

Reirradiación en tumores del sistema nervioso central en niños y adolescentes

Reirradiation of the central nervous system tumors in children and adolescents

José Alert Silva,¹ Dagmar Alfonso Estévez,¹ Ramón Ropero Toirac^{1,2}

¹Departamento de Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

²Departamento de Ensayos Clínicos. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central en niños y adolescentes la irradiación desempeña un papel fundamental en la evolución posterior. Con frecuencia se presentan recurrencias y el tratamiento no ofrece muchas posibilidades de control. En estos pacientes han sido empleados diversos tratamientos: cirugía, poliquimioterapia y reirradiación.

Objetivo: presentar los resultados obtenidos en niños y adolescentes reirradiados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en La Habana.

Métodos: se realiza un estudio retrospectivo, no aleatorizado. Doce niños y adolescentes entre 9 y 18 años de edad, con recurrencias de tumores del sistema nervioso central, se irradiaron con acelerador lineal, planificación en 3D, dosis variable entre 36 y 56 Gy.

Resultados: en todos los pacientes se obtuvo respuesta, con tasas de supervivencia a 12 y 24 meses de 59,7 y 31,8 %, respectivamente. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 13,4, IC 95 % (5,0-21,8) meses. De ellos, se encuentran vivos, 5 pacientes.

Conclusión: la reirradiación en las recaídas de estos tumores puede ser una opción a considerar, aun como tratamiento paliativo para prolongar la supervivencia y la mejoría de la calidad de vida.

Palabras clave: tumores del sistema nervioso central; recaídas de tumores del sistema nervioso central; reirradiación.

ABSTRACT

Introduction: in the treatment of the central nervous system tumors in children and adolescents, the irradiation plays a fundamental role in their future evolution.

Recurrence frequently occurs for which treatment does not provide many management possibilities. These patients have undergone several treatments such as surgery, polychemotherapy and reirradiation.

Objective: to show the results achieved in children and adolescents who were reirradiated at the National Institute of Oncology and Radiobiology in Havana.

Methods: a retrospective, randomized study was conducted in twelve children and adolescents aged 9 to 18 years, with central nervous system tumor recurrences and irradiated with a linear accelerator, 3D planning and at a variable dose of 36-56 Gy.

Results: all the patients responded to treatment, with survival rates of 59.7 and 31.8 % at 12 and 24 months, respectively. The survival time median was 13.4, 95 % CI (5.0-21.8) months. Five patients are still alive.

Conclusions: reirradiation could be a choice to be considered in the relapsed tumors as a palliative therapy to extend survival time and to improve life quality.

Keywords: central nervous system tumors; recurrent central nervous system tumor; reirradiation.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen en Cuba la tercera localización en incidencia en el grupo de los niños y adolescentes.¹ El tratamiento incluye la cirugía, la radioterapia, y en algunos tipos, el empleo de la quimioterapia y de anticuerpos monoclonales.²⁻⁸ No es raro observar recidiva de estos tumores, que puede presentarse a los pocos meses de tratamiento inicial, sin embargo, esta recidiva se observa también muchos años después del tratamiento inicial.^{9,10} La enfermedad puede reaparecer en el sitio primario, o se puede haber diseminado en el momento de la recaída. Los sitios no contiguos de recaída pueden incluir las leptomeninges espinales, los sitios intracraneales y el líquido cefalorraquídeo, aislados o en cualquier combinación, y está relacionado, de modo variable, con la recaída del tumor primario.⁹⁻¹¹

En nuestro medio hemos conseguido un 50 % de supervivencia a 5 años o más en aquellos niños y adolescentes con tumores del SNC, tratados de primera intención con irradiación como tratamiento único o combinado con cirugía y quimioterapia;¹² pero, en aquellos pacientes en que aparece esta recaída, el tratamiento ofrece pocas opciones.

En el caso de recaídas aparecen diversos informes de tratamientos con el empleo de diversas combinaciones de quimioterápicos, pero también con la reirradiación en casos seleccionados^{4,7,8,10,11,13-20} con resultados variables. El objetivo de este trabajo es presentar los resultados obtenidos en 12 pacientes tratados en el INOR, en La Habana, a los que les fue realizada la reirradiación como opción terapéutica.

MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo, no aleatorizado. La muestra consistió en 12 pacientes que presentaron tumores del SNC, irradiados anteriormente y con recaídas de la lesión inicial, que aparecen desde 9 meses hasta 9 años y 3 meses durante su evolución, después de haber recibido el primer tratamiento. Esta primera irradiación fue realizada con un equipo de Co60, o con aceleradores lineales, planificados en 3D, y con el empleo de máscaras termoplásticos, con el fin de inmovilizar y definir los campos de entrada de la irradiación. La reirradiación de todos estos pacientes fue realizada con aceleradores lineales, la planificación en 3D y en todos fueron empleadas máscaras termoplásticas. Esta serie se inició en junio de 2009, y con un seguimiento hasta abril de 2016.

Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que hubiera transcurrido menos de un año de la irradiación anterior, la posibilidad de supervivencia menor de 3 meses, y el índice de Karnosky menor de 50. En todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado de los padres y del propio paciente si contaba con 18 años de edad.

Las dosis de reirradiación variaron entre 52 y 56 Gy en 4 pacientes con el diagnóstico de astrocitomas grado III y de glioblastoma en el sitio de la recaída; en aquellos pacientes con el diagnóstico de meduloblastoma (4 casos), la dosis administrada fue de 23,4 a 30 Gy al volumen cráneo-espinal, y luego se aplicó un refuerzo de hasta 54 Gy en la fosa posterior. En los 2 pacientes con el diagnóstico de germinoma, uno recibió 36 Gy cráneo-espinal, y el otro 42 Gy solo en el cráneo (porque el líquido cefalorraquídeo era negativo). En algunos de estos pacientes se incluyó el uso del anticuerpo monoclonal Nimotuzumab, y 6 de ellos recibieron, además, el tratamiento quirúrgico de la recidiva.

Las variables que se emplearon fueron: respuesta tras la irradiación y tiempo de supervivencia tras esta. Para la curva estimada de supervivencia se empleó el método Kaplan Meier.

RESULTADOS

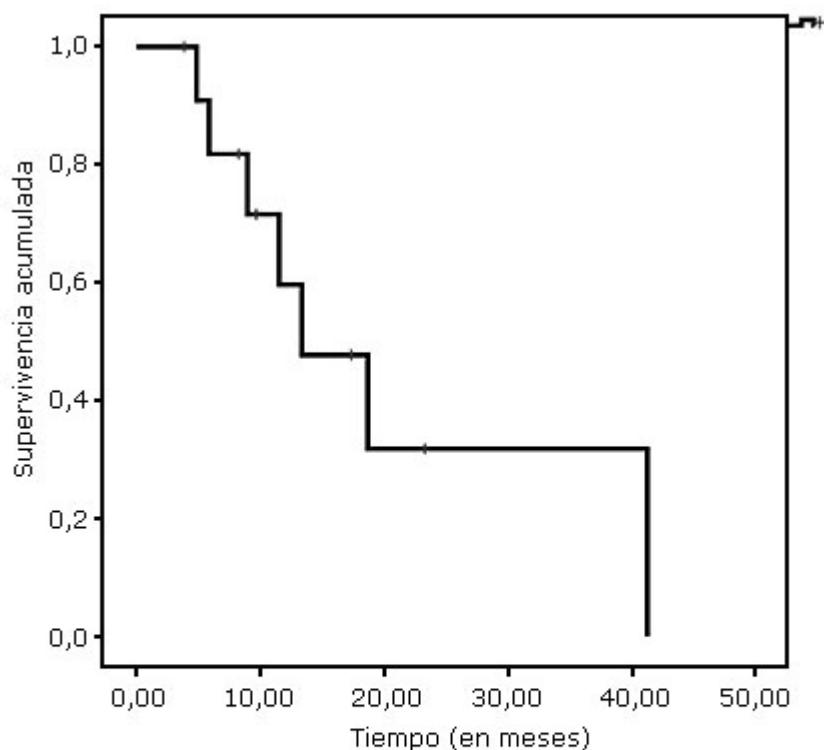
En la tabla aparecen las características de estos pacientes. Fueron reirradiados 8 del sexo masculino y 4 del femenino.

La recaída apareció entre 9 años y 3 meses, hasta en un caso en que fue detectada a los 9 meses del primer tratamiento. De los 6 pacientes en que el tratamiento previo a la reirradiación incluyó la cirugía, solo uno se encuentra vivo.

En el momento actual (marzo/2016) se encuentran vivos 5 de los 12 pacientes (41,5 %), con tasas de supervivencia a 12 y 24 meses de 59,7 y 31,8 % respectivamente, y con una mediana de 13,4 meses (IC 95 %, 4,9 a 21,8). En la figura se observa la curva de supervivencia.

Tabla. Características de la serie de niños y adolescentes reirradiados por tumores del sistema nervioso central (SNC)

Características	N	%
Sexo		
Femenino	4	33,3
Masculino	8	66,6
Edad (media, IC 95 %) años 13,5 (12,1-15-1)		
Diagnóstico		
Meduloblastoma	4	33,3
Germinoma	2	16,6
Astrocitoma III	2	16,6
Astrocitoma anaplásico	1	8,3
Glioblastoma	1	8,3
Tallo	1	8,3
Oligodendrogioma	1	8,3
Dosis (mediana, IC 95 %) Gy	54 (47,4-55,1)	



Mediana	IC 95 %	
	Límite inferior	Límite Superior
13,367	4,977	21,756

Fig. Función de supervivencia global. Niños y adolescentes reirradiados por tumores recidivantes del sistema nervioso central (SNC).

DISCUSIÓN

En el curso de la evolución postratamientos de los tumores del SNC en niños y adolescentes, se pueden encontrar recidivas, que se presentan dentro de los pocos meses del tratamiento inicial, pero también muchos años después.^{9,10} En nuestra serie el tiempo de recaída varió desde 9 años y 3 meses desde el primer tratamiento, hasta solo 9 meses para la recaída.

Ha sido señalado que la enfermedad puede reaparecer en el sitio primario, o se puede haber diseminado en el momento de la recaída; los sitios no contiguos de recaída pueden incluir las leptomeninges espinales, los sitios intracraneales y el líquido cefalorraquídeo, aislados o en cualquier combinación, y está relacionado de modo variable con la recaída del tumor primario.^{9,11}

En nuestros pacientes la recaída solo fue detectada localmente. Los pacientes con tumores que ya han recibido radio y quimioterapia pueden ser aptos para recibir quimioterapia de último recurso, radioterapia en 3D, esterotáctica,^{21,22} o combinaciones de ambos: entre los fármacos quimioterapéuticos empleados solos, o en combinaciones, se incluyen ciclofosfamida, cisplatino y carboplatino, lomustina, etopósido, temozolomida, y otros, como los anticuerpos monoclonales.^{4,9,10,14-18,21}

Aproximadamente, entre 30 y 50 % de estos pacientes experimentarán respuestas objetivas a la quimioterapia convencional, pero el control a largo plazo de la enfermedad es poco común. En algunos pacientes seleccionados con el diagnóstico de meduloblastoma, ependimomas, astrocitomas de diversos grados histológicos y otros, que presentaron recidiva local, se puede lograr el control de la enfermedad a plazos más o menos prolongados, luego de someterlos a más tratamiento con quimio más radioterapia local. También en pacientes que habían recibido radioterapia previa, han sido empleados regímenes quimioterapéuticos con dosis altas de estos medicamentos, apoyados con rescates autógenos de médula ósea, o apoyo de células madre periféricas.^{15,16,18} Con tales regímenes, la respuesta objetiva es frecuente, y se presenta en 50 a 75 % de los pacientes; sin embargo, el control a largo plazo de la enfermedad se obtiene en menos de 30 % de pacientes, y principalmente se observa en aquellos casos en primera recaída, y en aquellos que presentan solamente enfermedad localizada en el momento de la recaída. Muchos de estos tratamientos están incluidos en estudio. El control de la enfermedad diseminada a largo plazo es poco frecuente.

Hay que tener en cuenta la delimitación de los órganos en riesgo, ya que la irradiación del cerebro, especialmente si ha existido tratamiento radiante previo, puede llevar a alteraciones importantes,^{19,23} que incluyen trastornos neurocognitivos, neurológicos, etcétera.

Se concluye que la reirradiación en las recaídas de los tumores del SNC, aunque no consigan el control, son opciones para prolongar la vida de estos pacientes, mejoría de los síntomas y de la calidad de vida, por lo cual es válido intentar estos procederes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública (Minsap). Anuario Estadístico de la Salud, 2014. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticos de la Salud del Minsap; 2015. p. 103-4.
2. Kun LE. Supratentorial brain tumors except ependymoma. In: Halperin A, Constiner L, Tarbell N, Kun L. Pediatric Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2005. p. 40-88.
3. Kun LE. Tumors of the posterior fossa and spinal canal. In: Halperin A, Constiner L, Tarbell N, Kun L. Pediatric Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2005. p. 89-133.
4. Minturn JE, Janz AJ, Fisher PG. A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediat Blood Cancer*. 2011;56:39-44.
5. Alert J, Chon I, Cabanas R, Reno J, Garcia D, Perez M. Radiation therapy and Nimotuzumab in children and adolescents in brainstem gliomas: a 5-year institutional experience. *Neuro Open J*. 2015;2:45-50.
6. Merchant TE, Changhong Li, Xiaoping X, Kun L, Boops R, Sanford RI. A prospective study of conformal radiation therapy for pediatric ependymoma. *Lancet Oncol*. 2009;103:255-66.
7. Mac Donald TJ, Aguilera D, Kramm D. Treatment of high grade glioma in children and adolescents. *J Neuro Oncol*. 2011;13:1049-58.
8. Gajjar A, Parker R, Foreman N, Copen K, Haas-Kogana D, Merchant TH, et al. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Central Nervous System Tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1022-6.
9. Friedrich C, Warmuth-Metz M, von Bueren AO, Nowak J, Busson B, von Hoff K, et al. Primitive neuroectodermal tumors of the brainstem in children treated according to the HIT trials. Clinical findings of a rare disease. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15:227-35.
10. Pizer B, Donahue PA, Robinson K, Taylor RE, Michalski A, Punt J, et al. Treatment of recurrent Central Nervous System primitive neuroectodermal tumors in children and adolescents: results of a Children's Cancer and Leukemia Group Study. *Eur J Cancer*. 2011;47:1387-9.
11. Creach KM, Rubin RJ, Leonard JR, Limbrick D, Smyth M, Dacey R, et al. Oligodendrogloma in children. *J Neuro Oncol*. 2012;106:377-82.
12. Alert J, Chon I, Ropero R. Empleo de la radioterapia en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central en niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr [serie en Internet]*. 2016 [citado 4 de Mayo de 2016];88(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Merchant TE, Boops FA, Kun LE, Sanford RA. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:87-97.

14. Massimino M, Biassoni V, Micilo R, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Modeno P, et al. Results of Nimotuzumab and Vinorelbine, radiation and reirradiation for diffuse pontinegliomas in childhood. *J Neuro Oncol.* 2014;118:305-12.
15. Kadota RP, Mahoney DH, Doyle J. Dose intensive melphalan and cyclophosphamide and autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma. *Ped Blood Cancer.* 2008;51:675-8.
16. Dunkell J, Gardner SL, Garvin JH, Goodman S. High dose carboplatin, thiotepa and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *J Neuro Oncol.* 2010;12:297-303.
17. Massimino M, Gandola L, Spreafico F, Biassini V, Luksch R, Collini P, et al. No salvage using high-dose chemotherapy plus minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73:1358-63.
18. Ridola V, Grill J, Doz F. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. *Cancer.* 2007;110:156-63.
19. Bouffet E, Hawkins C, Balloura W, Taylor M, Bartels U, Schoenhoff W, et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79:1-8.
20. Ray GL, McDonald MW, Buchsbaum JC, McMullen KP, Johnstone PA. Pediatric Central Nervous System reirradiation and tolerance of the brainstem in high cumulative dose. *Int J Radiat Onco Biol Phys.* 2014; 90(suppl):S724.
21. Abe M, Tokumaru S, Tabela K, Kida Y, Takaqui M, Imamura J. Stereotactic radiation therapy with chemotherapy in the management of recurrent medulloblastoma. *Int J Radiat Ther Oncol Biol Phys.* 2010; 78:72-80.
22. Massahel B, Ashley S, Saran F, Ellison D, Ironside J, Phipps K, et al. Relapsed intracranial ependymoma in children in the UK: patterns of relapse, survival and therapeutic outcome. *Eur J Cancer.* 2009; 45:1815-23.
23. Scoccianti S, Detti B, Gadda D, Greto D, Furfaro I, Meacci F, et al. Organ at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children. A radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiot Oncol.* 2015;114:230-8.

Recibido: 29 de abril de 2016.

Aprobado: 4 de agosto de 2016.

José Alert Silva. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Calle 29 y E, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: jalert@infomed.sld.cu
