

## EVALUACION DE LA TALLA FINAL Y SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS EN PACIENTES SOBREVIVIENTES DE MEDULOBLASTOMA CON DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO, TRATADOS O NO CON HORMONA DE CRECIMIENTO BIOSINTETICA RECOMBINANTE HUMANA EN LA NIÑEZ. Comparación con pacientes con craneofaringioma tratados con rhGH.

Dres. M. Ciaccio, S. Gil, G. Guercio, E. Vaiani, D. Alderete, M. Palladino, D. M. Warman, M. A. Rivarola\*, A. Belgorosky\*\*

### RESUMEN

Introducción: La deficiencia de GH (DGH) y la radioterapia espinal (RE) han sido implicadas en la etiología de la talla adulta (TA) baja en los sobrevivientes de meduloblastoma en la niñez. Sin embargo la dinámica del crecimiento luego del diagnóstico tumoral y la efectividad de la Hormona de crecimiento biosintética recombinante humana (rhGH) sobre la TA en comparación con sobrevivientes no tratados con rhGH no han sido reportadas. Objetivo. Evaluación de la talla (T) SDS (SDST) desde el diagnóstico del meduloblastoma y el efecto de la rhGH en pacientes con DGH comparando con pacientes no tratados con rhGH y con pacientes con craneofaringioma y DGH, tratados con rhGH. Analizar si había alguna diferencia en la sobrevida libre de eventos en los pacientes con meduloblastoma al ser tratados con rhGH. Material Clínico y Métodos. Catorce pacientes con meduloblastoma recibieron rhGH hasta la TA, grupo meduloblastoma tratado con GH (GrMGH). Diecinueve pacientes rechazaron la terapia con rhGH, grupo meduloblastoma control (GrMC). Se midieron la talla parada (T) y la talla sentada (Tsent). Ocho pacientes con craneofaringioma recibieron rhGH hasta la TA (GrCra). Se realizó seguimiento de 72 pacientes con meduloblastoma, 20 con tratamiento con rhGH. Resultados. En GrMGH, la media±DS SDST disminuyó de 0.09±0.63 al diagnóstico del tumor a -1.38±0.91 al diagnóstico del DGH, y a -1.90±0.72 al comienzo de rhGH,  $p < 0.01$ , pero se mantuvo sin cambios durante el tratamiento con rhGH (TA -2.12±0.55). En GrMC la SDST (-0.25±0.88) no fue diferente de GrMGH al diagnóstico del tumor, pero fue -3.40±0.88 a la TA, significativamente menor que en GrMGH,  $p = 0.001$ . La Tsent SDS a la TA (-4.56±0.82) fue significativamente menor que al comienzo de rhGH (-2.86±0.75),  $p = 0.003$ , y no fue diferente de GrMC (-4.85±1.77). El GrCra mostró la mayor ganancia de talla (GT = TA-SDSTinicial),  $p < 0.007$ , y la menor pérdida de talla (PT = Tblanco - TA),  $p < 0.0001$ . Conclusión. El tratamiento con rhGH mejora la TA en sobrevivientes de meduloblastoma en la niñez con DGH, pero no el crecimiento espinal. Las características del crecimiento y la respuesta a rhGH son diferentes en GrMGH y en GrCra, mientras que el primer grupo sólo pudo mantener la talla relativa, el segundo mostró una franca recuperación del crecimiento. Además no hubo diferencias en la sobrevida libre de eventos en los pacientes con meduloblastoma con y sin tratamiento con rhGH.

**Palabras clave:** Meduloblastoma de la niñez. Tratamiento con rhGH. Radioterapia espinal.

Medicina Infantil 2010; XVII: 121 - 128.

### ABSTRACT

*Background.* GH deficiency (GHD) and spine irradiation (SI) have been implicated in the mechanism of reduced adult height (AH) in childhood survivors of medulloblastoma. However, growth dynamics after tumor diagnosis and the effectiveness of (rhGH) Recombinant human Growth Hormone on AH in comparison with rhGH-untreated survivors has not been reported. *Aim.* Follow up of height (H) SDS (HSDS) after diagnosis of medulloblastoma, and the effect of rhGH in GHD medulloblastoma patients. *Comparison with GH-untreated GHD medulloblastoma patients and with GHD craniopharyngioma patients treated with rhGH.* To evaluate event free survival in medulloblastoma patients treated with rhGH. *Clinical Material and Methods.* Fourteen survivors of medulloblastoma received rhGH treatment until AH, Medulloblastoma GH-treated group (MGHGr). Nineteen patients refused rhGH therapy, GH-untreated Control Medulloblastoma Group, (MCGr). Standing H and sitting H (SitH) were measured. Eight patients with craniopharyngioma received rhGH treatment until AH (CraGr). 72 patients with medulloblastoma were followed up, 20 with rhGH. *Results.* In MGHGr, mean±SD HSDS decreased from 0.09±0.63 at tumor diagnosis to -1.38±0.91 at diagnosis of GHD, and to -1.90±0.72 at the onset of rhGH,  $p < 0.01$ , but it remained unchanged during rhGH (AH -2.12±0.55). MCGr HSDS (-0.25±0.88) was not different from MGHGr at tumor diagnosis, but it was -3.40 ± 0.88 at AH, significantly lower than in MGHGr,  $p = 0.001$ . SitH SDS at AH (-4.56±0.82) was significantly lower than at the onset of rhGH (-2.86±0.75),  $p = 0.003$ , and it was not different from MCGr (-4.85 ± 1.77). CraGr showed the highest height SDS gain (HG = FH - startHSDS),  $p < 0.007$ , and the lowest height lost (HL = targetH - AH),  $p < 0.0001$ . *Conclusions.* rhGH treatment improves AH in GH-deficient childhood medulloblastoma survivors but not spinal growth. Growth pattern and response to rhGH differed in MGHGr and CraGr, while the former just could maintain height SDS under treatment, the latter showed a clear catch up growth. There wasn't any difference in the event free survival in medulloblastoma patients with or without rhGH.

**Key words:** Childhood medulloblastoma. rhGH treatment. Spinal irradiation.

Medicina Infantil 2010; XVII: 121 - 128.

Servicios de Endocrinología, Oncología y Clínica Médica. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

\* Investigador Superior CONICET. \*\* Jefa del Servicio de Endocrinología, Investigadora Principal CONICET

Correspondencia: Dra. Marta Ciaccio, martaciaccioar@yahoo.com.ar

## INTRODUCCION

El meduloblastoma constituye el 20 a 30% de los tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) en edad pediátrica. En la actualidad el uso de terapias combinadas para su tratamiento con cirugía, radioterapia craneoespinal (RCE) y quimioterapia (QT) han permitido alcanzar una sobrevivencia del 70% en pacientes portadores de este tumor<sup>1</sup>.

La talla baja es el efecto adverso más común del tratamiento aplicado en pacientes sobrevivientes de este tumor. En la mayoría de los pacientes que recibieron dosis convencionales de RCE ha sido diagnosticado déficit de hormona de crecimiento (DGH)<sup>2</sup>. Sin embargo, otros factores como la radioterapia espinal (RE), han sido implicados en el mecanismo de reducción de la talla adulta (TA). Esto podría deberse a un daño en los cartílagos de crecimiento inducido por la radiación<sup>3</sup>. La RE lleva a talla baja desproporcionada, con una disminución de la talla sentada (TS). En aquellos pacientes que recibieron RE se ha reportado menor respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento biosintética recombinante humana (rhGH), por lo que se ha propuesto que la RE es más deletérea que la radioterapia craneal en términos de la TA<sup>4-7</sup>.

En la bibliografía internacional existen pocos reportes de TA en pacientes con antecedente de meduloblastoma que recibieron rhGH<sup>5,8-12</sup>.

Aunque estos pacientes presentan una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento con rhGH, la mayoría de los trabajos concluyen que la ganancia de talla (GT) inducida por la terapia con rhGH es escasa. Sin embargo ninguno de esos estudios tiene un apropiado grupo control de pacientes no tratados con rhGH, o ha sido realizado en una única institución con el mismo protocolo oncológico. Por lo que la efectividad del tratamiento con rhGH en pacientes sobrevivientes de meduloblastoma deficitarios de rhGH no está claramente establecida.

## OBJETIVO

En el presente estudio, nosotros hemos analizado la respuesta a la rhGH, en una cohorte de pacientes sobrevivientes de meduloblastoma con DGH, que fueron tratados con el mismo protocolo oncológico, seguidos en un único centro, y han sido comparados con un grupo control de pacientes similares que no han sido tratados con rhGH. Adicionalmente la TA luego del tratamiento con rhGH se ha comparado con un grupo de pacientes con craneofaringioma con DGH que solo fueron tratados con cirugía y radioterapia craneal (RC). Además quisimos analizar si había alguna diferencia en la evolución de los pacientes con meduloblastoma al ser tratados con rhGH. Nuestros hallazgos muestran un proceso de relativa

pérdida de talla que es iniciada rápidamente luego del tratamiento oncológico y que el tratamiento con rhGH fue capaz de prevenir una mayor pérdida de talla aún cuando el escore de DS de talla (SDST) al diagnóstico del DGH no fue mejorado.

## MATERIAL Y METODOS

### Diseño del estudio y pacientes

Ciento nueve pacientes con meduloblastoma, con un rango de edad entre 3-15 años fueron diagnosticados en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan durante los últimos 15 años. Todos recibieron el mismo protocolo oncológico de tratamiento. Aquellos pacientes que presentaron recurrencia en los 2 años posteriores al diagnóstico fueron excluidos del estudio.

En todos los pacientes con meduloblastoma se realizó cirugía de exéresis tumoral, siguiendo los criterios de Chang<sup>13</sup>. 21 a 28 días luego de la cirugía la RCE, a una dosis entre 26-38 Gy, acorde con el estadio tumoral, fue administrada en 20 fracciones durante 30 días, seguidas por un refuerzo local de 60 Gy en fosa posterior. Comenzando simultáneamente con la RCE, todos los pacientes recibieron entre 12-18 meses de QT. Inicialmente, 6-8 semanas de vincristina IV (1.5 mg/m<sup>2</sup>) y posteriormente QT combinada (vincristina, CCNU y cisplatino en 8 ciclos de 6 semanas cada uno). El DHC fue diagnosticado en todos los pacientes estudiados, aproximadamente, 2 años después, de finalizada la terapia oncológica.

Los datos clínicos de los 33 pacientes con meduloblastoma y DHC que alcanzaron la TA se muestran en la Tabla 1 y 2.

Catorce pacientes con meduloblastoma y DHC (edad promedio al diagnóstico del DHC fue 10.3 ± 2.04 años, edad al inicio del tratamiento con rhGH 11.76 ± 1.63 años) recibieron rhGH hasta alcanzar la TA. (GrMGH), Tabla 1.

Diecinueve pacientes con DHC (edad promedio al diagnóstico del DHC 11.4 ± 1.58 años) que rechazaron la terapia con rhGH luego de la explicación de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento pero que pudieron ser seguidos hasta alcanzar la TA formaron parte del grupo control (GrMC), Tabla 2.

Otro grupo de 8 pacientes con craneofaringioma (GrCra) que comenzaron el tratamiento con rhGH a una edad media de 10.7 ± 3.7 años alcanzaron TA, y fueron incluidos para ser comparados con el GrMGH. El GrCra recibió RC (55Gy) pero no RE ni QT.

Los pacientes en los grupos GrMGH y GrCra recibieron rhGH a una dosis de 24 ug/kg/día, dividido en siete dosis semanales por vía subcutánea hasta alcanzar la TA.

Todos los pacientes en el GrMGH eran hipotiroideos, y dos de las niñas tuvieron hipogonadismo

**TABLA 1: DATOS CLINICOS AL DIAGNOSTICO DE DGH EN LOS 14 (11M) PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON RHGH. (GRMGH).**

GrMGH # sexo Tanner	Años desde cirugía	EC (años)	EO (años)	Talla (SDS)	TB (SDS)	T-TB (SDS)	Tsent (SDS)
1 M G1, P1	3.9	8.56	6.0	-1.0	0.8	-1.8	-1.94
2 M G1, P1	1.64	5.24	4.0	-2.4	-0.3	-2.1	-3.53
3 M G2, P3	6.9	13.48	11.5	-1.7	1.6	-3.3	NA
4 M G1, P1	2.08	8.72	7.0	-0.3	-0.1	-0.2	-1.92
5 F M1, P1	4.16	10.16	7.24	-2.2	-2.1	-0.1	NA
6 F M2, P2	6.72	10.8	8.8	-1.7	0.4	-2.1	NA
7 M G2, P1	2.16	12.0	10.0	-0.2	0.6	-0.8	-0.66
8 M G1, P1	1.72	5.0	3.0	-0.6	1.0	-1.6	-0.06
9 M G1, P1	5.64	9.24	6.0	-2.7	0.0	-2.7	-3.7
10 M G1, P1	2.0	10.72	10.0	0.1	1.3	-1.2	-1.55
11 M G1, P1	2.4	11.0	7.48	-1.3	1.0	-2.3	-2.96
12 F M1, P1	4.88	11.5	9.5	-2.5	0.2	-2.7	NA
13 M G2, P3	7.4	11.32	9.6	-1.9	-1.0	-0.9	NA
14 M G1, P1	3.4	11.5	10.5	-1.0	-0.1	-0.9	NA
Media ± SD	3,92 ± 2.06	10.3 ± 2.04	7.90 ± 2.52	-1.38 ± 0.91	0.23 ± 0.96	-1.62 ± 0.97	-2.04 ± 1.30

Paciente #, sexo: M: masculino; F: femenino; Estadio Tanner: G: Genitales Masc; M: mama; P: vello pubiano ; Años desde cirugía: Tiempo en años desde cirugía hasta el diagnóstico de DGH.. EC: edad cronologica ; EO: edad ósea ; TB: talla Blanco. T-TB: Talla – Talla blanco. ; Tsent: Talla sentada; ND: no disponible; SDS: escore de desvío standar.

mo; 14/19 pacientes en el GrMC eran hipotiroideos, una niña presentaba hipogonadismo y un niño hipocortisolismo. Todos estos pacientes recibieron terapia hormonal de reemplazo.

Se observó pubertad temprana en 4 pacientes del MGHGr, y los mismos recibieron tratamiento con análogo de GnRH (aGnRH). No se estableció un protocolo para la introducción del aGnRH. La decisión fue clínica, basados en el inicio y tiempo puberal. La decisión para discontinuar la terapia con GnRHa fue basada en la edad, predicción de talla y deseo del niño y sus padres. Ninguno de los pacientes del MCGr recibió aGnRH, pero en ninguno de ellos se observó pubertad temprana.

Todos los pacientes en el GrCra tenían DGH múltiple con deficiencia de todas las hormonas hipofisarias y fueron sustituidos adecuadamente. Se realizó seguimiento de 72 pacientes con meduloblastoma, 20 con tratamiento con rhGH para evaluar la sobrevida libre de eventos.

#### Evaluaciones durante el estudio

Se realizó evaluación endocrinológica que incluye parámetros auxológicos cada 6 meses. La antropometría fue realizada en estadiómetros montados sobre pared y mesas para determinar la talla y talla sentada. Se calculó el SDS y la diferencia ( $\Delta$ ) entre los mismos. La optimización de la TA

fue evaluada por comparación con la talla blanco (TB) (talla media parental corregida para el sexo). La pérdida de talla fue definida como la TA-TB (5). El DGH fue diagnosticado bioquímicamente por la determinación de la respuesta de la GH a 2 tests de estímulo (arginina y clonidina) como fue previamente reportado<sup>14-15</sup>. En aquellos pacientes diagnosticados antes de 1998, se utilizó el ensayo SER 66/217 (punto de corte: 10 ng/ml), este método fue utilizado en el 42.8% de los pacientes del GrMGH y en el 47.3% del GrMC. Luego de 1998 se utilizó el ensayo de Immulite quimioluminiscencia de Siemens (punto de corte: 6.1 ng/ml)<sup>15</sup>.

El protocolo fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan.

#### Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el programa Statistix 7 (Analytical software, Tallase, FI). Se utilizó el procedimiento de “Best Subset Regresión” (“mejor subconjunto de regresiones”) con el objetivo de determinar el mejor modelo predictor de la talla final en un análisis de regresión múltiple.

Para la comparación entre grupo tratado y no tratado se utilizó un test de t de dos muestras.

**TABLA 2: DATOS CLINICOS AL DIAGNOSTICO DE DGH EN LOS 19 (8M) PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA QUE NO RECIBIERON TRATAMIENTO CON rhGH. (GRMC).**

GrMGH # sexo Tanner	Años desde cirugía	EC (años)	EO (años)	Talla (SDS)	TB (SDS)	T-TB (SDS)	Tsent (SDS)
1 F M1, P1	2.24	12.24	10.5	-3.0	-1.4	-1.6	-3.24
2 F M1, P1	2.56	10.16	8.4	-1.1	-0.9	-0.2	NA
3 F M1, P1	6.16	9.56	NA	-3.2	-0.4	-2.8	-4.66
4 M G1,P1	4.0	14.4	NA	-1.3	-0.1	-1.2	NA
5 M G3,P4	2.72	14.32	13.0	-2.39	-0.1	-2.29	NA
6 F M2, P1	3.0	10.32	9.5	-1.73	-0.4	-1.33	-2.73
7 F M2, P1	1.72	11.5	10.5	-0.9	-0.5	-0.4	NA
8 F M2, P1	4.0	12.16	11.0	-1.5	1.0	-2.5	NA
9 M G1,P1	6.0	11.08	9.0	-2.05	-0.6	-1.45	NA
10 M G1,P1	3.0	12.0	9.0	-1.65	0.6	-2.25	NA
11 M G2,P2	2.0	9.64	8.0	-1.5	1.5	-3.0	-1.27
12 F M2, P3	3.0	9.8	7.5	-0.5	NA	NA	-1.48
13 F M1, P1	2.0	11.32	10.5	0.0	1.0	-1.0	-0.33
14 F M1, P1	3.48	10.6	9.0	-1.3	1.1	-2.4	-1.51
15 M G3,P3	3.16	13.9	13.0	-1.68	-0.5	-1.18	-2.33
16 M G1,P2	2.0	12.0	NA	-1.3	-1.7	0.4	NA
17 M G2,P3	3.0	13.24	9.5	-3.1	-1.2	-1.9	NA
18 F M1, P1	2.0	10.4	10.5	-0.5	NA	NA	-0.64
19 F M1, P1	3.1	8.24	7.9	-0.8	-0.4	-0.4	-2.45
Media ± SD	3,12 ± 1.27	11.4 ± 1.58	9.82 ± 1.63	-1.55 ± 0.89	-0.17 ± 0.92	-1.50 ± 0.98	-2.06± 1.29

Paciente #, sexo: M: masculino; F: femenino; Estadío Tanner: G: Genitales Masc; M: mama; P: vello pubiano ; Años desde cirugía: Tiempo en años desde cirugía hasta el diagnóstico de DGH.. EC: edad cronologica ; EO: edad ósea ; TB: talla Blanco. T-TB: Talla – Talla blanco. ; Tsent: Talla sentada; ND: no disponible; SDS: escore de desvío standar. Todas las medias en las respectivas columnas en Tablas 1 y 2 no fueron significativamente diferentes.

Los valores fueron expresados como media ± desvío estándar (DS). Un nivel  $\alpha \leq 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Se utilizó la curva de kaplan Meier para evaluar la sobrevida libre de eventos.

## RESULTADOS

El SDS de talla (SDST) al momento de la cirugía en los pacientes con meduloblastoma fue de  $0.09 \pm 0.63$  en el GrMGH y  $-0.25 \pm 0.88$  en el GrMC, y significativamente menor en GrCra,  $-2.14 \pm 0.71$ ,  $p=0.0001$ . El tiempo transcurrido entre la cirugía y el comienzo de la rhGH fué significativamente mayor en GrMGH que en GrCra ( $5.31 \pm 1.49$  vs  $2.8 \pm 1.29$  a,  $p=0.0001$ ),

Como se muestra en las Tablas 1 y 2, al diagnóstico de DGH, el SDST fue  $-1.38 \pm 0.91$  y  $-1.54 \pm 1.08$  respectivamente. La TB y la diferencia entre la talla al diagnóstico del DGH y la TB fue similar en ambos grupos.

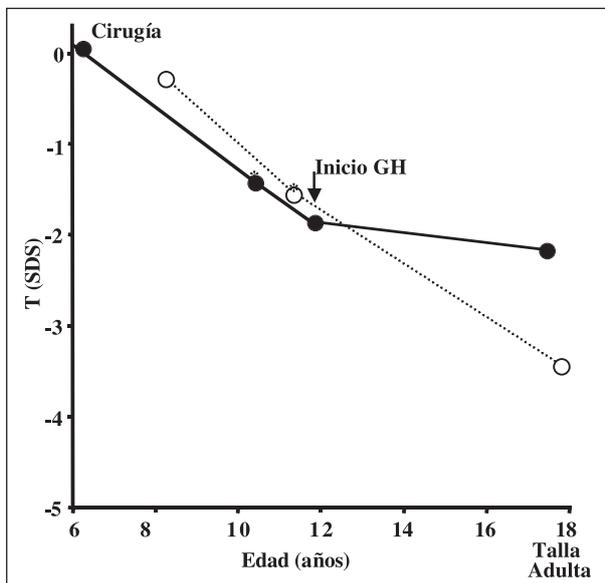
Al diagnóstico del DGH, la talla sentada estuvo alrededor de  $-2$  SDS en ambos grupos. La TA en GrMGH y GrMC se muestra en la Tabla 3 y 4, respectivamente. No encontramos diferencia entre la TA de niñas y niños del GrMC,  $-3.17 \pm 0.91$  y  $-3.72 \pm 0.77$ , aun luego de la corrección para TB (TA-TB),  $-3.17 \pm 0.87$  y  $-3.46 \pm 1.22$  SDS, respectivamente.

Al inicio del tratamiento con rhGH en el GrMGH, la talla fue  $-1.9 \pm 0.72$  SDS reflejando que los pacientes pierden talla progresivamente desde el diagnóstico del meduloblastoma,  $p=0.0001$ . Esta pérdida puede ser atribuida al daño espinal secundario a RE y al DGH. Durante el tratamiento con rhGH, en el GrMGH no se observó una ganancia en SDS de talla ya que la diferencia entre la TA y la talla al inicio de rhGH fue  $-0.28 \pm 0.81$  SDS, sin embargo, la talla adulta fue significativamente mayor que en MCGr, aun después de ser corregida para talla blanco, ( $p < 0.0001$  y  $p < 0.01$ , respectiva-

**TABLA 3: DATOS CLINICOS A LA TALLA ADULTA (TA) EN LOS 14 (11M) PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON rhGH. (GRMGH).**

GrMGH # sexo Tanner	InGH T SDS	InGH T-TB SDS	InGH T sent SDS	TA SDS	TA-TB SDS	Talla sent Adulta SDS	TA- Tdiag SDS	TA -InGH H SDS
1 M G1,P1	-1.4	-2.2	-2.41	-1.3	-2,1	-3.98	-0.3	0.1
2 M G1,P1	-3.0	-2.7	NA	-2.2	-1,9	-5.28	0.2	0.5
3 M G3,P3	-1.8	-3.4	NA	-1.9	-3,2	-3.68	-0.2	-0.1
4 M G1,P2	-1.8	-1.7	-3.2	-2.2	-2,1	-6.42	-1.9	-0.4
5 F M1, P1	-2.3	-0.2	NA	-2.4	-0,3	NA	-0.2	-0.1
6 F M3, P4	-2.0	-2.4	-3.27	-2.0	-2,6	-4.35	-0.3	0.0
7 M G2,P1 *	-1.2	-1.8	-1.62	-0.9	-1,5	-3.39	-0.7	0.3
8 M G1,P1 *	-1.0	2.0	-2.43	-2.1	-3,1	-4.27	-1.5	-1.1
9 M G1,P2	-2.8	-2.8	-3.9	-2.5	-2,5	-4.55	0.2	0.3
10 M G1,P1 *	-0.7	2.0	NA	-2.0	-3,3	-4.78	-1.9	-1.3
11 M G3,P2	-2.7	-3.7	NA	-1.9	-2,9	-5.3	-0.6	0.8
12 F M1, P1 *	-2.8	-3.0	-3.21	-2.5	-2,7	-3.65	0.0	0.3
13 M G2,P3	-1.6	-0.6	NA	-2.8	-1,82	-4.95	-0.9	-1.8
14 M G3,P2	-1.5	-1.4	NA	-3.0	-2,9	-4.72	-2.0	-1.5
Media ± SD	-1.90 ± 0.72	-1.85 ± 1.48	-2.86 ± 0.75	-2.12 ± 0.55	-2.35 ± 0.83	-4.56 ± 0.82	-0.72 0.79	-0.28 0.81

Tanner: Estadio de Tanner al inicio GH; InGH TSDS: SDS de talla al inicio de rhGH. TA: talla adulta; Tdiag: Talla al diagnóstico de DGH; \* uso de aLHRH. Otras abreviaturas como en Tabla 1.



**Figura 1:** SDS talla parada (círculos cerrados y abiertos) en el grupo de meduloblastoma tratados con GH (GrMGH) (línea llena) y en el grupo meduloblastoma (GrMC) (línea punteada), a edades medias críticas durante el seguimiento: cirugía, diagnóstico de DGH (asterisco, \*), inicio del tratamiento con rhGH y talla adulta. La figura ilustra que hay 1) progresiva deterioro de la talla parada desde el diagnóstico y tratamiento del tumor. 2) atenuación del deterioro de la la talla parada inducido por rhGH.

mente), sugiriendo que el tratamiento con rhGH previene una mayor pérdida de talla (Figura 1). Por otro lado, la media de la talla sentada estuvo similarmente afectada en el grupo tratado con rhGH y en el control. Con el objetivo de analizar el efecto de la terapia con rhGH sobre las proporciones corporales, se evaluó el SDS de la talla sentada en GrMGH (Tabla 2) al inicio del tratamiento con rhGH y al alcanzar la TA, encontrando un deterioro significativo de la misma ( $p=0.003$ ). Además, al alcanzar la TA, la talla sentada fue similar en GrMC y GrMGH.

Los datos clínicos de GrMGH y GrCra al momento de la cirugía y al comienzo del tratamiento con rhGH se ven en la Tabla 5.

La talla adulta en GrMGH, GrMC y GrCra se muestra en la Tabla 6. El GrCra mostró la mayor ganancia de talla. ( $GT = TA - SD_{\text{inicial}}$ ),  $p < 0.007$  y la menor pérdida de talla ( $PT = TB - TA$ ),  $p < 0.0001$ . Estos datos sugieren que la RE juega un rol importante en la limitación de la respuesta a la rhGH en los pacientes con meduloblastoma.

Se utilizó un modelo de predicción múltiple (análisis de "Best Subset Regresión") de TA para identificar los mejores parámetros asociados con la respuesta al tratamiento con rhGH. Nosotros analizamos talla blanco, edad ósea, edad crono-

**TABLA 4: DATOS CLINICOS A LA TALLA ADULTA (TA) EN LOS 19 (8M) PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA QUE NO RECIBIERON TRATAMIENTO CON rhGH. (GrMC).**

GrMC # sex	TA SDS	TA-TB SDS	Talla sent Adulta SDS	TA-TDiag SDS
1 F	-3.4	-2.0	NA	-0.4
2 F	-3.7	-2.8	NA	-2.6
3 F	-4.8	-4.4	-8.06	-1.6
4 M	-3.0	-2.9	-3.88	-1.7
5 M	-3.6	-3.5	NA	-1.2
6 F	-4.2	-3.8	-2.73	-1.0
7 F	-2.9	-2.4	-4.2	-2.0
8 F	-3.2	-4.2	NA	-1.7
9 M	-3.8	-3.2	-5.91	-1.3
10 M	-3.6	-4.2	-6.48	-2.0
11 M	-4.1	-5.6	-6.36	-2.6
12 F	-2.7	NA	-2.32	-2.2
13 F	-1.3	-2.3	-3.45	-1.3
14 F	-2.6	-3.7	NA	-1.3
15 M	-3.0	-2.5	NA	-1.3
16 M	-3.3	-1.6	NA	-0.3
17 M	-5.4	-4.2	-6.0	-2.3
18 F	-2.7	NA	-3.29	-2.2
19 F	-3.4	-3.0	-5.52	-2.6
Media ± SD	-3.40 ± 0.88	-3.25 ± 1.0	-4.85 ± 1.77	-1.66 ± 0.68
Valor de P	0.0001	0.01	NS	0.001

Valore de P comparando pacientes con meduloblastoma tratados con rhGH versus no tratados. (Tablas 3 y 4).

**TABLA 5: DATOS CLINICOS AL MOMENTO DE LA CIRUGIA Y DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON rhGH DE PACIENTES CON MEDULOBLASTOMA Y CRANEOFARINGIOMA QUE ALCANZARON TALLA FINAL BAJO TRATAMIENTO CON rhGH.**

	medulo- blastoma	craneofarin- gioma	p
N (sexo)	14 (3 F, 11M)	8 (4 F, 4 M)	
Talla parental (SDS)	0.21	-0.72	0.01
Tpo cirugía-inicio rhGH (a)	5.65±1.49	2.67±1.42	0.0007
SDST a la cirugía	0.09±0.63 (n=8) 0.0003	-2.14±0.71	
EC al inicio de rhGH (a)	11.76±1.63	12.42±2.98	ns
EO al inicio de rhGH (a)	9.53±2	8.59±2.68	ns
SDST al inicio de rhGH	-1.90±0.72	-3.08±1.81	ns
Tpo de trat. con rhGH (a)	4.45±1.21	5.62±2.39	ns

SDS score desvío estandar. SDST score desvío estándar de talla. EC: edad cronológica. EO: edad ósea. Tpo: tiempo en años (a). Trat: tratamiento. Sexo. F: femenino; M: masculino.

**TABLA 6: DATOS CLINICOS AL ALCANZAR TA, EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES.**

Grupos (Gr)	T (SDS)	GT (SDS)	PT (SDS)	InGH Tsent	Talla sent Adulta SDS
GrMC	-3.34 ± 0.89	-1.9 ± 0.61	-3.34 ± 1.05	-2.46 ± 1.30	-5.3 ± 1.86
GrMGH	-1.93 ± 0.54 **	-0.06 ± 0.46 ••	-2.23 ± 0.7 ΔΔ	-2.70 ± 0.93	-4.45 ± 0.95
GrCra	-0.85 ± 0.88 *	2.23 ± 1.74 •	-0.12 ± 0.69 Δ	-----	-----

\* p<0.001 TCra vs GrMGH \*\* p<0.0001 GrMGH vs GrMC  
• p<0.076 TCra vs GrMGH •• p<0.0001 GrMGH vs GrMC  
Δ p<0.0001 PT GrCra vs GrMGH  
ΔΔ p<0.005 PT GrMGH vs GrMC  
GT: Ganancia talla; PT: Pérdida de talla.

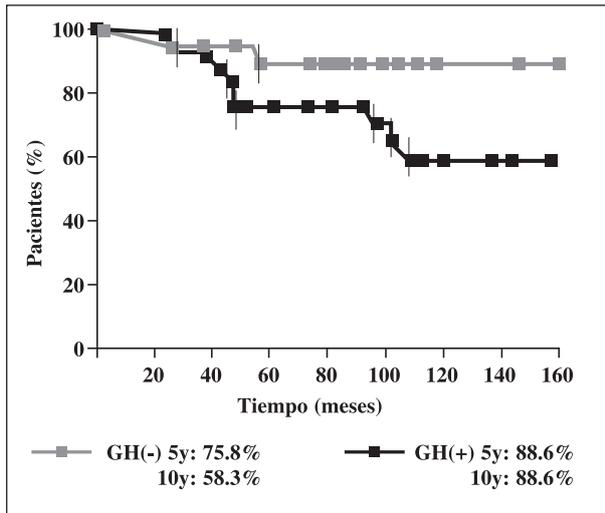
**TABLA 7: PARAMETROS ASOCIADOS A LA TALLA ADULTA. BEST SUBSET REGRESSION TEST.**

Variables asociadas	GrMGH
Talla Blanco	* (coefficient 0.32286)
Edad Cronológica al inicio de rhGH	
Edad ósea al inicio de rhGH	* (coefficient -1.72249)
SDST al inicio de rhGH	
Duración rhGH	
Edad Cronológica a la cirugía	* (coefficient 0.18189)
	CP de Mallows = 1.2, R <sub>2</sub> =0.45
	Regresión Múltiple = r: 0.76, p: 0.03

lógica, talla al inicio de rhGH, duración del tratamiento con rhGH y la edad cronológica al momento de la cirugía en el GrMGH.

Los mejores parámetros asociados con la respuesta al tratamiento con rhGH fueron: edad ósea al inicio del tratamiento con rhGH, talla blanco y edad cronológica al momento de la cirugía (Cp de Mallows 1.2, R<sub>2</sub>: 0.45). El análisis de regresión múltiple de las variables independientes seleccionadas fueron r=0.76 y p<0.03.

Con el objetivo de analizar si había alguna diferencia en la evolución de los pacientes al ser tratados con rhGH, se evaluaron 20 pacientes con y 52 pacientes sin tratamiento con rhGH, (Figura 2) (Kaplan Meier): a los 5 años el porcentaje de sobrevivientes libres de eventos (recurrencia o aparición de segundo tumor) fue 88.6% entre los que recibieron rhGH y 75.8% entre los que no recibieron, y a los 10 años 88.6% entre los que recibieron GH y 58.3% entre los que no recibieron. Si bien las diferencias no son significativas hay una tendencia a tener una sobrevida libre de eventos mayor entre los pacientes que recibieron rhGH.



**Figura 2:** Evaluación del tiempo de supervivencia libre de eventos en pacientes con Meduloblastoma con (línea gris) o sin (línea negra) tratamiento con rhGH.

## DISCUSION

En este estudio, nosotros hemos analizado la respuesta al tratamiento con rhGH, en una cohorte de pacientes sobrevivientes de meduloblastoma con DGH seguidos en un único centro y con el mismo protocolo oncológico. La efectividad del tratamiento con rhGH en estos pacientes, comparándola con un grupo control, no ha sido previamente descrita, excepto por un estudio en el cual fue comparada la TA con 3 pacientes no tratados con rhGH<sup>9</sup>.

En general, se ha publicado que los niños sobrevivientes de meduloblastoma y deficientes de GH tienen una pobre ganancia de talla<sup>5,9</sup>. En nuestra cohorte de pacientes sobrevivientes de meduloblastoma, reportamos, por primera vez, que la pérdida de talla observada, entre el momento de la cirugía-RTE-quimioterapia y el inicio del tratamiento con rhGH, fue parcialmente detenida durante el tratamiento con rhGH. Más aun, a pesar de no observarse ganancia de talla en GrMGH, encontramos una significativa pérdida de talla adulta del GrMC, sugiriendo que el tratamiento con rhGH puede mejorar el crecimiento aun en pacientes que recibieron RCE. Los pacientes con meduloblastoma sin tratamiento con rhGH alcanzaron una talla adulta media que fue un SDS menor que la alcanzada en el grupo tratado con rhGH. El efecto beneficioso de la rhGH se reafirma por el hecho que, en el MGHGr, 11/14 pacientes eran varones, para los cuales se había descrito previamente un dimorfismo sexual, alcanzando los varones menor TA<sup>16</sup>.

Nuestros hallazgos muestran que el tratamiento con rhGH mejora la talla final adulta en pacientes con meduloblastoma y DGH. Nuestros pacientes alcanzaron un TA similar a la publicada en

otros reportes<sup>9,12</sup>, además estos resultados fueron obtenidos utilizando una dosis moderada de rhGH, la cual fue menor que la dosis utilizada por Xu y col<sup>9,11</sup>. Este es un punto importante a tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes oncológicos, en los cuales, niveles suprafisiológicos de IGF1 son potencialmente peligrosos<sup>12,17</sup>. En nuestro estudio no hubo recurrencia de tumor en ambos grupos.

Se han propuestos varios factores para tratar de explicar la escasa TA alcanzada en estos pacientes tratados con rhGH, pero es consenso que la principal razón para esta pobre respuesta es el efecto deletéreo de la RE<sup>9,11</sup>. Esto está avalado por nuestros datos de que los pacientes con craneofaringioma, que no recibieron radioterapia espinal, tuvieron una ganancia de talla y talla adulta mayor que los pacientes con meduloblastoma. El uso de dosis menores de RE (18 Gy) a las convencionales (23-38 Gy) mejora el promedio de TA<sup>11</sup>. De acuerdo con esos estudios, el SDS TA sentada fue similar en ambos grupos, mostrando que luego de una dosis de 24-38 Gy de RE, dosis utilizada en nuestros pacientes, no se obtiene mejoría en el crecimiento espinal con tratamiento con rhGH en dosis habituales.

Como en pacientes con DGH idiopáticos, en los pacientes con meduloblastoma, la edad ósea al inicio del tratamiento con rhGH y la talla blanco son útiles para predecir la TA. Además, tienen un valor variable para predecir la talla final la mayor edad cronológica al momento de la cirugía y la RCE (marcador de menor daño de la radioterapia sobre el crecimiento vertebral). En concordancia con Ranke y col<sup>12</sup>, nuestros datos sugieren que la pérdida progresiva de talla secundaria al retraso en la iniciación del tratamiento con rhGH, a menudo constituye una variable medico-dependiente, que puede influenciar en la TA alcanzada. De hecho, el estudio de Gleeson y col<sup>5</sup>, muestra que en los últimos 25 años, la TA ha mejorado, probablemente, debido al diagnóstico más temprano de DHC y a una reducción en el tiempo entre finalizar la terapia oncológica y comenzar el tratamiento con rhGH, apoyando el concepto que el tratamiento temprano es beneficioso para mejorar la TA.

Varios estudios multicéntricos<sup>17-19</sup> mostraron que no hubo, en pacientes sobrevivientes de cáncer en general y de meduloblastoma tratados con rhGH en particular, un mayor riesgo relativo (RR) de recurrencia tumoral ni de muerte. Sin embargo Sklar y col<sup>18</sup> mostraron un RR mayor de aparición de segunda neoplasia en pacientes sobrevivientes de cáncer. Ergun-Logmire y col<sup>20</sup> en una actualización del CCSS mostró que el RR de aparición de segundo tumor en pacientes sobrevivientes de cáncer tratados con rhGH había disminui-

do a 2.15 aunque todavía era significativo, sin embargo al analizar sólo los pacientes con tumores del SNC el RR no fue mayor y tampoco fue significativo el RR de muerte por segundo tumor, 1.2, entre los que recibieron o no rhGH. En nuestros pacientes el porcentaje de sobrevida libre de eventos no fue significativamente diferente a los 5 y 10 años del diagnóstico de meduloblastoma entre los pacientes tratados y no tratados con GH.

Estos resultados están de acuerdo con los datos de estudios multicéntricos y sugieren que el uso de rhGH en pacientes sobrevivientes de cáncer es seguro.

En resumen, nuestros hallazgos muestran que el tratamiento con rhGH en niños sobrevivientes de meduloblastoma con DGH es útil para detener la pérdida de talla, mejorando potencialmente la misma. Además, una mayor pérdida de talla puede observarse con el retraso en la iniciación del tratamiento. Debido a que, la probabilidad de riesgo de recurrencia tumoral o segundo tumor es razonablemente bajo<sup>17-19</sup>, se recomienda iniciar el tratamiento con rhGH tan temprano como el tratamiento oncológico lo permita<sup>17</sup>, aproximadamente 1 a 2 años después de éste, con el objetivo de aminorar la pérdida de talla en pacientes sobrevivientes de meduloblastoma con DGH.

## REFERENCIAS

1. Rood BR, Macdonald TJ, Packer RJ. Current treatment of medulloblastoma: recent advances and future challenges. *Semin Oncol*, 2004;31:666-675.
2. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:363-373.
3. Eifel PJ, Donaldson SS, Thomas PRM. Response to growing bone to irradiation: a proposed late effects scoring system *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1301-1307.
4. Oberfield SE, Sklar CA: Endocrine sequelae in survivors of childhood cancer. *Adolesc Med* 2002;13:161-169.
5. Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL, et al. Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3682-3689.
6. Brauner R, Rappaport R, Prevot C, et al. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:346-351.
7. Noorda EM, Somers R, van Leeuwen FE, et al. Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors. *Eur J Cancer* 2001;37:605-612.
8. Sulmont V, Brauner R, Fontoura M, et al. Response to growth hormone treatment and final height after cranial or craniospinal irradiation. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:542-549.
9. Xu W, Janss A, Moshang T. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4677-4681.
10. Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC, et al. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:14-19.
11. Xu W, Janss A, Packer RJ, et al. Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. *Neuro-Oncol* 2004;6:113-118.
12. Ranke M, Price D, Lindberg A, et al. Final Height in children with medulloblastoma treated with Growth Hormone. *Horm Res* 2005;64:28-34.
13. Chang CH, Housepian EM, Herbert C, Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastoma. *Radiology* 1969;93:1351-1359.
14. Chalder EA, Rivarola MA, Guerci B, et al. Differences in serum GH cut-off values for pharmacological tests of GH secretion depend on the serum GH method. Clinical validation from the growth velocity score during the first year of treatment. *Horm Res* 2006;66:231-235.
15. Chalder E, Belgorosky A, Maceiras M, et al. Between-assay differences in serum GH measurements: importance in the diagnosis of GH deficiency in childhood. *Clin Chem* 2001; 47:1735-1738.
16. Lerner SE, Huang GJM, Donald McMahon D, et al. Growth hormone therapy in children after cranial/craniospinal radiation therapy: sexually dimorphic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6100-6104.
17. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol* 2001;19:480-487.
18. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3136-3141.
19. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4444-9.
20. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep; 91(9):3494-8.