



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Clasificación molecular de los meduloblastomas mediante marcadores de inmunohistoquímica en un hospital pediátrico

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Karen Alejandra Leal Tapia

TUTOR:

Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes
Jefa del servicio de Patología Pediátrica.
Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" CMN Siglo XXI"
Alicia.siordia@imss.gob.mx

COLABOLADORES:

Dra. Mariela Bernabe García
Titular de la Unidad de investigación Médica en Nutrición
Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" CMN Siglo XXI"
Profesora investigadora SIN 1
marielabernabe1@gmail.com Tel. 5514813936

Dra. Patricia Piña Sánchez
Investigadora adscrita a la UMAE Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
patricia_1307@yahoo.com.mx Tel. 5534555564

Dr. Mario Murguía Pérez.
Jefe de servicio de Anatomía Patológica.
UMAE T1, CMN Bajío.
drmariopatologia@gmail.com

CIUDAD DE MÉXICO, 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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Viernes, 17 de junio de 2022**

M.C. Alicia Georgina Siordia Reyes

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS MEDULOBLASTOMAS MEDIANTE MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3603-019

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, a todos los que fueron parte de esto y a los que han sido parte de mi formación, porque sin ellos nunca habría sido posible llegar hasta aquí.

A mi tutora, la doctora Georgina Siordia por su apoyo incondicional, por llevarme de la mano en todo el proceso y por compartir sus conocimientos.

DEDICATORIA

A mi mamá, por ser mi guía, mi apoyo y mi inspiración en todo momento, porque sin su amor y sus consejos jamás habría sido posible llegar hasta aquí.

A mis hermanos Tania y Luis, por estar siempre presentes en mi vida, por su ayuda y apoyo incondicional.

A mi papá, porque sé que desde el cielo su esencia siempre me acompaña, porque ha sido mi motivación y mi luz en los momentos más difíciles.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
Resumen	8
Marco teórico	10
Planteamiento del problema	20
Justificación	21
Objetivos	22
Hipótesis	23
Material y métodos	24
Recursos humanos, físicos y financieros	28
Aspectos éticos	29
Resultados	31
Discusión	41
Conclusiones	45
Referencias bibliográficas	46

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
MAP2	Proteína 2 asociada a microtúbulos
NSE	Enolasa neuronal específica
PTCH1	Protein patched homolog 1
SUFU	Supresor de homólogo fusionado
ELP 1	Elongador del complejo acetiltransferasa subunidad 1
U1	U1 Proteína
TERT	Telomerasa transcriptasa inversa
SMO	Smoothened
ATOH1	Factor de transcripción atonal 1
GAB1	Proteína de unión asociada a GRB2 1
YAP1	Regulador transcripcional asociado a Yes1
CTNNB1	Beta catenina 1
TP53	Proteína tumoral 53
SMARCA4	SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 4
DDX3X	DEAD-Box Helicase 3 X-Linked
APC	Poliposis coli adenomatosa
KBTBD4	Kelch Repeat And BTB Domain Containing 4
CTDNEP1	CTD Nuclear Envelope Phosphatase 1
KMT2D	Lisina Metiltransferasa 2D
OTX2	Orthodenticle Homeobox 2

CDK6	Quinasa dependiente de ciclina 6
GFI1	Represor transcripcional 1 independiente del factor de crecimiento
GFI1B	Represor transcripcional 1B independiente del factor de crecimiento

RESUMEN

TÍTULO: Clasificación molecular de los meduloblastomas en un hospital pediátrico.

INTRODUCCIÓN: El meduloblastoma (Mb) es un tumor embrionario del sistema nervioso central de la fosa posterior, corresponde a grado 4 según la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la organización mundial de la salud (OMS) 2021, predominan en la edad pediátrica y representan el 20% de los tumores primarios del sistema nervioso central en la infancia. De acuerdo a la más reciente revisión de la OMS (2021) se clasifica en 4 subtipos moleculares: WNT, SHH y grupos 3 y 4, cada uno de ellos con características histopatológicas, genéticas, comportamiento y desenlaces clínicos diferentes para los pacientes, lo que ha permitido un mayor entendimiento de este grupo de patologías y del direccionamiento de la terapia con el desarrollo actual de terapias blanco para algunos de estos subgrupos moleculares.

OBJETIVO: Determinar los hallazgos moleculares de los meduloblastomas en los pacientes de un hospital pediátrico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrolectivo, prospectivo y analítico en muestras de todos los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma de enero 2010 a diciembre 2021. Se revisó y clasifíco por grupos moleculares mediante marcadores de inmunohistoquímica (YAP1, GAB1, Beta catenina, p53 y NMYC). Finalmente, los resultados se expresaron en tablas que incluirán todas las variables y una vez realizado el análisis estadístico llevó a cabo la discusión de dichos resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Para las variables cuantitativas se utilizaron los promedios (media aritmética) así como para medir la variabilidad y la desviación estándar del mínimo y el máximo. Para las variables cualitativas (hallazgos histológicos) se utilizaron porcentajes.

Para las medidas paramétricas se utilizó Chi cuadrada para determinar si el alfa contaba con una $p < 0.05$ y obtener un nivel de confianza del 95%. Se utilizó el Software estadístico IBM SPSS Statics v23.0 y los resultados se presentaron con tablas y gráficas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS: Este estudio se consideró como riesgo menor al mínimo y se realizó bajo los principios éticos y legales expresados en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki 2013 y el informe Belmont; además de conformidad con el reglamento de la Ley General de Salud título II, capítulo I, artículo 17. La protección de la información y confidencialidad se garantizó mediante la asignación aleatoria de un folio a cada uno de los casos, para no emplear nombres, apellidos o cualquier dato que fuera vinculable con el paciente. No requirió consentimiento informado.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA: Archivos de laminillas, bloques de parafina, marcadores de inmunohistoquímica (beta catenina, p53, YAP1, GAB1 y NMYC) y reportes histopatológicos del departamento de Anatomía Patológica de la UMAE *Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"*, Centro Médico Nacional *Siglo XXI*, los cuales se analizaron por el tutor y la tesista.

EXPERIENCIA DEL GRUPO Y TIEMPO A DESARROLLARSE: El equipo de trabajo cuenta con experiencia en el estudio de estos casos; así como metodología e investigación, se analizaron todos los meduloblastomas que se encontraron en el periodo comprendido del 01 enero 2010 al 31 de diciembre 2021.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN:

El meduloblastoma (Mb) es un tumor embrionario del sistema nervioso central, localizado en la fosa posterior, grado 4 de acuerdo a la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la organización mundial de la salud (OMS) 2021(1).

EPIDEMIOLOGIA

En el Instituto Mexicano del Seguro Social durante el periodo comprendido entre 1996 a 2007 se detectaron 3238 casos de cáncer infantil, representando el primer lugar en frecuencia las leucemias, seguido de los tumores de Sistema Nervioso Central (SCN) y en tercer lugar los linfomas(2). En general y en el Hospital de pediatría, CMNSXXI, los tumores cerebrales que se presentan con mayor frecuencia son los astrocitomas de bajo grado, seguido de los Mb y posteriormente los tumores ependimarios(3).

Los Mb predominan en la edad pediátrica y representa el 20% de los tumores primarios del sistema nervioso central en la infancia; el sexo masculino presenta mayor prevalencia con relación 1.5:1. En los adultos constituyen del 0.4 al 1% de los tumores de sistema nervioso central (4).

LOCALIZACIÓN

Los Mb surgen en la línea media vermiana con un crecimiento hacia el interior del IV ventrículo, siendo el vérmix la localización más frecuente en alrededor del 80% de los niños. En los adultos y los niños mayores el tumor puede situarse en los hemisferios cerebelosos. La explicación a esta diferente localización puede deberse al diferente origen celular del Mb (5).

MANIFESTACIONES CLINICAS

El síndrome de hipertensión intracraneal constituye el síndrome más común de presentación en los niños con tumores de la fosa posterior. Cualquier proceso expansivo que obstruya la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) producirá hipertensión intracraneal. La cefalea y los vómitos son los signos que se presentan

con más frecuencia. También se puede presentar diplopía con estrabismo por compromiso del VI par craneal. En los niños que no han cerrado suturas hay aumento del perímetro craneal con aumento de la tensión de la fontanela anterior (6).

Los tumores localizados en el vértex cerebeloso pueden producir marcha atáxica o inestabilidad truncal, mientras los tumores en los hemisferios cerebelosos causan incoordinación motora de las extremidades y temblor (6).

ETIOLOGÍA

Hasta ahora se desconoce la etiología exacta del Mb, se han identificado diversas mutaciones en el material genético y se relaciona con algunos síndromes como el Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Turcot, Síndrome de Gorlin-Gotz, neurofibromatosis tipo 1 y 2, entre otros. Como en la mayoría de tumores pediátricos de origen embrionario, no se han podido establecer factores de riesgo ambientales. Sin embargo, sí parece existir predisposición genética (7).

HISTOGÉNESIS

Una teoría sugiere que el origen de un subconjunto de Mb es el precursor de las células granulares que provienen de la capa granular externa del cerebelo que se forma a partir de células indiferenciadas que migran desde el techo del cuarto ventrículo a la superficie del cerebelo fetal. Esta capa es solo provisional y se produce en respuesta al potencial mitogénico del “Sonic Hedgehog”, (secretado por las células de Pukinje) (8).

Una segunda teoría sugiere que los Mb derivan de las células de la matriz germinal subependimaria (células madre precursoras, presentes en diversas localizaciones del SNC embrionario, que darán lugar a las células neuronales y gliales durante el desarrollo). En la que la vía de señalización WNT está implicada (9).

HISTOPATOLOGÍA

Los Mb son masas mal delimitadas, violáceas, blandas y friables, con algunos focos hemorrágicos. La histología clásica muestra que son tumores altamente

vascularizados con núcleos ovales o redondos, hipercromáticos, nucléolos prominentes y poca diferenciación citoplásmica. Las figuras mitóticas son abundantes y puede haber focos de hemorragia y necrosis. Usualmente se encuentra un fondo granulo fibrilar. El patrón sólido es el más común. Se pueden encontrar rosetas de Homer Wright (que indican diferenciación neuroblástica) hasta en 40% de los casos. Aunque a simple vista puede verse una pseudocápsula, microscópicamente se observan células que invaden el parénquima cerebral y a menudo se extienden a las leptomeninges y al espacio subaracnoideo(10).

Se han definido otros subtipos morfológicos de Mb. Cada uno con asociaciones clínicas y moleculares particulares:

Meduloblastoma desmoplásico/nodular (MbD/N)

El Mb D/N se caracteriza por la presencia de nódulos libres de reticulina (islas pálidas) formados por células tumorales con características de maduración neurocítica variable incrustadas en una matriz fibrilar similar a neuropilo. Estos nódulos se encuentran rodeados por células densamente empaquetadas, mal diferenciadas, altamente proliferativas con núcleos hipercromáticos y moderadamente pleomórficos, que producen una extensa red de fibras de reticulina intercelular. Las rosetas de Homer Wright generalmente no se encuentran en el Mb D/N. El nivel de actividad mitótica y el índice de proliferación de Ki-67 son mucho más altos en las áreas internodulares que en los nódulos(11).

Meduloblastoma con nodularidad extensa (MbEN)

MbEN difiere del subtipo D/N ya que tiene una arquitectura nodular expandida debido a que las zonas libres de reticulina son sustancialmente más grandes y ricas en matriz similar a neuropilo. Estas zonas contienen una población de células pequeñas con núcleos redondos, que muestran varios grados de diferenciación neurocítica. El componente internodular puede variar de un área a otra y aparecer marcadamente reducido en algunos lugares. Al igual que en los Mb D/N, la actividad mitótica y el índice de proliferación de Ki-67 es bajo o ausente en los nódulos y mucho mayor en las áreas internodulares(12).

Meduloblastoma de células grandes / anaplásico (MbLC/A)

La mayoría de los MbLC/A muestran combinación de características de células grandes y anaplásicas. Los MB anaplásicos son los que presentan pleomorfismo nuclear marcado acompañado de recuentos mitóticos y apoptóticos altos, moldeamiento nuclear y pseudoinclusiones citoplasmáticas. El fenotipo de células grandes presenta núcleos redondos más uniformes con nucléolos prominentes; las células son grandes y monomórficas(13).

La diversidad arquitectónica y citológica puede manifestarse no solo como formación de nódulos, sino también como diferenciación celular neurocítica o ganglionar. En raras ocasiones, cualquier subtipo histológico de Mb puede mostrar diferenciación miogénica y/o melanótica. (14).

Inmunofenotipo

Los Mb clásicos expresan varios marcadores neuronales inespecíficos, como CD56, MAP2 y enolasa neuronal específica. La mayoría de los casos son inmunopositivos para sinaptofisina y NeuN, pero estos marcadores neuronales también pueden estar ausentes.

SUBGRUPOS MOLECULARES

Los cuatro grupos moleculares de Mb definidos recientemente por la OMS 2021 son: el subgrupo WNT (proteína Wingless), SHH (Sonic Hedgehog), Grupo 3 y Grupo 4. Estos subgrupos tienen características histopatológicas, genéticas, comportamiento y desenlaces clínicos diferentes para los pacientes, lo que ha permitido un mayor entendimiento de este grupo de patologías y del direccionamiento de la terapia.(15).

Vía del SHH

Los progenitores de células granulares pueden ser estimulados a proliferar por las células de Purkinje cerebelosas en un proceso mediado por la proteína Sonic Hedgehog (SHH). La señalización hiperactiva por la proteína SHH parece tener un

efecto proliferativo sobre estas células y así contribuye a la patogénesis del meduloblastoma.

La SHH es una proteína que se adhiere al receptor transmembrana PATCHED1 (PTCH1). En ausencia de la SHH, el receptor PTCH1 se adhiere a otra proteína, “smoothened” (SMO) e inhibe así la sobreexpresión de factores de transcripción que llevan a la proliferación celular. Cuando la proteína SHH se une al receptor PTCH1 esta inhibición no ocurre, llevando a la activación de los factores de transcripción mencionados y a la subsecuente oncogénesis (16).

Según la clasificación de tumores cerebrales de la OMS 2021 los Mb SHH activado se subdividen en TP53 mutado y no mutado, y a su vez en cuatro subgrupos moleculares provisionales (SHH-1, SHH-2, SHH-3, SHH-4), que pueden demostrarse mediante metilación del ADN. SHH-1 y SHH-2 ocurren principalmente en bebés y los otros dos subgrupos surgen en pacientes mayores (16).

Los Mb SHH activado surgen en los hemisferios cerebelosos o vermis y a veces pueden involucrar ambas estructuras. Sin embargo, la localización de este tipo de tumor está relacionada con la edad. Los tumores en los lactantes con frecuencia involucran el vermis, mientras que los tumores hemisféricos son relativamente poco frecuentes en este grupo de edad. En niños mayores y adultos jóvenes surgen principalmente en los hemisferios cerebelosos (17). En general muestran una distribución por edades bimodal, siendo más común en lactantes y adultos, con una relación M:F de aproximadamente 1,5:1(18).

Los Mb que pertenecen a este subgrupo derivan de las células de la capa granular externa del cerebelo. Estas células continúan dividiéndose después del nacimiento y el mitógeno que impulsa su división es la proteína SHH(19).

Histológicamente tienen predominantemente una morfología desmoplástica/nodular o son de nodularidad extensa. Otros son clásicos o de células grandes / anaplásicos, aunque este último es raro (20) y cuando presentan morfología anaplásica se asocian a mutaciones en TP53 hasta en 70%(21). Inmunofenotípicamente expresan GAB1 y YAP1, sin embargo, los Mb activados por

WNT también expresan YAP1, pero los Mb activados por SHH no muestran inmunorreactividad nuclear para β -catenina mientras que los WNT activado si lo hacen (22).

Las alteraciones de la vía del SHH están presentes en aproximadamente el 30% de los Mb y estos tienen un pronóstico intermedio con tasas de sobrevida general a 10 años del 77% en lactantes y 51% en niños mayores(23). Por otro lado en niños y adolescentes, la mutación TP53 y la amplificación de MYCN se asocian con pronóstico malo (24).

Vía del WNT

La proteína Wingless (WNT) es una proteína extracelular cuya señalización es importante en la regulación del crecimiento y diferenciación. Esta proteína se adhiere a su receptor, Frizzled (FRZ), cuya interacción desestabiliza un complejo multiproteico que permite a la β -catenina entrar al núcleo celular para funcionar como un factor de transcripción, promoviendo así el crecimiento y la proliferación celular. En 85-90% de los casos, la activación de la vía de señalización WNT resulta de la activación de mutaciones somáticas en el exón 3 de CTNNB1, lo que lleva a la sobreexpresión de β -catenina. La monosomía 6 también es altamente recurrente, en 70-80% de los casos. Con menos frecuencia, se encuentran mutaciones somáticas en TP53, SMARCA4y DDX3X y rara vez se encuentran mutaciones de la línea germinal en APC consistentes con el síndrome de Turcot.

Estos Mb ocurren en niños de 7 a 14 años, y también representan el 15-20% de los meduloblastomas en adultos. Este es el subgrupo más raro (10% de todos los MB) pero tiene el mejor pronóstico, con una sobrevida general a 5 años > 95%. Se encuentra predominantemente asociado con la histología clásica y rara vez tienen histología de células grandes / anaplásica, pero incluso con esta histología, tienen un excelente pronóstico (25).

La activación de la vía WNT puede demostrarse mediante inmunorreactividad nuclear a la β -catenina. Los Mb de otros grupos moleculares también muestran expresión de β -catenina pero citoplasmática (26).

Meduloblastomas, no WNT/no SHH

Los Mb no WNT/no SHH, no presentan alteraciones moleculares asociadas con la activación de la vía de señalización WNT o SHH. Se clasifican como tumores del grupo 3 o del grupo 4 y comprenden ocho subgrupos moleculares, demostrados por perfiles de metilación del ADN (subgrupos 1-8) (27).

El Mb del grupo 3 se presenta más frecuentemente en el sexo masculino y ocurre casi exclusivamente en bebés y niños pequeños. Este subgrupo representa aproximadamente el 25% de todos los casos de Mb y se asocia con altas tasas de metástasis al momento del diagnóstico (40%-45%) con los peores índices de supervivencia que cualquier otro subgrupo (menos del 60% a los 5 años). Se encuentran localizados casi exclusivamente en la línea media cerebelosa. La mayoría muestra la histología clásica, aunque también en menor medida la variante de células grandes/anaplásica. Probablemente los tumores de este subgrupo surgen de una población de células madre neurales.(28).

Hasta ahora solo se ha detectado una aberración en común en los grupos 3 y 4, presentándose en 17%. También se han identificado 4 mutaciones somáticas en más del 5% de los casos (SMARC4, KBTBD4, CTDNEP1 y KMT2D), así como amplificación del MYCN que es característico de los meduloblastomas del grupo 3, y el factor de transcripción OTX2 (3%). El isocromosoma 17q está presente en 40%-50% de los casos, y otros eventos comunes son la pérdida de los cromosomas 8, 10q y 16q y la ganancia de 1q, 7 y 18(29).

Los Mb del grupo 4 son el grupo molecular más grande, representando aproximadamente el 40% de todos los Mb. La incidencia máxima ocurre en pacientes de 5 a 15 años, con menor incidencia en bebés y adultos. Tienen pronóstico intermedio (similar al SHH), y una predilección por el sexo masculino (3:1). Usualmente tienen histología clásica, aunque se han descrito las demás variantes histológicas. En este tipo de tumores se identifica la amplificación de proto-oncogenes como el MYCN y el CDK6. Una proporción pequeña de tumores del grupo 4 tiene activación del GFI1 o GFI1B debido a variantes estructurales, como ocurre más frecuentemente en los tumores del grupo 3. La presencia del

isocromosoma 17q en 66% de los pacientes hace de este uno de los hallazgos moleculares más característicos del grupo 4. (30).

Se puede utilizar un panel de marcadores inmunohistoquímicos para identificar tumores no WNT/no SHH. A diferencia de los MB WNT y SHH, los tumores no WNT/no SHH no expresan YAP1 ni GAB1 y no muestran inmunorreactividad nuclear para β -catenina (31).

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Antes de la identificación de los subgrupos de meduloblastoma, la estratificación del riesgo del paciente a los efectos del tratamiento dividía a los pacientes en grupos de bajo riesgo y de alto riesgo. Este sistema de estratificación utiliza la edad, la etapa metastásica y el grado de resección. En este sistema, los pacientes de bajo riesgo son aquellos mayores de 3 años de edad, sin enfermedad metastásica, y con resección total o casi total (volumen tumoral residual $< 1,5 \text{ cm}^3$). Estos pacientes generalmente presentan tasas de supervivencia del 80%. Los pacientes que no cumplen con los criterios antes mencionados son clasificados como alto riesgo, con tasas de supervivencia del 60% al 65% (32).

Recientemente, se desarrolló una propuesta actualizada de estratificación del riesgo para pacientes con Mb de 3 a 17 años, teniendo en cuenta el estado del subgrupo y seleccionando aberraciones genéticas y citogenéticas para predecir con mayor precisión el resultado. Este sistema asigna a los pacientes a uno de los cuatro grupos de riesgo: bajo riesgo ($> 90\%$ de supervivencia), riesgo estándar (75%-90% de supervivencia), alto riesgo (50%-75% de supervivencia) y riesgo muy alto ($< 50\%$ de supervivencia)(32).

TRATAMIENTO:

La resección quirúrgica sigue siendo, el parámetro más importante en el pronóstico del paciente. En el caso de enfermedad de bajo riesgo se recomienda radioterapia craneoespinal (23,4 Gy en 30 fracciones, posteriormente en lecho tumoral 54-56 Gy durante 6 semanas) con o sin Vincristina. Después de la radiación se recomienda la quimioterapia con ocho ciclos de vincristina (inhibidor mitótico), cisplatino

(reticulante de ADN) y dos agentes alquilantes – ciclofosfamida y quimioterapia CCNU (lomustina) – durante 1 año. Para la enfermedad de alto riesgo, la radioterapia craneoespinal se administra a una dosis más alta (36-39.6 Gy en 30 fracciones, seguida de un aumento en fosa posterior a 54-56 Gy durante 6 semanas) y quimioterapia (los agentes utilizados incluyen cisplatino, ciclofosfamida y vincristina). Los niños menores de 3 años son tratados con dosis altas de quimioterapia y regímenes de rescate de células madre para retrasar o evitar la administración de radiación craneoespinal (33).

Desafortunadamente estos regímenes de tratamiento se relacionan con secuelas neurológicas, cognitivas (retraso mental) y endocrinológicas (deficiencia de hormona de crecimiento), siguen siendo una fuente de morbilidad en 80% de los sobrevivientes. El grupo de alto riesgo presenta 50% de mortalidad debido no solo a la presencia de metástasis extraneurales al momento del diagnóstico, sino también debido a su corta edad, lo que plantea limitaciones significativas a sus opciones terapéuticas. (33).

La reducción de estas consecuencias sin afectar la eficacia del tratamiento es el foco de la terapia dirigida o blanco, con el objetivo de reducir las dosis de agentes citotóxicos y radiación, así como optimizar la supervivencia general. Los nuevos sistemas de clasificación de subgrupos han facilitado el desarrollo de terapias dirigidas destinadas a interrumpir las vías de transducción de señales críticas para la transformación fenotípica (34):

Subgrupo SHH

Los agentes terapéuticos dirigidos más ampliamente estudiados hoy en día son los inhibidores de SMO (ciclopamina, HhAntag, vismodegib, saridegib y sonidegib) se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase 2 en pacientes con Mb del subgrupo SHH recidivante(35).

Subgrupo WNT

El paso clave en la transducción de señales WNT que conduce a la transformación maligna es la falta de degradación de la beta-catenina debido a mutaciones en

residuos de aminoácidos clave que normalmente están destinados a la fosforilación. Se han desarrollado nuevos medicamentos inhibidores naturales de la proteína fosfatasa, cantaridina, norcantharidina y ginkgetina. Sin embargo, dado el pronóstico benigno de los pacientes de este subgrupo (supervivencia global a cinco años > 90%), los esfuerzos actuales están dirigidos a limitar los tratamientos citotóxicos como la dosificación por radiación (36).

Subgrupo no SHH/WNT

Desafortunadamente, no se sabe mucho sobre las vías de señalización implicadas en el subgrupo no SHH / WNT. Como resultado, aún no se han desarrollado terapias dirigidas para este tipo de Mb. Las estrategias prometedoras actualmente bajo investigación incluyen la inhibición de Myc, los inhibidores del punto de control del ciclo celular y los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (37).

}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la última Clasificación de los Tumores del Sistema Nervioso Central 2021, los Mb además de clasificarse histológicamente también se clasifican en 4 subtipos moleculares. Es posible determinar cada subtipo molecular mediante marcadores de inmunohistoquímica, lo cual ayudaría a realizar un diagnóstico más certero y así orientar de manera más precisa el tratamiento con terapias dirigidas a los pacientes con este diagnóstico, evitando así la mayor cantidad de efectos adversos provocados por las terapias empleadas actualmente.

En nuestro hospital, aún no se cuenta con una serie que defina los subgrupos moleculares de los meduloblastomas por medio de inmunohistoquímica, por lo que se desconoce cuáles pacientes podrían verse beneficiados con el empleo de terapias dirigidas.

JUSTIFICACIÓN:

El Mb es el tipo más común de tumor cerebral maligno que afecta a los niños. Aunque el pronóstico para los pacientes ha mejorado notablemente en los últimos años, el pronóstico para aquellos con enfermedad metastásica o recurrente sigue siendo pobre, y para muchos pacientes las secuelas posteriores al tratamiento a menudo resultan en un deterioro neurológico y cognitivo significativo a largo plazo con problemas psicosociales asociados, además de alteraciones endócrinas. Estos problemas resaltan la necesidad apremiante de estrategias de tratamiento más efectivas con efectos colaterales menos dañinos. Se ha avanzado significativamente hacia estos objetivos en los últimos años, con una mejor comprensión de los perfiles moleculares que sustentan la heterogeneidad histológica y clínica del Mb. El consenso actual de la OMS 2021 define cuatro subgrupos moleculares que incluyen al subgrupo Sonic Hedgehog (SHH), WNT y otros dos subgrupos menos claramente definidos, grupo 3 y grupo 4. Estos subgrupos tienen histopatologías tumorales, características genéticas, comportamiento y desenlaces clínicos diferentes para los pacientes, lo que ha permitido un mayor entendimiento de este grupo de patologías y del direccionamiento del tratamiento con el desarrollo actual de terapias blanco para algunos de estos subgrupos moleculares, por lo cual es necesario profundizar en el conocimiento biológico de estos tumores para poder realizar una adecuada clasificación por grupos moleculares y así plantear en el futuro estrategias terapéuticas dirigida que pueda aspirar a mejorar la sobrevida de estos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia de los subtipos moleculares de los Mb en los pacientes de un hospital pediátrico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer los factores demográficos de la población afectada con diagnóstico de Mb.
- Reevaluar histopatológica e inmunohistoquímicamente los casos de Mb

HIPÓTESIS

- Los meduloblastomas afectan con mayor frecuencia a pacientes del sexo masculino.
- La edad de presentación más frecuente es entre los 6-8 años.
- La variedad histológica más frecuente es la clásica.
- La variedad histológica anaplásica/células grandes es la que se presenta con menor frecuencia.
- El meduloblastoma desmoplásico nodular se presenta más frecuentemente en el subtipo molecular SHH.
- Los meduloblastomas que pertenecen a los grupos moleculares 3 y 4 son los más frecuentes al contrario de los del grupo WNT que son los que se presentan con menor frecuencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio descriptivo, transversal, retrolectivo y prospectivo.

UNIVERSO DEL ESTUDIO

Registro de reportes del Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2021.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Reportes de pacientes con diagnóstico de Mb (1 día de vida a 17 años 11 meses) de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Reportes histopatológicos con diagnóstico de Mb en el período de enero 2010 a diciembre 2021 y que además cuenten con material biológico (bloque de parafina) en el Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Criterios de eliminación:

- Bloques de parafina en que el tejido no sea suficiente para realizar el estudio de inmunohistoquímica o que el tejido no se encuentre en condiciones adecuadas para dicho estudio.
- Pacientes mayores de edad que se les haya entregado todo su material para seguir su tratamiento en otro hospital

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas se utilizaron los promedios (media aritmética) así como para medir la variabilidad y la desviación estándar del mínimo y el máximo. Para las variables cualitativas (hallazgos histológicos) se utilizaron porcentajes.

Para las medidas paramétricas se utilizó Chi cuadrada para determinar si el alfa cuenta con una $p < 0.05$ y obtener un nivel de confianza del 95%.

El almacenamiento de los datos se realizó en el programa Microsoft Excel® y el análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS® versión 23.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por conveniencia, no probabilística de todos los casos detectados de enero del 2010 a diciembre del 2021.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se recopiló la información requerida de los pacientes mediante una revisión retrolectiva de los reportes del archivo del Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, seleccionando los reportes histopatológicos con diagnóstico de Mb y del expediente electrónico datos demográficos y ubicación del tumor.

La recolección de los diagnósticos y sus variables se realizó en una hoja de datos del programa Microsoft Excel®, donde también se elaboraron tablas y gráficas de acuerdo con las variables comparadas.

Se buscaron y seleccionaron tanto laminillas como bloques de parafina del archivo, en el caso de las laminillas se reanalizaron los parámetros histológicos corroborando el diagnóstico de meduloblastoma y seleccionando la laminilla con mejor material, para así elegir el bloque adecuado de parafina. Se marcaron de 2 a 3 áreas dentro de la lesión neoplásica seleccionando la áreas de mejor calidad para realizar los microarreglos tisulares. Para corroborar la viabilidad del tejido biológico se utilizaron reacciones de inmunohistoquímica con Vimentina (BioSb, monoclonal,

1:120), considerando inmunorreacción positiva (café oscuro) en las paredes vasculares .

Posteriormente, en los microarreglos se realizaron reacciones de inmunohistoquímica contra Beta catenina (Merk, Clona: β -catenin-1. Isotipo: IgG1, kappa 1:300), p53 (Merk, Clona DO-7, 1:50), GAB1 (Merk, clona 4B20, 1:100), YAP1 (Merk, clona 4D11.1:100) y NMYC (Merk, Clona MD64R, 1:5000) con la finalidad de realizar la clasificación en subgrupos moleculares SHH (positividad para GAB1 o YAP1), WNT (Positividad nuclear para Beta catenina), Grupos 3 y 4 (negatividad para GAB1, YAP1 y Beta catenina). En todos los grupos moleculares se valoró la expresión de p53 y NMYC. Las reacciones de los anticuerpos se consideraron positivos cuando la intensidad fue de moderada (color dorado) a fuerte (café oscuro) con marcación nuclear para beta-Catenina, TP53 y NMYC, citoplasmática para GAB1 y nuclear o citoplasmática para YAP1.

Las laminillas fueron evaluadas por el patólogo y el tesista en un microscopio de doble cabeza reclasificándose de acuerdo a los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos.

Finalmente, los resultados se expresaron en tablas que incluyeron todas las variables y una vez realizado el análisis estadístico llevó a cabo la discusión de dichos resultados.

VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Grupo molecular	Independiente	Conjunto de alteraciones moleculares específicas.	Clasificación en subgrupos moleculares SHH (positividad para GAB1 o YAP1), WNT (Positividad para Beta catenina), Grupos 3 y 4 (negatividad para todos los marcadores). Todos los grupos pueden tener positividad para p53 y WNT.	Nominal dicotómica	1. SHH 2. WNT 3. Grupo 3 y 4,
Variante histológica	Independiente	Morfología microscópica de la lesión	Morfología clásica Patrón sólido, rosetas de Homer Wright. Desmoplásico nodular Nódulos libres de reticulina espacios internodulares abundantes Nodularidad extensa Nódulos libres de reticulina y espacios internodulares escasos. Anaplásico Pleomorfismo nuclear marcado, abundantes mitosis atípicas y pseudoinclusiones citoplasmáticas	Nominal dicotómica	1. Clásico 2. Desmoplásico nodular. 3. Nodularidad extensa. 4. Anaplásico
Localización del tumor	Dependiente	Sitio anatómico donde se encuentra el tumor.	En el expediente o en la solicitud de estudio histopatológico se buscará la localización anatómica del tumor.	Nominal dicotómica	1. Vermix 2. Lóbulos laterales
Edad	Demográfica	Duración en unidad de tiempo entre el nacimiento hasta el momento actual.	De acuerdo con los años cumplidos al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Demográfica	Condición orgánica y características fenotípicas de un individuo que permiten distinguir al hombre de la mujer.	Género que se encuentra consignado en el expediente.	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino

RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Humanos:

Tesista Karen Alejandra Leal Tapia

Asesora de tesis: Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes

Colaboradores: Dr. Mario Murguía Pérez, Dra. Patricia Piña Sánchez y Dr. Mario Enrique Rendón Macías.

Materiales: Archivos de reportes del laboratorio de anatomía patológica del periodo comprendido del 01 enero del 2011 al 31 de diciembre del 2021.

Hardware: Laptop personal, unidad de almacenamiento externo USB. Software Microsoft Word 2013, Microsoft Excel 2013, Mendeley Reference Manager v2.65.0, IBM SSPS v26.0

Financieros:

Financiado en su totalidad por el Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

ASPECTOS ÉTICOS

El diseño del presente protocolo de investigación se encontró bajo los principios éticos y legales expresados en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki en su última enmienda 64^a asamblea general, fortaleza Brasil 2013 y el informe Belmont; además de conformidad con el reglamento de la Ley General de Salud título II, capítulo I, artículo 17, la presente investigación no representó riesgos contra la salud física ni mental de ningún paciente, por lo que en ese aspecto el presente estudio fue considerado sin riesgo. Por otra parte, al no trabajar con pacientes vivos ni finados no se requirió carta de consentimiento informado.

Con base a la guía de ConBioética 2018 en su apartado número 14 que abordó las consideraciones éticas para el uso de material biológico en investigaciones, se expuso que del presente estudio los pacientes no recibieron un beneficio directo, sin embargo, el conocimiento generado ayudó a caracterizar a los tumores cerebrales para conocer mejor su comportamiento biológico, lo cual resultó en un beneficio para la población pediátrica mexicana.

En cada uno de los expedientes existe una hoja de consentimiento informado de obtención y procesamiento de la muestra biológica obtenida para estudio histopatológico, normado por el Instituto Mexicano del Seguro Social, garantizando de esta manera la confidencialidad y privacidad de los datos; dicho material biológico fue inactivado con formaldehído al 10% y resguardado en bloques de parafina a temperatura ambiente (15-25°C) en las instalaciones del laboratorio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI, el material biológico sobrante se conservó en dichos bloques de parafina y fueron manejados con las mismas condiciones descritas previamente para su posterior uso y/o consulta. En el caso de los residuos propios del proceso del material biológico, estos se conservaron y trasladaron en contenedores especiales para su adecuada eliminación de acuerdo al Manual de Procedimientos para el Manejo y Control de Residuos Biológico-Infeciosos Tóxico-Peligrosos en unidades de atención médica, implementada en el Instituto Mexicano del Seguro Social, con lo cual este estudio

no representó riesgo para el personal de salud, ni para los sujetos de investigación, cumpliendo con las normas de bioseguridad establecidas.

Para resguardar la confidencialidad de los datos se asignó de manera aleatoria un folio a cada uno de los casos, para no emplear nombres, apellidos o cualquier dato que fuera vinculable con el paciente. Los datos de los participantes de la cohorte se encuentran en una base de datos, cuyo contenido es únicamente conocido tanto por el tesista como por su asesor de tesis. La información en dicha base de datos será resguardada durante un periodo mínimo de 5 años en un dispositivo electrónico de almacenamiento tipo USB de 16 Gb de capacidad y, a manera de respaldo, se guardó una copia en un disco duro extraíble de 1 Tb de capacidad, ambos bajo la custodia de la doctora Alicia Georgina Siordia Reyes, jefa del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RESULTADOS

En el presente estudio se identificaron en total 76 casos de pacientes con diagnóstico de Mb, en el Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2021, de los cuales se eliminaron 23, ya que 14 no contaban con el material necesario (bloques y laminilas), 2 casos únicamente contaban con improntas y en 7 casos se identificó abundante tejido necrótico y hemorragia, por lo que se consideró material no apto para realizar inmunohistoquímica. Debido a lo anterior únicamente se incluyeron 53 casos en el estudio.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

En los 53 casos que se incluyeron se encontró que la edad media de los pacientes fue 7.1 años y mediana de 6 años de edad (rango 1 mes a 15 años). De estos, 34 (64.1%) pertenecían al sexo masculino y 19 (35.8%) al sexo femenino [Tabla 1].

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA (N=53)

CARACTERÍSTICA	Valores n (%)
EDAD (AÑOS)	
<1 AÑO	3 (5.6)
1-6 AÑOS	24 (45.2)
7-10 AÑOS	17 (32)
> 10 AÑOS	9 (16.9)
SEXO %(N)	
MASCULINOS	34 (64.1)
FEMENINOS	19 (35.8)

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE LOS MEDULOBLASTOMAS

En la evaluación histopatológica se encontró que el subtipo histológico predominante es la variante clásica, en 58.4% (31 casos), seguido del nodularidad extensa 18.8% (10 casos), anaplásico 13.2% (7 casos) y por último el desmoplásico nodular 9.4% (5 casos) [Tabla 2]. [Figura 1]. Se encontró 1 caso de meduloblastoma clásico con áreas focales de anaplasia y 1 caso con diferenciación melanocítica.

Tabla 2. Subtipos histopatológicos de los meduloblastomas(n=53)	
Subtipo histológico	Valores % (n)
Clásico	58.4(31)
Nodularidad extensa	18.8(10)
Anaplásico	13.2(7)
Desmoplásico nodular	9.4(5)

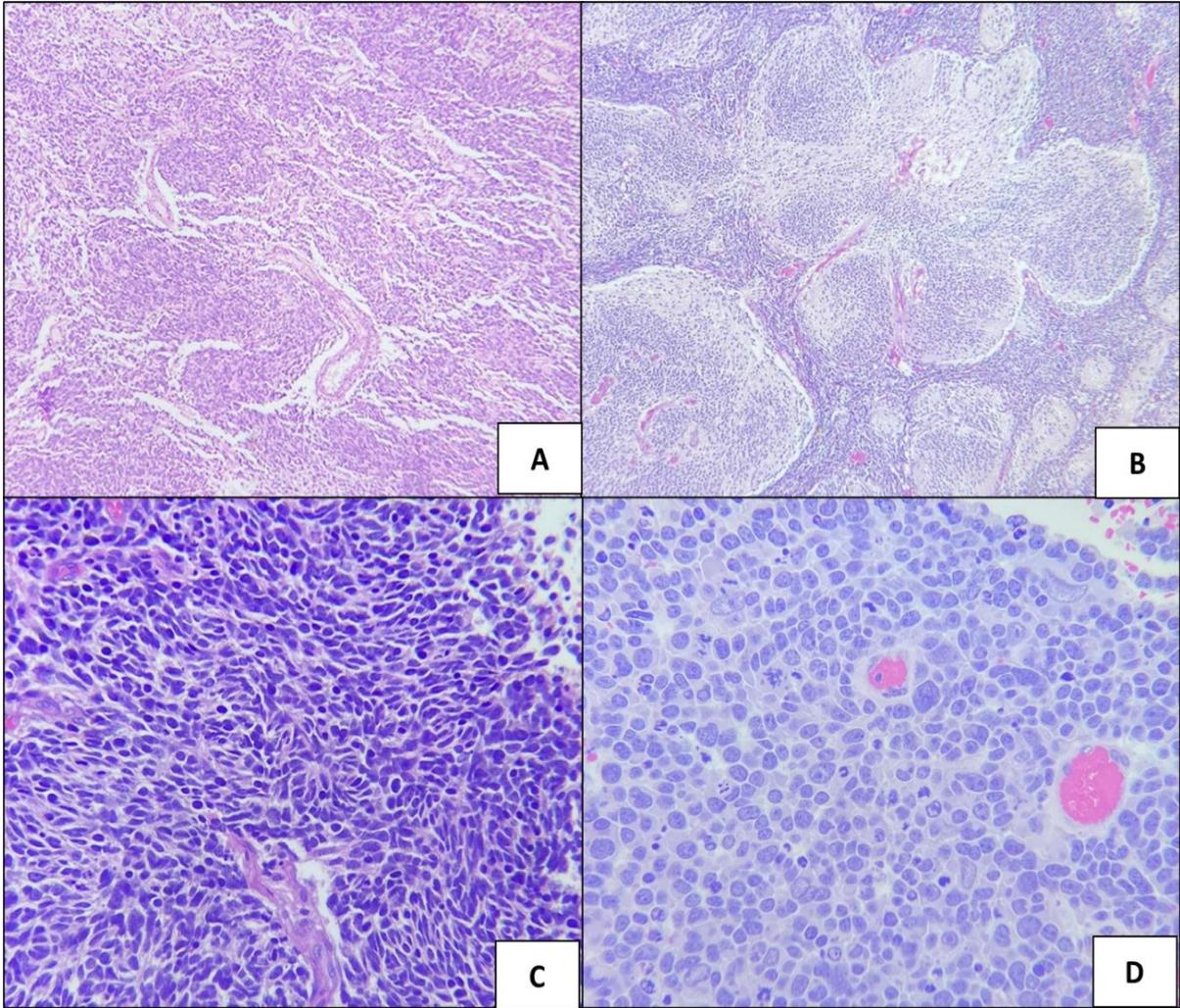


Figura 1. Fotomicrografías que muestran las variantes histopatológicas encontradas en los casos de Mb. A. Desmoplásico nodular. (HyE 10x) B. Nodularidad extensa. (HyE 10x) C. Clásico (HyE 40x), D Células dispuestas en un patrón sólido con abundantes mitosis atípicas y pleomorfismo celular moderado encontrados en la variante anaplásica (HyE 40x).

LOCALIZACIÓN DE LOS MEDULOBLASTOMAS

Se identificaron 17 Mb ubicados en los hemisferios cerebelosos (32.07%), 15 de ellos (28.30%) en el vértex cerebeloso, 8 con afección de hemisferios y vértex (15.09) y los 13 restantes (24.52%) se desconoce su localización. (Figura 2)

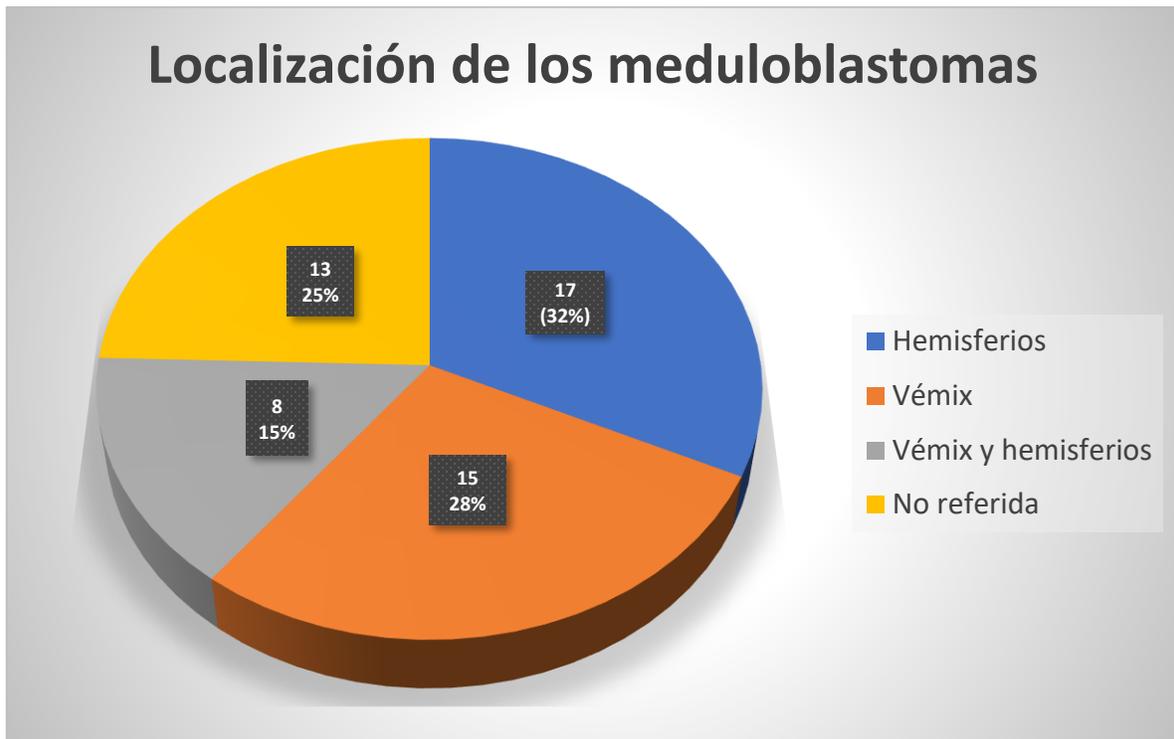


Figura 2 Localización de meduloblastomas

RESULTADOS DE EXPRESIÓN POR INMUNOHISTOQUÍMICA Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

De acuerdo a los hallazgos de inmunohistoquímica se encontró que 21 tumores presentaron positividad para YAP1 (39.62%), 15 para p53 (28.30%), 4 para N-MyC (7.54%) y ninguno de los tumores presentó positividad nuclear para Beta catenina. Con estos resultados se logró realizar la clasificación en los diferentes grupos moleculares y se encontraron 21 casos que pertenecen al grupo Sonic Hedgehog (39.62%), 27 a los grupos 3 y 4 (50.94%), no se identificó ningún caso del grupo

WNT y únicamente en 5 casos no fue posible realizar la valoración de los anticuerpos (9.43%). (Figura 5)

En cuanto al N-MYC se encontraron 4 casos positivos (8.33%), de los cuales 3 pertenecen al grupo SHH, (2 p53 positivo y 1 negativo) y 1 caso que corresponde al grupo 3 y 4. Las variantes histológicas más frecuentes fueron la clásica con 2 casos y anaplásica también con 2 casos, el sexo predominante fue el femenino en 3 casos, en cuanto a la edad se presentó un intervalo de edad de 8-10 años. (Tabla 3).

Sexo	Edad	Localización	Tipo histológico	Grupo molecular
F	10 años	Vérmix	Clásico	SHH
M	10 años	Hemisferio	Anaplásico	Grupo 3 y 4.
F	9 años	Hemisferios	Clásico	SHH P53+
F	8 años	Vérmix	Anaplásico	SHH P53+

Tabla 3: características de los casos de meduloblastomas con expresión inmunohistoquímica de N-MYC.

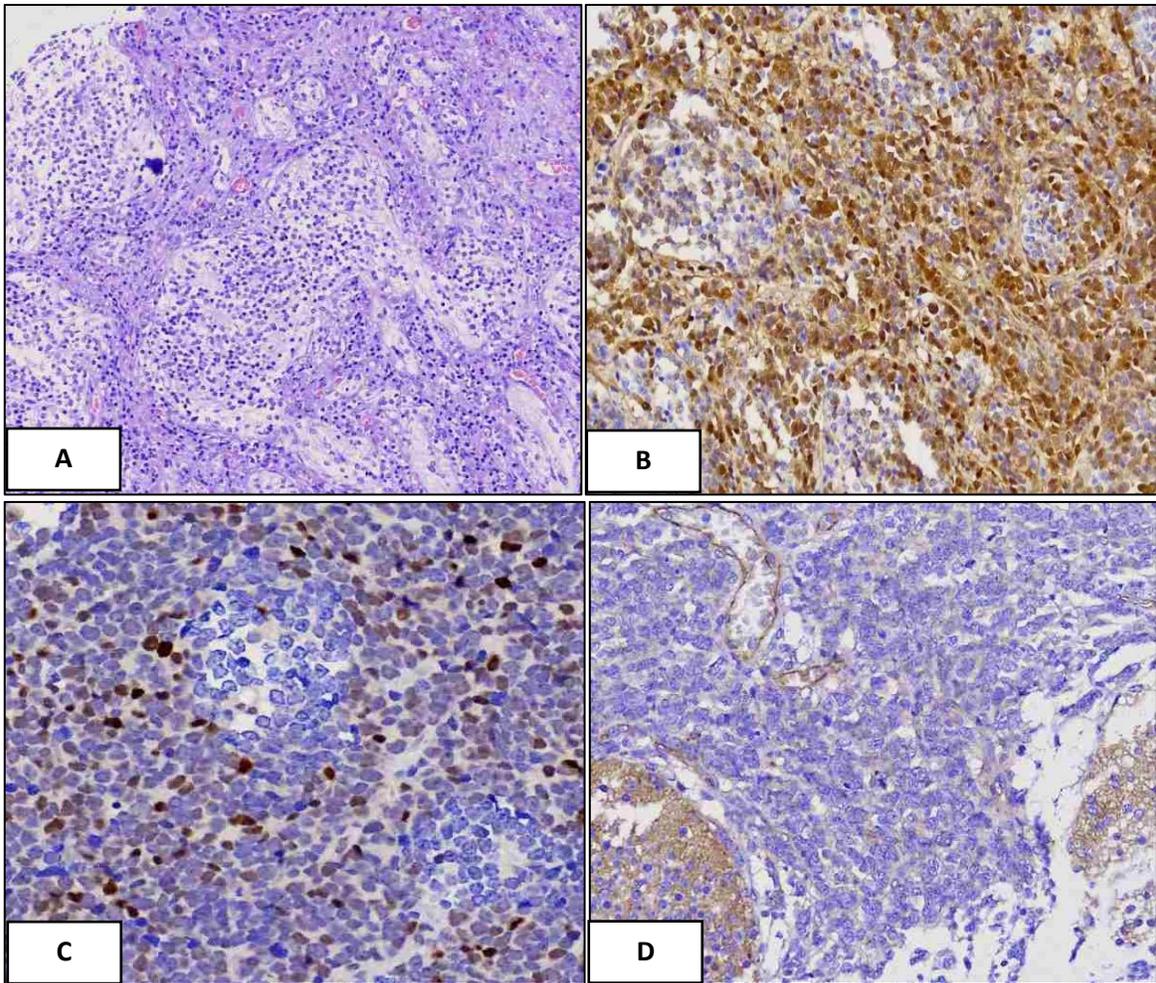


Figura 3. Fotomicrografías que muestran un meduloblastoma del grupo SHH p53 positivo. Variante desmoplásico nodular. (HyE 10x) A. Inmunomarcación nuclear YAP 1 (10x) B. Inmunomarcación nuclear p53 (40x), C. Y negatividad nuclear Beta catenina (40x), D.

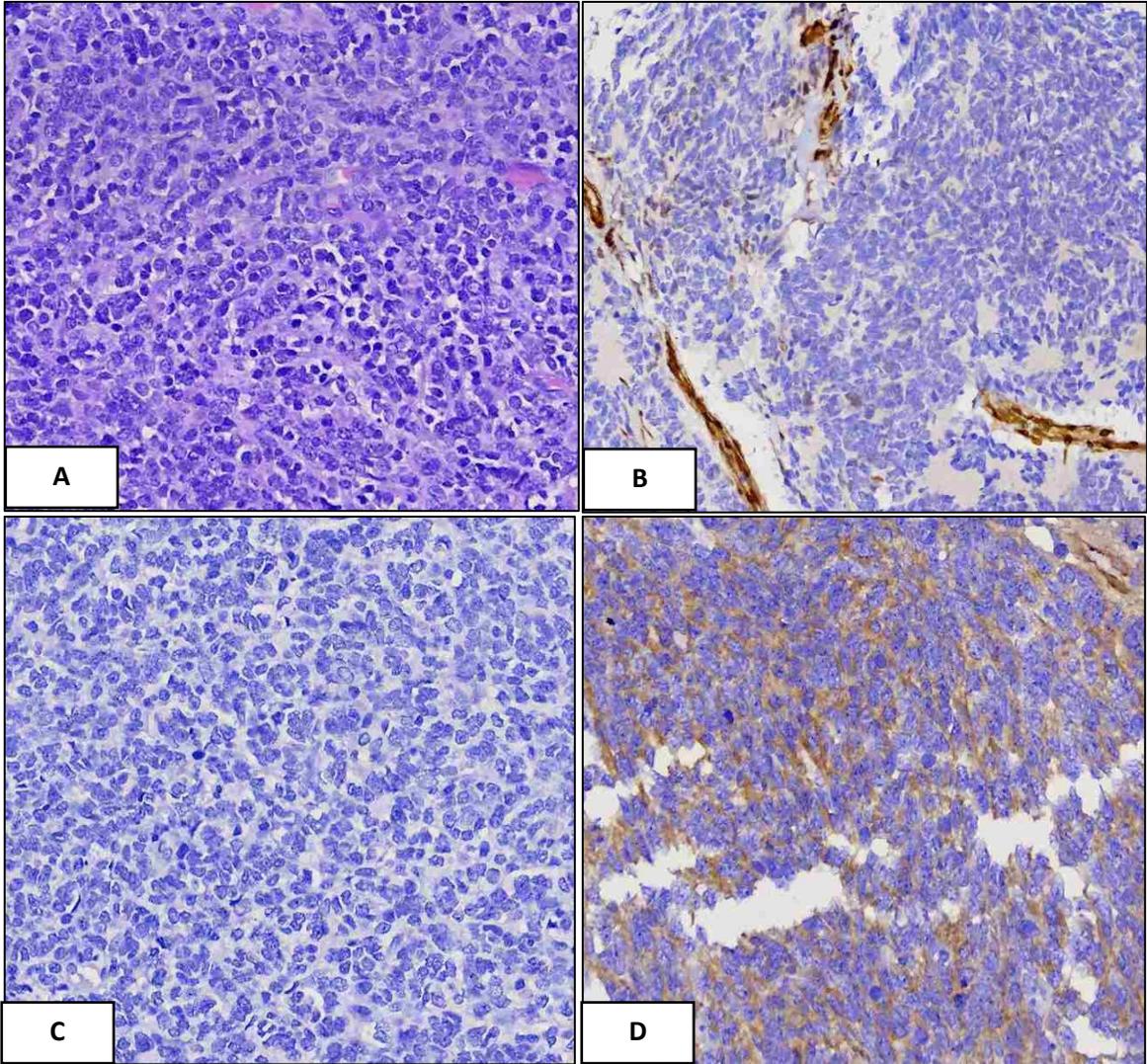


Figura 4. Fotomicrografías que muestran un meduloblastoma del grupo 3/4. A. Variante clásica. (HyE 10x) B. YAP 1 Negativo (10x) C. GAB 1 Negativo(40x), D Negatividad nuclear Beta catenina, con positividad en citoplasma (40x).

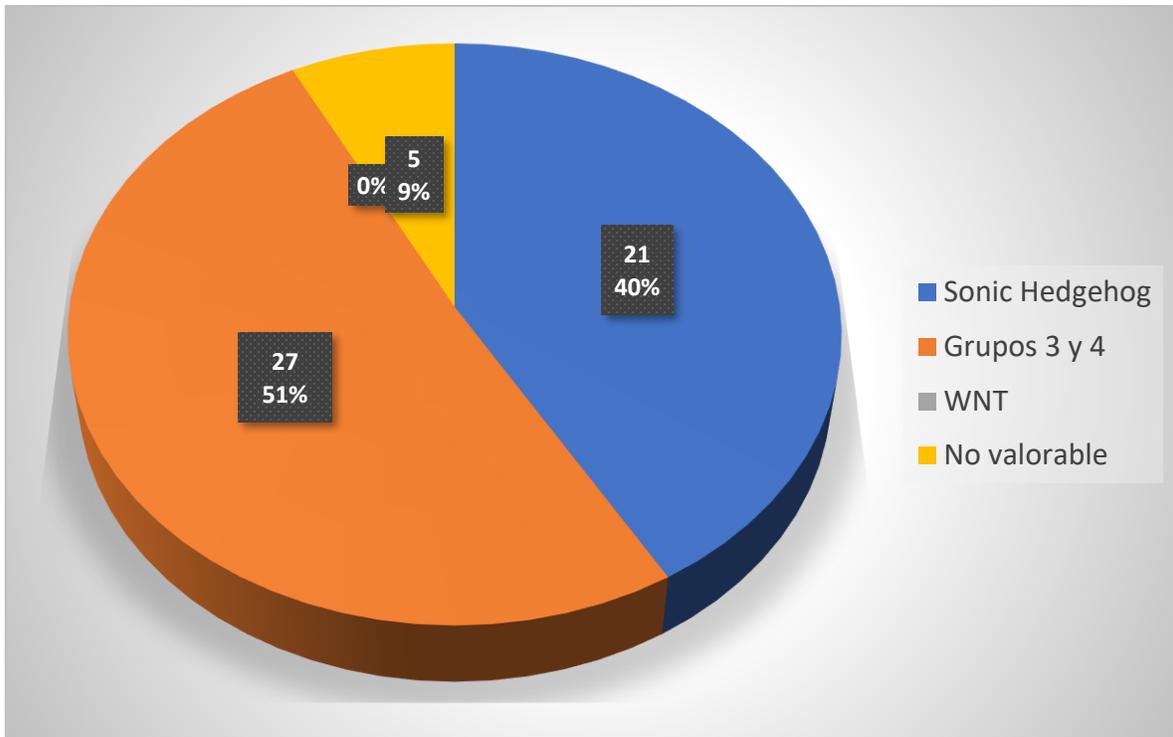


Figura 5 Grupos moleculares de los meduloblastomas.

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO SONIC HEDGEHOG

Se identificaron en total 21 casos pertenecientes a este grupo, en los cuales el sexo masculino fue predominante, con 13 casos en hombres y 8 casos en mujeres, con una relación H:M de 1.6:1.

La edad media de presentación fue de 7.18 años y mediana de 7.5 años (rango 5 meses a 15 años).

En cuanto la localización, 12 casos presentaron localización hemisférica (57.14%), 3 en el vérmix (14.28%), 5 en vérmix con uno o ambos hemisferios cerebelosos (23.80%) y únicamente en uno de los casos no se encontraba referido el sitio exacto de la lesión.

La variante histológica más frecuentemente fue la clásica con total de 9 casos (42.85%), seguido de nodularidad extensa con 8 casos (38.09%), el desmoplásico

nodular, únicamente se identificó en 2 pacientes (9.52%), igual que la variante anaplásica (9.52%).

La positividad para p53 se identificó en 8 casos (38.09%) y el resto fueron negativos (61.90%). Los casos SHH p53 positivo se presentaron predominantemente en el género femenino, la variedad histológica clásica se identificó más frecuentemente, con un total de 4 casos (50%), seguido de las variantes nodularidad extensa con 2 casos (25%) y anaplásica, igualmente con 2 casos (25%) (Tabla 4)

CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS 3 Y 4

Se identificaron en total 27 casos pertenecientes a estos grupos, igual que en el grupo SHH, el sexo masculino fue predominante con 19 casos y 8 casos en sexo femenino

La edad media de presentación fue de 6.29 años con una mediana de 6 años (intervalo de 1 a 15 años), se encontraron únicamente 2 casos en bebés menores de 1 año.

Se localizaron 11 casos en el vérmix (40.74%), 5 en uno o ambos hemisferios (18.51%), 3 en vérmix con uno o ambos hemisferios cerebelosos (11.11%) y en 8 (29.62%) casos no estaba referido el sitio exacto de la lesión.

La variante histológica más frecuentemente fue la clásica con 16 casos (59.25%), seguido de la variante anaplásica con 5 casos (18.51%), posteriormente el desmoplásico nodular con 4 casos (14.81%) y finalmente la variante nodularidad extensa con únicamente 2 casos (7.40%) (Tabla 4).

COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS MOLECULARES CON LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E HISTOPATOLÓGICAS.

Al comparar el sexo, la edad y el tipo histológico con los dos grupos moleculares encontramos que no existe asociación con ninguna de estas variables. Sin embargo, en cuanto a la localización, los grupos 3 y 4 principalmente presentan localización

en el vérmix, de tal manera que la localización vermiana sí se encuentra asociada al grupo molecular 3 y 4 ($p=0.005$) (tabla 4).

Variable		SHH (n 21)			P	GRUPOS 3 Y 4 (n 27)	P
		Total	P53 +	P53 -			
Sexo	Masculino	13 (27.1%)	3 (14.3%)	10 (47.6%)	0.164	19 (39.6%)	0.537
	Femenino	8 (16.7%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)		8 (16.7%)	
Localización	Hemisferios	12 (25.0%)	4 (19.0%)	8 (38.1%)	0.620	5 (10.4%)	.005
	Vérmix	3 (6.3%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)		11 (22.9%)	
	Hemisferios y vérmix	5 (10.4%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)		3 (6.3%)	
	NV	1 (2.1%)	0	1 (4.8%)		8 (16.7%)	
Edad	< 1 año	1(2%)	0	1 (4%)	0.141	2 (4%)	.160
	1-6 años	6 (12.5%)	3(14.3%)	3 (14.3%)		14(29.1%)	
	7-10 años	9 (18.7%)	6(28.5%)	3 (14.3%)		8 (16.7%)	
	10-15 años	5 (10.4%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)		3 (6.3%)	
Tipo histológico	Clásico	9 (18.8%)	4 (19.0%)	5 (23.8%)	0.157	16 (33.3%)	0.076
	MbD/N	2 (4.2%)	0	2 (9.5%)		4 (8.3%)	
	MbEN	8 (16.7%)	2 (9.5%)	6 (28.6%)		2 (4.2%)	
	Anaplásico	2 (4.2%)	2 (9.5%)	0		5 (10.4%)	

Tabla 4: Características por grupos moleculares. Prueba: Chi cuadrada

DISCUSIÓN

El meduloblastoma se encuentra entre los tumores cerebrales infantiles malignos más frecuentes y es grado IV de la OMS (38). Triscott J. y Cols encontraron una ligera predilección por el sexo masculino en un estudio realizado en 77 pacientes, con un total de 44 pacientes masculinos y 33 femeninos (30), esto es similar a los resultados que se obtuvieron en nuestro trabajo, ya que 34 casos (64.1%) pertenecían al sexo masculino y 19 (35.8%) al sexo femenino, con una relación 1.7:1.

Los Mb surgen en la línea media vermiana con crecimiento hacia el interior del IV ventrículo, por lo que se ha descrito que el vértex es la localización más frecuente. En el trabajo realizado por Vila Pinillo D y Cols, encontraron que el 80% de los casos tuvieron localización vermiana (5). Sin embargo, nosotros encontramos que la localización predominante fue en los hemisferios cerebelosos (32%), seguido del vértex (28%) y finalmente localización mixta que incluye vértex y uno o ambos hemisferios (15%).

Al realizar el perfil de inmunohistoquímica para poder determinar los grupos moleculares se encontró que los grupos 3 y 4 fueron los que se presentaron con mayor frecuencia, con un total de 27 casos, seguido del grupo SHH, del cual se detectaron 22 casos y del grupo WNT no se identificó ningún caso; esto es similar a lo reportado por Amayiri N y Cols, quienes incluyeron en su trabajo a 88 pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, encontrando 17 casos del grupo WNT (19%), 22 del SHH (25%), 21 del grupo 3 (24%) y 28 tumores del grupo 4 (32%) (40).

Los meduloblastomas del grupo SHH se encuentran localizados principalmente en los hemisferios cerebelosos, sin embargo, algunos casos pueden tener localización vermiana, sobre todo cuando se presentan en bebés (39, 41), esto coincide con lo encontrado en nuestro estudio, ya que el 54.54% de los casos tuvieron localización hemisférica y únicamente 4 casos se encontraron localizados en el vértex cerebeloso. Histológicamente se ha descrito que tienen predominantemente morfología desmoplásica/nodular o nodularidad extensa. Otros son clásicos o de

células grandes / anaplásicos, aunque este último es raro (20). Sin embargo, en nuestro estudio predominó ligeramente la variante clásica, aunque la mayoría de los casos con histología nodularidad extensa si fueron pertenecientes a este grupo, ya que en total se encontraron 10 casos con esta histología, de los cuales 8 fueron del grupo SHH. También se ha reportado que cuando presentan morfología anaplásica se asocian a mutaciones en TP53 hasta en 70% (21), lo cual confirma lo encontrado en este trabajo, ya que los 2 casos con presentación anaplásica pertenecientes a este grupo presentaron positividad para p53.

Sursal T y Cols mencionan en su trabajo que los meduloblastomas que pertenecen al grupo subgrupo no WNT/no SHH se presentan con mayor frecuencia con histología clásica, sobre todo los que pertenecen al grupo 4, ya que el grupo 3 se ha asociado con mayor frecuencia a la variante anaplásica (41); sin embargo la distinción entre los grupos 3 y 4 quedó fuera de los objetivos de este estudio, por lo que únicamente se determinó que la variante histológica clásica se presentó con más frecuencia en general, con un total de 16 casos (59.25%), seguido de la variante anaplásica con 5 casos (18.51%). La localización que se presentó con más frecuencia fue en el vértex (40.74%), lo que coincide con lo descrito en el estudio de Juraschka K y Cols., donde refieren que los tumores que pertenecen tanto al grupo 3 como el 4 típicamente muestran ubicación vermiana, en la línea media adyacente al cuarto ventrículo (39).

Por lo expuesto anteriormente podemos determinar y confirmar que los meduloblastomas tienen un comportamiento heterogéneo y que los diferentes grupos moleculares presentan características específicas distintas, sin embargo, una de las limitantes del estudio es que no se encontró ningún caso del grupo WNT, por lo que no fue posible determinar las características histopatológicas ni demográficas de este grupo en nuestra población, esto quizás se pueda explicar por el tamaño limitado de muestra. Otra de las limitaciones es que no se realizó amplificación de N-MYC para poder separar los casos que pertenecientes al grupo 3 de los del grupo 4, que, si bien, comparten algunas similitudes, sobre todo

moleculares, es bien sabido que existen algunas diferencias demográficas, histológicas y pronósticas.

En general la determinación del subtipo molecular de los meduloblastomas implica pruebas genéticas moleculares detalladas que pueden no estar disponibles en todos los centros y que resultan algo costosas, una de las ventajas de nuestro estudio es que asignaron los subtipos moleculares por medio de marcadores de inmunohistoquímica que se tienen disponibles en nuestro hospital y que resultan menos costosos que otras pruebas.

CONCLUSIONES

El subtipo molecular del meduloblastoma (MB) se ha vuelto cada vez más importante para el pronóstico y el tratamiento. En nuestro estudio se incluyeron 53 casos de meduloblastomas, de los cuales, únicamente se pudieron clasificar 49, 27 de ellos pertenecen a los grupos 3 y 4 y 22 al grupo SHH.

En general y en ambos grupos el sexo predominante fue el masculino, con un intervalo de edad que va de los 4 meses a los 15 años, en el grupo SHH predominó la presentación en niños en edad escolar de 7 a 10 años, a diferencia de los grupos 3 y 4 que se presentaron en niños más pequeños, con un intervalo de edad de 1 a 6 años.

El tipo histológico que se encontró con mayor frecuencia fue el clásico, sin embargo, la mayoría de los casos de la variante nodularidad extensa se encontraron en el grupo molecular SHH, como era de esperarse según lo reportando en la literatura.

En cuanto a la localización se encontró que los casos pertenecientes al grupo SHH tienen una localización predominantemente hemisférica y los de los grupos 3 y 4 principalmente en el vértex, con una significancia estadística de $p = 0.005$.

En general la inmunohistoquímica funciona como un muy buen indicador subrogado para poder realizar la clasificación molecular de esta neoplasia, sin embargo, en algunos casos sigue siendo necesario hacer uso de herramientas moleculares con el fin de poder realizar una clasificación más detallada.

BIBLIOGRAFIA

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231–51.
2. Fajardo-gutiérrez A, Rendón-macías ME, Mejía-aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. *Rev Med IMSS*. 2011;49(Supl 1):43–70.
3. Padilla-Santamaría, F, Rodríguez-Florida MA, Ferman Cano F SRAG. Tumores Primarios Intracraneales del Sistema Nervioso Central en Pediatría. *Cadena de Cerebros*. 2020;3(2):41–53.
4. Domínguez-hernández H, Gutiérrez-alvarado R, Peraza-mcliberty R. Meduloblastoma con carcinomatosis leptomenígea. *Anales de radiología México*. 2017;16(4):329–35.
5. Vila Pinillo D, Petra Ríos Hidalgo N, Moreno Miravalles M, Cárdenas Bruno M, Méndez Arrieta MM, Pediátrico Docente H, et al. Comportamiento del meduloblastoma. *Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, periodo. Panorama Cuba y Salud*. 2018;13(3):45–50.
6. Otayza F. Tumores De La Fosa Posterior En Pediatría. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017;28(3):378–91.
7. Pacheco-Hernández A, Domínguez de la Ossa L, De la Rosa G, Blanco-Teherán CC, Mendoza-Flórez R, Ramos-Villegas Y, et al. Meduloblastoma bilateral: reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista Chilena de Neurocirugía*. 2019;44(2):175–80.
8. Naconha AE. The developmental stage of the medulloblastoma cell-of-origin restricts Hedgehog pathway usage and drug sensitivity. *bioRxiv*. 2021;4(1):6.
9. Srivastava VK, Nalbantoglu J. The cellular and developmental biology of medulloblastoma: Current perspectives on experimental therapeutics. *Cancer Biology and Therapy*. 2010;9(11):843–52.
10. De la Cruz Pabón JR, Patiño Hoyos MA, Quiceno Restrepo E, Toro Montoya AE. Meduloblastoma: de la clasificación histológica a la molecular. *Medicina UPB*. 2018;37(1):47–54.
11. McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE, et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas - Defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathology*. 2007;17(2):151–64.
12. Korshunov A, Sahm F, Okonechnikov K, Ryzhova M, Stichel D, Schrimpf D, et al. Desmoplastic/nodular medulloblastomas (DNMB) and medulloblastomas with extensive nodularity (MBEN) disclose similar epigenetic signatures but different transcriptional profiles. *Acta Neuropathologica*. 2019;137(6):1003–15.

13. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: A Pediatric Oncology Group study. *Cancer*. 2002;94(2):552–60.
14. Phillips CL, Miles L, Jones B V., Sutton M, Crone K, Fouladi M. Medulloblastoma with melanotic differentiation: Case report and review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology*. 2011;103(3):759–64.
15. Hovestadt V, Smith KS, Bihannic L, Filbin MG, Shaw MKL, Baumgartner A, et al. Resolving medulloblastoma cellular architecture by single-cell genomics. *Nature*. 2019;572(7767):74–9.
16. Garcia-Lopez J, Kumar R, Smith KS, Northcott PA. Deconstructing Sonic Hedgehog Medulloblastoma: Molecular Subtypes, Drivers, and Beyond. *Trends in Genetics*. 2021;37(3):235–50.
17. Zhao F, Li C, Zhou Q, Qu P, Wang B, Wang X, et al. Distinctive localization and MRI features correlate of molecular subgroups in adult medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;135(2):353–60.
18. Kumar R, Liu APY, Northcott PA. Medulloblastoma genomics in the modern molecular era. *Brain Pathology*. 2020;30(3):679–90.
19. Kool M, Jones DTW, Jäger N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition. *Cancer Cell*. 2014;25(3):393–405.
20. Orr BA. Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *Brain Pathology*. 2020;30(3):664–78.
21. Ramaswamy V, Nör C, Taylor MD. P53 and Medulloblastoma. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(2):1–10.
22. Shuangshoti S, Tadadontip P, Techavichit P. Simplified Molecular Subtyping of Medulloblastoma for. 2019;00(00):1–6.
23. Frappaz D, Faure-Contier C, Meyronet D, Levard-Bonneville A, Beuriat PA, Sunyach MP, et al. Are molecular subgroups of medulloblastomas really prognostic? *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(6):747–51.
24. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, Crosier S, Smith AJ, Hicks D, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):958–71.
25. Thomas A, Noël G. Medulloblastoma: Optimizing care with a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2019;12:335–47.
26. Kaur K, Kakkar A, Kumar A, Mallick S, Julka PK, Gupta D, et al. Integrating Molecular Subclassification of Medulloblastomas into Routine Clinical Practice: A Simplified Approach. *Brain Pathology*. 2016;26(3):334–43.

27. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJH, Luu B, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell*. 2017;31(6):737-754.e6.
28. Vladoiu MC, El-Hamamy I, Donovan LK, Farooq H, Holgado BL, Sundaravadanam Y, et al. Childhood cerebellar tumours mirror conserved fetal transcriptional programs. *Nature*. 2019;572(7767):67–73.
29. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, Hovestadt V, Weischenfeldt J, Ehrenberger T, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature*. 2017;547(7663):311–7.
30. Triscott J, Yip S, Johnston D, Michaud J, Rassekh SR, Hukin J, et al. Histologic Correlates of Molecular Group 4 Pediatric Medulloblastoma: A Retrospective Canadian Review. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2021;24(4):309–17.
31. Narayan V, Jaiswal J, Sugur H, SD S, Rao S, Chatterjee A, et al. Proteomic profiling of medulloblastoma reveals novel proteins differentially expressed within each molecular subgroup. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;196(May):106028.
32. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):821–31.
33. Pomeroy S, Sengupta S, Pomeranz Krummel D. The evolution of medulloblastoma therapy to personalized medicine. *F1000Research*. 2017;6(0):1–10.
34. Liu X, Ding C, Tan W, Zhang A. Medulloblastoma: Molecular understanding, treatment evolution, and new developments. *Pharmacology and Therapeutics*. 2020;210:107516.
35. Maier H, Dalianis T, Kostopoulou ON. New approaches in targeted therapy for medulloblastoma in children. *Anticancer Research*. 2021;41(4):1715–26.
36. Wen J, Hadden MK. Medulloblastoma drugs in development: Current leads, trials and drawbacks. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;215:113268.
37. Menyhárt O, Giangaspero F, Györfy B. Molecular markers and potential therapeutic targets in non-WNT/non-SHH (group 3 and group 4) medulloblastomas. *Journal of Hematology and Oncology*. 2019;12(1):1–17.
38. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, Rutkowski S, Ellison DW, Malkin D, Taylor MD, Gajjar A, Pfister SM. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Feb 14;5(1):11. doi: 10.1038/s41572-019-0063-6. PMID: 30765705.
39. Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review. *J Neurosurg Pediatr*. 2019 Oct 1;24(4):353-363. doi: 10.3171/2019.5.PEDS18381. PMID: 31574483.
40. Amayiri N, Swaidan M, Ibrahim A, Hirmas N, Musharbash A, Bouffet E, Al-Hussaini M, Ramaswamy V. Molecular Subgroup Is the Strongest Predictor of Medulloblastoma

Outcome in a Resource-Limited Country. *JCO Glob Oncol*. 2021 Sep;7:1442-1453. doi: 10.1200/GO.21.00127. PMID: 34609903; PMCID: PMC8492378.

41. Sursal T, Ronecker JS, Dicipinigaitis AJ, Mohan AL, Tobias ME, Gandhi CD, Jhanwar-Uniyal M. Molecular Stratification of Medulloblastoma: Clinical Outcomes and Therapeutic Interventions. *Anticancer Res*. 2022 May;42(5):2225-2239. doi: 10.21873/anticancerres.15703. PMID: 35489737.
42. Wang J, Garancher A, Ramaswamy V, Wechsler-Reya RJ. Medulloblastoma: From Molecular Subgroups to Molecular Targeted Therapies. *Annu Rev Neurosci*. 2018 Jul 8;41:207-232. doi: 10.1146/annurev-neuro-070815-013838. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29641939.