

Tumores del sistema nervioso central. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2021. Hacia un cambio de paradigma

Ramiro J. del Río^a , Santiago E. Cicutti^a , Javier D. González Ramos^a 

RESUMEN

El estudio de los tumores del sistema nervioso central (SNC) resulta ser un tema de gran consideración y su conocimiento reviste una alta importancia en la práctica médica.

Las clasificaciones de las neoplasias del SNC comenzaron a mediados del siglo XIX hasta que en 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la primera edición de una sistemática útil con el objetivo de establecer un lenguaje común para todas las especialidades médicas. Al día de hoy, 5 ediciones actualizaron la taxonomía neoplásica.

La quinta edición del año 2021 consolida el cambio de paradigma dado por los avances moleculares, si bien todavía la transición se encuentra en proceso entre la caracterización morfológica y la biológica molecular.

En este artículo, se analizan las nuevas modificaciones incorporadas en las diferentes familias tumorales más frecuentes en pediatría haciendo hincapié en aquella información de utilidad para el médico pediatra en su práctica diaria y la consulta multidisciplinaria.

Palabras clave: neoplasias del sistema nervioso central; Clasificación Internacional de Enfermedades; Organización Mundial de la Salud; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10219>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10219.eng>

Cómo citar: del Río RJ, Cicutti SE, González Ramos JD. Tumores del sistema nervioso central. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2021. Hacia un cambio de paradigma. *Arch Argent Pediatr* 2024;e202310219. Primero en Internet 21-MAR-2024.

^a Servicio de Neurocirugía; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Ramiro J. del Río: rjdelrio@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-9-2023

Aceptado: 12-12-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen una patología de gran importancia en la práctica pediátrica, ya que resultan ser las neoplasias sólidas más frecuentes en este grupo etario y ocupan un segundo lugar entre las entidades malignas luego de las leucemias.^{1,2}

Dada la diferencia que presentan este tipo de lesiones con las neoplasias halladas en otros órganos, recién en 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la primera clasificación de tumores de sistema nervioso basada en varias sistematizaciones previas de diversos autores. De esta forma, se trató de agrupar las diferentes entidades según sus características comunes;³⁻⁶ posteriormente, a lo largo de los años, han ido sucediendo varias actualizaciones⁷⁻¹¹ hasta llegar a la 5.ª edición en el año 2021.¹²

Las instituciones que poseen bancos de tumores bien estructurados son capaces de contribuir al establecimiento de una taxonomía molecular, a través de la creación de redes de información multiparamétrica utilizadas para modificar y redirigir el diagnóstico y tratamiento con la intención de mejorar el pronóstico.

El objetivo del presente artículo consiste en rescatar los puntos más importantes sobre los tumores que más frecuentemente ocurren en pacientes pediátricos teniendo en cuenta la información que puede resultar útil para el pediatra.

GENERALIDADES

- Los tumores del sistema nervioso constituyen un grupo heterogéneo de entidades con síntomas dependientes de la localización, tamaño, edad del paciente y estirpe tumoral.¹³
- En el caso de las lesiones supratentoriales, el síndrome de hipertensión intracraneal con su tríada de vómitos, cefalea y edema de papila es una forma de presentación común en aquellas lesiones de gran tamaño.
- En pacientes lactantes donde las suturas aún no se han fusionado, en lugar de los síntomas clásicos, es factible observar un notorio aumento del perímetro cefálico, fontanela tensa y diástasis de suturas.
- En caso de lesiones en áreas elocuentes (motora, sensitiva, visual, etc.), pueden desarrollarse síndromes focales acordes con la región comprometida.
- La presencia de irritación en la corteza cerebral llevará a diferentes cuadros convulsivos; las

crisis suelen ser más frecuentes en neoplasias temporales y en determinadas estirpes tumorales (tumor epitelial disembrionárico).

- Por su parte, las patologías que ocupan la fosa posterior en caso de desarrollar hidrocefalia darán lugar a hipertensión intracraneal; los vómitos por irritación del área postrema son factibles en la ocupación del cuarto ventrículo, mientras que los síndromes alternos son característicos de infiltración del tronco encefálico. Por último, síndromes cerebelosos podrán aparecer en tumores localizados en este órgano.
- Salvo en algunas excepciones donde los estudios por imágenes son capaces de aportar gran certeza diagnóstica y la resección quirúrgica no se encuentra indicada, la exéresis debe ser realizada en la medida de lo posible sin aumentar la morbilidad; en caso contrario, la toma de muestra para biopsia es prácticamente mandatoria. A través del análisis de la pieza, el anatomopatólogo podrá realizar un informe según la clasificación publicada por la OMS, que dará lugar al tipo de tratamiento y el pronóstico.

NOVEDADES DE LA 5.ª EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

La nueva clasificación publicada en el año 2021 toma en cuenta tanto componentes moleculares como histológicos, lo cual lleva a una taxonomía híbrida indicadora de un nuevo paradigma que aún se encuentra en proceso de cambio.

En primer lugar, el término “entidad” fue reemplazado por “tipo”, y el vocablo “variante”, por “subtipo”, con el objeto de estandarizar los libros sobre la 5.ª edición de la OMS.¹²

La nomenclatura de las neoplasias intenta ser lo más simple posible; se utiliza para definir las: localización, edad de presentación y/o modificadores genéticos con utilidad clínica¹¹ (por ejemplo: glioma difuso de línea media *K27M* alterado). Términos “modificantes” como la palabra *anaplásico* o *multiforme* fueron eliminados.

La gradación tumoral también sufrió cambios, intenta asemejarse más a las neoplasias presentes fuera del SNC conservando, sin embargo, algunas características clásicas. Como ejemplo, se dejaron de usar los números romanos para aplicar los arábigos.¹⁴

Los marcadores biológicos moleculares pueden ser indicadores importantes de

pronóstico, motivo por el cual también fueron incluidos a la hora de determinar ciertos grados tumorales.

El sufijo NOS (*not otherwise specified*, no especificado de otra forma), que agrupaba todos aquellos tumores a los cuales no se les podía asignar un tipo específico, hoy está dividido en dos. Por un lado, continúa en uso el término NOS para aquellas entidades que no pueden ser clasificadas según la OMS por no poder realizarse las pruebas específicas, ya sea por escasez del material, deterioro de la muestra o falta de métodos para efectuar los testeos moleculares necesarios. Por otra parte, se agrega la expresión NEC (*not elsewhere classified*, no clasificado en otra parte) para aquellas neoplasias donde los exámenes requeridos fueron ejecutados, pero su informe es incierto a la hora de encasillar la muestra en algún tipo de los establecidos por OMS.¹⁵

DIAGNÓSTICO INTEGRADO EN CAPAS

Desde la revisión del 2016, basándose en una exitosa adaptación para tumores hematopoyéticos,¹⁶ Davis Louis propuso integrar la información molecular e histológica en forma de capas, hecho aceptado por los expertos y aprobado en el consenso de Harlem.^{15,17} Esta sistematización constituye un instructivo para el patólogo a la hora de elaborar el informe correspondiente.

El concepto implica niveles sucesivos donde la primera capa indica el diagnóstico integrado; la segunda, el tipo histológico; la tercera, el grado; y la cuarta, las características moleculares. Surge de este modelo la premisa “la biología molecular vence a la histología”.¹⁸ Por ejemplo, un glioma

de línea media que demuestre una alteración en la histona tipo K27 será grado 4 aun cuando en la lesión no se observen características morfológicas de agresividad. Como puede deducirse, los niveles inferiores van dando lugar a los superiores hasta llegar al primero, donde queda finalmente expresado el diagnóstico integrado (*Figura 1*).

CLASIFICACIÓN 2021 DE TUMORES PEDIÁTRICOS

A continuación, se describen los tumores del SNC de la infancia con énfasis en aquellos que sufrieron cambios en la última sistematización.

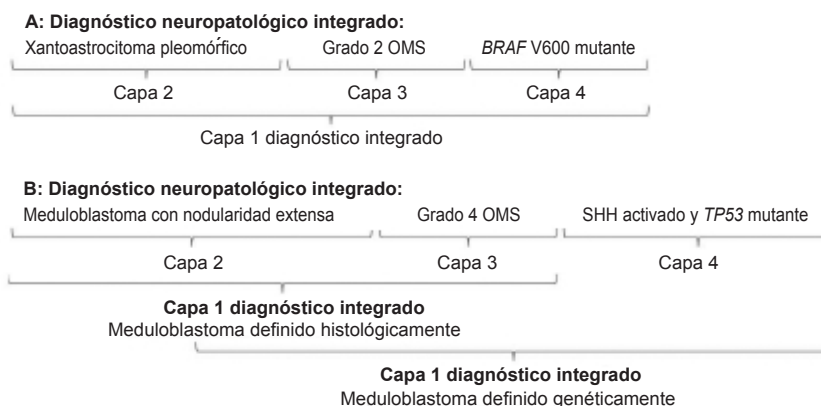
Gliomas

La 5.^{ta} edición de la OMS tomó un nuevo abordaje para la clasificación de los tumores gliales, glioneuronales y neuronales. Fueron divididos en 6 familias diferentes: 1) gliomas difusos tipo adulto, 2) gliomas difusos de bajo grado tipo pediátricos, 3) gliomas difusos de alto grado tipo pediátrico, 4) gliomas astrocíticos circunscritos, 5) tumores neuronales y glioneuronales, y 6) ependimomas (*Tabla 1 y Figura 2*).

Los tumores de plexos coroideos fueron eliminados de esta categoría.¹²

Es concebible ver en esta división la presencia de una gran separación entre los gliomas difusos pediátricos y adultos, los cuales pueden tener histología similar, pero su comportamiento conlleva importantes diferencias; como ejemplo, los gliomas infantiles raramente presentan progresión a grados mayores. Sin embargo, en los pacientes jóvenes y adolescentes se produce una superposición, y es factible encontrar

FIGURA 1. Ejemplo de diagnóstico integrado en capas según consenso de Harlem



entidades correspondientes a ambos tipos etarios.

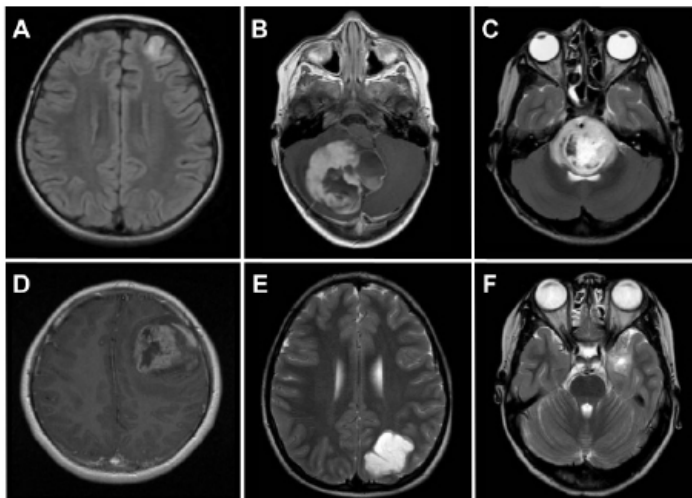
Dentro de los gliomas difusos de bajo grado pediátricos, encontramos 4 tipos: astrocitoma difuso *MYB* o *MYBL1*-alterado, glioma angiocéntrico, tumor neuroepitelial

polimorfo de bajo grado del joven (PLNTY) y glioma difuso de bajo grado con vía MAPK alterada. De estos, solo el glioma angiocéntrico describe una característica morfológica típica, mientras que el resto son definidos por sus marcadores biológicos (*MYB*, *MYBL1*, *BRAF*,

TABLA 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores gliales (5.ª edición, 2021)

Clasificación de tumores gliales, glioneuronales y neuronales
Gliomas difusos de bajo grado tipo pediátricos:
Astrocitoma difuso, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -alterado
Glioma angiocéntrico
Tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado del joven (PLNTY)
Glioma difuso de bajo grado con vía MAPK alterada
Gliomas difusos de alto grado tipo pediátricos:
Glioma difuso de línea media <i>H3 K27</i> -alterado
Glioma hemisférico <i>H3 G34</i> -mutante
Glioma difuso tipo pediátrico de alto grado <i>H3</i> -tipo salvaje e <i>IDH</i> -tipo salvaje
Glioma hemisférico tipo infantil
Gliomas astrocíticos circunscritos:
Astrocitoma pilocítico
Astrocitoma de alto grado con características piloides
Xantoastrocitoma pleomórfico
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Glioma cordoideo
Astroblastoma, <i>MN1</i> -alterado
Tumores neuronales y glioneuronales:
Ganglioglioma
Ganglioglioma infantil desmoplásico / astrocitoma infantil desmoplásico
Tumor neuroepitelial disembrionárico
Tumor glioneuronal difuso con características similares a oligodendroglioma y grupos nucleares
Tumor glioneuronal papilar
Tumor glioneuronal formador de rosetas
Tumor glioneuronal mixoide
Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso
Gangliocitoma
Tumor neurona multinodular y vacuolizante
Gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos)[
Neurocitoma central
Neurocitoma extraventricular
Uponeurocitoma cerebeloso

FIGURA 2. Imágenes de resonancias magnéticas de pacientes con tumores gliales, glioneuronales y neuronales



A: Glioma angiocéntrico.

B: Astrocitoma pilocítico de fosa posterior.

C: Glioma difuso de línea media H3 K27-alterado (antes conocido por sus siglas en inglés DIPG, que significa glioma difuso intrínseco pontino).

D: Xantastrocitoma pleomórfico grado 3 de la OMS.

E: Tumor neuroepitelial disembrionárico (DNT).

F: Ganglioglioma temporal.

FGFR). Los últimos, a su vez, pueden tener morfología astrocítica u oligodendrocítica.¹⁵ A diferencia de los gliomas circunscritos, los gliomas difusos pueden ser difíciles de resear en forma completa, especialmente en aquellos de localización profunda. Las alteraciones en la vía MAPK requieren particular atención, incluida la mutación o fusión del oncogén *BRAF*, mutación *NF1*, mutación del *FGFR1* y la fusión en la familia de *NTRK*.^{19,20} Esto permite colocar el foco en terapias blanco como inhibidores de *BRAF* (dabrafenib) o de la vía *MEK* (trametinib).²¹

Dentro de los gliomas difusos de alto grado, también encontramos 4 tipos: glioma difuso de línea media *H3 K27*-alterado, glioma hemisférico difuso *H3 G34*-mutante, glioma difuso tipo pediátrico de alto grado *H3*-tipo salvaje e *IDH* tipo salvaje, y el glioma hemisférico tipo infantil. Conforman el 10 % de los tumores cerebrales en niños y poseen mal pronóstico.²² Dentro del glioma difuso de línea media *H3 K27*-alterado, se encuentra un tumor relativamente frecuente antes conocido por sus siglas en inglés DIPG, que significa glioma difuso intrínseco pontino. Los otros 3 tipos son entidades nuevas que requieren de la biología molecular para caracterizarlos. El glioma hemisférico tipo infantil es una entidad

nueva que ocurre en recién nacidos e infantes con un perfil molecular típico (*ALK*, *ROS1*, *NTRK1/2/3* o *MET*).^{23,24}

Puede deducirse entonces la desaparición de dos estirpes en pediatría: el oligodendroglioma y el glioblastoma, tumores que pasaron a ser propios del adulto.

Los gliomas astrocíticos circunscritos se diferencian de los anteriores por ser lesiones sólidas delimitadas.¹² Su nombre tiende erróneamente a llevar a creer que corresponden a un bajo grado, sin embargo, dentro de las numerosas entidades que encontramos, no todas necesariamente son patologías poco agresivas ni tampoco exclusivas del paciente pediátrico.

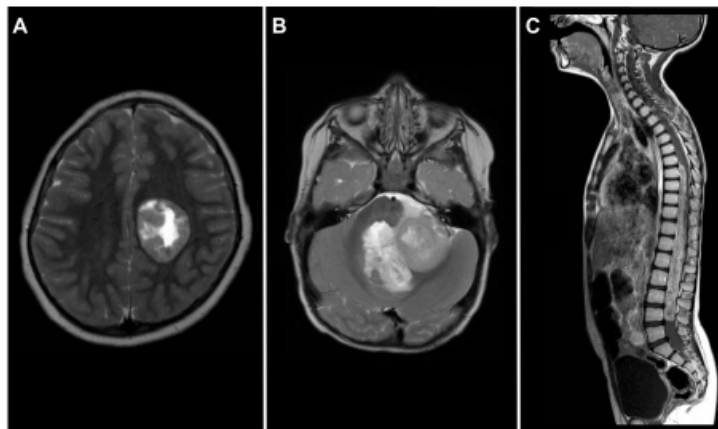
Dentro de esta familia, figura el astrocitoma pilocítico, tumor del SNC más frecuente en los niños (el 20 % de las neoplasias del SNC en menores de 20 años),²⁵⁻²⁷ con localización más común en cerebelo y región supraselar. El marcador molecular habitualmente hallado es la fusión *KIAA1549-BRAF* (vía MAPK).

Otra lesión de este grupo encontrada preferentemente en niños es el xantastrocitoma pleomórfico, el cual puede ser grado 2 o 3 y es uno de los pocos ejemplos de progresión tumoral. La alteración encontrada generalmente

FIGURA 3. Gráfico de clasificación de ependimomas según la Organización Mundial de la Salud

ST - Supratentorial	ST - Subependimoma	1
	ST - Ependimoma Fusión ZFTA	2 / 3
	ST - Ependimoma Fusión YAP1	2 / 3
FP - Fosa Posterior	FP - Subependimoma	1
	Ependimoma FPA	2 / 3
	Ependimoma FPB	2 / 3
ESP - Espinal	ESP - Subependimoma	1
	ESP - MPE Ependimoma mixopapilar	2
	ESP - Ependimoma	2 / 3
	ESP - Ependimoma MYCN amplificado	2 / 3

FIGURA 4. Imágenes de resonancias magnéticas de pacientes con ependimomas



- A: Ependimoma supratentorial.
 B: Ependimoma de fosa posterior.
 C: Ependimoma mixopapilar espinal.

es la mutación *BRAF V600* con posibilidades de tratamiento blanco como fue dicho anteriormente.¹²

Tumores neuronales y glioneuronales

Todos los tumores con un componente neuronal quedaron agrupados juntos en la nueva clasificación. Los más frecuentes son los gangliogliomas y el tumor neuroepitelial

disembrioplásico (DNT); los primeros localizados en tronco del encéfalo, unión bulbomedular y supratentorial, son generalmente grado 1 aunque en pocos casos pueden observarse signos de agresividad (grado 3). El segundo es una lesión benigna grado 1 supratentorial que suele manifestarse con convulsiones. A aquellas entidades conocidas previamente, fueron agregados 3 nuevos tipos (aunque

el primero es todavía provisorio): DGONC, tumor glioneuronal mixoide y tumor neuronal multinodular y vacuolar.¹²

Ependimomas

Los ependimomas se ubican en tercer lugar de frecuencia entre los tumores del SNC en niños luego de los gliomas y meduloblastomas (del 5 % al 10 %); el 90 % son intracraneales a expensas de la fosa posterior.^{28,29}

Para agruparlos, se tuvo en cuenta una combinación de características histopatológicas y moleculares sumadas al sitio anatómico³⁰ (Figuras 3 y 4).

Este tipo de neoplasias pueden ser grado 1, 2 o 3. El subependimoma (lesión poco común) es el único grado 1, ya que el ependimoma mixopapilar pasó a ser grado 2 dada su posibilidad de recidiva similar al resto de los tumores ependimarios.

En estas entidades, como se dijo anteriormente, se cumple la eliminación del término *anaplásico*; dejó de existir esta variante.³¹

Los supratentoriales son categorizados según dos fusiones moleculares. Por un lado, la fusión *C11orf95-RELA*, presente en el 70 % de los casos y ahora denominada ZFTA (designación del gen *C11orf95*),¹² y por otro lado la fusión que involucra al gen *YAP1*. Queda por definir una pequeña proporción que no presentan ninguna de estas alteraciones que por el momento serían definidos como NEC.¹² Si bien la fusión ZFTA está relacionada con peor pronóstico, aquellos que fueron sometidos a radioterapia no tuvieron una evolución uniforme, por lo que no queda tan claro el verdadero valor de este marcador.^{30,31}

Con respecto a los ependimomas de fosa posterior, fue finalmente incorporada la división según el perfil de metilación en los 2 subtipos

más comunes (A y B). Los de fosa posterior subtipo A (FPA) tienen pérdida relativa del marcador epigenético de la trimetilación H3K27 y poseen un peor desenlace. Los de subtipo B (FPB) se presentan en niños más grandes y están relacionados con mejor sobrevida.³⁰⁻³³

Tumores de plexos coroideos

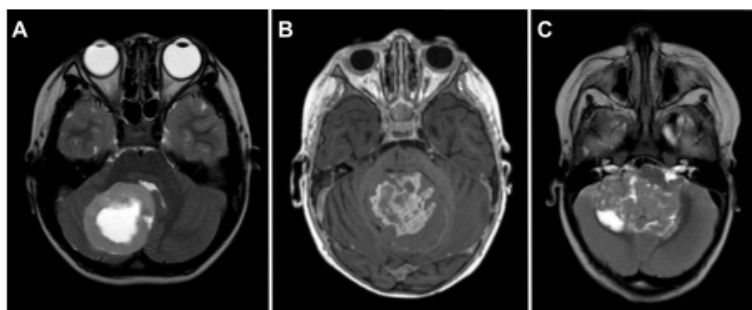
El cambio principal en este tipo de entidades fue la catalogación en una familia propia, separados del grupo de los tumores neuroepiteliales primarios. Estos órganos pueden dar lugar a papilomas o carcinomas con una lesión de malignidad intermedia llamada papiloma atípico.¹²

Tumores embrionarios

Los tumores embrionarios constituyen un tipo heterogéneo de neoplasias malignas del SNC²¹ de máxima agresividad (grado 4 en todos los tipos y subtipos) que constituyen el 20 % de las neoplasias cerebrales pediátricas³⁴ (Figura 5). Típicamente definidos como de células pequeñas, redondas y azules, fueron nombrados originalmente como PNET (tumores neuroectodérmicos primitivos).^{1,35} Aquellos que se presentaban en la fosa posterior correspondían a meduloblastomas; los de la región pineal, pinealoblastomas (nombres que aún se conservan); y aquellos de la fosa anterior o media, PNET supratentoriales.^{35,36}

En el 2016 este tipo de entidades fueron reclasificadas según sus perfiles moleculares combinados con las características histológicas. Desaparece así el término *PNET* y todos son agrupados en una sola familia de tumores embrionarios del SNC. Basándose en una taxonomía integrada con un fuerte énfasis en el

FIGURA 5. Imágenes de resonancias magnéticas de pacientes con tumores embrionarios



A: Tumor de sistema nervioso central con duplicación en tándem del *BCOR*.

B: Meduloblastoma.

C: Tumor teratoide/rabdoide atípico de fosa posterior.

perfil molecular, la 5.^{ta} edición de la OMS asocia 2 grupos: meduloblastomas y otros tumores embrionarios.²¹

Meduloblastomas

Los meduloblastomas constituyen el tumor sólido maligno más frecuente en pediatría;³⁷ el 70 % de los casos se producen en niños menores de 10 años de los cuales un tercio son menores de 3 años. Su origen es exclusivo de la fosa posterior y conforman más del 60 % de las neoplasias embrionarias infantiles.³⁸⁻⁴¹

Clásicamente, los factores relacionados con una mala evolución fueron la diseminación en el momento de presentación, corta edad (menor a 3 o 5 años) y el residuo tumoral posquirúrgico mayor a 1,5 cm³.³⁷

Originariamente fueron descritas 4 variantes morfológicas: clásico, anaplásico de grandes células, desmoplásico nodular y con nodularidad extensa.⁴²

Posteriormente, con el advenimiento de la biología molecular, surgieron 4 grupos: WNT-activado, *Sonic hedgehog* (SHH) activado, grupo 3 y grupo 4.⁴⁰

A su vez el subtipo SHH puede ser subdividido en 2 según el estado del *TP53* (mutante vs. salvaje), con diferentes características clínico-patológicas.¹²

Si bien existe una correlación entre las variantes morfológicas y moleculares, la nueva clasificación permite informarlos según las características analizadas, es decir, meduloblastoma definido histológicamente o meduloblastoma definido genéticamente.¹²

Dada la heterogeneidad de estos tumores y su necesidad de agruparlos de acuerdo a una combinación histológica y molecular, resulta altamente necesario reportarlos en forma integrada con el método de capas antes visto usando los términos NOS y NEC cuando esto sea necesario.

Otros tumores embrionarios

- El resto de los tumores embrionarios comprenden los siguientes tipos: AT/RT, tumor embrionario con rosetas multicapas (ETMR), neuroblastoma del SNC, FOXR2-activado y tumor del SNC con duplicación interna en tándem del BCOR. Los dos primeros estaban presentes en previas clasificaciones, mientras que los tres últimos fueron incluidos en la última.
- De todas formas, muchas veces no es posible

contar con todos los métodos diagnósticos para poder tipificarlos, con lo cual podrían informarse como tumores embrionarios NOS o NEC si no tuvieran características moleculares que permitieran encasillarlos en alguno de los descritos anteriormente.^{43,44}

Tumores pineales

Continúan presentes en este grupo los tipos previamente incluidos: pinealocitoma, tumor pineal parenquimatoso con diferenciación intermedia (PPTID) y pinealoblastoma. La clasificación 2021 sumó el tumor mixoide desmoplásico de la región pineal *SMARCB-1* mutante, una neoplasia rara que carece de signos histopatológicos de malignidad.⁴⁵

Salvo los clásicamente conocidos pinealocitomas y pinealoblastomas, el resto de las neoplasias no tienen un comportamiento del todo cierto; no se puede aún definir el grado tumoral.¹²

Por otro lado, fueron descritos sin ser incluidos en la clasificación variantes moleculares de pinealoblastomas definidos por metilación con diferente comportamiento y pronóstico.^{46,47}

Craneofaringiomas

El craneofaringioma constituía un único tumor con 2 variantes: adamantinomatoso y papilar. Hoy día son clasificados como 2 tipos diferentes de neoplasias, dadas sus diferencias clínicas demográficas, características radiológicas, hallazgos histopatológicos y alteraciones moleculares.^{48,49}

CONCLUSIONES

Dada la frecuencia de los tumores de SNC, estos deben ser tenidos en cuenta en el algoritmo diagnóstico de pacientes que presenten síntomas sospechosos.

El gran grupo heterogéneo de este tipo de entidades llevó a varios eminentes profesionales a realizar diversas clasificaciones desde mediados del siglo XIX; la última es la 5.^{ta} edición de la OMS en el año 2021.

El conocimiento y la sistematización de las diferentes entidades permiten abordar los aspectos más importantes de estas neoplasias, se pueden comprender las características diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. ■

REFERENCIAS

1. Li BK, Al-Karmi S, Huang A, Bouffet E. Pediatric embryonal brain tumors in the molecular era. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(3):293-303.

2. Patel S, Bhatnagar A, Wear C, Osiro S, et al. Are pediatric brain tumors on the rise in USA? Significant incidence and survival findings from the SEER database analysis. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(1):147-54.
3. Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. Berlin: Hirschwald; 1863.
4. Bailey P, Cushing H. A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlation study of prognosis. Philadelphia: Lippincott; 1926.
5. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A Simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24(3):71-5.
6. Zülch KJ, Avtsyn AP, Barnar R, Brucher J, et al. Histological typing of tumors of the central nervous system. Office of Publications. Geneva: World Health Organization; 1979.
7. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988;62(10):2152-65.
8. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumors of the central nervous system. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
9. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. 3rd ed. Lyon: IARC Press; 2000.
10. Louis DN. WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC Press; 2003.
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, et al. WHO classification and grading of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC Press; 2016.
12. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
13. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):533-56.
14. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat D, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844-56.
15. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014;24(5):429-35.
16. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
17. Louis DN. The next step in brain tumor classification: "Let us now praise famous men" ... or molecules? *Acta Neuropathol.* 2012;124(6):761-2.
18. Banan R, Hartmann. The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(3):403-18.
19. Jones DT, Kocialkowski S, Liu L, Pearson D, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res.* 2008;68(21):8673-7.
20. Santarpia L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16(1):103-19.
21. Cohen A. Brain tumors in children. *N Engl J Med.* 2022;386(20):1922-31.
22. Chatwin HV, Cruz Cruz J, Green AL. Pediatric high-grade glioma: moving toward subtype-specific multimodal therapy. *FEBS J.* 2021;288(21):6127-41.
23. Clarke M, Mackay A, Ismer B, Pickles J, et al. Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes. *Cancer Discov.* 2020;10(7):942-63.
24. Guerrero Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, Zapotocky M, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun.* 2019;10(1):4343.
25. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2370-7.
26. Becker AP, Scapulatempo-Neto C, Carloni AC, Paulino A, et al. KIAA1549: BRAF gene fusion and FGFR1 hotspot mutations are prognostic factors in pilocytic astrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(7):743-54.
27. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
28. Marinoff AE, Ma C, Guo D, Snuderl M, et al. Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival. *J Neurooncol.* 2017;135(1):201-11.
29. Paulino AC, Wen BC, Buatti JM, Hussey D, et al. Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol.* 2002;25(2):117-22.
30. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020;30(5):863-6.
31. Merchant TE, Bendel AE, Sabin ND, Burger P, et al. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):974-83.
32. Panwalkar P, Clark J, Ramaswamy V, Hawes D, et al. Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group - A childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome. *Acta Neuropathol.* 2017;134(5):705-14.
33. Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. *Neuro Oncol.* 2016;18(7):902-13.
34. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, et al. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973-2009. *J Neurooncol.* 2013;115(2):153-60.
35. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1983;42(1):1-15.
36. Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurotherapeutics.* 2009;6(3):570-86.
37. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol.* 1999;1(3):232-50.
38. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl 4):iv1-86.
39. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2016;31(12):1341-53.
40. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):465-72.
41. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4961-8.
42. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1265-78.
43. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):481-4.
44. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, et al. cIMPACT-

- NOW a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathol.* 2019;29(4):469-72.
45. Thomas C, Wefers A, Bens S, Nemes K, et al. Desmoplastic myxoid tumor, SMARCB1-mutant clinical, histopathological and molecular characterization of a pineal region tumor encountered in adolescents and adults. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):277-86.
 46. Pfaff E, Aichmüller C, Sill M, Stichel D, et al. Molecular subgrouping of primary pineal parenchymal tumors reveals distinct subtypes correlated with clinical parameters and genetic alterations. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):243-57.
 47. Li BK, Vasiljevic A, Dufour C, Yao F, et al. Pineoblastoma segregates into molecular sub-groups with distinct clinicopathologic features: A Rare Brain Tumor Consortium registry study. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):223-41.
 48. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barber JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):75.
 49. Hölsken A, Sill M, Merkle J, Schweizer L, et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4:20.