

ONCOLOGÍA

CONSIDERACIONES GENERALES DE LA RADIOTERAPIA EN LOS TUMORES CEREBRALES PEDIÁTRICOS

Carlos Rodríguez Rodríguez*
 Andrea Orozco Cárdenas**
 Yu Cheng Liu Wu***

SUMMARY

Brain tumors are the second most common cancer and the leading cause of death according to the surveillance, epidemiology and survival in this population per year, with a slight predominance in males. Brain tumors are classified according to their histological types. The 40 % are infratentorial, supratentorial, 54% and 6% are located in the medulla. Diagnosis is made with CT and MRI and treatment primarily is surgery or radiotherapy and oncology treatment if necessary. Radiotherapy is providing different modalities

in the treatment for many children with central nervous system tumors and recent improvements in technology and treatment planning of radiotherapy offer significant opportunities for major therapeutic benefits of a high probability of long-term survival with a significant risk reduction in the development of complications in the short and long term in pediatric patients.

INTRODUCCIÓN

Tumores del sistema nervioso central (SNC) representan 20

% a 25 % de todos los tumores malignos que se producen en la infancia (3). La incidencia es mayor entre los niños de 0 a 4 años (4,6 por 100.000 personas-año) y la más baja entre los 10 a 19 años de edad (3,7 por 100.000 personas- año) (24). La etiología de los tumores pediátricos del SNC sigue siendo desconocida. Sólo el 2 % y el 5 % se puede atribuir a una predisposición genética (2,20,31,33), incluyendo en esta categoría son los que crecen en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y 2 , la esclerosis tuberosa , la célula basal nevoide (de Gorlin), síndrome de la adenomatosos,

* Médico Asistente Especialista en Oncología Radioterapéutica Pediátrica. Departamento de Radioterapia. Hospital México. Correspondencia: carlos.rodriguez@medicos.cr

** Médico general de Hospital Carlos Luis Valverde Vega. Correspondencia: andoroca_ss@hotmail.com

*** Médico general. Correspondencia: yu-cheng-liu@hotmail.com

síndromes de poliposis, y el síndrome de Li - Fraumeni . Un porcentaje aún más pequeño se puede atribuir a la radiación ionizante se utiliza para fines de diagnóstico o terapéuticos. Para la mayoría de los pacientes sin factores predisponentes pueden ser identificados, aunque muchos han sugerido, incluyendo agentes virales, exposiciones ambientales pre y postnatal y las características de nacimiento, como el peso y la circunferencia cefálica (2,31,33). El tratamiento de los niños con tumores del SNC ha cambiado mucho en las últimas tres décadas. Mejoría en las técnicas de imágenes, en especial la resonancia magnética (RM), junto con el examen patológico han contribuido a una mejor comprensión de la historia natural de los diferentes tipos de tumores. Técnicas neuroquirúrgicas mejoradas y cuidado perioperatorio permiten un mayor grado de resección quirúrgica, incluso para los tumores que antes se consideraban inoperables debido a su ubicación en áreas elocuentes del cerebro. Una mejor comprensión de los riesgos y beneficios del tratamiento adyuvante, es decir, la radioterapia y la quimioterapia son modalidades de tratamiento que han contribuido a la disminución sustancial de la mortalidad observada en la actualidad, la tasa de supervivencia relativa a 5 años

se estima en el 72 % de todos los tumores del sistema nervioso central que se producen en el grupo de edad entre 0 a 19 años (31). La radioterapia es un componente importante del tratamiento para muchos niños con tumores del sistema nervioso central y los acontecimientos recientes en la planificación del tratamiento de radioterapia ofrecen importantes oportunidades para obtener beneficios terapéuticos como una alta probabilidad de supervivencia a largo plazo y disminuir el riesgo significativo para el desarrollo de complicaciones a largo plazo (5).

GENERALIDADES DE RADIOTERAPIA SOBRE LOS TUMORES CEREBRALES PEDIÁTRICOS

La radioterapia es un componente integral en el tratamiento de los tumores cerebrales pediátricos (16,7). La necesidad de preservar el desarrollo neuro-psicológico del niño ha motivado a modular las indicaciones y técnicas de la irradiación según el tipo y agresividad del tumor, así como la edad del paciente. Avances en la tecnología en los últimos 20 años han cambiado sustancialmente la terapia de irradiación en los tumores cerebrales en niños. Imágenes de alta resolución del tejido cerebral, como la tomografía

axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), claramente definen los límites de los tumores y también identifican las estructuras normales del tejido cerebral (11,10). Combinando estos métodos con un programa de informática de radioterapia en “tres dimensiones” (3D) se creó la radioterapia conformacional tridimensional. Con la terapia conformacional existe una mayor especificidad de la radiación y además permite delimitar mejor el tamaño del campo de irradiación necesario para abarcar el tumor cerebral. Con esta técnica el campo de irradiación incluye, por lo general, el volumen tumoral y un margen de 1, 5 cm (18). También es importante identificar las estructuras normales antes del volumen tumoral de planificación o “planning target volume” (PTV), ya que la dosis de irradiación de tejidos críticos normales puede ser limitada a través de una selección cuidadosa del tipo de energía de los rayos y el uso de medios de protección (29). En la práctica clínica se recomienda la identificación radiológica del “gross tumour volume” (GTV), que corresponde al volumen radiológico tumoral. Para los tumores resecados se incluye el tejido cerebral adyacente al tumor antes de la cirugía. Por ello es necesario agregar los márgenes para el “clinical target volume” (CTV), que se refiere al

tejido considerado con “riesgo potencial” de infiltración tumoral no evidente en las imágenes radiológicas. Alrededor del CTV se añade el “planning target volume” (PTV), que es un margen de incertidumbre establecido. El volumen tratado es el volumen de tejido que recibe una dosis alta de irradiación con el fin de conseguir una irradiación uniforme del PTV y que puede variar dependiendo de la técnica utilizada (32).

CONSIDERACIONES RADIOBIOLÓGICAS LA DOSIS DE RADIACIÓN, LOS REGÍMENES DE FRACCIONAMIENTO DE DOSIS Y LA PROTECCIÓN DE LOS ÓRGANOS VECINOS

El tamaño de la fracción diaria convencional para el tratamiento de la mayoría de los tumores del SNC pediátricos es de 1,8 Gy. Para la mayoría de los tumores es necesario para entregar una dosis total que se encuentra cerca de tolerancia del tejido normal. Por lo tanto, un régimen típico de la dosis de fraccionamiento es de 54 Gy en 30 fracciones diarias de 1,8 Gy, que lleva un riesgo muy bajo de radionecrosis. Cuando el tratamiento de un tumor primario de la médula espinal es conveniente utilizar una dosis

total menor (por ejemplo 50,4 Gy). También es habitual que reduzca la dosis de radioterapia en niños menores de 3 años de edad con el fin de disminuir el riesgo de déficits neurocognitivos. Cuando el tratamiento de tumores radiosensibles, tales como germinoma intracraneal, la radioterapia se puede administrar utilizando una dosis más baja por fracción (por ejemplo, 1,5 Gy) y dosis totales más bajas de 30 a 50 Gy (5). Muchos de los tumores cerebrales pediátricos presentan una relación dosis-respuesta para el control del tumor, y en algunos casos la progresión local tumoral no se previene por el uso de una dosis de radiación de tolerancia del SNC. Cuando el objetivo contiene sólo un pequeño volumen de tejido cerebral normal, aumento de la dosis puede ser factible. La radioterapia hiperfraccionada (HFRT) puede ser una estrategia útil en situaciones donde aumento de la dosis no puede lograrse de manera segura usando fraccionamiento convencional (Carlos Pérez). La radioterapia hiperfraccionada (HFRT) involucra pequeñas dosis de irradiación más de una vez por día, usualmente dos veces por día, con una diferencia de 6 a 8 horas. Con la radioterapia hiperfraccionada se logra una redistribución en el ciclo celular de las células tumorales proliferativas y algunas células se

radiosensibilizan (23). La HFRT puede ser utilizada para mejorar el tratamiento radioterapéutico ya que permite una dosis total más alta y mantiene los efectos antitumorales con una toxicidad reducida, especialmente la neurotoxicidad (23). La necrosis por irradiación se observa con una dosis mayor o igual a 60 Gy. Pequeños volúmenes, bajas dosis diarias y múltiples fracciones decrecen la incidencia de los efectos secundarios tardíos. Existe la necesidad de proteger al máximo los órganos críticos tales como las vías ópticas (cristalinos, ojos, nervios ópticos, quiasma), la hipófisis, las cócleas y el parénquima cerebral (tronco cerebral, cerebelo y lóbulos temporales). La fusión de la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética realizada en posición de tratamiento es necesaria y particularmente para los tumores infiltrantes que captan poco el medio de contraste (14). Es sumamente importante la utilización de los diferentes sistemas de contención del cráneo, así como la contención corporal, sobre todo en los niños de menor edad.

COMPLICACIONES Y SECUELAS TARDÍAS DE RADIOTERAPIA

La tolerancia del tejido cerebral normal es el factor limitante

del tratamiento por el riesgo de posibles secuelas a largo plazo. Los efectos tardíos están relacionados con el volumen de irradiación, la dosis y el fraccionamiento (8,12). La edad del paciente, la localización tumoral y varios factores relacionados al tratamiento, notablemente la cirugía, también son de importancia en la aparición de secuelas tardías (27,25,30,22). La radioterapia causa cambios en la sustancia blanca (19) provocando alteración neurocognitiva, por ejemplo los pacientes no pueden adquirir nuevos conocimientos y habilidades a un ritmo apropiado para la edad y muestran una disminución progresiva de coeficiente intelectual (IQ) en el tiempo (21). El resultado final es afectar el rendimiento escolar y social que se deteriora con el tiempo. Déficits endocrinos son muy comunes después de la radioterapia (15). Aunque una proporción sustancial de pacientes puede haber tenido déficits antes de la radioterapia (6,17), es evidente que la radioterapia juega un papel importante, por ejemplo, en el desarrollo de la deficiencia de la hormona del crecimiento que se correlaciona con la dosis de radioterapia entregada al eje hipotálamico - pituitaria (1,26,28). El hipotiroidismo primario aparece después de la radioterapia craneoespinal con fotones. Puede haber efectos

directos e indirectos sobre el desarrollo musculoesquelético. La osteopenia es un hallazgo bastante común (6,13) que puede poner a los pacientes con riesgo significativo de fractura. La radioterapia puede estar implicada también en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, incluyendo eventos cerebrovasculares y enfermedad cardíaca coronaria (6,9). Aunque, la etiología es probablemente multifactorial, es importante ser consciente de los riesgos y minimizar la dosis a las estructuras vasculares.

ESTRATEGIAS PLANTEADAS PARA MINIMIZAR LOS EFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO RADIOTERAPÉUTICO EN LOS TUMORES CEREBRALES PEDIÁTRICOS

Estos incluyen los siguientes: (5)

1. Evitar la radioterapia en conjunto (por ejemplo , en pacientes con astrocitoma de bajo grado en quienes la cirugía sola puede ser una buena opción)
2. Retardar la radioterapia para los niños pequeños (es decir, los menores de edad de 3 a 8 años) por el uso de la quimioterapia.
3. El uso focal de la radioterapia en lugar de campo

extendido a excepción cuando la evidencia sugiere utilizar el campo extendido.

4. La mejora de las técnicas de inmovilización (por ejemplo, moldes rígidos o un marco estereotáctico para radioterapia focal de pequeño volumen para la totalidad o parte del tratamiento) que permiten el uso de la reducción de los márgenes alrededor del volumen de destino.

5. El uso de la planificación del tratamiento basado en imágenes usando tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (MR) y tomografía por emisión de positrones (PET) y mejores técnicas de planificación de tratamiento que resultan en una mayor preservación de tejido cerebral normal (por ejemplo, radioterapia de intensidad modulada [IMRT]).

6. El uso de nuevas modalidades de radiación (por ejemplo, haces de protones que permiten una mayor preservación del entorno normal del cerebro y los órganos en riesgo).

7. La reducción de la dosis de la radioterapia (por ejemplo , en pacientes con meduloblastoma con la dosis de irradiación craneoespinal a 18 Gy).

8. El uso de tamaños más pequeños de fracción(por ejemplo, un tamaño de la fracción de 1,5 Gy cada día para los pacientes con tumores radiosensibles , tales como germinoma).

9. El uso de la radioterapia hiperfraccionada (HFRT)

SEGUIMIENTO DURANTE Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA

Durante el tratamiento con radioterapia se pueden observar reacciones secundarias agudas como náuseas y vómitos, sin embargo mediante el uso de los antagonistas de 5HT- 3 se previenen (4). Cefalea no es común en los niños y debe ser investigado por el examen físico para detectar signos de hipertensión intracraneal y por estudios de imágenes. La fatiga es un síntoma más común y es acumulativo. El estado neurológico del paciente, sobre todo trastornos de la coordinación y la marcha, puede aparecer o empeorar durante las últimas semanas del tratamiento, sin embargo los niños suelen recuperarse con relativa rapidez, a menudo pueden volver a su rutina habitual en 6 semanas a 2 meses después de la finalización del tratamiento. Otros efectos previsibles del tratamiento incluyen déficits hormonales, especialmente los déficit de hormona de crecimiento y el hipotiroidismo. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente en el seguimiento y el tratamiento debe ser

instituido según corresponda. Puede ser necesario el apoyo adicional pedagógico. Los pacientes deben tener fácil acceso a un neuropsicólogo para la evaluación de las necesidades especiales, y en el largo plazo que pueden requerir evaluación y orientación vocacional.

CONCLUSIÓN

Se debe tener en cuenta que los tumores del sistema nervioso central pediátricos corresponden la segunda neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte de acuerdo a la vigilancia, la epidemiología y la supervivencia en esta población después de las neoplasias linfohematopoyéticas. Es importante realizar un amplio abordaje clínico y exploración física cuidadosa, tomando en cuenta la edad del paciente, la localización del tumor y la presencia o no de hipertensión endocraneana, ya que los síntomas y signos de los tumores cerebrales infantiles son inespecíficos. Por eso el diagnóstico de estos tumores se basan principalmente en la sospecha de los clínicos y la contribución de estudios de imágenes. Existen diversas opciones de tratamiento, básicamente son tres: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Cabe destacar que el tratamiento de los tumores del SNC en los niños requiere un abordaje en equipo. El

papel de radioterapia es esencial en este equipo multidisciplinario. La planificación, la indicación de la dosis de radiación y el fraccionamiento de la misma dependen del tipo histológico y la agresividad del tumor, así como la edad del paciente pediátrico. Es prudente tener en consideración las estrategias planteadas para minimizar los efectos a largo plazo del tratamiento radioterapéutico en los tumores cerebrales pediátricos la cual la más importante de ellas es utilizar dosis menores de radiación con una máxima protección a tejido cerebral sano con el objetivo de prevenir complicaciones y secuelas a corto y largo plazo. El seguimiento de este tipo de paciente debe ser guiado principalmente por un oncólogo radioterapeuta pediátrico y un grupo multidisciplinario de profesionales capacitado para implementar terapias cognitivas, farmacológicas y ambientales sin dejar de lado el apoyo familiar.

RESUMEN

Los tumores cerebrales constituyen la segunda neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte de acuerdo a la vigilancia, la epidemiología y la supervivencia en esta población por año, con un ligero predominio en varones. Los tumores cerebrales se clasifican de acuerdo

con sus tipos histológicos. El 40% son infratentoriales, el 54% supratentoriales y el 6% se localizan en la médula. El diagnóstico se realiza con la TAC y RM fundamentalmente y el tratamiento es el quirúrgico o radioterapéutico y si es preciso tratamiento oncológico.

La radioterapia viene aportar diferentes modalidades en el tratamiento para muchos niños con tumores del sistema nervioso central y sus mejorías recientes en la tecnología y la planificación del tratamiento de radioterapia ofrecen importantes oportunidades para obtener beneficios terapéuticos importantes como una alta probabilidad de supervivencia a largo plazo y con una disminución del riesgo significativo en el desarrollo de complicaciones a corto y largo plazo en los pacientes pediátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5245–5251.
2. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood—a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199:118–131.
3. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS.2004. www.cbtrus.org
4. Donahue B. Short- and long-term complications of radiation therapy for pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1992;18:207–217.
5. Edward C, Halperin. Carlos A, Perez. Luther W, Brady. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5ta edición. Editorial Lippincott William & Wilkins. 2008; 1: 1822–1851.
6. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor study. *Cancer* 2003;97:663–673.
7. Habrand JL, Abdulkarim B, Beaudré A, et al. La détermination des volumes-cibles en radiothérapie pédiatrique: application aux tumeurs cérébrales. *Cancer Radiother* 2001, 5: 711-719.
8. Hopewell JW. Radiation injury to the central nervous system. *Med Pediatr Oncol* 1998; Suppl 1: 1-9. Review.
9. Jakacki RI, Goldwein JW, Larsen RL, et al. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *J Clin Oncol* 1993;11:1033–1038.
10. Kirsch DG, Tarbell NJ. New Technologies in Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors: The Rationale for Proton Radiation Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(5): 461-464. Review.
11. Kooy HM, Dunbar SF, Tarbell NJ, et al. Adaptation of the relocatable Gill-Thomas-Cosman frame in stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(3): 685-691.
12. Kortmann RD, Timmermann B, Taylor RE, Scarzello G, Plasswilm L, et al. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part II: treatment-related late toxicity. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(9): 585-597.
13. Krishnamoorthy P, Freeman C, Bernstein ML, et al. Osteopenia in children who have undergone posterior fossa or craniospinal irradiation for brain tumors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:491–496.
14. Mazeron JJ, Maugis A, Barret C, Mornex F. Techniques d'irradiation des cancers: la radiothérapie conformationnelle. Paris: Editions Maloine, 2005.
15. Merchant TE, Fouladi M. Ependymoma: new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy. *J Neurooncol* 2005;75:287–299.
16. Merchant TE, Hua C, Shukla H, et al. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 110-117.
17. Merchant TE, Williams T, Smith JM, et al. Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:45–50.
18. Merchant TE, Zhu Y, Thompson SJ, et al. Preliminary results from a Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with localized low-grade astrocytoma and ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 325-332.
19. Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, et al. Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncol* 2001;19:472–479.
20. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991;63:993–999.
21. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, et al. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:2302–2308.
22. Reimers TS, Ehrenfels S, Mortensen EL, et al. Cognitive deficits in long-

- term survivors of childhood brain tumors: Identification of predictive factors. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 26-34.
- 23. Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, Genitori L, Sandri A, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5): 1287-1294.
 - 24. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst* 2001;17:503-511.
 - 25. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: A prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* 2006; 105: 444-451.
 - 26. Schmiegelow M, Lassen S, Weber L., Dosimetry and growth hormone deficiency following cranial irradiation of childhood brain tumors. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:564-571.
 - 27. Schoch B, Koncsak J, Dimitrova A, et al. Impact of surgery and adjuvant therapy on balance function in children and adolescents with cerebellar tumors. *Neuropediatrics* 2006; 37: 350-358.
 - 28. Sklar CA, Constine LS. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1113-1121.
 - 29. Smitt MC, McPeak EM, Donaldson SS. The advantages of three-dimensional conformal radiotherapy for treatment of childhood cancer. *Radiat Res* 1998; 150(5 suppl): S170-S177.
 - 30. Sonderkaer S, Schmiegelow M, Carstensen H, et al. Long-term neurological outcome of childhood brain tumors treated by surgery only. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1347-1351.
 - 31. Surveillance Epidemiology and End Results. SEER 2006. <http://seer.cancer.gov/publications>
 - 32. Taylor RE. Current developments in radiotherapy for paediatric brain tumours. *Eur J Paed Neurol* 2006; 10(4): 167-175. Review.
 - 33. Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neurooncology* 2002;4:278-299.