



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGÍA

“Utilidad de los hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos de meduloblastoma como alternativa de clasificación molecular, en los 8 años de experiencia del Hospital Infantil Teletón de oncología”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DANIEL ALEJANDRO LÓPEZ AGUILERA

DIRECTOR DE TESIS
Dra. Gabriela Escamilla Asiain
CODIRECTOR DE TESIS
Dra. Atzin Andrea Ángeles Romero
Dra. Vanesa Peralta Velázquez
ASESOR METODOLOGICO
Dra. María del Carmen Esmer Sánchez

QUERETARO, QUERETARO, SEPTIEMBRE 2022



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.

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL TELETON DE ONCOLOGÍA
SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIATRICA**



*Hospital Infantil
Teletón
de Oncología*

“Utilidad de los hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos de meduloblastoma como alternativa de clasificación molecular, en los 8 años de experiencia del Hospital Infantil Teletón de oncología”

Daniel Alejandro López Aguilera

Querétaro, Querétaro. Septiembre de 2022

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL TELETON DE ONCOLOGÍA
SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIATRICA**



*Hospital Infantil
Teletón
de Oncología*

“Utilidad de los hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos de meduloblastoma como alternativa de clasificación molecular, en los 8 años de experiencia del Hospital Infantil Teletón de oncología”

Daniel Alejandro López Aguilera

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Gabriela Escamilla Asiain

CODIRECTOR DE TESIS

Dra. Atzin Andrea Ángeles Romero

Dra. Vanesa Peralta Velázquez

ASESOR METODOLOGICO

Dra. María del Carmen Esmer Sánchez

Querétaro, Querétaro. Septiembre de 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
ABREVIATURAS	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
3. ANTECEDENTES	9
HISTORIA	9
EPIDEMIOLOGÍA	10
CUADRO CLÍNICO.....	11
EMBRIOLOGIA/FISIOPATOLOGÍA.....	11
HISTOLOGÍA.....	13
• Clásico	13
• Desmoplásico/nodular	14
• Nodularidad extensa	14
• Anaplásico / Células grandes (10%).....	15
CLASIFICACION MOLECULAR (2,5).....	16
<i>WNT</i> activado (2,5)	16
<i>SHH</i> activado (2,5).....	17
GRUPO 3 (2,5).....	18
GRUPO 4 (2,5).....	19
TRATAMIENTO	23
Cirugía	24
Radioterapia (RT):	24
Quimioterapia:	25
4. HIPÓTESIS	27
5. OBJETIVOS	27
5.1 OBJETIVO GENERAL	27
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
6. MATERIALES Y MÉTODOS	28
6.1 Diseño del estudio	28
6.2 Universo o población de estudio	28

6.3 Muestra y muestreo	28
6.3.1 Muestreo.....	28
6.4 Tamaño de la muestra	28
6.5 Grupo de estudio	28
6.6 Forma de selección o asignación de los sujetos de estudio a los grupos de estudio	28
6.7 Criterios de selección	28
6.7.1 Criterios de inclusión	28
6.7.2 Criterios de exclusión.....	28
6.7.3 Criterios de eliminación	28
6.8 Variables	29
6.8.1 Definición de las variables	29
6.8.2 Operacionalización de las variables	30
6.9 Descripción de procedimientos	32
6.10 Plan de análisis estadístico	33
6.11 Limitaciones de la investigación	34
6.12 Consideraciones éticas	34
6.13 Conflicto de interés	34
6.14 Trascendencia del estudio	34
7. RECURSOS	35
7.1 Recursos humanos	35
7.2 Recursos materiales	36
7.3 Recursos financieros	36
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	36
9. RESULTADOS	37
10. DISCUSIÓN	40
11. CONCLUSIÓN	44
11. REFERENCIAS	45

1. RESUMEN

Antecedentes: El meduloblastoma (MB) es la neoplasia de alto grado más frecuente del sistema nervioso central (SNC), representa el 20% de los casos. Se localiza en el cerebelo y tiene amplia capacidad de diseminarse a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) y metastatizar.

Según el riesgo, determinado por edad, tamaño residual postquirúrgico y metástasis, puede ser estándar con supervivencia a 5 años de 70-80%, o alto riesgo con supervivencia a 5 años de 60-65%.

Los nuevos hallazgos citogenéticos y moleculares han propiciado una nueva clasificación que subdivide al MB en 4 grupos moleculares reconocidos e incluidos en la última clasificación de la OMS, que, a su vez, busca modificaciones en el tratamiento con terapia blanco, limitación o intensificación de quimioterapia o radioterapia con el objetivo de disminuir toxicidad y secuelas a largo plazo.

Material y métodos: Se realizó una serie de casos, longitudinal, retrospectiva de los casos con MB reportados en los 7 años de experiencia del Hospital Infantil Teletón de Oncología donde se analizaron las características clínicas, histológicas, inmunohistoquímicas y citogenéticas, con el objetivo de sugerir alguno de los subgrupos moleculares.

Resultados: Se analizaron 13 casos de MB, que corresponden al 20% de los tumores de SNC atendidos en HITO, el año de mayor incidencia fue 2017, predominó el sexo femenino, mayor de 3 años y en su mayoría, por clasificación de CHANG modificada, de alto riesgo.

En todos los casos se podría sugerir un subgrupo molecular, grupo no WNT/no SHH 69.2% (n=9) con todos los marcadores negativos, seguido del grupo SHH 30.8% (n=4) con p53 positivos y ningún caso de WNT, con B-catenina nuclear positiva. Con lo anterior podemos concluir que lo que marcó diferencia fue la positividad del p53.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre subgrupo molecular y mortalidad ($p=0.913$), ni riesgo y mortalidad ($p=0.913$).

El HITO en MB tiene una SLE en 7 años de 76.9% y SG de 76.9% por arriba de la reportada en la bibliografía.

Conclusión: La asignación de subgrupo molecular por características histológicas, inmunohistoquímicas y citogenéticas es posible, sin embargo, son necesarios estudios complementarios que cotejen nuestros resultados con el estudio genético de elección.

ABREVIATURAS

MB- Meduloblastoma

HITO – Hospital Infantil Teletón de Oncología

SLE – Supervivencia libre de enfermedad

SG –Supervivencia global

OMS –Organización mundial de la salud

R-T – Resección tumoral total

R-CT – Resección tumoral casi total

R-ST – Resección tumoral subtotal

LCR - Líquido cefalorraquídeo

WNT – Wingless

SHH - Sonic Hedgehog

EUA – Estados Unidos de América

INEGI – Instituto Nacional de Estadística y Geografía

HIMFG - Hospital Infantil de México Federico Gómez

IC-E- Irradiación cráneo espinal

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De los tumores sólidos de la infancia, los que se localizan en el sistema nervioso central (SNC) son los más frecuentes, en particular el meduloblastoma (MB), la neoplasia de alto grado más común, que corresponde al 20% de los casos (1).

El tratamiento se basa en la máxima resección segura posible (total o subtotal), complementada con quimioterapia y radioterapia.

La clasificación pronóstica del MB se define por edad al diagnóstico, tamaño de tumor residual tras la resección quirúrgica, presencia o ausencia de metástasis, clasificación histológica, y recientemente la clasificación molecular y citogenética (OMS 2016) (1,2). El riesgo estándar se asocia con una supervivencia a 5 años de 70-80%, mientras que el alto riesgo es de 60-65% (2).

Los nuevos hallazgos citogenéticos y moleculares han propiciado la búsqueda de nuevas terapias alternativas que interrumpan las vías de transducción de señales críticas para la transformación fenotípica, y con esto limitar la dosis de radioterapia y los ciclos de quimioterapia en tumores catalogados como bajo riesgo para evitar toxicidad y secuelas a largo plazo. (1).

Esta clasificación molecular es de alto costo y de difícil acceso para países de medianos y bajos recursos y dista de ser un complemento diagnóstico en un futuro cercano. En el HITO contamos con las características clínicas, histológicas, inmunohistoquímicas y citogenéticas que podrían servir como alternativa para sugerir la asignación a alguno de los subgrupos moleculares.

Con base en lo anterior nos surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es la utilidad de los hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos de meduloblastoma como alternativa de clasificación molecular en casos atendidos en 8 años de experiencia del Hospital Infantil Teletón de Oncología?

3. ANTECEDENTES

Los tumores cerebrales son los tumores sólidos más comunes en la edad pediátrica y de éstos el meduloblastoma (MB) es la neoplasia de alto grado más frecuente, representa el 20% de los casos (1).

Se considera un tumor agresivo, de alto grado (Grado IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS)), de origen neuroepitelial embrionario, que corresponde a 63% de los tumores embrionarios intracraneales. Se localiza en el cerebelo y tiene amplia capacidad de diseminarse a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) y metastatizar (2).

El pilar del tratamiento consiste en la resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia, con una supervivencia global (SG) basado en riesgo de entre 50 y 90%, sin embargo, aproximadamente el 30%, suelen tener secuelas cognitivas, neurológicas y/o endocrinológicas, relacionadas con el tratamiento, lo que se ha convertido en el nuevo reto, ya que no solo se trata de preservar la vida, sino preservarla de una manera funcional (1,2).

En los últimos 20 años, el tumor fue analizado molecularmente clasificándolo en 4 grupos moleculares reconocidos e incluidos en la última clasificación de la OMS (2016) (2,1):

1. Wingless (WNT)
2. Sonic Hedgehog (SHH)
3. Grupo 3
4. Grupo 4

El grupo 3 y 4, usualmente se categorizan juntos como “no WNT/no SHH”. Esta clasificación dio pie a una nueva estadificación de riesgo y ensayos clínicos que prueban terapias dirigidas con menor agresividad y secuelas (2).

HISTORIA

Harvey Cushing fue el primero que habló de meduloblastoma, lo describió como un subtipo de glioma, que infiltraba el vermis cerebeloso y con capacidad de generar metástasis leptomeníngicas; junto con Percival Bailey describieron las características histopatológicas donde encontraron abundantes mitosis de células pequeñas, redondas y con escaso citoplasma, semejantes a células embrionarias, sugiriendo que el origen del tumor son células madre multipotenciales a las que llamaron "meduloblastos".

Inicialmente los MB se manejaron con radioterapia de manera esporádica sin documentar el desenlace; el primer estudio se realizó en 1953 donde se demostró que la radioterapia cráneo-espinal mejoró la supervivencia hasta 60%. Después en 1970 se agregó quimioterapia citotóxica lo que mejoró la SG a 5 años en riesgo estándar a 70-80% y en alto riesgo 60-65%.

En 1973 se sugirió que el meduloblastoma era un tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), proponiendo su origen de las células de la zona subependimaria, teoría descartada años después con los estudios moleculares donde se demostró que el meduloblastoma es una entidad distinta a otros tumores embrionarios del sistema nervioso central (2).

EPIDEMIOLOGÍA

El MB es el tumor cerebral maligno más común en la edad pediátrica, con una relación hombre:mujer de 1.5 a 1.8:1, de igual manera, se ha determinado que es más probable que se presente en caucásicos, con relación 1.75:1 al compararlo con otros grupos étnicos, en estadísticas de Estados Unidos de América (EUA) el 80% de los MB se han diagnosticado en niños blancos no hispanos (3,4). Tiene una incidencia anual de 5-6 casos por millón, que corresponde a 450 casos nuevos pediátricos por año.

La edad tiene relevancia con los subgrupos moleculares y variantes histológicas; el 70% se diagnostican en menores de 10 años (2), siendo 4 y 9 años (44%), 10 a 16 años (23%), 0 a 3 años (12%), y 15 a 19 años (6%). (1,5).

Aproximadamente el 18% de los pacientes desarrollan segundas neoplasias después de 30 años del diagnóstico y esto podría ser atribuido a predisposición hereditaria.

En México, el INEGI reportó en 2017 de cada 100 egresos hospitalarios por cáncer, los tumores de SNC en el paciente pediátrico corresponden al 6% de las neoplasias, sin especificar el tipo de tumor, dejando a esta neoplasia en el segundo lugar de morbilidad en los niños de 0 a 19 años, solo por debajo de leucemias y linfomas. (6) Esta información coincide con la última publicada por Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IICC-3) donde reporta que en México en el periodo de 1997 a 2013 los tumores de SNC son la tercera causa de cáncer infantil; los tumores embrionarios se encuentran en tercer lugar, por debajo de los ependimomas y astrocitomas, con mayor incidencia en hombres entre 1 y 9 años (7).

Finalmente, en estadísticas publicadas por el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) reportan, tras 36 años de experiencia, 810 casos de tumores cerebrales, 397 supratentoriales y 413 infratentoriales, donde del total el MB se encuentra en 2do lugar con 19% (n=154), solo detrás del astrocitoma con 32% (n=260) y por arriba de creaneofaringiomas y ependimomas (8).

CUADRO CLÍNICO

El MB es un tumor de fosa posterior que produce signos y síntomas de obstrucción de LCR con hidrocefalia secundaria, daño directo al cerebelo o al tronco encefálico; es de crecimiento rápido por lo que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico suele ser corto, de 1 a 3 meses, esta rápida instauración de síntomas orienta al diagnóstico y descarta otras posibilidades de lento crecimiento como ependimomas o astrocitomas (3).

Los síntomas que predominan son:

- Cefalea y vómitos (80%) de predominio matutino.
- Ataxia (50 a 80%), usualmente troncal y no periférica por la localización tumoral en la línea media.
- Parálisis del VI par (90%)
- Papiledema (75%)
- Otros hallazgos oftalmológicos
- Otros: Inclinación de la cabeza, dolor cervical o pérdida de peso.

En el lactante los signos y síntomas suelen ser inespecíficos lo que retrasa el diagnóstico, donde se encontraran: Macrocefalia, letargia intermitente, desviación de la cabeza, con pocos hallazgos oftalmológicos y el signo del sol naciente en menos del 10% de los casos.

EMBRIOLOGIA/FISIOPATOLOGÍA

El SNC aparece al inicio de la tercera semana como una placa de ectodermo engrosado en forma de zapato conocida como "placa neural". Al avanzar el desarrollo los bordes de esta placa neural se elevan produciendo los "pliegues neurales", que finalmente se fusionarán para constituir el tubo neural, cerrando inicialmente a nivel cervical y posteriormente de manera bidireccional en sentido cefálico para el día 25 y caudal el día 28.

El extremo cefálico de este tubo neural muestra 3 dilataciones: el prosencéfalo o cerebro anterior, el mesencéfalo o cerebro medio y el rombencéfalo o cerebro posterior.

De este último, para la quinta semana del desarrollo se diferencia en mielencéfalo, que dará lugar al bulbo raquídeo y metencéfalo que posteriormente se convertirá en cerebelo y puente.

El tubo neural recién cerrado está constituido por células neuroepiteliales, en forma de epitelio pseudoestratificado grueso que se dividen con rapidez que maduran a neuroblastos, que a su vez se aglomeran y forman la capa del manto, un engrosamiento ventral y dorsal en torno a la capa neuroepitelial central.

El lado ventral dará lugar a las placas basales que contienen células motoras; el engrosamiento dorsal dará lugar a las placas alares o sensitivas.

El cerebelo específicamente se deriva de las placas alares del metencéfalo que se flexionan hacia medial y forman los labios rómbicos, estos a su vez se aproximan hacia la línea media, se comprimen en dirección cefalocaudal y en la semana 12 del desarrollo se produce la placa cerebelosa, que estará compuesta por el vermis y los hemisferios. Una fisura transversal separará el nódulo vermis y el flóculo lateral de los hemisferios, dando lugar al lóbulo flóculonodular, la parte más primitiva del cerebro.

Al inicio del desarrollo la placa cerebelosa está constituida por las capas neuroepitelial, del manto y marginal, posteriormente células de la capa neuroepitelial, aún inmaduras, migran hacia la superficie del cerebelo para construir la capa granulosa externa conservando la capacidad de dividirse y diferenciarse hasta madurar.

Para el sexto mes de desarrollo, la capa granulosa externa da origen a varios tipos de células, algunas de ellas migran hacia las células de Purkinje y dan origen a la capa interna de las células de la granulosa. Las células de canasta y células estrelladas son producidas por células en proliferación en la sustancia blanca del cerebelo.

El tamaño y maduración de estas células no se alcanza sino hasta el nacimiento (9).

Hasta el momento la etiología del MB es desconocida, sin embargo, se cree que se produce por algún error en la traducción o diferenciación de las células del tejido embrionario neuroepitelial del que surge el cerebelo y tronco encefálico dorsal (en especial el WNT).

Se caracteriza por tener células pequeñas, redondas y basófilas indiferenciadas, con moderado pleomorfismo nuclear y abundantes mitosis (5). Se ha encontrado asociación de síndromes con subgrupos moleculares.

Por ejemplo, el síndrome de Gorlin (5.8%), síndrome de Curry-Jones y el síndrome cefalopolisindactilia de Greig para el subgrupo SHH o, cuando hay alteraciones de la vía de señalización de WNT, con síndrome de Trucot, alteraciones en la reparación del DNA ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de ruptura de Nijmegen, xerodermia pigmentosa y con alteraciones de remodelación de la cromatina o con factores de transcripción como el síndrome de Rubinstein-Taybi. (1,4).

HISTOLOGÍA

La OMS (5) clasifica a los tumores cerebrales en 4 grados:

- *Grado I:* Tumores diferenciados y con poca proliferación, con posibilidad de curación solo con la cirugía y de muy buen pronóstico.
- *Grado II:* Tumores diferenciados, usualmente infiltrantes y recurrentes con bajos niveles de actividad proliferativa, pero con capacidad de progresar a los siguientes grados. Suelen ser de buen pronóstico con una supervivencia mayor a 5 años.
- *Grado III:* Tumor con evidente malignidad, atipia nuclear y abundante actividad mitótica. Suelen ser de mal pronóstico con una supervivencia de 2 a 3 años.
- *Grado IV:* Tumor con evidente malignidad, alta actividad mitótica y necrosis por la rápida replicación celular, con infiltración al tejido circundante y propensión a diseminación cráneo-espinal. El pronóstico es malo con supervivencia menor a un año, sin embargo, esto cambia en caso de ser susceptibles a tratamiento.

En el MB se describen los siguientes subgrupos histológicos:

- Clásico
 - Se presenta en el 70% de los casos, predomina en la infancia, sin predominio sexo, presente en los 4 subgrupos moleculares.
 - Células pequeñas, redondas, pleomorfismo nuclear leve a moderado, un recuento mitótico alto, con alta relación núcleo-citoplasma, alta invasión, diferenciación neuroblástica (rosetas de Homer Wright) y sin desmoplasia. Cuando las células tumorales invaden leptomeninges se puede encontrar desmoplasia discreta.
 - La disposición celular puede formar nódulos, pero sin desmoplasia y sin colágeno perinodular, Esta disposición nodular no desmoplásica es característica del subgrupo 3 o 4.

- Desmoplásico/nodular
 - Corresponde al 15-20% de los casos, con mejor pronóstico y menos metástasis al diagnóstico que las otras variedades histológicas, se presenta característicamente en los hemisferios cerebelosos, pero también puede presentarse en el vermis. Se asocia con la activación del SHH, la edad de presentación es bimodal en lactantes (47 a 57%) y adolescentes-adultos (21%). Cuando se presenta en la infancia se asocia con el síndrome de Gorlin en el 22% de los casos.
 - Obligatoriamente tiene que cumplir con dos características:
 - Nódulos de células tumorales que muestran diferenciación neurocítica libres de reticulina y de lenta reproducción, conocidas como “islas pálidas”
 - Matriz de células empaquetadas, indiferenciadas y altamente proliferativas con núcleos pleomórficos que producen una red rica en colágeno positiva a la reticulina que envuelve a los nódulos descritos previamente.
 - No habrá rosetas
 - La acumulación nuclear de p53 puede sugerir la mutación de TP53
- Nodularidad extensa
 - Está altamente relacionado con el subtipo histológico desmoplásico/nodular, previamente se consideraba un subgrupo del mismo, ya que ambos dependen de la activación de la vía del SHH, tienen un pronóstico favorable con supervivencia libre de enfermedad (SLE) 86% y SG 95% a 8 años. Se asocian con el síndrome de Gorlin en el 41% de los casos, por ello se recomienda orientación genética.
 - Corresponde del 3 a 4% de todos los MB, sin embargo, la edad de presentación es en menores de 3 años, representando el 20% de los casos a esta edad. El 80% de los casos se localizan en el vermis.
 - Se caracteriza por:
 - Zonas nodulares de células pequeñas redondas y azules, con núcleo redondo, y diferenciación neurocítica, con poca actividad mitótica en estas zonas.
 - Envueltos en una matriz desmoplásica de hebras internodulares estrechas de células tumorales poco diferenciadas.

- Anaplásico / Células grandes (10%)
 - Corresponde al 10% de los casos, se presenta en todos los subgrupos moleculares, predominando en el grupo 3 y SHH. No tienen predominio de edad, la localización habitual es el vermis cerebeloso y son altamente agresivos, con metástasis al momento del diagnóstico y pobre pronóstico, ya que se asocia con sobreexpresión de MYC, con una SLE a 5 años 30-40%.
 - Células grandes con citoplasma abundante, núcleos redondos, nucléolos prominentes y involucramiento celular. Acompañado de anaplasia de células con núcleos pleomórficos, con gran cantidad de mitosis y apoptosis que condicionan a zonas de necrosis, se puede agregar un componente de desmoplasia cuando las células tumorales infiltran leptomeninges.
 - Anteriormente considerados dos entidades distintas, se encontró que era extremadamente raro encontrar solo células grandes sin anaplasia y viceversa.

Existen variedades histológicas poco frecuentes con diferenciación miogénica (Medulomioblastoma) y con diferenciación melanocítica (MB melanocítico). Se presentan entre el 1 y 5% de los casos, actualmente consideradas parte del subgrupo histológico clásica o células grandes / anaplásico y no un subgrupo distinto.

- El MB con diferenciación miogénica tiene células rhabdomioblásticas fusiformes, con células grandes de abundante citoplasma eosinofílico.
- El MB con diferenciación melanocítica se caracteriza por células pequeñas productoras de melanina completamente indiferenciadas o con fenotipo epiteliode.

Al considerar la histología se debe diferenciar de otros tumores que podrían tener una arquitectura similar: gliomas de alto grado de células pequeñas, ependimomas, tumor embrionario con rosetas de múltiples capas o un tumor rabdoide/teratoide atípico.

El MB independientemente del subtipo histológico es considerado un tumor grado IV con una supervivencia a 5 años de 60 a 80%.

CLASIFICACION MOLECULAR (2,5)

WNT activado (2,5)

Corresponde al 10% de los MB, no hay predominio de sexo, la mayoría son diagnosticados entre los 7 y 14 años, rara vez en menores de 4 años. Se asocia con mutaciones del APC (5q21) en el 7.4% (Síndrome de Trucot). Usualmente de histología clásica, se cree que el origen es de las células progenitoras del labio rómbico inferior del tronco encefálico en el dorso del tallo cerebral para llenar el cuarto ventrículo, por lo tanto, su localización es en la línea media, con o sin involucro del tronco encefálico, el pedúnculo cerebeloso o en el ángulo pontocerebeloso.

En el 85% de los casos se encuentra monosomía 6 y el 90% tienen mutación del CTNNB1 que codifica B-catenina, provocando una proteína resistente a degradación que, al acumularse a nivel nuclear, al ser una proteína co-activadora de los factores de transcripción de la familia TCF-LEF, mantiene activa la vía WNT generando crecimiento y proliferación tumoral. Cuando no hay mutación del CTNNB1 la otra vía de acumulación de B-catenina nuclear es por variantes constitucionales del gen supresor de tumor APC que funciona como un complejo que contiene axina 1, axina 2, CSNK1A1 y GSK3 β , que fosforila y degrada la B-catenina.

Lo que hace posible determinar este subgrupo molecular mediante inmunohistoquímica es la determinación de B-Catenina nuclear. Por citogenética la detección de monosomía 6 o mutación del CTNNB1.

Otros genes mutados asociados son DDX3X (36-50%), SMARCA4 (19-26%), TP53 (12-14%), CSNK2B (14%), PIK3CA (11%), KMT2D (12.5%) y EPHA7 (8%) (4).

El pronóstico es excelente con SLE a 5 años mayor a 95%, las metástasis al diagnóstico solamente se presentan en el 5 a 10% de los casos y son raras las recurrencias, a diferencia del subgrupo SHH, en WNT la mutación del TP53 no confiere peor pronóstico.

Recientemente *Cavalli et.al* describió una subdivisión de este subgrupo:

- WNT α : Se presenta en niños mayores de 4 años y el 98% tienen monosomía 6.
- WNT β : Diagnóstico en niños y adultos, asociado a monosomía 6 en la minoría de los casos (29%).

SHH activado (2,5)

Corresponde al 30% de los MB con presentación bimodal, niños y adultos, predominio de sexo masculino (1.5:1), se origina de las células precursoras de la capa granulosa externa, dependientes de la vía SHH producida en la capa de las células de Purkinje.

Presentan mutaciones germinales o somáticas que mantienen activada la vía de señalización de SHH que provocan crecimiento y progresión tumoral. Se localiza usualmente en la porción rostral de los hemisferios cerebelosos. Se asocia pérdida del cromosoma 9q (PTCH1 (9q22)), del 10q (SUFU (10q24)), 14q, así como, mutaciones de PTCH1 (43%) (Síndrome de Gorlin), SUFU (10%), SMO (9%) (Síndrome de Curry-Jones), amplificación de GLI1 o GLI2 (9%), MYC (7%), PI3K (10%), mutaciones promotoras de TERT (39%) (mantiene intacto el telómero) o TP53 (9.4%).

En menores de 3 años las mutaciones PTCH1 y SUFU se presentan en 21% y TERT en 13%, por otro lado, en pacientes de 5 a 14 años TP53 en el 24% y TERT 21%. Finalmente en adultos PTCH1 y SMO >80% de los pacientes y TERT hasta en el 98% (4).

Tienden a tener menos metástasis al diagnóstico que el subgrupo 3, pero más que WNT.

Al estar activada la vía del SHH hay liberación de proteínas que pueden ser detectadas mediante inmunohistoquímica para orientarnos al diagnóstico, son GAB1, YAP1, TNFRSF16 y SFRP1.

El TP53 confiere características especiales, haciendo la primera subdivisión de este subgrupo:

- *TP53 mutado (21%)*: son raros, con diagnóstico entre los 4 y 17 años, con una mediana de 15 años, se asocia con la amplificación de los genes *GLI2*, *MYCN*, o *SHH*, histología de células grandes/anaplásico (66%) y pérdida del cromosoma 17p. Tiene mayor posibilidad de diseminación neuroaxial al momento del diagnóstico y por ende un peor pronóstico con una SG a 5 años de 41% y en la nueva clasificación de la OMS es considerado dentro del grupo de muy alto riesgo.
- *TP53 nativo (79%)*: Se asocia con la mutación de PTCH1, SUFU, SMO y amplificación del GLI2. Pueden ser de cualquier histología, sin embargo, las más características son desmoplásico/ nodular o de nodularidad extensa. El diagnóstico de este grupo es en niños menores de 4 años, adolescentes o adultos. Con un pronóstico de SG a 5 años de 76%.

Existen 4 subgrupos descritos por Cavalli et.al:

- SHH α : En niños mayores 4.3 años, se asocia con mutación del TP53 y amplificación de N-MYC y GLI2, sin importar el subtipo histológico.

- SHH β : En niños menores de 4.3 años y usualmente es metastásico al diagnóstico y con peor pronóstico.
- SHH γ : En niños menores de 4.3 años, se asocia con la histología nodularidad extensa y tiene mejor pronóstico.
- SHH δ : En adultos y se asocia con la mutación del promotor TERT, sin importar el subtipo histológico.

Recientemente en menores de 5 años con MB del subgrupo SHH (iSHH, por sus siglas en inglés “infant SHH) se divide en dos grupos (4):

- iSHH-I: Se asocia con mutaciones germinales o somáticas del SUFU y ganancias del cromosoma 2, sería el equivalente al SHH β , con SLE a 5 años de 27.8%.
- iSHH-II: Caracterizado por activación del SMO y mutaciones de los genes modificadores de la cromatina KMT2D y BCOR63, equivalente al SHH γ , con SLE a 5 años de 75.4%

GRUPO 3 (2,5)

Corresponde al 25% de los MB, presentan metástasis al diagnóstico en 40-45% de los casos, convirtiéndose en el subgrupo molecular de peor pronóstico de todos con SLE a 5 años menor a 60%.

Suele ser de histología clásica o de células grandes /anaplásico, se presenta en niños pequeños, es extremadamente raro en adultos, predomina en hombres y su localización habitual es la línea media adyacente al 4to ventrículo.

Proviene de las células madre neurales, se desconoce su vía de activación, sin embargo, se caracteriza por su alta expresión de MYC en 17% de los casos. Otros genes pueden estar implicados, como la sobreexpresión de GFI1 y GFI1B en 15 a 20%, mutación del SMARCA4 (10.5%), KBTBD4 (6%), OTX2 (7.7%), CTDNEP1 (4.6%), LRP1B (4.6%), KMT2D (4%), rara vez presenta mutaciones somáticas (<5%), isocromosoma 17q (40-50%); se ha encontrado relación con pérdida del cromosoma 8, 10q y 16q o ganancia de 1q, 7 y 18.

Por inmunofenotipo este grupo será negativo a beta catenina nuclear, YAP1 y GAB1.

Existen otras subclasificaciones, sin embargo, la que tiene mayor validez es la que lo divide en:

- Grupo 3 α : Presente en menores de 4.3 años, usualmente con metástasis al diagnóstico, pero con mejor pronóstico.
- Grupo 3 β : Se presenta en niños mayores a 4.3 años, con ganancia de OTX2, pérdida de DDX31 o sobreexpresión de GFI1 o GFI1B

- Grupo 3γ: Igual que el grupo alfa, pero con peor pronóstico por amplificación de MYC.

GRUPO 4 (2,5)

Es el subgrupo molecular más común, corresponde a 35-40% de los casos, de los cuales 35-40% presenta metástasis al diagnóstico con supervivencia regular y recurrencias a largo plazo. Se presenta en niños de entre 5 y 15 años, predomina en varones (3:1), su histología es clásica y su localización habitual es la línea media.

Se desconoce el grupo de células que lo producen, pero presentan características similares a las “células en cepillo unipolares”.

Lo característico de este grupo son las aberraciones citogenéticas presentes hasta en el 80% de los casos, donde se incluyen pérdida o deleción del cromosoma 17p (>75%), 8 (8p, 8q) (40-50%), 11 (>30%) y X o ganancias con isocromosoma 17q (i17q) (>80%), ganancia de cromosomas 7 (40-50%) y 18q.

Las mutaciones somáticas son poco habituales (6 a 9%), las mutaciones con pérdida de la función que son casi exclusivas del grupo 4 son KDM6A (13%), KMT2C (5.3%), ZMYM3 (3.7%), sin embargo, también son frecuentes mutaciones en los genes PRDM6 (17%), KBTBD4 (6%) amplificación de MYC (5-10%), OTX2 (6%) SNCAIP (10.4%), CDK6 (6%) y sobreexpresión de GFI1 y GFI1B (5-10%) (4).

Por inmunofenotipo este grupo será negativo a beta catenina nuclear, YAP1 y GAB1.

Este grupo fue subdividido por Schwalbe et al en:

- Alto riesgo: Con i(17q), supervivencia a 10 años del 36%
- Bajo riesgo: Con pérdida de cromosoma 11 y supervivencia a 10 años de 72%

Además, Cavalli et al lo subdivide en 3 subtipos:

- Grupo 4 α: Con amplificación de N-MYC y CDK6
- Grupo 4 β: Con duplicación del SNCAIP
- Grupo 4 γ: Amplificación CDK6

Subgrupo	WNT	SHH	Grupo 3	Grupo 4	
Características clínicas	% Casos	10	30	25	35
	Edad	>4 años / Adultos	A cualquier edad	Niños	Niños >4 años
	Relación (H:M)	1:1	1:1	2:1	3:1
	Localización	Línea media con involucro de tronco encefálico.	Hemisferios	Línea media	Línea media
	Histología	Clásico. Rara vez células grandes/anaplásico	Desmoplásico (30-35%), clásico (40-45%), nodularidad extensa (10%) o células grandes/anaplásico (15-20%).	Clásico o células grandes/anaplásico	Clásico o células grandes/anaplásico
	Metástasis	5-10%	15-20%	40-45%	35-40%
	Recurrencia	Raro, local o metastásico	Local	Metastásico	Metastásico
Pronostico	Bueno	Intermedio	Pobre	Intermedio	
Características moleculares.	Origen celular	Células progenitoras del labio rómbico inferior del tronco encefálico	Células precursoras de la capa granulosa externa, dependientes de la vía SHH producida en la zona de Purkinje	Células madre neurales	Se desconoce, pero tienen características similares a las células en cepillo unipolares
	Genes amplificados	No hay	MYC GLI1 o GLI2	MYC MYCN OTX2	SNCAIP MYCN OTX2 CDK6
	Genes mutados	CTNNB1 DDX3X SMARCA4 TP53	PTCH1 TERT SUFU SMO TP53	SMARCA4 KBTBD4 CTDNEP1 KMT2D	KDM6A ZMYM3 KMT2C KBTBD4
	Citogenética			i17q	i17q
	-Ganancia		3p, 9q	1q, 7, 18	7, 18q
	-Pérdida	6	9q, 10q, 17p	8, 10q, 11, 16q	8, 11p, X
	Otros			Secuestro de potenciador GFI1 y GFI1B	Secuestro de potenciador GFI1, GFI1B y PRDM6

Tabla 1. Características de subgrupos moleculares de MB

Aun hacen falta más estudios para poder determinar las bases del meduloblastoma, en especial en el grupo 3 y 4 en los que aún no se encuentra una vía de señalización característica.

En la actualidad, el perfil de metilación del ADN es considerado el estándar de oro para determinar el subgrupo molecular, sin embargo, el análisis de metilación basado en matrices, secuenciación de transcriptomas, análisis de expresión de ARN basado en matrices, nanoString o un ensayo clasificador de metilación mínima son también utilizados y confiables para identificar el subgrupo molecular. Además, la inmunohistoquímica ayuda a discriminar entre WNT y SHH de grupo 3 y 4. (4)

ESTADIFICACIÓN DE RIESGO

Actualmente la estadificación se realiza determinando la edad del paciente, extensión tumoral al momento del diagnóstico, el grado de resección quirúrgica y la presencia o ausencia de metástasis, aunque, idealmente se debería incluir el subgrupo molecular (donde se incluyen mutaciones y variantes genéticas) y el subgrupo histológico.

La clasificación de CHANG es una de las más conocidas, toma en cuenta el tamaño tumoral evaluado por volumetría obtenida por imagen radiológica en el preoperatorio y la resonancia magnética realizada en las 72 horas postquirúrgicas (Tabla 2). La parte de la clasificación de tamaño ha sido sustituida ya que se ha demostrado que independientemente del tamaño tumoral preoperatorio lo que dicta un pronóstico es el tamaño del tumor residual, donde se ha demostrado que una resección total o casi total (>90%) tiene SLE a 5 años 93% vs 45% en resecciones parciales (<90%), dando pie a la clasificación por riesgo que se utiliza actualmente y divide solo en riesgo estándar y alto riesgo (Tabla 3). Se sigue tomando en cuenta la clasificación de las metástasis, ya que se conoce la alta capacidad de extensión fuera del tumor primario, se ha reportado diseminación dentro del SNC al momento del diagnóstico de 11 a 43% que aumenta con las necropsias hasta 93% y fuera del SNC en menos del 4%, aunque hay algunos estudios que reportan hasta 20 a 35%. Cuando se presenta diseminación extraneural el hueso y la médula ósea son los sitios principales con 80% de frecuencia, seguido por ganglios linfáticos en 33%, hígado con 15% y pulmones en 11% (1,3).

Con base en lo anterior lo más común es la presencia células tumorales en LCR sin evidencia por imagen de enfermedad diseminada (M1), donde esto y la ausencia de metástasis tienen un pronóstico similar con una SG de 65% y mucho mejor que en caso de M2, M3 o M4.

El lugar y tiempo ideal para obtener LCR para esta clasificación se ha demostrado que es mediante punción lumbar, antes que interventricular a dos semanas o más después de la resección tumoral, ya que antes de la cirugía hay alto riesgo de herniación y antes de las dos semanas puede dar falsos positivos. El estudio de imagen ideal para evaluar las metástasis a ventrículos laterales o cordón espinal (M2 o M3) es la resonancia magnética de cráneo y neuroeje, simple y contrastada, idealmente con biomarcadores por espectroscopia. Realizar evaluación de extensión extra neural (M4) en pediatría no está indicado ya que es extremadamente raro (3).

Estadio Definición

<i>Tumor</i>	
<i>T1</i>	Tumor <3cm de diámetro, limitado a la porción media del vermis, el techo del 4to ventrículo y menos frecuente los hemisferios cerebelosos.
<i>T2</i>	Tumor >3cm de diámetro, invade una estructura adyacente o parcialmente llenando el 4to ventrículo.
<i>T3a</i>	Tumor invade dos estructuras adyacentes o llena completamente el 4to ventrículo con extensión hacia el acueducto de Silvio, foramen de Magendie o Luscka, produciendo hidrocefalia acentuada
<i>T3b</i>	Tumor que se origina en el piso del 4to ventrículo o del puente y llena el 4to ventrículo.
<i>T4</i>	Tumor que se extiende a través del acueducto de Silvio para involucrar 3er ventrículo o se extiende a la porción superior del cordón cervical.
<i>Metástasis</i>	
<i>M0</i>	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematogena.
<i>M1</i>	Células tumorales microscópicas en el líquido cefalorraquídeo.
<i>M2</i>	Siembras nodulares presentes en el espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos tercero o laterales.
<i>M3</i>	Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo espinal
<i>M4</i>	Metástasis fuera del neuroeje

Tabla 2. Clasificación CHANG

Riesgo	Estándar	Alto
Edad	>3 años	<3 años
Tumor residual	<1.5cm ²	>1.5cm ²
Metástasis	M0	M1 a M4

Tabla 3. Estadificación de riesgo

Recientemente se ha publicado una nueva estadificación de riesgo que toma en cuenta el subgrupo molecular e histológico que no ha sido del todo aceptada y aún se encuentra en estudio para ser aplicada para cambios en el tratamiento. (Tabla 4).

RIESGO	Muy Bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy alto
WNT	M0	M1, 2, 3 o 4			
SHH		M0 Nodularidad extensa iSHH tipo II	TP53 no mutado o nativo No Nodularidad extensa	iSHH tipo I	TP53 mutado
Grupo 3				M0 Sin amplificación de MYC	M 1, 2, 3 o 4 Con amplificación de MYC
Grupo 4		M0 Pérdida cromosoma 11 Ganancia cromosoma 17	M0 Sin pérdida del cromosoma 11	Metastásico Células grandes / anaplásico	

Tabla 4. Estadificación de riesgo con subgrupo molecular

Donde al riesgo bajo y muy bajo se reporta con una supervivencia global de 90%, el riesgo intermedio 75-90%, al riesgo alto 50-75% y finalmente el muy alto riesgo <50% asociado a amplificación de MYC y/o mutación de p53, que confiere quimio resistencia del tumor.

TRATAMIENTO

En las últimas dos décadas el tratamiento del MB se ha basado en la máxima resección quirúrgica posible, seguido de radioterapia cráneo espinal y quimioterapia adyuvante adaptada al riesgo.

Cirugía

Piedra angular en el tratamiento y pronóstico; una resección total (R-T) tiene pronóstico similar que la casi total (R-CT; tumor residual <1.5cm², 90%), pero mejor que subtotal (R-ST; tumor residual >1.5cm²). Cuando el residual es muy grande se prefiere segunda intervención para intentar la máxima resección segura posible. Además de la resección, la cirugía busca obtener muestra suficiente y bien preservada para el análisis histopatológico y molecular del tejido.

Las complicaciones postquirúrgicas son frecuentes, en una revisión sistemática se describe dolor moderado a severo (80%), neumoencéfalo (57%), náuseas y vómito (31 al 50%), mutismo cerebeloso (25%), fístula de LCR (13%) con resolución espontánea en 25 a 35%, infecciones de herida quirúrgica (7%), meningitis (9.2%) en su mayoría asépticas (60-75%) por manipulación quirúrgica o sangrado y macroglia por edema de la base de la lengua (<1%)._(10)

El mutismo cerebeloso es causado por una lesión en el vermis inferior y las vías de señalización con el tálamo medio dorsal. Las manifestaciones pueden ser leves, transitorias o permanentes, con disartria, irritabilidad, pérdida del habla, dificultad para caminar, deglutir, fluctuaciones del estado de ánimo y en casos graves parálisis de pares craneales o incontinencia intestinal y vesical (11).

Radioterapia (RT):

Previo al uso de la radioterapia se consideraba que el MB era incurable, a pesar de una resección completa.

La radiación más exitosa es la que irradia el eje cráneo-espinal (CSI) complementada con un refuerzo focal al sitio del tumor primario.

Se han encontrado diferentes toxicidades entre las que destacan discapacidad neurocognitiva (velocidad del proceso, la atención y la memoria de trabajo), disfunción neuroendócrina (deficiencias de hormona del crecimiento (94%), hormona adrenocorticotrófica (ACTH) (43%) y hormona estimulante de la tiroides (TSH) (10%)), alteraciones del crecimiento (talla baja), malformaciones (escoliosis), infertilidad y segundas neoplasias.

Esto ha motivado a omitir la RT en menores de 3 años y disminuir las dosis en mayores de 5 años de 36 a 24 o hasta 18Gy en neuroeje; y la manera de la administración para evitar toxicidad, con tecnologías como la terapia de fotones 3D o radiación de haz de protones, y disminución del campo de reforzamiento.

En un inicio se radiaba toda la fosa posterior (NCT00085202 (septiembre 2003-Julio 2013)), posteriormente se limitó a un margen de 2cm alrededor del lecho tumoral (NCT00085735 (abril 2004 – marzo 2016)) y ese margen ha ido en descenso con el objetivo de evitar la exposición a radiación a tejido sano, con margen de 1 cm (NCT01878617 (junio 2013. Aun sin resultados)) y actualmente a 0.5cm (NCT02066220 (febrero 2014-sin resultados)) sin encontrar modificaciones en la supervivencia.

La dosis diaria de la radiación puede ser convencional (1.6-1.8 Gy diarios) o hiperfraccionada (1.3 Gy por día o 1Gy dos veces por día), con resultados similares.

Quimioterapia:

Ha demostrado ser un valioso complemento de la cirugía y la radioterapia, sobre todo cuando se utiliza posterior a radioterapia, ya que ha mejorado significativamente la supervivencia independientemente del riesgo, procurando utilizar la menor cantidad de fármacos y la dosis más pequeña que logre el control de la enfermedad; se reporta su uso desde la década de 1970 con el objetivo de aumentar la supervivencia y en 1990 para compensar la disminución en la supervivencia tras el descenso de la radioterapia cráneo-espinal en MB no metastásico.

La quimioterapia en MB es con múltiples agentes, donde destacan cisplatino, carboplatino, vincristina, ciclofosfamida y lomustina. Donde el principal efecto adverso a largo plazo es pérdida auditiva (40-60%).

Actualmente el protocolo del paciente con MB de riesgo estándar tras la cirugía es radioterapia 23.4Gy IC-E con un reforzamiento a tumor primario para alcanzar 54Gy seguida de 4 a 9 ciclos de vincristina, cisplatino, ciclofosfamida, lomustina y carmustina.

En MB de alto riesgo, se administra radioterapia con 36Gy IC-E y reforzamiento a tumor primario de 54Gy, en caso de enfermedad metastásica se intensifica en estos sitios con 14-18Gy, y de igual manera que en riesgo estándar se continúa con la administración de 4-9 ciclos de vincristina, cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida.

El problema radica en aquellos menores de 3-5años donde se prefiere omitir, reducir o diferir la administración de radioterapia, por las secuelas que esta puede producir; en su lugar se prefieren altas dosis de quimioterapia, haciendo que se ponga en riesgo la supervivencia en este grupo.

Como se mencionó previamente, el daño neurocognitivo, neuroendócrino y psicosocial que se genera con diferentes protocolos de tratamiento a través de los años, ha motivado a los médicos y científicos que tratan y estudian este tumor a buscar nuevas estrategias terapéuticas que sean menos tóxicas y más efectivas para curar a los pacientes. La nueva clasificación molecular ha sido un parteaguas en este sentido, ya que en el mismo contexto de “riesgo estándar” y tratados bajo ese protocolo (R-T o R-CT, RT y Quimioterapia) la supervivencia ha cambiado dependiendo del subgrupo molecular, MB-WNT SLE a 5 años >95%, MB-Grupo 3 SLE a 5 años 50-60%, MB-SHH o MB-Grupo 4 70-80%.

En el contexto del paciente menor de 5 años, el determinar si se trata de iSHH-I o iSHH-II orientará mejor la terapia, ya que el iSHH-II al ser de mejor pronóstico es suficiente con un esquema de quimioterapia convencional, sin exponer al paciente a una terapia de mayor intensidad, como sería en caso de ser iSHH-I, grupo 3, grupo 4, histología clásica o de células grandes /anaplásico.

El desarrollo de terapias blanco, con inhibidores de SMO para pacientes con MB SHH, aun no es aplicable al paciente pediátrico, ya que se ha demostrado que estos medicamentos afectan las placas de crecimiento.

Para los MB del grupo 4 hay un ensayo clínico (NCT03434262) que busca utilizar inhibidores de CDK4/CDK6 en recaída de MB y cuando son portadores de i17q se encuentra en estudio terapia blanco dirigida para el ERBB4-SRC que presenta una señalización aberrante.

Los estudios previamente mencionados PNET-5 (NCT02066220), SJMB12 (NCT01878617) y ACNS1422 (NCT02724579), buscan disminuir la dosis de radioterapia en caso de ser MB de WNT no metastásico y resecao total o casi total a 15 o 18Gy IC-E, así como intensificar desde el inicio a los previamente catalogados como de “riesgo estándar” que al clasificarlos molecular e histológicamente tienen alto riesgo de recaída o falla al tratamiento (SHH con mutación de TP53, grupo 3, grupo 4, histología clásica o de células grandes /anaplásico).

Específicamente, SJMB12 busca agregar gemcitabina y pemetrexed al tratamiento de los grupos 3 y 4, así como el uso de terapia blanco inhibidor de SHH en caso de estar esqueléticamente maduros. Esta nueva clasificación molecular, junto con los subgrupos histológicos promete un nueva era en el manejo del MB.

4. HIPÓTESIS

Las características histológicas, inmunohistoquímicas y citogenéticas de los MB permiten asignar de manera indirecta el subgrupo molecular que se relaciona con el desenlace y la supervivencia.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la utilidad de las características histológicas e inmunohistoquímicas de los MB tratados en el Hospital Infantil Teletón de oncología (HITO) para asignar el posible subgrupo molecular.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características clínicas y demográficas de los casos con MB en el HITO.
- Determinar la distribución en frecuencia de los diferentes grupos de riesgo al momento del diagnóstico.
- Proponer la posible pertenencia a un subgrupo molecular basado en la combinación de los parámetros histopatológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos.
- Establecer el desenlace y supervivencia en cada posible subgrupo molecular y comparar con lo descrito en la literatura.
- Identificar los casos en los que la clasificación molecular podría haber cambiado el desenlace y conducta terapéutica.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Serie de casos, longitudinal, retrospectivo, analítico y observacional.

6.2 Universo o población de estudio

Pacientes con diagnóstico de MB desde la apertura del hospital hasta el 31 de diciembre de 2020.

6.3 Muestra y muestreo

6.3.1 Muestreo

Muestreo no probabilístico, no aleatorizado de casos consecutivos.

6.4 Tamaño de la muestra

Selección no probabilística, por conveniencia, consecutiva que incluirá todos los casos en el periodo del estudio.

6.5 Grupo de estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de MB, que recibieron tratamiento en el HITO.

6.6 Forma de selección o asignación de los sujetos de estudio a los grupos de estudio

Se incluirá a todo paciente con diagnóstico de MB tratado en el HITO, sin importar su edad, desde la apertura del hospital y hasta el 31 de diciembre de 2020.

6.7 Criterios de selección

6.7.1 Criterios de inclusión

Todo paciente con diagnóstico de MB tratado en el HITO.

6.7.2 Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de MB que han sido tratados parcialmente en el HITO.

6.7.3 Criterios de eliminación

No aplica.

6.8 Variables

6.8.1 Definición de las variables

6.8.1.1 Variables dependientes

- **Probable subgrupo molecular:** Combinación de características de localización, histología e inmunohistoquímica que sugerirán un probable subgrupo molecular. Puede ser:
 - *WNT*: b-catenina nuclear positiva, p53 y MYC negativos, histología clásica y en línea media.
 - *SHH*: b-catenina nuclear y MYC negativos, p53 positivo, cualquier histología, en hemisferios o línea media.
 - *No WNT/no SHH*: b-catenina y p53 negativos, amplificación o no del MYC, histología clásica o células grandes/anaplásico, en línea media.
- **Desenlace:** Estado actual del paciente, que se define como:
 - Vivo sin actividad tumoral (VSAT)
 - Vivo con actividad tumoral (VCAT)
 - Muerto con actividad tumoral (MCAT)
 - Muerto sin actividad tumoral (MSAT).
- **Supervivencia libre de enfermedad:** El intervalo de tiempo desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de progresión o recaída
- **Supervivencia global:** Tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte o última consulta.

6.8.1.2 Variable independiente

- **Grupo de riesgo:** Basado en la clasificación de Chang, podrá ser riesgo estándar o alto riesgo.
- **Edad del paciente:** Cantidad en años cumplidos desde el nacimiento hasta el diagnóstico (12).
- **Resección tumoral.** Estado de tumor residual por estudio de imagen en las primeras 72hrs postquirúrgicas. Puede ser Resección tumoral completa (No hay tumor residual (R-T)),

Resección tumoral casi total (Tumor residual <1.5cm² (R-CT)), Resección tumoral subtotal (Tumor residual >1.5cm² (R-ST)).

- **Metástasis:** Sin metástasis (M0), la presencia de LCR positivo a células neoplásicas a los 15 días postquirúrgicos (M1), realces fuera del sitio primario a nivel cerebral (M2), presencia de implantes a nivel de neuroeje (M3), evidencia de tumor fuera del SNC (M4).
- **Tratamiento:** Terapia administrada hasta el momento.

6.8.2 Operacionalización de las variables

<i>Variable</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo</i>	<i>Escala</i>	<i>Unidad de medición</i>	<i>Estadístico</i>
<i>Probable subgrupo molecular</i>	Combinación de características de localización, histología e inmunohistoquímica que sugerirán un probable subgrupo molecular.	Cualitativa	Nominal	WNT, SHH, No WNT/SHH	Frecuencia y porcentaje
<i>Citogenética</i>	Amplificación MYC mediante FISH.	Cualitativa	Dicotómica	Si o No	Frecuencia y porcentaje
<i>Histopatológica</i>	Características celulares evaluadas por el servicio de patología del HITO que determinaran pertenencia a un grupo.	Cualitativa	Nominal	Clásica, Desmoplásica nodular, Nodularidad extensa, Anaplásico/células grandes	Frecuencia y porcentaje

<i>Inmunohistoquímica</i>	Beta catenina nuclear y p53, aplicado en las laminillas evaluadas.	Cualitativa	Dicotómica	Positiva o Negativa	Frecuencia y porcentaje
<i>Desenlace</i>	Estado actual del paciente.	Cualitativa	Nominal	VCAT, VSAT, MCAT, MSAT	Frecuencia y porcentaje
<i>Supervivencia libre de enfermedad</i>	El intervalo de tiempo desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de progresión o recaída	Cuantitativa	Numérica discontinua	Meses	Promedio y porcentaje
<i>Supervivencia global</i>	Tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte o la fecha del último seguimiento.	Cuantitativa	Numérica discontinua	Meses	Promedio y porcentaje
<i>Edad al diagnóstico</i>	Cantidad en años cumplidos desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa	Numérica, Dicotómica	Menor a 3 años, Mayor a 3 años	Frecuencia y porcentaje
<i>Resección tumoral</i>	Estado de tumor residual referido por estudio de imagen en las primeras 72hrs postquirúrgicas.	Cualitativa	Categoría	R-T, R-CT, R-ST	Frecuencia y porcentaje

<i>Metástasis</i>	Realces en neuroeje o imágenes de otros tumores fuera de la fosa posterior, evidencia de tumor en otras partes del cuerpo o LCR positivo a células neoplásicas a los 15 días postquirúrgicos.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	Presente o ausente	Frecuencia y porcentaje
<i>Grupo de riesgo</i>	Basado en la clasificación de Chang modificada	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Riesgo estándar o Alto riesgo	Frecuencia y porcentaje

Tabla 5. Opreacionalización de las variables

6.9 Descripción de procedimientos

Se realizará una revisión de la base de datos hospitalaria de los pacientes con tumores de SNC. Se filtrarán los pacientes con diagnóstico de MB hasta diciembre del 2020. Se llenará la base de datos con la información clínica del expediente electrónico y físico que incluye, edad al diagnóstico, principales signos y síntomas, tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico, presencia o ausencia de metástasis, tratamiento brindado, recaídas y estado actual del paciente.

Para sugerir un subgrupo molecular se realizará revisión de laminillas con análisis de características celulares de la neoplasia (Clásica, Desmoplásica nodular, Nodularidad extensa, Anaplásico/células grandes); también inmunohistoquímica para b-catenina nuclear y p53 (Positivo o negativo) y FISH para sobreexpresión de C-MYC y/o N-MYC.

La información se concentrará en una base de datos diseñada en el programa Excel, para posteriormente realizar análisis estadístico.

6.10 Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará utilizando el paquete de software IBM SPSS versión 25.0. (Armonk, Nueva York: IBM Corp).

Los datos se expresarán en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y las variables continuas promedios y rangos. Se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para verificar la normalidad de la distribución de las variables. Para la comparación de variables categóricas se aplicará chi-cuadrado (χ^2).

Se realizarán análisis de supervivencia con curvas de supervivencia de Kaplan Meier para la relación significativa con la SG y SLE. Si los datos lo permiten realizaremos un análisis de regresión de COX.

Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

6.11 Limitaciones de la investigación.

La principal limitación será que no contamos con el estudio molecular para poder confirmar que nuestra hipótesis es correcta y poder tener como alternativa otras vías para la clasificación molecular. El tamaño de muestra es pequeño y al ser el primer estudio de este tipo realizado en México y en solo un instituto, no tenemos como comparar nuestros resultados.

6.12 Consideraciones éticas

Este estudio no tiene implicaciones éticas considerándose una investigación sin riesgo, ya que, no se realizará intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Cumpliendo criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos consignados en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, y en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Artículo 17). (13)

Además, se apegará a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos enunciados en la Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial.

6.13 Conflicto de interés

No se tuvo ningún conflicto de interés.

6.14 Trascendencia del estudio

El determinar el subgrupo molecular del MB, es una gran herramienta, cuyo principal objetivo es re-estadificar a los pacientes para intensificar para evitar recidivas, disminuir dosis o dar terapia blanco para evitar toxicidad y secuelas.

La determinación de este subgrupo, con los métodos habituales es de alto costo, de difícil acceso para países en vías de desarrollo y dista de ser un complemento diagnóstico en un futuro cercano, por lo que presentamos una probable alternativa para sugerir la asignación a alguno de los subgrupos moleculares.

7. RECURSOS

7.1 Recursos humanos

Investigador: Daniel Alejandro López Aguilera, Médico pediatra y residente de oncología pediátrica. Correo: dlopez@hospitalteleton.org.mx

Actividad: Recolección, captura de la información, análisis y redacción de resultados. Tiempo: 5 horas a la semana.

Director: Dra. Gabriela Escamilla Asiain, Médico oncólogo pediatra, Directora médica del Hospital Infantil Teletón de Oncología. Correo: escamilla@hospitalteleton.org.mx

Actividad: Director de tesis. Revisión bibliográfica y revisión de protocolo. Tiempo: 3 horas a la semana.

Codirectoras:

Dra. Atzin Andrea Ángeles Romero, Médico patólogo, Adscritas al servicio de patología del Hospital Infantil Teletón de Oncología. Correo: Angeles@hospitalteleton.org.mx

Actividad: Revisión de laminillas, revisión bibliográfica y de protocolo. Tiempo: 1-2 horas por semana.

Dra. Vanesa Peralta Velázquez, Médico patólogo, Jefa del servicio de patología del Hospital Infantil Teletón de Oncología. Correo: Peralta@hospitalteleton.org.mx

Actividad: Revisión de laminillas, revisión bibliográfica y de protocolo. Tiempo: 1-2 horas por semana.

Asesor metodológico:

Dra. María del Carmen Esmer Sánchez, Médico genetista, Jefa de enseñanza del Hospital Infantil Teletón de Oncología. Correo: Esmer@hospitalteleton.org.mx

Actividad: Revisión bibliográfica y de protocolo. Tiempo: 1-2 horas por semana.

7.2 Recursos materiales

Laptop Dell.....\$15,000

Impresora Hp.....\$1,500

7.3 Recursos financieros

Los recursos materiales y gastos serán asumidos por el tesista.

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Año												
		Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Planeación y diseño	2021							X	X				
Revisión bibliográfica	2021							X	X	X	X	X	X
Recolección de datos	2021								X	X	X	X	X
Autorización	2022						X	X	X				
Vaciamiento de datos	2022			X	X	X	X						
Correcciones y modificaciones	2022	X	X	X	X	X	X	X	X				
Difusión y Publicación de resultados	2022									X	X		

Tabla 6. Cronograma de actividades

9. RESULTADOS

En el periodo de diciembre 2013 a diciembre del 2020 se diagnosticaron 13 pacientes con meduloblastoma (Grafico 1).

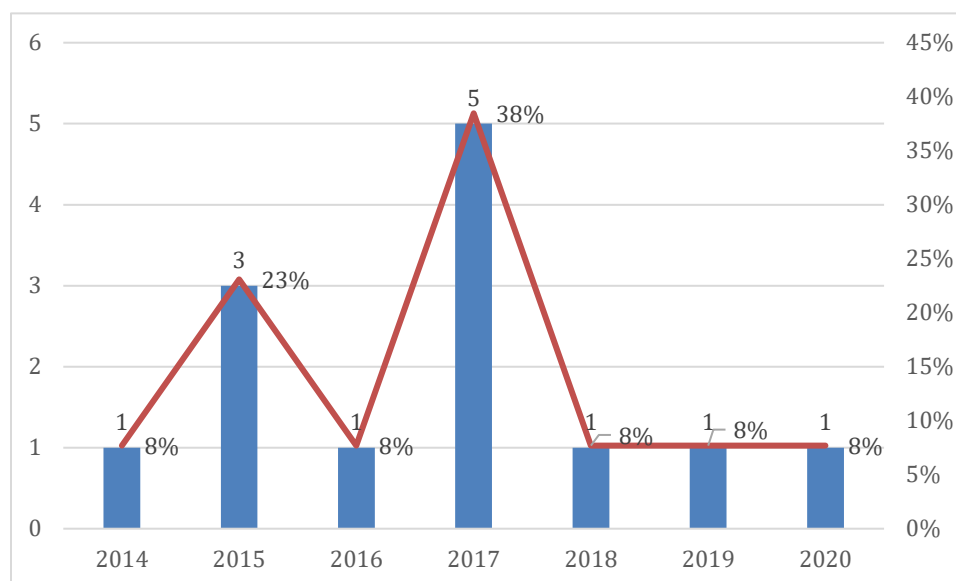


Gráfico 1. Incidencia anual: Muestra el número de casos recibidos por año.

Predominó el sexo femenino, mayor de 3 años con 76.9% (n=10).

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 1 a 3 meses (Tabla 7).

	Frecuencia	Porcentaje
Menos 1 mes	1	7.7
1 mes	4	30.8
3 meses	4	30.8
4 meses	3	23.1
Más 4 meses	1	7.7
Total	13	100.0

Tabla 7. Tiempo entre síntomas y diagnóstico

Los síntomas más comunes fueron cefalea y vómitos en proyectil con 61.5% (n=8) y los menos comunes pérdida de peso y fiebre con 7.7% (n=1) (Tabla 8).

Signos y síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Vómito en proyectil	8	61.5
Cefalea	8	61.5
Somnolencia, astenia, adinamia	6	46.2
Alteración visual	5	38.5
Alteración en la marcha	5	38.5
Retraso o regresión de neurodesarrollo	4	30.8
Irritabilidad	4	30.8
Hidrocefalia	3	23.1
Temblor fino	2	15.4
Pérdida de peso	1	7.7
Fiebre	1	7.7

Tabla 8. Frecuencia y porcentaje de signos y síntomas al diagnóstico

La mayoría se localizaron en línea media 69.2% (n=9), seguida del hemisferio izquierdo 23.1% (n=3) y derecho 7.7% (n=1). En todos los casos fue posible realizar una resección adecuada, total 76.9% (n=10) o casi total 23.1% (n=3).

Predominó la histología desmoplásica/nodular 46.2% (n=6), seguido del clásico 23.1% (n=3), dos casos de histología mixta (15.4%) y dos casos de histología compleja uno clásico con nódulos sin desmoplasia y otro miógeno y epitelial.

Se realizó punción lumbar 15 días postquirúrgicos con LCR negativo para células neoplásicas en todos los casos, sin embargo, por imagen fue posible detectar realces medulares en 15% (n=2).

Tomando en cuenta edad, porcentaje de resección quirúrgica, presencia o no de metástasis y la histología, 69% (n=9) se clasificó como alto riesgo (Tabla 9).

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Estándar</i>	4	30.8
<i>Alto</i>	9	69.2
<i>Total</i>	13	100

Tabla 9. Riesgo asignado al diagnóstico

Por inmunohistoquímica la mayoría (n=9, 69%) fueron negativos a p53 y todos negativos para β catenina nuclear, por citogenética todos negativos para N-MYC y C-MYC.

En cuanto al tratamiento, al 69.2% (n=9) se les administró radioterapia con 54Gy. A 4 de 9 casos 36Gy craneoespinal con boost de 18Gy a fosa posterior, a uno de estos casos se le agregó un boost de 9Gy a un implante medular. El resto (5 de 9) 23.4Gy craneoespinal y 30.6Gy a fosa posterior.

El 92.3% (n=12) de los pacientes recibieron quimioterapia, en los pacientes que recibieron radioterapia se utilizó un esquema de 6 a 8 ciclos con ciclofosfamida, vincristina y cisplatino y en los casos que no se recibió radioterapia se utilizó el protocolo CCG-99703 5 ciclos con dosis altas de metotrexate, Cisplatino, etopósido y ciclofosfamida. Uno de ellos se consolidó con trasplante autólogo acondicionado con etopósido, carboplatino y tiotepa; otro por toxicidad hematológica solo recibió 3 ciclos y posteriormente 3 más con carboplatino, vincristina, ciclofosfamida y etopósido.

Solo uno de nuestros pacientes no recibió tratamiento postquirúrgico por inestabilidad y fallecimiento.

El 30.8% (n=4) presentó una primera recaída a sitio primario. A uno se le realizó segunda resección, uno recibió quimioterapia paliativa sin radioterapia con temozolamida/Irinotecán con progresión y el resto (n=3) reirradiación con 54Gy (36Gy craneoespinal y 18Gy a fosa posterior), una suspendida por toxicidad pasando a cuidados paliativos.

En la actualidad 69.2% (n=9) de nuestros pacientes se encuentran vivos sin actividad tumoral (Gráfico 2).

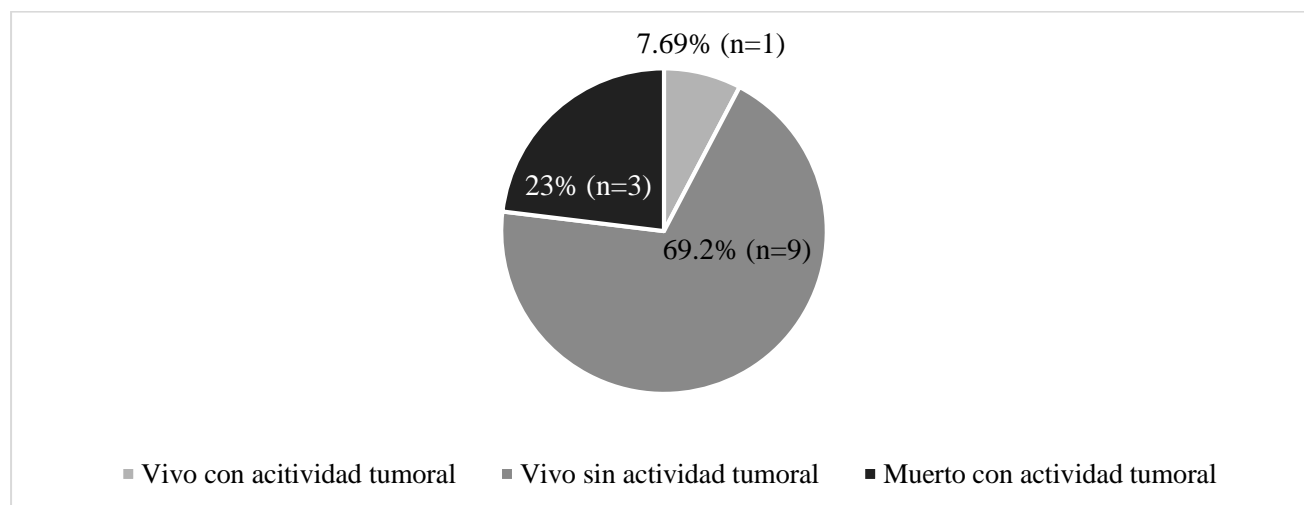


Gráfico 2. Actividad tumoral

Finalmente, se reporta una supervivencia global de 76.9% (n=10) con una mortalidad del 23.1%, así como una supervivencia libre de enfermedad de 5.9 años por Kaplan-Meier.

10. DISCUSIÓN

Primer estudio realizado en el HITO que busca correlacionar hallazgos inmunohistoquímicas con el subgrupo molecular.

Con datos obtenidos desde la apertura de la institución y hasta el 31 de diciembre de 2020 se han registrado un total de 63 casos de tumores de sistema nervioso central, de los cuales 13 (20%) corresponden a meduloblastoma, que coincide con las estadísticas reportadas por Pizzo & Poplack (3), así como, por el HIMFG en México (8). El año donde más casos se registraron fue el 2017 con 38% (n=5).

A diferencia de la bibliografía reportada donde predomina el sexo masculino 1.5 a 1.8:1 (4) en nuestra institución predominó el sexo femenino (n=10, 76.9%), con una relación hombre – mujer 1:3.

No contamos con un promedio de edad, sin embargo, el mayor número de casos se presentó en mayores de 3 años con 76.9% (n=10), coincide con lo reportado por Mahapatra y Amsbaugh en 2019 (1) donde el 70% se diagnosticó en menores de 10 años y mayores de 3 años, sin embargo, el porcentaje de diagnóstico reportado en menores de 3 años es el 12% y en nuestro estudio 23%.

El MB se caracteriza por ser un tumor de crecimiento rápido por lo que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico se reporta entre 1 y 3 meses (3); coincide con nuestro estudio donde el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico en 61.6% de los casos fue de 1 a 3 meses.

La sintomatología característica es cefalea, ataxia y parálisis del VI par (80-90%) (4), en nuestro estudio los síntomas más comunes fueron cefalea y vómitos en proyectil con 61.5% (n=8), seguido de ataxia y alteraciones visuales con 38.5% (n=5), en ninguno de los casos se encontró parálisis de IV al diagnóstico. La pérdida de peso y fiebre se presentó en un paciente y ninguno presentó inclinación de la cabeza o dolor cervical.

La mayoría se localizaron en línea media 69.2% (n=9) y en todos los casos se logró una resección total o casi total sin encontrar una relación estadísticamente significativa (X^2 , p=0.420) entre la localización y porcentaje de resección donde los tumores ubicados en los hemisferios fueron resecados totalmente (n=4/4) a diferencia de los tumores de línea media (n=3/9) en que la resección fue casi total.

Por histología predominó desmoplásico/nodular 46.2% (n=6) seguido del clásico 23.1% (n=3), que difiere de la bibliografía donde los valores se encuentran invertidos siendo la histología clásica el 70% y desmoplásica/nodular del 15-20% (5), además, encontramos dos casos de histología compleja.

Se ha demostrado que la mejor manera de determinar diseminación a SNC es mediante punción lumbar para obtener LCR a las dos semanas o más después de la resección tumoral, ventaja con la que cuentan todos nuestros pacientes, ya que, el 100% cuenta con evaluación de LCR por punción lumbar a los 15 días postquirúrgicos. En todos casos se reportó LCR negativo para células neoplásicas.

Cabe mencionar que de manera complementaria se les realizó RM de cráneo y neuroeje donde, a pesar de LCR negativo, se detectó realce medular en 15% (n=2), porcentaje que coincide con lo reportado por Pizzo & Poplack (3) donde el 11 a 43% tienen diseminación dentro del SNC al diagnóstico y aumenta hasta 93% en caso de necropsias. En ninguno de nuestros pacientes se encontró metástasis fuera de SNC, sin embargo, no se realizaron estudios de extensión con imagen de pulmón o abdomen y/o biopsia de médula ósea de manera rutinaria.

Con todo lo anterior, a pesar de ser todos completamente resecaos y la minoría siendo metastásico la mayoría se clasificó como alto riesgo (69.2%: n=9).

El principal objetivo del estudio es proponer un subgrupo molecular con base en los hallazgos histopatológicos, por inmunohistoquímica y citogenéticas.

A todos los casos se les hizo, por inmunohistoquímica, B-catenina nuclear y p53. Por citogenética FISH en busca de amplificación de N-MYC y C-MYC.

En todos los casos podríamos sugerir un subgrupo molecular, haciendo énfasis en que lo que marcó la diferencia fue la positividad del p53; predominó el grupo no WNT/no SHH 69.2% (n=9) con todos los marcadores negativos, seguido del grupo SHH 30.8% (n=4) que son aquellos que fueron positivos para p53 y ningún caso de WNT, considerado como aquellos con B-catenina nuclear positiva (Tabla 10).

		WNT	SHH	No WNT/ No SHH
P53	Negativo	0	0	9
	Positivo	0	4	0
β -Catenina nuclear	Positivo	0	0	0
N-MYC	Positivo	0	0	0
C-MYC	Positivo	0	0	0

Tabla 10. Probable subgrupo molecular

Estos resultados coinciden con lo reportado por la bibliografía donde el grupo más común es no WNT/no SHH con a 55-65% de los casos, seguido de SHH con 30% y finalmente WNT 10%. Así mismo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre el subgrupo molecular y la localización por X^2 ($p=0.277$). (Tabla 8).

		Línea media	Localización		Total
			Hemisferio derecho	Hemisferio izquierdo	
Probable subgrupo molecular	SHH	2	1	1	4
	No WNT/ No SHH	7	0	2	9
Total		9	1	3	13

Tabla 11. Subgrupo molecular y localización

Cabe mencionar que esto es solo es una relación hipotética, ya que no contamos con el estudio genético, actualmente estandarizado, donde se corroborarían nuestros hallazgos.

Se planea un segundo estudio complementario al actual donde las mismas muestras analizadas en este estudio serán sometidas al estudio genético para confirmar de manera objetiva el grupo molecular y cotejarlo con nuestros resultados para confirmar que se puede utilizar la inmunohistoquímica y citogenética como alternativa diagnóstica.

En cuanto al tratamiento, en todos los casos se realizó una resección adecuada y el 92.3% ($n=12$) recibió tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia según los protocolos establecidos. Un solo caso no recibió tratamiento postquirúrgico por inestabilidad y fallecimiento del paciente.

Se presentó recaída en 30.8% ($n=4$) a sitio primario, uno intervenido quirúrgicamente y tres con reirradiación, con lo que podemos determinar que en nuestra institución tenemos una SLE de 69.2% a 7 años.

Con todo lo anterior, podemos concluir que el subgrupo molecular más común (no WNT/ no SHH) reportado por inmunohistoquímica y citogenética, probablemente se trate del grupo 4 al tener MYC negativo y al momento buen pronóstico.

Se realizó un análisis de las variables con chi-cuadrada de Pearson, donde no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre subgrupo molecular y mortalidad ($p=0.913$), ni riesgo y mortalidad ($p=0.913$).

Finalmente, reportamos una supervivencia global en estos 7 años de 76.9%, donde, tomando en cuenta que al tratarse mayoritariamente de pacientes de alto riesgo la supervivencia está por arriba de la reportada en la bibliografía (1,2).

11. CONCLUSIÓN

En los 7 años de experiencia del HITO concluimos que en nuestra población, el MB corresponde al 20% de los tumores de SNC, predomina en el sexo femenino, mayor de 3 años y en su mayoría, por clasificación de CHANG modificada, de alto riesgo.

A todos los casos se les hizo, por inmunohistoquímica, B-catenina nuclear y p53. Por citogenética FISH en busca de amplificación de N-MYC y C-MYC, y en todos los casos podríamos sugerir un subgrupo molecular, grupo no WNT/no SHH 69.2% (n=9) con todos los marcadores negativos, seguido del grupo SHH 30.8% (n=4) con p53 positivos y ningún caso de WNT, con B-catenina nuclear positiva. Con lo anterior podemos concluir que lo que marcó diferencia fue la positividad del p53.

A pesar de esta la clasificación molecular, en nuestra población no habría cambios en la disminución de dosis en los protocolos de tratamiento al no tener ningún probable WNT o, por otro lado, intensificarla, al tener MYC negativo, y no tener certeza de TP53 mutado en aquellos positivos a p53 por inmunohistoquímica. Así mismo, no hay hoy en día una terapia blanco aprobada y disponible en pediatría para el grupo SHH.

Con todo lo anterior, podemos concluir que el subgrupo molecular más común en nuestra institución es no WNT/ no SHH y, por las características genéticas y pronóstico sean MB de subgrupo molecular 4, sin encontrar una asociación estadísticamente significativa entre subgrupo molecular y mortalidad ($p=0.913$), ni riesgo y mortalidad ($p=0.913$).

El HITO en MB tiene una SLE en 7 años de 76.9% y SG de 76.9% por arriba de la reportada en la bibliografía.

Las características histológicas, inmunohistoquímicas y citogenéticas de los MB permiten asignar de manera indirecta el subgrupo molecular, sin embargo, son necesarios estudios complementarios que confirmen nuestros hallazgos, para así, con seguridad replicar los resultados en nuevos casos y poderlo relacionar con riesgo, pronóstico e incluso con modificaciones en el tratamiento, según los nuevos protocolos.

11. REFERENCIAS

1. Mahapatra S, Amsbaugh. MJ. Cancer, Medulloblastoma. StatPearls. 2019 Octubre.
2. Juraschka , Taylor MD. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups:a review. J Neurosurg Pediatr. 2019; 24: p. 353–363.
3. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
4. Northcott PA, Robinson W, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, et al. Medulloblastoma. Nature reviews. 2019; 5(11).
5. Louis DN, Ohgaki , Wiestler OD, Figarella-Branger , Perry , Reifenberger , et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Louis Hiroko DN, Wiestler WK, Ohgaki OD, Cavenee , editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016.
6. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y GEOGRAFÍA. Estadísticas a propostico del día mundial contra el cáncer. INEGI. 2021 Febrero.
7. International agency for research on cancer. International Incidence of Childhood Cancer-III. Lyon: World Healt Organization; 2017.
8. Chico-Ponce de León F, Castro-Sierra E, Perezpeña-Diaz , Gordillo-Domínguez F, Sant BL, Rocha-Rivero LE, et al. Tumores intracraneanos del niño. Bol Med Hosp Infant Mex. 2006 noviembre-diciembre; 63: p. 367-381.
9. Sader TW, Langman. Embriología médica. 14th ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
10. Ingelmoa I, Claverob I, Juliàc F, Cíad H, Rama-Maceirase P, Castellc , et al. Consideraciones y conducta neuroanestesiológica postoperatoria. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. 2012; 59(1): p. 25-37.
11. Robertson P, Muraszko K, Holmes EJ, Sposto R, Packer J, Gajjar , et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. J. Nurosurg. 2006; 6(105): p. 444-451.
12. Jacobs I, Nadkarni V. Update and Simplification of the Utstein Templates for. Circulation. 2004 Noviembre 23; 110(21): p. 3385-3397.
13. Mexicana NO. NOM-012-SSA3-2012. 2012..
14. Pere R. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. Cir Esp. 2005; 78(4): p. 222-30.