

Asociación entre el perfil inmunohistoquímico y el desenlace clínico en pacientes con meduloblastoma tratados en un hospital pediátrico peruano, periodo 2013-2022

Milagros Gallegos Mendoza^{1,a}; Edith Paz Carrillo^{2,b}; Sandro Casavilca Zambrano^{3,b,e}; María del Rosario Villa Robles^{4,d,f}; Carlos Barrionuevo-Cornejo^{2,c,g}

1 Instituto Nacional de Salud del Niño, Breña. Lima, Perú.

2 Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Departamento de Patología. Lima, Perú.

3 Universidad de Huánuco, Facultad de Psicología. Huánuco, Perú.

4 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

^a Médico cirujano, especialista en anatomía patológica; ^b médico cirujano, especialista en laboratorio clínico y anatomía patológica; ^c médico cirujano, especialista en anatomía patológica; ^d bióloga, especialista en laboratorio de análisis clínicos y biológicos; ^e doctor en Neurociencias; ^f magíster en Bioquímica; ^g doctor en Medicina.

RESUMEN

Los meduloblastomas son las neoplasias cerebrales malignas más frecuentes en niños. Los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) pueden determinar una clasificación molecular mediante los marcadores GAB1, YAP1, B-catenina, P53 y Ki-67. La clasificación de estas neoplasias en grupos moleculares ha demostrado tener impacto clínico y terapéutico. Los desenlaces clínicos del meduloblastoma incluyen el fallecimiento, efectos o condiciones adversas y recidiva del tumor. El objetivo de esta investigación fue determinar la asociación individual entre los marcadores de IHQ usados para la determinación de grupos moleculares y el desenlace clínico en los pacientes con meduloblastoma atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), periodo 2013-2022. La población fue de 58 pacientes. Se comparó la expresión IHQ individual de GAB1, YAP1, B-catenina, P53 y Ki-67 en biopsias embebidas en parafina con el desenlace clínico. Se usó estadística descriptiva y un análisis bivariado para determinar asociaciones. El tipo histológico más frecuente fue el desmoplásico nodular y hubo alta frecuencia de expresión IHQ de YAP1 y asociación entre la expresión IHQ de YAP1 y efectos adversos. Las características clínico-patológicas de nuestros casos fueron semejantes a lo descrito en China. El hallazgo encontrado puede ser útil como marcador pronóstico de efectos adversos en meduloblastomas pediátricos.

Palabras clave: Meduloblastoma; Inmunohistoquímica; Niño; Neoplasias (Fuente: DeCS BIREME).

Association between the immunohistochemical profile and clinical outcome in patients with medulloblastoma treated at a Peruvian pediatric hospital, 2013-2022

Correspondencia:

Carlos Barrionuevo-Cornejo
carlos.barrionuevo28@gmail.com

Recibido: 14/2/2025

Evaluado: 13/3/2025

Aprobado: 28/4/2025



Esta obra tiene licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Copyright © 2025, Revista Horizonte Médico (Lima). Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

ABSTRACT

Medulloblastomas are the most common malignant brain neoplasms in children. Immunohistochemical (IHC) markers can determine a molecular classification, using the markers GAB1, YAP1, B-catenin, P53, and Ki67. The classification of these neoplasms into molecular groups has proven to be clinically and therapeutically significant. The clinical outcomes of medulloblastoma include death, adverse effects or conditions, and tumor recurrence. The objective of this research was to determine the individual association between the IHC markers used for molecular group classification and the clinical outcome in patients with medulloblastoma treated at the Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN - National Institute of Child Health) during the period 2013-2022. The population consisted of 58 patients. The individual IHC expression of GAB1, YAP1, B-catenin, p53, and Ki67 in paraffin-embedded biopsies was compared with the clinical outcomes. Descriptive statistics and bivariate analysis were used to determine associations. The desmoplastic/nodular variant was the most commonly observed histological type of medulloblastoma, and there was a high frequency of IHC expression of YAP1 and an association between IHC expression of YAP1 and adverse effects. The clinicopathological characteristics of our cases were similar to those described in China. The finding may be useful as a prognostic marker of adverse effects in pediatric medulloblastoma.

Keywords: Medulloblastoma; Immunohistochemistry; Child; Neoplasms (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Los meduloblastomas son neoplasias sólidas malignas que se localizan principalmente en la fosa posterior, y son más frecuentes en la población pediátrica ⁽¹⁾. En Estados Unidos, la incidencia anual en personas blancas no hispanas es de 2,2 casos por millón de personas; en hispanos, de 2,1 por millón y en afroamericanos, de 1,5 por millón ⁽¹⁾. Representan la tercera causa de muerte oncológica en la población infantil, con una tasa estandarizada de 3,38 casos por millón de habitantes en menores de 15 años, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana en el periodo 2013-2015 ⁽²⁾. Desde 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los meduloblastomas combinando el diagnóstico histológico-morfológico con las características genético-moleculares del tumor en cuatro subgrupos moleculares: WNT, Sonic Hedgehog (SHH), Grupo 3 y Grupo 4. Cada uno de estos subgrupos posee distintos perfiles transcripcionales, genéticos, demográficos, patrón de recurrencia y desenlaces clínicos ⁽³⁻⁵⁾.

Los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) que han demostrado utilidad y se han usado en anteriores estudios son P53, GAB1, YAP1, B-catenina y Ki-67 ⁽⁶⁾. Juraschka *et al.* refieren que mediante una subagrupación molecular se puede estratificar a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo riesgo (>90 % de supervivencia), riesgo estándar (75 %-90 % de supervivencia) y muy alto riesgo (<50 % de supervivencia) ⁽³⁾. Por otro lado, describen que los efectos y/o condiciones crónicas adversas del tratamiento con radioterapia y quimioterapia se asocian con deterioro neurocognitivo, pérdida de audición, baja estatura, deficiencia de la hormona hipofisaria, cataratas, enfermedad cerebrovascular y malignidades secundarias ⁽³⁾.

Tauziède-Espariat *et al.* ⁽⁷⁾ encontraron alta concordancia entre el panel de IHQ de rutina —compuesto por YAP1, GAB1, OTX2 y B-catenina— y el perfil de metilación del ADN, lo que confirma su utilidad como predictivo confiable del subtipo molecular en meduloblastomas. Los autores concluyeron que la combinación de dos marcadores de IHQ, YAP1 y OTX2, permiten una caracterización exitosa de la mayoría de los meduloblastomas. Por otro lado, Bárcenas L ⁽⁸⁾ estudió 49 casos a los que se les realizó marcación IHQ con YAP1, B-catenina, PIGU, OTX2, NGFR5 y p53, lo que permitió determinar la clasificación molecular. A partir de estos datos, se identificaron cinco subgrupos moleculares en la población pediátrica de un hospital en Colombia.

Actualmente, en el Perú, pocos hospitales públicos cuentan con laboratorios moleculares debido al alto costo que esto representa; tampoco existen investigaciones con datos demográficos y clínicos de pacientes pediátricos con este tipo de tumores asociados al perfil de IHQ que permitan determinar la clasificación molecular en meduloblastomas para estratificar su riesgo y determinar su desenlace clínico.

Vásquez *et al.* ⁽⁹⁾, en el año 2017, desarrollaron un estudio con el objetivo de determinar patrones epidemiológicos, de tratamiento y sus implicaciones para la supervivencia en niños con meduloblastoma; sin embargo, no abordaron el perfil de IHQ ni el desenlace clínico de estos pacientes.

Se estudió la asociación entre marcadores de IHQ y el desenlace clínico en meduloblastomas, que se atendieron en nuestra institución durante el periodo 2013-2022.

EL ESTUDIO

Se realizó un estudio correlacional y retrospectivo. Se incluyó a todos los pacientes registrados en la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), entre enero de 2013 y diciembre de 2022, que cumplieron con los criterios de inclusión: menores de 18 años, peruanos, con diagnóstico histopatológico de meduloblastoma y biopsias embebidas en parafina disponibles. Se seleccionaron 70 pacientes en total, pero solo se obtuvieron datos completos de 58.

Se recopilaron las variables edad, sexo, signos y síntomas, localización del tumor, presencia de metástasis, tipo de resección quirúrgica, tratamiento, desenlace clínico e IHQ en una base de datos de Microsoft Excel 2016. Además, se realizaron llamadas telefónicas a los familiares de los pacientes para completar algunos datos que no estaban registrados en la historia clínica; para ello, se contó con una ficha de consentimiento informado. El presente trabajo fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INSN (registros OEAI-4634-2024, UDES-120-2024, CIEI-373-2024).

Se seleccionaron las biopsias embebidas en parafina (bloques de parafina) correspondientes a los tumores de los pacientes incluidos en el estudio. Se realizaron nuevos cortes, los cuales fueron teñidos con hematoxilina y eosina para confirmar el diagnóstico histopatológico. Luego, se realizaron cortes de cuatro micras en cinco láminas para cada caso, se desparafinaron en xileno y se deshidrataron en etanol, tras lo cual se llevó a cabo la recuperación antigénica en buffer citrato y la incubación con los anticuerpos primarios contra P53, B-catenina, Ki-67, GAB1 y YAP1 (Compañía BioSB) durante una hora. Posteriormente, se lavaron las muestras con solución salina buffer fosfato y se incubaron con el anticuerpo secundario marcado con peroxidasa a 37°C por 30 minutos. Finalmente, las láminas se colorearon con hematoxilina por un minuto, se lavaron con agua durante tres minutos y se prepararon para la lectura microscópica.

Para evitar sesgos, la evaluación de los marcadores de IHQ fue realizada de forma independiente por el investigador principal y por patólogos subespecialistas en patología oncológica, de acuerdo con los criterios establecidos en la Tabla 1.

El análisis de los datos se efectuó en el programa Excel 2016. El análisis univariado se llevó a cabo para determinar la distribución de la edad utilizando las medidas de tendencia central y de dispersión. La normalidad en la distribución de las variables fue determinada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS). Las variables cuantitativas con distribución normal se presentaron por promedios y desviación estándar; aquellas que no siguieron una distribución normal se describieron por mediana y rango intercuartil. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes.

Asociación entre el perfil inmunohistoquímico y el desenlace clínico en pacientes con meduloblastoma tratados en un hospital pediátrico peruano, periodo 2013-2022

Luego, se realizó un análisis bivariado para determinar posibles asociaciones mediante la prueba de ji al cuadrado de Pearson para las variables categóricas. Se consideró un valor de $p < 0,05$ para definir significancia estadística en todas las pruebas.

Tabla 1. Anticuerpos de inmunohistoquímica usados para realizar el perfil IHQ de pacientes con meduloblastoma atendidos en el INSN 2013-2022

Anticuerpo	Compañía	Dilución	Localización	Control	Clona
β-catenina	BioSb	Listo para usar	Nuclear	Colon	14
YAP1	BioSb	Listo para usar	Nuclear y citoplasmática	Endotelio de placenta	BSB-146
GAB1/GRB2	BioSb	Listo para usar	Citoplasmática	Ganglio linfático	BSB-155
P53	BioSb	Listo para usar	Nuclear	Sarcoma pleomórfico (cerebro)	DO7
Ki-67	BioSb	Listo para usar	Nuclear	Sarcoma pleomórfico (cerebro)	EP5

En cuanto a los hallazgos, se observó que los picos de edad de los pacientes con meduloblastoma se ubicaron en los cuatro y nueve años, con predominio del sexo masculino. Asimismo, en la Tabla 2 se resumen las características clínicas e histológicas de los pacientes estudiados.

Con relación a los desenlaces, del total de pacientes, 20 (34,5 %) fallecieron y nueve (15,51 %) presentaron recidiva. Además, 38 pacientes (45,2 %) reportaron algún efecto o condición adversa; entre los más frecuentes, se encontraron el déficit neurocognitivo, la ataxia, la parestesia y las cataratas.

Tabla 2. Principales características clínicas y morfológicas de pacientes con meduloblastoma en el INSN, periodo 2013-2022 (n=58)

Características clínicas y morfológicas	n (%)
Edad promedio (rango)	8,11 años (6 meses a 17 años)
Sexo	
Masculino	38 (66,00)
Femenino	20 (34,00)
Lugar de nacimiento	
Lima	24 (41,00)
Piura	7 (12,00)
Cuzco	5 (9,00)
Otros	22 (38,00)
Signos y síntomas	
Vómitos	54 (30,00)
Cefalea	49 (27,00)
Ataxia	34 (19,00)
Desvanecimiento	8 (4,00)
Otros	37 (20,00)
Localización del tumor	
Cuarto ventrículo	26 (44,80)
Hemisferios cerebelosos	20 (34,40)
Vermis cerebeloso	10 (17,20)
Fosa posterior	2 (3,40)

Características clínicas y morfológicas	n (%)
Resección quirúrgica	
Completa	37 (63,80)
Incompleta	21 (36,20)
Presencia de metástasis	
No	45 (77,60)
Sí	13 (22,40)
Tratamiento	
Quimioterapia + Radioterapia	37 (63,70)
Ninguno	12 (20,60)
Radioterapia	5 (8,60)
Quimioterapia	4 (6,80)
Tipo histológico	
Desmoplásico/nodular	26 (44,80)
Clásico	14 (24,10)
Anaplásico/células grandes	10 (17,20)
Sin especificación	5 (8,60)
Con nodularidad extensa	3 (5,20)

Respecto a los biomarcadores, se observó positividad para B-catenina, GAB1 y YAP1 en el 37,94 %, 65,52 % y 36,20 % de los casos, respectivamente. Asimismo, se detectó sobreexpresión de P53 en el 17,25 % de los casos. El análisis del índice

proliferativo a través de la expresión de Ki-67 reveló que en el 39,66 % de los casos, más del 50 % de las células presentaron positividad para este marcador (Figura 1).

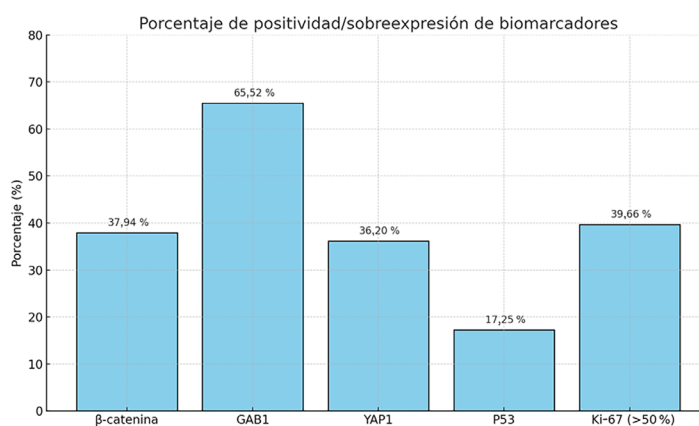


Figura 1. Porcentaje de positividad de biomarcadores de IHQ en pacientes del INSN con meduloblastoma, periodo 2013-2022

Por último, se identificó una asociación entre la tinción de YAP1 y la presencia de efectos o condiciones adversas, con un valor de $p = 0,0496$ ($p < 0,05$), mientras que no se encontraron asociaciones con el resto de los marcadores (Tabla 3). Dado

que este resultado es muy cercano a 0,05, debe tomarse con precaución y, por ese motivo, debe interpretarse como una progresión continua de evidencia y no como un veredicto absoluto.

Tabla 3. Asociación entre el perfil IHQ y el desenlace clínico de pacientes con meduloblastoma en el INSN, periodo 2013-2022 (n=58)

Resultado clínico	β-catenina	GAB1	YAP1	P53	Ki-67
Efectos o condiciones adversas	0,9405	0,6828	0,0496	0,6247	0,6243
Fallecimiento	0,7741	0,6643	0,7157	0,1288	0,0519
Recidiva del tumor	0,2456	0,1831	0,1949	0,8759	0,2906

DISCUSIÓN

El meduloblastoma es una neoplasia maligna de grado IV, localizada en el cerebelo, y representa más del 20 % de todas las neoplasias pediátricas del sistema nervioso central. Se presenta con mayor frecuencia en niños de entre uno y 10 años, con picos de incidencia entre los tres y cuatro años, y entre los ocho y 10 años ⁽¹⁰⁾. Se trata de una neoplasia con heterogeneidad tanto clínica como molecular, motivo por el cual la OMS la ha clasificado en cuatro subgrupos genéticos, definidos según sus respectivas alteraciones moleculares ⁽¹¹⁾. Esta clasificación ha cobrado importancia para planificar la terapia, determinar el pronóstico y el desenlace clínico de los pacientes ⁽³⁾. Una forma de determinar estos grupos es mediante estudios de IHQ, que han demostrado utilidad como subrogados de las pruebas moleculares ⁽⁷⁾.

En un estudio realizado por Shuangshoti *et al.* ⁽¹²⁾ en 32 pacientes niños y adultos tailandeses, se reportó una media de edad de 6,9 años y predominio masculino, con una relación hombre/mujer (H/M) de 2,5/1. En el presente estudio, se reporta una media de 8,11 años, con picos de la enfermedad a los cuatro y nueve años y una relación H/M de 1,9/1. Nuestros resultados guardan mayor similitud con los reportados por Louis *et al.* ⁽¹⁾, donde la mediana de edad fue de nueve años, con picos de incidencia a los tres y siete años y una relación H/M de 1,7/1.

Según Dangouloff-Ros *et al.* ⁽¹¹⁾, la mayoría de los meduloblastomas se originan en el velo medular posterior y se extienden desde el vermis inferior hasta el cuarto ventrículo, por lo que en el 75-90 % de los casos corresponden a neoplasias de línea media. Además, el autor estima que entre el 3 % y el 8 % de los tumores se originan primitivamente en el ángulo pontocerebeloso, mientras que entre el 10 % y el 15 % se desarrollan dentro de los hemisferios cerebelosos. En nuestro estudio predominó la ubicación en el cuarto ventrículo (44,82 %), seguida de los hemisferios cerebelosos (34,48 %). Esta distribución se relaciona con la mayor frecuencia de meduloblastomas del tipo desmoplásico nodular encontrados en nuestro estudio, hallazgo que ya ha sido descrito previamente ⁽¹⁾.

La distribución de los tipos histológicos de meduloblastoma observada en el presente estudio difiere de otras series descritas en Latinoamérica. Se identificó que los tipos desmoplásico/nodular y clásico correspondieron al 44,8 % y 24,1 % de los casos, respectivamente. Por el contrario, Bárcenas L ⁽⁸⁾,

quien realizó un estudio de 49 pacientes menores de 18 años en Bogotá, Colombia, observó que el 55,1 % correspondía al tipo histológico clásico y el 20,4 % al tipo desmoplásico/nodular. Este hallazgo sugiere que nuestros pacientes podrían pertenecer, con mayor frecuencia, al grupo molecular SHH, el cual se asocia con un pronóstico intermedio ⁽¹²⁾.

En el presente estudio, el 22,4 % de los casos presentó metástasis al momento del diagnóstico. Por lo general, la columna vertebral fue la zona más afectada por diseminación leptomeningea. La ubicación intracraneal fue la segunda en frecuencia. Estos resultados son similares a los reportados en un estudio realizado en el Hospital Tiantan de Beijín, China en 55 pacientes pediátricos, donde se observó una frecuencia de metástasis de 25,4 % ⁽¹³⁾. Además, Hovestadt *et al.* ⁽¹⁴⁾ refieren que aproximadamente un tercio de los pacientes con meduloblastoma presenta metástasis al momento de su diagnóstico.

En cuanto al perfil de IHQ, el estudio de Bárcenas L ⁽⁸⁾, realizado en pacientes de Colombia, encontró un perfil similar, aunque en su estudio usó dos marcadores adicionales, OTX2 y el NGFR5, lo que le permitió clasificar molecularmente a los meduloblastomas. El autor recomienda usar el panel completo para obtener resultados confiables.

Tauziède-Espariat *et al.* ⁽⁷⁾ encontraron, en su estudio de 155 pacientes, una alta concordancia entre el panel de IHQ de rutina (YAP1, GAB1, OTX2 y β-catenina) y el perfil de metilación del ADN, lo que confirma su utilidad como predictivo confiable del subtipo molecular. Concluyeron que la combinación de YAP1 y OTX2 permite una caracterización molecular exitosa en la mayoría de los casos de meduloblastomas. En el presente estudio no se cuenta con OTX2, sin embargo, un reporte posterior, con los marcadores realizados en este estudio, permitirá una clasificación molecular aproximada y brindará información pronóstica clínicamente útil en este tipo de neoplasias. El uso de estos tres marcadores YAP1, GAB1 y β-catenina como subrogados permite determinar los grupos moleculares WNT activado, SHH activado y No WNT/No SHH ⁽¹⁾.

La proteína 1 asociada a Yes (YAP1, por sus siglas en inglés) es un regulador transcripcional que activa la expresión de genes involucrados en la supervivencia y proliferación celular, y suprime los genes apoptóticos ^(15,16). El aumento de la expresión

de YAP1 se asocia con una enfermedad desfavorable y la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata ⁽¹⁷⁾, así como con otros tipos de cáncer, incluidos el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón de células no pequeñas ^(18,19). En el presente estudio, se identificó que la expresión de YAP1 podría considerarse como un factor pronóstico para efectos adversos en meduloblastoma. Sin embargo, debe tenerse cautela dado que el valor de *p* obtenido fue cercano a 0,05, como se indicó líneas arriba. Por otra parte, este marcador forma parte del panel de IHQ para la determinación de subgrupos moleculares, aunque, por sí solo, no es específico de ninguno de estos subgrupos ⁽²⁰⁾.

En conclusión, la expresión IHQ de YAP1 en nuestra cohorte fue del 36,20 % de los casos. Este hallazgo cobra relevancia al considerar la estrecha asociación entre la positividad para YAP1 y el subtipo histológico desmoplásico/nodular del meduloblastoma, el cual fue predominante en nuestra cohorte (44,8 % de los casos). Estudios previos han demostrado que YAP1 forma parte de la vía de señalización Hippo y actúa como un coactivador transcripcional implicado en la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis. Su expresión se ha vinculado especialmente al grupo molecular SHH, característico del subtipo desmoplásico/nodular, que tiende a presentarse con mayor frecuencia en niños pequeños y con un pronóstico más favorable en comparación con otros subtipos ^(1,16). La expresión de YAP1 en nuestra población podría reflejar no solo la predominancia histológica del subtipo desmoplásico, sino también una posible sobreexpresión de la vía SHH en este grupo de pacientes. Este hallazgo refuerza la importancia de los biomarcadores IHQ como herramientas complementarias en la subclasificación molecular del meduloblastoma, especialmente en contextos donde el acceso a pruebas genéticas es limitado. Para una mejor evaluación pronóstica de la IHQ en meduloblastoma pediátrico, se debe realizar un estudio retrospectivo o prospectivo que relacione las características y los desenlaces clínicos con los subgrupos moleculares determinados con IHQ.

Contribución de autoría: MGM colaboró en la planificación, el diseño, la búsqueda bibliográfica, el flujo de trabajo, la gestión de datos, el análisis de los datos estadísticos, la preparación de las tablas, la interpretación de los datos, la redacción y la revisión del manuscrito. Además, EPC, SCZ y CBC participaron en la corroboración diagnóstica de los casos, el análisis de IHQ, la búsqueda bibliográfica, la redacción y la revisión del manuscrito. Asimismo, MVR contribuyó a la ejecución y análisis de las pruebas de IHQ, así como a la revisión crítica del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: Proyecto ganador del concurso PCONFIGI 2023 de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (código A23011991).

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

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-Oncol* [Internet]. 2021;23(8):1231-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de cáncer de Lima Metropolitana 2013-2015 [Internet]. Lima: INEN; 2021. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/01/REGISTRO-DE-CANCER-DE-LIMA-METROPOLITANA-2013-2015.pdf>
3. Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review. *J Neurosurg Pediatr* [Internet]. 2019;24(4):353-63. Disponible en: <https://doi.org/10.3171/2019.5.PEDS18381>
4. D'Arcy CE, Nobre LF, Arnaldo A, Ramaswamy V, Taylor MD, Naz-Hazrati L, et al. Immunohistochemical and nanoString-based subgrouping of clinical medulloblastoma samples. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2020;79(4):437-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnen/ntaa005>
5. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, Nicholson SL, Fraga C, Neale G, et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2011;121(3):381-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0800-8>
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016;131(6):803-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
7. Tauziède-Espariat A, Huybrechts S, Indersie E, Dufour C, Puget S, Chivet A, et al. Diagnostic accuracy of a reduced immunohistochemical panel in medulloblastoma molecular subtyping, correlated to DNA-methylation analysis. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2021;45(4):558-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001640>
8. Bárcenas LP. Clasificación de una serie de meduloblastomas en grupos genéticamente definidos por medio de un panel de inmunohistoquímica en pacientes de un hospital pediátrico [tesis de posgrado]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2021. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/78888>
9. Vasquez L, Alvarez C, León E. Childhood medulloblastoma: single-center experience of 16 years in Peru. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017;64:e26772. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.26772>
10. Liu Y, Xiao B, Li S, Liu J. Risk factors for survival in patients with medulloblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2022;12:827054. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.827054>
11. Dangouloff-Ros V, Varlet P, Levy R, Beccaria K, Puget S, Dufour C, et al. Imaging features of medulloblastoma: conventional imaging, diffusion-weighted imaging, perfusion-weighted imaging, and spectroscopy: from general features to subtypes and characteristics. *Neurochirurgie* [Internet]. 2021;67(1):6-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2017.10.003>
12. Shuangshoti S, Tadadontip P, Techavichit P, Thorner PS, Shuangshoti S, Teerapakpinyo C. Simplified molecular subtyping of medulloblastoma for reduced cost and improved turnaround time. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2020;28(7):538-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PAL.0000000000000794>
13. Jiang T, Zhang Y, Wang J, Du J, Raynald, Qiu X, et al. A retrospective study of progression-free and overall survival in pediatric medulloblastoma based on molecular subgroup classification: a single-institution experience. *Front Neurol* [Internet]. 2017;8:198. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00198>
14. Hovestadt V, Ayrault O, Swartling FJ, Robinson GW, Pfister SM, Northcott PA. Medulloblastomics revisited: biological and clinical insights from thousands of patients. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2020;20(1):42-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0223-8>
15. Wu S, Liu Y, Zheng Y, Dong J, Pan D. The TEAD/TEF family protein Scalloped mediates transcriptional output of the Hippo growth-regulatory pathway. *Dev Cell* [Internet]. 2008;14(3):388-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.01.007>

16. Zhang L, Ren F, Zhang Q, Chen Y, Wang B, Jiang J. The TEAD/TEF family of transcription factor Scalloped mediates Hippo signaling in organ size control. *Dev Cell* [Internet]. 2008;14(3):377-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.01.006>
17. Marx A, Schumann A, Höflmayer D, Bady E, Hube-Magg C, Möller K, et al. Up regulation of the Hippo signalling effector YAP1 is linked to early biochemical recurrence in prostate cancers. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):8916. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65772-w>
18. Wang Y, Dong Q, Zhang Q, Li Z, Wang E, Qiu X. Overexpression of yes-associated protein contributes to progression and poor prognosis of non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* [Internet]. 2010;101(5):1279-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01511.x>
19. Liu JY, Li YH, Lin HX, Liao YJ, Mai SJ, Liu ZW, et al. Overexpression of YAP 1 contributes to progressive features and poor prognosis of human urothelial carcinoma of the bladder. *BMC Cancer* [Internet]. 2013;13:349. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-349>
20. Wu Y, Hou Y, Xu P, Deng Y, Liu K, Wang M, et al. The prognostic value of YAP1 on clinical outcomes in human cancers. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2019;15(19):8681-700. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.102358>