



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Correlación entre grupo molecular,
clínica, localización y pronóstico
funcional en los meduloblastomas
del niño

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

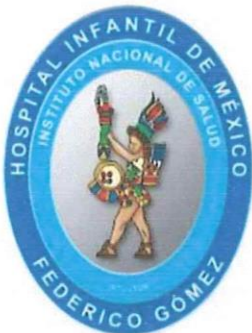
NEUROCIROUGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dr. José Rogelio Bonilla Galván

TUTOR:

Dr. Fernando Chico Ponce De León



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

Chico

TUTOR ACADÉMICO
DR. FERNANDO CHICO PONCE DE LEÓN
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA.
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

TUTOR METODOLÓGICO
DR. SAMUEL TORRES GARCÍA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA.
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

TUTOR METODOLÓGICO
DR. VICENTE GONZÁLEZ CARRANZA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA.
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

DEDICATORIAS

“A mis padres y hermanos, que siempre he contado con su apoyo incondicional y me han enseñado a siempre seguir adelante”

“A mis maestros y compañeros que siempre me han enseñado y alentado a ser mejor y cumplir mis metas”

“A los pacientes que me han enseñado y permitido participar en su atención”

ÍNDICE

I.	ANTECEDENTES	6
II.	MARCO TEÓRICO.....	10
	1. INTRODUCCIÓN	10
	2. EPIDEMIOLOGÍA.....	11
	3. CARACTERÍSTICAS Y PRESENTACIÓN	11
	4. CLASIFICACIÓN.....	13
	5. DIAGNÓSTICO	28
	6. MANEJO QUIRÚRGICO	29
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	33
V.	JUSTIFICACIÓN	34
VI.	HIPÓTESIS.....	34
	1. HIPÓTESIS VERDADERA.....	34
	2. HIPÓTESIS NULA	34
VII.	OBJETIVOS.....	35
	1. OBJETIVOS GENERALES	35
	2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
VIII.	MÉTODOS.....	36
	1. DISEÑO EN ESTUDIO.....	36
	2. CONTEXTO.....	36
	3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.....	37
	i. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	37
	i. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	38
	ii. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	38

4. VARIABLES.....	38
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	41
X. RESULTADOS	43
XI. DISCUSIÓN	48
XII. CONCLUSIÓN	50
XIII. CRONORAMA DE ACTIVIDADES	53
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	54
XV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	56
XVI. ANEXOS	57

I. Antecedentes

El nombre de meduloblastoma fue acuñado por Harvey Cushing y Percival Bailey en 1925. Antes de esa fecha, los tumores de fosa posterior se observaban en adolescentes y se le denominaba como “spongioblastoma cerebelli”.

Esta terminología fue rechazada a favor de una nomenclatura que reflejaba su derivación con las 5 células madre pluripotenciales, que se cree se encontraban en el tubo neural primitivo, aunque desde entonces ha sido reconocido que no existe ninguna célula embrionaria que pueda identificarse como meduloblasto.(1)

Cushing, un neurocirujano del Hospital Peter Bent Brigham, fue el primer en describir las características que definían a un meduloblastoma, nombrándolo por su localización de crecimiento y sus sitios de metástasis, siendo más propenso en afectar a pacientes masculinos jóvenes y su corta duración de signos y síntomas antes del diagnóstico.

El tratamiento de los meduloblastomas en la época de Cushing tenía una alta mortalidad postoperatorias superior al 30%.

El observó que los pacientes que se sometieron a resecciones quirúrgicas más extensas tuvieron una mayor duración de la supervivencia en comparación con los pacientes cuyos tumores solo fueron biopsiados, y se le atribuye haber contribuido

significativamente a la evolución de las técnicas neuroquirúrgicas en el manejo del meduloblastoma. (2)

A pesar de estos avances, los resultados en pacientes con meduloblastoma siguieron siendo sombrío. Hasta que se demostró que la radiación craneoespinal mejoraría la supervivencia en un artículo fundamental publicado por Patterson y Farr en 1953.

Los pacientes de su serie recibieron 5000 cGy a la fosa posterior y 3500 cGy al resto del neuroeje, y se informó que experimentaron una supervivencia de 3 años del 65%. Posteriormente se reconoció que este beneficio de supervivencia estuvo acompañada de impactos negativos significativos en pacientes más jóvenes en forma de deterioro neurocognitivo, segundas neoplasias malignas y disfunción endocrina.

A pesar que la radioterapia sigue siendo la piedra angular de la cirugía posquirúrgica del meduloblastoma, el uso de quimioterapia adyuvante ha sido investigado en un intento de mitigar las secuelas de la radiación mediante la reducción de las dosis de radioterapia. (3)

En 1983, basado en la similitud histológica entre meduloblastomas y otros pequeños tumores de células redondas azules que surgen en lugares fuera de la fosaposterior, Lucy Rorke propuso que estos tumores se clasifiquen juntos bajo el grupo de tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET). Sin embargo, más estudios

recientes sugieren que los tumores de células pequeñas, redondas y azules de la fosa posterior son molecularmente distintos de los que surgen en la corteza o regiones pineales. Esto se refleja en la última clasificación de la OMS, que distingue meduloblastoma y sus subtipos de otros tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central, pineoblastomas, teratoides atípicos y tumores rabdoideos.

Históricamente, la edad en el momento del diagnóstico y la extensión de la enfermedad (medida por los criterios modificados de Chang) han sido más fuertemente asociado con el pronóstico, con pacientes más jóvenes y aquellos con enfermedad más avanzada que los pacientes mayores y aquellos con enfermedad limitada. (3,4)

Recientemente se ha perfeccionado el pronóstico previo al tratamiento del meduloblastoma por subclasificación histopatológica en las siguientes variantes: meduloblastoma de células grandes, meduloblastoma anaplásico, meduloblastoma desmoplásico/nodular y meduloblastoma con extensa nodularidad. Las últimas 2 variantes han demostrado tener un pronóstico significativamente superior en comparación a las variantes de células grandes y anaplásicas en niños pequeños.

Los avances más recientes en la clasificación pronóstica han estado a nivel molecular, y han demostrado que los meduloblastomas se pueden categorizar según el estudio de perfil transcripcional en los siguientes subgrupos moleculares: Wingless (Wnt), Sonic Hedgehog (Shh), Grupo 3 y Grupo 4. Cada subgrupo se

caracteriza por un conjunto único de expresión genética, así como características demográficas y clínicas.

Aunque esta información aún no se ha utilizado para la estratificación del riesgo en los ensayos clínicos, la evidencia sugiere que el pronóstico es fuertemente asociado con la afiliación a subgrupos. (4,6)

II. MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN

El meduloblastoma es el tumor maligno primario más común en niños, representando hasta el 20% de todos los tumores intracraneales pediátricos. Según la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud de 2016 el meduloblastoma se dividió en cuatro subgrupos, Wingless (WNT), Sonic Hedgehog (SHH), Grupo 3 y Grupo 4. Cada subtipo tiene características moleculares y clínicas únicas.

Los meduloblastomas de los subtipos WNT y SHH son el resultado de mutaciones en las vías de señalación, mientras que los grupos 3 y 4 aún no se ha dilucidado del todo bien. Los pacientes que sufren recurrencia o progresión tumoral, incluso con protocolos de tratamiento avanzados pueden llegar a tener un pronóstico reservado. Hoy en día, el panorama del genoma del cáncer es de vital importancia para el diagnóstico, evaluación y sobre todo pronóstico sin dejar atrás la selección del tratamiento.

En pacientes con progresión de la enfermedad o recurrencia es difícil detectar alteraciones moleculares, se debe realizar estudios de neuroimagen como resonancia magnética o bien tomografía por emisión de positrones. (1)

2. EPIDEMIOLOGÍA

Es la tumoración maligna cerebral más frecuente en niños y representa del 25-30% de los tumores cerebrales infantiles y más del 40% de los tumores infantiles de fosa posterior.

Con una incidencia anual de 300 a 350 casos nuevos documentados en EUA. La mayoría de los pacientes se presentan antes de los 16 años y hasta el 70% antes de los 10 años, de estos un tercio son menores de 3 años. Existen muy pocos casos documentados en menores de 1 año. La mediana de edad diagnóstico se ha reportado entre 5 a 7 años. (2)

3. CARACTERÍSTICAS Y PRESENTACIÓN

El meduloblastoma típicamente surge dentro de la fosa posterior en el cerebelo o en su unión con el tronco encefálico.

Se ha documentado recientemente una gran perspectiva sobre la biología del desarrollo de estos tumores y como predice su comportamiento clínico.

En el subtipo SHH de meduloblastoma se ha demostrado que estos tumores surgen durante el período postnatal a partir de células de la cresta neural, indiferenciadas y persistentes de manera aberrante dentro de la capa germinal externa transitoria, que se forma por migración embrionaria de otra estructura transitoria, el labio rómbico. Estas células se convierten posteriormente en neuronas granulares

maduras dentro de la capa interna de las células granulares del cerebelo después del primer año de vida. Se considera que estas células no completan la migración, estableciéndose en cualquier lugar a lo largo del camino del labio rómbico, formando una interfaz crítica entre el cerebelo y el tronco encefálico en el embrión, hasta llegar a su posición adecuada dentro del cerebelo.

La ubicación del tumor afecta críticamente el curso clínico de estos tumores en la primera infancia. Existe una relación entre la patogenia molecular, la ubicación del tumor y el comportamiento clínico.

Depende de la edad del paciente y la extensión que tenga de la enfermedad, si es local o diseminada. Los meduloblastomas suelen tener una duración breve de presentación de los síntomas, aproximadamente menor a 3 meses, debutando con la agresividad biológica tumoral. Esto sucede debido a que hay incremento de la presión intracraneal por la hidrocefalia secundaria a la obstrucción del tumor dando lugar a cefalea, vómitos, papiledema, irritabilidad, diplopía, nistagmo y aumento del perímetro cefálico en niños menores.

Además de esto debido a la localización tumoral si es a nivel del vermis, provoca ataxia, pueden presentar espasticidad concomitante y marcha inestable, mientras que la localización lateral de la masa, la cual es más frecuente en niños mayores y adultos, puede presentar ataxia y disdiadocinesia.

La cefalea siempre debiera alertarnos ya que puede ser el primer síntoma en niños de mayor edad, esta se exacerbará en el decúbito supino, con predominio en la mañana y puede tener mejoría parcial o total con el vómito.

La presión del tronco del encéfalo dorsal por la hidrocefalia puede provocar síndrome de Parinaud, parálisis de la mirada vertical y pupilas reactivas a la acomodación sin embargo no a la luz.

Puede existir parálisis del nervio abducens como resultado de la compresión de este o bien la tracción o presión del nervio en su trayecto en base craneal.

El meduloblastoma se ha asociado a síndrome de nevus de células basales (Síndrome de Gorlin Gotz, asociado a mutaciones PTCH1 y SUFU), síndrome de Turcot tipo 2, síndrome de Li- Fraumeni (TP53) neurofibromatosis tipo 1 y 2, síndrome de Rubinstein- Taybi, anemia de Fanconi (BRCA2) y síndrome de Nijmegen. Por lo que de llegar a presentar cualquiera de estas patologías el paciente debiera tener seguimiento para vigilancia por parte de neuropediatría o neurocirugía.

(3) (4)

4. CLASIFICACIÓN

Subtipo meduloblastoma Wingless (WNT)

Se encuentra en aproximadamente el 10% de los casos. Este tipo de tumores típicamente crecen a nivel de línea media, lejos de cerebelo, en el tronco encefálico

dorsal de las células progenitoras que se originan en el labio rómbico inferior durante el desarrollo del cerebelo. Con un pico de presentación entre los 10 y 12 años, presentándose en igual incidencia tanto en hombres como mujeres, raramente se encuentra en infantes.

Este se logra distinguir del resto de subtipos ya que tienen una clásica histología y afortunadamente un pronóstico más favorable, con una supervivencia global a 5 años superior al 95% incluso los pacientes que presentan metástasis en el 5-10% presentan buen pronóstico.

La vía de señalización Wingless esta muy conservada y es crítica para el desarrollo neurológico normal. A través de la vía canónica se une a un complejo receptor principal llamado Frizzled (Fz) y LRP5/6 el cual actúa reclutando y fosforilando a Disheveled (DVL) conduciendo a la inactivación de un complejo multiprotéico (complejo de destrucción de β -catenina) responsable de la degradación de esta. Posteriormente β -catenina queda libre trasladándose hacia el núcleo para interactuar con los factores de transcripción del factor de células potenciador de linfoides -1 (TCF/LEF-1) que activan la proliferación celular y los genes de supervivencia, como c-Myc y Cilina D1.

En ausencia de WNT, el complejo de destrucción, que consta de AXIN1, caseína quinasa 1 ($CK1\alpha$) y glucógeno sintetasa quinasa 3β ($GSK3\beta$), inactiva la β -catenina a través de la fosforilación en residuos de serina clave, llevando a una posterior poliubiquitinación y degradación.

En la mayoría de las formas esporádicas de meduloblastoma, se ha identificado una alta frecuencia de mutaciones en el protooncogén que codifica la β -catenina; en el cromosoma 6, es decir CTNNB1, estas mutaciones se agrupan alrededor de sitios clave de fosforilación que hacen que β -catenina sea resistente a la degradación, lo que conduce a una activación constitutiva de señales nucleares proliferativas y la subsiguiente transformación neoplásica.

Señalización dirigida a WNT/ β -catenina

Debido que el subgrupo WNT tiene el mejor perfil pronóstico entre los pacientes de meduloblastoma, las terapias dirigidas que se han evidenciado prometedoras en los estudios han identificado un derivado del fármaco antiinflamatorio no esteroide celecoxib (OSU-03012 AR-12) originalmente diseñado como un inhibidor de PDK1 al actuar inhibiendo específicamente la fosforilación e inactivación de GSK-3 β , AR-12 desencadenando apoptosis y también la detención del ciclo celular en las células D283 y D324.

La suplementación oral de ratones con xenoinjerto AR-12 a D283 obtuvo como resultado una reducción significativa del volumen tumoral y niveles reducidos de proteínas diana WNT, β -catenina, c-Myc y ciclina D1.

Activación terapéutica de la señalización WNT/ β -catenina

Al contrario del mecanismo primario sostenido para la tumorigénesis de WNT a través de la activación constitutiva de β -catenina, algunos estudios han demostrado que una sobreexpresión de β -catenina en realidad puede conducir a efectos antineoplásicos.

Por ejemplo, en queratinocitos epidérmicos transformados y células de cáncer colorrectal, la sobreexpresión de β -catenina provocó la detención del ciclo celular de G2/M y la posterior apoptosis.

En las líneas celulares de meduloblastoma, la sobreexpresión transitoria de β -catenina resultó en una detención específica del ciclo celular en la fase G2/M de las células ONS-76 (tipo SHH) y un reducción en PTCH1 y SMO en las células UW473 de la clasificación del grupo 3. Todos los subtipos de líneas celulares experimentaron una reducción en la formación de colonias. En modelos murinos la activación de SMO de SHH meduloblastoma, demostró que la activación de WNT reduce la proliferación celular y el tamaño del tumor prolongando así la supervivencia.

También se ha descrito en células iniciadoras de tumores cerebrales (BTIC) del grupo 3 y 4 de meduloblastoma derivadas de pacientes, la activación ectópica de WNT redujo la proliferación celular, la autorrenovación, formación de esferas tumorales secundarias y la carga tumoral ortotópica con una mejor supervivencia del xenoinjerto.

En cuanto a la base de secuenciación del ARN de una sola célula se ha descrito que un subconjunto de células activas de WNT dentro de los grupos 3 y 4 exhiben propiedades proliferativas y de autorrenovación disminuidas. Sin embargo ser portadores del gen WNT dentro de estas células, es decir Axin2 elevado, Bmi1 y Sox2 reducidos, se documentaron en pacientes del grupo 3, prediciendo de esta manera una supervivencia más prolongada y mejor pronóstico en general.

Tomando en cuenta esto existe un cambio en el paradigma en la explotación potencial de la activación del WNT en el tratamiento de tumores no WNT. (5)

Subtipo Meduloblastoma Sonic Hedgehog (SHH)

Este subtipo comprende aproximadamente el 30% de todos los meduloblastomas y surgen en el cerebelo a partir de células precursoras de neuronas granulares debido a la activación constitutiva de la vía de señalización Sonic Hedgehog.

La supervivencia general a cinco años de los pacientes SHH MB es aproximadamente del 70%. Sin embargo la supervivencia de estos pacientes puede ser variante debido a las diferencias en el estado de mutación.

SHH- MB ocurre con mayor frecuencia en niños menores de 3 años o bien adultos mayores de 17 años, con una menor cantidad de casos que ocurren durante la adolescencia. SHH MB es la forma de meduloblastoma mejor caracterizada genéticamente, y casi todos los SHH MB tienen mutaciones somáticas o de línea germinal en genes asociados con la señalización de Hedgehog.

Las células más agresivas en la señalización hedgehog se activa mediante la unión de un ligando (Desert, Indian o Sonic) al receptor de superficie celular patched (PTCH).

La unión del ligando a PTCH aumenta la expresión y la actividad del receptor mediante siete membranas (SMO) en el cilio primario donde bloquea la acción de un supresor fusionado (SUFU) que secuestra los factores de transcripción GLI en el citoplasma.

Como consecuencia de la activación de SMO los factores de transcripción GLI se trasladan al núcleo donde activan la transcripción de los genes de la vía de Hedgehog. En SHH MB, las mutaciones ocurren en varios puntos a lo largo de la vía de señalización de SHH incluida la eliminación o pérdida de mutaciones de función en PTCH1 (40%) o SUFU (10%).

Existen mutaciones de ganancia de función en SMO (9%) o amplificación de GLI2 (6%) como y como resultado de estas, la mayoría de los SHH MB no dependen de la activación del ligando de la vía hedgehog. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de niños y adolescentes SHH MB, el gen Sonic se amplifica.

Las mutaciones de PTCH1 ocurren en todos los grupos de edad mientras que las mutaciones de SUFU y SMO son más frecuentes en niños y adultos.

Las mutaciones GLI2 ocurren en niños pero no se han observado en bebés o adultos SHH MB. (6)

Características moleculares de los subtipos de SHH MB

SHH MB presenta cuatro histopatologías: clásica, desmoplásica/ nodular (DN), de células grandes/ anaplásica (LC/A) y meduloblastoma con nodularidad extensa (MBEND).

DN y clásico tienen una mayor prevalencia en SHH MB (35-45% para cada histología) LC/A y MBEN ocurren con una prevalencia de 15 y 10% respectivamente.

La histología por si sola es insuficiente para predecir el resultado del paciente o la selección de opciones de tratamiento.

SHH MB se subdivide en cuatro tipos más: α , β , γ , δ . Esto sucede sobre la base de sus perfiles de expresión génica y el estado de metilación del ADN.

Se encontró que SHH α , SHH β , SHH γ y SHH δ representan el 29, 16, 21 y 34% de SHH MB, respectivamente.

SHH α tiene un riesgo muy alto de defunción y exhibe histología clásica, DN o LC/A. SHH β conlleva un alto riesgo (aunque menor de SHH α) y presenta una histología clásica o DN.

SHH γ conlleva un riesgo bajo y tiene una histología clásica, DN o MBEN.

SHH δ conlleva un riesgo promedio y tiene una histología clásica o DN.

SHH α tiene el peor pronóstico, ocurre principalmente en la infancia y la adolescencia (3 a 16 años) este subtipo presenta amplificaciones de MYCN, GLI2 y YAP1 a frecuencias del 20%, 16% y 8% respectivamente.

Las mutaciones de TP53 suceden muy a menudo en SHH α (35%) y hasta el momento es el único marcador pronóstico negativo identificado para SHH MB.

Los MB SHH infantiles se componen principalmente de los subtipos SHH β y SHH γ . De estos SHH β , tiene un peor pronóstico que SHH γ , esto es ya que probablemente tiene una frecuencia mayor de metástasis por parte de SHH β hasta en un 33% y en SHH γ (9%). SHH β frecuentemente posee deleciones de PTEN (25%) y múltiples amplificaciones focales. SHH γ tiene una carga de mutación mas baja de SHH MB.

SHH δ ocurre principalmente y casi exclusivamente en adultos, tiene un buen pronóstico y a menudo tiene mutaciones en el promotor de TERT (90%) que elevan la telomerasa. (7)

Modalidades de tratamiento en SHH MB

La supervivencia general a cinco años de SHH MB es mayor al 70%, el tratamiento de muchos pacientes con SHH MB, en particular de lactantes es muy desafiante.

El estándar de atención para el tratamiento de SHH MB es similar al que se usa para todos los pacientes de MB mayores de 3 años. Para los lactantes la terapia de ahorro de radiación se utiliza basicamente para minimizar los efectos citotóxicos en el cerebro que se encuentra aun en vías de desarrollo.

Se han documentado varios ensayos clínicos para SHH MB donde el subconjunto de pacientes con SHH MB dependiendo el estado de metilación del ADN exhibe una supervivencia libre de progresión mejorada.

Múltiples estudios han demostrado que la supervivencia de los pacientes con MB incluidos los que presentan la variante genética de SHH MB, depende en gran medida de las características moleculares del tumor.

En el caso de SHH MB la terapia dirigida se ha concentrado en gran medida en los inhibidores de SMO Vismodegib y Sonidegib porque la mayoría de los pacientes con SHH MB tienen mutaciones en estos genes los cuales están directamente asociados con la señalización aberrante de hedgehog y los dos inhibidores de SMO.

La eficacia de Sonidegib es del 37% teniendo eficacia al menos tres veces mayor que Vismodegib. A pesar que la respuesta clínica a los inhibidores de SMO son alentadoras, la eficacia a largo plazo de estos inhibidores esta limitada por el desarrollo de la resistencia el cual ha sido del 20% en pacientes que responden favorablemente a los inhibidores de SMO. La resistencia parece deberse a mutaciones en la unión del fármaco a SMO que interfieren por completo.

Es probable que los pacientes con SHH MB que se vuelven resistentes a vismodegib presenten resistencia cruzada a Sonidegib. Cabe mencionar que estos medicamentos estan contraindicados en la edad pediátrica ya que pueden dificultar el desarrollo óseo y causar fusiones irreversibles de la placa de crecimiento.

En tumores con una heterogenicidad significativa, que es el caso de la mayoría de tumores, las respuestas de las diferentes poblaciones de celulas tumorales pueden variar ampliamente.

Esto es debido a que la población de las células tumorales iniciadoras frecuentemente es menos sensible al inhibidor que la mayor parte del tumor.

En un estudio realizado en murinos se logró documentar que los tumores estan organizados jerárquicamente con una población pequeña (menor al 5%) de células madre cancerosas positivas para SOX2 (SOX2+) que se renuevan a si mismas y proliferan con poca frecuencia. Esta poblacion de celulas madre SOX2+ daba lugar a celulas progenitoras de Dcn+ que proliferaron acivamente y de esta manera se crean las células diferenciadas de NeuN+ no proliferativas/ postmitóticas. Es así que

la población de progenitores proliferativos y sus derivados llegan a representar la mayor parte del tumor.

El tratamiento brindado a estos murinos fue Vismodegib o Citrabina (Ara C).

El resultado de esto fue que el tumor disminuyó en tamaño pero al suspender el fármaco este volvió a crecer.

El papel que ejerce la población de células SOX2+ en este tipo de tumor demuestra que estas células tienen una capacidad de iniciación de tumores mayores a las células SOX2-.

Por lo que se considera que los pacientes con SHH MB con altos niveles de SOX2+ tienen un pronóstico de supervivencia menor. (8)

Subtipo Meduloblastoma Grupo 3

Los tumores en este grupo representan el 25% de todos los meduloblastomas y surgen de células madre neuronales positivas para nestina en el vermis cerebeloso. Este subgrupo tiene en particular un predominio por el sexo masculino llegando a presentar una relación de hombre mujer 2:1. Con predominio de edad en lactantes y niños pequeños, presentándose una prevalencia de diagnóstico entre los 3 y 5 años.

En su mayoría tienen histología clásica o LCA y con frecuencia tienen metástasis al momento del diagnóstico llegando a porcentajes de hasta el 50% de los pacientes. Con altos factores de riesgo como edad joven, la diseminación metastásica en el momento del diagnóstico, la presencia de amplificaciones de MYC y la histología

predominante de LCA contribuyen a que los tumores tengan mal pronóstico de cualquier subgrupo con una supervivencia a los 5 años menor al 50% particularmente en los tumores amplificados con MYC. (8)

Características moleculares del subtipo de Meduloblastoma Grupo 3

El origen de los tumores pertenecientes al grupo 3 aun no se encuentra bien establecida. Se ha sugerido que estos se originan a partir de una población de células madre neuronales/ cerebelosas. A diferencia de los MB impulsados por WNT/SHH, los pertenecientes a este grupo son genéticamente heterogéneos. Sin embargo la amplificación somática de MYC que se ha documentado hasta en el 17% tienen una mayor frecuencia y a menudo el mismo tiempo que el reordenamiento genómico de la fusión PVT1- MYC.

No siempre se encuentran estas mutaciones somáticas pero se han identificado mutaciones genéticas en 4 genes en particular SMARC4, KBTBD4, CTDNEP1 y KMT2D, en más del 5% de los casos.

Existen pequeños subconjuntos de estos tumores impulsados por amplificaciones de MYCN (5%) y el factor de transcripción OTX2 (3%).

Existe activación de GFI1/ GFI1B los cuales están presentes en el 15-20% de los MB del grupo 3 y también pueden ser impulsores importantes para este subgrupo. Existen otras aberraciones genéticas incluyendo alteraciones en el número de copias en los genes de la vía TGF β y mutaciones en los genes de señalización de

NOTCH. Las alteraciones citogenéticas son muy comunes en este subgrupo tumoral.

Las anomalías citogenéticas incluyen la ganancia de 17q en el 58% y la pérdida de 17p en el 55% junto con la pérdida de 16q (42%), 10q (43%) y 9q (21%) con ganancia de 7 (39%) y 1q (41%).

Existen diferentes clasificaciones, una de estas se basa en datos de metilación que distingue un subgrupo de alto riesgo con amplificaciones de MYC. El segundo tipo de clasificación define tres subgrupos primarios: 3 α característico en bebés y lactantes con metástasis. 3 β ocurre en niños mayores que tienen un incremento de OTX2, pérdida de DDX31 y alta amplificación/ activación de GFI1/ GFI1B y por último 3 γ ocurre en bebés con amplificación de MYC. (7)

Clasificación de riesgo, biomarcadores pronósticos y enfoques de tratamiento

En cuanto a la clasificación de riesgo existen cuatro categorías bajo (>90% de supervivencia), estándar (75-90% de supervivencia), alto (50-75% de supervivencia) y muy alto riesgo (<50% de supervivencia).

Los meduloblastomas del grupo 3 no metastásicos sin amplificación de MYC se deben incluir en la población de riesgo estándar. No es así en los MB metastásicos del grupo 3 con amplificación de MYC que incluyen la estratificación de muy alto riesgo. La identificación del riesgo del grupo 3 no metastásico pero con presencia de amplificación MYC o histológica LCA o bien con isocromosoma 17q aún no tiene estudios concisos.

Para los pacientes diagnosticados con este tipo de tumor se ha ofrecido una estrategia adaptada al riesgo. Los de riesgo intermedio y alto están expuestos a agentes de quimioterapia como Pemetrexed y Gemcitabina posterior a la quimioterapia estándar y la radioterapia adaptada al riesgo.

Para pacientes con MB recurrentes o bien refractarios ofrecen tratamientos con subgrupos moleculares como Prexasertib, un inhibidor de la quinasa de punto de control (CHK1/2) el cual se administra en combinación con ciclofosfamida o en combinación con gemcitabina.

En MB de alto riesgo se ha brindado terapia con carboplatino como radioestabilizador mejorando la supervivencia en un 54% - 73% en niños con grupo de 3 MB de alto riesgo.

En cuanto a inmunoterapia los más utilizados han sido los anticuerpos contra el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada (PD-1) junto a su ligando PD-L1. Aún se encuentran en estudio pembrolizumab, Nivolumab, Nivolumab en combinación con Ipilimumab. (9)

Subtipo Meduloblastoma grupo 4

Este es el grupo más prevalente, representando casi el 40% de todos los MB, tiene una frecuencia en niños de 5-10 años y es raro en lactantes.

Estos surgen dentro del cuarto ventrículo a partir de células en cepillo unipolares, que se presentan tres veces más en hombres que en mujeres.

La histología clásica y LCA son prevalentes. Los pacientes con riesgo promedio determinado por la ausencia de metástasis tienen una supervivencia general a los 5 años mayor al 80%. No es así en los pacientes con enfermedad metastásica en quienes disminuye significativamente el porcentaje a 35.40% en el momento del diagnóstico convirtiéndolos en alto riesgo, por ende un mal pronóstico.

La mayoría de estos pacientes tiene un pronóstico intermedio cuando reciben tratamiento estándar. (10)

Características moleculares del subtipo de Meduloblastoma grupo 4

Aunque el MB del grupo 4 tiene una incidencia similar al grupo 3, la base genética subyacente aún no se ha documentado bien. La ganancia cromosómica de 7 y 18q y las pérdidas de 8p, 10q y 17p se observan con frecuencia en el grupo 4. En particular el isocromosoma 17q está presente en el 80% de los casos.

En el grupo 4 se observan con frecuencia 11p y 18q aberrantes y pérdida de los cromosomas X en el sexo femenino.

Los marcadores genéticos frecuentes mutados o alterados en el número de copias incluyen histona, lisina desmetilasa KDM6 mutada, histona metiltransferasas KMT2D y KMT2C mutadas, OTX2 la presencia de amplificaciones, DDX31 con deleciones, CHD7 con mutaciones y activación de la expresión GFI1/ GFI1B.

Estas alteraciones genéticas se superponen significativamente a las asociadas con el MB del grupo 3 con la diferencia de que estos amplifican el gen MYC, se considera

que es posible que se requiera un nivel de expresión de MYCN para que el tumor tenga crecimiento.

La mutación más común en este tipo de tumor es el gen KDM6A el cual regula la metilación de H3K27, este tiene funciones específicas en la regulación de genes que se encuentran involucrados en el control del ciclo celular así como en su diferenciación. (7)

Vías farmacológicas para Meduloblastoma del grupo 4

La terapia estándar actual tiene una proporción de pacientes de riesgo promedio, la mayoría de estos con edades comprendidas de 3-17 años han sido tratados con cirugía, radiación y quimioterapia encontrando una supervivencia libre de progresión a los 5 años del 95.9%. No se han documentado terapias para los MB grupo 4 metastásicos de alto riesgo, y han tenido fracaso en el tratamiento.

Se ha demostrado que existe participación por parte de la vía de señalización P13K como una posible vía impulsadora de MB metastásico recurrente.

Existe otra vía de señalización anómala, el receptor tirosina quinasa RTK.

Es importante mencionar que la ausencia de un modelo de murino que imite el grupo humano de 4 MB dificulta la identificación de nuevos objetivos o desarrollo de nuevos enfoques. (10)

5. **DIAGNÓSTICO**

La resonancia magnética es el estudio de neuroimagen de elección, esta brinda datos de localización así como caracterización y extensión. Comúnmente se observa una masa cerebelosa, vermiana o hemisférica comprimiendo el cuarto ventrículo.

De no tener disponibilidad de este se podría utilizar la tomografía computarizada.

Hasta el 30% de los pacientes pueden tener diseminación a espacio subaracnoideo por lo que se debe complementar con RNM espinal y realizar punción lumbar en busca de infiltración.

En la RNM se observa una lesión hipointensa en las imágenes de T1 y señal hipointensa en T2. El tumor es predominantemente homogéneo, en algunas ocasiones puede tener componente necrótico, hemorrágico o calcico. Presenta realce con gadolinio en algunas ocasiones. La variante WNT suele presentarse en el ángulo pontocerebrilloso, SHH en hemisferios cerebelosos y los grupos 3 y 4 en la línea media ocupando el cuarto ventrículo.

Tabla 1. Estratificación del riesgo en función de los subtipos moleculares

	Riesgo medio	Riesgo alto
Edad de diagnóstico	≥3 años de edad	<3 años de edad
Extensión de la tumoración residual post operada (RMN)	≤1.5 cm	>1.5 cm
Presencia de metastasis	No	Si
5 años libre de eventos	85%	60-70%
Intensidad de irradiación craneoespinal	23.4 Gy	36-39 Gy
Quimioterapia adyuvante	Cisplatino, vincristina, ciclofosfamida o lomustina.	Cisplatino, vincristina, ciclofosfamida, lomustina.

6. MANEJO QUIRÚRGICO

La literatura ha mostrado beneficios que aun son controvertidos sobre la resección total frente a la eliminación subtotal de la tumoración.

Se ha tratado de buscar un equilibrio entre la extensión y resección quirúrgica y el déficit neurológico postquirúrgico para reducir los riesgo de morbilidad

Tratamiento de la hidrocefalia relacionada con tumores

El manejo quirúrgico del meduloblastoma es complejo, ya que no solo se limita al manejo del tumor en si, sino tambien a la hidrocefalia asociada.

El manejo de la hidrocefalia antes de un abordaje directo del tumor es importante para reducir la hipertension intracraneal y facilita la resección quirúrgica del tumor disminuyendo el riesgo de secuelas postoperatorias.

La cisternostomia del tercer ventriculo (ETV) ha superado la derivacion ventriculoperitoneal (VPS) y el drenaje ventricular externo (EVD). La tecnica de ETV para meduloblastoma no difiere de la de otro tipo de patologias, sin embargo cabe recarlar que ETV permite controlar la hipertension intracraneal y un abordaje quirurgico directo más facil para la reseccion del tumor; esta tambien puede contribuir a una mejor estadificación de la enfermedad porque permite visualizar lesiones metastásicas que no se aprecian en la RNM preoperatoria.

Usualmente, la resección del tumor por abordaje directo se realiza 48 horas despées de la ETV con la mejoría del estado clínico del paciente.

Manejo quirurgico del tumor

El abordaje directo del tumor se justifica por el hecho de que la resección total macroscópica de la lesión sigue siendo uno de los principales factores pronósticos de supervivencia.

El tener un porcentaje residual menor o mayor de 1.5cm² permitirá clasificar a los pacientes en un grupo de bajo o alto riesgo que también va a regir el tratamiento complementario a establecer.

Se han distinguido diferentes técnicas quirúrgicas de resección. Actualmente se subdivide en la resección total del tumor, resección cercana a la total y resección subtotal.

Los abordajes quirúrgicos se pueden dividir en las categorías: 1) telovelar, no transvermiano 2) transvermiano, no telovelar, 3) telovelar y transvermiano, 4) abordaje hemisferico cerebeloso sin telovelar, transvermiano o subvermiano y 5) otro abordaje quirúrgico.

Si el tumor esta adherido a estructuras importantes como el suelo del cuarto ventrículo, el tronco encefálico o nervios craneales, es preferible dejar un pequeño residuo en lugar de asumir un alto riesgo quirúrgico que posterior genere déficit neurológico.

Un factor importante en la posición del paciente durante la resección tumoral, la posición prono es la opción mas común. A pesar de esto existen algunos médicos que prefieren la posición de sentados especialmente por el riesgo de embolia aérea. Este sucede alrededor de 3.5% de los casos, sin embargo esta ha disminuido con técnicas como doppler esofágico, cateterismo pulmonar o ultrasonografía cardiaca transesofágica preoperatoria.

A pesar de que en la edad pediátrica han documentado casos en los cuales el abordaje quirúrgico se realiza en posición sentado, en adultos hasta el 86.4%

realizan craneotomía suboccipital de la línea media en posición prona seguida del abordaje paramediano. (11,12)

Complicaciones quirúrgicas

En el caso de la posición sentada, la complicación más común es el embolismo aéreo. De hecho, una vez que la duramadre esta abierta la mayor parte del LCR se drena fuera del sistema ventricular. Puede ocurrir también pseudomeningocele.

Las complicaciones hemorrágicas son raras, pero se han documentado en los espacios subdurales o epidurales.

Dentro de las complicaciones neurológicas, el síndrome de mutismo cerebeloso (CMS) es una condición que abarca la disfunción del habla y el lenguaje, pueden presentar cambios conductuales y emocionales con signos motores cerebelosos como ataxia, alteraciones en la marcha y cognitivas.

En los peores casos se ha reportado disfunción del tronco encefálico incluidos deterioro de nervios craneales. Su incidencia es mayor tras una cirugía de meduloblastoma que tras otro tipo de fosa posterior.

La recuperación clínica es variable pero tiene un promedio de 4-6 meses posterior a la cirugía. (11,12)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los meduloblastomas son tumoraciones que son más frecuentes en la población pediátrica, en el transcurso de la historia se han estudiado y clasificado en relación a su histología, sin embargo en los últimos años se han estudiado las características en relación a la biología molecular, sin embargo no hay estudios realizados en México que demuestren si la clasificación molecular corresponde con la localización de los mismos, como su clínica de presentación y estado funcional de los pacientes posteriores al tratamiento.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se puede correlacionar la literatura mundial de la clasificación de los subtipos moleculares de los meduloblastomas en población pediátrica, con la población de México, en relación a localización, clínica, tratamiento y funcionalidad posterior al tratamiento?

V. JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado en el estudio de Kool M, Jones D. Jager N. cols., que los meduloblastomas aparte de tener una división histopatológica, también tiene una división por biología molecular, en donde se observó que depende su localización se puede definir su tipo de biología molecular y su pronóstico.

Se determinara con este estudio si la correlación observada en este y estudios asociados corresponde con la población de México, tomando en referencia la población del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

VI. HIPÓTESIS

4.1. HIPÓTESIS VERDADERA

Existen relación entre la localización de los meduloblastomas con su subtipo molecular, su pronóstico funcional en relación a la escala de Lansky posterior al tratamiento 6 meses posteriores como mínimo y su síntoma inicial.

4.2 HIPÓTESIS NULA

No existen correlación entre la localización de los meduloblastomas con su tipo de biología molecular, su pronóstico en relación a la escala de Lansky posterior al tratamiento 6 meses posteriores como mínimo y su síntoma inicial.

VII. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVOS GENERALES

Determinar la relación entre localización y pronóstico funcional de los meduloblastomas en base a su tipo de biología molecular en pacientes del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, y su relación con su síntoma inicial de presentación.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Describir los meduloblastomas en base a su localización y su subtipo de biología molecular.
- b) Correlacionar el pronóstico funcional con el escala funcional pediátrica de Lansky de cada subtipo molecular de los meduloblastomas.
- c) Determinar la terapia adyuvante indicada, y correlacionar al estado funcional actual del paciente en base a la escala funcional pediátrica de Lansky
- d) Determinar el síntoma inicial de presentación y correlacionar a su subtipo molecular
- e) Determinar el síntoma inicial de presentación y correlacionar a su localización en los meduloblastomas

VIII. MÉTODOS

8.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de una cohorte de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, de cualquier género y de edad menor de 18 años del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, de Enero del 2016 a Junio del 2022, que contara con estudio de imagen en sistema del Hospital, resultado de patología postquirúrgico de inmunohistoquímica con tipo molecular del meduloblastoma.

8.2 CONTEXTO

Los paciente incluidos en el estudio comprenden de un periodo del año 2016 al 2022, la información referente a la atención clínica-quirúrgica, radiológica y patológica permaneció en el archivo clínico del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. Los datos recabados se organizaron en una base de datos en Microsoft Excel 2022 versión 16.58.

Las variables clínicas, radiológicas y patológicas del estudio se obtuvieron en relación a los meduloblastomas.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS de IBM versión 29.0.1.0., se realizó el análisis descriptivo con variables de los meduloblastomas

basados en los antecedentes de los pacientes, como localización radiológica, clínica, tratamiento, y resultado patológico molecular.

Se evaluó el grado de correlación de las variables en comparación con su localización, tipo molecular y su pronóstico funcional en base a la escala pediátrica de Lansky, además de compararlo con el tratamiento realizado y la clínica de presentación, se utilizó el estudio estadístico de Chi-cuadrada que el valor de P sea <0.05 para demostrar significancia.

8.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

8.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de cualquier género, de edad menor a 18 años, postoperados de tumoración en fosa posterior craneal con diagnóstico de meduloblastomas por patología, con más de 6 meses de seguimiento por consulta externa.

- Pacientes de Enero del 2016 a Junio del 2022 con estudio de resonancia magnetica cerebral con contraste que se encuentre en el sistema de radiología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

- Pacientes que el departamento de patología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” le haya realizado inmunohistoquímica”

8.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de meduloblastoma que no tengan inmunohistoquímica
- Pacientes de 18 años de edad o mayores
- Pacientes que no cuenten con estudio de resonancia magnética en sistema del Hospital Infantil de México “Federico Gomez”

8.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No aplica ya que es un estudio retrospectivo y la información se obtendrá de los expedientes clínicos de los pacientes ya conocido con el diagnóstico establecido.

8.4 VARIABLES

Las variables que se analizaron fueron: edad, género, subtipo molecular de meduloblastoma, localización de meduloblastoma, tratamiento recibido en relación a terapia adyuvante como quimioterapia y radioterapia, estado funcional con escala pediátrica de Lansky.

Las variables recabadas en el estudio y su descripción se enlistan en la tabla 2.

Variables	
Edad	Edad de los participante registrada en años cumplidos
Género	Masculino/Femenino
Localización de meduloblastoma en fosa posterior	Vermis, hemisferio cerebeloso, angulo pontocerebeloso, 4to ventículo, pancerebeloso y vermiano/hemisférico
Subtipo molecular	WNT, SHH, Grupo 3 y Grupo 4
Terapia adyuvante	Quimioterapia, radioterpia ó ambas
Estado funcional	Escala funcional pediátrica Lansky (Tabla 3)
Síntoma inicial de presentación	Cefalea, ataxia, dismetría, alteración del estado de alerta, crisis convulsiva, disartría, paresia

Tabla 2

Escala funcional pediátrica Lansky	
100	Plenamente activo.
90	Limitación mínima en actividades físicas extenuantes.
80	Activo, pero se cansa más rápidamente en juegos extenuantes.
70	Juega menos o dedica menos tiempo a juegos activos.
60	Encamado hasta el 50% del día, muy pocos juegos activos con asistencia y supervisión.
50	Precisa considerablemente asistencia para cualquier juego activo; es capaz de participar en juegos reposados.
40	Pasa la mayor parte del día en la cama; capaz de iniciar actividades reposadas.
30	Frecuentemente dormido; precisa notable ayuda para realizar actividades reposadas.
20	No juega; no se levanta de la cama; participación pasiva (mirar T.V., etc.)
10	No responde a estímulos.
0	Exitus.

Tabla 3

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS de IBM, las variables establecidas previamente, se calcularon con el estudio estadístico de Chi-cuadrada. Se tomó en cuenta como valores significativos en los que el valor de P sea <0.05 .

Se describieron las variables de edad, género, localización de los meduloblastomas, tipo molecular, se compararon las variables de localización en relación a su tipo molecular, además con su tratamiento adyuvante recibido.

Se valoró el estado funcional en relación a la escala pediátrica de Lansky en comparación con la localización y tipo molecular.

MECANISMO DE CONFIDENCIALIDAD

La información se recabó se obtuvo de manera confidencial y solamente con fines de investigación.

Se llevaron a cabo las buenas prácticas clínicas y se siguieron los lineamientos de confidencialidad en el expediente clínico para llevar un estudio de una forma adecuada.

La información recabada solo fue valorada por las personas que se encontraban dentro de la investigación, siendo estos el investigador principal y el tesista, misma que quedó resguardada en una base de datos con clave.

Durante la investigación no hubo conflicto de intereses relacionados a la elaboración del estudio.

No se requirió consentimiento informado debido a que es un estudio retrospectivo y observacional.

X. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 115 paciente, de esos se descartaron 30 debido a no cumplir con los criterios de inclusión del estudio, con un resultado de pacientes en el estudio de 85 pacientes (48 masculinos, 56.5%; 37 femeninos, 43.5%), con diagnóstico de meduloblastoma por patología. (Gráfico 1)

La localización más frecuente de los meduloblastomas en el estudio fue en el vermis cerebeloso, seguidos del hemisferio cerebeloso/vermis, con el tipo molecular más común el grupo 3, correspondiendo con la literatura mundial. (Tabla 3)

Localización	Localización	
	Frecuencia	Porcentaje
Vermis	51	60.0
Hemisferio Cerebeloso	1	1.2
Vermis y hemisferio cerebeloso	17	20.0
Pancerebeloso	4	4.7
4to Ventrículo	7	8.2
Ángulo Pontocerebeloso	5	5.9
Total	85	100.0

Tabla 3

En relación a la frecuencia de los subtipos moleculares de los meduloblastomas, los más comunes fueron el Grupo 3 y el Grupo 4, con un 36.5% y 30.6% respectivamente, siguiendo en frecuencia el grupo Sonic Hedgehog con 25.9% y con menos frecuencia el grupo Wingless 7.1%, con una $P < 0.001$. (Tabla 4)

Tipo molecular		
	Frecuencia	Porcentaje
G3	26	30.6
G4	31	36.5
SHH	22	25.9
WNT	6	7.1
Total	85	100.0

Tabla 4

Localización		Subtipo molecular				Total
		WNT	SHH	G3	G4	
Localización	Vermis	4	6	20	22	52
	Hemisferio cerebeloso	0	14	0	3	17
	Vermis/Hemisferio cerebeloso	0	2	1	1	4
	4to Ventriculo	1	0	3	3	7
	Ángulo pontocerebeloso	1	1	1	2	5
Total		6	23	25	31	85

Tabla 5

Los resultados en comparación del subtipo molecular con respecto a su localización en la fosa craneal posterior, concuerdan con la literatura mundial, con un predominio del Grupo 3 y Grupo 4 en el vermis cerebeloso y 4to ventrículo, en el hemisferio cerebeloso el grupo Sonic Hedgehog y las lesiones del ángulo

pontocerebeloso resultaron mixtas, ocupando más pacientes con este subtipo molecular para tener unos mejores resultados, estos resultado siendo significativos con una $P < 0.001$. (Tabla 5, 11)

Observando la correlación que se tiene en el subtipo molecular y la localización, el estudio concuerda con la literatura mundial, donde los principales síntomas iniciales que presentan los pacientes son cefalea y alteraciones de coordinación motora como ataxia y disimetría, con un valor de $P < 0.001$. (Tabla 6, 7, 12, 13)

Subtipo molecular * Síntoma inicial

		Síntomas								Total
		Cefalea	Ataxia	Dismetría	Alteración del estado de alerta	Emesis	Crisis convulsiva	Paresia	Disartria	
Subtipo molecular	WNT	2	2	0	0	0	1	0	1	6
	SHH	11	6	4	2	0	0	0	0	23
	G3	6	9	4	5	1	0	0	0	25
	G4	7	11	2	10	0	0	1	0	31
Total		26	28	10	17	1	1	1	1	85

Tabla 6

Síntoma inicial * Subtipo molecular

Síntomas		Subtipo molecular				Total
		WNT	SHH	G3	G4	
Síntomas	Cefalea	2	11	6	7	26
	Ataxia	2	6	9	11	28
	Dismetría	0	4	4	2	10
	Alteración del estado de alerta	0	2	5	10	17
	Emesis	0	0	1	0	1
	Crisis convulsiva	1	0	0	0	1
	Paresia	0	0	0	1	1
	Disartria	1	0	0	0	1
Total		6	23	25	31	85

Tabla 7

Se observó en el estudio que en relación del tipo molecular es mayor el porcentaje de pacientes con Lansky igual o menor de 50 en los grupo 3 y 4, lo que corresponde con la literatura mundial, sin embargo no presentando significancia con una P de 0.296. (Tabla 8,14)

Estado actual (Lansky) en relación a tipo molecular

Estado actual (Lansky)		Tipo molecular				Total
		WNT	SHH	G3	G4	
Estado actual (Lansky)	0-50	2	5	10	6	23
	60-70	0	8	8	13	29
	80-100	4	10	7	12	33
Total		6	23	25	31	85

Tabla 8

Se describió el estado funcional en la escala pediátrica de Lansky comparada con el tratamiento adyuvante recibido, en donde los pacientes que recibieron terapia conjunta con quimioterapia y radioterapia, tuvieron un mayor puntaje en la escala Lansky en relación a los demás grupos, sin embargo con un resultado de P de 0.134. (Tabla 9, 15)

Estado actual (Lansky) en relación a Tratamiento

		Tratamiento				Total
		Cirugía	Cirugía, Quimioterapia	Cirugía, Radioterapia	Cirugía, Quimioterapia, Radioterapia	
Estado actual (Lansky)	0-50	4	3	1	15	23
	60-70	6	3	2	18	29
	80-100	0	2	1	30	33
Total		10	8	4	63	85

Tabla 9

XI. DISCUSIÓN

Desde hace varias décadas se conoce y se han estudiado a los meduloblastomas, siendo una patología encontrada en la fosa posterior craneal principalmente en la población pediátrica, la cual se había dividido por mucho años debido a su histología patológica. (1,4)

En los últimos años gracias a los nuevos avances en la anatomía patológica se ha podido desarrollar una subclasificación de estos tumores en relación a su subtipo molecular, dividiéndose en 4 subtipos: Wingless (Wnt), Sonic Hedhehog (SHH), Grupo 3 (G3), y Grupo 4 (G4). (7,8)

Se han realizado estudios en donde se ha demostrado que dependiendo el subtipo molecular se puede saber la localización en la fosa posterior craneal de los meduloblastomas, además que en relación a esto, saber el pronóstico de los mismos. (6)

Los tumores Wingless se han descrito principalmente en el ángulo pontocerebeloso, sin embargo en el estudio se demostró localización mixta, los tumores Sonic Hedhehog se presentan en los hemisferio cerebelosos, esto demostrándose en nuestro estudio, los tumores Grupo 3 y Grupo 4 mencionando la literatura se localización vermiana y en ocasiones extendiéndose a los hemisferios cerebeloso, estos 3 últimos grupos demostrándose de manera significativa en el estudio. (7,8)

Esto ha desarrollado nuevos tratamientos que aún están en fases de experimentación de acuerdo a cada subtipo molecular. (5)

El principal manejo y más importante es quirúrgico al realizar una resección completa, sin embargo la terapia adyuvante con quimioterapia y radioterapia ayuda de forma importante a la supervivencia de estos pacientes, y se ha reportado que la terapia combinada ayuda a mejorar tanto la supervivencia como el pronóstico funcional, que el estudio se demostró que los pacientes que recibieron terapia combinada presentaron un mayor puntaje en la escala pediátrica funcional de Lansky. (3)

XII. CONCLUSIÓN

Los meduloblastomas son tumoraciones que se forman en la fosa craneal posterior principalmente en paciente de edad pediátrica, y estos se subdividen de acuerdo a su biología molecular la cual se correlaciona con su localización específica y esto dando una presentación clínica en relación al mismo subtipo.

Los meduloblastomas se clasifican en 4 subtipos moleculares: Wingless (WNT) localizados en ángulo pontocerebeloso, sin embargo es el grupo que tiene un diversidad de localización más amplia en relación a los demás, Sonic Hedgehog (SHH) localizados principalmente en los hemisferios cerebelosos, Grupo 3 y Grupo 4 localizados con predominio vermiano, 4to ventrículo, en ocasiones extendiéndose a los hemisferios cerebelosos.

El subtipo molecular de los meduloblastomas influye en relación a la funcionalidad de los pacientes posterior al tratamiento, en relación a la escala de funcionalidad pediátrica de Lansky, teniendo los mayores puntajes los subtipo WNT y SHH, y con los puntajes más bajos los Grupo 3 y Grupo 4.

El principal tratamiento para los meduloblastomas es realizar una resección quirúrgica completa o dejar un residual menor a 1.5 cm³, se ha usado terapia adyuvante con quimioterapia, radioterapia y combinada, tomando en cuenta la edad del paciente, observándose mejor estado funcional en los pacientes que fueron

sometidos a ambos tratamientos, observando mayor puntaje en la escala funcional pediátrica de Lansky

Los síntomas iniciales de los meduloblastomas dependen de su localización, observando que se correlacionan con su subtipo molecular, siendo el más frecuente la cefalea en todos los subtipos, en la localización vermiana y 4to ventrículo, alteración del estado de alerta y ataxia, en los hemisféricos cerebelosos presentándose con disimetría.

A pesar de las marcadas mejorías en la supervivencia general de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma en las últimas décadas, un trabajo considerable queda por hacer para mejorar la supervivencia dentro de los subgrupos moleculares de los pacientes, así como para atenuar las morbilidades relacionadas con el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los sobrevivientes.

Ha habido un sorprendente aumento reciente en nuestra comprensión de la biología del meduloblastoma. El subtipo molecular ha permitido a los investigadores caracterizar mejor a los meduloblastomas en formas que tienen importancia pronóstica y terapéutica.

A medida que se presta mayor atención a la calidad de vida posterior a la terapia y el riesgo de efectos secundarios a largo plazo relacionados con el tratamiento, y a la intensidad del tratamiento, los cuales se puede reducir adecuadamente, también se buscan agentes novedosos, menos tóxicos y más específicos.

La incorporación de una nueva de terapia relacionada con el subtipo molecular puede permitir mayor reducción de la dosis de radiación y quimioterapia citotóxica, con la consiguiente mitigación de las secuelas negativas del tratamiento y una mejor calidad de vida para los sobrevivientes con meduloblastoma.

Aunque nuestra comprensión de la biología de los meduloblastomas ha evolucionado considerablemente en los últimos años, estos avances en patología molecular aún no se han incorporado en el tratamiento del meduloblastoma.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Junio 2021	Agosto – Septiembre 2021	Octubre – Noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero – Febrero 2022	Marzo – Abril 2022	Mayo 2022
Realización de marco teórico e hipótesis	X						
Captura y codificación de datos		X	X	X			
Análisis estadístico					X	X	
Informe de resultados						X	X

Tabla 10

XIV. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sun Y. Li M. Exploring genetic alterations in circulating tumor DNA from cerebrospinal fluid of pediatric medulloblastoma. *Nature scientific reports* 2021; 11:5638
- 2) Yang F. Rosenblum J. Ho W. New developments in the pathogenesis, therapeutic targeting, and treatment of pediatric Medulloblastoma. *Cancers* 2022 14(9):2285
- 3) MI Leon Martinez. Medulloblastoma pediátrico, revisión y puesta al día. Elsevier España - *Radiología* 2011 53(2):134- 145
- 4) Waszak S. Northcott P. Buchhalter I. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *The Lancet Oncology* 2018. 19: 785–98
- 5) Manorajan B, Venugopal C. Bakhshinyan D. Wnt activation as a therapeutic strategy in medulloblastoma. *Nature communications* 2020. 28;11(1):432
- 6) Kool M, Jones D. Jager N. Genome sequencing of SHH Medulloblastoma predicts genotype- related response to smoothed inhibition. *Cancer Cell* 2014. 17;25(3):393-405.

- 7) Cavalli F, Remke M, Rampasek L. Intertumoral heterogeneity within Medulloblastoma subgroups. *Cancer Cell* 2017. 31(6):737-754.e6.
- 8) Vanner R, Remke M, Gallo M, Selvadurai H. Quiescent sox2 (+) cells drive hierarchical growth and relapse in sonic hedgehog subgroup Medulloblastoma. *Cancer Cell* 2014. 26(1):33-47
- 9) Voskamp MJ, Li S, Van Daalen KR, Immunotherapy in Medulloblastoma: Current State of Research, Challenges and Future Perspectives. *Cancers* 2021. 13(21), 5387
- 10) Vladoui M, El-Hamamy I, Donovan L. Childhood Cerebellar Tumors Mirrorconserved fetal transcriptional programs. *Nature* 2019. 572(7767):67-73
- 11) Yang W, Wenping M, Huang J. Beijing Children's hospital guidelines on the design and conduction of the first standardized database for medulloblastoma. *Research Square* 2023. doi.org/10.21203/rs.3.rs-2704694/v1
- 12) Grassiot B, Beuriat P, Rocco F, Leblond P. Surgical management of posterior fossa medulloblastoma in children: The Lyon experience. *Neurochirurgie* 2021. *Neurochirurgie* 67 (2021) 52–60

XV. LIMITACIÓN DE ESTUDIO

Las limitaciones del estudio es que no es multicéntrico, y solo se llevó acabo en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

XVI. ANEXOS

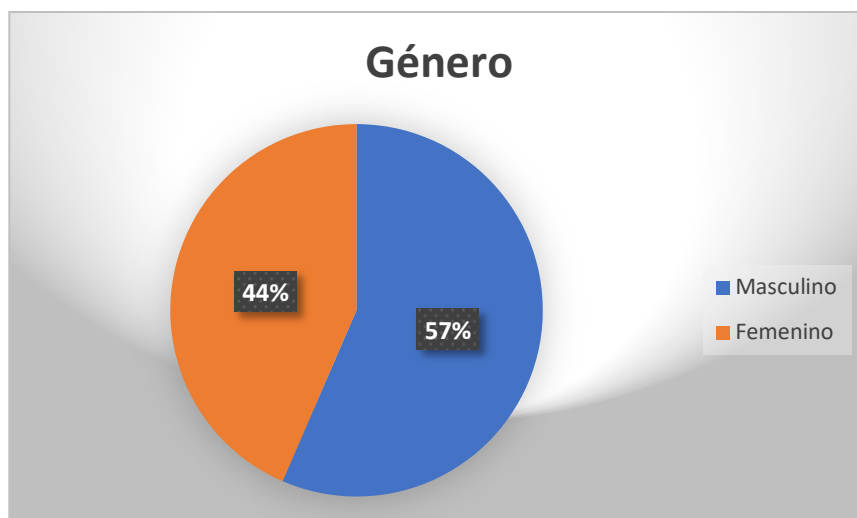


Gráfico 1

Localización* Subtipo molecular

	Valor	gl	P
Chi cuadrada	40.829 ^a	15	<.001
Razón de verosimilitud	43.367	15	<.001
Casos	85		

Tabla 11

Subtipo molecular * Síntoma inicial

	Valor	gl	P
Chi cuadrada	40.829 ^a	15	<.001
Razón de verosimilitud	43.367	15	<.001
Casos	85		

Tabla 12

Localización * Síntoma inicial

	Valor	gl	P
Prueba Chi cuadrada	49.663 ^a	35	.051
Razón de verosimilitud	34.476	35	.493
Casos	85		

Tabla 13

Estado actual (Lansky) en relación a tipo molecular

	Valor	df	P
Chi cuadrada	7.274 ^a	6	.296
Razón de verosimilitud	9.034	6	.172
Casos	85		

Tabla 14

Estado actual (Lansky) en relación a Tratamiento

	Valor	df	P
Chi Cuadrada	9.776 ^a	6	.134
Razón de verosimilitud	13.184	6	.040
Casos	85		

Tabla 15