

Efectos secundarios de la radioterapia en el tratamiento de los tumores cerebrales

Ó.F. Martínez-Ballesteros^a e I.X. Vargas-Carvajal^b

^aDoctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Juan de Austria. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^bMédico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Cervantes. Guadalajara. España.

El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral maligno más frecuente en el adulto. Es muy infiltrante y altamente maligno. El tratamiento más eficaz combina la cirugía y la radioterapia, a pesar de lo cual la supervivencia es escasa. Por otra parte, la radioterapia tiene efectos secundarios importantes que pueden aparecer a las pocas semanas de su aplicación o incluso años después. En este trabajo presentamos el caso de un paciente diagnosticado de glioblastoma multiforme en el que tres años después del diagnóstico aparecieron una serie de síntomas que, tras realizar un estudio completo, concluimos que se debían a la radioterapia aplicada tres años atrás. Analizamos cuáles son estos síntomas y las opciones actuales para minimizar los efectos secundarios de la radioterapia en el tratamiento de los tumores cerebrales.

Palabras clave: glioblastoma, efectos secundarios, radioterapia, neoplasia, cerebro.

Glioblastoma multiforme is the most common adult primary malignant brain tumor. It has a high capacity of infiltration and is very malignant. The most effective treatment combines surgery and radiotherapy, but even so, survival is short. On the other hand, radiotherapy has significant side effects that may appear at a few weeks of its application or even years later.

In this paper, we report the case of a patient diagnosed of glioblastoma multiforme. Three years after diagnosis, the patient had developed a series of symptoms. After performing a complete study, we concluded that they were related to the radiotherapy the patient had received three years earlier. We have analyzed such symptoms and the current options to minimize the secondary effects of radiotherapy in the treatment of the brain neoplasms.

Key words: glioblastoma, secondary effects, radiotherapy, neoplasm, brain.

CASO CLÍNICO

Paciente de 61 años que acudió a consulta por presentar un cuadro de alteración de la marcha de inicio insidioso y curso fluctuante levemente progresivo, de unos seis meses de evolución, y torpeza motora en el miembro inferior derecho, junto con una leve inestabilidad y encorvamiento del tronco que aumentaba a medida que caminaba. Este cuadro se acompañaba de dolor lumbar que aparecía durante la deambulación y que cedía parcialmente con el reposo. No refería alteración en los miembros superiores, alteración sensorial ni de los esfínteres. Tampoco había datos de síndrome constitucional o febril.

Correspondencia: Ó.F. Martínez Ballesteros.
C/ Alejo Carpentier 9, 4º-A.
28806 Alcalá de Henares Madrid. España.
Correo electrónico: oballesteros@terra.es

Recibido el 11-08-08; aceptado para su publicación el 24-03-09.

Entre los antecedentes personales no se conocían alergias medicamentosas, hipertensión arterial, diabetes, dislipemias ni hábitos tóxicos. Había tenido crisis renoureterales desde la juventud, precisando la colocación de un catéter "doble J" dieciséis meses antes, tras presentar un cuadro de retención aguda de orina secundaria a litiasis. Fue intervenido quirúrgicamente tres años antes de un glioblastoma multiforme localizado en la región temporal izquierda que requirió tratamiento posterior con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), lo que le produjo leves secuelas en el lenguaje y en la memoria y ocasionales fallos motores crurales en el miembro inferior derecho. Había tenido crisis comiciales ocasionales secundarias a lo anteriormente mencionado en el tratamiento con difenilhidantoína (fenitoína 100 mg 1-1-1).

Situación basal: jubilado desde la intervención quirúrgica, independiente para las actividades básicas de la vida diaria.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración general inicial

Paciente bien hidratado, nutrido y perfundido. Eupneico, afebril y con coloración normal de piel y mucosas. La presión arterial era de 130/60 mmHg. La exploración de la cabeza y el cuello no mostraba alteraciones patológicas, salvo una cicatriz de cirugía y leves datos de dermatitis post-RT en la región parietal izquierda. La auscultación cardiopulmonar no mostró hallazgos patológicos, ni tampoco la exploración del abdomen. No se encontraron datos sugerentes de patología en los miembros inferiores.

Exploración neurológica

En cuanto a las funciones corticales hay que decir que durante la exploración el paciente se encontraba consciente, alerta, atento y colaborador. Estaba orientado en tiempo, persona y espacio. En el lenguaje verbal se apreciaba una leve afasia motora con disnomia y se pudo observar una discreta alteración de la memoria remota. No había datos evidentes de apraxia o de agnosias.

La exploración de los pares craneales fue rigurosamente normal.

En cuanto al sistema motor, el balance muscular estaba conservado y era simétrico en las cuatro extremidades. No existía amiotrofia ni fasciculaciones, ni dolor en la palpación en las masas musculares. Reflejos óseo-tendinosos (ROT): 1+/4 bilateralmente y reflejo cutáneo-plantar flexor bilateral.

La exploración de la sensibilidad superficial, profunda y cortical no mostró alteraciones.

Durante la deambulación se apreciaba una leve torpeza motora crural derecha, apareciendo con la marcha prolongada un ligero encoframiento anterior con un menor braceo en el lado derecho.

En el sistema extrapiramidal se apreció la existencia de un mínimo componente distónico distal en el pie derecho. No se encontraron datos de meningismo.

Datos complementarios y procedimientos diagnósticos

Los datos de los análisis bioquímicos fueron: transaminasa glutamicopirúvica (GPT) 52 U/l (n = 5-35), gammaglutamil transpeptidasa (GGT) 83 U/l (n = 7-43), resto normal.

En el hemograma se observaron los siguientes resultados: leucocitos $3,9 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (n = 4-11) con fórmula normal, hematías $4,48 \cdot 10^4/\mu\text{l}$ (n = 4,5-5,5); hemoglobina 14,5 g/dl (n = 13-18); hematocrito 40,5% (n = 37-47); volumen corpuscular medio (VCM) 90,4 fl (n = 80-90); plaquetas: $160.000/\mu\text{l}$ (n = 150-400).

La coagulación y el análisis sistémico de orina no presentaron alteraciones.

Las hormonas tiroideas, electroforesis, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), anticuerpos antinucleares, crioglobulinas, inmunoglobulinas, complemento, creatinfosfocinasa (CPK), enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y las serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la

hepatitis B (VHB) y C (VHC), prueba de la reagin plasmática rápida (*Rapid plasma reagin test-RPR*) y Rosa de Bengala fueron normales o negativas.

Los estudios electromiográficos y electroneurográficos no mostraron alteraciones.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se mostraba claro y sin bloques. La presión era de 160 mm de agua (n = 50-180); recuento de leucocitos $1 \text{ n}^\circ/\mu\text{l}$; recuento de hematias $44 \text{ n}^\circ/\mu\text{l}$; glucorraquia 54 mg/dl (n = 40-75) y proteinorraquia 74 mg/dl (n = 15-45). La citología para células malignas fue negativa. Gram, auramina y cultivo negativos. El test de serología luética (VDRL) y Rosa de Bengala fueron negativos, así como la serología para neurotrofos y *Borrelia*. Adenosinadeaminasa (ADA) 2,9 U/l (n = < 35); citocentrífuga sin alteraciones relevantes; albúmina en LCR 45,2 mg/dl; tasa de albúmina LCR/suero 9,7 mg/dl (n = < 9); IgG en el LCR 4,7 mg/dl (n = 1,7-3,4) y tasa corregida de síntesis de inmunoglobulinas 0,53 (< 0,77). Sin bandas oligoclonales.

En la radiografía de tórax no se observaron cambios óseos degenerativos en la columna dorsal ni cardiomegalia ni atelectasia laminar en la base pulmonar izquierda.

En la radiografía de la columna dorsal y lumbar se observó que las vértebras dorsales y lumbares presentaban una densidad y una alineación normal, existía osificación anterior y la altura intervertebral estaba conservada.

La resonancia magnética (RM) medular dorso-lumbar reveló una alteración compatible con hemangioma en el cuerpo vertebral de S1, discopatía degenerativa lumbar en varios niveles y protrusión discal L5-S1 con ruptura del anulus fibroso.

En la RM craneal se observó un defecto en hemiclota craneal izquierda en relación con craneotomía izquierda ampliada. En el lóbulo temporal izquierdo se observaba una extensa área de alteración de señal heterogénea. En las secuencias FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) T2 se observaban áreas hipointensas en relación con zonas malácicas y área hiperintensa alrededor, en probable relación con gliosis. En las secuencias T1 aparecían imágenes como lesiones hipointensas, con dos lesiones nodulares en el lóbulo temporal en la región anteromedial izquierda que se habían reducido con respecto al estudio previo, y otra de localización más posterior y de mayor tamaño en el lecho de la cirugía, con captación de contraste, que podían corresponder a zonas de radionecrosis o recidiva tumoral. Se observaba una tracción de las estructuras vecinas sin efecto masa ni compresiones. Se visualizaban áreas de hipointensidad, parcheadas, confluentes y mal definidas en la sustancia blanca profunda de ambos hemisferios visibles en T2 como áreas hiperintensas compatibles con lesiones isquémicas de pequeño vaso. Existían quistes de plexos coroideos en ambos atrios ventriculares de 1 cm de diámetro.

En la tomografía computarizada (TC) craneal (fig. 1) se visualiza un área de encefalomalacia ténporo-parietal izquierda en relación con cambios post-quirúrgicos, sin cambios respecto al estudio realizado 23 meses antes. Existían signos de atrofia córtico-subcortical difusa con aumento de los surcos de la convexidad y dilatación ven-

tricular acorde con el grado de atrofia. No se apreciaron lesiones focales ni ocupacionales aparte de las ya descritas. No se observó desplazamiento de estructuras de la línea media ni signos de sangrado. Con ventana de hueso se apreciaban cambios post-quirúrgicos en la calota craneal parietal izquierda.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Se trata de un varón de 61 años con los antecedentes referidos, que presentaba una alteración de la marcha por torpeza motora en hemicuerpo derecho de predominio crural.

Tal alteración en la marcha ya se había puesto de manifiesto tras la intervención quirúrgica y la aplicación de RT posteriormente, aunque ahora el paciente la refería como algo más intensa y con encorvamiento del tronco al caminar.

La pérdida de memoria que presentaba en el momento de realizar nuestra valoración ya estaba descrita anteriormente, aunque, también en este caso, el paciente refería que era más intensa que tres años atrás. Igualmente, los trastornos del lenguaje que presentaba el paciente (leve afasia motora y disnomia) ya estaban descritos en la evaluación realizada hacía tres años y, al igual que entonces, no tenía dificultades para la comprensión de órdenes complejas.

Ante los síntomas que presentaba el paciente, se planteó la posibilidad de que se tratara de una recidiva tumoral del glioblastoma multiforme del que fue intervenido tres años atrás; pero dado que los estudios realizados no evidenciaron alteraciones relevantes, pensamos como posibilidad más probable que los síntomas que expresaba el paciente eran secundarios al tratamiento con RT que había recibido en el pasado, ya que se trataba de un ligero empeoramiento de los síntomas focales preexistentes.

Debido a las características y a la ligera intensidad de los síntomas se decidió no administrar ningún tratamiento específico.

Desde que se dio de alta al paciente, éste ha acudido periódicamente a la consulta para efectuar revisiones. No se ha apreciado, hasta ahora, un empeoramiento del paciente, por lo que se mantiene una actitud expectante y un tratamiento con fenitoína 100 mg 1-1-1, ya que en el pasado había tenido crisis epilépticas.

DISCUSIÓN

El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral maligno más frecuente en el adulto, ya que supone el 30-45% de todos los tumores cerebrales primarios. La máxima incidencia se da en la edad media de la vida¹⁻⁴.

Es muy infiltrante y altamente maligno. La mayoría son unicéntricos, y sólo el 3-6% de los casos son multicéntricos. Cerca del 50% son bilaterales y es altamente vascular. Las metástasis extraneurales son muy raras, y generalmente afectan al hueso y a los ganglios linfáticos, apareciendo después de realizar la craneotomía³⁻⁵.

Los síntomas más frecuentes son: cefaleas, crisis comiciales, alteración del nivel de conciencia, náuseas y vómi-

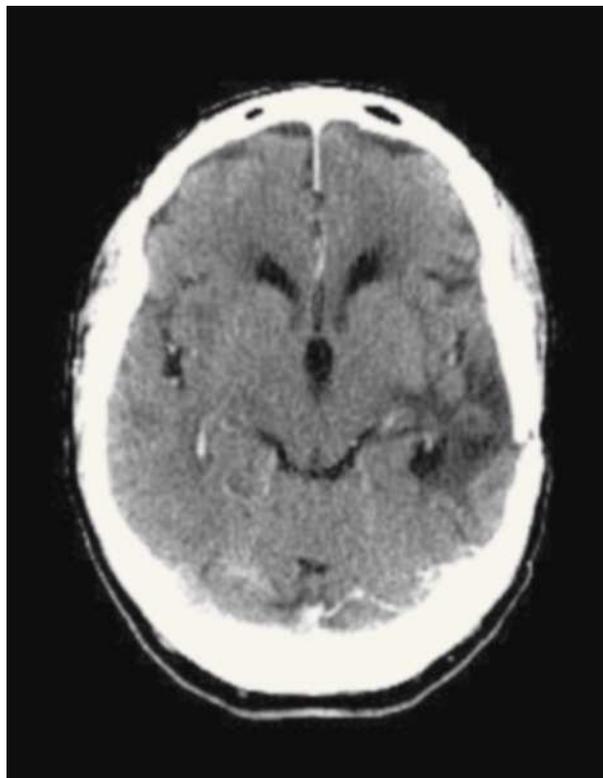


Figura 1. Tomografía axial computarizada (TAC) sin contraste. Área de encefalomalacia témporo-parietal izquierda en relación con cambios post-quirúrgicos.

tos. Aparecen progresivamente, pero en el 4% de los pacientes lo hace de forma aguda. Sin aplicar tratamiento menos de una quinta parte de los pacientes sobreviven al año del comienzo de los síntomas, y sólo el 10% a los dos años^{4,6}.

El diagnóstico se realiza mediante biopsia, con la que además de realizar el diagnóstico etiológico podremos determinar el grado histológico⁶.

El tratamiento es insatisfactorio. Los tratamientos actuales combinan cirugía, RT y QT, pero a pesar de ello la media de supervivencia es de sólo 5-10 meses, y la supervivencia a los 5 años inferior al 5% de los casos^{1,3,4,7}.

Siempre que sea posible se debe realizar una resección total de los tumores cerebrales⁶. Sin embargo, mediante la intervención quirúrgica generalmente sólo puede ser extirpada una parte del tumor debido al carácter infiltrativo de algunos tipos de tumor, por lo que la supervivencia superior a un año es rara. Por este motivo, en la mayoría de los casos se necesita administrar un tratamiento con QT o RT después de realizar la cirugía⁸.

La RT desempeña un papel importante en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central, tanto si son primarios como si son metástasis de tumores situados en otras localizaciones. La aplicación de RT tras la intervención quirúrgica de los tumores del cerebro puede llegar a aumentar la supervivencia hasta un 50% respecto al tratamiento quirúrgico aislado. En nuestros días, no hay ninguna otra modalidad de tratamiento que se pueda admi-

nistrar después de la cirugía con un efecto tan beneficioso como el que aporta la RT⁹. Sin embargo, la RT puede provocar toxicidad a corto y largo plazo^{7,8,10}.

Según los datos de que disponemos, entre el 2 y el 5% de los pacientes que tienen tumores primarios en el cerebro y que han sido tratados con radioterapia desarrollan secuelas. Los síntomas de lesión por la RT pueden aparecer súbita o lentamente, permanecer estacionarios o empeorar los ya existentes, pudiendo ser además transitorios o permanentes. En algunos casos, los síntomas aparecen meses o años después del tratamiento. La secuencia de aparición de las distintas manifestaciones clínicas es también variable^{5,9,10}.

Los efectos debidos al tratamiento con RT holocraneal o de gran volumen del cerebro han sido divididos en tres categorías en función del tiempo que transcurre desde la aplicación de la RT hasta la aparición de los mismos¹⁰:

1) Efectos agudos. Ocurren en las primeras semanas de la aplicación de la RT. Son reversibles e incluyen síntomas tales como somnolencia, cefalea, náuseas, vómitos y empeoramiento de los síntomas focales preexistentes¹⁰.

2) Encefalopatía subaguda. Se presenta generalmente entre 1 y 6 meses después de la RT. También es reversible. Los síntomas típicos incluyen cefalea, somnolencia, fatigabilidad y empeoramiento de los déficits neurológicos que existían previamente. Se cree que este cuadro es debido a una desmielinización difusa. Aunque el cuadro se resuelve espontáneamente, varios meses después de su aparición, los corticoides pueden ser útiles para aliviar los síntomas¹⁰.

3) Efectos tardíos. Aparecen después de los 6 meses de la aplicación de la RT. Normalmente son irreversibles y a menudo progresivos. El daño está localizado en la sustancia blanca y se cree que es debido al daño vascular, desmielinización y posteriormente necrosis. El cuadro clínico incluye pérdida importante de la memoria, demencia grave y signos de aumento de la presión intracraneal. La necrosis focal post RT es, con frecuencia, difícil de distinguir de la recurrencia del tumor inicial y, aunque la tomografía con emisión de positrones (PET) y la RM espectroscópica (MRS) pueden ayudar a diferenciar ambas, es necesaria la biopsia para poder establecer el diagnóstico definitivo¹⁰. En el caso que nos ocupa se desestimó realizar una biopsia, dado que las técnicas de imagen realizadas no mostraban cambios significativos con respecto a las realizadas hacia tres años tras la intervención quirúrgica, y porque los síntomas que refería el paciente no eran lo suficientemente intensos como para realizar una biopsia, habida cuenta de que esta técnica también tiene complicaciones importantes: hemorragia, infección del lugar de punción, etc.

También hemos de tener en cuenta que la supervivencia de los pacientes con cáncer de cerebro es escasa, por lo que la mayoría fallecen antes de que aparezcan efectos relacionados con la RT aplicada^{9,10}.

El efecto negativo de la radioterapia incluye la afectación de un gran número de funciones cognitivas, entre

las que se encuentran: trastorno del lenguaje, dificultades en la comprensión de órdenes semicomplejas y complejas, problemas de cálculo y memoria, disfunciones frontales, alteración del estado de ánimo y disfunciones en la coordinación motriz fina (manejo del dinero), dificultades visuoespaciales e incluso alteraciones psicológicas. Los pacientes más susceptibles a este tipo de radiación, y por tanto con más posibilidades para la aparición de los mencionados síntomas son los niños menores de 7 años y los mayores de 60⁵. En nuestro caso, aunque en el momento de acudir a nuestra consulta el paciente tenía 61 años, hemos de tener en cuenta que los síntomas atribuibles a la aplicación de RT habían comenzado hacía tres, cuando tenía 58 años, muy próximo a la edad de 60 años a la que hace referencia la literatura consultada.

Dentro del amplio abanico de alteraciones que puede producir la RT, nuestro paciente afortunadamente no presentaba una alteración de la marcha lo suficientemente severa como para impedirle realizar sus actividades diarias, ni los trastornos que tenía del lenguaje eran lo suficientemente significativos para interferir en su vida de relación, debido, entre otros factores, a que no estaban afectadas las funciones corticales superiores. Lo que más le afectaba, sobre todo psicológicamente, era la pérdida de memoria, debido a la incertidumbre que de por sí implica saber que se han podido olvidar recuerdos importantes, y de si tal pérdida de memoria aumentará progresivamente.

De manera resumida, podemos decir que el deterioro cognitivo que presenta un sujeto afecto de un tumor cerebral, sea cual fuere el tratamiento terapéutico aplicado, está determinado por distintos factores (tabla 1).

Debido al escaso margen existente entre efecto terapéutico y toxicidad, se están estudiando métodos que aumenten la sensibilidad a la radiación, como por ejemplo la RT con anticuerpos monoclonales radiomarcados dirigidos selectivamente al tejido afectado, evitando así la radiación de tejido sano. Por otra parte, se está investigando el uso de agentes radioprotectores con el fin poder administrar una mayor dosis de radiación con una menor lesión en el tejido cerebral normal⁶.

Podemos esperar que en el futuro se desarrollen agentes radio-sensibilizadores y agentes radio-protectores que permitan la aplicación de RT craneal de forma efectiva y segura¹⁰. También es necesaria la realización de estudios que analicen y diferencien los efectos debidos a la RT de los efectos debidos a la aplicación de otros tratamientos (qui-

Tabla 1. Factores que influyen en el deterioro cognitivo

Efectos propios del tumor: tipo, localización, efecto masa, etc.
Variables dependientes de la técnica aplicada: cantidad total de las dosis individuales y del tratamiento completo, así como del volumen de encéfalo irradiado
Aparición de efectos secundarios de la terapia aplicada: radioterapia, quimioterapia, farmacoterapia convencional (antiepilépticos), etc.
Aspectos emocionales: ansiedad, depresión

mioterapia, etc.) cuando estos se aplican de forma simultánea a la RT¹⁰.

Actualmente, el tratamiento de las secuelas cognitivas de la RT craneal es limitado. El metilfenidato se ha utilizado en algunas series pequeñas de pacientes que mostraban enlentecimiento psicomotor con buena respuesta¹⁰.

Durante el proceso de valoración de un paciente que ha recibido RT deberemos tener en cuenta no sólo los cambios neurológicos, sino también las secuelas debidas a la propia intervención quirúrgica, y los efectos secundarios de los fármacos utilizados (anticomiales, etc.).

Por otra parte, siempre hemos de tener en cuenta que en todo paciente diagnosticado de un proceso tumoral aparecerán cambios emocionales y personales que afectarán tanto al aspecto personal y familiar como a la relación con otras personas (amistades, etc.) y al nivel económico que generalmente se ve disminuido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Price S, Harless W, Rikhye S, Altaha R. A fatal outcome in a patient with glioblastoma multiforme after receiving high-dose methotrexate. *J Oncol Pharm Pract.* 2008;14(1):57-60.
2. Pérez-Ortiz L, Zaldívar-Vaillant T, Tamayo-Suárez JD. Malignant gliomas. Oncogenic considerations. *Rev Neurol.* 2000;31(1):49-52.
3. Ortiz de Urbina D. Tumores cerebrales: radiocirugía estereotáxica o radioterapia intraoperatoria. *Oncología.* 2004;27(6):38-41. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000600007&lng=es&nrm=iso
4. Sales Llopis J, Botella Asunción C. Glioblastoma multiforme. Consultado 06/08/2008. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/www/meshc04.htm?idos=8592>
5. Calero AM, Bueno AM, Villarroya MT, Sánchez R. Radioterapia y cognición: posibles efectos a largo plazo. Fecha de acceso: 06 de agosto de 2008. Disponible en: <http://www.serviciodc.com/congreso/congress/pass/communications/Calero.html>
6. de la Fuente BP, Dalmau J, Rosenfeld M. Glioma therapy up-date. *Neurología.* 2007;22(3):159-69.
7. Pellettieri L, H-Stenstam B, Rezaei A, Giusti V, Sköld K. An investigation of boron neutron capture therapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(3):191-7.
8. Marcus KJ, Goumnerova L, Billett AL, Lavally B, Scott RM, Bishop K, et al. Stereotactic radiotherapy for localized low-grade gliomas in children: final results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(2):374-9.
9. Imperato JP, Paleologos NA, Vick NA. Effects of treatment on long-term survivors with malignant astrocytomas. *Ann Neurol.* 1990;28(6):818-22.
10. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol.* 2004;31(5):702-13.