



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
U.M.A.E HOSPITAL DE PEDIATRIA

TESIS

La sobreexpresión del encogen ERBB2 como factor pronóstico en niños con meduloblastoma

PRESENTA:

Dra. Yadira Betanzos Cabrera
Médico Residente de Cuarto año de Pediatría Médica

TUTOR:

Dr. Enrique López Aguilar
Médico Adscrito al servicio de Oncología Pediátrica

COLABORADORES:

Dra. Georgina Siordia
Médico Adscrito al servicio de Patología. Hospital de Pediatría CMN SXXI

ASESOR METODOLOGICO

Dra. Ana Carolina Sepulveda Vildosola
Médico Pediatra. Maestro en Ciencias.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACION	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
HIPOTESIS	10
OBJETIVO	11
SUJETO, MATERIAL Y METODOS	12
CRITERIOS DE SELECCIÓN	13
VARIABLES	14
RESULTADOS	15
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	-20
BIBLIOGRAFIA	21

Lugar de realización:
Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría del CMN SXXI, IMSS.

RESUMEN.

LA SOBREENPRESION DEL ONCOGEN ERBB2 COMO FACTOR PRONOSTICO EN NIÑOS CON MEDULOBLASTOMA.

Betanzos-Cabrera Y, López-Aguilar E, Siordia G, Sepúlveda-Vildósola C.

Introducción: El meduloblastoma es el segundo tumor cerebral más frecuente que ocurre en la edad pediátrica, corresponde al 15-30% de todos los tumores del cerebro y 30-55% de los tumores de la fosa posterior. Se clasifica en riesgo estándar: niños mayores de 3 años, resección tumoral completa, sin diseminación a neuroeje. Y riesgo alto aquellos niños mayores de 3 años de edad, con resección parcial, y con diseminación a neuroeje. La resección parcial mayor de 1.5 cm postoperatorio y la presencia de invasión a neuroeje con factores de peor pronóstico. Los marcadores moleculares como pronóstico son algunos avances durante esta década que pudiera contribuir para la decisión oportuna de los tratamientos en estos pacientes; sin embargo ninguno de ellos a sido validado para su uso de manera rutinaria. El encogen ERBB2 se ha relacionado como factor de mal pronóstico, siendo estudiado en otras patologías como carcinoma de mama. Estos estudios han sido realizados en países anglosajones, en donde al determinarse como positivos ha permitido intensificación del tratamiento; se desconoce aún la sobreexpresión de este encogen en población similar en la nuestra.

Objetivos: Comparar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con meduloblastoma que presentan la sobreexpresión del encogen ERBB2.

Diseño: Cohorte retrospectiva

Sujetos, Material y métodos: Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de certeza establecido por patología, que contaban con laminillas y bloques de parafina de nuestro hospital en el periodo comprendido de enero 1995 a diciembre 2005. Se determinó por inmunohistoquímica la expresión del encogen ERBB2.

Resultados: Se registraron un total de 35 pacientes en el periodo de estudios de 10 años, incluidos 26 pacientes. La distribución del sexo fue de 19 del sexo masculino y 7 del sexo femenino con relación H:M de 2.7. Los rangos de presentación de edad fue de 1 año hasta los 15 años de edad; edad media de 6.7 años de edad. Al diagnóstico se presentaron con invasión a neuroeje 12 positivos (46.5%) con 14 pacientes negativos a neuroeje (53.8%). Todos los pacientes recibieron radioterapia, 18 pacientes con 54 Gy (69.2%), 4 pacientes recibieron 54 Gy (14.5%), 4 pacientes recibieron 56 Gy (14.5%). De los 26 pacientes, 17 (65.4%) recibieron esquema de quimioterapia con ICE (*ifosfamida, carboplatino y etopósido*) y 9 pacientes recibieron carboplatino –etopósido (34.5%). Se reportaron 10 defunciones de los cuáles 8 (30.8%) fueron por progresión de la enfermedad, un paciente (3.8%) por infarto cerebral, y otro paciente (3.8%) por síndrome perdedor de sal. Solo 2 pacientes (7.7%) expresaron el encogen ERBB2, siendo negativos en 24 pacientes (92%). Se realizó exacta de Fischer para la edad, sexo, tumor residual así como quimioterapia no encontrándose significancia estadística.

El OR para el ERBB2 fue de 1.63 con IC al 95% (0.0 – 7.7)

Conclusiones: La supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con meduloblastoma fue de 64% y 52% respectivamente. Por tener solamente dos pacientes con positividad para este encogen no fue posible un análisis multivariado, y solamente clínicamente se relacionaron ambos casos fueron de alto riesgo por resección parcial, no hubo asociación estadísticamente significativo con los otros factores pronósticos ya conocidos.

ANTECEDENTES.

Los tumores cerebrales son la segunda causa más común de cáncer en la edad pediátrica y de estos el meduloblastoma ocupa el segundo lugar después de los astrocitomas. Corresponde al 15-30% de todos los tumores del cerebro y 30 -55% de los tumores de la fosa posterior. ⁱ

Afectan 3.3 por cada 100 000 niños. Y su supervivencia varía de acuerdo a su histología y características clínicas. ⁱⁱ

El meduloblastoma fue llamado así por Bailey y Cushing en 1925, anteriormente se le conocía como espongiblastoma cerebeloso.

Aunque el punto de origen se desconoce, en algunos se origina del techo del cuarto ventrículo y crece rápidamente hasta ocupar todo el ventrículo o invadir el hemisferio cerebeloso adyacente.

Existen 3 variantes histopatológicas que incluyen: clásico, desmoplásico, y anaplásico de células largas. Esta última clínicamente es la más agresiva y representan del 4-20% de los casos de meduloblastoma ⁱⁱⁱ

Tiene la característica particular de ser el tumor de mayor duplicación celular. Se puede diseminar contiguamente al pedúnculo cerebeloso, piso del cuarto ventrículo, espina cervical o encima de la tienda del cerebelo. ^{iv} Por definición no pueden ocurrir supratentorialmente y solo se presentan a este nivel en un 2.5% en los niños y 0.46% de adultos (4). Entre 1-2% de los casos de meduloblastoma ocurren asociados a síndromes como Síndrome de Gorlin, Síndrome de Turcot's ^v

El 80% del diagnóstico se da entre 1- 10 años de edad, con un pico de incidencia a los 5 años de edad, con una predominancia en el sexo masculino, relación 1:31 ó 2.7:1 (1). En nuestro hospital es a los 7 años de edad. ^{vi}

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, son síntomas secundarios a un síndrome cerebeloso, afección a nervios craneales, síntomas de metástasis a nivel de médula espinal, síntomas de hidrocefalia o bien la combinación de ambos. Generalmente el incremento de la presión intracraneal es debido a la obstrucción del cuarto ventrículo, y es el cuadro con el que más frecuentemente debutan; se caracterizan por cefalea, letargia y vómitos. También se presenta papiledema hasta en un 70-90%. Los síntomas cerebelosos son ataxia, diploplía aunque no es muy usual, o bien la disfunción del cuarto y sexto par craneal los cuales se establecen más tardíamente. Su extensión hacia ambos hemisferios cerebrales, islotes hemisféricos suelen ser raro en niños. El tiempo promedio de diagnóstico de esta patología va de 4 a 6 meses.

Su diagnóstico se confirma con estudios de neuroimagen como tomografía axial computarizada de cráneo simple y contrastada. El método más sensible y disponible para evaluar las metástasis subaracnoidea de la médula espinal es la resonancia magnética con gadolinio (3,^{vii}).

El diagnóstico de certeza es el estudio histopatológico del tejido del tumor el cual se obtiene mediante resección quirúrgica o toma de biopsia. El estudio del líquido cefalorraquídeo se contraindica cuando hay hidrocefalia, aunque solo se encuentra positivo en un 50% de los casos. Lo ideal es realizarlo 2 semanas posteriores a la cirugía.

En 1977 Harisiadis y Chang establecieron un sistema de etapas, mediante el cual se califica el tumor tanto de su tamaño como de la extensión y presencia de enfermedad metastásica.

T1: tumor menor de 3 cm de diámetro.

T2: Tumor mayor o igual a 3 cm

T3 A: Tumor mayor de 3 cm con extensión al acueducto de Silvio y/o al agujero de Luschka.

T 3 B: Tumor mayor de 3 cm con extensión al tallo cerebral.

T 4: Tumor mayor de 3 cm con extensión más allá del acueducto de Silvio y/o más allá del foramen magno.

M 0: sin evidencia de metástasis a neuroeje o hematogena.

M 1: LCR positivo o enfermedad microscópica

M2: Nódulos macroscópicos demostrados en espacio subaracnoideo cerebral o cerebelar o en II o IV ventrículos o bien en ventrículos laterales.

M 3: Nódulos microscópicos en el espacio subaracnoideo espinal.

M 4: Metástasis fuera del neuroeje.^{viii}

Es utilizada también otra clasificación que divide al meduloblastoma en 2 grupos de acuerdo al riesgo:

- a) Riesgo estándar: Niños mayores de 3 años de edad con tumor en la fosa posterior que ha sido extirpado totalmente, sin diseminación al neuroeje ni a tallo cerebral.

- b) Riesgo alto: Niños mayores de 3 años de edad con tumor en la fosa posterior que ha sido parcialmente extirpado, con diseminación a neuroeje y/o tallo cerebral.

Esta estratificación clínica solo es usada como un guía de predicción pronóstica.^{ix}

Se ha considerado 3 marcadores pronósticos en niños con meduloblastoma de alto riesgo: La edad al diagnóstico, la extensión residual posterior a la cirugía y diseminación a neuroeje.

El meduloblastoma en niños menores de 3 años tiene 2 veces más probabilidad de progresar a 5 años del diagnóstico que los niños diagnosticados después de esta edad ^x(9,10). En un estudio realizado en México por varias instituciones de salud, se encontró una supervivencia del 66% ^{xi}

La resección subtotal del tumor (mayor de 1.5 cm en el postoperatorio por resonancia magnética con gadolinio, y la presencia de metástasis son indicadores de peor pronóstico. Además solo un pequeño importante grupo de pacientes desarrollan metástasis extraneural a hueso, médula ósea. Hígado o pulmón, menos del 0.1%.^{xii} En nuestra experiencia, de los pacientes con diseminación a neuroeje tiene más probabilidad de muerte, de los 7 pacientes con extensión a neuroeje, 5 murieron los próximos meses.(11)

El estudio de marcadores pronósticos moleculares son algunos avances durante esta década que pudiera contribuir para la decisión oportuna de los tratamientos sobre todo en pacientes con meduloblastoma de alto riesgo^{xiii}. Sin embargo ninguno de ellos hasta el momento han sido validados para el uso de manera rutinaria^{xiv, xv}. La expresión de algunos oncogenes como el receptor de neutrophin, trk C, se han correlacionado con factor favorable. Grotzer midió estos marcadores en 87 muestras de pacientes con tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) y meduloblastoma por medio de inmunohistoquímica y Western blot considerándolo como factor pronóstico.^{xvi} La expresión de c-myc el cuál ha sido medido en forma cuantitativa por PCR, como un factor independiente de la muerte por la enfermedad.

El cromosoma 17p e histología anaplásica se ha identificado en pacientes con meduloblastoma de alto riesgo y más recientemente la sobreexpresión del

ERBB2 todos estos de peor pronóstico^{xvii}. Hasta la fecha la alteración citogenética más estudiada en los pacientes con meduloblastoma es la aberración en el cromosoma 17.^{xviii}

El oncogen ERBB2 llamado "neu" fue identificado por primera vez al inducir químicamente tumores del sistema nervioso central en roedores experimentales. Posteriormente se identificaron en tejidos humanos la amplificación del ERBB2 en algunos carcinomas salivares y de peor pronóstico en cáncer de mama, estos primeros reportes estimularon el interés del rol del ERBB2 en el cáncer humano^{xix}.

La familia de erB pertenecen a los receptores de la proteína tirosin quinasa y dentro de ellos tenemos 4 subtipos que son: ERBB2, erB 3, erbB 4, incluyendo el factor de crecimiento epidermal. Actúan formando complejos ligandos mediante transmembrana por homodímero y heterodímero. En contraste con los otros miembros de la familia. El ERBB2 no actúa con ligandos, sino lo hace en forma de dímero y a partir de ello desencadena la vía para la proliferación tumoral.^{xx}

El subtipo ERBB2 es amplificado y sobreexpresado en un 25-40% en cáncer de células grandes de pulmón, así como cáncer de mama y otros como meduloblastoma. En roedores, una sola mutación en el campo transmembrana es notablemente aumentado la homodimerización e induce a la formación de tumor en el SNC^{xxi}

Los estudios realizados sobre la sobreexpresión de este oncogen va desde el 6% hasta el 40%. Gajjar Y col. Reportaron este oncogen en 81 pacientes con meduloblastoma, el cual fue detectado mediante western blot y encontraron una sobre vida libre de enfermedad en paciente con ERBB2 negativo del 72% (n:49), comparado con el 42% (SE: 12%) para pacientes con ERBB2 positivo (n:32)^{xxii}

De una serie de 45 pacientes con meduloblastoma por medio de inmunohistoquímica, se reportaron 6 pacientes con sobreexpresión del

oncogen, y este estudio encontró relación directa en niños menores de 3 años de edad.

Hay pocos estudios realizados sobre la obtención del oncogen ERBB2 por inmunohistoquímica en pacientes con meduloblastoma, pero si en otros tipos de cáncer como el de mama, donde se ha logrado determinar la presencia del oncogen ERBB2 en un 80% de los casos. Cabe aclarar que se ha combinado de manera rutinaria con el uso del Western blot en caso de sobreexpresión dudosa^{xxiii}.

En meduloblastoma también existen estudios realizados para determinar este oncogen por medio de inmunohistoquímica, al igual que para la expresión del MYC, P53,.. Un estudio realizado por Gilbertson de 80 pacientes, los pacientes que tuvieron ERBB2 positivo ($p=0.21$) tuvieron una supervivencia del 30%.

TRATAMIENTO.

Es importante señalar que uno de los retos más importantes del tratamiento de los tumores cerebrales es la diferenciación de los pacientes de alto riesgo y bajo riesgo con el objetivo de adecuar la estrategia terapéutica al grado de agresividad biológica. Y los indicadores de alto riesgo son los parámetros habitualmente utilizados.^{xxiv, xxv}

La indicación inicial en el tratamiento para el meduloblastoma es la resección quirúrgica, el cual es un factor pronóstico, en contraste con otros tumores de la fosa posterior.⁽²⁵⁾ También desde hace dos décadas, la quimioterapia tiene un papel fundamental en estos pacientes, aunque inicialmente sus aplicaciones se limitó a los pacientes con tumores recurrentes, pero ante los buenos resultados que se ha tenido en la cura total de otros tumores sólidos, se ha empleado varios regímenes como lo es con alta dosis de quimioterapia^{xxvi}. EL uso de la quimioterapia ha sido el mejor avance en el tratamiento del meduloblastoma. En 1980, al darse cuenta de la disminución de la función cognitiva y secuelas endocrinológicas por radioterapia con peor supervivencia de niños con tumor residual posterior a un seguimiento de un ensayo controlado efectuado por la International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Children's Cancer Group (CCG 942), Y Paediatric Oncology Group (POG) iniciaron estudios con

quimioterapia así como dosis reducidas de radioterapia. Al inicio el incremento de la supervivencia por la quimioterapia no fue aparentemente para todos los niños pero si se vio su utilidad en quienes tenían tumor residual o metástasis a neuroeje donde la supervivencia era del 40% para ese entonces.^{xxvii xxviii}

Dado lo anterior nuevas estrategias han seguido y Kovnar en 1990 reportó la primera serie de pacientes en los cuales se comprueba el beneficio de la quimioterapia administrada después de la cirugía pero antes del manejo de la radioterapia, utilizando cisplatino y etopósido, con una supervivencia de 70% a 2 años, siendo reportada también la toxicidad secundaria, esto en un paciente con meduloblastoma de alto riesgo.(28) La radioterapia acompañada de quimioterapia, ha mostrado controlar la enfermedad del paciente en un 80% y podría disminuir la severidad de la secuela neurocognitiva.^{xxix xxx}

En nuestro hospital se evaluó en el año 1992 – 1997 la supervivencia de los pacientes utilizando el régimen de carboplatino y etopósido antes y después de radioterapia en donde obtuvimos una supervivencia a 60 meses del 69% y la toxicidad no fue significativa^{xxxi}.

En el 2001 dado que uno de los marcadores del peor pronóstico en niños con meduloblastoma es menores de 3 años de edad, realizamos otro estudio donde se evaluó la supervivencia de estos niños, los cuales fueron manejados con cirugía seguida de quimioterapia la supervivencia fue de 66% ($p=0.00001$).⁽¹¹⁾

Actualmente en nuestra unidad de oncología, se lleva a cabo el protocolo con el manejo de esquema de quimioterapia previa a la radioterapia, que consiste en: carboplatino, etopósido, e ifosfamida a fin de inducir una respuesta más rápida del tumor pero con menor riesgo de resistencia, y por otro lado disminuir el porcentaje de recaídas tardías sin incremento de la toxicidad. Hasta el momento la supervivencia reportada es de 84% a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad es del 69% en el mismo periodo. Indudablemente este tumor es uno de los más estudiados teniéndose grandes avances en su tratamiento ya que además cuenta con un agresivo comportamiento biológico y su fácil (31) replicación, aunado a su facilidad de diseminarse tanto a estructuras neurales como extraneurales.

-
- ⁱ Heideman L, Packer J, Albrigh L et al: Tumors of the nervous system, in Pizzo PA, Poplack DG: Principles of pediatric oncology: Lippincott Philadelphia, PA, 2001, PP 633-81.
- ⁱⁱ Palmer L, Golubeva O, Reddick E et al. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2302-08
- ⁱⁱⁱ Eberhart C, Kepnar J, Goldthwaite P, Kun L, Duffner P, Burger P. Histopathologic grading of medulloblastoma. *Cancer* 2002; 94: 552-560.
- ^{iv} Kodds E. Supratentorial primitive neuroectodermal tumours of the brain: multidirectional differentiation does not influence prognosis. A clinicopathological report of 18 patients. *Histopathology* 2005; 46: 403-12.
- ^v Gorlin J, Neid. Basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin* 13 (1995) Abstract EMBASE MEDLINE.
- ^{vi} Rivera L, López E, Rivera M et al. Survival of children under 3 years old with medulloblastoma: a study from the Mexican cooperative group for childhood malignancies (AMOHP) 2002; 18: 38-42
- ^{vii} Palmero CR, Jiménez C, Rodríguez R et al. Evaluación no invasiva mediante resonancia magnética del medulloblastoma desmoplásico. Arazón de un caso. *Rev Mex. Neurocirugía* 2004; 5(6): 635-40.
- ^{viii} Chang CH, Housepian EM, Herbert CJ. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma. *Radiology* 1969; 93 (6): 1351-59.
- ^{ix} Written by Roger J. Packer, M.D., Chairman. Medulloblastoma. *Cancer* 1999; 76 (2) 345-67.
- ^x Zeltzer PM, Boyet JM, Finlay JL, et al- Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusion from the children cancer group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncology* 1999; 17: 8323 - 45.
- ^{xi} López AE, Sepúlveda VA, Rivera MH et al. Survival of patients with medulloblastoma treated with carboplatin and etoposide before an alternative radiotherapy. *Archives of medical research* 1998; 29(4) 313-17
- ^{xii} Eberhart CG, Cohen KJ, Tihan T et al. Medulloblastoma with systemic metastases: evaluation of tumor histopathology and clinical behaviour in 23 patients. *J Pediatric Hematol Oncol* 2003; 25: 198-203
- ^{xiii} Graham FP. Biologic risk stratification of medulloblastoma: The real time is now. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 971-974
- ^{xiv} Ellis D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetic. *Neurothol Appl Neurobiol.* 2002; 28:257-82
- ^{xv} Gilbertson R: Paediatric embryonic brain tumours: Biological and clinical relevance of molecular genetic abnormalities. *Eur J Cancer* 2002; 38: 675- 85
- ^{xvi} Grotzer MA, Janss AJ, Fung KM, et al. TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumor. *J Clin Oncol* 2000; 18 (5): 1027-35
- ^{xvii} Fernandez TA, Betensky AR, Sturla ML et al. Combining gene expression profiles and clinical parameters for risk stratification in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (15) 994-998
- ^{xviii} Michael EM, Weiss MM, Obres JD et al. Genetic alterations in childhood medulloblastoma analysed by comparative genomic hybridization. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 205-219
- ^{xix} Scheter A, Stern D, Vaiyanathan L. The neu-oncogene erbB related gene encoding a 185,000 MR tumour antigen. *Nature* 1984: 513-16
- ^{xx} Gilbertson RJ. ERBB2 in pediatric cancer: Innocent until proven guilty. *The oncologist* 2005; 10:5508-17
- ^{xxi} Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *The Lancet* 2004; 364:200-210
- ^{xxii} Gajjar A, Herman R, Kocak, Mehtmet PJ et al. Clinical, histopathologic and molecular markers of prognosis: Toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:984-993
- ^{xxiii} Herms JW, Behnke J, Bergman M, Wilkenig M, Markakis E et al. Potential prognostic value of c-erbB2 expression in medulloblastoma in very young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 510-15
- ^{xxiv} Cormac O, Maher MD, Corey R et al. Neurosurgical treatment of brain tumor in children. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:327-357
- ^{xxv} Fernandez TA. Utilidad de la alta dosis de quimioterapia en tumores del sistema nervioso central en niños. *Oncología (Barc)* 2004;27: 13-16

-
- ^{xxvi} McIntosh S, Chen M, Sartain PA. Neoadjuvant chemotherapy for medulloblastoma. *Cancer* 1985; 56:1316-1319
- ^{xxvii} Kovnar EH, Kellie SJ et al. Preirradiation cisplatin and etoposide in the treatment of high II study. *J clin Oncol* 1990; 8(2): 330-336
- ^{xxviii} Copeland DR, Demoor C, Moore BD et al. Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: a longitudinal study. *J clin oncol* 199; 17(11):3476-86
- ^{xxix} Ris MF, Packer R, Goldwein J et al Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma a children's Cancer Group Study. *J clin oncol* 2001; 19(15): 3470-76
- ^{xxx} Paker RJ, Sutton LN, Elterman R et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J neurosurg* 1994; 81 (5):690-98
- ^{xxxi} López AE, Villaseñor B. Survival of patients with medulloblastoma treated with ifosfamide, carboplatin and etoposide VS carboplatin and etoposide before and after radiotherapy. En prensa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La sobreexpresión del oncogen ERBB2 en pacientes con meduloblastoma es factor de mal pronóstico?

HIPOTESIS

Los pacientes con meduloblastoma que tengan la sobreexpresión ERBB2 tendrán un 30% menor de sobrevida a 5años comparado con aquellos pacientes con meduloblastoma que no lo tengan.

JUSTIFICACION

Hasta la actualidad la estadificación del riesgo en pacientes con meduloblastoma sigue siendo un reto. Debido a los parámetros clínicos no solo lo suficientes para definir el riesgo, los marcadores moleculares ofrecen una alternativa como factor pronóstico. El hecho de que el meduloblastoma es más frecuente y su sobrevida relativamente pobre, es oportuno realizar investigaciones con el fin de que se puedan emplear nuevas estrategias para el tratamiento de pacientes con factores de pobre pronóstico. Por otro lado hay poco estudios sobre la determinación del oncogen ERBB2 en pacientes con meduloblastoma y dado que existen varias técnicas para su determinación como Western blot, microarreglos, e inmunohistoquímica, nosotros realizamos esta última técnica ya que es accesible, económica y confiable.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes pediátricos con meduloblastoma que presenten la sobreexpresión del oncogen ERBB2 y en aquellos que no.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO. Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, que es un centro de atención de tercer nivel, donde se atienden a pacientes de la zona sur del Distrito federal, así como los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro.

TIPO DE ESTUDIO: Cohorte retrospectiva

POBLACION DE ESTUDIO: Todos los pacientes que cuente con expediente completo y con diagnóstico de certeza de meduloblastoma así como laminillas y bloques de parafina corroborados por el servicio de patología de nuestro hospital, y hayan sido atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI en el periodo de estudio de enero 1995 a diciembre 2005.

TAMAÑO DE MUESTRA: Todos los expedientes de los pacientes quienes tenga diagnóstico de certeza de meduloblastoma

DESCRIPCION DEL ESTUDIO: Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, de acuerdo a los registros del servicio de oncología en el periodo comprendido del estudio, Y a cada paciente que contó con laminillas y bloque de parafina se les realizó la inmunohistoquímica por un neuropatólogo especializado, el cual consistió en aplicación del *anticuerpo antiEerb2* y fue leído como positivo o negativo dependiendo de la coloración después de la aplicación del anticuerpo. Esta técnica fue corroborada en dos tiempos para eliminar la probabilidad de falla de la técnica.

ANALISIS ESTADISTICO: Se realizaron estudios de frecuencia simples y se calcularon curvas de supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo al método actuarial

RECURSOS HUMANOS Y ETICOS

Se utilizará una computadora y programa Excel, papel,.

No requiere de consentimiento informado ya que no empleamos ninguna maniobra directamente en el paciente.

FACTIBILIDAD

El estudio es factible ya que se cuenta con los recursos humanos así como disponibilidad de los recursos técnicos ya descritos.

CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.-Expedientes de pacientes que tengan diagnóstico de certeza de meduloblastoma y que hayan sido manejado en el servicio de oncología del Hospital de pediatría Centro Médico Nacional SXXI
- 2.- Pacientes que tengan laminillas y bloques de parafina
- 3.-Paciente menor de 16 años de edad

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1.- Expedientes de pacientes en los cuales la información no esté completa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes que por alguna circunstancia abandonaron el tratamiento.

RESULTADOS.

Se registraron un total de 35 pacientes en el período de estudios de 10 años, siendo incluidos 26 pacientes. De los 9 pacientes que no se ingresaron al estudio 5 no se encontraron los bloques de parafina (ya que venían referidos de otras unidades) y de los 4 restantes no se encontró la información completa.

De los 26 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión., la distribución del sexo fue de 19 del sexo masculino y 7 del sexo femenino con relación H:M de 2.7:1 . Los rangos de presentación de edad fue de 1 año hasta los 15 años de edad; edad media de 6.7 años de edad.

El estirpe histológico encontrados fue el siguiente: anaplásico en 3 pacientes (11.5%), desmoplásico 14pacientes (53.8%) y clásico 9 pacientes (34.6%).

Al diagnóstico se presentaron con invasión a neuroeje 12 positivos (46.5%) con 14 pacientes negativos a neuroeje (53.8%).

Todos los pacientes recibieron radioterapia, 18 pacientes con 54 Gy (69.2%), 4 pacientes recibieron 54 Gy (14.5%), 4 pacientes recibieron 56 Gy (14.5%).

A 6 pacientes se les realizó resección total (23.1%) y en 20 pacientes resección parcial de la tumoración (76.9%)

Tabla 1. Características de los pacientes con meduloblastoma de alto riesgo.

		No. pacientes	Porcentaje
Sexo	Masculino	19	73.1
	Femenino	7	26.9
Edad	< 3 años	8	30.7%
	> o = 3 años	18	69.2%
Estirpe Histológico	Anaplásico	3	11.5
	Clásico	14	53.8
	Desmoplásico	9	34.6
Resección tumoral	Total	6	23.1
	Parcial	20	76.9

De los 26 pacientes, 17 (65.4%) recibieron esquema de quimioterapia con ICE (*ifosfamida, carboplatino y etopósido*) y 9 pacientes recibieron carboplatino – etopósido (34.5%).

Tabla 2. Regimen de quimioterapia en 26 pacientes con meduloblastoma de alto riesgo.

Tipo de QT	No. pacientes	Porcentaje
ICE	19	73.1
Carbo-VP16	7	26.9
Total	26	

Se reportaron 10 defunciones de los cuáles 8 (30.8%) fueron por progresión de la enfermedad, un paciente (3.8%) por infarto cerebral, y otro paciente (3.8%) por síndrome perdedor de sal.

Tabla 3. Estado actual de los pacientes con meduloblastoma de alto riesgo.

	No. pacientes	Porcentaje
Vivo	16	61.5
Muerto	10	38.5
Total	26	

Solo 2 pacientes (7.7%) expresaron el encogen ERBB2, siendo negativos en 24 pacientes (92%). El OR para el ERBB2 fue de 1.63 con IC al 95% (0.0 – 7.7)

Caso 1. Paciente del sexo femenino de 8 años de edad, diagnosticadas con meduloblastoma de alto riesgo por resección parcial en noviembre 2003, recibió esquema de quimioterapia a base de ICE, a su ultima revisión sin deterioro neurológico. Su última revisión fue el 12-12-05.

Caso 2. Paciente del sexo femenino de 13 años de edad, diagnosticada con meduloblastoma de alto riesgo por resección parcial, sin invasión a neuroeje, recibió esquema de quimioterapia a base de ICE. Falleció el 20.01.05 a 3 años del diagnostico, teniendo como causa de la defunción síndrome perdedor de sal.

Por medio del método actuarial se determinó la sobrevida global en los pacientes con meduloblastoma siendo de 65% a 5 años y la sobrevida libre de enfermedad en 52% a 5 años del diagnostico (gráfica 1).

Respecto al ERBB2 la sobrevida global para los positivos fue del 50% a 5años ,así como para la sobre vida libre de enfermedad (gráfica 2)

Para determinar la asociación de los factores pronósticos ya establecidos con el ERBB2 por medio de log rank test tanto para el sexo, edad, tumor residual e invasión a neuroeje no fue estadísticamente significativo.

Para factor de riesgo del ERBB2 se determinó el OR, el cual se reportó de 1.63 con IC al 95% de 0.0 – 7.7 lo cual tiene un valor de riesgo, pero no significativo porque probablemente la muestra es muy pequeña.

DISCUSION.

Anteriormente los factores clínicos del meduloblastoma eran importantes para definir el riesgo, dentro de ellos esta la edad menor a 3 años, la resección parcial de la tumoración y la diseminación a neuroeje y/o tallo cerebral. En los años 80's el Dr Allen consideraba a los meduloblastoma de riesgo estándar a los pacientes que se curaban con radioterapia en mas del 80%. Dichos pacientes eran aquellos sin afección a tallo cerebral, dejando a un lado a aquellos que tenían tumor residual o diseminación a neuroeje los cuales presentaban una sobrevida menor del 60% , siendo sometidos a esquema diferentes de tratamiento, sin embargo para poder determinar a que pacientes se les debería dar un tratamiento más agresivo, fue importante estratificar el riesgo.

Aquellos pacientes con alto riesgo deberían recibir tratamiento más agresivo por eso se dio importancia el establecer el riesgo a través de varios marcadores moleculares los cuales han sido estudiados para ver cuales son los que se pudieran determinar en un peor pronóstico, entre ellos se encuentra el ERBB2.

Por otro lado existen otros marcadores que muestran mejor pronósticos en este tipo de pacientes como lo es el Trk C, siendo estudiados ya en otros tipo de tumores.

En base a los anteriores realizó un trabajo con el objetivo si ver si los hallazgos encontrados en la literatura mundial asociando el ERBB2 con los otros factores pronósticos ya establecidos pudieran expresarse en la población mexicana.

A principios de los años 90's se realizaron estudios moleculares para determinar los factores pronósticos en pacientes pediátricos con meduloblastoma. En 1999 el Children's Cancer Study Group reportó un estudio multicéntrico de 188 pacientes donde se determinó que el tumor residual y la extensión a neuroeje eran dos factores asociados a mal pronóstico en este tipo de pacientes, lo cuál fue un impacto para la terapéutica empleada hasta ese momentos, así mismo se iniciaron estudios sobre marcadores clínicos asociados al pronóstico, dentro de los cuales esta el oncogen ERBB2 que ya había sido estudiados en carcinoma de mama.

La discusión sobre los marcadores moleculares como factor pronóstico ha sido controversial. Se ha demostrado en diferentes estudios que la positividad del oncogen ERBB2 en pacientes pediátricos con meduloblastoma se relaciona con un peor pronóstico en forma independiente a los factores ya conocidos. El porcentaje de positividad reportado varía desde un 6% a un 40%.

Gilbertson en 1995 encontró la asociación del oncogen ERBB2 con el anticuerpo monoclonal NCL-cbl 11 positivo en 46 casos de 55 estudiados, lo relaciono con una sobrevida pobre pero no encontró asociación con otros factores de mal pronóstico, la técnica empleada para la determinación de este oncogen fue inicialmente a través de inmunohistoquímica llegando a comparar con determinación de PCR con el cual no encontraron ninguna positividad para este oncogen en particular. Otro estudio realizado por este autor reportó que la asociación de positividad del oncogen estaba relacionado con el volumen tumoral.

Parker y colaboradores concluyeron que el ERBB2 fue positivo en el 15% de su muestra (119 pacientes) en asociación a enfermedad metastásica siendo estadísticamente significativo ($p=0.007$). En nuestro estudio se reportó positivo solo en dos pacientes (7.7%) ,sin encontrar asociación con enfermedad metastásica ni con ninguno de los otros factores clínicos de mal pronóstico ya conocidos.

Así mismo Herms estudio 45 pacientes reportando al oncogen ERBB2 positivo en 6 pacientes (13%) 4 de ellos menores de 3 años de edad siendo el único que ha encontrado esta asociación. Reportó la sobrevida en estos pacientes menor de un año al diagnóstico-

Fue en el estudio realizado por Gajjar en 2004, en 88 paciente con meduloblastoma donde a través de la determinación del oncogen por técnica de inmunohistoquímica y Western blot encontró, que por ambos métodos la positividad del oncogen alcanzaba hasta el 40%.

En la serie de nuestro estudio utilizamos la técnica de inmunohistoquímica para la determinación del oncogen ERBB2, incluyendo 26 pacientes, en dos se reportó positivo (7.7%) ,porcentaje similar a una de las series reportadas en la literatura.

No se obtuvo una asociación estadísticamente significativa con los otros factores relacionado a mal pronóstico, sin embargo clínicamente se observo

que ambos eran de alto riesgo por resección parcial de la tumoración. Ambos tuvieron una supervivencia global y libre de enfermedad del 50%, que no es estadísticamente significativo relacionado por ser una muestra pequeña.

Se relacionaron ambos casos con el esquema de quimioterapia recibido y radioterapia. Uno de los casos falleció, el cual era de estirpe anaplásico, estirpe conocida como el más agresivo de los meduloblastoma.

Las pérdidas que se reportaron en nuestro estudio correspondió al 25%, lo cual afecta la validez del estudio, a pesar de esto, consideramos que este estudio es significativo debido al número de pacientes incluidos en la cohorte. No obstante, nuestros resultados no son definitivos y deben tomarse con cautela.

CONCLUSIONES

1.- Los estudios que han reportado la positividad del oncogen ERBB2 han sido realizados en población anglosajona ,nuestro resultados no apoyan dichos hallazgos probablemente porque la población mexicana se exprese molecularmente de manera diferente.

2.- La técnica empleada en este estudio fue por inmunohistoquímica, técnica convencional para determinar este oncogen, la cual se llevo a cabo en nuestra muestra en dos tiempos diferentes lo cual eliminó la probabilidad de que los resultados sea secundario a una mala técnica, por otro lado los hallazgos que se muestran por tecnica de Western blot no parecen demostrar diferencias.

3.- Consideramos que en relación con los estudios ya reportados es importante incrementar el número de muestra para poder determinar si será necesario incluir la determinación de este oncogen de manera rutinaria

bibliografía

- ¹ Heideman L, Packer J, Albrigh L et al: Tumors of the nervous system, in Pizzo PA, Poplack DG: Principles of pediatric oncology: Lippinott Philadelphia ,PA, 2001, PP 633-81.
- ¹ Palmer L, Goloubeva O, Reddick E et al. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2302-08
- ¹ Eberhart C.,Kepnar J, Goldthwaite P, Kun L, Duffner P, Burger P. Histopathologic grading of medulloblastoma. *Cancer* 2002; 94: 552-560.
- ¹ Kodds E. Supratentorial primitive neuroectodermal tumours of the brain: multidirectional differentiation does not influence prognosis. A clinicopathological report of 18 patient. *Histopathology* 2005; 46: 403-12.
- ¹ Gorlin J, Neiid. Basal cell carcinoma síndrome. *Dermatol cli* 13 (1995) Abstrae EMBASE MEDLINE.
- ¹ Rivera L, López E, Rivera M et al. Survival of children under 3 years old with medulloblastoma: a study from the mexican cooperative group for childhood malignancies (AMOHP) 2002;18 : 38-42
- ¹ Palmero CR, Jiménez C, Rodríguez R et al. Evaluación no invasiva mediante resonancia magnética del medulloblastoma desmoplásico. Arazón de un caso. *Rev ,Mex. Neurocirugía* 2004; 5(6): 635-40.
- ¹ Chang CH, Housepian EM, Herbert CJ. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastoma. *Radiology* 1969; 93 (6): 1351-59.
- ¹ Written by Roger J. Packer, M.D., Chairman. Medulloblastoma. *Cancer* 1999: 76 (2) 345-67.
- ¹ Zeltzer PM, Boyet JM, Finlay JL, et al- Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusion from the children cancer group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncology* 1999: 17: 8323 – 45.
- ¹ López AE, Sepúlveda VA, Rivera MH et al. Survival of patients with medulloblastoma treated with carboplatin and etoposide before an alter radiotherapy. *Archives of medical research* 1998; 29(4) 313-17
- ¹ Eberhart CG, Cohen KJ, Tihan T et al. Medulloblastoma with systemic metastases: evaluation of tumor histopathology and clinical behaviour in 23 patients. *J Pediatric Hematol Oncol* 2003; 25: 198-203
- ¹ Graham FP. Biologic risk stratification of medulloblastoma: The real time is now. *J clin oncol* 2004; 22(6): 971-974
- ¹ Elliso D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetic. *Neuroptol Appl Neurobiol.* 2002; 28:257-82
- ¹ Gilbertson R: Paediatric embryonic brain tumours: Biological and clinical relevance og molecular genetic abnormalities. *Eur J Cancer* 2002; 38 : 675- 85
- ¹ Grotzer MA, Janss AJ, Fung KM, et al. Trk C expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumor. *J Clin oncol* 2000; 18 (5): 1027-35
- ¹ Fernandez TA, Betensky AR, Sturla ML et al. Combining gene expression profiles and clinical parameters for risk stratification in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (15) 994-998
- ¹ Michael EM, Weiss MM, Obres JD et al. Genetic alterations in childhood medulloblastoma analysed by comparative genomic hybridization. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 205-219
- ¹ Scheter A, Stern D, Vaiyanathan L. The neu-oncogen an erb B related gene encoding a 185,000 MR tumour antigen . *Nature* 1984: 513-16
- ¹ Gilbertson RJ,. ERBB2 in pediatric cancer : Innocent until proven guilty. *The oncologist* 2005; 10:5508-17
- ¹ Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *The Lancet* 2004; 5:200-210
- ¹ Gajjar A, Herman R, Kocak, Mehmet PJ et al. Clinical, histopathologic and molecular markers of prognosis: Toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J clin oncol* 2004; 22:984-993
- ¹ Herms JW, Behnke J, Bergman M, Wilkenig M, Markakis E et al. Potential prognostic value of c-erbB2 expression in medulloblastoma in very young children. *Jpediatr Hematol Oncol* 1997: 19: 510-15
- ¹ Cormac O, Maher MD, Corey R et al. Neurosurgical treatment of brain tumor in children. *Pediatr clin N Am* 2004; 51:327-357
- ¹ Fernandez TA. Utilidad de la altas dosis de quimioterapia en tumores del sistema nervioso central en niños. *Oncología (Barc)* 2004;27: 13-16
- ¹ McIntosh S, Chen M, Sartain PA. Neoadjuvant chemotherapy for medulloblastoma. *Cancer* 1985; 56:1316-1319
- ¹ Kovnar EH, Kellie SJ et al. Preirradiation cisplatin and etoposide in the treatment of high II study. *J clin Oncol* 1990; 8(2): 330-336
- ¹ Copeland DR, Demoor C, Moore BD et al. Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy:a longitudinal study. *J clin oncol* 199; 17(11):3476-86

¹ Ris MF, Packer R, Goldwein J et al Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma a children's Cancer Group Study. J clin oncol 2001; 19(15): 3470-76

¹ Paker RJ, Sutton LN, Elterman R et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. J neurosurg 1994; 81 (5):690-98

¹ López AE, Villaseñor B. Survival of patients with medulloblastoma treated with ifosfamide, carboplatin and etoposide VS carboplatin and etoposide before and after radiotherapy. En prensa.