

Braquiterapia intersticial estereotáctica con Iodo125 en tumores cerebrales de bajo grado en pediatría

Dres. Enrique J. Herrera¹; Juan C. Viano¹; Joaquín M. Gómez²; Alberto Surur³; Bernardo Sonzini Astudillo¹; Julio C. Suárez¹:

¹Servicio de Neurocirugía, Unidad de Neurocirugía Estereotáctica.

²Departamento de Braquiterapia

³Servicio de Neuroradiología

Sanatorio Allende

Córdoba, Argentina

INTRODUCCIÓN

Se denomina Braquiterapia Intersticial Estereotáctica (BIE), a la introducción de una o varias fuentes radiactiva dentro del tumor, utilizando la técnica estereotáctica ⁽¹⁵⁾.

El primer procedimiento de Braquiterapia Intersticial para el tratamiento de un tumor cerebral fue realizado por Frazier en 1912, al introducir una fuente de radium en un tumor de hipófisis en un paciente con acromegalia ⁽²⁾, y luego en 1914 el mismo autor publico la colocación de una fuente de radium en un glioma cerebral durante la craneotomía ⁽⁶⁾.

La técnica de implantes de material radioactivo fue muy poco precisa en sus comienzos ^(19;35), hasta el advenimiento de las técnicas estereotácticas, las cuáles mejoraron la precisión en la colocación de la fuente radioactiva, pero toma real auge luego del advenimiento de la Tomografía Computada (técnicas estereotácticas aplicada a la Tomografía Computada) ^(2;3;4;8;9;13;14; 20;23;26;), a la producción por parte de las centrales nucleares de una variedad de fuentes radiactivas artificiales de diferentes energías y vidas medias, a la miniaturización de las mismas, a la ayuda de las nuevas técnicas de diagnósticos por imágenes (RNM; RNM con espectroscopia; PET; SPECT), y sin lugar a dudas a la introducción de la computación en todos los sistemas de planificación ya sean bi o tridimensionales, como así también a las técnicas estereotácticas con fusión de imágenes entre la TAC y RNM ⁽¹⁾.

Los tumores cerebrales de bajo grado histológico en pacientes de edad pediátrica (astrocitomas Grado I y II de la clasificación de la WHO), se localizan con mayor frecuencia en estructuras cercanas a la línea media, comprometiendo frecuentemente al diencefalo, tálamo, hipotálamo, ganglios basales y tronco cerebral, teniendo un patrón de crecimiento y un comportamiento biológico impredecible, por lo que plantean un desafío a la hora de elegir la mejor modalidad de tratamiento ^(4;8;11;12;13;15;16;31;34).

La Braquiterapia Intersticial Estereotáctica (BIE), representa una modalidad terapéutica específica en el tratamiento de ciertos gliomas de bajo grado (GBG), situados profundamente en el cerebro o en áreas elocuentes ^(2;4;8;9;10;13;14;18;20;23;32;31;33;34). Estos autores recomiendan el tratamiento con implantes de Iodo125 a los tumores cerebrales WHO I y II, bien definidos en TAC y/o RNM, de difícil accesibilidad quirúrgica o incluso de situación cortico-subcortical, con un tamaño menor a 4 cm de diámetro, ya que a mayor volumen tumoral aumenta la probabilidad de complicaciones radioquirúrgicas ^(15;14).

Los pacientes con GBG que se presentan con crisis convulsivas o bien con Hamartomas Hipotalámicos con crisis gelásticas, también pueden ser tratados con BIE con implantes de Iodo125, con reducción de las crisis convulsivas en un 79% ^(25;28;29;33).

También ha sido utilizada la BIE con éxito, en el control tumoral de ciertas metástasis, o como complemento terapéutico de gliomas de alto grado histológico, ya sea a manera de Boost luego de resecciones quirúrgicas por craneotomía, o bien en el tratamiento de las recidivas locales ^(7;24;32;34).

MATERIAL Y METODO

TECNICA QUIRÚRGICA

PRE-TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN

En todos los casos se procede a graficar el volumen de tratamiento sobre las imágenes de TAC y RNM, se diseña una dosis teórica días previos al implante, para valorar el volumen tumoral más margen de seguridad (esferoidal, elipsoide, cilíndrica, etc.), localización anatómica del tumor (lobar o de la línea media), histología (bajo-alto grado), áreas de riesgo, número de fuentes radiactivas a implantar (distribución espacial), actividad de las mismas y tasas de dosis.

El implante se efectúa usando la técnica estereotáctica (nuestro servicio cuenta con el marco de Riechert modificado MHT, Freiburg, Alemania). El marco es colocado en sala de tomografía bajo anestesia local y sedación, utilizando la misma metodología ya publicada anteriormente⁽¹⁰⁾. Desde Agosto de 2004 utilizamos la técnica de fusión de imágenes con TAC-RNM (Software AMIRA, Alemania).

Luego de la ejecución del implante y dentro de las 24 horas posteriores al mismo, se adquieren imágenes de TAC y RNM para verificar la posición final de la fuente y realizar la dosimetría definitiva del volumen, con sus respectivas curvas de isodosis para poder compararlas con lo pre planificado y determinar el tiempo de tratamiento.

La dosis tumor limitante es de 60 Gy, usando una baja tasa de dosis para GBG (Tabla 1).

Es necesario valorar la dosis total tanto dentro como fuera del volumen considerado ya que la misma está en relación directa con complicaciones radiogénicas⁽¹⁴⁾.

Posterior al implante todos los pacientes son evaluados con TAC y RNM. Ambos estudios son útiles para observar la posición final del implante, y poder valorar la precisión técnica del procedimiento estereotático en relación a estructuras anatómicas de riesgo (vasos), y realizar la dosimetría. Los mismos se repiten cada 3-6 meses para evaluar el control evolutivo del tumor.

RADIOBIOLOGÍA

En todos los casos se usaron semillas de Iodo125, que por sus características físicas lo hacen ventajoso desde un punto de vista radiobiológico, ya que su larga vida media y su baja energía producen un alto gradiente de absorción que permite entregar una dosis tumor limitante con precisión milimétrica, minimizando la dosis en los tejidos no comprometidos gracias a la ayuda de los sistemas de dosimetría computarizados disponibles en la actualidad.

Vida media 60 días

Energía 27 a 35 KV

F.E.T.D. 1.32 cGy/h. mCi.cm (factor efectivo de tasa de dosis).

METODO ESTADÍSTICO

La sobrevida fue analizada por método de Kaplan-Meier a partir de la cirugía y hasta el último control clínico de evolución. La tasa de sobrevida a 2 meses y 2 años se informó junto a ± 1 error estándar.

El volumen tumoral fue analizado a 0, 3, 6, 9-12, 18-24 y 30-36 meses. El número de pacientes en cada periodo de evaluación fue variable en función de datos tomográficos disponibles y tiempo de seguimiento de cada paciente. El volumen (cm³) se describió en términos de mediana, rango intercuartílico (RI) y rango mínimo - máximo para cada momento de evaluación. De igual manera se describió el volumen en términos relativos, es decir, porcentaje de volumen tumoral residual en cada momento respecto al volumen inicial.

El tiempo medio necesario desde el implante hasta observar NED, y la Hazard function respectiva, se calculó mediante Regresión de Cox. El tiempo medio mencionado se acompañó de un intervalo de confianza 95% (IC95%).

RESULTADOS

En el período entre marzo de 1992 y Abril de 2006 se efectuaron 285 procedimientos estereotáticos, de los cuáles 44 fueron implantes de Iodo125 para el tratamiento de diferentes tipos tumorales (gliomas cerebrales de bajo y alto grado histológico; remanentes tumorales posquirúrgicos de tumores benignos y/o malignos; recidivas locales de glioblastoma multiformes; metástasis cerebrales, cerebelo y tronco cerebral).

Fueron incluidos en el análisis 16 pacientes menores de 18 años de edad portadores de GBG (WHO I y WHOII).

Se consideraron como tumores pasibles de ser tratados con BIE con Implantes de Iodo125:

1: A aquellos pacientes portadores de GBG WHO I y II, confirmados por diagnóstico histológico previo y visibles en Tomografía Computada y/o Resonancia Magnética:

2: Diámetro menor a 4 cm.

3: Pacientes con tumores con diámetro superior a 4 cm, considerados no quirúrgicos por técnica convencional.

4: Remanentes tumorales en pacientes tratados previamente por cirugía convencional.

5: Se tomo como volumen tumoral límite para el implante los 65 cc.

La serie se encuentra compuesta por 11 niños de sexo femenino (68,8%) y 5 de sexo masculino

Tabla 1: Descripción basal de la muestra. N0 16 pacientes tratados con RIE.

PACIENTES	EDAD	SEXO	SÍNTOMA DE COMIENZO	UBICACIÓN	VOLUMEN TUMORAL EN CC	HISTOLOGÍA	DÍA DE OPERACIÓN IMPLANTE DE I 125	CANTIDAD DE SEMILLAS DE I 125	ACTIVIDAD TOTAL DEL IMPLANTE EN mCi	DÍAS DE IMPLANTE	TASA DE DOSIS PROMEDIO
1- RM	3 1/2	F	convulsiones	Tálamo	4,7	Astrocitoma Pilocítico G I	22/03/93	1	22.02 mCi	13	18.87 cGy/h
2- VA	4	F	convulsiones	Tálamo	5	Astrocitoma Pilocítico bilobulado GI	01/03/95	2	16.2 mCi	20	10.4 cGy/h
3- RF	11	M	convulsiones		14.1	Astrocitoma Pilocítico G I	31/12/96	1	24.07 mCi	20.8	12 cGy/h
4- FG	12	M	convulsiones	Tálamo	9.2	Astrocitoma Pilocítico único	21/05/97	1	21.3 mCi	18	13.9 cGy/h
5- LM	2	F	convulsiones	P-O derecho	9.2	Astrocitoma a fibrilar GII	03/05/99	1	11.9 mCi	32	9.6 cGy/h
6- CB	6	F	convulsiones	Insula	50,97	Ganglioglioma GII	08/07/99	1	17,7 mCi	107	4.2 cGy/h
7- PP	8 meses	F	Caquexia	Glioma de quiasma y Nervio óptico derecho	19.2	Astrocitoma Pilocítico G I	26/10/01	3	40.6 mCi	23	10,8 cGy/h
8- RM	3	F	Caquexia	Glioma de quiasma y Nervio óptico izquierdo	8.2	Astrocitoma Pilocítico G I	29/10/01	1	23.8 mCi	14.17	19.8 cGy/h
9- BM	17	M	Hidrocefalia	Tumor de tronco lamina cuadrigemina	8.5	Astrocitoma Pilocítico G I	11/10/02	1	15.7 mCi	22	15.3 cGy/h
10- TM	12	F	Hidrocefalia	Tumor de talamo derecho y tronco	8.5	Astrocitoma Pilocítico G I	13/11/02	1	10.7 mCi	43	5.8 cGy/h
11-BS	18 meses	F	Caquexia	Tumor hipotalámico	19,94	Astrocitoma Pilocítico G I	27/12/02	8	21.9 mCi	56	4.46 cGy/h
12- PJ	13	M	hidrocefalia y disminución de agudeza visual	Glioma de quiasma y nervio optico izquierdo	41,88	Astrocitoma Pilocítico G I	29/04/03	4	41 mCi	50	5 cGy/h
13- BJ	12	F	Hidrocefalia	Tumor de tronco lamina cuadrigemina	5.6	Astrocitoma Pilocítico G I	12/07/04	1	10.6 mCi	28	8.9 cGy/h
14- SD	5	F	Déficit de pares craneanos Hemiparesia izquierda	Tumor de tronco	75	Astrocitoma fibrilar GII	28/08/03	7	58 mCi	30	8.3 cGy/h
15- BA	2	F	convulsiones diabetes insípida	Tumor hipotalámico y frontotemporal basal	31.8	Astrocitoma fibrilar GII	15/12/03	4	28.82 mCi	30	8.3 cGy/h
16- OA	11	M	Hemiparesia derecha	Tumor de talamo y tronco izquierdo	1.15	Astrocitoma Pilocítico G I	26/12/03	1	14.3 mCi	32	7.8 cGy/h

(31,3%), a razón de 2.2 mujeres por varón, con una mediana de edad de 5 ½ años (rango 8 meses a 17 años), y con un 31,3% de pacientes con 3 ó menos años de edad.

En 12 pacientes la histología tumoral fue Astrocitoma pilocítico Grado I (75,0%), 3 Astrocitoma fibrilar Grado II (18,8%) y un Ganglioglioma Grado II (6,3%). La localización fue en línea media o parasagital en 14 de 16 casos (87,5%). En tabla II se muestra en detalle la histología y localización tumoral. El síntoma de comienzo más frecuente fue crisis convulsiva con EEG anormal (7 casos, 43,8%) (Tabla 3).

El volumen tumoral previo al implante fue mediana 16,68 cm³ (RI 5,6-40,0, rango 1,15-62,2 cm³), con un 37,5% menor a 10 cm³, 25,0% entre 10-20 cm³ y otro 37,5% mayor.

El porcentaje de volumen tumoral residual (respecto al valor inicial), a los 6 meses luego del implante de I125 resultó mediana 61% (RI 28-73), 30% a los 12 meses (RI 8-60), 8% a los 24 (RI 4-15) y < 1% a los 30-36 meses. Las mediciones próximas al tercer mes fueron muy variables de un paciente a otro. El único paciente que mostró un incremento lento y continuo entre los 3-12 meses (de volumen relativo 50,3% a 87,0%) falleció un mes posterior a la última medición, tratándose de uno de los dos pacientes con un volumen inicial superior a 60 cm³. El segundo paciente con esta última condición, si bien fue mejorando progresivamente, al cabo de 3 años no mostró remisión completa y fue el único que requirió reimplante.

Seis pacientes de la serie presentaron quistes postimplante, de los cuales solamente 2 fueron sintomáticos (12,5%), necesitaron ser tratados, uno con marsupialización con cateter cisto-ventricular, y uno por craneotomía (región pineal) por recidiva del mismo luego de la colocación del catéter.

Se estimó una media de 23 meses para observar NED (IC95% 17,5-28,5 meses; Hazard function = 0.043 exp. 0.126 X months). Los primeros casos de NED se observaron recién posterior a 9 ½ meses del implante.

La mediana de seguimiento fue 30 ½ meses (RI 18 ½ - 73, rango 2-150 meses), 17,7% < 1 año, 23,6% 1-2 años, 23,5% 2-3 años y 35,3% más.

En la serie fallecieron 3 pacientes, siendo la sobrevida a máximo 12 ½ años de seguimiento por método de Kaplan-Meier (figura 2), de 93,8% (± 6,0% de error estándar) a los 2 meses, 87,5% (± 8,3%) a 10 meses y 79,6 (± 10,7%) a 2 años, sin más defunciones posteriores.

Las complicaciones estuvieron representadas por 3 pacientes en que fue necesario reubicar la fuente radioactiva (18,8%); 3 pacientes con pseudoquiste, 2 asintomáticos (12,5%) con resolución espontánea y uno que requirió evacuación por punción es-

tereotactica (Tumor de la lámina cuadrigémina); 2 pacientes que sufrieron episodios de edema cerebral a 5-6 meses del implante (12,5%) con buena respuesta al esteroide.

Se implantaron 3 pacientes con tumores mayores de 4 cm de diámetro: un ganglioglioma Grado II en región temporoinular izquierdo (área de Wernike Fig. N° 5), y tres gliomas ópticos, uno de 8 meses de edad con Síndrome de Russell, en mal estado general para un tratamiento por craneotomía, y dos casos tratados previamente por cirugía que no pudieron ser resecados totalmente.

CONCLUSIÓN

Si bien contamos con un limitado número de casos, nuestros hallazgos nos permiten concluir que la BIE es una modalidad segura y efectiva para el tratamiento de ciertos tumores cerebrales de bajo grado en pediatria. Ello avalado por una sobrevida del 79,6% (± 10,7%) a 2 años, un porcentaje de volumen tumoral residual del 8% a los 24 (RI 4-15) y < 1% a los 30-36 meses, un importante control de crisis convulsivas luego del implante y pudiéndose suspender su medicación en la mayoría de los casos (6/7), con una favorable calidad de vida sin afectación del coeficiente intelectual en todos los paciente tratados.

BIBLIOGRAFIA

- Alexander E 3rd; Kooy HM; van Herk M, Schwartz M, Barnes PD, Tarbell N, Mulkern RV, Holupka EJ, Loeffler JS. Magnetic Resonance Image-directed stereotactic neurosurgery: use of image fusion with computerized tomography to enhance spatial accuracy. *J Neurosurg* 1996, 84: (2): 303-4.
- Berstein M.; Gutin PH.: Interstitial irradiation of brain tumors. A review. *Neurosurgery* 1981. 9: 741-750.
- Broggi, G.; Franzini, A.; Migliavacca, F.; Allegranza, A. Stereotactic Biopsy of Deep Brain Tumors in Infancy and Childhood. *Child's Brain* 1983, 10:92-98.
- Etou, A.; Mundinger, F.; Mohadjer, M., and Birg, W. Stereotactic interstitial irradiation of diencephalic tumors with iridium 192 and iodine 125: 10 years follow-up and comparison with other treatments. *Child's Nerv Syst*. 1989, 5: 140-143.
- Fontanesi, J.; Rao, B.; Fleming, I.; Bowman, L.; Pratt, C.; Furman, W.; Coffey, D.; and Kun, L. Pediatric Brachytherapy. *Cancer*: 1994. Vol. 74, N°2: 733-739. July 15.
- Frazier CH: The effect of radium emanations upon brain tumors. *Surg. Gynecol. Obstetr.* 1920. 31: 236-239.
- Gaspar, L.; Zamorano, L.; Shamsha, F.; Han, I.; Alekhteyar, C.; Garcíá, L.; Yakar, D.: Permanent Iodine-125 Implant in Malignant Gliomas. *Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology* 1995. 11: 193-200.
- Godano, U.; Frank, F.; Fabrizi, AP. And Frank Ricci, R. Stereotactic surgery in the management of deep intracranial lesions in infants and adolescents *Child's Nerv Syst*, 1987. 3: 85-88.
- Healey, E.; Shamberger, R.; Grier, H.; Loeffler, J. and Tarbell, N. A 10 -Year Experience of Pediatric Brachytherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995, 32 N° 2: 451-455.
- Herrera, EJ.; Cáceres, M.; Viano, JC.; Costello, G.; Suárez, MS.; Suárez, JC. Stereotactic neurosurgery in children and adolescents. *Child. Nerv. Syst* 1999, 15:256-261.
- Hoshino, T.; M.D., D.M. Sc. A commentary on the biological and grow kinetics of low-grade and high-grade gliomas. *J. Neurosurg* 1984, 61: 895-900.

12. Hoshino, T.; M.D., D.M. Sc.: Rodriguez, L. M.D.; Cho, K. M.D.; Lee, K. M.D.; Wilson, Ch. M.D.; Edwards, M. M.D.; Levin, V. M.D.; Davis, R. M.D. . Prognostic implications of the proliferative potential of low-grade astrocytomas. *J. Neurosurg.* 1988, 69: 839-842.
13. Kreth, FW M.D.; Faist, M. M.D.; Warnke, PC. M.D.; Rogner, R. M.A.; Volk, B. M.D.; Ostertag, CB. M.D. Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J. Neurosurg.* 1995, 82: 418-429.
14. Kreth, F.W. M.D., Faist, M. M.D.; Robner, R. M.D.; Birg, W. M.D.; Volk, B. M.D.: Ostertag, C.B. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. *Radiotherapy and Oncology* 1997, 43: 253-260.
15. Larsson B. Radiobiological fundamentals in radiosurgery, in Stainer L. Lindquist C, ForsterD, Backlund EO (eds). *Radiosurgery: Baseline and Trend.* New York: Raven Press, 1992
16. Laws, ER and Shafrey, ME. Surgical Management of intracranial gliomas-Biopsy, Resection, or Watchful Waiting. *Clinical Neuro-surgery* 2001. Vol 48: 37-45.
17. Laws, ER Jr.; Taylor, W.; Clifton, M.; Orazaki, H. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J. Neurosurg.* 1984. 61:665-673.
18. Mehrkens JH, Kreth FW, Muacevic A, Ostertag CB. Long term course of WHO grade II astrocytomas of the Insula of Reil after I-125 interstitial irradiation. *J Neurol.* 2004 Dec. 251(12):1455-64.
19. Mundinger F: Eine einfache Methode der lokalisiertenBestrahlung von Grosshirngeschwulsten mit radioaktiven. *Gold.MMW* 1956, 98:23.
20. Mundinger F; Birg W; Ostertag C.: Treatment of small cerebral gliomas with CT-aided stereotactic curie-therapy. *Neuroradiology* 1978, 16: 564.
21. Mundinger, F. M.D.; Braus, DM.D.; Kraus, J.M.D.; and Birg, W. Ph.D. Long Term outcome of 89 brain-stem gliomas after interstitial radiation therapy. *J. Neurosurg.* 1991. 75: 740-746.
22. North, C.; North, R.; Epstein, JA.; Piantadosi, S.; Wharam, MD. Low – Grade Cerebral Astrocytomas. Survival and Quality of Live After Radiation Therapy. *Cancer* 1990. 66: 6-14.
23. Ostertag, CB: Radiation Implants for Low-Grade Gliomas. *Techniques in Neurosurgery.* Philadelphia. Lippincott-Raven Publisher. 1996. Vol, 2 NO 3. pp 174-182.
24. Ostertag CB, Kreth FW. Interstitial iodine-125 radiosurgery for cerebral metastases. *Br J Neurosurg.* 1995. 9(5):593-603.
25. Ostertag CB, Kreth FW. Interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartomas. *Neurology.* 2004 Feb 24; 62(4):644-7.
26. Ostertag, CB; Mennel HB and Kiessling, M. Stereotactic Biopsy of Brain Tumors. *Surg. Neurolol.* 1980. Vol 14:275-283
27. Pollack, I. M.D. ; Classen, D. M.D. ; Al-Shboul, Q. M.S. ; Janosky, J. Ph.D.; and Deutsch, M. M.D. Low grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J. Neurosurg.* 1995. 82: 536-547.
28. Schulze-Bonhage A, Homberg V, Trippel M, Keimer R, Elger CE, Warnke PC, Ostertag C Interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartomas.. *Neurology.* 2004 Feb 24. 62(4):644-7.
29. Schulze-Bonague A; Quiske A ; Homberg V; Trippel M; Wagner K; Frings L; Bast T; Huppertz HJ; Warnke C; and Ostertag Ch. Effect of interstitial stereotactic radiosurgery on behavior and subjective handicap of epilepsy in patients with gelastic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb. 5(1):94-101
30. Schatz, Ch. R.; Kreth, FW, Faist, M.; Warnke, P. C.; Volk, B.; and Ostertag, Ch.B. Interstitial 125-Iodine Radiosurgery of Low-Grade Gliomas of the Insula of Reil. *Acta Neurochir (Wien)* 1994. 130: 80-89.
31. Suarez JC, Viano JC, Zunino S, Herrera EJ, Gomez J, Tramunt B, Marengo I, Hiramatzu E, Miras M, Pena M, Sonzini Astudillo B. Management of child optic pathway gliomas: new therapeutical option. *Childs Nerv Syst.* 2006 Jan 3;:1-6
32. Vitaz TW, Warnke PC, Tabar V, Gutin PH. Brachytherapy for brain tumors. *J Neurooncol.* 2005. May. 73(1):71-86.
33. Warnke PC, Berlis A, Weyerbrock A, Ostertag CB. Significant reduction of seizure incidence and increase of benzodiazepine receptor density after interstitial radiosurgery in low-grade gliomas. *Acta Neurochir Suppl.* 1997. 68:90-2.
34. Warnke PC, Kopitzki K, Ostertag CB. Interstitial stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl.* 2003; 88:45-50.
35. Talairach J.; Ruggiero G; Abalker J.; David M.: A new method of treatment of inoperable brain tumors by stereotaxic implantation of radioactive gold: A preliminary report. 1955. *Br J Radiol* 1955, 28: 62-74.