND

Combined whole-arm deletions of 1p and 19q

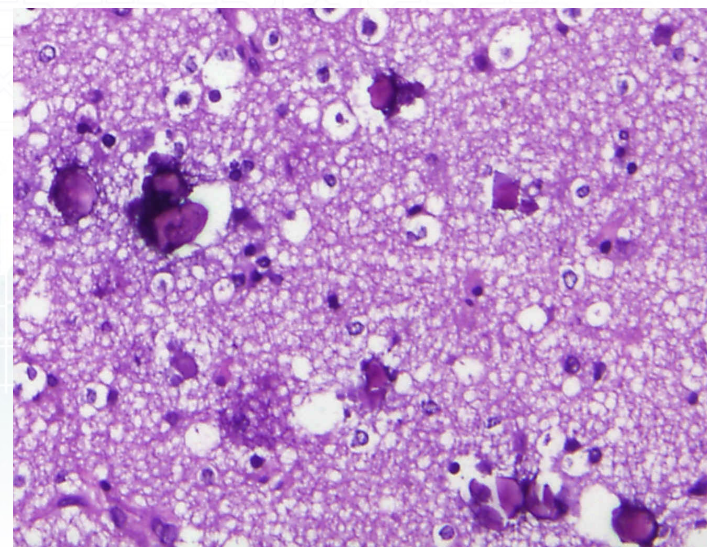
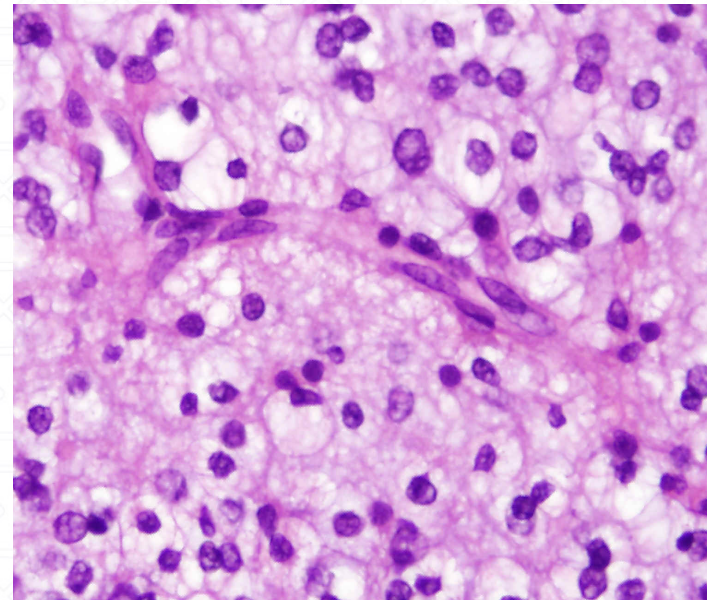
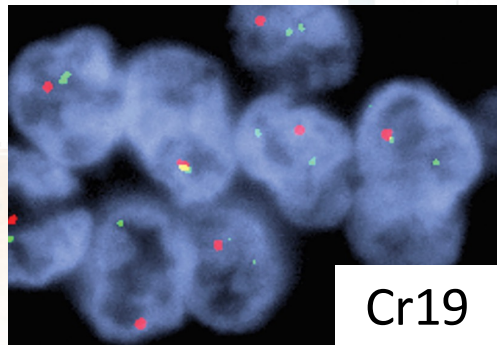
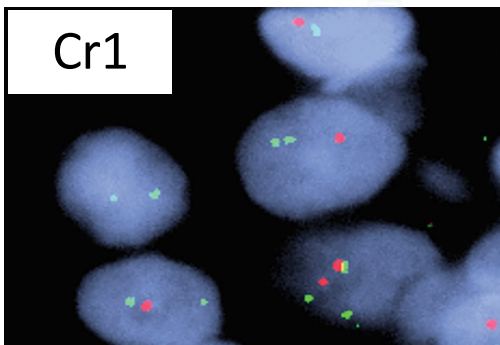
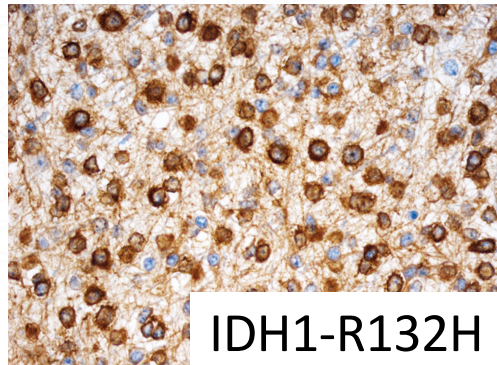
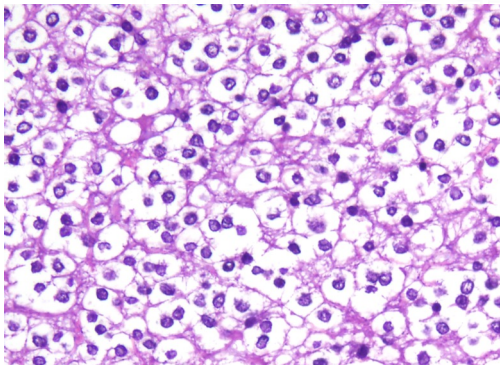
Desirable:

DNA methylome profile of oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted

Retained nuclear expression of ATRX

TERT promoter mutation

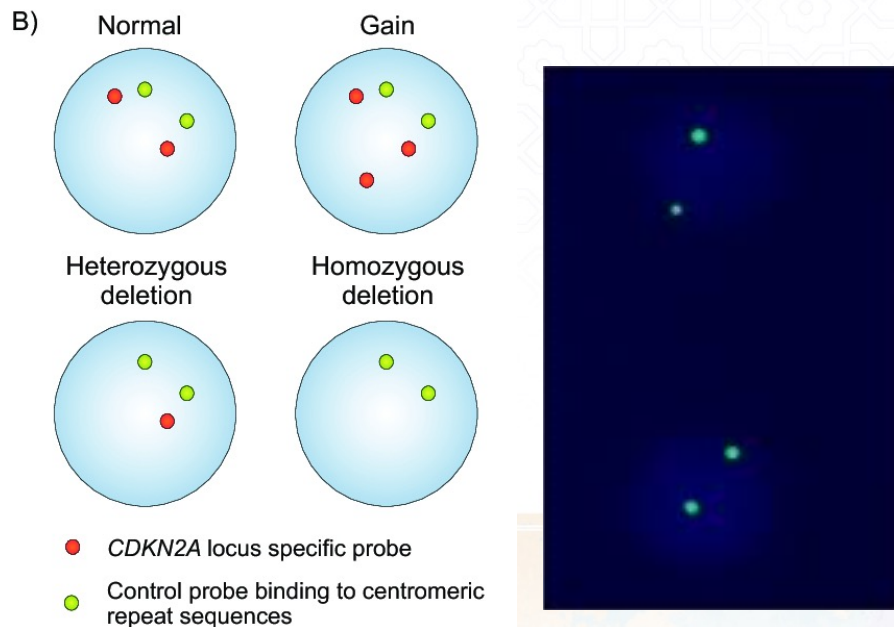
2. Oligodendroglioma, IDHmut y 1p/19q codel



2. Oligodendroglioma, IDHmut y 1p/19q codelet

Grado 2

Grado 3: Al menos 6 mitosis/10CGA;
proliferación microvascular o necrosis
(No existe el oligodendroglioma G4)



FISH

“Therefore, *CDKN2A* homozygous deletion may serve as a molecular marker of CNS WHO grade 3 in IDH-mutant and 1p/19q-codeleted oligodendrogliomas.

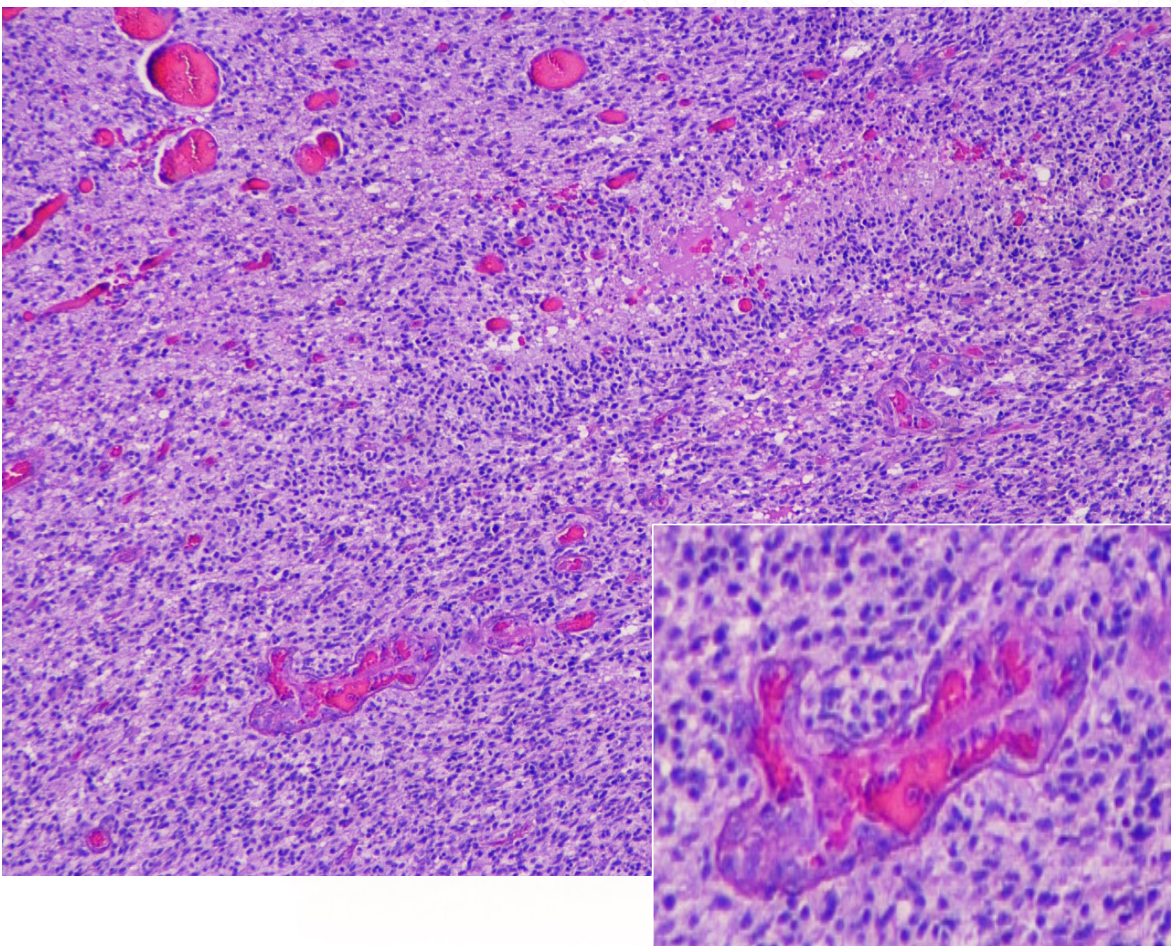
Although assessment of this marker may not be routinely required in tumours that can histologically be unequivocally assigned to either CNS WHO grade 2 or CNS WHO grade 3, testing for *CDKN2A* homozygous deletion may be helpful, for example in tumour samples with borderline histological features (i.e. when present, a *CDKN2A* homozygous deletion indicates a CNS WHO grade 3 tumour)”

WHO CNS5

2. Oligodendroglioma, IDHmut y 1p/19q codel

- El dx de oligodendroglioma requiere de la presencia de mutación en IDH y codelección 1p/19q (OMS 2016)
- No hace falta que el glioma tenga morfología oligodendroglial (OMS 2016)
- Se grada dentro del tipo (ya no existe el oligodendroglioma anaplásico)
- La delección homocigota de CDKN2A/B es un criterio (molecular) de grado 3

3. Glioblastoma, IDHwt



Essential:

An IDH-wildtype, H3-wildtype, diffuse astrocytic glioma

AND

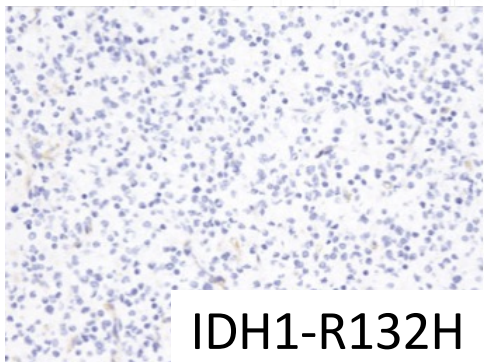
One or more of the following:

- Microvascular proliferation
- Necrosis
- *TERT* promoter mutation
- *EGFR* gene amplification
- +7/-10 chromosome copy-number alterations

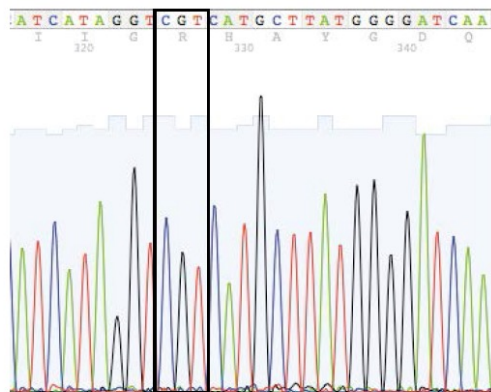
Desirable:

DNA methylation profile of glioblastoma, IDH-wildtype

3. Glioblastoma, IDHwt



IHQ suficiente si hay PMV o necrosis y paciente tiene al menos 56a



A. IDH1 silvestre

Secuenciación necesaria (tras IHQ)

- Si no tiene PMV ni necrosis (G2, G3)
- Si menor de 56^a
- Si ATRX (-)

para descartar otras mut en IDH-R132 o mut en IDH2-R172

Essential:

An IDH-wildtype, H3-wildtype, diffuse astrocytic glioma

AND

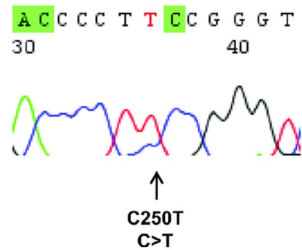
One or more of the following:

- Microvascular proliferation
- Necrosis
- *TERT* promoter mutation
- *EGFR* gene amplification
- +7/-10 chromosome copy-number alterations

Desirable:

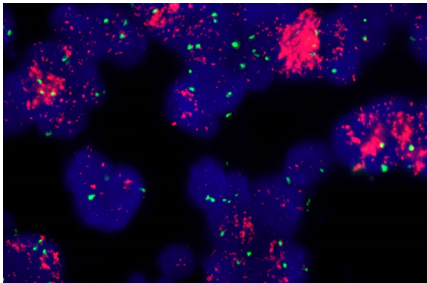
DNA methylation profile of glioblastoma, IDH-wildtype

3. Glioblastoma, IDHwt

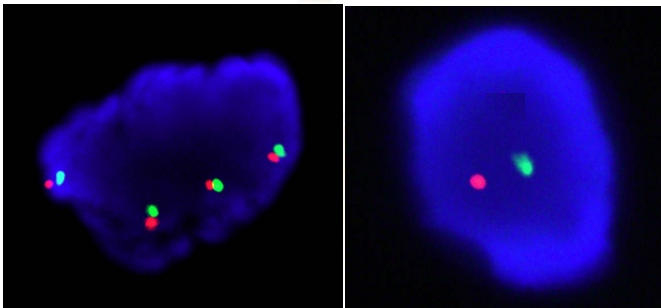


Astrocitoma infiltrante IDHwt
sin PMV ni necrosis (G2, G3)...

*pTERT*mut



EGFR ampl



+7/-10

Essential:

An IDH-wildtype, H3-wildtype, diffuse astrocytic glioma

AND

One or more of the following:

- Microvascular proliferation
- Necrosis
- *TERT* promoter mutation
- *EGFR* gene amplification
- +7/-10 chromosome copy-number alterations

Desirable:

DNA methylation profile of glioblastoma, IDH-wildtype

3. Glioblastoma, IDHwt

- El Glioblastoma es por definición IDHwt (y H3wt) (no hay GB mutados)
- Por definición es un tumor de tipo adulto (no hay GB pediátricos)
- Es un grado 4 de malignidad
- La mutación del promotor de *TERT**, la amplificación de *EGFR* y la firma +7/-10 son criterios (moleculares) de GB



3. Glioblastoma, IDHwt

- El Glioblastoma es por definición IDHwt (y H3wt) (no hay GB mutados)
- Por definición es un tumor de tipo adulto (no hay GB pediátricos)
- Es un grado 4 de malignidad
- La mutación del promotor de *TERT**, la amplificación de *EGFR* y la firma +7/-10 son criterios (moleculares) de GB

* Algunos estudios apuntan a que en el contexto de un astrocitoma IDHwt G2 la mutación del promotor de *TERT* como único marcador no siempre comporta un pronóstico propio de un G4

Berzero G et al, *Neuro-oncol*, 2021

3. Glioblastoma, IDHwt

- El Glioblastoma es por definición IDHwt (y H3wt) (no hay GB mutados)
- Por definición es un tumor de tipo adulto (no hay GB pediátricos)
- Es un grado 4 de malignidad
- La mutación del promotor de *TERT**, la amplificación de *EGFR* y la firma +7/-10 son criterios (moleculares) de GB

* Algunos estudios apuntan a que en el contexto de un astrocitoma IDHwt G2 la mutación del promotor de *TERT* como único marcador no siempre comporta un pronóstico propio de un G4

Berzero G et al, *Neuro-oncol*, 2021

Apunte:

- La mutación del promotor de *TERT* en un glioma (infiltrante) IDHmut orienta a oligodendroglioma; y en un glioma infiltrante IDHwt a un grado 4 (glioblastoma)

Gliomas difusos de tipo pediátrico

Son más frecuente en niños pero también se pueden ver en adultos, sobretodo adolescentes y adultos jóvenes (AYAs) (15-39a)

Table 1 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Provisional Entities are in Italics

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition

Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors

Adult-type diffuse gliomas

Astrocytoma, IDH-mutant

Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted

Glioblastoma, IDH-wildtype

Pediatric-type diffuse low-grade gliomas

Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered

Angiocentric glioma

Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young

Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered

Pediatric-type diffuse high-grade gliomas

Diffuse midline glioma, H3 K27-altered

Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant

Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype

Infant-type hemispheric glioma

Gliomas difusos de tipo pediátrico de bajo grado

Pediatric-type diffuse low-grade gliomas

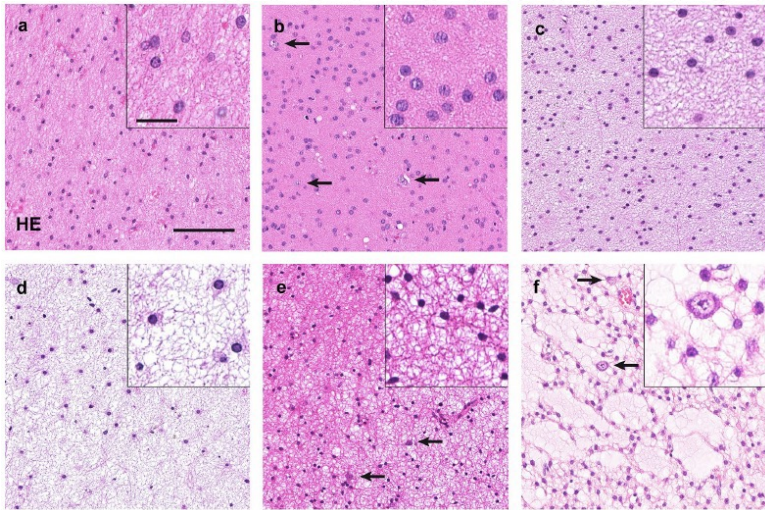
Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered

Angiocentric glioma

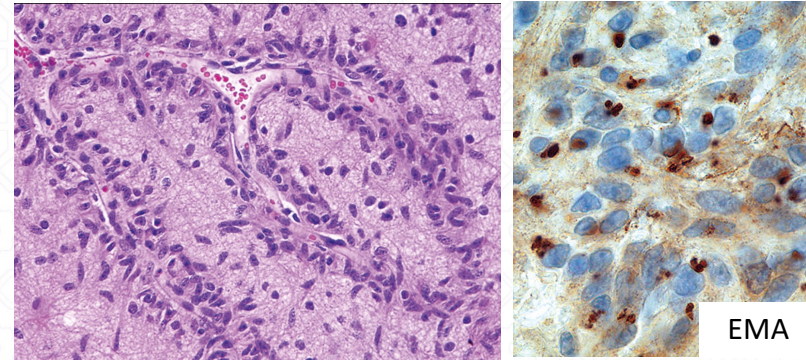
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young

Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered

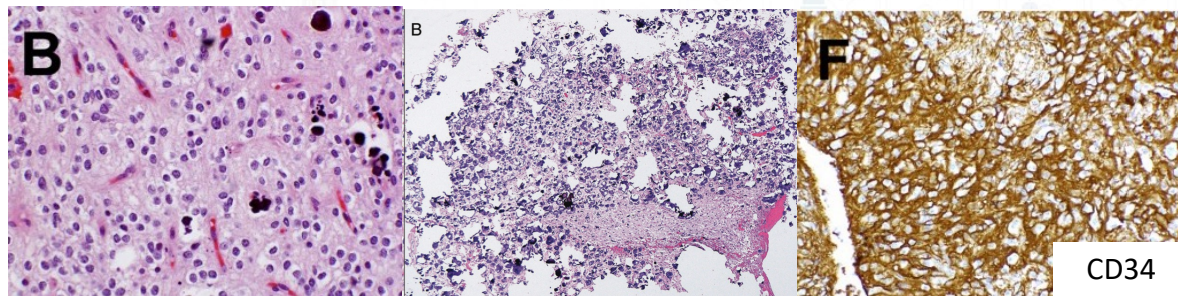
- Son gliomas **infiltrantes de grado 1** de malignidad
- Son gliomas infiltrantes IDHwt (y H3wt)
- Se definen por el patrón morfológico y alteraciones moleculares características (criterios esenciales/deseables)
- Pueden solaparse en morfología y patrón molecular con los gliomas bien circunscritos (astrocitoma pilocítico), o con los tumores glioneuronales y, como ellos, suelen asociarse a epilepsia



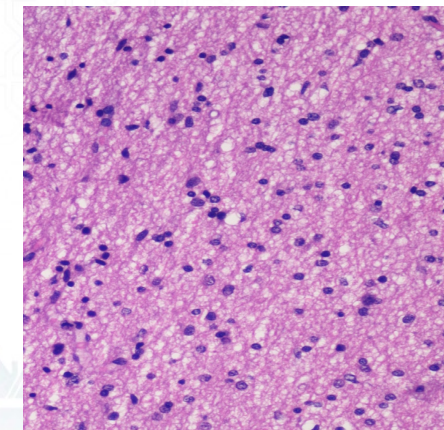
Diffuse astrocytoma *MYB* or *MYBL1*-altered



Angiocentric glioma



Polymorphous low-grade neuroepithelial tumour of the young (PLNTY)



Diffuse low-grade glioma,
MAPK pathway-altered

Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered

MYB, MYBL1

Angiocentric glioma

MYB

Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young

BRAF, FGFR family

Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered

FGFR1, BRAF

**Gliomas difusos tipo
pediátrico de bajo
grado**

Pilocytic astrocytoma

KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1

High-grade astrocytoma with piloid features

BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B (methylome)

Pleomorphic xanthoastrocytoma

BRAF, CDKN2A/B

Subependymal giant cell astrocytoma

TSC1, TSC2

Chordoid glioma

PRKCA

Astroblastoma, *MN1*-altered

MN1

Ganglion cell tumors

BRAF

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor

FGFR1

Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters

Chromosome 14, (methylome)

Papillary glioneuronal tumor

PRKCA

Rosette-forming glioneuronal tumor

FGFR1, PIK3CA, NF1

Myxoid glioneuronal tumor

PDGFRA

Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor

KIAA1549-BRAF fusion, 1p (methylome)

Multinodular and vacuolating neuronal tumor

MAPK pathway

**Gliomas bien
circunscritos
/T glioneuronales**

Gliomas difusos de tipo pediátrico de bajo grado

Pediatric-type diffuse low-grade gliomas

Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered

Angiocentric glioma

Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young

Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered

- Son gliomas **infiltrantes de grado 1** de malignidad!
- Son gliomas infiltrantes IDHwt (y H3wt)
- Se definen por el patrón morfológico y alteraciones moleculares características (criterios esenciales/deseables)
- Pueden solaparse en morfología y patrón molecular con los gliomas bien circunscritos (astrocitoma pilocítico), o con los tumores glioneurales y, como ellos, suelen asociarse a epilepsia
- Ante un astrocitoma difuso de bajo grado IDHwt (sin rasgos moleculares de GB) o ante un tumor de aspecto oligodendrogial sin IDHmut ni codeleción, debemos plantearnos un glioma de tipo pediátrico (sobretudo si es un adulto joven)
- Algunas de las alteraciones moleculares tienen tratamiento diana!

Gliomas difusos de tipo pediátrico de alto grado

Pediatric-type diffuse high-grade gliomas

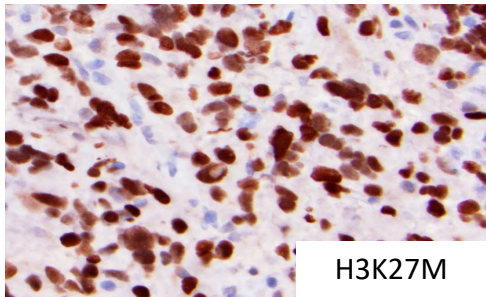
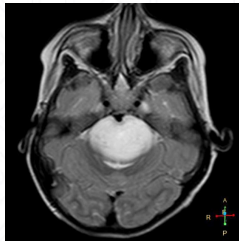
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered

Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant

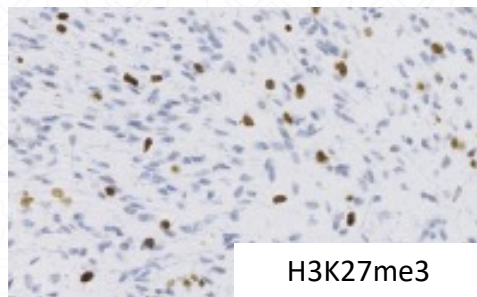
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype

Infant-type hemispheric glioma

- Son gliomas infiltrantes **de grado 4** de malignidad
- Ya no se denominan Glioblastoma (el GB es un tumor de “tipo adulto”)
- Son gliomas infiltrantes IDHwt
- Se definen por localización (línea media, hemisféricos), alteraciones moleculares (esenciales/deseables) y contexto clínico (edad del paciente)
- Pueden solaparse en morfología con los tumores embrionarios

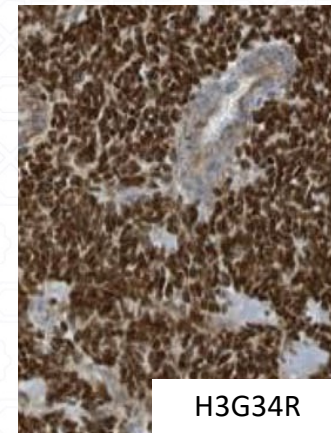
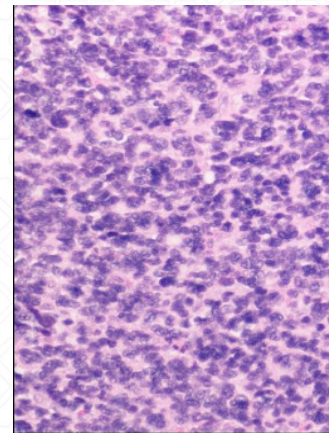


H3K27M



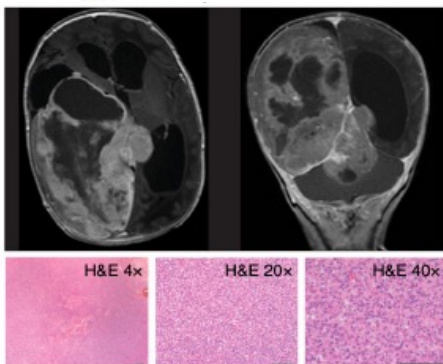
H3K27me3

Diffuse midline glioma, H3 K27-altered

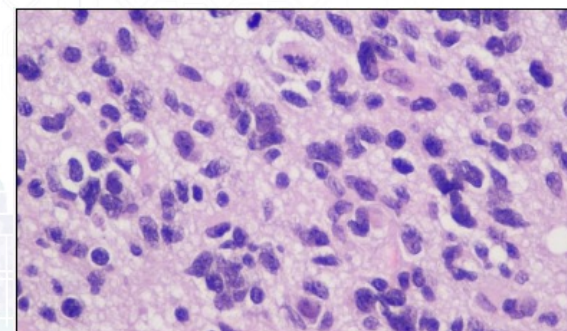


H3G34R

Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant



Infant-type hemispheric glioma (menores de 5a)



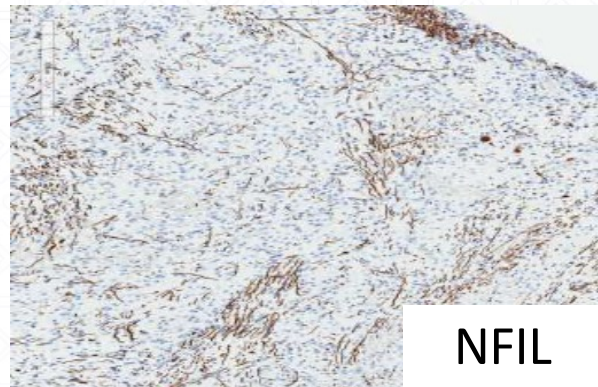
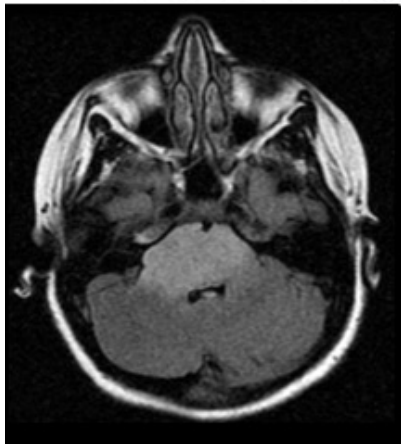
Diffuse pediatric-type high-grade glioma,
H3-wildtype and IDH-wildtype
(niños, dx exclusion)

Gliomas difusos de tipo pediátrico de alto grado

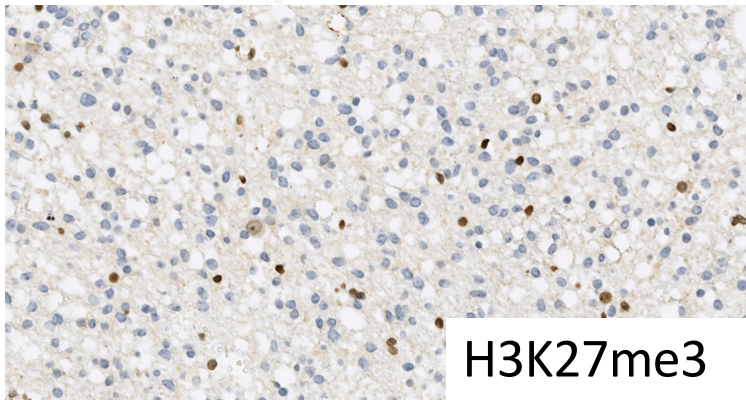
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	H3 K27, <i>TP53</i> , <i>ACVR1</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>EGFR</i> , <i>EZH1P</i>
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	H3 G34, <i>TP53</i> , <i>ATRX</i>
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype, and IDH-wildtype	IDH-wildtype, H3-wildtype, <i>PDGFRA</i> , <i>MYCN</i> , <i>EGFR</i> (methylome)
Infant-type hemispheric glioma	NTRK family, <i>ALK</i> , <i>ROS</i> , <i>MET</i>

- Son gliomas infiltrantes de grado 4 de malignidad
- Ya no se denominan Glioblastoma (el GB es un tumor de “tipo adulto”)
- Son gliomas infiltrantes IDHwt
- Se definen por localización (línea media, hemisféricos), alteraciones moleculares y contexto clínico (edad del paciente)
- Pueden solaparse en morfología con los tumores embrionarios
- Ante un astrocitoma difuso de alto grado IDHwt en un adulto joven debe excluirse una H3 (G34)
- Algunas de las alteraciones moleculares tienen tratamiento diana!

Glioma difuso de la línea media, H3 K27-alterado



NFIL



H3K27me3

Essential:

A diffuse glioma

AND

Loss of H3 p.K28me3 (K27me3) (immunohistochemistry)

AND

Midline location

AND

Presence of an H3 p.K28M (K27M) or p.K28I (K27I) mutation (for H3 K27-mutant subtypes)

OR

Presence of a pathogenic mutation or amplification of *EGFR* (for the *EGFR*-mutant subtype)

OR

Overexpression of EZHIP (for the H3-wildtype with EZHIP overexpression subtype)

OR

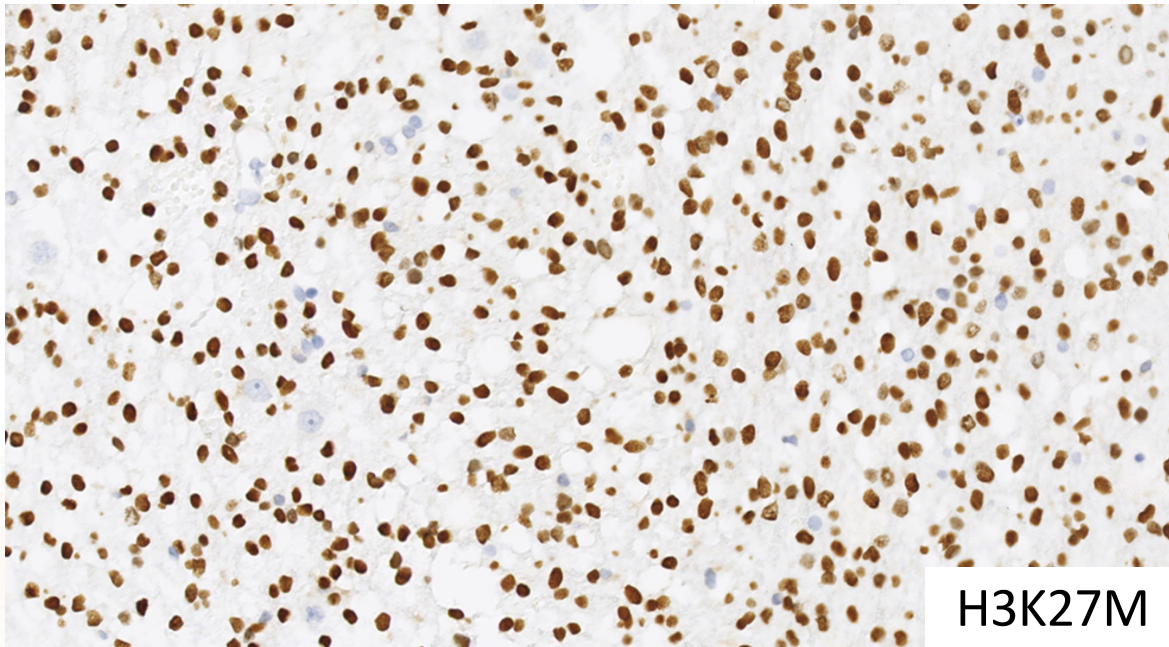
Methylation profile of one of the subtypes of diffuse midline glioma

Desirable:

Results from molecular analyses that enable discrimination of the H3.1 or H3.2 p.K28 (K27)-mutant subtype from the H3.3 p.K28 (K27)-mutant subtype

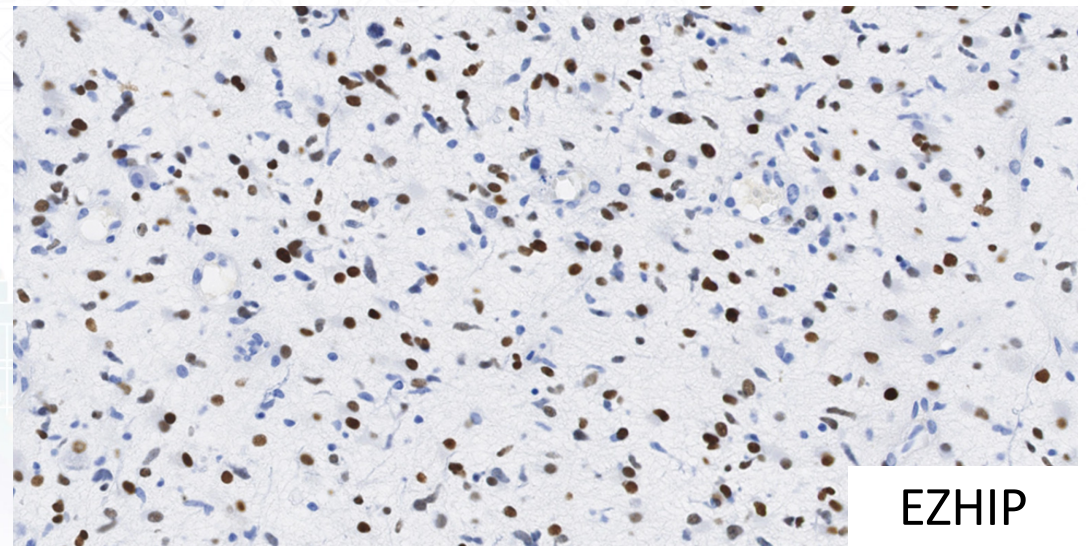
Glioma difuso de la línea media, H3 K27-alterado

- Hay tres subtipos de gliomas de la línea media
- No todos tienen mutación en H3K27M
- Todos pierden la expresión de H3K27me3
- La forma K27Mmut se puede detectar con un anticuerpo específico (ojo, hay una K27I)



Glioma difuso de la línea media, H3 K27-alterado

- Hay tres subtipos de gliomas de la línea media
- No todos tienen mutación en H3K27M
- Todos pierden la expresión de H3K27me3
- La forma K27Mmut se puede detectar con un anticuerpo específico (ojo, hay una K27I)
- La forma EGFRmut/ampl es más frecuente en niños, tiene una afectación bitalámica y requiere de métodos moleculares para su detección
- La forma EZHIP se puede detectar por IHQ



EZHIP

Glioma difuso de la línea media, H3 K27-alterado

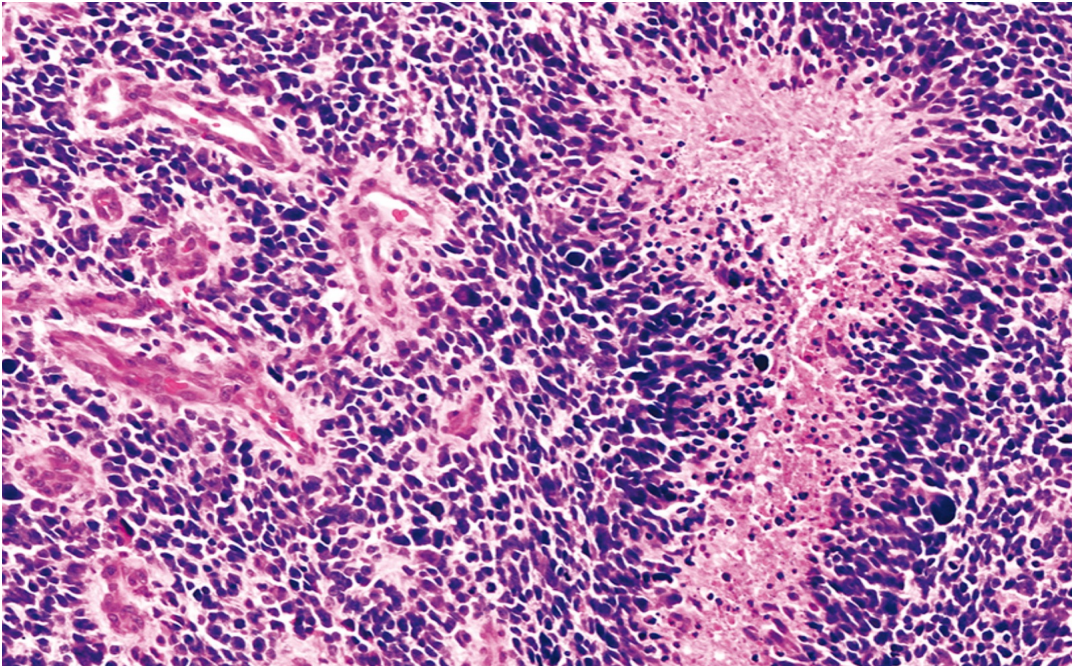
- Hay tres subtipos de gliomas de la línea media
- No todos tienen mutación en H3K27M
- Todos pierden la expresión de H3K27me3
- La forma K27Mmut se puede detectar con un anticuerpo específico (ojo, hay una K27I)
- La forma EGFRmut/ampl es más frecuente en niños, tiene una afectación bitalámica y requiere de métodos moleculares para su detección
- La forma EZHIP se puede detectar por IHQ

- Todas las formas corresponden a un grado 4 de malignidad!, aunque histológicamente no siempre parece un alto grado

- Hay otros tumores con mutación H3K27M (astrocitomas pilocíticos....); pero no son infiltrantes, y por tanto no pueden catalogarse de GDLM ni darles un grado 4 de malignidad!!!!

Glioma difuso hemisférico, H3 G34-mutado

- Pueden parecer tumores embrionarios (PNETs)



Essential:

Cellular, infiltrative glioma with mitotic activity

AND

H3.3 p.G35R (G34R) or p.G35V (G34V) mutation (*H3-3A [H3F3A]* c.103G>A, c.103G>C, or c.104G>T)

AND

Hemispheric location

AND (for unresolved lesions)

Methylation profile of diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant

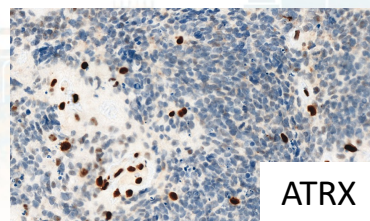
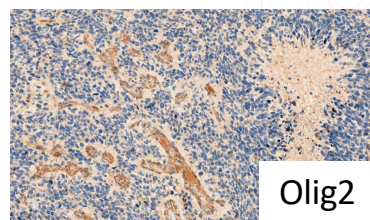
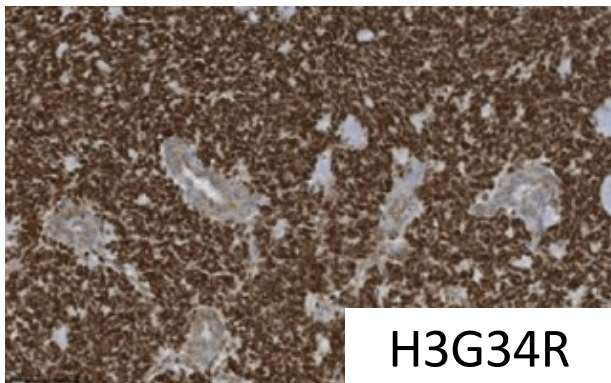
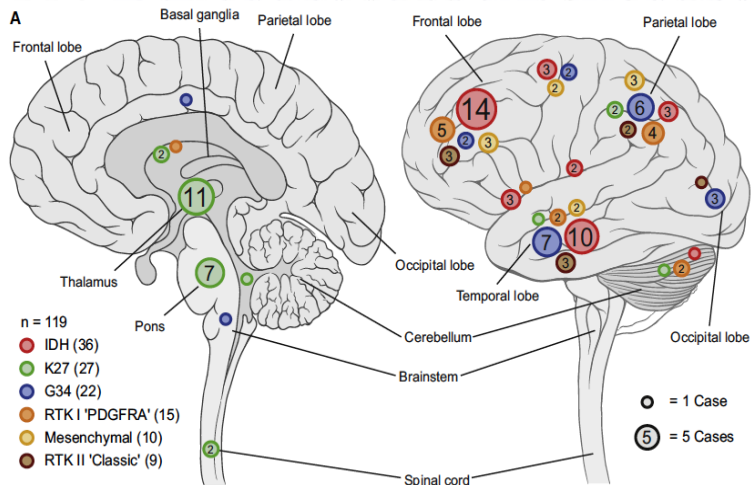
Desirable:

OLIG2 immunonegativity

Loss of ATRX expression

Diffuse p53 immunopositivity

Glioma difuso hemisférico, H3 G34-mutado



Essential:

Cellular, infiltrative glioma with mitotic activity

AND

H3.3 p.G35R (G34R) or p.G35V (G34V) mutation (*H3-3A [H3F3A]* c.103G>A, c.103G>C, or c.104G>T)

AND

Hemispheric location

AND (for unresolved lesions)

Methylation profile of diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant

Desirable:

OLIG2 immunonegativity

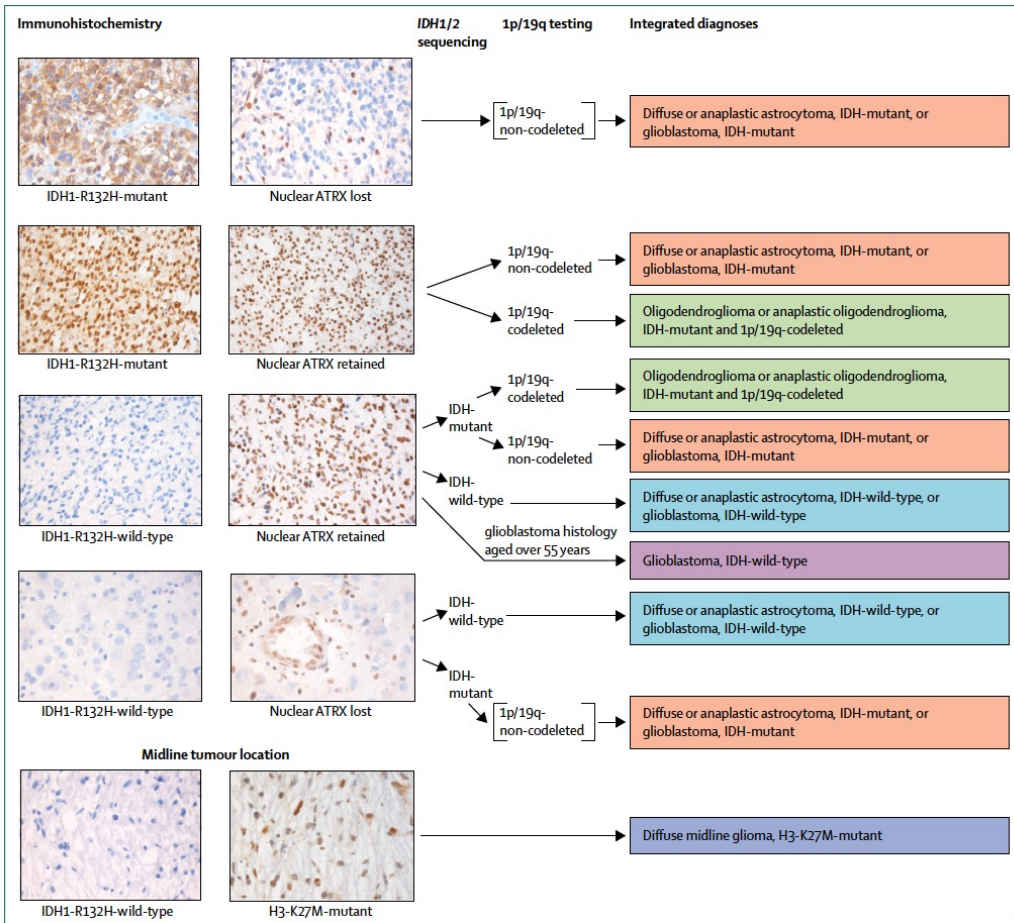
Loss of ATRX expression

Diffuse p53 immunopositivity

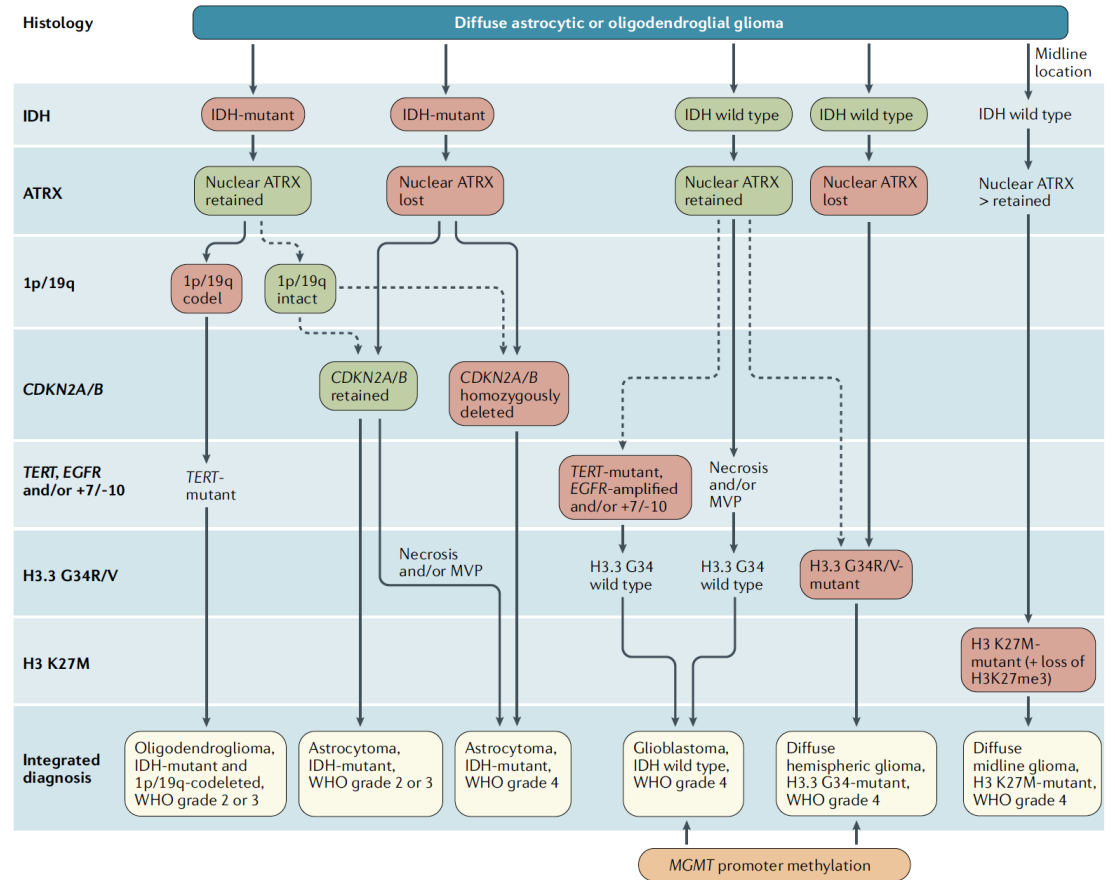
Glioma difuso hemisférico, H3 G34-mutado

- Pueden parecer tumores embrionarios (PNETs)
- Se pueden detectar con anticuerpos específicos (G34R y G34V)
- Corresponden a un grado 4 de malignidad!
- Debe sospecharse ante un glioma de alto grado hemisférico, IDHwt, que pierde la expresión de ATRX y Olig2, y expresan p53 en un adulto joven





Weller M et al. *Lancet Oncol*, 2017



Weller et al, *Nat Rev Clin Oncol*, 2021

Take home messages:

- La nueva clasificación de la OMS contempla la existencia de gliomas infiltrantes/difusos de “tipo adulto” y gliomas de “tipo pediátrico”



Take home messages:

- La nueva clasificación de la OMS contempla la existencia de gliomas infiltrantes/difusos de “tipo adulto” y gliomas de “tipo pediátrico”
- El diagnóstico de los gliomas de “tipo adulto” requiere del conocimiento de la información molecular



Take home messages:

- La nueva clasificación de la OMS contempla la existencia de gliomas infiltrantes/difusos de “tipo adulto” y gliomas de “tipo pediátrico”
- El diagnóstico de los gliomas de “tipo adulto” requiere del conocimiento de la información molecular
- En caso de no disponer de ella aplicaremos el termino NOS a nuestro diagnóstico



Take home messages:

- La nueva clasificación de la OMS contempla la existencia de gliomas infiltrantes/difusos de “tipo adulto” y gliomas de “tipo pediátrico”
- El diagnóstico de los gliomas de “tipo adulto” requiere del conocimiento de la información molecular
- En caso de no disponer de ella aplicaremos el termino NOS a nuestro diagnóstico
- En caso de no concordar con el diagnóstico histológico deberíamos explorar la posibilidad que se trate de un glioma de “tipo pediátrico”



Take home messages:

- La nueva clasificación de la OMS contempla la existencia de gliomas infiltrantes/difusos de “tipo adulto” y gliomas de “tipo pediátrico”
- El diagnóstico de los gliomas de “tipo adulto” requiere del conocimiento de la información molecular
- En caso de no disponer de ella aplicaremos el termino NOS a nuestro diagnóstico
- En caso de no concordar con el diagnóstico histológico deberíamos explorar la posibilidad que se trate de un glioma de “tipo pediátrico”
- Los gliomas de “tipo pediátrico” más frecuentes en la edad adulta son los asociados a mutaciones de H3 (difuso de la línea media K27 alterado, y hemisférico G34 mutado)

Take home messages:

- La nueva clasificación de la OMS contempla la existencia de gliomas infiltrantes/difusos de “tipo adulto” y gliomas de “tipo pediátrico”
- El diagnóstico de los gliomas de “tipo adulto” requiere del conocimiento de la información molecular
- En caso de no disponer de ella aplicaremos el termino NOS a nuestro diagnóstico
- En caso de no concordar con el diagnóstico histológico deberíamos explorar la posibilidad que se trate de un glioma de “tipo pediátrico”
- Los gliomas de “tipo pediátrico” más frecuentes en la edad adulta son los asociados a mutaciones de H3 (difuso de la línea media K27 alterado, y hemisférico G34 mutado)
- Si no encontramos entidad a la que se ajuste estableceremos un diagnóstico NEC

Take home messages:

- La nueva clasificación de la OMS contempla la existencia de gliomas infiltrantes/difusos de “tipo adulto” y gliomas de “tipo pediátrico”
- El diagnóstico de los gliomas de “tipo adulto” requiere del conocimiento de la información molecular
- En caso de no disponer de ella aplicaremos el termino NOS a nuestro diagnóstico
- En caso de no concordar con el diagnóstico histológico deberíamos explorar la posibilidad que se trate de un glioma de “tipo pediátrico”
- Los gliomas de “tipo pediátrico” más frecuentes en la edad adulta son los asociados a mutaciones de H3 (difuso de la línea media K27 alterado, y hemisférico G34 mutado)
- Si no encontramos entidad a la que se ajuste estableceremos un diagnóstico NEC
- Algunos marcadores de los gliomas difusos de tipo pediátrico son dianas de tratamiento!

Take home messages:

- La nueva clasificación de la OMS contempla la existencia de gliomas infiltrantes/difusos de “tipo adulto” y gliomas de “tipo pediátrico”
- El diagnóstico de los gliomas de “tipo adulto” requiere del conocimiento de la información molecular
- En caso de no disponer de ella aplicaremos el termino NOS a nuestro diagnóstico
- En caso de no concordar con el diagnóstico histológico deberíamos explorar la posibilidad que se trate de un glioma de “tipo pediátrico”
- Los gliomas de “tipo pediátrico” más frecuentes en la edad adulta son los asociados a mutaciones de H3 (difuso de la línea media K27 alterado, y hemisférico G34 mutado)
- Si no encontramos entidad a la que se ajuste estableceremos un diagnóstico NEC
- Algunos marcadores de los gliomas difusos de tipo pediátrico son dianas de tratamiento!
- Necesitamos muestras de tamaño suficiente para poder clasificar los tumores!!!!

A Radiologist's Guide to the 2021 WHO Central Nervous System Tumor Classification: Part I—Key Concepts and the Spectrum of Diffuse Gliomas

Johnson et al, *Radiology*, 2022

REVIEW



2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist

McNamara et al, *Neuroradiology*, 2022

This copy is for personal use only. To order printed copies, contact reprints@rsna.org

1474

NEURORADIOLOGY

Major Changes in 2021 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors

Kurokawa et al, *Radiographics*, 2022

A Radiologist's Guide to the 2021 WHO Central Nervous System Tumor Classification: Part I—Key Concepts and the Spectrum of Diffuse Gliomas

Johnson et al, *Radiology*, 2022

REVIEW



***Muchas gracias
por su atención!***

**2021 WHO classification of tumours of the central nervous system:
a review for the neuroradiologist**

McNamara et al, *Neuroradiology*, 2022

This copy is for personal use only. To order printed copies, contact reprints@rsna.org

1474

NEURORADIOLOGY

Major Changes in 2021 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors

Kurokawa et al, *Radiographics*, 2022