

Radioterapia de intensidad modulada en el tratamiento de tumores en pediatría, primeros casos en Cuba

Intensity Modulated Radiotherapy in treatment of tumors in children: first cases in Cuba

José Alert Silva,^I Ivonne Chon Rivas,^{II} Misleidy Nápoles Morales,^{III} Lourdes Pérez Peña,^{IV} Eduardo Larrinaga Cortina,^V Rodolfo Alfonso Laguardia,^{VI} Ileana Silvestre Patayo,^{VII} Fernando García Yip,^{VIII} Elier Lara Mas,^{IX} Rogelio Díaz Moreno^X

^IEspecialista de II Grado en Oncología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Oncología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Oncología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Oncología. Asistente. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^VIngeniero en Física Nuclear. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{VI}Doctor en Ciencias Técnicas. Ingeniero en Física Nuclear. Investigador Auxiliar. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{VII}Ingeniero en Física Nuclear. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{VIII}Doctor en Ciencias Técnicas. Ingeniero en Física Nuclear. Investigador Agregado. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{IX}Licenciado en Física Nuclear. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^XLicenciado en Física Nuclear. Departamento de Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) constituye una técnica de alta precisión basada en la definición volumétrica tridimensional de la anatomía del tumor y de los órganos críticos o en riesgo. Con el objetivo de asegurar la posibilidad de aplicar la IMRT en Cuba, en casos seleccionados de tumores en niños y adolescentes, se instrumentó un proyecto de investigación cuyos resultados se documentan en este informe.

MÉTODOS. Se realizaron las primeras irradiaciones con IMRT en niños y adolescentes cubanos, con edades entre 6 y 18 años. La técnica empleada es la basada en aperturas geométricas y optimización inversa. Las irradiaciones fueron realizadas con un acelerador lineal con fotones de 6 MV, con colimador multiláminas. Las dosis de radiaciones administradas variaron según el tipo de tumor, y de acuerdo con las normas de radioterapia y la presencia de órganos críticos. Todos los pacientes fueron evaluados semanalmente, con controles radiológicos mediante placas portales electrónicas.

RESULTADOS. Los pacientes irradiados (5) tenían los tumores siguientes: linfoma no-Hodgking del seno maxilar (1), glioma del tallo cerebral (1), linfoma no-Hodgking abdominal (1), condrosarcoma mesenquimatoso parameningeo (1) y hemangiopericitoma parameningeo (1). Las dosis de irradiación recibidas variaron entre 24 y 62 Gy. Fueron empleados entre 5 y 8 campos, con variaciones entre 10 y 20 segmentos.

CONCLUSIONES. Se realizaron en Cuba las primeras irradiaciones con IMRT en niños y adolescentes, y se debe continuar extendiendo su empleo en aquellos casos donde su utilidad sea mayor.

Palabras clave: Radioterapia de intensidad modulada, IMRT, tumores, pediatría, Cuba.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The intensity modulated radiotherapy (IMRT) is a high performance technique based on the three-dimensional volumetric definition of tumor anatomy and of critical organs or at risk. To assure the possibility to apply the IMRT in Cuba in selected cases of tumors in children and adolescents, authors designed a research project whose results are documented in present report.

METHODS. The first irradiations with IMRT in Cuban children and adolescents aged between 6 -18 were carried out. The technique used is that based on the geometric openings and inverse optimization. Irradiations were applied using a linear accelerator with 6 MV photons, with multileaf collimator. Doses administered varied according to the type of tumor, the radiotherapy standards and the presence of critical organs. All patients were assessed weekly with radiologic controls using electronic portal plates.

RESULTS. Irradiated patients (5) had the following tumors: non-Hodgkin lymphoma of maxillary sinus (1), brain stem glioma (1), non-Hodgkin abdominal lymphoma (1), parameningeal mesenchymatous chondrosarcoma (1) and parameningeal hemangiopericytoma (1). Doses of radiation applied varied between 24 and 62 Gy. Between 5 and 8 fields were used with variations among 10 and 20 segments.

CONCLUSIONS. In Cuba the first irradiations with IMRT in children and adolescents and its use must to be spreading to those cases where its usefulness is greater.

Key words: Modulated intensity radiotherapy, MIRT, tumor, Pediatrics, Cuba.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT, del inglés *intensity modulated radiotherapy*) constituye una técnica de alta precisión basada en la definición volumétrica tridimensional de la anatomía del tumor y de los órganos críticos o en riesgo.

La reconstrucción digital de estos volúmenes es posible mediante la adquisición de una serie de imágenes de la sección transversal de la región por irradiar, adquiridos mediante tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM). Sus ventajas son: permite optimizar la geometría de los tratamientos seleccionando el número y los ángulos de entrada de los campos y de los segmentos de cada campo, conformando con precisión las dimensiones de los blancos, así como variando o modulando la intensidad de la aplicación de la dosis en el tiempo. El resultado es la dosis prescrita puede ser aplicada con uniformidad en el volumen blanco. A su vez protege los tejidos sanos vecinos y ha hecho posible incrementar las dosis de irradiación aplicadas.¹⁻⁷ Campos de irradiación de diferentes intensidades son empleados dependiendo del tumor o los órganos en riesgo localizados en las diferentes áreas incluidas en el rayo; de esta forma la distribución de la dosis puede adaptarse a geometrías irregulares.

Existen diferentes soluciones técnicas para poder realizar estos requerimientos: una solución es la IMRT segmentada con colimadores multiláminas, donde campos irregulares se crean por una sumatoria de pequeños campos o segmentos resultando en una aplicación de dosis en «pulsos».¹ Otra solución para modular la intensidad es el movimiento dinámico de las láminas de los colimadores durante la aplicación de la irradiación,⁸ y una tercera técnica es la tomoterapia helicoidal.⁹ Es muy útil en el tratamiento de lesiones irregulares, blancos multicéntricos (como sucede en la cabeza y el cuello), blancos intracraneales (tumores del sistema nervioso central), para el control de la calidad en cuanto a indicaciones y efectividad del tratamiento, y posibles efectos o complicaciones.

Mientras que la IMRT ha sido ampliamente empleada en la irradiación de tumores en los pacientes adultos, su empleo ha sido más cauteloso en los niños y adolescentes. Entre los motivos se ha señalado el incremento en el tiempo en cada fracción, la necesidad de una exacta inmovilización y los posibles riesgos de un segundo tumor inducido por cambios en la dosis integral.^{7,10-16}

Se instrumentó un Proyecto de Investigación con el propósito de asegurar la posibilidad de realizar IMRT en Cuba, en casos seleccionados de tumores de niños y adolescentes. Se presentan los primeros 5 pacientes niños y adolescentes, con edades entre 6 y 18 años, tratados en nuestro país con IMRT a partir de 2009.

MÉTODOS

Se instrumentó y se realizaron en Cuba las primeras irradiaciones con IMRT en niños y adolescentes con edades entre 6 y 18 años: 1 paciente con linfoma no Hodgkin recidivante de seno maxilar, 1 paciente con glioma del tallo cerebral, 1 paciente con

linfoma no-Hodgkin abdominal, 1 paciente con condrosarcoma mesenquimatoso parameningeo y 1 paciente con hemangiopericitoma parameningeo.

Las dosis de irradiación recibidas variaron entre 24 y 68 Gy. Fueron empleados en cada paciente entre 5 y 8 campos de irradiación con variaciones entre 10 y 20 segmentos. Las características de estos pacientes se muestran en el [cuadro](#).

Cuadro. Características de los pacientes

Caso	Edad	Diagnóstico	Localización	Dosis	Campos	Fracciones
1	18 años	Linfoma no Hodgkin	Seno maxilar	30 Gy	7	15
2	6 años	Glioma	Tallo cerebral	59,4 Gy	6	33
3	8 años	Linfoma no Hodgkin	Abdomen	12 Gy	5	9
4	15 años	Condrosarcoma	Parameningea	68 Gy	6	34
5	16 años	Hemangiopericitoma	Parameningea	59,4 Gy	8	33

La planificación del tratamiento radiante fue realizada en los sistemas de planificación de tratamiento (TPS, por sus siglas en inglés) Elekta PrecisePlan v2.11 y 2.16. La técnica de IMRT empleada es la basada en aperturas geométricas y optimización inversa. En esta técnica una vez definidos el número y ángulos de entrada de los campos de tratamiento, se pasa a construir los segmentos necesarios para modular la intensidad del haz de cada campo en cuestión. Los segmentos se crean mediante operaciones de adición-substracción de los volúmenes blancos y órganos en riesgo. Los segmentos son posteriormente validados y corregidos, de manera que tengan una racionalidad en el aporte a la dosis modulada. El último paso es la optimización inversa del plan partiendo de los objetivos y restricciones que definen la prescripción del tratamiento en cuestión y las penalidades asignadas a cada uno de ellos. El resultado de la distribución de dosis es evaluado por el dosimetrista o el físico a cargo, y se realizan los cambios pertinentes para alcanzar los objetivos propuestos en la planificación.

En los pacientes con lesiones localizadas en la cabeza y el cuello fueron empleadas máscaras termoplásticas como elemento de fijación. Las irradiaciones fueron realizadas con un acelerador lineal con fotones de 6 MV, con colimador multiláminas.

Las dosis de radiaciones administradas variaron según el tipo de tumor y de acuerdo con las Normas de Radioterapia y la presencia de órganos críticos.

Todos los pacientes fueron evaluados semanalmente, con realización de controles radiológicos por medio de placas portales electrónicas.

RESULTADOS

Fueron irradiados mediante la técnica de IMRT 5 pacientes niños o adolescentes con tumores malignos, los primeros tratados con IMRT en Cuba.

El paciente núm. 1, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin del seno maxilar derecho, había sido irradiado localmente un año antes, además de haber recibido tratamiento con quimioterapia, tras la que presentó una recaída local por lo que se decidió la irradiación. Se mantiene en remisión completa 16 meses tras la IMRT.

El paciente núm. 3 padecía de un linfoma abdominal no hodgkiniano altamente agresivo, que a pesar de la quimioterapia recibida continuaba creciendo. En el curso de la irradiación el tumor siguió aumentando de volumen y aparecieron nuevas lesiones multicéntricas. Se produjo un empeoramiento del estado general, por lo que se decidió dar por terminada la irradiación y solo recibió 12 Gy. Falleció a los pocos días.

Los pacientes núm. 4 y 5 habían recibido tratamiento quirúrgico antes de la irradiación, y quedaban restos de tumor en los márgenes quirúrgicos.

Los 4 pacientes con histologías no linfomatosas presentaron episodios de radiodermatitis de grado II o III, así como radiomucositis de grado I y II, por lo cual fue necesario interrumpir temporalmente los tratamientos, especialmente en la paciente núm. 4. Se debe señalar que los pacientes de lesiones parameningeas recibieron quimioterapia concurrente. A pesar del mal pronóstico de estos pacientes, se mantienen vivos y controlados, entre 3 y 8 meses de terminada la irradiación.

DISCUSIÓN

Presentamos un grupo de 5 pacientes niños y adolescentes, los primeros tratados en Cuba empleando IMRT.

La IMRT es un método de alta precisión en radioterapia que ha permitido alcanzar avances notables en la conformación del blanco de irradiación, escalada de la dosis y protección en los órganos en riesgo situados en la cercanía del volumen blanco. Campos de irradiación de diferentes intensidades son empleados dependiendo del tumor o los órganos en riesgo localizados en las diferentes áreas incluidas en el rayo, y de esta forma la distribución de la dosis puede adaptarse a geometrías irregulares.

En contraste con el gran número de informes acerca del empleo de IMRT en el tratamiento de los tumores malignos en los pacientes adultos a partir del decenio de 1990, el número de niños es relativamente pobre, y aparecen a partir de esta década.^{10,17-32} En algunos de estos informes hablan de la posibilidad de respetar o solo alcanzar dosis mínimas en estructuras normales vecinas, e incluso del decrecimiento de la morbilidad relacionada con la aplicación de la irradiación; por ejemplo, posible reducción de la ototoxicidad al reducirse la dosis recibida en la región coclear durante la irradiación de los tumores del sistema nervioso central, de las dosis en otros órganos intracraneales, protección de las estructuras de las órbitas en el caso de los retinoblastomas localizados intraocularmente y con el potencial de reducir la deformidad producida por un crecimiento óseo irregular, xerostomía por atrofia de las glándulas salivales, mucositis y disfagia en pacientes con tumores localizados a la cabeza y el cuello.^{14, 17-24, 32, 33}

En las discusiones referentes al empleo de la IMRT en los cánceres pediátricos se señala que las ventajas se alcanzan al costo de aumentar las bajas dosis integrales fuera del blanco.^{7, 10} Sin embargo, existen informes de que no hay un incremento de las dosis recibidas en órganos como las mamas o los testículos en niños tratados con IMRT, comparados con un grupo de pacientes tratados con irradiación convencional por tumores craneales o abdominales.¹⁵ Entre los factores que se consideran para tener en cuenta en el tratamiento de los niños están los relativamente grandes volúmenes que recibirían pequeñas dosis de irradiación que pueden no ocasionar morbilidades inmediatas pero que serían potencialmente cancerígenas, la mayor sensibilidad a tumores inducidos por radiaciones y la susceptibilidad genética ligada a las mutaciones germinales.^{13,14, 16,34-37} No obstante, a pesar de que existen trabajos

acerca de pacientes irradiados con IMRT de varios años de evolución,^{10,16,19,37} no aparecen informes de la aparición de segundos tumores inducidos por radiaciones.

En conclusión, se demuestra la posibilidad de implementar y realizar la irradiación de intensidad modulada (IMRT) en nuestro medio. En este caso el grupo escogido eran pacientes en situaciones difíciles y de mal pronóstico (recaída en un área previamente irradiada, lesiones de difícil acceso en la cabeza y el cuello, tumor que no respondía a la quimioterapia ni tampoco a la radioterapia). El empleo de esta técnica requerirá de posterior implementación de la selección de los casos, con un cuidadoso seguimiento de estos, buscando complicaciones tardías, especialmente segundos tumores. Reservada para lesiones irregulares de difícil acceso, la IMRT puede resultar de gran utilidad para su tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group: IMRT: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:880-914.
2. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. IMRT: a clinical review. *Br J Radiol.* 2000;73:459-69.
3. Pirzcall A, Carol M, Lohr F, Hoss A, Wannemacher M, Debus J. Comparison of IMRT with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1371-80.
4. Zhen W, Thompson RB, Enke CA. IMRT: the radiation oncologist perspective. *Med Dosim.* 2002;27:155-9.
5. Wolden SL, Wexler LH, Krauss DH, Laquaglia MP, Lis E, Meyers PA. IMRT for head-and-neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1432-8.
6. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerler G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of IMRT: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol.* 2008;9:367-75.
7. Welsh JS, Limmer JP, Howard SP, Diamond D, Harari PM. Precautions in the use of intensity-modulated radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2005;4:203-10.
8. Boyer A, Xing L, Luxton G, Chen Y, Ma C. IMRT by dynamic MLC. In: Schlegel W, Borfeld T. *The use of computers in Radiation Therapy XII International conference.* , Berlin: Springer; 2000. Pp. 160-3.
9. Makie TR, Balog J, Ruchala K, Shepard D, Aldridge S, Fitchard E, et al. Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 1999;9:108-17.
10. Sterzing F, Stoiber EM, Nill S, Bauer H, Huber P, Debus J, *et al.* IMRT in the treatment of children and adolescents- a single institution's experience and review of the literature. *BMC Radiation Oncology.* 2009;4:37.
11. Santiago R, Gladstein E. Pros and cons of IMRT. What been swept under the rough. In: Munt AJ and Roeske JC editors. *Intensity Modulated Radiation Therapy: A Clinical Perspective.* Hamilton: BC Decker INC.; 2005. Pp.628-37.

12. Hall EJ, Wuu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:83-8.
13. Hall EJ. IMRT, protons and the risk of second cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2006;65:1-7.
14. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stoval M, Kuban DA, White RA, *et al.* The calculated risk of fatal secondary malignancies from IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* 2005;62:1195-1203.
15. Koshy M, Paulino AC, Marcus RB Jr, Ting JY, Whitaker D, Davis LW. Extra-target doses in children receiving multileaf collimator (MLC) based IMRT. *Pediatr Blood Cancer,* 2004;42:626-30.
16. Nguyen F, Rubino C, Guerin S, Diallo, Samand A, Hawkins M, *et al.* Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy; correlations with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:908-15.
17. Bhatnagar A, Deutsch M. The role for IMRT in pediatric population. *Thecnol Cancer Res Treat.* 2006;5:591-6.
18. Penagaricano JA, Papanikolaou N, Yan Y, Ratanatharathorn. Application of IMRT for pediatric malignancies. *Med Dosim.* 2004;29:247-53.
19. Paulino AC, Skwarchuk M. IMRT in the treatment of children. *Med Dosim.* 2002;27:115-20.
20. The BS, May WY, Grant WH 3erd, Chiu JK, Lu HH, Carpenter LS, *et al.* Intensity modulated radiotherapy (IMRT) decreases treatment-related morbidity and potentially enhances tumor control. *Cancer Invest.* 2002;20:437-51.
21. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, *et al.* IMRT for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:599-605.
22. Jain N, Krull KR, Brouwers P, Chintagumpala MM, Woo SY. Neuropsychological outcome following IMRT for pediatric medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51:275-9.
23. Krasin MJ, Crawford BT, Zhu Y, Evans ES, Sontag MR, Kun LE, Merchant TE. IMRT for children with intraocular retinoblastoma: potential sparing of the bony orbit. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004;16:215-22.
24. Schoeder TM, Chintagumpala M, Okcu MF, Chiu JK, Teh BS, Woo SY, *et al.* IMRT in childhood ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:987993.
25. McDonald MW, Esiashvili N, George BA, Katzsenstein HM, Olson TA, Rapkin LB, *et al.* IMRT with the use of cone-down boost for pediatric head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:884-91.
26. Curtis AE, Okcu MF, Chintagumpala, Teh BS, Paulino AC. Local control after IMRT for Head-and-Neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;73:173-7.

27. Combs SE, Benisch W, Kulozik AE, Huber PE, Debus J, Schultz-Ertner D. IMRT and fractionated Stereotactic Radiotherapy (FSRT) for children with head-and-neck-rhabdomyosarcoma. *BMC Cancer*. 2007;7:177.
28. Laskar S, Bahl G, Muckaden M, Pai SK, Gupta T, Banavali S, *et al*. Nasopharyngeal carcinoma in children: comparison of conventional and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:728-36.
29. Kuppersmith RB, Teh BS, Donovan DT, May WY, Chiu JK, Woo SK, *et al* The use of intensity modulated radiotherapy for the treatment of extensive and recurrent juvenile angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;52:261-8.
30. Parker W, Filion E, Roberge D, Freeman CR. IMRT for craniospinal irradiation: target volume considerations, dose constrains and competing risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:251-7.
31. Rembielak A, Woo TC. IMRT for the treatment of pediatric cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2:211-7.
32. Beltran CH, Naik J, Merchant Th. Dosimetric effect of setup motion and target volume margin reduction in pediatric ependymoma. *Radiother Oncol*. 2010;96:216-22.
33. Penagaricano JA, Tan Y, Corry P, Moros E, Ratanatharathorn V. Retrospective evaluation of pediatric cranio-spinal axis irradiation plans with the Hi-ART tomotherapy system. *Thecnol Cancer Res Treat*. 2007;6:355-60.
34. Verellen D, Vanhaver F. Risk assessment of radiation-induced malignancies based on whole-body equivalent dose estimates for IMRT treatment in the head and neck region. *Radiother Oncol*. 1999;53:199-203.
35. Hall EJ. The inaugural Frank Ellis Lecture-Iatrogenic cancer: the impact of intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18:277-82.
36. Lin HM, Teitell MA. Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:28-36.
37. Woo SY. Pediatric Tumors: overview. In: Munt AJ and Roeske JC, editors. *Intensity Modulated Radiation Therapy: A Clinical Perspective*. Hamilton: BC Decker INC.; 2005. Pp. 573-9.

Recibido: 28 de octubre de 2010.

Aprobado: 16 de diciembre de 2010.

José Alert Silva. Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 y F, El Vedado. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: jalert@infomed.sld.cu
