



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR SILVESTRE FRENK FREUND”

TÍTULO:

**“ASOCIACIÓN DE SUPERVIVENCIA CON LA EXPRESIÓN DE HISTONA 3 EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE GLIOMA PONTINO
INTRÍNSECO DIFUSO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

TESIS

PARA OBTENER GRADO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

AUTOR:

***DRA. YESENIA LEYVA DONAGUSTIN
RESIDENTE DE ONCOLOGÍA PEDITRICA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI
yesmex@gmail.com***

TUTOR:

***DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR
DIRECTOR MÉDICO
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI
javier.glopez@imss.gob.mx***

COLABORADORES:

***DRA. MARIANA ORTIZ AZPILCUETA
MÉDICO DE BASE ONCOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI
marianaortiz@hotmail.com***

***DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES
JEFE DE SERVICIO DE PATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI
alicia.siordia@imss.gob.mx***

***DR MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEVER
U. INVEST. EN ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI
miguel.villasis@hotmail.com***

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SILVESTRE FRENK FREUND"

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
ENMIENDA NO. 3603.

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Se autoriza la impresión de tesis de la Doctora:

YESENIA LEYVA DONAGUSTIN

"ASOCIACIÓN DE SUPERVIVENCIA CON LA EXPRESIÓN DE HISTONA 3 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE GLIOMA PONTINO INTRÍNSECO DIFUSO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"

JURADO:

PRESIDENTE:

DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR



SECRETARIO:

DRA. ANA PAULINA RIOSCOVIAN SOTO



VOCAL:

DRA. MARTHA ZAPATA TARRÉS



VOCAL:

DRA. JULIA ROCIO HERRERA MÁRQUEZ



DIRECCIÓN DE PRÉSTACIONES MÉDICAS

UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”

DATOS DEL TUTOR	
Nombre	Javier Enrique López Aguilar
Teléfono	(55) 5627 6900 Ext. 22528
Correo	Javier.glopez@imss.com.mx
Adscripción	Director Médico de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
Matrícula	8220701
DATOS DEL TUTOR	
Nombre	Mariana Ortiz Azpilcueta
Teléfono	55 3955 1504
Correo	marianaortiz@hotmail.com
Adscripción	Médico Adscrito al servicio de Oncología, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
Matrícula	99207840
DATOS DEL TUTOR	
Nombre	Miguel Ángel Villasis Keever
Teléfono	55 5435 2373
Correo	miguel.villasis@hotmail.com
Adscripción	Médico Adscrito al servicio de Metodología, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
Matrícula	8758077
DATOS DEL TUTOR	
Nombre	Alicia Georgina Siordia Reyes
Teléfono	(55) 5627 6900 Ext. 22350
Correo	alicia.siordia@imss.gob.mx
Adscripción	Jefe de servicio de Patología, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
Matrícula	10949119
DATOS DEL ALUMNO (AUTOR)	
Nombre	Leyva Donagustín Yesenia
Teléfono	55 73 78 28 09
Correo	yesmex@gmail.com
Universidad	UNAM
Facultad	Medicina
Especialidad	Oncología Pediátrica
No. de cuenta y matrícula	517219845/ 98318833
DATOS DE LA TESIS	
Lugar donde se realizó la investigación	UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ÍNDICE

1. Dedicatoria	4
2. Agradecimientos	5
3. Resumen estructurado	6
4. Marco teórico	7
5. Planteamiento del problema	13
6. Objetivos	14
7. Hipótesis	14
8. Justificación	15
9. Pacientes/Materiales y Método	16
A. Lugar a donde se desarrollará un estudio	16
B. Diseño/Tipo de estudio	16
C. Universo/Población de estudio	16
D. Criterios de selección	16
10. Tamaño de muestra	17
11. Operacionalización de las variables	18
12. Descripción general del estudio	19
13. Aspectos éticos	21
14. Análisis estadístico	22
15. Análisis de Resultados	22
16. Discusión	29
17. Conclusiones	32
18. Cronograma de actividades	33
19. Bibliografía	34
20. Anexos	37

1. DEDICATORIA

A mis Guerreros Incansables:

Quiero dedicar este trabajo a unas personitas muy especiales que han sido para mí un ejemplo de cómo se debe de enfrentar la vida con valentía y entusiasmo, de no dejarse vencer a la primera, a la segunda o incluso a la tercera. Va también para aquellas personas que se levanta a pesar de los golpes tan duros que les da la vida, y no solo que se levantan, sino más bien la forma de levantarse con una sonrisa, que saben comportarse a la altura a pesar de lo pequeños que son, porque saben perfectamente que es cierto eso de que *la grandeza en los hombres se mide de la cabeza al cielo*. Para aquellos que me han enseñado que en la vida todo es un sacrificio, todo tiene un precio que hay que pagar, no solo en lo económico, sino también en lo sentimental, en el tiempo invertido, el cual no detiene su curso, tiempo tan preciado que puede ser todo o nada a la vez, tiempo que se puede convertir de acuerdo a las circunstancias en dolor, sufrimiento y martirio; o en tiempo que se puede convertir en cariño, sonrisas y abrazos, no importa sea mucho o poco, tiempo en el que se pueden pasar momentos inolvidables al lado de la gente que te ama, que dejan recuerdos plasmados como cicatrices en la piel.

Me refiero a mis pacientes que además de darme tantos conocimientos, me han dejado entrar en su vida y en su corazón, de los que agradezco tantas enseñanzas, va dedicado también a sus ejemplares padres que viven en carne propia los padecimientos de sus hijos y están con ellos hasta el final.

Con cariño muy especial para La Guerrera más grande que he conocido, de la que se surge mi inquietud por la medicina y por la oncología, que fue una luchadora incansable y a la que le debo la mitad de mis pares cromosomas, así como mi esencia.

A mi familia que siempre ha sido mi motor y mi fuerza, con especial cariño a mi más inseparable compañera de residencia, mi pequeña hija Valentyna y mi esposo que me ha acompañado en esta gran aventura. Así como también a mis hermanos que han estado ahí siempre para apoyarme, sin ustedes mi rumbo sería diferente. A todas las personas que directa e indirectamente me han apoyado y han contribuido a ser lo que soy gracias.

2. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos los implicados con la elaboración de esta tesis, principalmente a mis tutores por todo el tiempo, esfuerzo y dedicación para que este trabajo fuera un éxito, gracias Dr. Javier Enrique López Aguilar, Dra. Mariana Ortiz Azpilcueta, Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes y Dr. Miguel Ángel Villasis Keever, así como al servicio de oncología a mis grandes maestras, a mis compañeras de aventura, a los integrantes del laboratorio de oncología, con especial mención a la Mtra. Ana Leticia Figueroa Rosas, y a todos sus integrantes que nos apoyaron y cobijaron durante estos dos años, quienes han sido sin duda parte importante de mi formación como médico y como oncóloga, gracias a por sus conocimientos, paciencia y calidez humana.

Quiero agradecer también a mis pacientes que además de proporcionarme conocimientos, me proporcionaron aprendizajes de la vida misma, y lo más importante me dejaron ser parte de su historia.

Agradezco también a mi familia (especialmente a mis hermanos) por todo el apoyo incondicional para que pudiera culminar este nuevo y más grande reto, ser oncóloga pediatra, una de las ramas de la pediatría más humanas, con alto grado de contacto en la relación médico-paciente, y de gran contribución a la sociedad, sin dejar de lado lo gratificante que es esta profesión, ya que creo firmemente en que la felicidad de los niños no tiene precio y en el principio de que *los niños nacieron para ser felices*.

Por último, quiero dar gracias a Dios que me ha dado salud, fortaleza y capacidad para el desarrollo de habilidades, destrezas, actitudes y aptitudes necesarias para desempeñar esta profesión, apegada a los principios inculcados por el padre de la medicina, que hasta el momento he llevado a cabo sin reserva.

Agradezco a la vida por la alegría de vivir, de conocer gente nueva, y a la gente ya conocida que me ha impulsado siempre a salir adelante, por darme su tiempo, enseñanza y el arma más poderosa para un ser humano (creer en mi), con especial mención para: Mtro. Roberto Jiménez Sosa, Mtro. José Luis, Ing. Cesar Valenzo, Dr. Ángel Rivero, Dra. Magda Selma, Dra. Goretti Moran, Dra. Denisse Rodríguez, Dr. Bonilla.

3. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Los tumores cerebrales son la principal causa de mortalidad y morbilidad relacionada con el cáncer en niños. El Glioma Pontino Intrínseco Difuso (DIPG), es un glioma de alto grado originado en el puente. De acuerdo con las OMS se clasifica como glioma de la línea media difuso con H3 K27M mutado Grado IV. Los niños con DIPG tienen tasas de supervivencia sin progresión de 1 año en menos del 25% y supervivencia global promedio de 9 a 10 meses con los tratamientos actuales.

Objetivos: General: Comparar la supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico de glioma pontino intrínseco difuso con y sin la mutación de histona H3K27M. Específico: Describir el porcentaje de características clínicas encontradas al momento del diagnóstico, así como el porcentaje de tratamiento que predominó en los pacientes.

Metodología: Estudio retrospectivo, longitudinal, analítico, en el que se realizó ampliación de la muestra previa, del estudio realizado de junio 2010 a junio 2017, se incluyeron nuevas muestras de pacientes con diagnóstico de Glioma de Tallo, ingresados en el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad Médica de Alta Especialidad, Siglo XXI, de 0-17 años que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, hasta mayo de 2019. Se revisaron las determinaciones de la mutación H3K27M, por inmunohistoquímica.

Análisis estadístico: Se emplearon en las variables cualitativas frecuencias y porcentajes. Se realizó el análisis descriptivo de los pacientes con diagnóstico de DIGP. Para el cálculo de la supervivencia se realizaron curvas de Kaplan Meier y para ver diferencia estadística se realizó log Rank test.

Resultados: Los pacientes pediátricos con diagnóstico de DIPG, que expresaron la mutación histona H3K27M tuvieron una mediana de supervivencia 3.6 meses (n=8) y mediana de supervivencia de 4.2 meses para los pacientes con mutación H3K27M negativa (n=3), $p= 0.369$. Dentro de los hallazgos clínicos reportados, más del 50% de los pacientes con DIPG debutó con alteración de alguno de los pares craneales (63.6%).

Conclusiones: por el tamaño pequeño de la muestra no se pudo establecer asociación de la mutación de H3K27M positiva con el tiempo de supervivencia de los pacientes con DIPG, la manifestación clínica inicial que predominó en niños con diagnóstico de DIPG es alguna alteración de los pares craneales.

Palabras clave: Glioma Pontino Intrínseco Difuso, H3K27M, inmunohistoquímica, supervivencia.

4. MARCO TEÓRICO

Los tumores cerebrales son la principal causa de mortalidad y morbilidad relacionada con los tumores sólidos en niños. (1)

En conjunto, los gliomas son, sin embargo, los tumores cerebrales malignos más comunes en los niños y representan la mayor causa de muerte relacionada con el cáncer antes de los 19 años en los Estados Unidos. La tasa de incidencia anual global promedio ajustada por edad según Ostrom et al, entre 2008-2012 para todos los tumores primarios del cerebro y del SNC fue de 21.97 por 100,000 habitantes. La tasa de incidencia general fue de 5.57 por 100,000 habitantes para niños y adolescentes de 0 a 19 años, 5.37 por 100,000 habitantes para niños de 0 a 14 años y 28.57 por 100,000 habitantes para adultos mayores de 20 años. Específicamente los tumores del tronco encefálico representan el 3.6% de todos los tumores cerebrales malignos. La edad media al diagnóstico es de los 6 a 7 años edad; la relación hombre mujer es 1:1. (2)

Los gliomas de alto grado (HGG) de la infancia son un espectro devastador de enfermedad sin cura efectiva. Las características histológicas frecuentes de los Gliomas de Alto Grado son hiper celularidad, atipia celular, mitosis, necrosis y proliferación vascular con hiperplasia endotelial. Con respecto a los gliomas difusamente infiltrantes, se conoce que la mayoría surgen en el puente de Varolio y causan un agrandamiento difuso de esa estructura. La infiltración neoplásica se extiende hasta el mesencéfalo, el pedúnculo cerebral, el cerebelo o la médula. Estos tumores pueden ser de acuerdo con su clasificación histopatológica pilocítico, difuso, o con mayor frecuencia anaplásico o glioblastoma multiforme. Con el paso del tiempo la clasificación histopatológica fue insuficiente, por lo que se añade a la nueva clasificación de la OMS de 2016 elementos moleculares que denotan alto grado de malignidad en este tipo de tumores. Específicamente el glioma pontino intrínseco difuso (DIPG), es un glioma de alto grado, que de acuerdo con la clasificación de la OMS se agrupa como glioma de la línea media difuso con H3 K27M mutado. (1, 3)

Los síntomas de presentación dependen de los siguientes aspectos: ubicación en el SNC, tamaño del tumor, tasa de crecimiento tumoral, edad cronológica y de desarrollo del niño. En los lactantes y niños pequeños, los astrocitomas de grado bajo que surgen en el hipotálamo en ocasiones producen síndrome diencefálico, que se manifiesta por un retraso en el desarrollo de un niño demacrado, aparentemente eufórico. Es posible que estos niños no presenten otras manifestaciones neurológicas, pero pueden tener macrocefalia, letargo intermitente y deficiencia visual. Algunos síntomas representativos a nivel de tronco encefálicos son la incapacidad para la mirada conjugada (parálisis de la mirada) o la incapacidad para aducir un ojo adecuadamente en la mirada lateral. Hasta el 50% de los pacientes presenta déficit nervioso (diplopía y asimetría facial), signos del tracto largo (Hiperreflexia, Babinski y disminución de la fuerza), entre otros. La parálisis del VI par craneal es de los primeros signos clínicos. La hipertensión intracraneal se presenta en menos del 10% de los casos y es secundaria a hidrocefalia obstructiva. (1, 4)

El diagnóstico se basa en los cambios característicos de la resonancia magnética de expansión difusa, con una imagen ponderada T2 hiperintensa del tronco encefálico. La resonancia magnética de perfusión potenciada con contraste T2 refleja indirectamente la densidad y la proliferación vascular dentro del tumor a partir de la medición del rCBV (volumen sanguíneo cerebral relativo). El rCBV se correlaciona con el grado de tumor glial en adultos, los tumores de alto grado tienen un rCBV más alto que los tumores de bajo grado. La confirmación diagnóstica por biopsia se consideraba un riesgo innecesario, sin embargo, ha permitido conocer parte del comportamiento de estos tumores. (1, 3)

En los últimos 30 años no ha mejorado el pronóstico de los pacientes con DIPG, se reporta una supervivencia libre de enfermedad a 2 años menor del 10%. Los pacientes que tienen tumores con mutaciones de histona en K27M presentan el pronóstico más precario, con tasas de supervivencia a 3 años inferiores a 5 %. En un análisis multivariado con factores moleculares y clínicos, se observaron amplificaciones génicas y mutaciones K27M que se vincularon con un pronóstico más precario, por lo que resulta fundamental estudiar más a fondo la biología molecular de estos tumores. Es así como en algunos centros del mundo se realizan biopsias autorizadas por familiares para continuar el abordaje de los DIPG. Estudios recientes de todo el genoma proporcionaron nuevas mutaciones oncogénicas que conectan la génesis de los tumores y la regulación de la cromatina, así como las vías de señalización del desarrollo. Estos nuevos hallazgos genéticos brindan información sobre la patogénesis de la enfermedad y los desafíos y oportunidades para mejorar la supervivencia del paciente con este tipo de tumores cerebrales infantiles en su mayoría incurables. (1, 4, 5)

La mayoría de los gliomas de línea media difusos, que incluyen más del 70% de los DIPG, albergan una sustitución de aminoácidos de lisina (K) a metionina (M) en la posición 27 de la variante 3 y 1 de histona 3 (H3.3 y 3.1). Estas mutaciones provocan a su vez la inhibición del Complejo Represor Polycomb 2 (PRC2), lo que resulta en una pérdida de la trimetilación de la lisina 27 en todas las histonas H3 silvestres o mutadas, siendo esta la base de la oncogénesis de DIPG. (6) La actividad residual de PRC2 es esencial para la supervivencia de las células humanas que contienen oncohistonas, lo que ilustra que los tumores dirigidos por K27M no sufren simplemente la pérdida de la actividad de PRC2, sino que la tumorigénesis está dirigida por patrones específicos de inhibición de PRC2. La actividad residual de la RPC2 es necesaria para mantener el potencial proliferativo de la DIPG, al reprimir las neuronas en su diferenciación y función. (7)

En 2016 Justin y colaboradores describieron que el complejo represor Polycomb 2 (PRC2) silencia la expresión génica de la trimetilación de K27 de histona H3 (H3K27me3) a través de su dominio SET catalítico. El sustrato de PRC2, histona H3K27M, está asociado con ciertos tipos de cáncer cerebral pediátrico, relacionado con una disminución global de H3K27me3 en las células afectadas que se cree están mediadas por inhibición de la actividad del PRC2. (8)

Las restricciones en la actividad de PRC2 impuestas por la incorporación de oncohistonas pueden prevenir los cambios dinámicos de H3K27me3 requeridos durante la diferenciación y activar programas transcripcionales que apoyan un estado indiferenciado y dan como resultado de la génesis tumoral. (9)

Para hablar de las bases moleculares que rodean esta mutación, es necesario decir que el bloque de construcción de la cromatina es el nucleosoma, que consta de 146 pares de bases de ADN envueltos alrededor de un octámero de histona compuesto por dos copias de histona H2A, H2B, H3 y H4. El empaquetamiento del ADN en nucleosomas no solo ayuda a almacenar información genética, sino que también crea diversos medios para regular los procesos del ADN. La accesibilidad a la cromatina por medio de la maquinaria transcripcional se regula a través del posicionamiento y la configuración del nucleosoma, muy influida por las variantes de histonas y por las modificaciones postranscripcionales de las colas de histonas. Significativamente, las mutaciones somáticas de la variante de histona H3 se asocian con tumores en la infancia y adultos jóvenes, como los astrocitomas pediátricos de alto grado, así como el condroblastoma y los tumores de células gigantes del hueso. (10)

La arquitectura de la cromatina se puede alterar mediante distintos mecanismos, incluidos los marcadores de histonas, la remodelación de la cromatina y la incorporación de variantes de las histonas canónicas. H3.3 es una variante de H3 de particular interés debido a su asociación preferencial con la cromatina activa. H3.3 mantiene un estado de cromatina descondensado y es esencial para la fidelidad de la segregación de cromosomas durante la mitosis. Esta y otras observaciones han llevado a la propuesta de una “hipótesis de código de barras H3”. De acuerdo con esta hipótesis, H3.3 marcaría las regiones eucromáticas del genoma y contribuiría a mantener su actividad transcripcional durante el desarrollo. Sin embargo, debe señalarse que H3.3 también se encuentra localizado en promotores de genes silenciosos y en algunas regiones heterocromáticas. (11)

Por otro lado, la metilación de la lisina 27 en la histona H3 (H3K27me), una modificación asociada con la represión de genes desempeña un papel crítico en la regulación de la expresión de genes que determinan el equilibrio entre la diferenciación celular y la proliferación. Las alteraciones a nivel de esta modificación de histonas han surgido como un tema recurrente en muchos tipos de cáncer, lo que demuestra que el exceso o la falta de metilación de H3K27 pueden tener efectos oncogénicos. (12)

Se conoce que la acetilación y la metilación regulan diferentes procesos celulares, que también están relacionados con los cambios en el ADN que posteriormente originan cambios epigenéticos. H3K27 también puede ser mono, di y trimetilado (H3K27me1 / me2 / me3). H3K27me2 / me3, es catalizado por el complejo represivo PRC2, en promotores de genes silenciados, que desempeña un papel importante en el silenciamiento de genes regulados por el desarrollo durante la diferenciación celular. No obstante, las vías por las cuales H3K27M impulsa el desarrollo de HGG pediátrico siguen siendo poco conocidas. (13,14,15)

Así sabemos que ligeras alteraciones en la composición de aminoácidos pueden tener consecuencias dramáticas, sobre la estructura de la cromatina, afectando la expresión génica e integridad del genoma. (16)

Mutaciones recurrentes específicas en los genes que codifican las variantes de histonas H3.3 (H3F3A) y H3.1 (HIST1H3B, HIST1H3C) dan lugar a sustituciones de aminoácidos

en 2 residuos clave en la cola de histona: lisina a metionina en la posición 27 (K27M) y glicina a arginina o -valina en la posición 34 (G34R/V). Estas mutaciones reconfiguran el epigenoma y proporcionan potentes y distintos insultos oncogénicos a grupos susceptibles de células progenitoras, que probablemente se originan en las primeras etapas del neurodesarrollo. Con respecto a lo anterior, más del 85% de los DIPG, pueden presentar características histológicas que van desde el grado II al grado IV, albergan una mutación K27M en una u otra histona, mostrando una edad más temprana, características clínico-patológicas y radiológicas distinta. (17) Por lo que resulta interesante estudiar la secuenciación genómica de este tipo de tumores en busca de mutaciones puntuales que nos permitan obtener más información sobre la forma de presentación, comportamiento clínico y supervivencia, así como continuar con el desarrollo de terapias que permitirán aumentar la calidad de vida de los pacientes.

Con base a los planteamientos anteriores es acertado decir que se conoce parte de la epigenética crucial para el entendimiento de los procesos moleculares, así como parte de la maquinaria de proteínas y enzimas necesarias para el proceso de almacenamiento, replicación y transcripción de la información del genoma humano, sin embargo a su vez es esencial seguir investigando puntos importantes aún desconocidos, y obtener la información necesaria para descubrir los enigmas que envuelven a este tipo de padecimientos, en los que el ser humano aún no ha podido ganar la batalla contra el cáncer. Es así como científicos de muchas partes del mundo han dedicado gran parte de sus esfuerzos a realizar estudios relacionados con este tipo de tumores, específicamente mutaciones relacionadas con las histonas, como la ya mencionada mutación H3K27M, la cual se puede determinar por inmunohistoquímica y secuenciación genómica.

Se realizó un estudio de cohorte de Gliomas de Alto Grado pediátricos (HGA), edad promedio 11 años, que incluyó tejido tumoral de 124 astrocitomas de grado IV de la OMS (glioblastoma, GBM), 14 recidivas de GBM y 11 astrocitomas de grado III de la OMS (astrocitoma anaplásico, AA). En el que se encontró una concordancia del 100% entre el análisis del genotipo y el análisis inmunohistoquímico del H3K27M en muestras de tumores. Es importante destacar que el anticuerpo fue capaz de reconocer los tumores mutantes H3.3 y H3.1 K27M, dado que el péptido contra el que se creó es idéntico en ambas variantes mutantes H3. Tanto las mutaciones H3.1 como los H3.3K27M se asociaron con resultados fatales rápidos y ocurrieron específicamente en la HGA de la línea media en niños y adultos jóvenes. Esto incluye gliomas pontinos intrínsecos difusos (80 %) y HGA talámicos o espinales (>90 %), que son localizaciones quirúrgicamente difíciles con material tumoral a menudo limitado. (18)

En el caso de los tumores difusos infiltrantes la resección no es posible en la mayoría de los casos, debido a la infiltración de células cancerosas en los tejidos sanos circundantes. Sin embargo gracias a la intervención quirúrgica se encuentra la mayor disponibilidad de tejido tumoral que ha permitido la identificación de aberraciones de genes de histonas, mutaciones impulsoras genéticas y cambios de metilación, que han dado lugar a subgrupos moleculares y fenotípicos. La radioterapia es el componente primordial en el manejo de los gliomas difusos infiltrativos. La radiación es el único tratamiento con eficacia probada (aunque limitada) para prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP). También puede proporcionar una mejoría sintomática transitoria y una mejor función neurológica. La

dosis de radioterapia actual en niños con DIPG es típicamente 54 Gy (54 / 1,8 Gy) durante 6 semanas. (1, 19, 20)

Dentro de la quimioterapia se utilizan regímenes para gliomas de alto grado a base Lomustina / Vincristina/ Prednisona (puede ser sustituida por Procarbazina, Cisplatino), otros como Temozolamida / Methotrexate / Vincristina / Ciclofosfamida / Cisplatino / Etoposido, en el territorio nacional y nuestro hospital una opción es el esquema ICE [Ifosfamida 2 gr.m2.día (día 1, 2 y 3 del ciclo) / Carboplatino 400 mg.m2.día (día 1 del ciclo) / Etoposido 100 mg.m2.día (los días 1, 2 y 3 del ciclo)] cada 28 días, con resultados aceptables. (1)

Los niños con glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) tienen tasas de supervivencia sin progresión de 1 año en menos del 25% y una supervivencia global promedio de 9 a 10 meses con los tratamientos actuales. Una publicación realizada por Mathew en 2018 nos dice que la mediana de supervivencia general para los niños DIPG es inferior a un año. La mediana de supervivencia global (SG) está entre 8 y 12 meses, y la SG es de aproximadamente 30% al año, 10% a los 2 años y menos del 1% a los 5 años desde el diagnóstico (6, 19)

En 2015 se realizó un estudio observacional retrospectivo por Castel y colaboradores, con el objetivo de determinar las características clínicas y biológicas del DIPG, y las variables que más influyen en su pronóstico. Los pacientes se sometieron a una biopsia estereotáctica. Las mutaciones fueron evaluadas por inmunohistoquímica y secuenciación de forma directa. Una descripción completa de los hallazgos de la resonancia magnética, el momento del diagnóstico y en el momento de la recaída se evaluó con el perfil molecular y con los resultados clínicos. Todos los DIPG menos uno, fueron encontrados con una mutación somática H3K27M y/o una pérdida de H3K27 trimetilación. Pacientes con tumores con mutación K27M en H3.3 (H3F3A) no respondieron clínicamente a la radioterapia, tuvieron una recaída significativamente más temprana y exhibieron más recurrencias metastásicas que las mutaciones de H3.1. Las mutaciones K27M en las mutaciones H3.3 y H3.1 impulsan dos vías oncogénicas distintas. (21)

Por tanto, entender los mecanismos subyacentes de cómo afecta la mutación H3K27M, el complejo represor PCR2 y el paisaje epigenético mundial es imprescindible para comprender DIPG, y en última instancia, idear maneras estratégicas de superar el potencial oncogénico del H3K27M mutado. (22)

Se realizó un estudio longitudinal, analítico, de la asociación de la supervivencia con la expresión de la Histona 3.3 mutada en pacientes con diagnóstico de DIPG, en el período comprendido entre el 1 de junio del 2010 al 30 de junio 2017, en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. Se estudiaron 29 pacientes con diagnóstico de DIPG, se realizó biopsia a 11 pacientes (37%), solo 5 pacientes (17.2%) contaron con muestra para realizar inmunohistoquímica para H3.3 mutado. Se obtuvieron los siguientes resultados, de los 29 pacientes estudiados 19 (65%) fueron mujeres y 10 (34%) hombres. En cuanto a la supervivencia según grupos de edad la mediana del grupo de 1 a 4 años fue 3 meses; de 5 a 9 años fue de 4 meses y 10 a 15 años fue de 8 meses. Como conclusión se encontró que, no todos los pacientes con diagnóstico de DIPG expresaron Histona 3.3 mutada. La histología

reportada para este caso fue Astrocitoma anaplásico. No se logró establecer una asociación entre la expresión de la Histona 3.3 mutada y la supervivencia, la mediana de supervivencia general fue de 5 meses y la supervivencia para los pacientes que expresaron H 3.3 mutado fue de 4 meses. Resultados sin duda importantes, aunque con un número escaso de pacientes, por lo que la autora plantea que es imposible establecer diferencias en la supervivencia relacionada a la positividad de la mutación, siendo de gran importancia la ampliación del estudio. (23)

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El glioma pontino intrínseco difuso, representa el 20% de los tumores del sistema nervioso central, la supervivencia continúa siendo baja, con tasas de supervivencia sin progresión a un año en menos del 25%, la supervivencia global de 9-10 meses. En diversos estudios se ha encontrado que la mutación de la Histona 3.3 se asocia a una presentación más agresiva de la enfermedad y a peor pronóstico, como referencia tenemos el estudio realizado en nuestro hospital, en 2017 por la Dra. Ulloa y colaboradores, donde la mediana de supervivencia general fue de 5 meses y la supervivencia para los pacientes que expresaron H 3.3 mutado fue de 4 meses, sin poder realizar asociación entre dicha mutación y su pronóstico por el tamaño de la muestra. Es importante por lo tanto la continuidad de este estudio, con la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación de la supervivencia con la expresión de la mutación de H3K27M en pacientes pediátricos con diagnóstico de glioma pontino intrínseco difuso?

6. OBJETIVOS

GENERAL:

- Comparar la supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico de glioma pontino intrínseco difuso con y sin la mutación de histona H3K27M.

ESPECÍFICO:

- Describir el porcentaje de características clínicas encontradas al momento del diagnóstico, así como el porcentaje de tratamiento que predominó en los pacientes.

7. HIPÓTESIS

En los pacientes pediátricos con diagnóstico de glioma pontino intrínseco difuso:

- Quienes expresan la mutación histona H3K27M tendrán una mediana de supervivencia menor de 5 meses contra una mediana de supervivencia igual o mayor 10 meses de los pacientes que no lo expresan, con una supervivencia global de 7 meses a un año.
- El 50% de los pacientes con glioma pontino intrínseco difuso presenta alteraciones en los pares craneales y menos del 10% debuta con datos de hipertensión intracraneal.

8. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad existe mucha información sobre los tumores cerebrales, sin embargo, aún quedan algunas preguntas por resolver sobre el comportamiento de los gliomas de tallo y su componente de agresividad que implica fracaso al tratamiento a pesar de los esfuerzos para mejorar la supervivencia en estos pacientes.

Los pacientes con DIPG (glioma pontino intrínseco difuso) tienen un mal pronóstico a pesar de que se han implementado nuevas estrategias para su tratamiento, por lo que el conocimiento de parámetros moleculares involucrados en la patogénesis nos permite asociar factores pronósticos, así como fortalecer las clasificaciones actuales, estadificando a los pacientes de acuerdo con el riesgo.

La mutación H3K27M es un factor ya estudiado en pacientes pediátricos con glioma de tallo, dicha mutación confiere peor pronóstico a los pacientes que la presentan. Esta mutación puede ser determinada por inmunohistoquímica y por secuenciación genómica, en nuestro hospital es determinada por la primera.

De ahí la importancia de dar continuidad a este proyecto, justificado en nuestro caso para tener mayor experiencia acerca del tema.

Los pacientes pediátricos con DIPG, son una población si bien no grande, pero si importante, sobre todo teniendo en consideración que se trata de una de las patologías más estudiadas, pero aun con mal pronóstico en cuanto supervivencia, por lo que es de vital importancia profundizar en el tema y contribuir con ello a mejorar la calidad de vida, establecer pautas moleculares que ayuden a reclasificar esta patología y ser probablemente el pilar de nuevas terapias dirigidas y personalizadas que puedan aumentar supervivencia.

9. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

A. LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO:

El estudio se desarrolló en salas de hospitalización, localizadas en el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Médica de Alta Especialidad, Siglo XXI.

B. DISEÑO/TIPO DE ESTUDIO:

- De acuerdo con el número de mediciones: Longitudinal
- De acuerdo con el número de grupos en el estudio: Analítico
- Por la manera de recolección de los datos: Retrospectivo
- Tipo de diseño: serie de casos

C. UNIVERSO/POBLACION DE ESTUDIO

La población de estudio incluyó muestras de pacientes del servicio de Patología y Laboratorio de Investigación en Oncología “Dr. Diego Julio Arenas Aranda”, del Hospital de Pediatría, “Dr. Silvestre Frenk Freud”, de pacientes con diagnóstico de tumores de tallo cerebral a quienes se les realizó determinación de la mutación H3K27M por inmunohistoquímica desde junio de 2010 hasta mayo de 2019, incluyendo muestras de pacientes que ingresaron a las salas de hospitalización con diagnóstico de DIPG, que cumplieron con los criterios de inclusión descritos en el estudio, con un tiempo de seguimiento de los pacientes de 9 años.

D. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1. INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos con edad entre 1-17 años, con expedientes completos.
- Diagnóstico de glioma de tallo realizado en el Hospital de Pediatría CMN siglo XXI.
- Pacientes con determinación de mutación H3K27M por inmunohistoquímica.

2. EXCLUSIÓN

- Diagnóstico e inicio de tratamiento en otro hospital.

3. ELIMINACIÓN:

- Expediente clínico incompleto.

10. TAMAÑO DE MUESTRA

No se calculó, se estudiaron todos los casos que se lograron recabar de muestras ya resguardadas desde junio de 2010 hasta mayo de 2019

Se estudiaron todos los casos de muestras ya resguardadas desde junio de 2010 hasta mayo de 2019.

MUESTREO: El muestreo fue por conveniencia, de casos consecutivos.

11. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tipo	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Unidades de medición
Edad V. Universal	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo.	La edad registrada en años al momento del ingreso, basada en el interrogatorio.	Cuantitativa Continua	Años
Sexo V. Universal	De acuerdo con la clasificación por género al momento de nacimiento.	El registrado al momento del ingreso, basado en las características fenotípicas.	Cualitativa Nominal	1.Femenino 2.Masculino
Clínica de presentación V. Dependiente	Los síntomas y signos reportados al momento del diagnóstico del paciente.	Los síntomas registrados el expediente durante el interrogatorio y la exploración física de primera vez.	Cualitativa Nominal	1.Afección de algún par craneal y/o marcha 2.Cefalea 3.Datos de HTI
Resultado de la determinación de mutación H3K27M por inmunohistoquímica V. Independiente	El resultado expresado según los criterios del laboratorio como positivo o negativo.	Se tomó como condición positiva el valor dado de acuerdo con las especificaciones de laboratorio.	Cualitativa Nominal	1.Positiva 2.Negativa
Meses de supervivencia V. Dependiente	Lapso determinado de tiempo en el que los pacientes afectados por una enfermedad sobreviven.	Se tomó el tiempo en meses transcurrido desde el momento del diagnóstico por biopsia hasta el fallecimiento o por completar vigilancia de la enfermedad.	Cuantitativa Continua	Tiempo (meses)
Intervención quirúrgica V. Confusión	Parte del manejo hospitalario que involucra alguna técnica quirúrgica implementada.	De acuerdo con el manejo registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal	1.Si 2.No
Tipo de tratamiento con quimioterapia V. Confusión	Tratamiento que involucra algún fármaco antineoplásico implementado.	De acuerdo con el tratamiento registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal	1.Si 2.No
Tratamiento radioterapia V. confusión	Tratamiento que involucra algún tipo de radioterapia implementada.	De acuerdo con el tratamiento registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal	1.Si 2.No

12. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio incluyó muestras resguardadas en el servicio de Patología y Laboratorio de Investigación de Tumores Cerebrales “Dr. Diego Julio Arenas Aranda”, del Hospital de Pediatría, “Dr. Silvestre Frenk Freud”, de pacientes con diagnóstico en glioma pontino, a quienes se les realizó determinación de la mutación H3K27M por inmunohistoquímica desde junio de 2010 hasta mayo de 2019, que cumplieron con los criterios de inclusión descritos en el estudio, con seguimiento de por lo menos año.

Se revisaron los archivos de las muestras obtenidas, desde junio de 2010, de pacientes de ambos sexos de 1 a 17 años, con reporte de histopatología de tumores de tallo, a las que se les realizó determinación de la mutación H3K27M, incluyendo pacientes positivos y negativos para la mutación, hasta nuestra fecha de corte (mayo de 2019), con seguimiento de 9 años, se incluyó a pacientes que fallecieron durante el seguimiento.

Se consideró que las muestras obtenidas cursan con alguna mutación de H3K27M bajo las siguientes condiciones:

- **Muestras y revisión histopatológica:** del banco de muestras y tejidos de Patología y del Laboratorio de Investigación en Oncología “Dr. Diego Julio Arenas Aranda”, del Hospital de Pediatría, “Dr. Silvestre Frenk Freud”. Estas procedían de biopsias a cielo abierto. Todas las muestras procedían de material fijado con formalina e incrustado con parafina.
- **Determinación de la mutación H3K27M por inmunohistoquímica:** de las muestras resguardadas se determinó de acuerdo con los lineamientos del servicio de Patología del Hospital de Pediatría CMN siglo XXI.

Recolección de información: la información general del paciente: se recolectó de la hoja de trabajo social y expedientes físicos y electrónicos (edad, sexo, número de seguridad social). La información acerca del diagnóstico de cáncer: del reporte de histopatología, así como de la clasificación del riesgo dada por el servicio de oncología. La información sobre evolución clínica del expediente físico y electrónico.

Se realizó el estudio con la siguiente estructuración: se recolectó de la información por los investigadores de acuerdo con los datos señalados en el instrumento de recolección, utilizando el registro de muestras de pacientes resguardadas en el laboratorio de oncología y servicio de patología del hospital, que contaban con determinación de la mutación por inmunohistoquímica, complementando la información con expediente electrónico y físico.

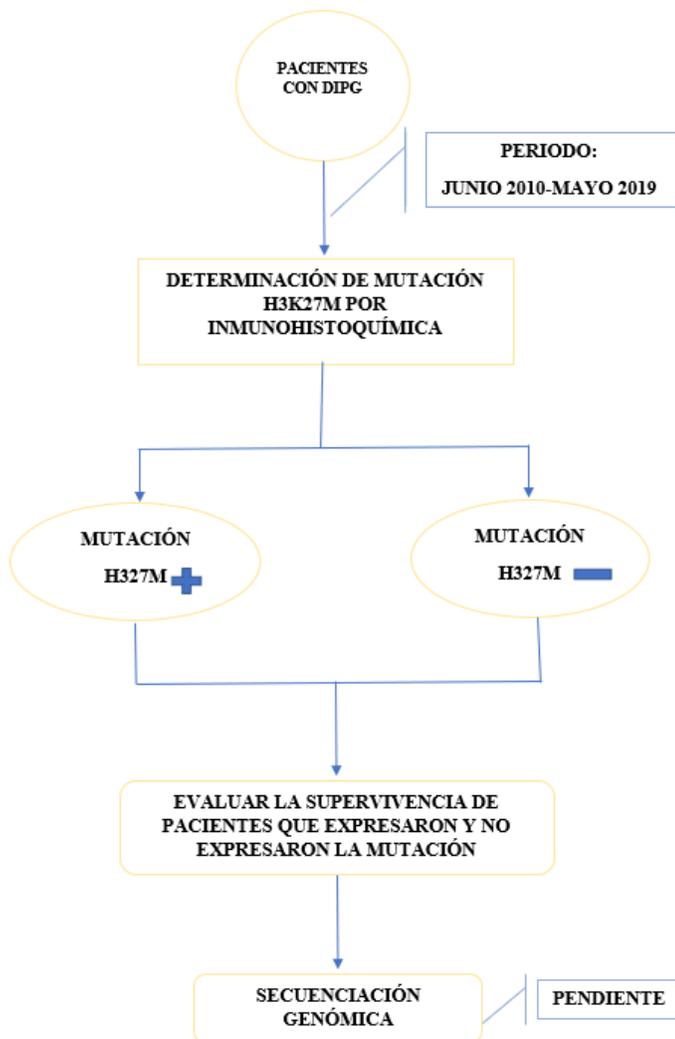
Posteriormente se realizó la evaluación de la supervivencia de los pacientes con DIPG que expresaron y que no expresaron la mutación H3K27M, para después determinar si existía asociación de dicha mutación con la supervivencia, además de describir el tratamiento implementado en los pacientes con DIPG.

El seguimiento de las variables de desenlace: se dio por el comportamiento del tumor a lo largo del estudio en cuanto a agresividad, y cuando se presentó el fallecimiento del paciente, cuando fue el caso. Se estableció la causa de muerte, el tiempo de vida en meses y se correlacionó de acuerdo con los hallazgos moleculares.

La etapa final del estudio (determinar la mutación por secuenciación genómica) quedó inconclusa ya que, se estableció contacto con un laboratorio altamente calificado, con el cual se tienen colaboración para el manejo de tumores cerebrales, el cual apoyaría en el procesamiento de las muestras para la secuenciación genética, sin embargo, no se lleva a cabo dicho procedimiento por motivo de la contingencia sanitaria COVID-19.

ALGORITMO DE PROCEDIMIENTO:

Figura 1: Algoritmo de procedimiento.



13. ASPECTOS ÉTICOS

Debido al carácter científico de este proyecto de investigación, se respetó la Ley General de Salud de nuestro país (publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984), de acuerdo con el título quinto investigación para la salud en base a los artículos 96, 97, 99, 100, 72, 73 de dicha Ley.

De acuerdo con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008) el principal objetivo de este estudio fue proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información de las personas que participaron en esta investigación.

Según el Reglamento General de Salud en Materia de Salud, en su artículo 17, esta investigación **se catalogó como sin riesgo**, ya que se trabajó con muestras previamente tomadas y resguardadas en el Laboratorio de Investigación de Oncología y servicio de Patología del hospital en el cual se llevó a cabo el estudio, de las cuales previamente se había solicitado consentimiento informado para la toma de las mismas, por lo que en el presente estudio no se realizó directamente una intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Este estudio fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación, **con la enmienda No. 3603**.

14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes; las variables cuantitativas dependiendo de la distribución de los datos se expresaron en medidas de tendencia central (mediana, media) y dispersión.

B. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Para realizar prueba de asociación entre pacientes, según las características de las variables se utilizaron las siguientes pruebas:

- Para el cálculo de la supervivencia asociada a la mutación de H3K27M se utilizó curvas de Kaplan Meier.
- El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 25 y se consideró un nivel de significancia estadístico con un valor de p menor a 0.05.

C. FACTIBILIDAD

Este estudio se consideró factible ya que contó con los recursos humanos dispuestos a llevarlo a cabo y contribuir a la realización de este. Además de recursos económicos que financiaron la determinación de la mutación por inmunohistoquímica proporcionados por el propio hospital. Otro punto a favor es que nuestro Hospital es centro de referencia nacional para los tumores cerebrales, con lo que tuvimos una población aceptable para obtener las muestras, contando con la infraestructura necesaria para llevar a cabo dicho proyecto.

15. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La muestra se conformó por 11 casos, quienes contaban con muestras y determinación de la mutación H3K27M por inmunohistoquímica, los cuales fueron divididos posteriormente en 2 grupos, con y sin expresión de la mutación H3K27M (resultando 8 pacientes con expresión de la mutación y 3 pacientes que no expresaron la misma), a los que se les estimó la supervivencia, asociando ésta con la mutación H3K27M (ver Figura 2).

La edad los pacientes al momento del diagnóstico tuvo una variación de 2 a 14 años, el grupo que predominó fue el de los escolares de 6.1 a 11.9 años (63.6%), con mediana de 7.6 años. En la población estudiada, no existió variación significativa entre ambos sexos, el diagnóstico fue discretamente mayor en el sexo femenino (n=6, 54.5%), relación M:H de 1.2:1.

Merece la pena mencionar las condiciones clínicas y por imagen con las que se diagnosticó a los pacientes, de los 11 casos reportados el 63.6% debutó con alteraciones de algún par craneal (endotropía, disartria o parálisis facial) y/o alteraciones de la marcha (ataxia), la segunda alteración clínica reportada fue datos de HTI (Hipertensión Intracraneal) como cefalea, vómito, y datos de ventriculomegalia y/o edema cerebral reportados por imagen, (3 pacientes) que corresponde a un 27.3%, sin embargo de los 3 pacientes reportados solo uno de ellos ameritó intervención quirúrgica de urgencia (colocación de VDVP), el tercer síntoma en frecuencia fue la cefalea universal sin datos de HTI con un porcentaje de 9.1%. (Ver gráfica 1)

El tratamiento inicial con algún fármaco antineoplásico se aplicó en 9 de 11 pacientes (81.8%); 8 pacientes fueron tratados con esquema ICE/TMZ, considerado de primera línea, y el más utilizado en nuestro hospital para pacientes con gliomas de alto grado, en un solo paciente se utilizó el esquema PACKER, esto debido a que se reportó con histología Grado I (Astrocitoma pilocítico) y mutación H3K27M negativa, por lo que inicialmente se establece dicho esquema, posterior a 8 semanas de tratamiento se toma nuevo estudio de imagen con evidente progresión de lesión tumoral, por lo que se decide cambio en el plan de tratamiento a esquema ICE/TMZ, presentando al segundo ciclo de tratamiento datos de hipersensibilidad a la Ifosfamida, se cambia nuevamente esquema a Ciclofosfamida/Vincristina (1 ciclo) con posterior fallecimiento de paciente. Es importante decir que 2 pacientes por la gravedad del estado clínico al diagnóstico, con posterior evolución a desenlace fatal no recibieron tratamiento antineoplásico. Se beneficiaron del tratamiento con radioterapia/quimioterapia 4 de 11 pacientes (36.3%), el esquema planeado para todos fue de 54.8 Gy, para un total de 31 sesiones de 1.8 Gy por día, sin embargo, cabe señalar que la variabilidad de dosis recibida fue desde 13-18 sesiones en 3 pacientes y solamente un paciente completó las 31 sesiones planeadas, esto debido al retraso en el inicio o seguimiento de la misma, en espera de turno para la planeación de la radiación o por complicaciones de paciente que no le permitían asistir a las terapias establecidas.

En cuanto a la mutación H3K27M por inmunohistoquímica, el estudio reportó el mayor porcentaje de pacientes con expresión positiva para la misma, un total de 8 pacientes que representan el 72.7%.

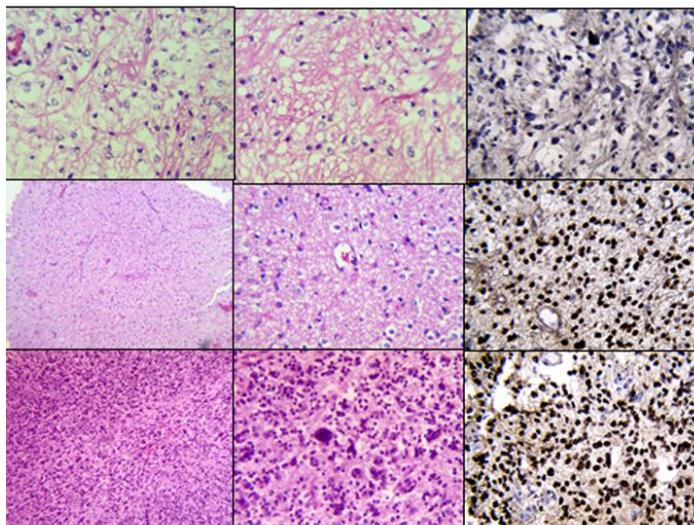
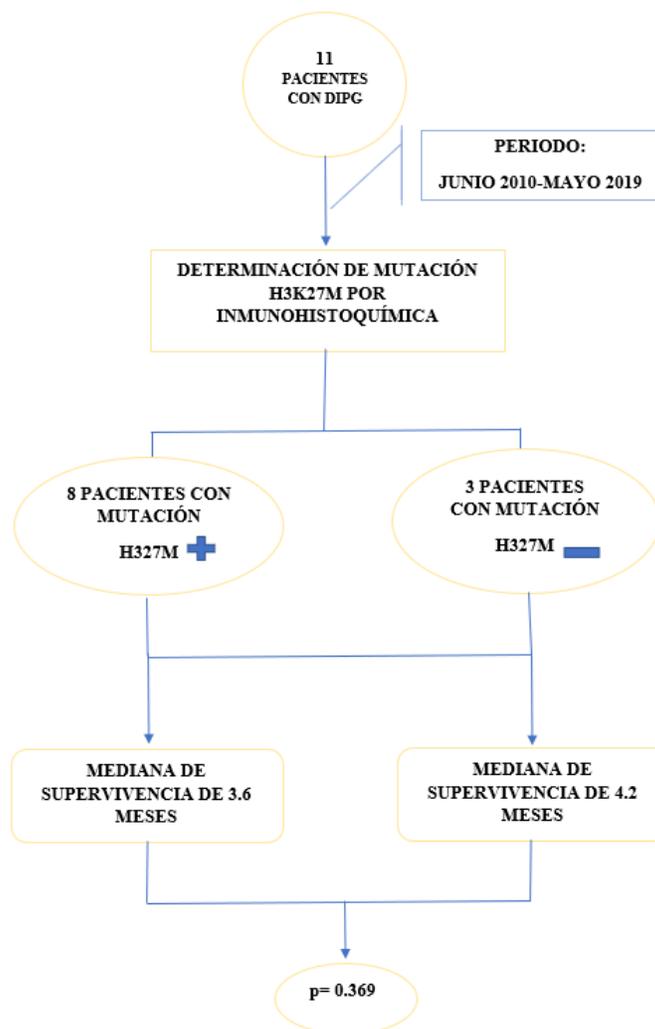


Figura No. 2. Histología/Inmunohistoquímica: Microfotografía en la que se identifica astrocitomas de diferentes grados. En la parte superior un astrocitoma pilocítico con H3NK27M negativo, parte central corresponde a un astrocitoma difuso, en la parte inferior un glioblastoma multiforme en el que es evidente en ambos casos es positivo a la mutación H3NK27M, independientemente de la variedad histológica.

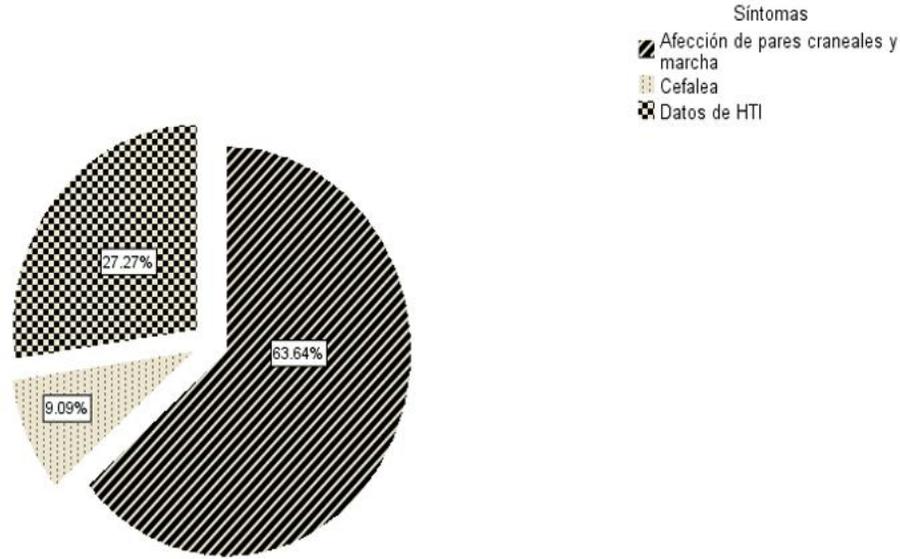
La frecuencia reportada con respecto a los meses de supervivencia para los 11 pacientes se presentó como se describe a continuación, 2 pacientes tuvieron 1 mes de supervivencia (18,2%), 1 caso con 2, 5 Y 19 meses de supervivencia, predominando la supervivencia de 4 meses y 12 meses con 3 casos para cada uno, con el 27.3%. Cabe mencionar que los 11 pacientes se encuentran fallecidos, las causas de muerte fueron 1 por choque hipovolémico, 1 por hemorragia pulmonar, 2 por sepsis y 7 por progresión tumoral. (Ver tabla 1)

Con respecto al diagnóstico por imagen, fue realizado de acuerdo con los recursos disponibles, así tenemos que se realizó Tomografía Axial Computarizada (TAC) en 5 pacientes y Resonancia Magnética (RM) en 6 pacientes. Los hallazgos encontrados fueron lesiones ocupativas en fosa posterior, que afectaban estructuras del puente, y en su gran mayoría a estructuras vecinas, de características difusas, heterogéneas, de gran tamaño, desde 3 a 7 mm aproximadamente, hiperintensas ponderadas en T2, que reforzaban con el medio de contraste. (Ver tabla 2)

Figura 3: Resultados



Síntomas



Gráfica 1: Porcentaje de Síntomas y Signos Reportados por Paciente.

Tabla 1: Frecuencias y Porcentajes para la descripción de variables.

Variables		Frecuencias	Porcentajes
Edad	1-2 años	1	9.1%
	2.1-5.9 años	2	18.2%
	6.1-11.9 años	7	63.6%
	12.1-17 años	1	9.1%
Sexo	Femenino	6	54.5%
	Masculino	5	45.5%
Clinica de presentación al diagnóstico	Afeción de algún par Craneal y/o la marcha.	7	63.6%
	Cefalea	1	9.1%
	Datos de HTI	3	27.3%
Mutación H3K27M / Inmunohistoquímica	Negativa	3	27.3%
	Positiva	8	72.7%
Meses de Supervivencia	1 mes	2	18.2%
	2 meses	1	9.1%
	4 meses	3	27.3%
	5 meses	1	9.1%
	12 meses	3	27.3%
	19 meses	1	9.1%
Tratamiento con quimioterapia	Si	9	81.8%
	No	2	18.2%
Tratamiento con radioterapia	Si	4	36.4%
	No	7	63.6%

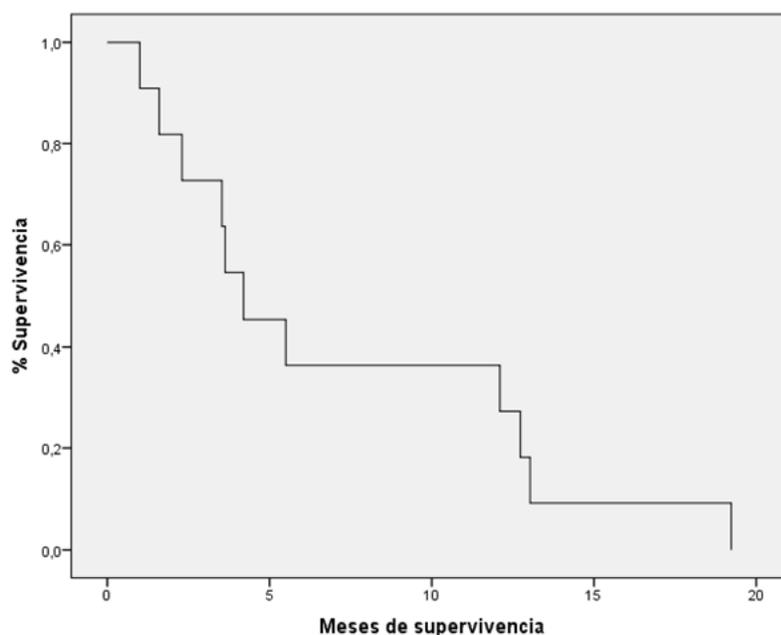
TABLA 2. Descripción Detallada por Número de Caso.

CASO	EDAD (AÑOS)	SEXO	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLOGICO	DIAGNÓSTICO CLINICO	DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	MUT. H3K27M	TRATAMIENTO	SUPERVIVENCIA (MESES)
1. LGRA	4 AÑOS	M	GLIOBLASTOMA	CEFALEA VÓMITO	TAC: 05.04.15 	POSITIVA	QT: ICE/TMZ (4 CICLOS) RT: 54.8 GY (18 SESIONES)	5
2. MSJM	11 AÑOS	F	GLIOBLASTOMA	CUADRI-PARESIA MARCHA ATÁXICA	RM: 07.05.15 	POSITIVA	QT: ICE/TMZ (10 CICLOS)	12
3. RSG	8 AÑOS 2 MESES	M	ASTROCITOMA DIFUSO	ALTERACIONES DE LA CONDUCTA RETRASO DPM DISARTRIA	TAC: 08.09.15 	POSITIVA	QT: ICE/TMZ (6 CICLOS) RT: 54.8 GY (13 SESIONES)	12
4. JGJD	2 AÑOS	M	ASTROCITOMA DIFUSO	CEFALEA VÓMITO	TAC: 19.06.16 	POSITIVA	QT: ICE/TMZ (4 CICLOS) RT: 54.8 GY (13 SESIONES)	4
5. DCVF	6 AÑOS	M	ASTROCITOMA PILOCITICO	CEFALEA DOLOR CERVICAL	RM: 15.04.16 	NEGATIVA	QT: PACKER (8 SEMANAS) ICE/TMZ (2 CICLOS) CFA/VCR (1 CICLO)	19
6. SMM	7 AÑOS 8 MESES	F	ASTROCITOMA DIFUSO	CUADRI-PARESIA	RM: 20.10.17 	POSITIVA	QT: ICE/TMZ (6 CICLOS)	12
7. MSAP	14 AÑOS	F	ASTROCITOMA DIFUSO	PARALISIS FACIAL HEMIPARESIA	TAC: 20.09.17 	NEGATIVA	QT: ICE/TMZ (1 CICLO) RT: 54.8 GY (31 SESIONES)	2
8. LCYP	9 AÑOS	F	ASTROCITOMA DIFUSO	PARALISIS FACIAL MARCHA ATÁXICA	TAC: 09.02.19 	NEGATIVA	QT: ICE/TMZ (2 CICLOS) TTO AMB: INF. HERIDA QX.	4
9. LMKD	11 AÑOS 4 MESES	F	ASTROCITOMA DIFUSO	PARALISIS FACIAL DIPLOPIA ATAXIA HTI	RM: 21.01.19 	POSITIVA	QT: ICE/TMZ (1 CICLO) TTO AMB: IVU	4
10. FCJF	4 AÑOS 6 MESES	M	GLIOMA DIFUSO	ENDOTROPIA PARALISIS FACIAL	RM: 04.10.19 	POSITIVA	SIN QT	1
11. IVIV	7 AÑOS 6 MESES	F	GLIOMA ANAPLÁSICO	MARCHA ATAXICA PARASISI FACIAL CUADRI-PARESIA	RM: 30.12.19 	POSITIVA	SIN QT	1

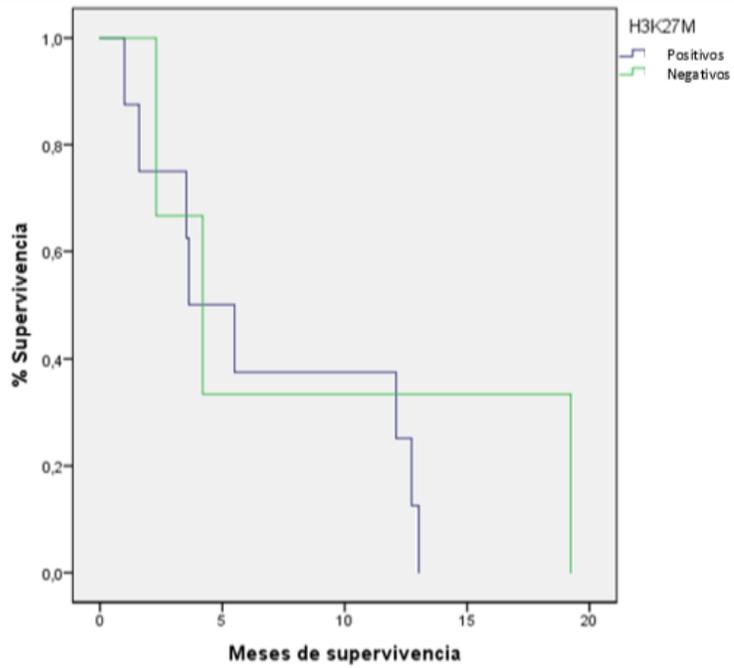
En cuanto a la estimación de la supervivencia por número de caso, se observó que el tiempo de supervivencia global tuvo una mediana de 4.2 meses (IC95% 2.1 -6.3 meses), el tiempo menor de supervivencia de 1 mes y el tiempo mayor de supervivencia de 19 meses. (Ver Gráfica 2).

Con respecto a la prueba de supervivencia para los pacientes con y sin mutación H3K27M expresada por inmunohistoquímica, se reportó una mediana de supervivencia 4.2 meses para los pacientes con mutación H3K27M negativa (n=3) y mediana de supervivencia de 3.6 meses para los pacientes con mutación H3K27M positiva (n=8), $p= 0.369$. (Ver Gráfica 3).

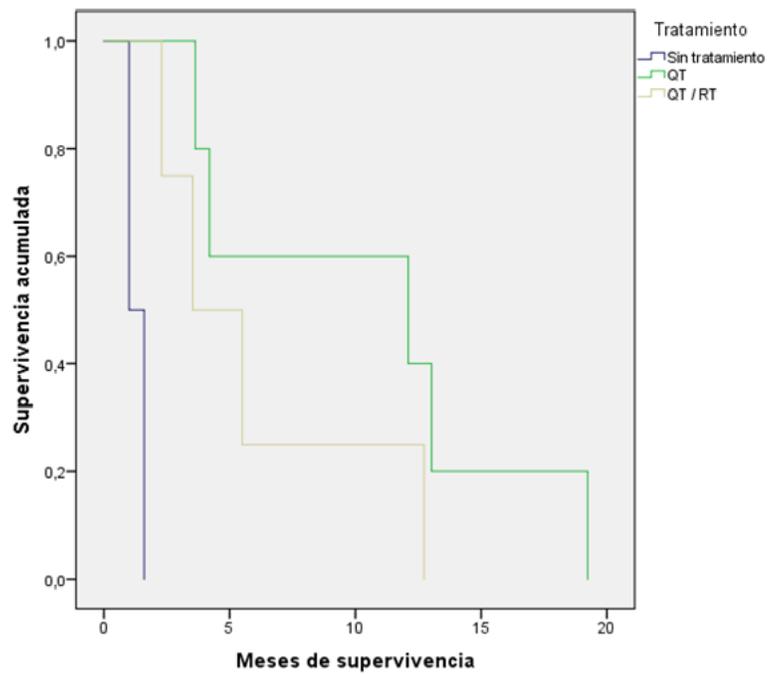
Se realizó además prueba supervivencia en los pacientes con y sin mutación de H3K27M, para los distintos tipos de tratamiento implementados, encontrando que los pacientes con mutación H3K27M positiva y sin tratamiento (n=2), tuvieron el menor tiempo de supervivencia (mediana 1 mes). Los 5 pacientes que se beneficiaron de recibir tratamiento con quimioterapia (2 con mutación H3K27M negativa y 3 con mutación H3K27M positiva) presentaron la mayor supervivencia, mediana de 12 meses (IC95% 0-29.1 meses). Los 4 pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia/radioterapia (1 negativo y 3 positivos a la mutación H3K27M), tuvieron mediana de supervivencia de 3.5 meses, (IC95% 0.4-6.7 meses). (Ver gráfica 4)



Gráfica 2. Supervivencia Global



Gráfica 3. Supervivencia de acuerdo con la Positividad de H3K27M



Gráfica 4. Supervivencia de Acuerdo con el Tratamiento Recibido

16. DISCUSIÓN

Dando continuidad al estudio previo realizado en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, y presentado en 2017, se logró el objetivo de ampliar la muestra de 5 pacientes (4 positivos a mutación H3K27M y 1 negativo) a un total de 11 pacientes, donde 8 de 11 pacientes fueron positivos a la mutación H3K27M, para un 72.6% de casos con expresión positiva a dicha mutación, lo cual concuerda con la literatura mundial en las que se reporta esta mutación heterocigota en el 70-80% de los casos de DIPG (24), corroborando con ello que no todos los tumores son de alta malignidad por histología como antes se había pensado, los son por la localización, aunado a la expresión de la biología molecular de la nueva clasificación de la OMS 2016 (8 de nuestros pacientes se incluían en bajo grado previo a determinar la mutación por inmunohistoquímica), armando de esta manera el rompecabezas diagnóstico que nos lleva a establecer pautas para el manejo de estos pacientes.

Al comparar nuestros grupos de estudio, los pacientes con expresión de H3K27M positiva y negativa, se puede decir que a pesar de que la mediana de supervivencia resulto ser mayor en los pacientes con ausencia de la mutación H3K27M con respecto a los que la expresaron (mediana de 4.2 meses Vs mediana de 3.6 meses, supervivencia global de 4.2 meses), no podemos asegurar que no existe asociación entre mutación y mal pronóstico de los pacientes, ya que el tamaño de muestra es pequeño aun, por lo que no es posible realizar esta comparación, además de que el pronóstico en esta enfermedad no está asociado a factores independientes, más bien es la suma de factores inherentes al tipo de tumor que tienen que ver principalmente con la localización, y el grado histológico, la edad de presentación, la respuesta a la terapia, aunado a los hallazgos en biología molecular, que en este caso vienen a pintar un panorama aún más desfavorable para los pacientes.

Salomón y colaboradores en 2018 reportan serie de 47 gliomas difusos de la línea media con mutación de la histona H3K27M que incluyó paciente pediátricos y adultos, con mediana de supervivencia entre 9-15 meses (25).

Se realizó en el 2019 la búsqueda en siete bases de datos electrónicas, de acuerdo con las directrices sobre los elementos de información preferidos para los exámenes sistemáticos y los metaanálisis (PRISMA), seis estudios observacionales cumplieron los criterios de selección para su inclusión, que informaron de los resultados de supervivencia de un grupo de 474 pacientes con 258 (54%) y 216 (46%) positivos y negativos respectivamente, para la Mutación H3K27M. De los cuales 4 reportaron supervivencia global, de acuerdo con la fecha de publicación se obtuvieron los siguientes resultados de supervivencia de acuerdo a la presencia o ausencia de mutación H3K27M: Khuong-Quang et al; en 2012 reportó supervivencia 8.7 meses Vs 55 meses, Buczkowicz et al., en 2014 reporta supervivencia de 7.5 meses Vs 22 meses respectivamente, Korshunov et al., en 2015 reporta supervivencia de 12.4 meses Vs 26.4 meses, y Karremann et al., en 2018 reporta supervivencia de 10.4 meses Vs 54.8 meses en los pacientes con y sin mutación H3K27M. Por lo que se concluye que la presencia de la mutación se asoció de forma independiente y significativa con un peor pronóstico ($p < 0.001$). La supervivencia global fue significativamente más corta (en 2.3 años; $p = 0.008$) cuando la mutación H3K27M estaba presente. Los valores agrupados

en las cohortes H3K27M positiva y H3K27M negativa fueron de 10.9 meses y 52.2 meses. Con un riesgo mayor a 3 veces de desenlace fatal en los pacientes con la mutación. (26)

En nuestro estudio la supervivencia fue igual que la reportada en el estudio de base, donde la supervivencia de los pacientes con mutación H3K27M (4 meses), con una supervivencia global de 4.2 meses, y ligeramente menor a las reportadas en otras fuentes, sin embargo, existe una gran brecha entre la supervivencia reportada en la literatura mundial para los pacientes con mutación H3K27M negativo, así como en la supervivencia global. A nuestro favor podemos decir que algunos de estos estudios incluyen pacientes pediátricos y de adultos por lo que la supervivencia puede variar. Otro punto muy importante que resaltar es que, debido a las condiciones propias de nuestro país, como lo son las grandes zonas marginadas con difícil acceso a los servicios de salud, muchos de los pacientes llegan en condiciones de gravedad por la evolución natural de la enfermedad sin un diagnóstico y/o tratamiento oportuno, lo que hace que se aun reto todavía mayor el abordaje de esta patología tan compleja.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, de los 11 casos reportados el 63.6% debutó con alteraciones de algún par craneal y/o alteraciones de la marcha, la segunda alteración clínica reportada fue datos de HTI (Hipertensión Intracraneal) como cefalea, vómito, y datos de ventriculomegalia y/o edema cerebral reportados por imagen, (3 pacientes que corresponde a un 27.3%).

En 2018 M. Hoffman realizó un estudio en que incluyó a 1130 pacientes con DIPG confirmados radiográficamente y diagnosticados entre 1990 y 2015, con pacientes entre 0 y 27 años, que procedían de los Estados Unidos, Canadá y Australia. De los pacientes con datos disponibles, 755 (82%) de 917, 468 (51%) de 915 y 567 (62%) de 920 pacientes presentaron parálisis de uno o más pares craneales, tracto piramidal o signo cerebeloso, respectivamente, (27) lo cual concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

El tratamiento que predominó en fue el sistémico (9 pacientes 81.8%); de los cuales 8 pacientes fueron tratados con esquema ICE/TMZ para gliomas de alto grado, en un solo paciente se utilizó el esquema PACKER, por ser reportado de bajo grado, (histología Grado I-Astrocitoma pilocítico y mutación H3K27M negativa), 4 de 11 pacientes tuvieron tratamiento con radioterapia/quimioterapia (36.3%), y al comparar la supervivencia de los pacientes con y sin mutación de H3K27M asociado al tipo de tratamiento, a pesar de que la supervivencia se reporta con mediana de 12 meses en los pacientes que recibieron quimioterapia como único tratamiento (superior a los que no recibieron tratamiento y a los que recibieron tratamiento con quimioterapia/radioterapia), del mismo modo no se pudo determinar que este tratamiento se asoció a mayor supervivencia por la reducido tamaño de la muestra.

En cuanto a la terapia M. Hoffman reconoció el estado de la radioterapia (RT) y la terapia sistémica de 968 pacientes; 721 pacientes (74%) recibieron RT y terapia sistémica, 231 pacientes (24%) recibieron RT sola, y 16 pacientes (2%) recibieron terapia sistémica sola. Posteriormente compararon por grupos pacientes con Supervivencia a corto plazo (STS) y supervivencia a largo plazo (LTS), encontrando en un análisis univariado y multivariado que los pacientes que tuvieron supervivencia a largo plazo recibieron con mayor frecuencia terapia sistémica en el momento del diagnóstico (88% *versus* 75% para

los STS; $p = 0,005$); Se conoció el tipo de terapia sistémica de 702 pacientes (70%); 350 pacientes (50%) recibieron solo terapia citotóxica, 193 pacientes (27%) recibieron solo terapia dirigida y 159 pacientes (23%) recibieron tanto citotóxico como dirigido. En el análisis univariado, del tipo de terapia dirigida no produjo diferencias en la supervivencia. Sin embargo, la regresión logística multivariable ajustada por edad y duración de los síntomas demostró mayores probabilidades de supervivencia a largo plazo con el uso de un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ($P = 0,03$) o bevacizumab, un anticuerpo antifactor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en el momento del diagnóstico. La tasa de progresión registrada dentro de 1 año del diagnóstico fue inferior significativamente en los pacientes que se sometieron a reirradiación comparación con los pacientes que no lo hicieron (74% v 88%, respectivamente; $P = 0,007$). (27) A diferencia de nuestros pacientes estos fueron tratados mayormente con radioterapia en combinación con quimioterapia, a nuestro favor se debe de decir que con base a su análisis univariado tuvieron supervivencia largo plazo los pacientes que recibieron algún tipo de quimioterapia sistémica, vale la pena mencionar que nosotros aun no contamos con terapia dirigida como la mencionada en el estudio, sin embargo, nuestra supervivencia también fue mayor utilizando algún tipo de terapia sistémica.

Recapitulando todo lo anterior es importante conocer y profundizar en los factores clínicos, radiológicos y comportamiento biológico de los tumores que se correlacionan con la supervivencia en los niños con DIPG, que son la clave para la estratificación del riesgo, y el desarrollo de terapias para un tratamiento personalizado.

El presente estudio trató de reunir el mayor número de pacientes con diagnóstico de DIGP, lo cual representa un trabajo arduo, en el que se trató de plasmar la experiencia de 9 años de seguimiento de pacientes con dicho diagnóstico, que fue posible gracias al trabajo de colaboración y multidisciplinario de los diferentes servicios implicados, como Oncología, Neurocirugía, Patología, y Laboratorio de Oncología, así como a la convicción y confianza de los pacientes para aceptar el tratamiento implementado, por lo que a pesar de que los datos obtenidos no tuvieran la significancia estadística esperada son muy buenos para sumar experiencia para el manejo de estos pacientes.

Las fortalezas de este estudio consisten en que al continuar con el estudio de los pacientes con DIGP a pesar de los resultados no tan alentadores sumamos experiencia y conocimiento para el tratamiento y manejo de estos pacientes. Es importante decir que gracias a que en nuestro hospital se cuenta con la determinación de la mutación H3K27M se han podido tratar a pacientes reportados por histología en bajo grado (8 de nuestra muestra) con esquema de quimioterapia para tumores de alto grado propiciando así un mayor tiempo de supervivencia de los pacientes.

Dentro de las debilidades tenemos que por tratarse de un estudio retrospectivo con seguimiento de 9 años y ante la letalidad de esta patología todos nuestros pacientes se encontraban fallecidos, a pesar de que se trató de reunir la mayor cantidad de pacientes no todos los pacientes ingresados en este periodo aceptaron tomas de biopsia por lo que la muestra se redujo, siendo al final la muestra pequeña, por lo que no se logra nuevamente establecer una asociación estadística efectiva.

17. CONCLUSIONES

1. Los pacientes pediátricos con diagnóstico de DIPG, que expresaron la mutación H3K27M tuvieron mediana de supervivencia de 3.6 meses, versus 4.2 meses de mediana de supervivencia de los pacientes que no la expresaron, siendo ligeramente mayor la supervivencia de los pacientes que no expresaron la mutación, sin embargo, es importante resaltar que por la pequeña cantidad de casos estudiados no es posible comprobar que existe asociación entre la supervivencia y la mutación de H3K27M, por lo que se requiere ampliar aun mas el tamaño de la muestra, para poder obtener conclusiones de con mayor solidez. Teniendo en cuenta siempre que como ya se explicó anteriormente el pronóstico en estos pacientes no obedece a factores independientes sino a la suma de factores propios de esta patología.
2. Dentro de los hallazgos clínicos al momento del diagnóstico predominó en más del 50% de los pacientes con DIPG alteración de alguno de los pares craneales (63.6%) sin embargo más del 10% debutó con datos de hipertensión intracraneal (27.3%), lo cual puede estar relacionado a las características propias de nuestros pacientes.

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2019-2020

Actividad/Mes Año 2019- 2020.	ABR	JUL	AGO	SEP- NOV	DIC.	ENE- ABR	MAY- JUL	AGO- OCT	NOV- DIC
Selección del tema	XXX								
Investigación del tema	XXX								
Presentación del protocolo		XXX	XXX						
Elaboración del protocolo		XXX	XXX	XXX					
Aprobación del protocolo				XXX	XXX				
Recolección de la información					XXX	XXX			
Análisis de interpretación de datos							XXX		
Presentación de la tesis								XXX	
Difusión de los resultados								XXX	
Escrito para publicación									XXX

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo P., Poplack D. et al. Gliomas, Ependymomas, and other noembryonal tumors of the central nervous system. 2016; 26A:718-772.
2. Ostrom, QT., Gittleman, H., Fulop J., CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*, 2015, Volume 17, Number suppl_4, pages iv1 - iv62.
3. Louis, DN, Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, WK, Ellison, DW. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2016 de tumores del sistema nervioso central: un resumen. *Acta Neuropathologica*, 2016, 131 (6), 803–820.
4. Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, et al.: Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 2015, 129 (5): 669-78.
5. Jones, C., Baker, SJ., Unique genetic and epigenetic mechanisms driving high-grade pediatric diffuse glioma. *Nature Reviews Cancer*, 2014, volume14, 651 – 661.
6. Chheda, Z. S., Kohanbash, G., Okada, K., Jahan, N., Sidney, J., Pecoraro, et al. Novel and shared neoantigen derived from histone 3 variant H3.3K27M mutation for glioma T cell therapy. *The Journal of Experimental Medicine*, 2017, 215(1), 141–157.
7. Piunti, A., Hashizume, R., Morgan, MA, Bartom, ET, Horbinski, CM, Marshall, SA, Shilatifard, A. Orientación terapéutica de las proteínas de poliquis y bromodominio BET en gliomas pontinos intrínsecos difusos. *Nature Medicine*, 2017, 23 (4), 493–500.
8. Justin, N., Zhang, Y., Tarricone, C., Martin, SR, Chen, S., Underwood, E.,... Gamblin, SJ. Base estructural de la inhibición de la histona H3K27M oncogénica del complejo represivo de Polycomb humano 2. *Nature Communications*, 2016, 7 (4), 11-316.
9. Delaney, K., Strobino, m., Wenda, JM., Pankowski, A. Local inhibition of PRC2 activity by H3.3K27M drives DNA replication defects through misregulation of the JNK pathway. 2017, *Biorxiv*. 1-50.
10. Kong, Q., Banaszynski, L. A., Geng, F., Zhang, X., Zhang, J., Zhang, H. Wen, D. Histone variant H3.3–mediated chromatin remodeling is essential for paternal genome activation in mouse preimplantation embryos. *Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(10), 3829–3838.
11. Lin, C.-J., Conti, M., & Ramalho-Santos, M. Histone variant H3.3 maintains a decondensed chromatin state essential for mouse preimplantation development. *Development*, 2013, 140(17), 3624–3634.
12. Ezponda, T., & Licht, J. D. (2014). Molecular Pathways: Deregulation of Histone H3 Lysine 27 Methylation in Cancer—Different Paths, Same Destination. *Clinical Cancer Research*, 2019, 5001–5008.
13. Fang, D., Gan, H., Cheng, L., Lee, JH., Zhou, H., Sarkaria, JN., Daniels, DJ., Zhang, Z.. H3K27me3-mediated silencing of Wilms Tumor 1 supports the proliferation of brain tumor cells harboring the H3.3K27M mutation. *Neuro-Oncology*, 2017, 19 (4) 134-210.

14. Deng, H., Zeng, J., Zhang, T., Gong, L., Zhang, H., Cheung, E., et al. La histona H3.3K27M moviliza antígenos de cáncer / testículo (TC) en el glioma pediátrico. *Molecular Cancer Research*, 2018, 16 (4), 623–633.
15. Fang, D., Gan, H., Cheng, L., Lee, J.H., Zhou, H., Sarkaria, J.N. H3.3K27M mutant proteins reprogram epigenome by sequestering the PRC2 complex to poised enhancers. 2018, *eLife* 7: e36696.
16. Talbert, P. B., & Henikoff, S. Histone variants on the move: substrates for chromatin dynamics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2016, 18 (2), 115–126.
17. C. Jones, M. A. Karajannis, D. T. W. Jones, M. W. Kieran, M. Monje, S. J. Baker, O. J. Becher, Y.-J. Cho, N. Gupta, C. Hawkins, D. Hargrave, D. A. Haas-Kogan, N. Jabado, X.-N. Li, S. Mueller, T. Nicolaidis, R. J. Packer, A. I. Persson, J. J. Phillips, E. F. Simonds, J. M. Stafford, Y. Tang, S. M. Pfister, W. A. Weiss. Pediatric high-grade glioma: Biologically and clinically in need of new thinking. *Neuro Oncol.* 2016, 19, 153–161.
18. Bechet, D., Gielen, GGH., Korshunov, A., Pfister, SM., Rousso, C., Faury, D., Jabado, N. Specific detection of methionine 27 mutation in histone 3 variants (H3K27M) in fixed tissue from high-grade astrocytomas. *Acta Neuropathol*, 2014, 128 (5), 733–741.
19. Mathew, RK., Rutka, JT, Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: Clinical Features, Molecular Genetics, and Novel Targeted Therapeutics, *J Korean Neurosurg Soc.* 2018 May; 61(3): 343–351.
20. Beccaria, K., Canney, M., Bouchoux, G., Desseaux, C., Grill, J., Heimberger, AB., Carpentier, A., Ultrasound-induced blood-brain barrier disruption for the treatment of gliomas and other primary CNS tumors. *Cancer Letters*, 2020-06-01, Volumen 479, Páginas 13-22, Copyright © 2020 Elsevier B.V.
21. Castel, D., Philippe, C., Calmon, R., Le Dret, L., Truffaux, N., Boddaert, N., Debily, M.-A. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathologica*, 2015, 130(6), 815–827.
22. Stafford, J.M., Lee, CH., Voigt, P., Descostes, N., Saldaña-Meyer, R., Yu, J.R., Leroy, G., et al. (2018) Multiple modes of PRC2 inhibition elicit global chromatin alterations in H3K27M pediatric glioma. *Science Advances.* 4:eaau 5935.
23. Ulloa-Salaices, CE., López-Aguilar, JE., Rendón-Macías, ME., “Asociación de supervivencia con la expresión de Histona 3.3 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Glioma Pontino Intrínseco Difuso en un hospital de tercer nivel” (2018), Tesis para obtener el grado de especialista en Oncología Pediátrica.
24. Lan, F., & Shi, Y. Histone H3.3 and cancer: A potential reader connection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 112(22), 6814–6819.
25. Solomon D, Wood M, Tihan T, Bollen A, Gupta N, Phillips J. Diffuse Midline Gliomas with Histone H3-K27M Mutation: A Series of 47 Cases Assessing the Spectrum of Morphologic Variation and Associated Genetic Alterations. *Brain Pathol* 2018; 26 (5): 569-80.
26. Víctor M. Lu, MD, Mohammed A. Alvi, Kerrie L. McDonald, and David J. Daniels, Impact of the H3K27M mutation on survival in pediatric high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis, Prince of Wales Clinical School, The University of New South Wales, Sydney, Australia; and 2 Department of

- Neurologic Surgery and 3 Neuro-Informatics Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, *J Neurosurg Pediatr*, 2019, 23:308–316.
27. M. Hoffman, L; Veldhuijzen van Zanten, S; Colditz, N; et al, Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries, *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1; 36(19): 1963–1972.

ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____

Afiliación _____

Edad _____

Género: M__ **F**__

F. de toma de Biopsia _____

Síntomas _____

Diagnóstico _____

Clasificación del Glioma de Tallo por grado de malignidad:

Bajo _____ **Alto** _____

Determinación de la mutación H3K27M por inmunohistoquímica:

Positiva _____ **Negativa** _____

Determinación de la mutación H3K27M por secuenciación genómica de H3K27M:

Positiva _____ **Negativa** _____

Tratamiento _____

Fecha de defunción o de última consulta _____

Meses de sobrevida _____

Causa de la defunción _____

Instituto Mexicano del Seguro Social
 Centro Médico Nacional Siglo XXI
 Hospital de Pediatría
 UMAE, Laboratorio de Investigación en Oncología:
 “Dr. Diego Julio Arenas Aranda”

MARCAJE EN TUBO		NOMBRE	NSS	IHQ	DNA	BLOQUE DE PARAFINA	PQ
1	LGRA	LÓPEZ GARCÍA RAMSES ALEXANDER	8305 83 0660 3M2010ORD	POS	✓	X	2015-0363 GLIOBLASTOMA
2	MSJM	MARTÍNEZ SÁNCHEZ JOHANNA MELINA	0215 85 3031 2F2004ORD	POS	X	X	2015-433 GLIOBLASTOMA, TALLO CEREBRAL CON EXTENSIÓN A MESENFALO
3	RSG	RAMÍREZ SALAS GABRIEL	3901 81 1513 3M2004ORD	POS	X	X	15-1045 ASTROCIOMA DIFUSO TALLO CEREBRAL PUENTE
4	JGJD	JIMÉNEZ GÓMEZ JUAN DIEGO	7203 83 1539 3M2014ORD	POS	X	X	2016-725-1 ASTROCIOMA DIFUSO TALLO CEREBRAL PUENTE
5	DCVF	DE LA CRUZ VICTORIANO FRANCISCO	7290 72 1186 3M10ORD	NEG	✓	✓	2016-0592 ASTROCIOMA PILOCITICO
6	SMM	SÁNCHEZ MARTÍNEZ MARIEL	0901 83 3058 3F2009ORD	POS	X	X	2017-0608 ASTROCIOMA DIFUSO DE ALTO GRADO
7	MSAP	MEJÍA SÁNCHEZ ANA PAOLA	9098 75 1205 3F03ORD	NEG	✓	✓	2017-1310 ASTROCIOMA DIFUSO
8	LCYP	LÓPEZ CASTILLEJOS YANSIS PAOLA	3398 79 6142 3F09ORD	NEG	✓	✓	2019-0201 TALLO: ASTROCIOMA GRADO II DE LA OMS INDICE PROLIF, KI67 MENOR AL 5%
9	LMKD	LICEA MARTÍNEZ KAREN DENISSE	1212 88 2368 3F07ORD	✓	✓	✓	2019-125 TALLO RESEC: GDLM CON MUTACION DE H3K27M, GRADO IV DE LA OMS NECROSIS DEL 90%
10	FCJF	FUENTES CORONA JOSÉ FERNANDO	6104 95 0011 1 3M15ORD	✓	✓	✓	2019-1394 TALLO RESEC: GLIOMA DIFUSO DE LA LINEA MEDIA POSITIVO A H3K27
11	IBIV	ILLESCAS BENEQUE INGRID VANESSA	6705 88 1110 3F12ORD	✓	X	X	GLIOMA ANAPLÁSICO

Instituto Mexicano del Seguro Social
 Centro Médico Nacional Siglo XXI
 Hospital de Pediatría
 UMAE, Laboratorio de Investigación en Oncología:
 “Dr. Diego Julio Arenas Aranda”

No.	NOMBRE/NSS	EDAD (AÑOS)	PQ	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO
1.	LOPEZ GARCIA RAMSES ALEXANDER 8305 83 0660 3M2010ORD	4 AÑOS	2015-354-1	GLIOBLASTOMA
2.	MARTINEZ SANCHEZ JOHANNA MELINA 0215 85 3031 2F2004ORD	11 AÑOS	2015-433	GLIOBLASTOMA
3.	RAMIREZ SALAS GABRIEL 3901 81 1513 3M2004ORD	8 AÑOS 2 MESES	2015-1045	ASTROCITOMA DIFUSO
4.	JIMENEZ GOMEZ JUAN DIEGO 7203 83 1539 3M2014ORD	2 AÑOS	2016-725-1	ASTROCITOMA DIFUSO
5.	DE LA CRUZ VICTORIANO FRANCISCO 7290 72 1186 3M 10 ORD	6 AÑOS	2016-0592	ASTROCITOMA PILOCITICO
6.	SANCHEZ MARTINEZ MARIEL 0901 83 3058 3F2009ORD	7 AÑOS 8 MESES	2017-608	ASTROCITOMA DIFUSO
7.	MEJIA SANCHEZ ANA PAOLA 9098 75 1205 3F 03ORD	14 AÑOS	2017-1310	ASTROCITOMA DIFUSO
8.	LOPEZ CASTILLEJOS YANSIS PAOLA 3398 79 6142 3F 09 ORD	9 AÑOS	2019-0201	ASTROCITOMA DIFUSO
9.	LICEA MARTINEZ KAREN DENISSE 1212 88 2368 3F 07 ORD	11 AÑOS 4 MESES	2019-125	GLIOPMA DIFUSO
10.	FUENTES CORONA JOSE FERNANDO 6104 95 0011 1 3M 15 ORD	4 AÑOS 6 MESES	2019-1394	GLIOMA DIFUSO
11.	ILLESCAS VENEQUEN INGRID VANESA 6705 88 1110 3F 12 ORD	7 AÑOS 6 MESES	2020-11	GLIOMA ANAPLÁSICO

Instituto Mexicano del Seguro Social
 Centro Médico Nacional Siglo XXI
 Hospital de Pediatría
 UMAE, Laboratorio de Investigación en Oncología:
 “Dr. Diego Julio Arenas Aranda”

NO.	NOMBRE/NSS	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	TRATAMIENTO	SUPERVIVENCIA (MESES)	MOTIVO DE DEFUNCIÓN
1.	LOPEZ GARCIA RAMSES ALEXANDER 8305 83 0660 3M2010ORD	GLIOBLASTOMA	QT: ICE/TMZ (4 CICLOS) RT: 54.8 GY (COMPLETO: 18 SESIONES)	5	PROGRESIÓN TUMORAL
2.	MARTINEZ SANCHEZ JOHANNA MELINA 0215 85 3031 2F2004ORD	GLIOBLASTOMA	QT: ICE/TMZ (10 CICLOS)	12	CHOQUE SÉPTICO
3.	RAMIREZ SALAS GABRIEL 3901 81 1513 3M2004ORD	ASTROCITOMA DIFUSO	QT: ICE/TMZ (6 CICLOS) RT: 54.8 GY (INCOMPLETO: 13 SESIONES)	12	CHOQUE SÉPTICO
4.	JIMENEZ GOMEZ JUAN DIEGO 7203 83 1539 3M2014ORD	ASTROCITOMA DIFUSO	QT: ICE/TMZ (4 CICLOS) RT: 54.8 GY (INCOMPLETO)	4	PROGRESIÓN TUMORAL
5.	DE LA CRUZ VICTORIANO FRANCISCO 7290 72 1186 3M 10 ORD	ASTROCITOMA PILOCITICO	QT: PACKER (8 SEMANAS) ICE/TMZ (2 CICLOS) CFA/VCR (1 CICLO)	19	CHOQUE HIPOVOLEMICO
6.	SANCHEZ MARTINEZ MARIEL 0901 83 3058 3F2009ORD	ASTROCITOMA DIFUSO	QT: ICE/TMZ (6 CICLOS)	12	PROGRESIÓN TUMORAL
7.	MEJIA SANCHEZ ANA PAOLA 9098 75 1205 3F 03ORD	ASTROCITOMA DIFUSO	QT: ICE/TMZ (1 CICLO) RT: 55.8 GY (INCOMPLETO 31 SESIONES)	2	PROGRESION TUMORAL
8.	LOPEZ CASTILLEJOS YANSIS PAOLA 3398 79 6142 3F 09 ORD	ASTROCITOMA DIFUSO	QT: ICE/TMZ (2 CICLOS) TTO AMB: INF. HERIDA QX.	4	PROGRESION TUMORAL
9.	LICEA MARTINEZ KAREN DENISSE 1212 88 2368 3F 07 ORD	ASTROCITOMA DIFUSO	QT: ICE/TMZ (1 CICLO) TTO AMB: IVU	4	PROGRESIÓN TUMORAL
10.	FUENTES CORONA JOSE FERNANDO 6104 95 0011 1 3M 15 ORD	GLIOMA DIFUSO	SIN QT	1	PROGRESION TUMORAL / AP
11.	ILLESCAS VENEQUEN INGRID VANESA 6705 88 1110 3F 12 ORD	GLIOMA ANAPLÁSICO	SIN QT	1	HEMORRAGIA PULMONAR

