

ANÁLISIS DEL VALOR DIAGNÓSTICO DE LA METILÓMICA EN TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS DE UNA ÚNICA INSTITUCIÓN

Florencia Yorio¹, Sebastián Cerrato¹, Bernadette Calabrese¹, Nicolás Palomar¹, Agustín Cardoso¹, Naomi Arakaki², Horacio Martinetto², Blanca Diez¹, Alejandro Muggeri¹

¹Servicio de Neurooncología, ²Departamento de Neuropatología y Biología Molecular, FLENI, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Florencia Yorio, Servicio de Neurooncología, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina
e-mail: fyorio@fleni.org.ar.

Resumen

Introducción: Existen importantes discrepancias en el diagnóstico histopatológico de los aproximadamente 100 tipos de tumores cerebrales primarios. En los últimos años se han incorporado técnicas como la biología molecular y más recientemente el análisis del perfil de metilación de ADN (metilómica) que permitiría alcanzar un diagnóstico más preciso.

Objetivos: Determinar el valor diagnóstico de la metilómica en tumores primarios del sistema nervioso central.

Materiales y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo comparando el diagnóstico convencional aportado por informes de anatomía patológica con el diagnóstico proporcionado por un clasificador *online* basado en perfiles de metilación de ADN (según este clasificador un *score* de coincidencia ≥ 0.9 sugiere diagnóstico de certeza del tipo/subtipo tumoral) tratados en nuestra institución, desde marzo 2019 a febrero 2023. Se incluyeron pacientes de todas las edades.

Resultados: Se evaluaron 119 pacientes con tumores primarios del sistema nervioso central. Noventa y uno de 119 pacientes (76%) tuvieron un *score* > 0.9 por análisis metilómico. En 86/119 pacientes (72%) hubo coincidencia entre el diagnóstico histopatológico y el análisis por perfil de metilación. En 5/119 pacientes (4%)

hubo discrepancia entre la clasificación por perfil de metilación y el análisis histopatológico. En pacientes sin diagnóstico histopatológico preciso, 10/22 tuvieron *score* > 0.9 por metilómica. Es decir, en un 47% de los casos con dificultades para arribar a un diagnóstico histopatológico, la metilación de ADN permitió realizar un diagnóstico preciso. En los casos de meduloblastoma, la coincidencia patología-metilómica fue del 100% aunque se observó un 28% de discrepancia cuando se utilizó sólo la inmunohistoquímica para determinar el subtipo molecular.

Conclusiones: Un adecuado seguimiento y tratamiento oncológico requiere de un correcto diagnóstico inicial. El perfil de metilación de ADN en tumores primarios del sistema nervioso central provee una nueva herramienta que aporta información relevante para obtener un diagnóstico aun en los casos en que el análisis histopatológico no es concluyente.

Palabras clave: perfil de metilación, clasificación de tumores, tumores primarios de sistema nervioso central

Abstract

Introduction: Brain tumor classification includes approximately 100 entities. Discrepancy in the pathology diagnosis is frequent. During the last few years, new techniques such as molecular

biology and, most recently, DNA methylation profile analysis have been incorporated in order to reach a more precise diagnosis.

Objective: To determine the diagnostic value of methylomics in primary central nervous system (CNS) tumors.

Materials and methods: A retrospective analysis comparing the conventional anatomopathological diagnosis and the methylation profile diagnosis was made. Adult and pediatric patients were included, treated in between March 2019 and February 2023 in our institution.

Results: One hundred and nineteen patients with CNS primary tumors were included; 91/119 (76%) patients had a methylomic analysis score > 0.9 . In 86/119 (72%) diagnosis showed agreement between anatomopathological diagnosis and methylation profile. In 5/119 (4%) we found discrepancy among these methods. In patients without a precise histopathological diagnosis, 10/22 had a methylomics profile score > 0.9 . This meant that methylation profile analysis led to specific diagnosis in 47% of cases with difficulty reaching a histopathological diagnosis. In the medulloblastoma group, pathology-methylomics coincidence was 100%. However, subgroup classification showed a 28% discrepancy.

Conclusions: An adequate treatment and follow-up requires an accurate diagnosis. DNA methylation profile in CNS primary tumors provides a novel tool that gathers relevant information to reach a diagnosis when anatomopathological analysis is not suitable.

Key words: methylation profile, tumor classification, primary central nervous system tumors

Introducción

Las clasificaciones de tumores del sistema nervioso central (SNC) se han basado principalmente en los hallazgos histológicos, enriquecidos por técnicas como la inmunohistoquímica. Con estos métodos es posible encontrar un alto nivel de discrepancia entre distintos patólogos con una misma muestra tumoral, llevando en ocasiones a diagnósticos muy disímiles. En nuestro país la tasa de discrepancias en un estudio retrospectivo realizado en FLENI fueron del 35%: discrepancias mayores 58%

(implicaba cambio de pronóstico y tratamiento) y menores 42%.

Las guías de consenso para la clasificación de tumores de SNC han evolucionado en el tiempo, incorporando nuevos métodos que disminuyen la tasa de error. En el año 2016 se incorporó la biología molecular. Como ejemplo, determinaciones tales como IDH o la codeleción 1p19q permitieron una mayor comprensión del pronóstico y por consecuencia un cambio en la clasificación de los gliomas¹. En la última edición de la clasificación de tumores cerebrales de la WHO del año 2021, se agregó el análisis del perfil de metilación de ADN como nueva técnica auxiliar para clasificar a los tumores cerebrales primarios².

Capper y col., a través del análisis del perfil de metilación de ADN de un poco más de 1000 tumores cerebrales, han desarrollado un clasificador *online* utilizando la inteligencia artificial. Esta plataforma identifica a la mayoría de los distintos tumores del SNC permitiendo agruparlos y clasificarlos en tipos y subtipos tumorales según su determinado perfil de metilación de ADN^{3,4}.

Cuando existe un elevado nivel de concordancia ($score \geq 0.9$) entre el perfil de metilación del tumor que estamos analizando y el perfil de tumores de referencia del clasificador, se puede arribar con un muy alto grado de seguridad al diagnóstico. Los patólogos deben ser cuidadosos al respaldar los diagnósticos sugeridos por metilómica con puntajes por debajo de 0.9 ($score < 0.9$ y > 0.5) y probablemente deban ignorar y descartar las recomendaciones si los puntajes están por debajo de 0.5⁵.

La metilómica es una nueva herramienta que puede ser el camino más efectivo para caracterizar tumores con morfología inusual y puede ser el único camino en la actualidad para identificar tipos y subtipos de tumores raros. Incluso para patólogos muy entrenados en el diagnóstico de tumores de SNC, el aporte de la metilómica es muy útil. Sin embargo, no se recomienda aún utilizar esta técnica en forma aislada, debiendo ser un método auxiliar y ser combinada con los métodos convencionales para arribar a un diagnóstico definitivo.

El objetivo de este estudio es analizar la relevancia de la clasificación por metilómica en el diagnóstico de tumores primarios de SNC.

Materiales y métodos

Se realizó el análisis de una población de pacientes con tumores primarios de sistema nervioso central evaluados en un único centro situado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Se realizó un análisis retrospectivo de informes de anatomía patológica que adjuntaban perfil de metilación de ADN. En todos los casos el mismo equipo de patólogos emitió un informe a partir de la histopatología y la inmunohistoquímica. Se comparó el diagnóstico obtenido en forma convencional (a partir de la histopatología, inmunohistoquímica y biología molecular) con el diagnóstico aportado por la metilómica según el clasificador *online*. El diagnóstico histopatológico se realizó primero y aproximadamente 3 semanas después se adjuntó el informe metilómico, aclarando que en el primer informe el diagnóstico histopatológico no estaba viciado por el análisis metilómico.

Metodología de la metilómica: Se aísla ADN de la muestra tumoral que luego es sometido a un control de calidad para determinar si la cantidad (determinada con Nanodrop), calidad e integridad (determinadas por PCR en tiempo real) son las requeridas para el análisis. La segunda fase consiste en la determinación del perfil de metilación de la muestra utilizando el chip 850K Epic de Illumina. Una vez obtenido el resultado del perfil de metilación, los datos son analizados empleando el clasificador (versión 12.5) desarrollado por el Centro Alemán de Investigaciones en Cáncer (DFKZ) y la Universidad de Heidelberg. Para ello se utiliza la plataforma del DFKZ, de la que nuestra institución es usuario registrado.

Resultados

Se analizaron 119 pacientes con tumores cerebrales primarios tratados en nuestra institución, desde

marzo 2019 a febrero 2023. Se incluyeron pacientes de todas las edades. La mediana de edad fue 44 años (rango 0-80), 89 adultos y 30 pediátricos (menores a 18 años). Se incluyeron 69 hombres y 50 mujeres. En 9 pacientes se realizó el diagnóstico por perfil de metilación ante la recidiva de la enfermedad con material de biopsia nuevo. La demora mediana desde la cirugía hasta la obtención del perfil de metilación fue de 49 días (rango 29-191 días).

Según el diagnóstico histopatológico, se incluyeron 69 gliomas difusos (47 glioblastomas, 13 astrocitomas de bajo grado, 3 oligodendrogliomas, 6 gliomas difusos de tipo pediátrico), 8 ependimomas, 1 tumor astrocitario circunscripto, 9 tumores glioneuronales/neuronales, 1 tumor de la región pineal, 23 tumores embrionarios (21 meduloblastomas), 2 sarcomas, 4 tumores anaplásicos sin diagnóstico, y 2 meningiomas (Material suplementario).

En 91/119 pacientes el *score* fue ≥ 0.9 . Es decir, en un 76% del total de pacientes el análisis metilómico no arrojó dudas en relación con el diagnóstico.

Al comparar diagnóstico patológico inicial con su respectivo diagnóstico por metilómica (Tabla 1):

- en 86/119 (72%) pacientes con *score* ≥ 0.9 hubo coincidencia patología-metilómica.
- en 5/119 (4%) pacientes con *score* ≥ 0.9 no hubo coincidencia patología-metilómica interpretándose como discrepancia.

En 21/119 pacientes el diagnóstico patológico inicial fue dudoso, en ocasiones sugiriendo más de un tipo tumoral. En 10 de esos 21 pacientes (47%) la metilómica aclaró el diagnóstico al obtenerse *score* ≥ 0.9 (Tabla 2). Además, en 4 pacientes el *score* fue entre 0.5 a 0.9 y al menos en 3 casos aportó información para adecuar el tratamiento (Tabla 3).

El grupo con mayor porcentaje de coincidencias fue el de los tumores embrionarios (21 meduloblastomas

Tabla 1. Comparación de los datos de la serie actual con resultados de Capper y col.

	FLENI	Capper y col.
<i>Score</i> ≥ 0.9 (dx de certeza)	91/119 (76%)	977/1104 (88%)
Coincidió patología y metilómica (<i>score</i> ≥ 0.9) Confirma DX	86/119 (72%)	838/1104 (76%)
No coincidió patología y metilómica (<i>score</i> ≥ 0.9) Cambio de DX	5/119 (4%)	139/1104 (12%)
<i>Score</i> < 0.9	28/119 (24%)	127/1104 (12%)

y 1 tumor teratoide rabdoide atípico). Hubo coincidencia absoluta patología-metilómica en los 21 pacientes con meduloblastoma. Sin embargo, en 6/21 pacientes (28.5%) hubo error del subtipo molecular cuando se utilizó sólo la inmunohistoquímica. En todos los casos (100%) el diagnóstico coincidió con un *score* de 0.9 o mayor. En el caso de los meningiomas, tumores astrocitarios circunscritos y oligodendrogliomas la coincidencia también fue del 100%, pero el número de pacientes era tan bajo como 2, 1 y 3 respectivamente.

El grupo de los glioblastomas presentó una coincidencia del 75% (34/45). De todos modos, sólo en 1 caso se obtuvo un diagnóstico diferente por perfil de metilación (ganglioglioma). El resto de los análisis arrojaron un *score* bajo para el mismo diagnóstico y en 2 casos el resultado fue “tejido inflamatorio peritumoral”.

En los astrocitomas de bajo grado la coincidencia fue del 81% (9/11), en gliomas difusos de tipo

Tabla 2. Diagnósticos aportados por la metilómica que ayudaron a resolver casos en los que la histopatología propuesta planteaba dudas o más de un diagnóstico diferencial

Glioblastoma IDHwt (<i>score</i> 0.9)
Astrocitoma IDHm (<i>score</i> 0.9)
Astrocitoma IDHm (<i>score</i> 0.9)
Subependimoma (<i>score</i> 0.9)
Neuroblastoma del SNC con activación de FOXR2 (<i>score</i> 0.99)
Glioma difuso con alteración de MAPK (<i>score</i> 0.99)
Tumor neuroepitelial difuso de alto grado (<i>score</i> 0.99)
Sarcoma de Ewing (<i>score</i> 0.9)
Sarcoma de Ewing (<i>score</i> 0.96)
Sarcoma de Ewing (<i>score</i> 0.96)

Tabla 3. Informes con diagnóstico no definido que presentaron *score* de 0.5-0.9 por perfil de metilación

Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico por perfil de metilación
Cuadro morfológico y perfil inmunológico compatibles con un tumor glioneuronal morfológicamente de bajo grado	Tumor glioneuronal de bajo grado (0.63)
Neoplasia glial y neuronal	Glioma difuso pediátrico de alto grado H3-IDH no mutados (0.54)
Tumor de células redondas poco diferenciadas	Tumor teratoide rabdoide atípico (0.79)
Cuadro morfológico y perfil inmunológico compatibles con un glioma con fenotipo astrocitario IDH1 y ATRX no mutados por inmunohistoquímica	Ganglioglioma (0.87)

pediátrico 40% (2/5), entre los ependimomas 50% (3/6). No se obtuvieron coincidencias en los tumores glioneuronales (0/2) ni en los tumores de región pineal (0/1).

Se presentaron dos situaciones en cuanto a la discordancia diagnóstica. Aquellos casos en los que la metilación obtuvo un *score* menor a 0.5, y aquellos en los que se obtuvo un *score* de 0.9 o mayor, pero para otro diagnóstico. En 9/98 casos se obtuvo un *score* menor a 0.5 (9%). En 3 casos se informó como una falta de correspondencia con los grupos del clasificador. Del resto de los casos, 3 muestras obtuvieron *score* bajo para el diagnóstico sugerido por histología. De todos modos, en todos los casos se descartó el diagnóstico obtenido por perfil de metilación. Por otra parte, en 5 casos en los que se obtuvo un diagnóstico histopatológico definido, al realizar el análisis por perfil de metilación se obtuvo un *score* de 0.9 o mayor para otro diagnóstico (Tabla 4).

En 11 pacientes con diagnóstico definido por histología el *score* fue entre 0.5 y 0.9. La coincidencia fue del 63% en estos casos. En 1 caso no aportó información al diagnóstico dado que informaba “tejido inflamatorio del microentorno tumoral” y en 3 casos sugirió un diagnóstico diferente.

Discusión

El análisis por perfil de metilación de ADN es una herramienta novedosa que adiciona información para un diagnóstico preciso y objetivo de los tumores primarios de SNC, aún en casos en los que no es posible arribar a un diagnóstico a través del estudio histopatológico convencional.

En la diferenciación celular intervienen fenómenos genómicos y epigenómicos. La metilación de ADN

Tabla 4. Pacientes con discrepancia en el diagnóstico

Histología	Metilómica	Score
Ependimoma de células claras	Glioblastoma IDH no mutado	0.99999
Glioma difuso de tipo pediátrico	Astrocitoma pilocítico	0.991
Ganglioglioma grado 1	Astrocitoma pilocítico	0.99
Glioma IDH1 y H3K27M wt	Tumor difuso neuroepitelial (tipo adulto) de alto grado	0.99997
Astrocitoma pilomixóide grado 2	Astrocitoma pilocítico	0.99

es el mecanismo epigenómico más estudiado y es parte del proceso patogénico de muchas enfermedades como el cáncer, los trastornos del neurodesarrollo y las enfermedades autoinmunes. La metilación de ADN habitualmente ocurre en una citosina sobre un dinucleótido CpG. La distribución de dinucleótidos CpG es desigual, y se encuentran principalmente agrupados en “islas CpG” (CGI). Estas se encuentran generalmente en secuencias de promotores. La hipermetilación de sitios CpG en promotores normalmente lleva a silenciamiento de la transcripción, mientras que la hipometilación en el cuerpo de los genes normalmente deriva en aumento de su expresión. Sin embargo, el efecto de la metilación de ADN en la expresión no es lineal. Los patrones de metilación del ADN son tejido específico. Las células tumorales tienen un perfil de metilación complejo que, cuando se compara con tejidos no neoplásicos presenta globalmente un estado hipometilado del ADN, pero con islas CpG hipermetiladas⁶.

Cada tipo tumoral presenta un perfil de metilación del ADN específico (como una huella dactilar) reflejando el patrón epigenético de la célula/tejido de origen y los cambios adquiridos durante la formación tumoral⁷.

Los datos de metilación permiten además inferir el número de copias de todo el genoma y ciertas fusiones como duplicaciones en tándem en KIAA1549-BRAF de la célula tumoral (deleción 10q, amplificación EGFR, deleción CDKN2A, etc.), así como establecer el estado de metilación del promotor del gen MGMT. Las distintas entidades tumorales tienen cambios en el número de copias recurrentes (por ejemplo: deleción 10q, amplificación EGFR, deleción CDKN2A). Esto ayuda no sólo a disponer de un adecuado diagnóstico sino también a poder predecir la

respuesta a agentes alquilantes orales como la temozolomida y el pronóstico.

Un *score* del clasificador ≥ 0.9 puede establecer diagnóstico de certeza de un determinado tipo y subtipo tumoral. En estos casos la coincidencia con el patólogo hace diagnóstico definitivo. En nuestro trabajo la coincidencia fue del 72%, similar a los resultados del estudio de Capper y col., la cual fue del 76%. Esta coincidencia permite al oncólogo tratante saber que el diagnóstico tumoral es el correcto, ayudará a determinar el tratamiento más adecuado, y permitirá transmitirle a su paciente la información más precisa en cuanto a su pronóstico.

En pacientes con *score* ≥ 0.9 pero sin coincidencia con el diagnóstico aportado por el patólogo, debe reconsiderarse el mismo. En su gran mayoría se los considera errores histopatológicos iniciales, y la metilómica permite cambiar y establecer el diagnóstico definitivo. En nuestra serie de pacientes la discrepancia fue de 4% (5 pacientes), incluso en manos de neuropatólogos con amplia experiencia y disponibilidad de recursos. Al comparar con los datos de Capper y col. la tasa de errores diagnósticos fue menor (4% vs. 12%). El cambio hacia un diagnóstico preciso permite no sólo un adecuado abordaje terapéutico, sino en ocasiones poder avanzar con estudios moleculares adicionales en búsqueda de terapias blanco (como ejemplo, en nuestro paciente que cambió diagnóstico hacia astrocitoma pilocítico, podremos avanzar con determinaciones de mutación BRAF y fusión KIAA-BRAF).

En 21/119 pacientes (17%) no se pudo realizar un diagnóstico histopatológico inicial definitivo, incluso contando con todos los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad. Esta cifra probablemente sea mayor en medios que no cuentan con estas herramientas diagnósticas. En 10/21 (47%) de pacientes con diagnóstico

patológico dudoso, la metilómica logró aclarar el diagnóstico con un *score* de 0.9 o mayor, y en otros 4 pacientes con *score* de 0.5 a 0.9 aportó información para realizar un diagnóstico integrando todos los métodos. Nuevamente el aporte de la metilómica en estos casos podría aclarar el diagnóstico.

En pacientes con meduloblastoma no hubo diferencias patología-metilómica. Sin embargo, en 28% de pacientes hubo error del subtipo molecular cuando se utilizó sólo la inmunohistoquímica. La metilómica permite de esta manera al oncólogo tratante poder comprender mejor el escenario pronóstico del paciente y adecuar el tratamiento.

Un *score* < 0.9 y > 0.5 no descarta el diagnóstico propuesto por la metilómica. En ocasiones ese valor puede deberse a la calidad de la muestra y del ADN extraído. Es necesario integrar el análisis histopatológico para adecuar el diagnóstico definitivo. En caso de coincidencia patólogo-metilómica, habitualmente se establece lo propuesto por ambos como diagnóstico definitivo. En caso en que no coincidan patólogo-metilómica, se recomienda realizar en lo posible estudios moleculares adicionales a la muestra en cuestión. En pacientes en los cuales el diagnóstico propuesto por metilómica tiene un *score* < 0.5, se recomienda ignorarlo y discutir con el patólogo el diagnóstico definitivo. Dado que el clasificador es una herramienta en constante evolución, los casos con *scores* menores a 0.5 pueden representar entidades poco frecuentes que aún no han sido identificadas ya que no conforman un grupo estadísticamente significativo. En la medida que se vayan incorporando muestras al clasificador se irán definiendo nuevos tipos o subtipos tumorales a los cuales se irán asignando estos casos no resueltos. De hecho, en las sucesivas versiones del clasificador se han ido agregando nuevas entidades.

En comparación con los resultados de Capper y col., obtuvimos mayor número de pacientes con *score* < 0.9 (24% vs. 12%). En nuestra serie no se realizó perfil de metilación a todos los pacientes por la dificultad en la cobertura de la práctica por el sistema de salud. Muchos estudios fueron realizados para aclarar patología inicial dudosa. Esta razón económica que llevó a elegir a

determinados pacientes podría haber derivado en un sesgo en la muestra.

La mayor dificultad detectada para el uso de este método ha sido la demora que existe hasta la obtención del resultado. Los motivos han sido diversos, desde razones médicas en que se discute extensamente antes de solicitar el estudio cuando existen dudas en el diagnóstico (evaluando si se dispone de material para realizarlo o si se priorizan otros estudios a realizar con este material), a que en ocasiones los pacientes han realizado la cirugía en otro centro y debe revisarse antes la patología, hasta motivos de cobertura y administrativos. En los pacientes operados en el último año esta demora se ha acortado de 49 a 42 meses y el objetivo es optimizar estos tiempos lo máximo posible para poder adecuar el tratamiento en tiempo y forma.

En conclusión, un diagnóstico preciso es esencial para tomar correctas decisiones terapéuticas. La utilización del perfil de metilación del ADN tumoral ofrece una alta precisión diagnóstica, siendo complementaria a las metodologías ya existentes.

El uso masivo de los clasificadores tumorales de SNC, con su consecuente refinamiento, permitirá estandarizar los diagnósticos a través de distintos centros y el agregado de nuevas entidades aún desconocidas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Komori T. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: The major points of revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jul 15;57(7):301-311. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0010. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28592714; PMCID: PMC5566703.
2. Martin KC, Ma C, Yip S. From theory to practice: Implementing the WHO 2021 classification of adult diffuse gliomas in neuropathology diagnosis. *Brain Sci*. 2023 May 18;13(5):817. doi: 10.3390/brainsci13050817. PMID: 37239289; PMCID: PMC10216527.
3. Capper D, Jones DTW, Sill M. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 Mar 22;555(7697):469-474. doi: 10.1038/nature26000. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29539639; PMCID: PMC6093218.
4. Capper D, Stichel D, Sahm F. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS

- tumor diagnostics: The Heidelberg experience. *Acta Neuropathol.* 2018 Aug;136(2):181-210. doi: 10.1007/s00401-018-1879-y. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29967940; PMCID: PMC6060790.
5. Koelsche C, von Deimling A. Methylation classifiers: Brain tumors, sarcomas, and what's next. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022 Jun;61(6):346-355. doi: 10.1002/gcc.23041. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35388566.
 6. *The Biology of Cancer.* Weinberg RA. 2nd edition. 2014. Garland Science: New York. ISBN: (Paperback) 978-0815342205.
 7. Ozair A, Bhat V, Alisch RS. DNA methylation and histone modification in low-grade gliomas: Current understanding and potential clinical targets. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 20;15(4):1342. doi: 10.3390/cancers15041342. PMID: 36831683; PMCID: PMC9954183.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 5. Diagnóstico histopatológico y diagnóstico por perfil de metilación con score correspondiente de toda la población evaluada

Histopatología	Metilación	Score
Glioblastoma de células gigantes	Glioma difuso pediátrico de alto grado H3-IDHwt	0.27131
Glioma difuso IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.28654
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt ATRXwt	0.33711
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.46354
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.62389
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Tejido inflamatorio del microentorno tumoral	0.63647
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.73872
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.77166
Glioma difuso IDH1wt G3	Glioblastoma IDHwt	0.78324
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.87152
Glioma IDHwt ATRXwt	Ganglioglioma	0.87497
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.92152
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.92162
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioma difuso IDHmut	0.93968
Glioma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.94039
Glioma IDHwt G2	Glioblastoma IDHwt	0.97316
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.97809
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.9786
Glioblastoma IDHwt	Glioblastoma IDHwt	0.9799
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.98253
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt ATRXwt	0.9863
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.98647
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.98653
Glioblastoma IDHwt	Glioblastoma IDHwt	0.98682
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.98884
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99024
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99168
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99409
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.9947
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99571
Glioblastoma IDHwt	Glioblastoma IDHwt	0.9967
Glioblastoma de Células gigantes	Glioblastoma IDHwt	0.99731
Glioblastoma	Glioblastoma IDHwt	0.99754
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99788
Glioblastoma IDHwt	Glioblastoma IDHwt	0.99894

(continúa)

(continuación)

Histopatología	Metilación	Score
Glioblastoma IDHwt	Tejido inflamatorio probablemente adyacente al tumor	0.99928
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99963
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.9997
Glioma IDHwt ATRXwt G3	Glioblastoma IDHwt	0.99975
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99984
Glioma IDHwt H3K27Mwt	Tumor difuso neuroepitelial (tipo adulto) de alto grado	0.99997
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99997
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99998
Glioblastoma	Glioblastoma IDHwt	0.99998
Glioblastoma IDHwt	Glioblastoma IDHwt	0.99999
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99999
Glioblastoma IDHwt ATRXwt	Glioblastoma IDHwt	0.99999
Glioma difuso con fenotipo oligodendrocítico	Glioma difuso IDH mutado	0.99477
Glioma difuso con fenotipo oligodendrocítico IDH 1 mutado G2	Glioma difuso IDH mutado	0.99927
Glioma difuso con fenotipo oligodendrocítico IDH 1 mutado G2	Glioma difuso IDH mutado	0.99968
Glioma de bajo grado	Astrocitoma pilocítico anaplásico	0.57
Glioma difuso IDHwt	Glioma difuso IDH mutado	0.89986
Glioma difuso IDHwt ATRXmut	Glioma difuso IDH mutado	0.96897
Glioma difuso IDHwt G2	Glioma difuso IDH mutado	0.99442
Glioma difuso IDHwt ATRXmut G3	Glioma difuso IDH mutado	0.99712
Glioma difuso IDHwt ATRXmut G2	Glioma difuso IDH mutado	0.99945
Glioma difuso IDHwt ATRXmut	Glioma difuso IDH mutado	0.99953
Glioma difuso IDHwt ATRXmut G2	Glioma difuso IDH mutado	0.99976
Glioma difuso IDHwt ATRXmut G2	Glioma difuso IDH mutado	0.99998
Glioma difuso IDHwt ATRXmut G2	Glioma difuso IDH mutado	0.99999
Glioma difuso IDHwt ATRXmut G2	Glioma difuso IDH mutado	0.99996
Glioma difuso IDHwt ATRXmut G2	Glioma difuso IDH mutado	0.99999
Glioma difuso IDHwt	Glioma IDH mutado	0.99
Glioma difuso	<i>Sin match</i>	
Glioma difuso IDHwt	Glioma difuso de línea media H3 K23M mutado	0.68
Glioma de alto grado	Glioma difuso de la línea media H3 K27M mutado	0.99
Glioma difuso de tipo pediátrico	Astrocitoma pilocítico	0.991
Glioma difuso de la línea media H3 K27Mmut. G4.	Glioma difuso de la línea media H3K27 mutado	0.99953
Glioma de bajo grado	Astrocitoma pilocítico	0.99999
Ependimoma Supratentorial G3	Glioma difuso pediátrico de alto grado H3-IDH no mutados	0.43392
Ependimoma Supratentorial G3	Glioblastoma IDH no mutado	0.47655
Ependimoma	Ependimoma fosa posterior grupo B	0.55
Ependimoma anaplásico G3	Ependimoma RELA <i>fusion</i>	0.97
Ependimoma anaplásico	Ependimoma RELA <i>fusion</i>	0.99
Ependimoma espinal G2	Tumor ependimal	0.99999
Ependimoma de células claras	Glioblastoma IDH no mutado	0.99999
Tumor glial ependimario con áreas de subependimoma	Tumores ependimales	0.99982
Astrocitoma pilomixioide G2	Astrocitoma pilocítico	0.99
Tumor glioneuronal con áreas de crecimiento leptomeníngeo	Astrocitoma de alto grado con rasgos piloides	0.21306
Tumor glioneuronal de bajo grado	<i>Sin match</i>	
Gangliocitoma	<i>Sin match</i>	
Tumor glioneuronal	Glioma difuso pediátrico de alto grado H3-IDHwt	0.54029

(continúa)

(continuación)

Histopatología	Metilación	Score
Tumor glioneuronal de bajo grado	Tumor glioneuronal de bajo grado	0.63973
Neurocitoma extraventricular atípico vs neuroblastoma con activación FOXR2	Neuroblastoma del SNC con activación de FOXR2	0.99
Ganglioglioma G1	Astrocitoma pilocítico	0.99
Tumor glioneuronal de bajo grado vs. xantastrocitoma pleomórfico.	Glioma difuso con alteración de MAPK y activación del ciclo celular	0.99261
Gangliocitoma	Sin <i>match</i>	
Tumor mixoide desmoplásico de la región pineal, SMARCB1-mutado	Tumor teratoide rabdoide atípico	0.84738
Tumor teratoide rabdoide atípico	Tumor teratoide-rabdoide atípico	0.98
Tumor con duplicación en tandem BCOR vs. neuroblastoma FOXR2	Tumor neuroepitelial difuso de alto grado (tipo adulto)	0.99365
Sarcoma de células redondas indiferenciado	Sarcoma de Ewing	0.99
Sarcoma fibromixioide de bajo grado	Meningioma	0.35
Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas vs. astrocitoma	Sin <i>match</i>	
Tumor de células redondas poco diferenciado	Tumor teratoide-rabdoide atípico	0.79
Tumor de células redondas anaplásico	Sarcoma de Ewing con alteración CIC	0.96
Tumor anaplásico poco diferenciado	Sarcoma de Ewing con alteración CIC	0.99
Meningioma anaplásico G3	Meningioma	0.94884
Meningioma meningotelial	Meningioma benigno	0.99991
Meduloblastoma clásico Subgrupo SHH.	Meduloblastoma SHH activado	0.95623
Meduloblastoma clásico	Meduloblastoma grupo 3/4	0.97
Meduloblastoma clásico Subgrupo 3/4	Meduloblastoma WNT	0.98
Meduloblastoma tipo NOS	Meduloblastoma SHH	0.99
Meduloblastoma con nodularidad extendida	Meduloblastoma SHH	0.99
Meduloblastoma clásico	Meduloblastoma grupo 3/4	0.99
Meduloblastoma desmoplásico nodular. Subgrupo SHH	Meduloblastoma SHH	0.99
Meduloblastoma desmoplásico nodular	Meduloblastoma SHH	0.99
Meduloblastoma clásico Subgrupos 3/4	Meduloblastoma SHH	0.99
Meduloblastoma	Meduloblastoma SHH	0.99
Meduloblastoma desmoplásico nodular. Subgrupo SHH	Meduloblastoma SHH	0.99
Meduloblastoma clásico	Meduloblastoma SHH	0.99
Meduloblastoma de nodularidad extendida. Subgrupo SHH	Meduloblastoma SHH	0.99
Meduloblastoma clásico Subgrupo SHH	Meduloblastoma grupo 3/4	0.98
Meduloblastoma.	Meduloblastoma grupo 3/4	0.99
Meduloblastoma clásico Subgrupo 3/4	Meduloblastoma WNT	0.99
Meduloblastoma clásico no WNT	Meduloblastoma grupo 3/4	0.99
Meduloblastoma desmoplásico Subgrupo SHH	Meduloblastoma grupo 3/4	0.99
Meduloblastoma Clásico.	Meduloblastoma SHH activado	0.99234
Meduloblastoma clásico Subgrupo 3/4	Meduloblastoma SHH activado	0.99922
Meduloblastoma clásico	Meduloblastoma WNT	0.99994