



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA



TESIS

**“ENMIENDA: ASOCIACIÓN PREDICTIVA DE LA MUTACIÓN H3FK27M Y LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y JÓVENES ADULTOS CON EL DIAGNÓSTICO DE GLIOMA DE LÍNEA MEDIA”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
**RADIO ONCOLOGÍA**

PRESENTA:  
**DR. ALEJANDRO GARCÍA CERVANTES**

**ASESOR PRINCIPAL**

**M. en C. María Fátima Chilaca Rosas**

Médico adscrito en la división de oncología del servicio de radioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, DF Sur.

Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, 06720

Correo electrónico: [fatychro@hotmail.com](mailto:fatychro@hotmail.com)

Teléfono 56276900, extensión 22545

**COLABORADORES:**

**Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes.**

Jefe del servicio de Patología del hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: [alicia.siordia@imss.gob.mx](mailto:alicia.siordia@imss.gob.mx)

Teléfono: 56276900 extensión 22350.

**Dra. Patricia Piña Sánchez**

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas

Correo electrónico: [patricia\\_1307@yahoo.com.mx](mailto:patricia_1307@yahoo.com.mx)

Teléfono: 56276900 extensión 22710 y 22705.

**M. en C. Héctor Urueta Cuellar**

Departamento de Genética del Hospital General de México

Correo electrónico: [uuch1504@gmail.com](mailto:uuch1504@gmail.com)

**Dr. Johnny W. Sánchez Gordillo.**

Jefe del servicio de imagenología del hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correo electrónico: [johnny.sanchez@imss.gob.mx](mailto:johnny.sanchez@imss.gob.mx)

Teléfono: 56276900, extensión 22401



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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  
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

TÍTULO DE TESIS:

**“ENMIENDA: ASOCIACIÓN PREDICTIVA DE LA MUTACIÓN H3FK27M Y LA SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y JÓVENES ADULTOS CON EL DIAGNÓSTICO DE GLIOMA DE LÍNEA MEDIA”**

Que presenta como tema de tesis para obtener el título de la Especialidad de Radio – Oncología:

**TESISTA:**

---

**Médico Alejandro García Cervantes**

Residente en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Matrícula: 97372632. Cuenta U.N.A.M 412059876  
Correo electrónico: [garcia930817@gmail.com](mailto:garcia930817@gmail.com)  
Teléfonos: 56276900 extensión: 22624 / Cel. (55) 37 87 24 63

**ASESOR PRINCIPAL:**

---

**M. en C. María Fátima Chilaca Rosas**

Médico adscrito en la división de oncología del servicio de radioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, 06720  
Correo electrónico: [fatychro@hotmail.com](mailto:fatychro@hotmail.com)  
Teléfono 56276900, extensión 22545

**COLABORADORES:**

**Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes.**

Jefe del servicio de Patología del hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
Correo electrónico: [alicia.siordia@imss.gob.mx](mailto:alicia.siordia@imss.gob.mx), Teléfono: 56276900, extensión 22350

**Dr. Johnny W. Sánchez Gordillo.**

Jefe del servicio de imagenología del hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Correo electrónico: [johnny.sanchez@imss.gob.mx](mailto:johnny.sanchez@imss.gob.mx), Teléfono: 56276900, extensión 22401

**M. en C. Héctor Urueta Cuellar**

Departamento de Genética del Hospital General de México  
Correo electrónico: [uuch1504@gmail.com](mailto:uuch1504@gmail.com)

**Dra. Patricia Piña Sánchez**

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas  
Correo electrónico: [patricia\\_1307@yahoo.com.mx](mailto:patricia_1307@yahoo.com.mx)  
Teléfono: 56276900 extensión 22710 y 22705.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**AUTORIZACIÓN DE TESIS POR ÁREA DE ENSEÑANZA:**

**Patricia Pérez Martínez.**

Jefa de la División de educación e Investigación en Salud.  
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Odilón Félix Quijano Castro.**

Director de educación e investigación en salud.  
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

## DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRÁCTICAS MÉDICAS



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3602 con número de registro 17 CI 09 015 957 ante COFEPRIS y número de registro ante  
CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Jueves, 19 de julio de 2018.

M.E. MARIA FATIMA CHILACA ROSAS  
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Asociación predictiva de la mutación H3F3A K27M con progresión tumoral posterior al tratamiento de Radioterapia en Pacientes Pediátricos y Jóvenes Adultos con Diagnóstico de Glioma de Tallo**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2018-3602-018

ATENTAMENTE

  
DR. PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RIOS  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

IMSS

ISS INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## DICTAMEN DE REAPROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



"Dictamen de Reaprobación"

DIVISION DE ONCOLOGIA Y URO-NEFROLOGIA, HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI  
Comité de Ética en Investigación 38028

Viernes, 18 de septiembre de 2020

CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082

M.E. MARÍA FATIMA CHILACA ROSAS

PRESENTE

En atención a su solicitud de evaluación de documentos del protocolo de investigación con título: Asociación predictiva de la mutación H3F3A K27M con progresión tumoral posterior al tratamiento de Radioterapia en Pacientes Pediátricos y Jóvenes Adultos con Diagnóstico de Glioma de Tallo, y número de registro institucional R-2018-3802-018; me permito informarle que el Comité de Ética en Investigación revisó y aprobó la solicitud de reaprobación del 18 de Septiembre de 2020 al 18 de Septiembre de 2021.

ATENTAMENTE

M.C. MARÍA GUADALUPE JAZMÍN DE ANDA GONZÁLEZ  
Presidenta del Comité de Ética en Investigación No. 38028

  
Firmado

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

**DICTAMEN DE ENMIENDA APROBADA.**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



MEXICO

Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Profesionales de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**"Dictamen de Enmienda Aprobada"**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3602  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA: Mérida, 03 de diciembre de 2020

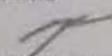
M.C. MARIA PATIMA CHILACA ROSAS  
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **Asociación predictiva de la mutación H3F3A K27M con progresión tumoral posterior al tratamiento de Radioterapia en Pacientes Pediátricos y Jóvenes Adultos con Diagnóstico de Glioma de Talle** y número de registro institucional: **R-2018-3602-016** que consiste en:

Modificar Alumno

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de las revisiones, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **ENMIENDA APROBADA**.

ATENTAMENTE

  
Mtro. Rafael Medrano Guzman  
Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3602

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS.**

*A mi familia, por estar en todo momento y por ser el sostén incluso en los momentos más difíciles durante mi formación como médico especialista.*

*A mi tutora de tesis, la Dra. María Fátima Chilaca Rosas, por su incommensurable paciencia y exquisito acervo académico, sin quien la realización de la presente tesis no hubiese sido posible realizarse.*

*A todos mis compañeros y amigos de la especialidad en Radio-oncología, con quienes he compartido momentos muy valiosos durante mi formación.*

*A todos mis profesores de la especialidad, quienes me han guiado con su conocimiento y experiencia clínica, otorgando grandes lecciones académicas y para la vida.*

*A mis pacientes, quienes con su padecimiento son el principal motivo y la razón de ser de mi formación.*

*Así también, a todas aquellas personas que en distintas ocasiones han sido una parte fundamental para poder continuar mi formación con la mejor calidad.*

*A todos, gracias.*

## ÍNDICE

1. Hoja de datos de tesis .....	9
2. Abreviaturas .....	10
3. Resumen .....	11
4. Introducción .....	13
5. Marco teórico .....	13
6. Justificación.....	24
7. Planteamiento del problema .....	24
8. Pregunta de investigación .....	24
9. Objetivos .....	24
a. General.....	24
b. Específicos.....	24
10. Hipótesis de trabajo.....	25
11. Materiales y métodos.....	25
12. Técnicas y procedimientos.....	28
13. Resultados.....	31
14. Discusión.....	35
15. Conclusión.....	37
16. Referencias.....	38

## 1. Hoja de datos de tesis

<b>Datos del alumno (Autor)</b>	
Apellido paterno	García
Apellido materno	Cervantes
Nombre	Alejandro
Teléfono	+ 52 (55) 37 87 24 63
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Grado	Especialidad en Radio Oncología
Número de cuenta	412059876
<b>Datos del asesor</b>	
Apellido paterno	Chilaca
Apellido materno	Rosas
Nombre	María Fátima
<b>Datos de la tesis</b>	
<b>Título</b>	“Enmienda. Asociación predictiva de la mutación H3FK27M y la sobrevida global y libre de enfermedad posterior al tratamiento con radioterapia en pacientes pediátricos y jóvenes adultos con el diagnóstico de glioma de línea media”
<b>No. De páginas</b>	39
<b>Año.</b>	2021
<b>No. De folio enmienda</b>	KE-2020-3602-1

<b>2. Abreviaturas. Siglas y acrónimos.</b>	
3DCRT	Radioterapia conformal en tercera dimensión
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CL	Control local tumoral
DMG	Glioma de línea media
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
Gy	Gray = Dosis de radiación ionizante absorbida en un volumen de materia.
IDH	Isocitrato deshidrogenasa
IHQ	Inmunohistoquímica
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada.
IRM	Imagen por resonancia magnética.
MGMT	Metilguanina metiltransferasa
NC	Nervios Craneales
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Razón de momios
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PET	Tomografía por emisión de positrones
PDGFR	Receptor del factor de crecimiento plaquetario
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RTG	Resección tumoral máxima
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SLP	Supervivencia libre de progresión
SG	Supervivencia global
SNC	Sistema Nervioso Central
TC	Tomografía computarizada
TPS	Sistema de planeación de tratamiento.
TMZ	Temozolamida
VMAT	Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada.
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

### **3. Resumen.**

**Título:** “Enmienda. Asociación predictiva de la mutación H3FK27M y la sobrevida global y libre de enfermedad posterior al tratamiento con radioterapia en pacientes pediátricos y jóvenes adultos con el diagnóstico de glioma de línea media”

**Marco teórico:** Los gliomas son los tumores del nervioso central más frecuentes en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Los gliomas de línea media difuso H3K27M son una entidad clínico-patológica y molecular que se caracteriza por localización anatómica en sitios de difícil acceso quirúrgico, siendo la radioterapia el tratamiento más efectivo para esta variedad de gliomas. Aún con los esfuerzos terapéuticos actuales, la mediana de supervivencia global es de 12 meses. Las principales alteraciones moleculares encontradas han sido relacionadas con la mutación del gen que codifica a la histona 3 y su asociación como factor pronóstico de muerte; sin embargo, su valor predictivo con los manejos oncológicos aún se encuentra por definirse.

**Objetivo:** Identificar y comparar la diferencia en periodo libre de progresión y supervivencia global posterior al tratamiento con radioterapia de acuerdo con la expresión proteica H3F3AK27M y por la mutación del gen H3-3A de pacientes pediátricos y jóvenes adultos con diagnóstico de glioma de la línea media.

**Materiales y métodos:** El presente estudio retrospectivo, valoró el tejido tumoral de pacientes con diagnóstico de glioma de línea media, tratados en el periodo de 2012 – 2020, en el servicio de radioterapia del Hospital de Oncología de Centro Médico Siglo XXI. Se identificó la presencia de la mutación H3F3AK27M por la detección de la proteína mutante por inmunohistoquímica con un anticuerpo específico, así como la asociación con desenlaces clínicos como supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

**Resultados:** Los pacientes incluidos en este estudio, el 39.1% resultó positivo a la mutación H3G3K27M, con una media de SG de 28 meses para la población independiente del estado de la mutación, y de 8 meses en presencia de la mutación. Con respecto a la SLP, se encontró

una mediana de 6 meses para los que no tuvieron la mutación vs 1.5 meses para los que fueron positivos ( $p \leq 0.0002$ ) con una diferencia estadísticamente significativa. También se encontraron resultados significativos cuando se comparó la SLP por grupos de edad, siendo en los adultos donde mayor impacto negativo en la SLP mostró la presencia de la mutación ( $p \leq 0.0018$ ).

**Conclusión:** El presente estudio retrospectivo confirmó que la presencia de la mutación H3F3AK27M es un factor de mal pronóstico para la supervivencia global y libre de enfermedad para la población en general, independientemente del grupo etario, dosis de radioterapia o esquema de radioterapia, por lo cual se hace énfasis en la importancia de la toma de biopsia de los pacientes con diagnóstico clínico de DMG, con la determinación de la mutación. Estudios adicionales prospectivos son necesarios para poder validar los resultados y generar información adicional para extender los diferentes esquemas de radioterapia que puedan otorgar beneficio clínico.

#### **4. Introducción.**

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son raros en pacientes pediátricos (aproximadamente 3.2 casos por cada 100,000 niños por año), representan la causa más común de tumores sólidos en la niñez, la tercera causa de incidencia en jóvenes adultos, y, en general, representan la primera causa de muerte por cáncer en este grupo etario (1). Los gliomas difusos de línea media son el subgrupo más agresivo de tumores el SNC, con una incidencia menor a 1 caso por cada 100,000 habitantes en niños. En México, la prevalencia de los tumores del SNC ocupa aproximadamente el 12% del total de cánceres del país, siendo los astrocitomas el subgrupo histológico más frecuente (2). A la fecha, se han identificado características histológicas y anatómicas asociadas a las alteraciones moleculares y clínicas con impacto pronóstico en el control tumoral, sobrevida libre de progresión y sobrevida global, sin embargo, mucha de esta información epidemiológica es desconocida en nuestra población.

#### **5. Marco teórico.**

##### *Epidemiología.*

Los gliomas de alto grado son la principal causa de muerte por cáncer en niños y jóvenes adultos, con una incidencia aproximada de 3.2 casos por 100,000 niños al año, con una sobrevida global media estimada menor a un año, siendo los gliomas difusos de la línea media (por sus siglas en inglés, *DMG*) el subgrupo de tumores más agresivo. Los DMG pueden desarrollarse en cualquiera de las siguientes estructuras, o una combinación de ellas: tálamo, tallo cerebral, médula espinal, y región pineal. La edad media al diagnóstico es de 7 años, sin embargo, pueden desarrollarse tanto en niños como en adultos, siendo la localización en el tálamo la más frecuente en adultos, y el tallo cerebral en niños (3). La mediana de supervivencia libre de progresión una vez otorgado el tratamiento oncológico es de 16 meses en adultos, y de 10 meses en niños. Una vez demostrada la progresión de la enfermedad tras el tratamiento primario, en ambos grupos etarios el fallecimiento se ha reportado dentro de los 2 a 4 meses, siendo en general una enfermedad fatal a pesar del tratamiento oncológico tanto en niños como en adultos.

### *Etiopatogenia: alteraciones moleculares y epigenéticas*

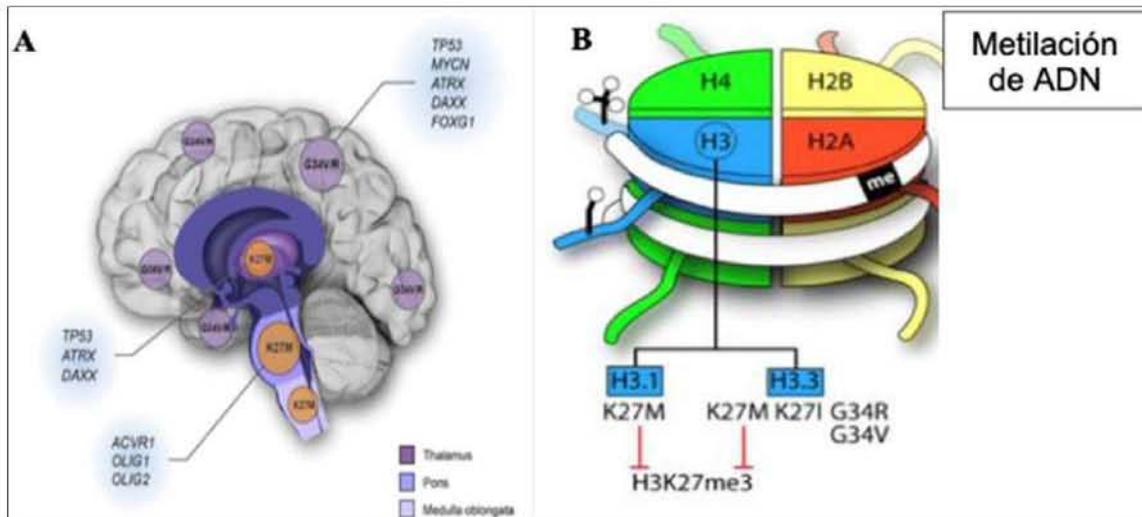
El avance tecnológico reciente, especialmente con el uso de la secuenciación de todo el genoma al diagnóstico histológico de tumores de SNC o postmortem, ha revelado la complejidad de los gliomas de alto grado pediátricos a nivel genómico y epigenómico, mostrando que mutaciones recurrentes en la histona H3 y otras vías de señalización interfieren en el crecimiento, proliferación, supervivencia y la resistencia terapéutica de estos tumores. Se han descrito tres subtipos moleculares, *MYCN*, *silenciado* y *H3K27M*, siendo este último el más prevalente, caracterizado por la mutación H3K27, hipometilación global y múltiples mutaciones adicionales concurrentes. Desde el 2016, la organización mundial de la salud (OMS) reconoce a los gliomas con H3K27M mutado como una entidad clínico – patológica distintiva, caracterizada por su localización predominante en estructuras de la línea media del encéfalo (tálamo, tallo cerebral, médula espinal, región pineal), y por su pobre pronóstico en cuanto a supervivencia global, por lo que se le caracterizó como grado IV.

Existen dos grupos de mutaciones somáticas recurrentes mutuamente excluyentes en el extremo amino del gen de la histona H3: la sustitución en la posición 27 de una lisina por metionina de la histona 3.1 ó 3.3 (H3K27M), y la sustitución de glicina por arginina en la posición 34 de la histona 3.3 (H3.3G34R/V). Las mutaciones H3K27M son encontradas en la gran mayoría de gliomas de alto grado de la línea media, incluyendo cerca del 80% de aquellos originados en el puente, y 60% en estructuras como tálamo y médula espinal, por lo que las mutaciones H3K27M se han convertido en una característica definitoria de los gliomas de alto grado de la línea media, siendo la mutación H3.1K27M restringida casi exclusivamente al puente, en pacientes pediátricos jóvenes (4). En adultos, también se han descrito mutaciones en los genes de histonas, aunque de manera más esporádica, siendo las mutaciones en H3K27M las más prevalentes, con una predilección marcada hacia el tálamo y médula espinal.

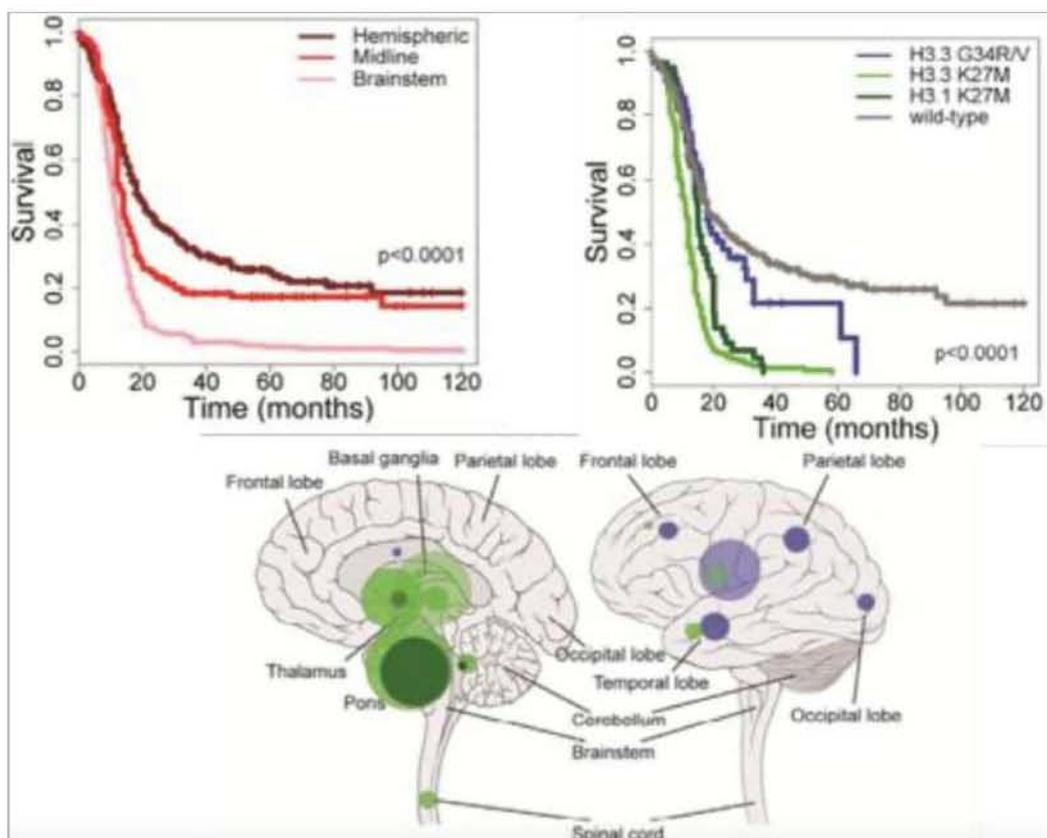
Adicionalmente, los tumores con mutaciones específicas en el gen de histonas tienen alteraciones adicionales concurrentes distintivas que pueden contribuir a su oncogenicidad. Así, las mutaciones en H3.3K27M muestran amplificación de *PDGFRA*, mientras que

H3.1K27M están asociados con mutaciones en ACVR1. Mutaciones en TP53 se encuentran amplificadas tanto en H3.1 como en H3.3.

Estudios con espectrometría de masas han mostrado que la histona mutada H3, en la posición 27, representa únicamente del 3 al 17% del total de la proteína H3 en muestras de glioma difuso de línea media en humanos. Estudios tempranos de la cromatina de estos tumores han revelado que existe una pérdida global de la di y trimetilación en H3K27. Estos marcadores epigenéticos, asociados al silenciamiento de genes, son catalizados por el complejo Polycomb represivo 2 (PRC2), un grupo complejo de proteínas con varias subunidades: EZH1, EZH2 y SUZ12. Las evaluaciones subsecuentes de los componentes de PRC2 en el contexto de mutaciones H3.3K27M han guiado a la aparición de varios mecanismos hipotéticos por los cuales se pierde la metilación en H3K27M, éstos son: a) inhibición enzimática de PRC2, b) Secuestro de PRC2 y c) distribución alterada de H3K27M metilado. Finalmente, se ha visto que la presencia de H3.3K27M tiene su efecto oncogénico en la regulación negativa de la expresión de genes supresores de tumores, como p16/INK4A, que deriva en el silenciamiento epigenético de la cinasa inhibidora dependiente de ciclina 2A (por sus siglas en inglés, *CDKN2A*), una molécula clave en la regulación de la transición de la fase G1 a S del ciclo celular, lo que resulta en incremento en la auto renovación de células madre neuroprogenitoras, incremento en la proliferación celular y disminución en la diferenciación. Otras moléculas asociadas sobreexpresadas que interfieren en la oncogénesis de los DMG y que interfieren en la transición de la fase G2 a M, son la Quinasa reguladora Wee1 de G2 (*Wee1*), la quinasa de cremallera de leucina embrionaria materna (*MELK*), quinasa tipo polo 1 (*PLK1*) y quinasa Aurora B (*AURKB*) (5, 6).



**Figura 1.** A) Alteraciones moleculares de las lesiones neoplásicas de localización predominante en línea media y su relación con estructuras cerebrales; tomado del trabajo de Lula y cols, modificada con el propósito de esquematizar la distribución ya referida en el texto (7). B) Estructura de la proteína histona 3 y su conformación de patrón de metilación.



**Figura 2.** Diferentes distribuciones de la localización de diferentes estructuras cerebrales y asociadas con mutaciones de la histona 3 y su relación con la supervivencia global.

### *Cuadro clínico.*

Los signos clínicos y síntomas de los pacientes con DMG son secuela directa de la localización de la neoplasia y de su característica infiltrativa hacia estructuras anatómicas subyacentes. A diferencia de los gliomas localizados, los gliomas difusos tienen una presentación rápida de los síntomas, en general de unos pocos meses (3 a 6 meses). En pacientes menores de 3 años los síntomas pueden llegar a ser confusos por la presencia de presentaciones atípicas, como cambios de humor espontáneos, de comportamiento y tortícolis adquirida. En adultos y niños la clínica es compartida, con presencia de parálisis de varios nervios craneales de manera simultánea, así como signos del tracto largo (8).

Los signos y síntomas bulbares, particularmente aquellos relacionados con núcleos del SNC situados a nivel del puente, son muy sensibles, pero no específicos para esta patología, siendo los nervios craneales (NC) VI y VII los de mayor afectación, lo que se puede manifestar como diplopía, alteraciones en la motricidad ocular ipsilateral o parálisis facial. Conforme la lesión progresa, es común el involucro de otros NCs, como el III, IV, IX y X. La invasión de las uniones pontocerebelares y de las fibras del tracto largo pueden manifestarse por ataxia, vértigo, lateralización de la marcha, hemiplejía, espasticidad y otros datos de síndrome de motoneurona superior, siendo los síntomas sensitivos poco comunes.

En un estudio retrospectivo de 39 pacientes pediátricos y adultos con DMG, los síntomas de presentación más comunes fueron: 1) parálisis de NCs (90%), seguidos por ataxia (72%) y signos del tracto largo (54%). La obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo e hidrocefalia se ha descrito hasta en el 50% de pacientes, siendo más común en tumores exofíticos del tallo cerebral (9).

Se ha descrito que los DMG en adultos podrían tener una presentación clínica más favorable, con mejor supervivencia global y libre de progresión, independientemente del estado funcional del paciente al diagnóstico, tal como lo corrobora Shulte, et al (2020), en un estudio de una cohorte de 60 pacientes adultos con DMG H3K27M (+), donde se observaron las características clínicas, patológicas, imagenológicas y pronósticas, encontrándose que en adultos la localización más frecuente de DMG es en el tálamo, con una supervivencia global

de 27.6 meses (10)<sup>i</sup>. Resultados similares fueron obtenidos por Jiang (2019), donde la supervivencia global en adultos fue de 16 meses en comparación con los 10 meses observados en niños (11)<sup>ii</sup>. Además, se ha visto que la mutación H3K27M en niños confiere mal pronóstico de manera independiente a la localización anatómica de estos tumores.

#### *Características imagenológicas.*

La resonancia magnética (RM) multiparamétrica es el estándar de oro para el diagnóstico por imagen de estas neoplasias, descritas como masas infiltrativas, asimétricas, que ocupan generalmente más del 50% de las estructuras del puente. Se observan hipo o isointensas en T1 (92% de casos) e hiperintensas en T2. En imágenes FLAIR se puede observar un realce homogéneo del tumor y del tejido circundante. Al contraste, se observa realce discreto y heterogéneo en el 51% de los casos, en algunos casos en forma de anillo, siendo los tumores localizados en el puente los que menor realce al contraste presentan (12).

La espectroscopia por resonancia magnética, con estimación del radio colina – N acetil aspartato (Cho:NAA), es otro método no invasivo diagnóstico y que podría proporcionar información pronóstica, ya que un índice Cho:NAA > 4.5 se ha asociado a una mediana de supervivencia global de 22 semanas con respecto a un índice <4.5, con mediana de supervivencia de 63 semanas.

Otras modalidades de imagen potencialmente útiles pero aún en estudio son la difusión rápida por RM, el SPECT-CT con talio, y el PET-CT con análogos de somatostatina.

#### *Diagnóstico clínico*

Una adecuada historia clínica con exploración neurológica extensa, con sintomatología neurológica y déficits focales de rápida instauración (<3 meses), así como datos clínicos de hipertensión endocraneana, justificaría la solicitud de estudios paraclínicos complementarios, siendo la tomografía simple y contrastada de cráneo el primer estudio empleado por su amplia disponibilidad en los centros hospitalarios y por su relativa rapidez en la toma de imágenes, con los cuales se puede evaluar si existen condiciones que ameriten intervención neuroquirúrgica urgente (hidrocefalia, hemorragia intracerebral). Posteriormente, el estudio

recomendado para la certeza diagnóstica es la resonancia magnética contrastada multiparamétrica, ya que proporciona una adecuada caracterización morfológica y funcional de la lesión tumoral, así como la evaluación del crecimiento o progresión (13)

Finalmente, la información recopilada por estudios paraclínicos será útil para el diagnóstico y planeación del tratamiento oncológico, el cual consistirá en términos generales en la valoración quirúrgica de la lesión y en la administración de radioterapia adyuvante o definitiva.

#### *Resección quirúrgica y biopsia.*

La naturaleza infiltrativa de los DMG en estructuras vitales como el puente o el tálamo ha sido una limitante importante en el transcurso de los años para la adecuada resección máxima posible, con resultados poco satisfactorios, por lo que se ha procedido a la búsqueda de técnicas que permitan la toma de biopsia de la lesión para el adecuado diagnóstico histológico y molecular. La biopsia por estereotaxia es el procedimiento más seguro en manos de neurocirujanos expertos. Puede ser obtenida por abordaje trans-frontal o suboccipital tanscerebelar, siendo ésta última la que menor porcentaje de déficits neurológicos ha reportado. Es recomendable realizar una RM en secuencia T2 posterior al evento quirúrgico para verificar la trayectoria de la aguja y confirmar el sitio de biopsia, así como para verificar complicaciones quirúrgicas potenciales (14)

#### *Clasificación histológica.*

En 2007, la OMS estableció una clasificación mediante las características histológicas como la atipia nuclear, actividad mitótica, proliferación endotelial y necrosis; agrupando a los tumores en 4 grupos (I – IV), dentro de los cuales los tumores de la categoría I y II pertenecían a tumores de comportamiento menos agresivo o de bajo grado y los tumores pertenecientes a la categoría III y IV, de comportamiento agresivo o alto grado con peor pronóstico (Astrocitoma anaplásico con o sin componente oligodendroglial y glioblastoma multiforme) (15)

En 2016 la OMS ante la evidencia de diferentes biomarcadores pronósticos, generó una nueva clasificación de los tumores del sistema nervioso central con importantes modificaciones para el grupo de tumores tipo gliomas y tumores astrocíticos, de acuerdo con características moleculares, cromosómicas y mutaciones genéticas con impacto en supervivencia global. En esta clasificación se establece que la presencia de la mutación del gen que codifica para la histona 3, y para la expresión de la proteína mutada H3K27M en gliomas de localización de línea media (tálamo, hipotálamo, tallo, mesencéfalo, médula oblonga, médula espinal), es un marcador diagnóstico y de mal pronóstico en supervivencia global y libre de enfermedad en este subgrupo de pacientes a diferencia de quienes no presentan la mutación.

En relación con la evaluación de la expresión de la proteína mutada H3K27M, ésta puede ser determinada por IHQ debido a que se han realizado estudios en el que se ha validado que dicha técnica tiene un VPP y de VPN muy cercano al 100%, confirmada por la detección de la mutación del gen H3-3A mediante secuenciación (16)

Recientemente se publicó la nueva clasificación de la OMS 2021 sobre tumores cerebrales en donde se establecen algunos enfoques diferentes para la nomenclatura y clasificación de los tumores del SNC y enfatiza la importancia de los diagnósticos integrados y los informes estratificados. Se introducen nuevos tipos y subtipos de tumores, algunos basados en tecnologías de diagnóstico novedosas, como el perfil del metiloma del ADN. En cuanto a los gliomas difusos, ésta nueva clasificación reconoce las diferencias clínicas y moleculares entre los que ocurren predominantemente en adultos y entre los que ocurren en niños. Con respecto a los tumores difusos de alto grado en edad pediátrica, la nueva clasificación reconoce 4 variedades diferentes: 1) Glioma difuso de línea media, H3K27 alterado, 2) glioma difuso hemisférico H3G34 mutado, 3) glioma difuso pediátrico de alto grado H3 salvaje e IDH salvaje y 4) glioma hemisférico tipo infantil (17).

**Tabla 1. Tumores astrocíticos difusos y oligodendrogiales de acuerdo a la clasificación de la OMS 2016**

Astrocitoma Difuso IDH mutado	Grado II
Oligodendroglioma IDH mutado con del. 1p-19q	Grado II
Astrocitoma anaplásico IDH mut.	Grado III
Oligodendroglioma anaplásico, IDH mut. y 1p-19q	Grado III
Oligodendroglioma anaplásico, IDH mut. y 1p-19q	Grado III
Glioblastoma, IDH mut.	Grado IV
Glioblastoma, IDH silvestre	Grado IV
Glioma difuso de línea media H3K27M pediátrico	Grado IV
<b>Otros tumores astrocíticos</b>	
Astrocitoma pilocítico	Grado I
Astrocitoma de células gigantes subependimarias.	Grado I
Xantoastrocitoma pleomórfico	Grado II
Xantoastrocitoma plemórfico anaplásico	Grado III

**Tabla 2. Tumores astrocíticos difusos y oligodendrogiales de acuerdo a la clasificación de la OMS 2021**

<b>Tipo de tumor</b>	<b>Perfiles moleculares alterados</b>
Astrocitoma, IDH mutado	IDH1, IDH2, ATRX, TP53,
Oligodendroglioma IDH mutado con del. 1p-19q	IDH1, IDH2, 1p19q, TERT
Glioblastoma, IDH- salvaje	IDH salvaje, promotor TERT,
Astrocitoma difuso MYB- MYBL1-alterado	MYB, MYBL1
Glioma angiocéntrico	MYB
Tumor neuroepitelial de la juventud polimórfico de bajo grado	BRAF, familia de FGFR
Glioma difuso de bajo grado, MAPK alterado	FGFR1, BRAF
Glioma difuso de línea media H3K27M alterado	H3K27, TP53, ACVR1, PDGFRA,
Glioma difuso de línea media H3G34 mutado	H3G34, TP53, ATRX
Glioma difuso pediátrico de alto grado H3 salvaje e IDH salvaje	IDH salvaje, H3 salvaje, PDGFRA,
Glioma hemisférico tipo infantil	MYCN, EGFR
Astrocitoma pilocítico	Familia NTRK, ALK, ROS, MET
Astrocitoma de alto grado con características pilosas	KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1
Xantoastrocitoma pleomórfico	BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B
Astrocitoma de células gigantes subependimarias.	
Astrocitoma cordoide	BRAF, CDKN2A/B
	TSC1, TSC2
	PRKCA

### *Tratamiento sistémico.*

En general, la quimioterapia ha sido poco eficiente en el tratamiento de niños y adultos con DMG. A pesar de que la temozolamida (TMZ) es el estándar de tratamiento para pacientes adultos con gliomas de alto grado, su combinación con radioterapia en DMG no ha mostrado ventaja con respecto a radioterapia (RT) sola e incluso, se asocia a un riesgo incrementado de efectos adversos y toxicidad, sin embargo, en pacientes con mutaciones concomitantes de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) pudieran beneficiarse del tratamiento con TMZ.

El uso de radiosensibilizadores como platinos, motexafino–gadólíneo, nitrosureas, etopósido y topotecan tampoco ha mostrado eficacia con respecto al tratamiento con RT.

Actualmente se encuentran en investigación varias líneas de fármacos contra blancos específicos que al momento han mostrado resultados preliminares alentadores. Tal es el caso de los inhibidores de las deacetilasas de histonas (por sus siglas en inglés, HDACs), siendo el Panobinostat uno de los más prometedores. El Dasatinib y el crenolanib son inhibidores del factor derivado de plaquetas (por sus siglas en inglés PDGFR) que también se encuentran en estudio. Por mencionar otros fármacos también se encuentra el erlotinib, inhibidor del factor de crecimiento epidérmico, así como el everolimus, inhibidor del m-TOR (18).

### *Tratamiento con radioterapia y radiorresistencia.*

Actualmente la RT es el único tratamiento que ha mostrado alterar el curso clínico de los DMG. A pesar de múltiples ensayos que han estudiado el escalamiento de dosis, fraccionamiento alterado, así como el uso de radiosensibilizadores; ninguno de ellos ha demostrado mayor eficacia que el fraccionamiento convencional. El estándar de tratamiento con RT es con dosis de 54 a 59.4 Gy, en fracciones de 1.8 Gy a 2 Gy, durante 5 días a la semana. La respuesta de la sintomatología posterior al tratamiento con RT incluso puede ser bastante rápida y significativa (hasta en el 60 – 70% de casos), sin embargo, siempre es de índole transitoria y la progresión de la enfermedad es la regla.

Debido al pobre pronóstico de estos pacientes, el tratamiento hipofraccionado ha sido evaluado para minimizar el tiempo que el paciente puede tardarse durante el tratamiento con

RT, y se ha observado que dosis de 39 Gy en 13 fracciones (3 Gy por fracción), es bien tolerado, con resultados oncológicos no inferiores al fraccionamiento convencional.

Una vez determinada la progresión clínica de la enfermedad tras el primer régimen de radioterapia, se ha visto que incluso la reirradiación con fraccionamiento convencional puede ser efectiva para la paliación de síntomas, con efectos tóxicos mínimos, con dosis bajas de hasta 24 Gy en 12 fracciones (19).

Recientemente se ha propuesto que la presencia de la mutación del gen de histonas H3.3 y la expresión de la proteína mutada H3F3AK27M es un factor de radiorresistencia por modificación del microambiente tumoral, con una pobre expresión de los antígenos de histocompatibilidad en las células tumorales. Además, mutaciones adicionales en los sistemas de respuesta al daño del DNA (por sus siglas en inglés, DDR) también se han descrito como los responsables de la resistencia al tratamiento con RT y QT. Algunas de estas mutaciones encontradas como amplificaciones en la ciclina D2 (CCND2) y de TOP3A en tumores que expresaban la mutación H3.3K27M. También la disminución de la metilación y trimetilación de H3K27M incrementa la reparación de las hebras del ADN. Otras mutaciones como ATM en el 10.7% de casos, así como TP53, presente hasta en el 42-77% de DMG, siendo las responsables de que la célula tumoral entre en arresto celular, senescencia ó autofagia cada vez que su ADN sufre rupturas de una o doble hélice de manera secundaria a la radioterapia. Actualmente existen varios fármacos dirigidos contra blancos moleculares constituyentes de las diferentes vías de reparación del DNA de estas células (algunos ya mencionados previamente) (20).

## **6. Justificación**

Los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diagnóstico de glioma difuso de la línea media presentan un pobre pronóstico con una mediana de supervivencia menor a 12 meses, siendo la presencia de mutaciones en el gen que codifica la histona H3 el factor pronóstico molecular más relevante en la etiopatogenia de esta neoplasia, con la mutación H3F3AK27M la de mayor prevalencia, con una frecuencia de hasta el 40 a 80% de los casos reportados.

A pesar de los esfuerzos a nivel mundial, el tratamiento paliativo con radioterapia ha sido el manejo que hasta la fecha ha podido mostrar beneficio en supervivencia global y en mejoría de la sintomatología, con fraccionamientos convencionales e hipofraccionados. Aún es desconocida la proporción de pacientes afectados con la mutación H3FK27M y diagnóstico de DMG en población latinoamericana (21).

## **7. Planteamiento del problema.**

En los últimos años, existen hallazgos con respecto a la expresión de la proteína mutante H3K27M como factor pronóstico de sobrevida global. Es por ello que surgió el interés de valorar si la presencia de la proteína mutante H3F3AK27M se relaciona con la respuesta clínica a radioterapia en pacientes de nuestro centro hospitalario, evaluada mediante la sobrevida libre de progresión, por lo que nos cuestionamos:

## **8. Pregunta de investigación.**

¿Cuál es la diferencia en el periodo libre de progresión después del tratamiento con radioterapia entre los que presentan la expresión proteica tumoral de H3F3K27M y entre los que no la presentan, en pacientes pediátricos y jóvenes adultos con diagnóstico de glioma difuso de línea media?

## **9. Objetivo general.**

Determinar si la presencia de la mutación H3K27M en niños y adultos jóvenes tratados con radioterapia en este Centro se asocia a menor periodo libre de enfermedad con respecto a quienes no la tienen.

## **10. Objetivos particulares.**

- Determinar, a través de inmunohistoquímica y reporte oficial de histopatología, si los pacientes con diagnóstico de glioma difuso de línea media tratados en esta unidad tienen o no la mutación H3K27M.
- Determinar la mediana de supervivencia global de los pacientes con el diagnóstico de glioma difuso de línea media tratados en esta unidad con y sin la mutación H3K27M.
- Determinar la mediana de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con el diagnóstico de glioma difuso de línea media tratados en esta unidad con y sin la mutación H3K27M.

## **11. Hipótesis de trabajo.**

Los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diagnóstico de glioma difuso de línea media que presenten la expresión proteica de H3K27M tendrán menor supervivencia global y libre de progresión posterior al tratamiento con radioterapia, con respecto con aquellos que no la presenten.

## **12. Materiales y métodos.**

### *Diseño de investigación.*

El estudio presentado fue longitudinal, retrospectivo y analítico, en donde se valoró la asociación de la mutación H3K27M con el periodo libre de progresión después del tratamiento con radioterapia, estableciendo el tiempo cero posterior a la última fracción de tratamiento.

### *Universo de trabajo.*

Todos los pacientes pediátricos y jóvenes adultos con diagnóstico clínico de glioma de línea media, con punto cero posterior a su valoración y referencia de los servicios de neurocirugía y neurocirugía pediátrica al servicio de radioterapia, según sea el caso de cada paciente.

#### *Población de estudio.*

Se revisaron los datos clínicos y paraclínicos de pacientes con diagnóstico de patología de glioma de línea media del servicio de radioterapia del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un periodo del 01 de enero de 2012 al 01 de diciembre de 2020.

#### *Fuente de información.*

Expedientes clínicos, radiológicos y de patología con IHQ de los pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad de 01 a 39 años de edad, con el diagnóstico de glioma difuso de línea media reportado por el servicio de patología institucional, basados en los criterios diagnósticos histológicos de la OMS de 2007, 2016 y 2021, tratados en el servicio de radioterapia del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México.
- Pacientes que además cuenten con los bloques de tejido embebidos en parafina que cumplan con una muestra biológica de tejido parafinado con al menos del 70% de tejido tumoral, evaluado por patólogos oncólogos.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con tumores concomitantes o antecedentes de diagnóstico de cáncer 5 años previos.

#### Criterios de eliminación:

- Pacientes quienes no cumplan con un 70% del tejido tumoral en la muestra parafinada para determinación por IHQ de la proteína mutada H3K27M, determinado por el patólogo experto.

*Tamaño de muestra (fórmula de diferencia de proporciones).*

En la literatura, se ha demostrado que los pacientes con la presencia de la mutación H3F3AK27M presentan respuesta tumoral (sin reporte de SLP) con manejo paliativo (con y sin radioterapia) en el 55% de casos con respecto al 85% de quienes no presentan la mutación (Castel, et al, 2015)

El cálculo de tamaño de muestra fue mediante la fórmula de diferencia de proporciones, y se obtuvo un tamaño de muestra de 30 pacientes para cada grupo para un total de 60, de acuerdo a la plataforma G\*Power-2.

El tipo de muestreo utilizado fue el muestreo no aleatorizado por conveniencia.

*Definición de variables del estudio*

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición y definición</b>
<b>Proteína H3F3AK27M mutada.</b> Variable independiente	Proteína mutada en el residuo de lisina y sustituida por metionina en la posición 27, con resultado H3F3AK27M	Determinación por reporte de IHQ como un patrón difuso en el núcleo.	Cualitativa dicotómica	Presente. Ausente.
<b>Periodo libre de progresión.</b> Variable dependiente	Tiempo o periodo sin evidencia de crecimiento o presencia de una nueva lesión por estudio de IRM por criterios EANO posterior al tratamiento con RT.	Determinación en meses del control tumoral de la resultante del control de imagen del tratamiento con RT.	Cuantitativa discreta.	Meses.
<b>Edad</b> Variable descriptora	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un paciente hasta la fecha de la última nota o seguimiento	Número de años de vida que el paciente dice tener al momento de ser recabada la información para el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Años.

<b>Sexo</b> Variable descriptora	Constitución orgánica que distingue al paciente.	Constitución orgánica que es recabada de lo consignado en expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Femenino Masculino.
<b>Tratamiento quirúrgico</b> Variable confusora de desenlace	Manejo de resección del tumor.	Porcentaje de resección del tumor: 1) Máxima 100-80%, 2) Subtotal 30 – 80% y 3) Biopsia.	Cualitativa ordinal.	Resección máxima. Resección subtotal. Biopsia.
<b>Dosis total de tratamiento con radioterapia</b>	Dosis absorbida total prescrita de radiación ionizante expresada en unidad de fuerza por kg de peso del material u organismo	Determinación de la dosis total en acuerdo a guías internacionales y criterio médico, reportados en el TPS.	Cuantitativa continua.	Gy
<b>Técnica de tratamiento con radioterapia</b>	Planeación y aplicación de dosis de radiación ionizante para su distribución dirigida a un blanco de tratamiento.	Determinación en acuerdo a lo contorneado para cada blanco tumoral en acuerdo a guías internacionales y criterio médico.	Cualitativa nominal.	3DCRT IMRT VMAT
<b>Fraccionamiento de radioterapia</b>	Dosis por fracción del manejo mediante radiaciones ionizantes expresadas en unidad de fuerza por kg de material.	Determinación de dosis total en acuerdo a guías internacionales y criterio médico, reportadas en el TPS.	Cualitativa nominal.	Fraccionamiento convencional Fraccionamiento alterado hipofraccionado
<b>Tratamiento de quimioterapia</b>	Esquema de tratamiento de QT por vía intravenosa o vía oral como manejo oncológico.	Identificación del esquema de medicamentos de quimioterapia administrado al paciente.	Cualitativa nominal.	TMZ. Esquema híbrido Ninguno.

## Técnicas y procedimientos.

### Descripción general del estudio.

Para realizar la recopilación de características clínicas y demográficas se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, así como la recopilación de las variables ya comentadas de los casos identificados.

Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo para valorar la distribución de las variables, así como un análisis posterior inferencial para valorar la asociación de los datos clínico – patológicos con el desenlace oncológico.

Aquellos pacientes con el diagnóstico de DGM con la expresión por IHQ de la proteína mutada H3F3AK27M se compararon con aquellos que no tenían la presencia de la mutación. Dentro del análisis inferencial se realizaron curvas de supervivencia global, libre de enfermedad y de control tumoral local, así como su asociación con la presencia o no de la proteína mutada.

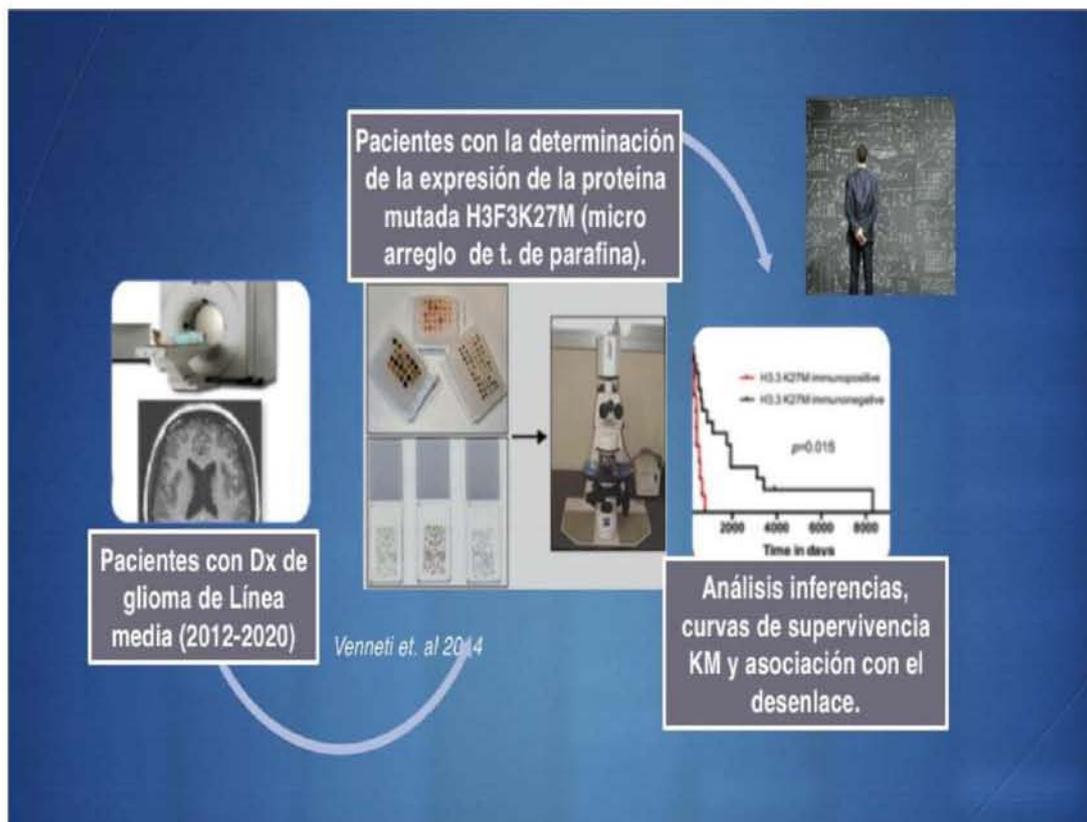
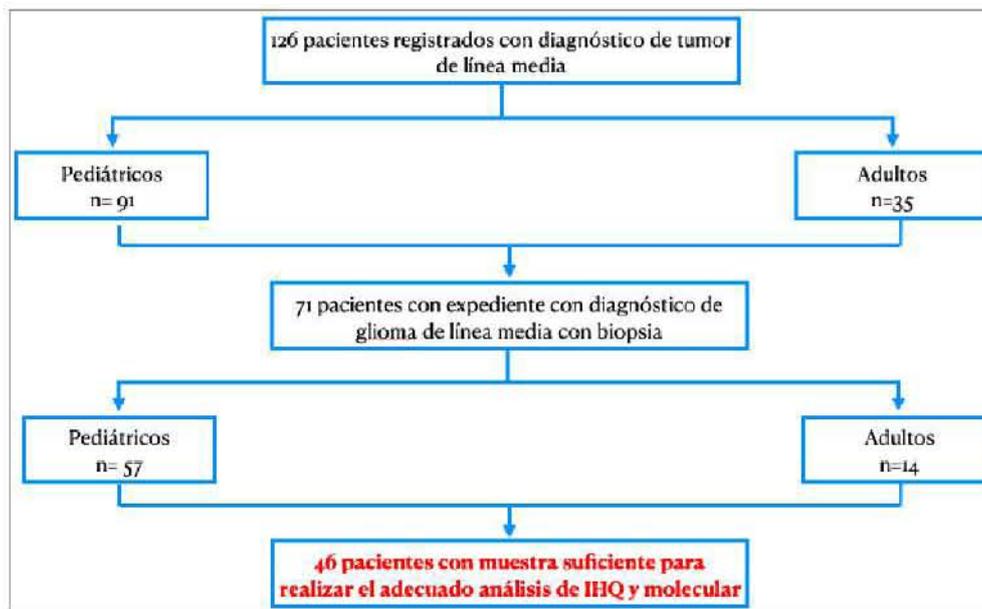


Figura 3. Esquema general del estudio.

### Resultados.

Se analizaron los expedientes de 126 pacientes registrados con el diagnóstico de tumor de línea media, de los cuales 91 fueron pediátricos y 35 fueron adultos. De ellos, 71 pacientes contaban con expediente completo y biopsia, siendo 57 pacientes pediátricos y 14 adultos. Finalmente, fueron 46 los pacientes que contaron con el tejido suficiente para realizar el estudio de IHQ y molecular (figura 4).

Las principales características de la población se muestran en la Tabla 1, en donde se encuentra que la mayoría de la población en un 73.91% correspondía a pacientes pediátricos, además de una relación mujer: hombre de 1.3:1. El 100% de los pacientes contaba únicamente con biopsia como manejo quirúrgico. Con respecto al manejo con radioterapia, se observó que el 61.7% de pacientes recibió tratamiento con modalidad 3DCRT, con un fraccionamiento convencional en el 89.1% de los casos. Por último, únicamente el 73.9% de los pacientes recibió manejo con quimioterapia, siendo en su mayoría un esquema híbrido con TMZ.



**Figura 4.** En el esquema se observa la pérdida de evaluación de muchos casos de pacientes en relación con la falta de toma de biopsia diagnóstica, la obtención de tejido adecuado, y preservación que permitiese cumplir con los criterios para el análisis del estudio.

Características de los pacientes	Frecuencia absoluta (n= 46)	Frecuencia relativa (100%)
Edad	Mediana = 9 (Rango 1 – 39años)	
Sexo		
Femenino	26	56.52%
Masculino	20	43.47%
Relación F:M	1.3:1	
Grupo etario		
Niños	34	73.91%
Adultos	12	26.1%
Intervención quirúrgica		
Biopsia	46	100%
Resección subtotal	0	0%
Radioterapia		
Conformal	29	61.7%
Intensidad modulada	18	38.3%
Dosis de radioterapia	Mediana de 55Gy (54-55gy)	
Esquema de radioterapia		
Convencional	41	89.1%
Hipofraccionado	5	10.9%
Quimioterapia		
Esquema híbrido +/- TMZ	34	73.9%
Sin QT	12	25.1%

**Tabla 1.** Principales características de los pacientes.

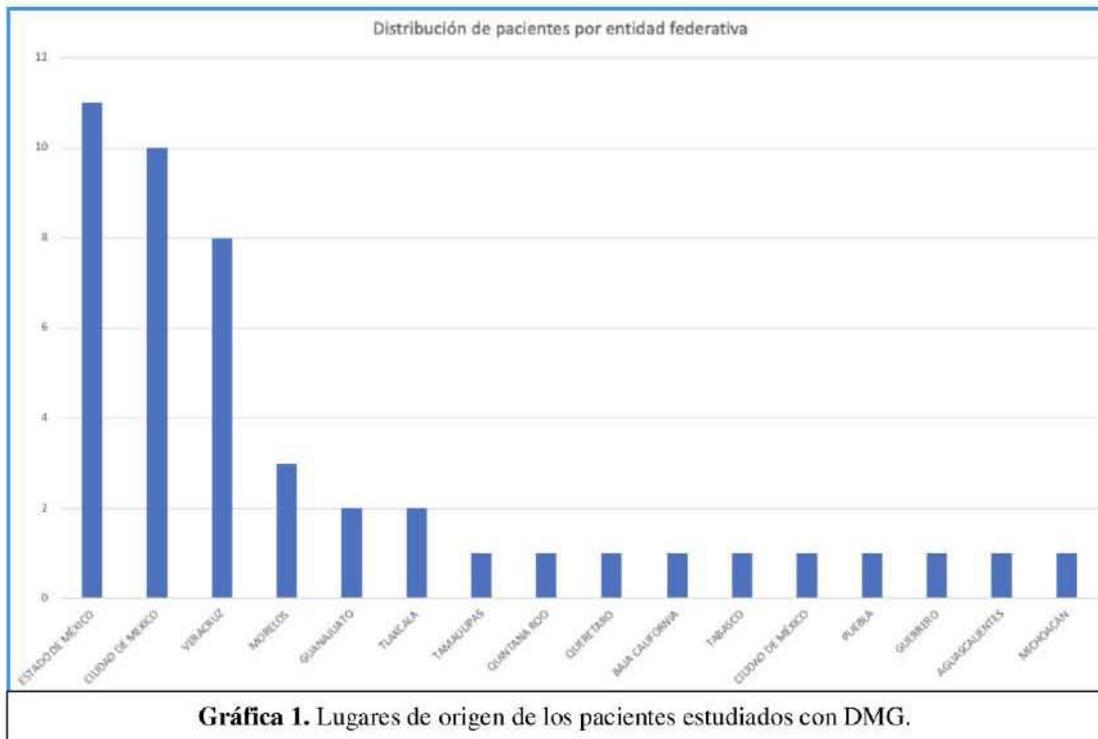
Abreviaturas: F=femenino, M=masculino, QT=quimioterapia, TMZ=temozolamida.

En lo correspondiente a las características demográficas, se observó que los lugares de residencia de los pacientes con mayor frecuencia, en orden descendiente, fueron el Estado de México con 11 pacientes, seguido de la Ciudad de México con 10 y Veracruz, con 8 (Tabla 2).

Entidad	Frecuencia absoluta
Estado de México	11
Ciudad de México	10
Veracruz	8
Morelos	3
Guanajuato	2
Tlaxcala	2
Tabasco	1
Guerrero	1
Quintana roo	1
Michoacán	1
Tamaulipas	1
Aguascalientes	1
Baja california	1
Puebla	1
Queretaro	1
<b>Total general</b>	<b>46</b>

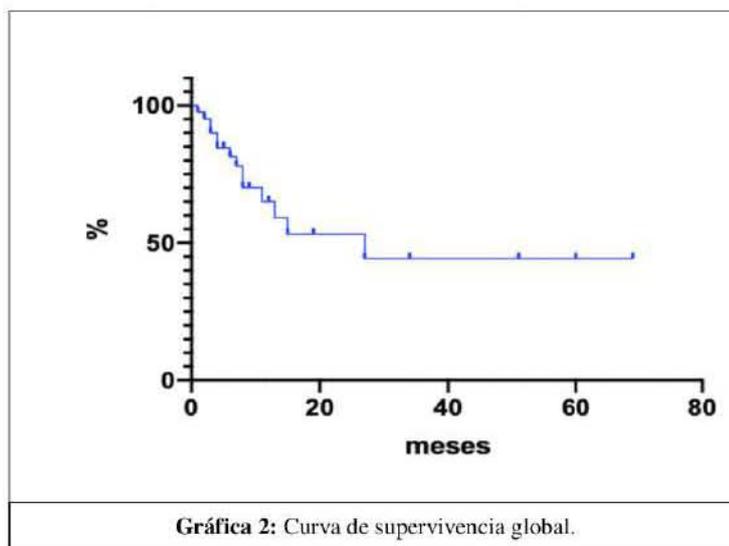
**Tabla 2.** Lugares de origen de los pacientes estudiados con DMG

Abreviaturas: DMG= Glioma difuso de línea media.

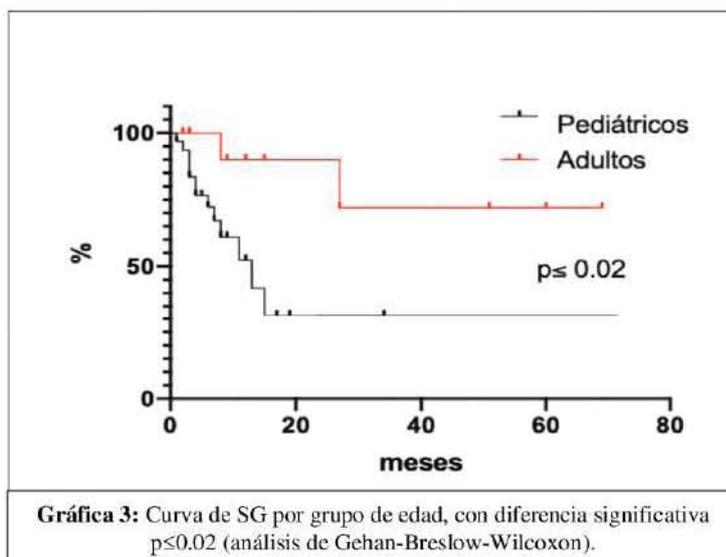


**Efecto de la mutación H3F3K27M en la supervivencia global.**

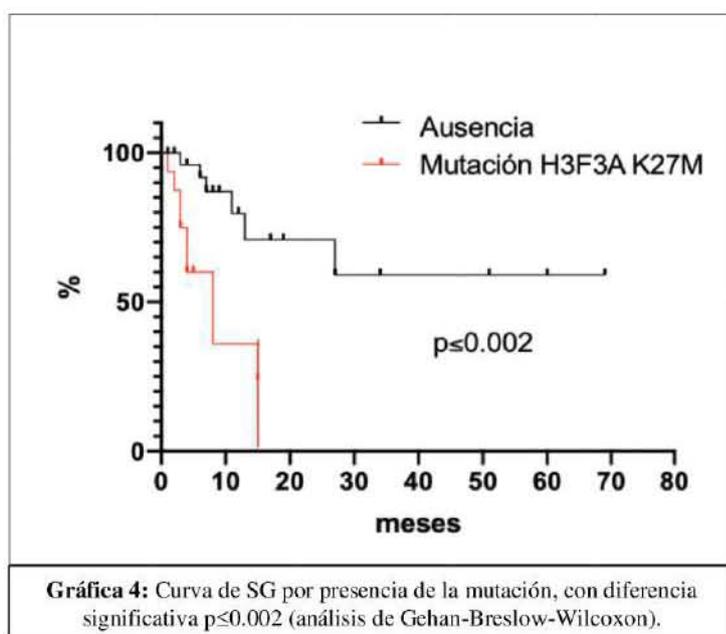
Del total de pacientes incluidos en este estudio, el 39.1% resultó positivo a la mutación H3F3K27M. Con relación al análisis de supervivencia, sólo se analizaron 44 pacientes por la ausencia de seguimiento del expediente, en donde se observó una mediana de supervivencia global de 28 meses, como se observa en la gráfica 2.



En el análisis por grupos de edades, en el grupo pediátrico se encontró una mediana de supervivencia global de 15 meses y en el grupo de adultos no se alcanzó mediana, como se observa en la gráfica 3.

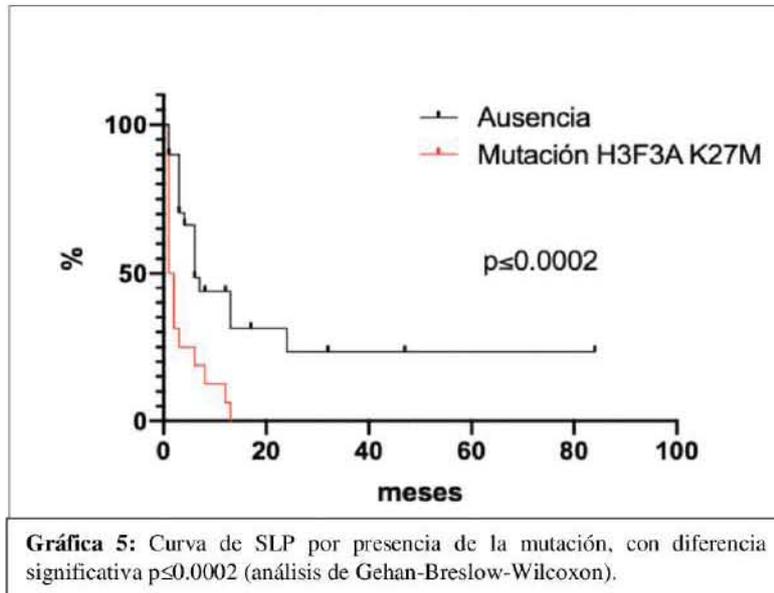


La mediana de supervivencia global fue de 8 meses por la presencia de la mutación H3F3A K27M y en la ausencia de esta no se alcanzó la mediana de supervivencia global, la proporción de supervivencia en  $\geq 70\%$  fue mayor de 30 meses, por lo cual presentó diferencia estadística ( $p \leq 0.002$ ), como se muestra en la gráfica 4.

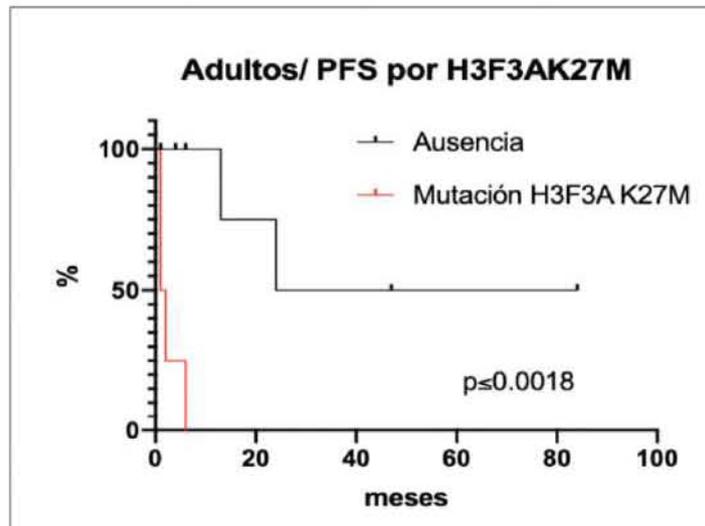


### Asociación de la mutación H3F3K27M con la progresión.

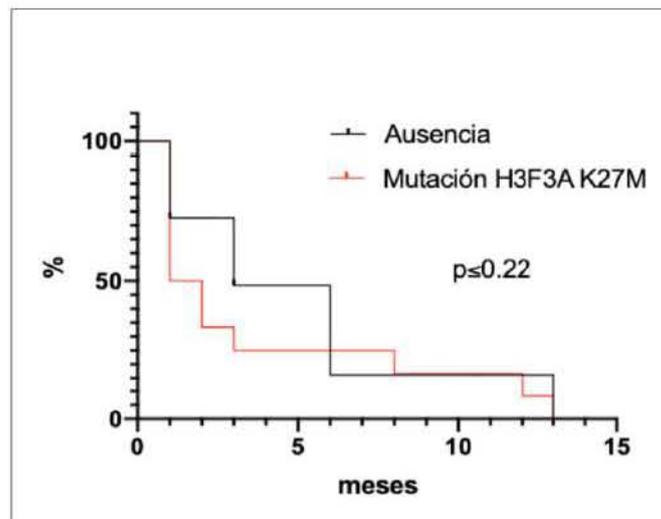
En la comparación de la supervivencia libre de progresión por grupos de edades, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en la comparación de la población de cualquier edad, por la presencia o ausencia de la mutación, se encontró una diferencia en la mediana de supervivencia libre de progresión de 1.5 meses vs 6 meses (con una  $p \leq 0.0002$ ), estadísticamente significativa, como se muestra en la gráfica 5.



También se encontró, que, en la presencia o ausencia de la mutación por grupos de edad, existe una diferencia estadísticamente significativa en la SLP en adultos (con una  $p \leq 0.0018$ ) (Gráfica 6) y en niños ( $p \leq 0.22$ ) (gráfica 7).



**Gráfica 6:** Curva de SLP en Adultos por presencia de la mutación, con diferencia significativa  $p \leq 0.0018$  (análisis de Gehan-Breslow-Wilcoxon).



**Gráfica 7:** Curva de SLP en Pediátricos por presencia de la mutación, sin diferencia estadística  $p \leq 0.22$  (análisis de Gehan-Breslow-Wilcoxon).

**Discusión.**

Nuestro estudio encontró que la mayoría de los pacientes analizados fueron originarios del área metropolitana de nuestro país por la cercanía a los centros de tercer nivel de atención institucional. La mediana de edad por la localización de gliomas de línea media en el global de los pacientes fue 9 años, similar a los reportado por Mackay y colaboradores (21); pero a la subdivisión por subgrupos de edades, en los pacientes pediátricos la mediana fue igual, probablemente en relación a que la mayoría de los pacientes de este estudio fueron pacientes pediátricos (22); y fue semejante a lo reportado en la literatura por el grupo de Kleinschmidt-DeMasters con mediana de edad reportada de 8 años. Por el contrario, en el subgrupo de jóvenes adultos del presente trabajo se reportó una mediana de edad de 24 años, dicha cifra inferior a lo reportado en por Kleinschmidt-DeMasters (23).

En nuestro estudio encontramos como principales limitaciones: la naturaleza retrospectiva, el número de sujetos analizados en relación con la baja toma de biopsia estereotáxica relacionada a la falta de recurso al diagnóstico extenso, y la falta de un banco histológico para el adecuado resguardo de tejido tumoral.

La presencia de la mutación en el 39.1 % de los casos es semejante a lo reportado en la literatura. La presencia de la misma se asoció con una mediana de supervivencia global de 8 meses en todas las edades, y en la valoración por grupos de edades se encontró también empobrecimiento del pronóstico de supervivencia libre de progresión para el subgrupo de los pacientes pediátricos, aunque sin significancia estadística (1.5 vs 3 meses,  $p \leq 0.22$ ). Sin embargo, en los pacientes adultos sí existió significancia estadística de 1.5 vs 54 meses ( $p \leq 0.0018$ ), correspondiente; cobrando relevancia la presencia de la mutación en el pronóstico del paciente en nuestro estudio, comparado con lo reportado por Jiang en los pacientes adultos y pediátricos de 16 y 10 meses, respectivamente (24); lo cual generó el cuestionarnos la posible implicación del estado funcional al debut en la SLP, independientemente de la presencia de la mutación, en relación a que los pacientes acudieron de manera inicial con enfermedad clínica avanzada; pero dicha propuesta deberá ser explorada y confirmada en un estudio prospectivo.

La información generada en el presente trabajo nos sugiere que en nuestra Institución se deberá buscar diferentes vías para lograr el diagnóstico molecular como ha sido remarcado en los recientes criterios solicitados por la OMS 2021, lo cual es factible en función de los resultados logrados en el presente trabajo.

### **Conclusión.**

El presente estudio retrospectivo confirmó que la presencia de la mutación H3F3AK27M es un factor de mal pronóstico para la supervivencia global y libre de enfermedad en la población en general; además apoyó la importancia de la toma de biopsia por estereotaxia de las lesiones con diagnóstico clínico de DMG, así como de la determinación de la presencia de la mutación. Además, nos reveló importante información y las áreas de oportunidad por valorar en este grupo de pacientes, con lo que se generaron bases de datos para el desarrollo de estudios prospectivos que puedan validar los resultados y generar información adicional para extender diferentes esquemas de radioterapia que puedan ofrecer algún beneficio clínico en estos pacientes.

## Referencias

1. Fisher, et al (2014) "Childhood brain tumor epidemiology: A brain tumor epidemiology consortium review" *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*, pags 2716–2736.
2. Aguirre – Cruz, et atl (2016) "Historical distribution of central nervous system tumors in the Mexican National Institute of Neurology and Neurosurgery, *Salud Pública Mex* pp 171 – 178.
3. Jiang (2019) "Diffuse midline glioma with H3K27M mutation, a comparasion integrating the clinical, radiological and molecular features between adult and pediatric patients" *Neuro-Oncology*, 20, pags 1 – 9.
4. Graham, (2020) "Histone-mutant glioma: Molecular mechanisms, preclinical models and implications for therapy" *Int. J. Mol. Sci*, pags 2 – 22.
5. Mueller, S, et al (2014) "Targeting Wee1 for the treatment of pediatric high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 16, pags 352–360.
6. Meel, M.H.; de Gooijer, M.C.; Guillén Navarro; et al. (2018) "MELK Inhibition in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Clin. Cancer Res*, 24, pags 5645–5657.
7. Lula RR, Saratsis AM, Hashizume R. "Mutations in chromatin machinery and pediatric high-grade glioma". *Sci Adv*. 2016; 2 (3):e1501354.
8. Jallo, Hassan, et al. (2020) "Brainstem tumors: Diagnosis and management", Springer, 1era ed, pags 159 – 185.
9. Ueka Di, Nogueira J, Campos JC, et al (2009) "Brainstem gliomas: Retrospective analysis of 86 patients" *J Neurol Sci*; 281 (1), pags 20-23
10. Schulte, Buerki, et al (2020) "Clinical, radiological, and genetic characteristics of histone H3K27M – mutant diffuse midline gliomas in adults. *Neuro Oncol Adv*, 2 (1), pags 1-10.
11. Jiang, Yang, et al (2019) "Diffuse midline glioma with H3K27M mutation: a comparision integrating the clinical, radiological and molecular features between adult and pediatric patients" *Neu Oncol* (20) pags 1- 9.
12. Marcus, Karajannis (2020) "Diffuse intrinsic pontine glioma" Disponible en UpToDate.
13. Aboain MS, Solomon DA, Felton E, Mabray MC, Villanueva-Meyer JE, Mueller S, et al "Imaging characteristics of pediatric diffuse midline gliomas with histone H3K27M mutation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38 (4): 795-800.

- 
14. Dellaretti, et al (2012) “Diffuse brainstem glioma: prognostic factors” *J Neurosurg* 117 (5) pag 810.
  15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jovet A, et al, “The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathol.* 2007; 114(2): 97-109.
  16. Venetti S, Santi m, Felicella NM, Yarilin D, Phillips JJ, Sullivan LM, et al “ A sensitive and specific histopatologic prognostic marker for H3F3AK27M mutant pediatric glioblastomas. *Acta neuropathol.* 2014; 128 (5): 743-53.
  17. Louis, Wesseling, Brat, et al (2021), “The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary”. *Neuro-oncology* 20(20) 1-21, 2021.
  18. Grasso, Tang, Truffax, Berlow, et al (2015) “Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma” *Nat. Med.* 2015, 21 555-559.
  19. Mahajan, et al (2018) “Radiation Oncology for pediatric CNS tumours” Springer, 1era ed, pags 249-258.
  20. Pederssen, et al (2020) “Radio-resistance and DNA repair in pediatric diffuse midline gliomas” *Cancers* (12), pags 1-18.
  21. Mackay, et al (2017) “Integrated molecular Meta- Analysis of 1000 pediatric high – grade and diffuse intrinsic pontine glioma” *Can Cel J* (32) pags 520 – 537
  22. Hu J, Western S, Kesari S. Brainstem Glioma in Adults. *Front Oncol.* 2016;6:180.
  23. Kleinschmidt-DeMasters BK, Mulcahy Levy JM. H3 K27M-mutant gliomas in adults vs. children share similar histological features and adverse prognosis. *Clin Neuropathol.* 2018;37 (2018)(2):53-63.
  24. Landolfi JC, Thaler HT, DeAngelis LM. Adult brainstem gliomas. *Neurology.* 1998;51(4):1136-9.