

# Prevención y tratamiento de la toxicidad en SNC

R. Magallón Sebastián

## Resumen

Las complicaciones agudas en SNC suelen ser transitorias y reversibles. Sin embargo la toxicidad tardía tiene una gran relevancia por la sintomatología muchas veces incapacitante o letal. Más que prevenir, ya que no disponemos de fármacos eficaces que pudieran evitar los efectos secundarios, podemos reducir el riesgo de los mismos. La indicación de la técnica y dosis de RT más adecuada en cada caso, con especial cuidado en minimizar el volumen de tejido sano fundamentalmente en los niños, utilizar dosis por fracción igual o menor a 2 Gy y la localización de los órganos de riesgo con valoración del volumen y dosis recibida por los mismos, son las mejores armas para minimizar la morbilidad sin reducir el control. El tratamiento varía en relación a la secuela específica que se produzca, siendo efectivo en algunos casos, como en las alteraciones endocrinológicas con la administración de la hormona deficitaria o en el caso de algunas radionecrosis que requieren esteroides y/o cirugía. Sin embargo, en otras ocasiones no disponemos de armas efectivas utilizando medidas de soporte. En cualquier caso el diagnóstico es fundamental y como el tiempo de aparición de los efectos tardíos varía entre 6 meses y muchos años se requiere de seguimientos muy prolongados.

## Médula espinal

En el caso de desmielinización aguda, Sd. de Lhermitte, no se requiere tratamiento y es transitorio y reversible. La dosis de 45-50 Gy a 1.8-2 Gy es tolerable con un riesgo de mielitis del 0.2 %, riesgo que puede ocurrir con dosis menores por idiosincrasia. Aunque la D 5/5 según algunos estudios se sitúa entre 57-60 Gy, mantener los valores de seguridad máxima es la mejor forma de prevenir. Es aconsejable con hiperfraccionamiento o fraccionamiento acelerado redu-

cir un 10-15% de la dosis total y separar las fracciones más de 6 horas. La asociación de quimioterapia no ha demostrado una mayor incidencia de complicaciones. Por desgracia el tratamiento de la mielopatía suele ser ineficaz aunque los corticoides mejoran de forma transitoria y también los anticoagulantes. De forma ocasional el tratamiento con oxígeno hiperbárico ha tenido éxito<sup>1-4</sup>.

## Cerebrales

Las complicaciones agudas son leves y transitorias de forma similar a las descritas en la médula, producidas en general por la aparición de edema, se resuelven con esteroides. Las alteraciones subagudas aparecen a los 2-6 meses y una de las más frecuentes es el síndrome de somnolencia en niños, debido a una desmielinización transitoria, no suele requerir tratamiento aunque mejoran con corticoides. La toxicidad tardía es la más severa y tiene consecuencias irreversibles y graves. En la Tabla I se describen los factores asociados a una mayor incidencia de complicaciones.

TABLA I

### Factores asociados con mayor probabilidad de toxicidad

<b>Edad</b>	< de 5-7 años ( no RT en < 3 años) > de 50 años
<b>Volumen irradiado</b>	RT holocraneal RT cráneo espinal
<b>Dosis fracción (Gy)</b>	>1.8-2 modificación del fraccionamiento intervalo < a 6 horas entre fracciones
<b>Dosis total /volumen /órgano (Gy)</b>	> de 50-60 Gy
<b>Técnica de irradiación</b>	planificación bidimensional no histogramas de órganos de riesgo
<b>Tratamientos combinados</b>	cirugía QT sistémica / QT it / QT intrarterial

### Encefalopatía

Se producen varios grados de alteración en la sustancia blanca que van desde una situación leve y asintomático con lesiones periventriculares en RM, hasta la aparición de atrofia cortical con hidrocefalia "ex vacuo" y demencia severa. En niños, la leucoencefalopatía desmielinizante se asocia a tratamientos con metotrexate (MTX) que por sí solo ya lo puede producir. Una forma de reducir el riesgo es evitar la RT cuando se utilizan altas dosis de MTX IV o IT, y en caso de requerir RT profiláctica holocraneal en niños utilizar 12 Gy a 1.5 Gy por fracción y 18 Gy en adultos. La irradiación con volúmenes restringidos y dosis no superiores a 55-60 Gy también reduce el riesgo<sup>4-8</sup>.

### Neurocognitivas

Condicionan una disminución del coeficiente intelectual, con dificultad para adquirir y retener conocimientos, disminución del nivel de atención y alteraciones en la adaptación social. Son más frecuentes en niñas y con edades menores a 7-10 años. Influye además de la edad, la utilización de grandes volúmenes de irradiación como la RT cráneo-espinal (RTCE) y la asociación de cirugía y quimioterapia también puede contribuir. En adultos la incidencia es superior en mayores de 50 años sobretodo con RT holocraneal (RTHC) y fraccionamientos > de 2 Gy clásicamente utilizados en el tratamiento de metástasis cerebrales. La reducción a < de 25 Gy en la RTCE de los niños con tumores primitivos neuroectodérmicos, la utilización de fraccionamientos convencionales en RHC cuando se espera una expectativa de vida prolongada así como el empleo de volúmenes restringidos si la patología lo permite, es la mejor manera de reducir su incidencia<sup>4, 9-17</sup>. El tratamiento es de soporte, apoyo psicológico, escolar y social.

### Vasculares

Aunque la afectación de arterias de mediano-gran calibre es rara, el síndrome de moyamoya puede aparecer en los pacientes irradiados por tumores en la región selar y diencefálica. Otras alteraciones, aunque en general asintomáticas y de hallazgo casual en RM son la aparición de infartos, telangiectasias o angiomas cavernosos. En los casos en que exista sintomatología los infartos, en general quísticos, pueden requerir cirugía<sup>18-20</sup>. La posibilidad de demorar la irradiación en los gliomas de vía óptica-hipotálamo hasta la progresión post-quimioterapia es un beneficio al tratar así niños de más edad. La utilización de técnicas como radioterapia estereotáxica (RTE) o IMRT a dosis de 45-50 Gy tanto en estos tumores como en adenomas de hipófisis o craneofaringiomas, reducen el volumen de tratamiento y pueden disminuir la incidencia de estas complicaciones.

### Necrosis

La aparición de radionecrosis está en relación con el volumen, la dosis por fracción y la dosis total, siendo infrecuente con dosis ≤ a 50-60 Gy en volúmenes restringidos y con fraccionamiento convencional. Si se utilizan fraccionamientos acelerados se deberá reducir la dosis total y separar las fracciones más de 6 horas, procurando también evitar gran-

des volúmenes. La mejor forma de prevenir su aparición es el empleo de planificaciones 3D, RTE o IMRT dependiendo del tumor a tratar, con especial cuidado de evitar sobredosificaciones en áreas elocuentes y que no son susceptibles de cirugía como el tronco, ganglios basales o tálamo. En tratamientos con radiocirugía (RC) puede aparecer radionecrosis más precoz, incluso antes de los 6 meses y suele ser muy limitada al área de tratamiento. En ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial entre recidiva y necrosis por lo que el PET/RM espectroscópica/y SPECT ayudan. Los corticoides mejoran algunos casos, también el oxígeno hiperbárico, pero en ocasiones sólo la cirugía es efectiva. La gravedad depende del volumen afectado y de la localización<sup>3, 4, 8, 21-23</sup>.

### Endocrinológicas

Se asocian a la irradiación hipotálamo-hipofisaria, siendo la alteración del eje de la hormona de crecimiento (GH) la más sensible, afectándose con dosis > de 18 Gy en niños. El resto de los ejes requieren en general dosis > de 40 Gy para alterarse. La cirugía en esa área aumenta el riesgo de hipopituitarismo<sup>4, 8</sup>. La mayor prevención es valorar los histogramas de hipófisis e hipotálamo, y utilizar técnicas que minimicen la dosis o eviten estos órganos. El tratamiento consiste en la administración de la hormona deficitaria, recordando que la utilización de GH no incrementa el riesgo de crecimiento tumoral o de recidiva. En los casos de pubertad precoz es necesario utilizar factor hipotalámico estimulante de GH<sup>24-27</sup>.

### Visuales

La vía óptica es muy sensible a la dosis por fracción reduciendo el riesgo de neuropatía óptica a menos del 1% si esta es inferior a 1.9 Gy con dosis totales de 50 Gy. Con RC la dosis máxima aconsejable es de 8 Gy (28-30). La clínica varía desde leves alteraciones campimétricas, a la pérdida visual primero de un ojo y posteriormente bilateral con ceguera. El tratamiento esteroideo es poco efectivo y son irreversibles.

### Ototoxicidad

Frecuente en el tratamiento de algunos tumores de cabeza y cuello y con RTCE y posterior sobredosificación de la fosa posterior, tratamiento de los TPNE. La dosis en coclea superior a 50 Gy con fraccionamiento convencional aumenta el riesgo. Hay además que reseñar que la adición de derivados de platino muy empleados en estas patologías son un factor añadido. Una forma de reducir el riesgo es la utilización de técnicas más sofisticadas que los clásicos campos laterales en el tratamiento de la fosa posterior<sup>13, 15</sup>. Con RC de neurinomas del acústico y meningiomas de ángulo ponto cerebeloso el riesgo de pérdida de audición es muy elevado por la sensibilidad del VIII par a la dosis única, siendo importante reducirla en lo posible a < de 10 Gy<sup>31</sup>.

### Neuropatías

La afectación del V y VII par es excepcional con radioterapia fraccionada, pero con RC adquiere mucha mayor relevancia. El riesgo se incrementa si se emplean dosis superiores a 12-14 Gy en el tratamiento de neurinomas, y también

influye la longitud del nervio irradiado. Son en la mayoría de los casos transitorias y se resuelven en un elevado porcentaje con corticoides<sup>32</sup>.

### Segundos tumores

El efecto carcinogénico de la irradiación es bien conocido, en el SNC los tumores radioinducidos más frecuentes son meningiomas, gliomas de alto grado y sarcomas.

Influyen en su incidencia el volumen, la dosis por fracción y la dosis total. Los tiempos de latencia son muy prolongados de 10 a 20 años<sup>1, 4, 8, 33</sup>. Esta complicación adquiere una gran importancia cuando el tumor inicialmente tratado es benigno o de muy buen pronóstico como en el caso de ADH, craneofaringiomas o astrocitomas pilocíticos. Por ello una forma de reducir el riesgo es utilizar técnicas que reduzcan el volumen de tejido sano irradiado, no administrar dosis superiores a las estándar, máxime en niños<sup>23, 34-36</sup>. El tratamiento depende del cada tumor y puede ser cirugía +/- quimioterapia.

### Conclusiones

Assumiendo que los tratamientos con radioterapia tienen un riesgo de complicaciones, nuestro objetivo es minimizar la toxicidad sin perjuicio del control tumoral. Nuestras mejores armas son: utilizar la técnica más adecuada en cada caso, valorar la dosis correcta (no siempre dosis más elevadas obtienen mayor beneficio), analizar los histogramas volumen de los órganos de mayor riesgo y tener en cuenta todas las implicaciones radiobiológicas de los fraccionamientos alterados.

### Bibliografía

1. Constine LS, Williams JP, Morris M, Rubin P, Okunieff P. Late effects of cancer treatment on normal tissues. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editores. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 357-359.
2. St.Clair WH, Arnold SM, Sloan AE, and Regine WF. Spinal cord and peripheral nerve injury: current management and investigations. Seminars in Radiation Oncology 2003; 13 (3):322-332.
3. Late effects of cancer treatment. In Pediatric Radiation Oncology. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 457-537.
4. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys 1995;31:1093-1112.
5. Peterson K, Clark HB, Hall WA, Truwit CL. Multifocal enhancing magnetic resonance imaging lesions following cranial irradiation. Ann Neurol 1995; 38:237-244.
6. Edwards-Brown MK, Jakacki R. Imaging de central nervous system effects of radiation and chemotherapy of pediatric tumors. Neuroimaging Clinics of North America 1999; 9:177-192.
7. Fouladi M, Chintagumpala M, Laningham FH, et al. White matter lesions detected by magnetic resonance imaging after radiotherapy and high dose chemotherapy in children with medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. J Clin Oncol 2004; 15 (22): 4551-4560.
8. Sloan AE, Arnold SM, St.Clair WH, and Regine WF. Brain injury: current management and investigations. Seminars in Radiation Oncology 2003; 13 (3):309-321.
9. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys 1995;31:983-998.
10. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RCL. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumors of cognitive function and quality of life. Clinical Oncology 2004; 16:233-237.
11. Jannoun L, Bloom HJG. Long-term psychological effects in children treated for intracranial tumors. Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys 1990;18:747-753.
12. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. Semin Oncol 2004; 31(5):702-713.
13. Tarbell NJ, Smith AR, Adams J, Loeffler JS. The challenge of conformal radiotherapy in the curative treatment of medulloblastoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999; 45:335-336.
14. Grill J, Kieffer Renaux V, Bulteau C, et al. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 1999;45: 137-145.
15. Paulino AC, Narayana A, Mohideen MN, Jeswani S. Posterior fossa boost in medulloblastoma: an analysis of dose to surrounding structures using 3-dimensional (conformal) radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 46:281-286.
16. Kun LE. Medulloblastoma-changelles in radiation therapy and the addition of chemotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 46:261-263.
17. R K Mulhern, Thomas E Merchant, Amar Gajjar, Willburn E Reddick, and Larry E Kun. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. The Lancet Oncology 2004 (5): 399-408.
18. Maeder P, Gudinchet F, Meuli R, De Tribolet N. development of a cavernous malformation of the brain. AJNR 1998; 19:1141-1145.
19. Fouladi M, Langston J, Mulhern R, et al. Silent lacunar lesions detected by magnetic resonance imaging of children with brain tumors : a late sequela of therapy. J Clin Oncol 2000; 18:824-831.
20. Erfurth EM, Bülow B, Svahn-Tapper G et al. Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4892-2482.
21. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy induced necrosis of the brain after treatment. Radiology 2000; 217:377-384.
22. Russo C, Fischbein N, Grant E, Prados MD. Late radiation injury following hyperfractionated craniospinal radiotherapy for primitive neuroectodermal tumor. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999; 44:85-90.
23. Marcus K J, Goumnerova L., Billett A L, et al. Stereotactic radiotherapy for localized low-grade gliomas in children: final results of a prospective trial. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2005; 61: 374-379.
24. Skalar CA, Constine LS. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys 1995;31:1113-1121.
25. Toogood AA. Endocrine consequences of brain irradiation. Growth Hormone & IGF Research 2004; 14:118-124.
26. Kanev P, Lefebvre JF, Mauseth RS, Berger MS. Growth Hormo-

- ne deficiency following radiation therapy of primary brain tumors in children. *J Neurosurg* 1991; 74:743-748.
27. Moshang T, Rundle AC, Graves DA, et al. Brain tumor recurrence in children treated with growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr* 1996; 128:4-7.
  28. Lessell S. Friendly fire: neurogenic visual loss radiation therapy. *J Neuroophthalmol* 2004;24:243-250.
  29. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys* 2003;55:1177-1181.
  30. Shrieve DC, Hazard L, Boucher K, Jensen RL. Dose fractionation in stereotactic radiotherapy for parasellar meningiomas: radiobiological considerations of efficacy and optic nerve tolerance. *J Neurosurg* 2004; 101 (Suppl 3):390-395.
  31. Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery* 1999; 45:735-765.
  32. Meekes SL, Buatti JM, Foote KD, et al. Calculation of cranial nerve complications probability for acoustic neuroma radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47:597-602.
  33. Alexander MJ, DeSalles AAF, Tomiyasu U. Multiple radiation-induced intracranial lesions after treatment for pituitary adenoma. *J Neurosurg* 1998; 88:111-115.
  34. Brada M, Ajithkumart TV, Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology* 2004; 61:531-543.
  35. Karim ABMF, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys* 1996;36:549-556.
  36. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade gliomas: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2267-2276.