

Tumores de tronco cerebral en niños tratados con radioterapia

NICOLÁS ISA O.¹, MAURICIO REYES C.¹, MOISÉS RUSSO N.^{2,3}

1. Oncólogo Radioterapeuta, Instituto Nacional del Cáncer, Servicio de Radioterapia Pediátrica, Santiago de Chile.
2. Residente Radioterapia Oncológica, Instituto de Radiomedicina IRAM, Santiago de Chile.
3. Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales.

ABSTRACT

Radiation therapy in the treatment of brain-stem tumors in children

Introduction: Due to their location, tumors of the trunk (TT) present a high surgical risk and the diagnosis is usually made by imaging. In Chile, these cases are treated according to the PINDA Program (national treatment guide for pediatric tumors). All patients receive radiotherapy (RT) after diagnosis. The aim of this study is to evaluate the treatment results for TT at the National Cancer Institute (NCI) between 1993 and 2011.

Patients and Method: A retrospective review of patients diagnosed with TT at NCI was conducted. Patient population, symptoms, treatment received and overall survival are described. Prognostic factors were analyzed. **Results:** From November 1993 to December 2011, 70 children were referred for possible RT, 68 of them actually received it. The median age at diagnosis was 7 years old. In June 2012, out of 70 patients, 60 were deceased, all due to disease progression. The median survival of patients who received RT (68 patients) was 8.5 months from the end of treatment; the survival rates at 1, 2 and 3 years was 31.5 %, 14.3 % and 12.8% respectively. Univariate analysis showed that survival was affected by the MRN high resolution imaging ($p = 0.07$) and by the diffuse tumor pattern ($p = 0.025$). Multivariate analysis showed survival is affected by the MRN high resolution imaging ($p = 0.011$) and a higher dose of RT protector ($p = 0.015$). **Conclusions:** The poor results obtained in the treatment of TT with RT at the INC are similar to those reported by other centers. Further explorations regarding other treatment options based on combined therapy using RT are needed.

(Key words: Tumor, brainstem, radiation, cancer).

Rev Chil Pediatr 2014; 85 (1): 40-45

RESUMEN

Introducción: Los tumores de tronco (TT), por su ubicación, conllevan un alto riesgo quirúrgico, por lo que generalmente el diagnóstico se realiza por imágenes. En Chile se tratan según el programa PINDA (guía para tratamiento de tumores pediátricos nacional). Todos reciben radioterapia (RT) luego del diagnóstico. El obje-

Recibido el 14 de enero de 2013, devuelto para corregir el 28 de abril de 2013, segunda versión 17 de julio de 2013, aceptado para publicación el 16 de septiembre de 2013.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Nicolás Isa O.
E-mail: dr_isa@hotmail.com

tivo de esta publicación es evaluar los resultados de tratamiento de los TT en el Instituto Nacional del Cáncer (INC) en el período 1993-2011. **Pacientes y Método:** Revisión retrospectiva de los pacientes tratados con el diagnóstico de TT en el INC. Se describe la población de pacientes, síntomas de presentación, tratamientos recibidos y sobrevida global. Se exploraron factores pronósticos. **Resultados:** Desde noviembre de 1993 hasta diciembre de 2011 fueron derivados para consideración de RT 70 niños, de ellos 68 la recibieron. La mediana de edad al diagnóstico fue de 7 años. A junio de 2012, del total de 70 pacientes, 60 se encontraban fallecidos, todos por progresión de enfermedad. La mediana de sobrevida, de los pacientes que recibieron RT (68 pacientes), fue de 8,5 meses desde el fin de esta; la sobrevida a 1, 2 y 3 años fue de 31,5%, 14,3%, 12,8% respectivamente. Al análisis univariado, fue peor para la sobrevida, el alto grado a la imagen de RNM ($p = 0,07$) y el patrón tumoral difuso ($p = 0,025$). Al análisis multivariado, es peor para la sobrevida el alto grado a la imagen de RNM ($p = 0,011$) y protector una mayor dosis de RT ($p = 0,015$). **Conclusiones:** Los pobres resultados obtenidos en el tratamiento con RT de TT en el INC son similares a los reportados por los otros centros. Sería sin duda interesante explorar otras alternativas de tratamiento en base a tratamientos combinados con RT.

(**Palabras clave:** Tumor, tronco cerebral, radioterapia, cáncer).

Rev Chil Pediatr 2014; 85 (1): 40-45

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son un grupo heterogéneo de tumores que en conjunto corresponden al 24% de las neoplasias infantiles en USA y Europa¹. En Chile desde el año 1997, los tumores de SNC comienzan a ser tratados dentro del programa PINDA (guía para tratamiento de tumores pediátricos nacional)¹.

En el período 1997-2003 se registraron 123 niños mayores de 3 años con diagnóstico de tumor de SNC en Chile en los centros hospitalarios PINDA. Al analizar este grupo, se identificaron Tumor de Tronco (TT) en 17 niños¹. Estos en su mayoría resultaron ser lesiones difusas, de bordes irregulares, que corresponden generalmente a gliomas de alto grado y se ubican preferentemente en el puente cerebral, extendiéndose a la medula espinal y al cerebro medio¹. Se asocian a una historia de alteraciones neurológicas tales como déficits craneales, de tractos largos, cefalea, náuseas y vómitos, ataxia, hidrocefalia, etc. Cuando son lesiones locales, suelen ser gliomas de bajo grado, se ubican generalmente en la unión cérico-medular y suelen dar síntomas neurológicos, pero a diferencia de los gliomas de alto grado, estos serían de lenta instalación. Por su ubicación los TT conllevan un alto riesgo quirúrgico, por lo que generalmente el diagnóstico se realiza

por imágenes y solamente en algunos casos se logra una filiación histológica. Los TT recibirán Radio Terapia (RT) luego de efectuarse el diagnóstico, según lo indica el protocolo PINDA¹. El objetivo de esta comunicación es evaluar los resultados del tratamiento con RT de los TT de la serie histórica del INC, centro de referencia nacional para RT desde el año 1993 que es cuando se instauró como centro PINDA de RT pediátrica.

Pacientes y Método

Revisión retrospectiva de todos los pacientes tratados con el diagnóstico de TT en el Instituto Nacional del Cáncer, rescatando desde la ficha, el informe de derivación, exámenes adjuntos, informe de radioterapia e informe de alta de los pacientes.

El análisis de sobrevida se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Comparaciones de sobrevida entre grupos se realizaron mediante el método de log-rank. Comparaciones de características entre grupos se realizaron mediante t-student o Rank-sum según fuese apropiado. Exploraciones de factores pronósticos relevantes se realizaron con análisis univariado y multivariado con regresión de Cox. Todos los análisis fueron realizados en STATA 12.

Resultados

Desde noviembre de 1993 hasta diciembre de 2011 se derivaron a RT a 70 niños con el diagnóstico de TT, 39 hombres y 31 mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 7 años (rango 3,2-15 años). Del total de 70 pacientes, 69 pacientes contaron con el registro de sintomatología inicial en la ficha clínica, el paciente restante no se logró rescatar la ficha, sólo el informe final de RT por lo que no se contó con su registro. Las características de la sintomatología neurológica inicial y la localización de los tumores de los pacientes se resumen en la tabla 1.

El diagnóstico se realizó principalmente en base a imágenes, en un principio se realizó Tomografía Axial Computarizada (TAC) con contraste y luego se implementó la Resonancia Nuclear magnética (RNM) con contraste, exámenes que permiten orientar entre gliomas de bajo o alto grado. Sólo 14 de los 70 pacientes contaron con biopsia. Las características a las imágenes y filiación histológica se resumen en la tabla 2.

En cuanto a la dosimetría de la RT, fue 2D en un principio y luego con la implementación de TAC, pasó a ser RT conformacional 3D. De los 70 pacientes derivados a RT, 1 paciente no

Tabla 1. Características de los pacientes según síntomas neurológicos y localización del tumor

Pacientes analizados		n	%
Sexo	70 Hombres	39	56
	Mujeres	31	44
Síntomas neurológicos	69 Craneal	61	88
	Tractos largos	48	70
	Cefalea	38	55
	Náuseas/Vómitos	22	32
	Ataxia	21	30
	Hidrocefalo	17	25
	Nistagmos	13	19
	Vértigo	5	7
Localización	69 Parestesia	1	1
	Protuberancia	28	41
	Protuberancia y bulbo	15	22
	Todo tronco	12	17
	Diencefalo y protuberancia	7	10
	Bulbo	4	6
Diencefalo	3	4	

se irradió por malas condiciones generales y un paciente no fue incluido por no tener los datos del inicio de tratamiento. De los restantes 68 pacientes que recibieron RT, 65 la completaron. De estos 65 pacientes, 50 pacientes se trataron según las exigencias del protocolo PINDA¹, con dosis de (54-56 Gy) y 15 pacientes recibieron escalamiento de dosis (57,6-64

Tabla 2. Características tumorales según estudio de imágenes e histología tumoral

	n de pacientes	Contrasta a la RNM		Grado a la RNM (alto o bajo)		Forma quistes	
Imágenes RNM	63	Sí	35	Alto	19	Sí	13
				Bajo	16	No	50
		No	28	Bajo	28		
TAC	6	-----		-----		No	6
Patrón de crecimiento tumoral							
Difuso	39						
Local	22						
Exofítico	8						
Biopsia							
No	45						
Si	14						
WHO I	3						
WHO II	5						
WHO III	3						
WHO IV	3						

RNM: Resonancia Nuclear Magnética. TAC: Tomografía Axial Computarizada. WHO: World Health Organization.

Tabla 3. Características del tratamiento en niños portadores de tumor de tronco cerebral tratados con radioterapia

n de pacientes	Dosis inicial (Gy)	Dosis total (Gy)	Fraccionamiento (Gy)	Fotones (MV)	% total de pacientes
2	0	0			3
1	2	2	2	6	1,5
1	24	24	2	6	1,5
1	43,8	43,8	1,8	6	1,5
8	45-46	54	2 (1,8-2)	6	11,5
42	45-46	55,8-56	1,8 (1,8-2)	6 (1,25-6)	60
3	45	57,6	1,8	6	4
3	46	58	2	6	4
4	45	59,4	1,8	6	6
1	45	61,2	1,8	6	1,5
1	45	63	1,8	6	1,5
3	45	64,8	1,8	6	4
Total	70				100

Gy). Las características del tratamiento se resumen en la tabla 3.

En cuanto a la Quimioterapia (QT), de los 70 pacientes, 1 recibió QT concomitante, 2 QT concomitante y adyuvante y 9 QT Adyuvante.

Al análisis final, realizado en junio de 2012, del total de 70 pacientes, 60 se encontraban fallecidos, todos por progresión de enfermedad.

La mediana de sobrevida de los 69 pacientes fue de 11,1 meses (figura 1) desde la fecha de diagnóstico.

La sobrevida global de los pacientes que recibieron RT desde la fecha de inicio de RT fue de 8,5 meses (figura 2); la sobrevida a 1, 2 y 3 años fue de 31,5%, 14,3%, 12,8% respectivamente.

Se exploraron posibles factores pronósticos de sobrevida al análisis univariado, entre ellos la presencia y duración de los síntomas, el hecho de contar vs no contar con biopsia, el hecho de haber recibido algún tipo de QT

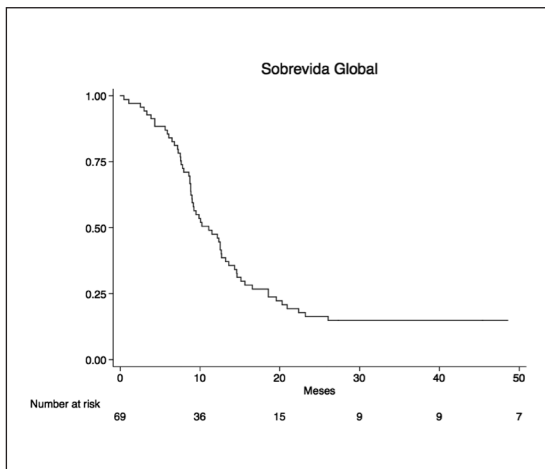


Figura 1. Sobrevida global en 69 niños portadores de tumor de tronco cerebral desde la fecha del diagnóstico.

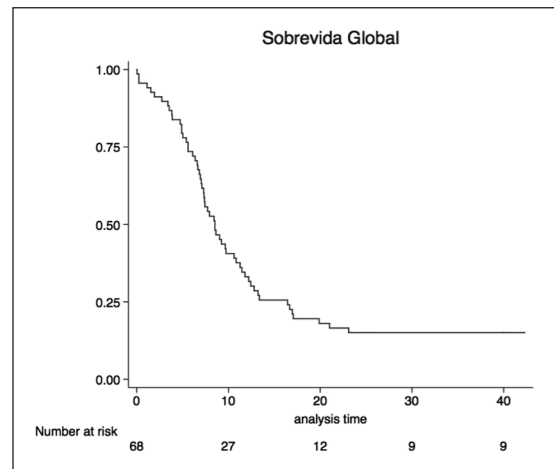


Figura 2. Sobrevida global en 68 pacientes irradiados a partir de la fecha de inicio de tratamiento.

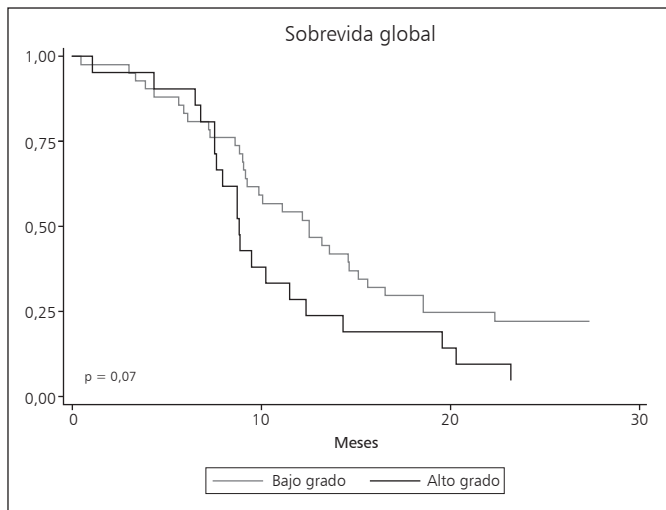


Figura 3. Sobrevida vs grado del tumor de tronco según resonancia nuclear magnética en 63 pacientes.

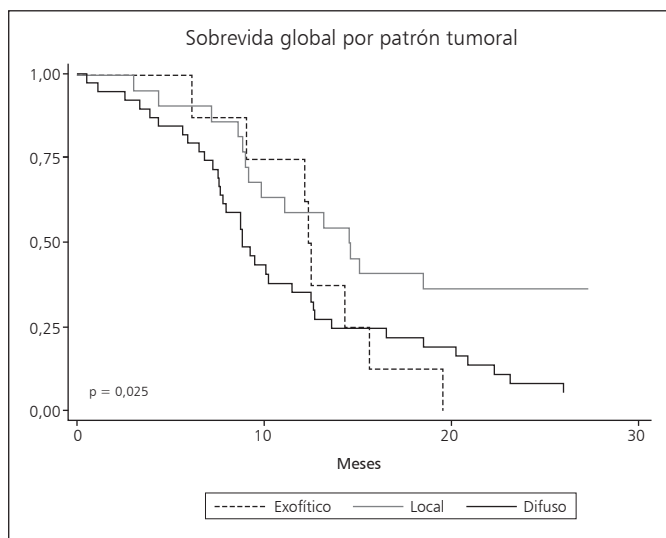


Figura 4. Sobrevida vs patrón de crecimiento al estudio de imágenes en niños portadores de tumor de tronco cerebral.

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores pronóstico en niños portadores de tumor de tronco cerebral

Variable	HR	p
Duración de la Rt	0,992	0,772
Gy	0,868	0,015
Patrón tumoral	1,335	0,177
Grado a la imagen	2,550	0,011
Captación contraste	0,533	0,096

concomitante o adyuvante vs no haber recibido, escalamiento de dosis de RT vs dosis convencional, sin encontrar una clara asociación. Fueron factores de mal pronóstico una lesión de alto grado a la RNM ($p = 0,07$) (figura 3) y el patrón de crecimiento tumoral difuso *versus* exofítico o local ($p = 0,025$) (figura 4). En análisis multivariado se confirmó el diagnóstico de lesión de alto grado a la RNM ($p = 0,011$) como un factor adverso y como factor protector la escalación de dosis con RT como variable lineal ($p = 0,015$), con un HR de 0,86 por cada Gy adicional. El análisis multivariado se resume en la tabla 4.

Discusión

El resultado de tratamiento con RT de TT es poco alentador, ya que los pacientes tienen una mediana de supervivencia de 8,5 meses desde el inicio de tratamiento con RT. Otras revisiones de series publicadas de TT nos muestran una mediana de supervivencia que va de 4-17 meses, y esta llega a 0-25% a 2 años, 0-10% a los 3 años²⁻⁶, resultados similares a los obtenidos en nuestra serie (a 1, 2 y 3 años; 31,5%, 14,3%, 12,8% respectivamente).

De los factores pronósticos de supervivencia, nuestros datos están en línea con lo que han obtenido otros autores en cuanto al mal pronóstico del patrón tumoral difuso *versus* exofítico o local⁷⁻⁸ o como lesión de alto grado a la RNM⁷⁻⁹. Así, en análisis multivariado, aparece como factor protector la escalación de dosis con RT como variable lineal con un HR de 0,86 por cada Gy adicional. El problema que no se ha logrado dilucidar, es cuál es la dosis final a la que hay que alcanzar^{4,10}. Por esto, pese a que nuestro trabajo es una revisión retrospectiva de una institución, y que no nos fue posible en el análisis exploratorio determinar un punto de corte de dosis de RT que fuera predictor de mejor supervivencia, proponemos llegar hasta las dosis máximas de tolerancia de los tejidos.

Dado el pobre pronóstico de estos pacientes con los tratamientos actuales, es necesario investigar factores que nos permitan ofrecer tratamientos más dirigidos y específicos. Desafortunadamente la escasa frecuencia de esta patología en nuestro medio (menos de 4 pacientes por año) nos impiden generar información suficiente y se hace necesario la inclusión de estos pacientes en estudios multicéntricos/multi institucionales, siendo interesante analizar el perfil genético de estos tumores²⁻⁵ y así poder combinar un tratamiento de QT neoadyuvante y luego RT más QT biológica personalizada que pueda mejorar la supervivencia de estos pacientes⁴⁻⁵, opinión que compartimos los autores.

Referencias

- 1.- Protocolo Tumores de Sistema Nervioso Central de Alto Grado, Protocolo Nacional PINDA 97, Versión 2006.
- 2.- *Doz F, Neuenschwander S, Bouffet E, et al:* Carboplatin before and during radiation therapy for the treatment of malignant brain stem tumours: a study by the Societe Française d'Oncologie Pediatrique. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 815-9.
- 3.- *Yoshida K, Nishimura H, Miyawaki D, et al:* Radiation Therapy for Brain Stem Gliomas in Children and Adults. *Proceedings of the 53rd Annual ASTRO Meeting.*
- 4.- *Hargrave D, Bartels U, Bouffet E:* Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006; 7: 241-8.
- 5.- *Jansen M, Van Vuurden D, Vandertop W, Kaspers G:* Diffuse intrinsic pontine gliomas: A systematic update on clinical trials and biology. *Cancer Treatment Reviews* 2012; 38: 27-35.
- 6.- *Schulz-Ertner D, Debus J, Lohr F, Frank C, Höss A, Wannemacher M:* Fractionated stereotactic conformal radiation therapy of brain stem gliomas: outcome and prognostic factors. *Radiotherapy and Oncology* 2000; 57: 215-23.
- 7.- *Mauffrey C:* Paediatric brainstem gliomas: Prognostic factors and management. *Journal of Clinical Neuroscience* 2006; 13: 431-7.
- 8.- *Combs S, Steck I, Schulz-Ertner D, Welzel T, Kulozik A, Behnisch W:* Long-term outcome of high-precision radiotherapy in patients with brain stem gliomas: Results from a difficult-to-treat patient population using fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 91: 60-6.
- 9.- *Jalali R, Raut N, Arora B, Gupta T, Dutta D, Munshi A:* Prospective Evaluation Of Radiotherapy With Concurrent And Adjuvant Temozolomide In Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 77 (1): 113-8.
- 10.- *Wolff J, Habil M, Gnekow A, Kortmann R, Pietsch T, Urban C:* Preradiation Chemotherapy For Pediatric Patients With High-Grade Glioma. *Cancer* 2002; 94: 264-71.