

37 Congreso
Nacional
CENTRO DE
CONVENCIONES
INTERNACIONALES

Barcelona
22/25
MAYO 2024

seram
Sociedad Española de Radiología Médica

FERM
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE RADIOLOGÍA MÉDICA

RC | RADIOLEGS
DE CATALUNYA

Lesiones cerebrales radioinducidas: una revisión basada en imágenes.

Anabel Pérez Fernández

Eloísa Santos Armentia

Noelia Silva Priegue

Paula Sobral Viñas

Evelyn Omara González Lozano

Rocío Cerecedo Bretal

Sonia Rubianes Bautista

Carlos Manuel Arocha Fuentes

 **ribera** | Hospital
Povisa

Hospital RIBERA POVISA, VIGO

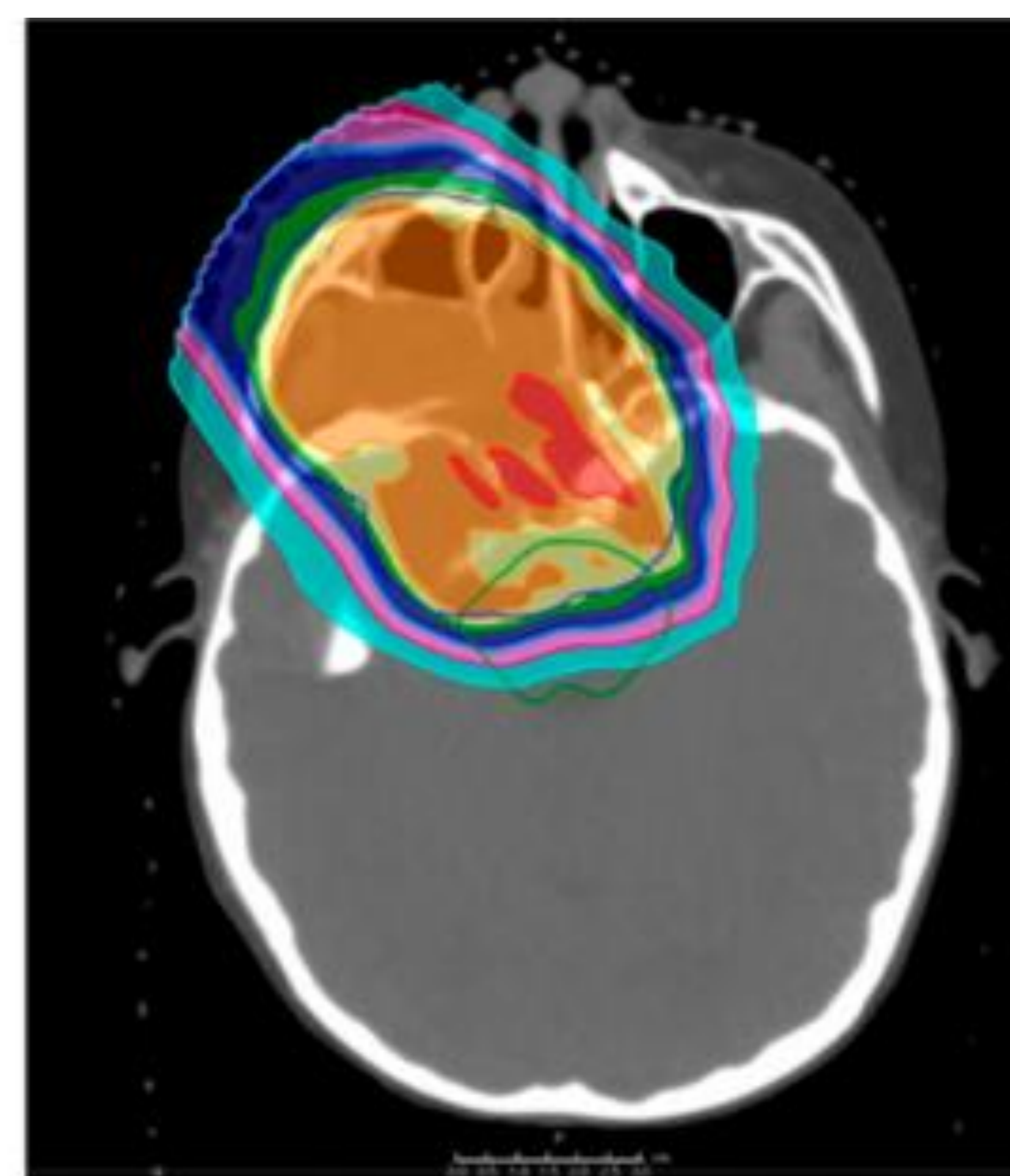
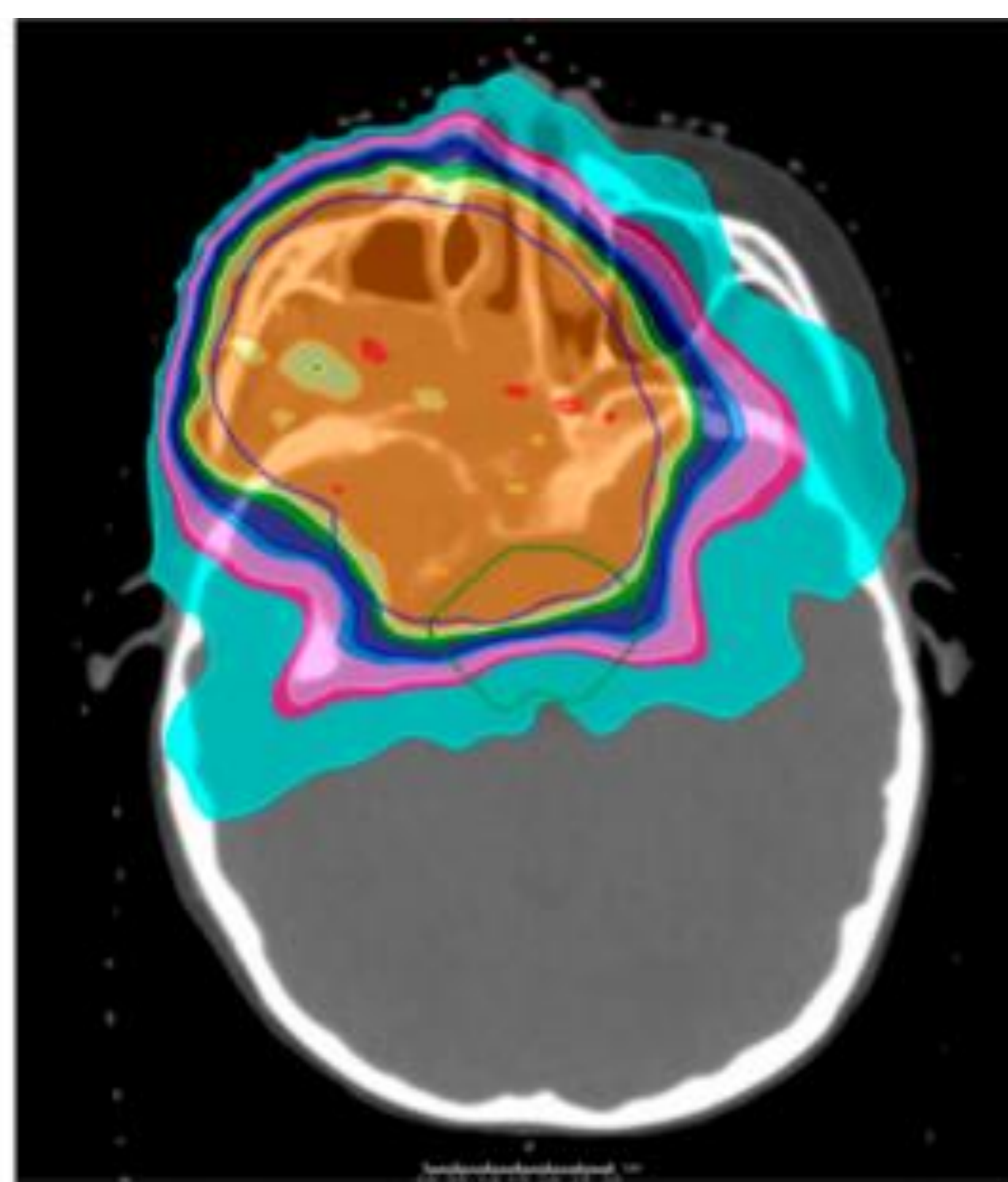
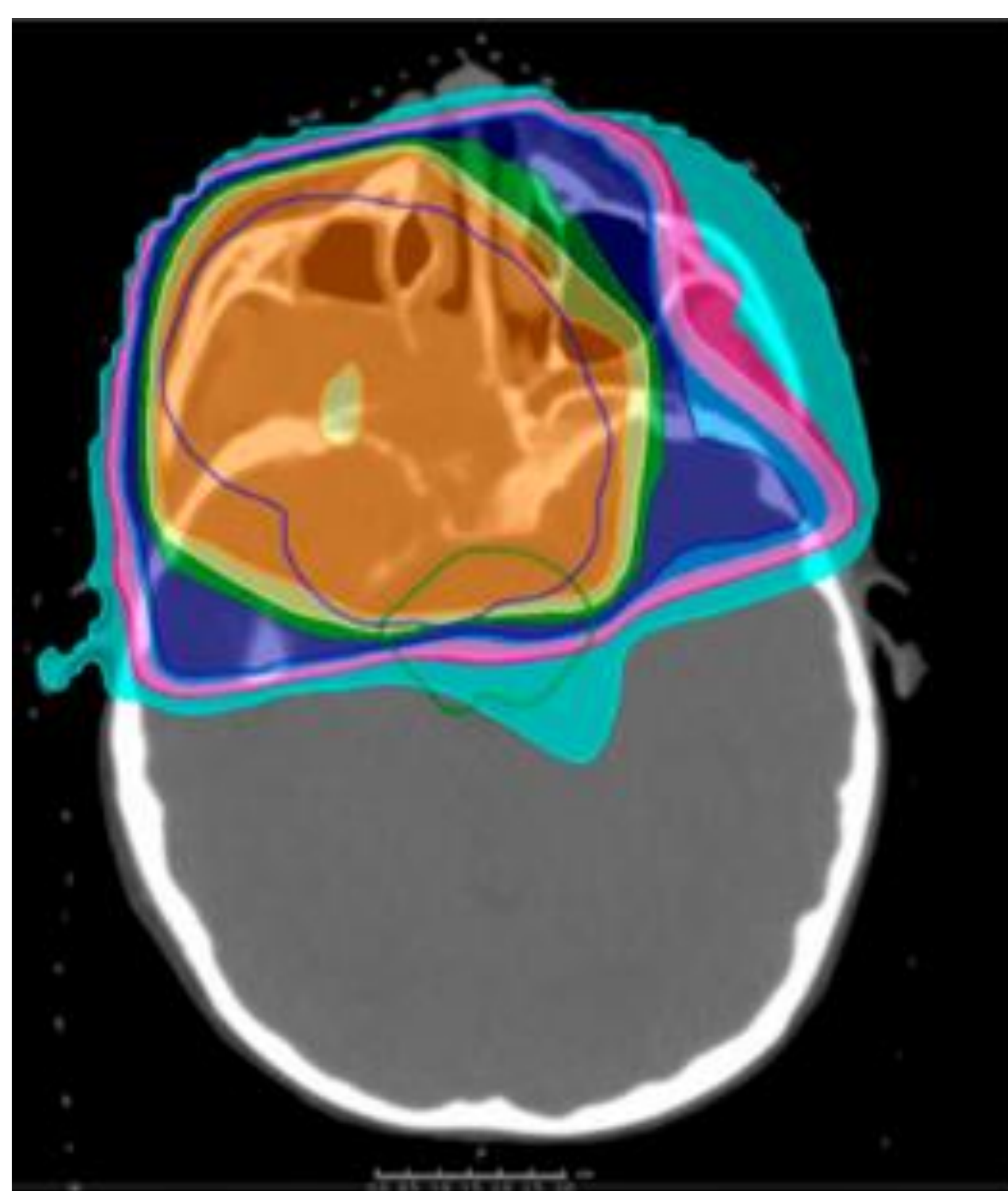
Objetivo docente

Describir los hallazgos radiológicos de las principales lesiones cerebrales radioinducidas.

Revisión del tema

¿Cuáles son las modalidades de radioterapia empleadas en el SNC

- Radioterapia Convencional
- Radiocirugía.
- Radioterapia en Intensidad Modulada (IMRT)
- Radioterapia Guiada por Imagen (IGRT)
- Radioterapia Adaptativa (DART).



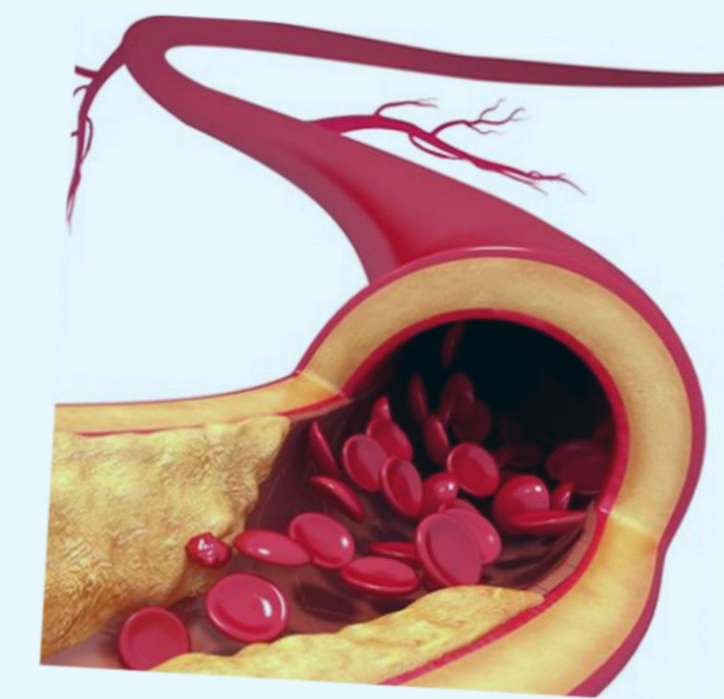
¿Por qué se produce daño cerebral secundario a radiación?

MULTIFACTORIAL

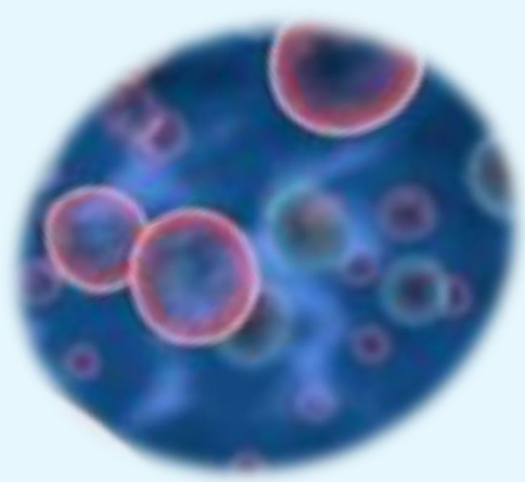


Generación de radicales libres y estrés oxidativo que induce daño del ADN de los tejidos normales

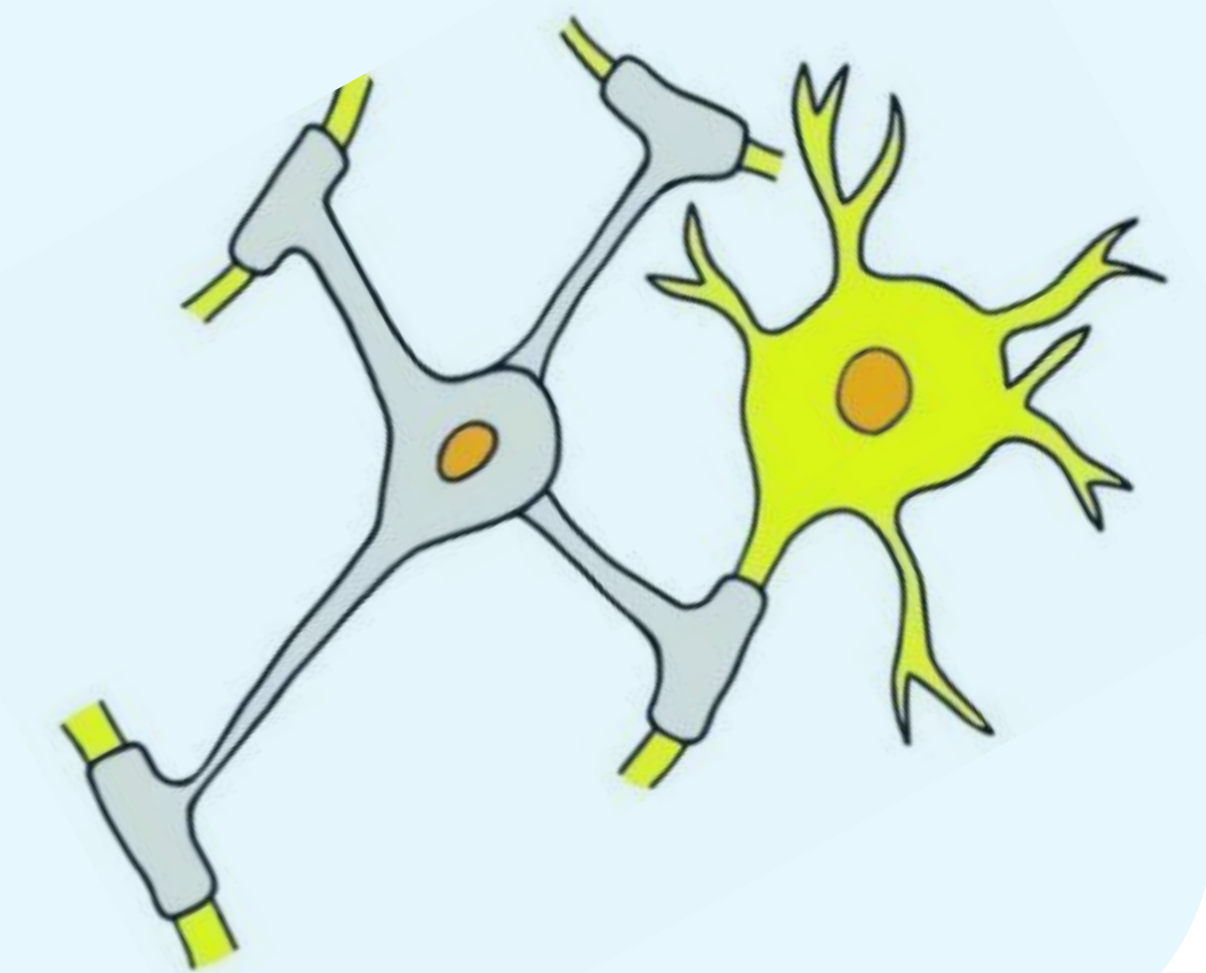
Interfiere en la respuesta vasomotora y estructura del endotelio.



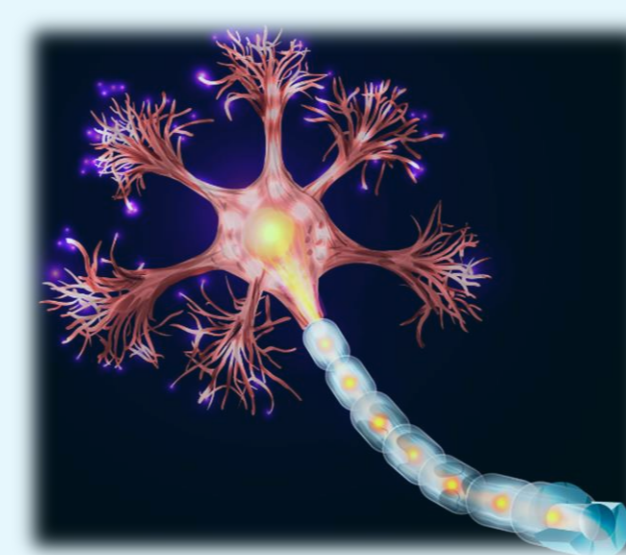
Activación del factor kappa, potencia la secreción de IL-1, IL-6, TNF- α y TGF- β , potencia la producción de factor von Willebrand y tromboxano.



Muerte celular del oligodendrocito y secundariamente desmielinización.



Toxicidad para las células precursoras neuronales y gliales.



Fase aguda

Ruptura de la barrera hematoencefálica, edema vasogénico, formación de trombos y hemorragias.

Fase crónica

Remodelado, cambios estenoclusivos, hemorragia y formación de aneurismas.

¿Cuáles son los factores de riesgo implicados en el desarrollo de lesiones cerebrales radioinducidas ?

Se describen la edad, terapia concomitante (quimioterapia), la dosis total de radiación, la fracción de dosis, el número y frecuencia de dosis y el campo de irradiación.

¿Cómo hacer el diagnóstico de lesiones cerebrales radioinducidas ?

El espectro de complicaciones secundarias a la radioterapia sigue una evolución temporal. (Figura 1) Conociendo el tiempo habitual de latencia que media entre el tratamiento y las diferentes lesiones radioinducidas, junto con los hallazgos en la imagen permiten hacer un diagnóstico más certero.

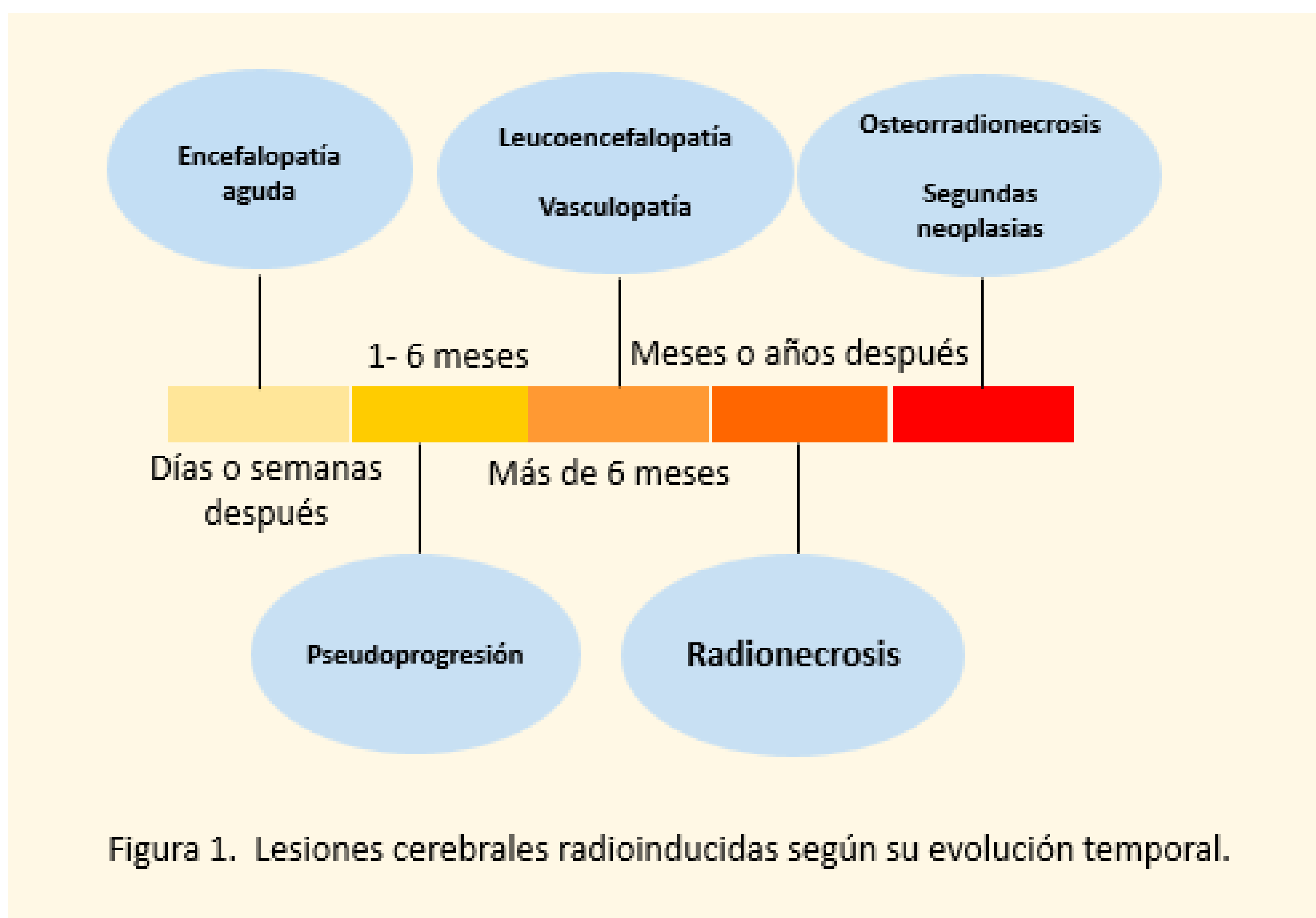


Figura 1. Lesiones cerebrales radioinducidas según su evolución temporal.

Leucoencefalopatía

Puede manifestarse como encefalopatía aguda, tardía temprana y tardía crónica.

La encefalopatía aguda cursa con empeoramiento de los síntomas neurológicos preexistentes, náuseas, vómitos y cefalea, síntomas que muchas veces son transitorios y reversibles. Desde el punto de vista de la imagen es posible que no evidenciamos alteraciones.

La encefalopatía tardía temprana ocurre entre 1-6 meses, cursa con síntomas similares a la encefalopatía aguda describiéndose también alteración de la memoria y somnolencia.

La leucoencefalopatía tardía crónica se desarrolla meses después del tratamiento y cursa con déficit cognitivo, alteración de la memoria, atención y concentración, alteración de la marcha y demencia. [1, 2]

Los hallazgos radiológicos claves observados fundamentalmente en la forma tardía temprana y tardía crónica incluyen:

- Hiperintensidad difusa de la señal periventricular en secuencias ponderadas en T2 y Flair. (Figura 2, 3 y 4)
- Ampliación del tamaño de los surcos y del sistema ventricular. (Figura 5)
- Pérdida del volumen hipocámpico y pérdida del grosor de la corteza cerebral fundamentalmente en región temporal y del sistema límbico.
- El grado de afectación desde el punto de vista radiológico no siempre se correlaciona con la clínica.

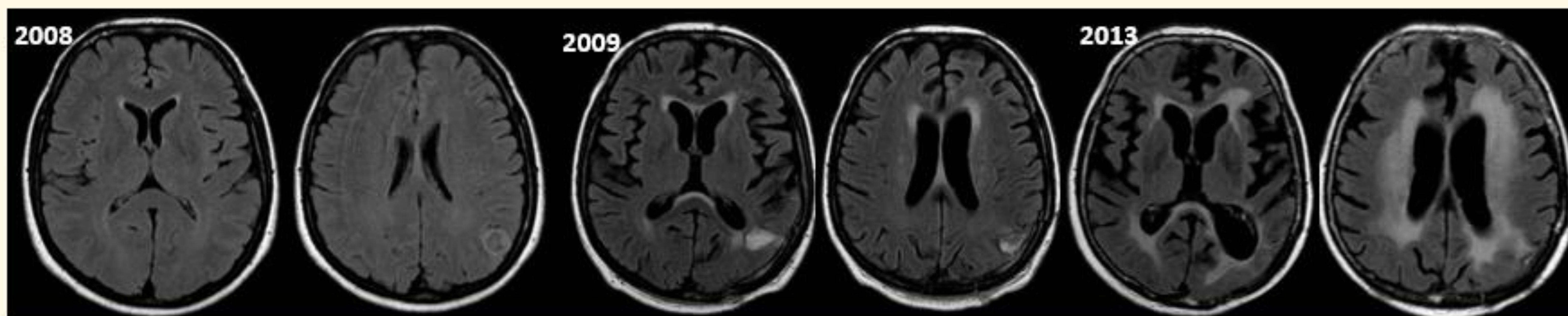


Figura 2. Paciente con Glioblastoma tratado con Cirugía, radio y quimioterapia. RM cerebral secuencia Flair muestra la aparición de hiperintensidad difusa periventricular que fue progresando en los sucesivos controles realizados al año y a los 5 años del diagnóstico, en relación con Leucoencefalopatía.

Leucoencefalopatía

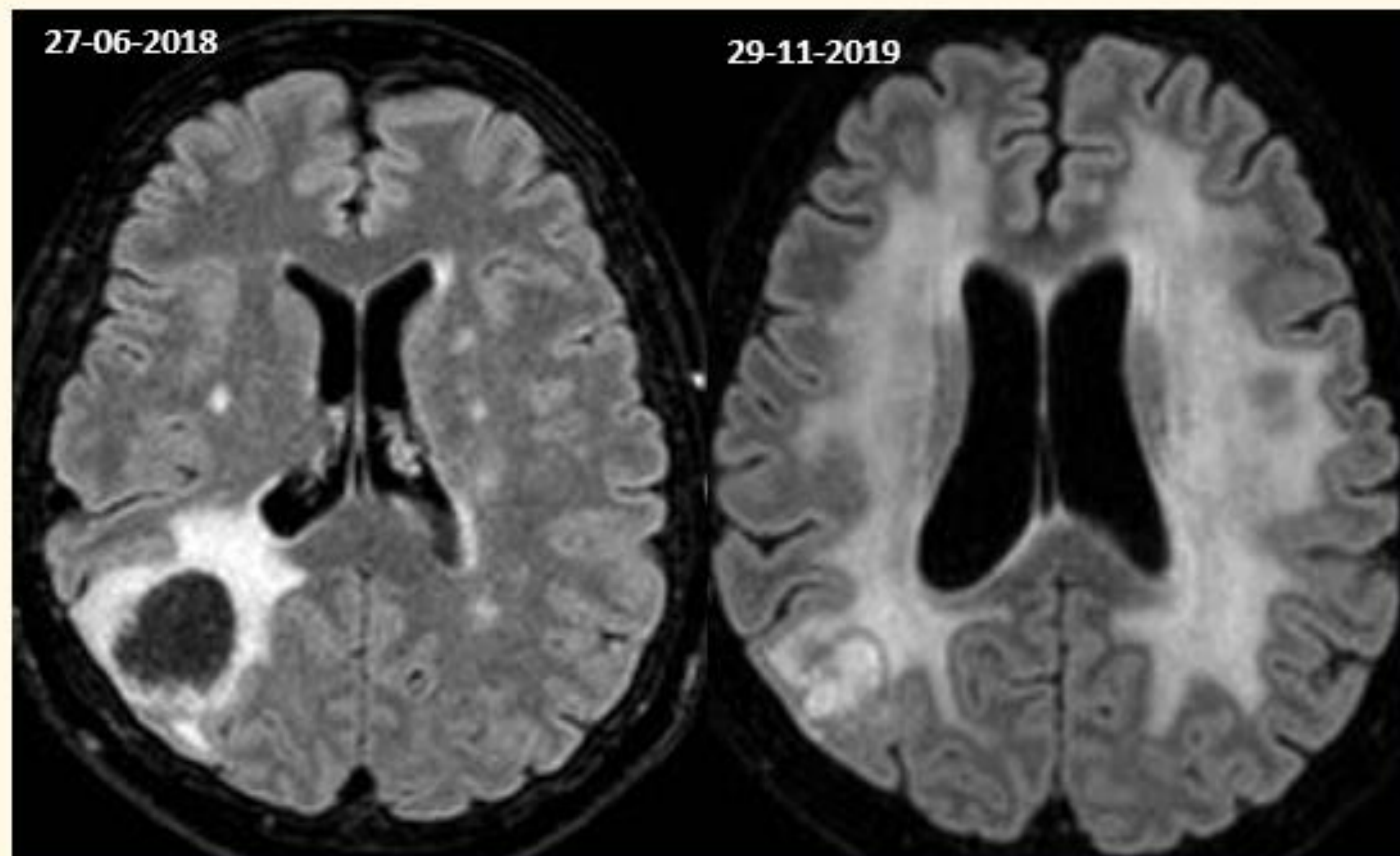


Figura 3. Paciente tratado con Radioterapia por Glioblastoma multiforme. Secuencia FLAIR realizada en 2018 muestra lesiones hiperintensas periventriculares aisladas. Estudio control realizado en 2019 muestra hiperintensidad difusa periventricular que ha progresado con respecto a estudio previo.

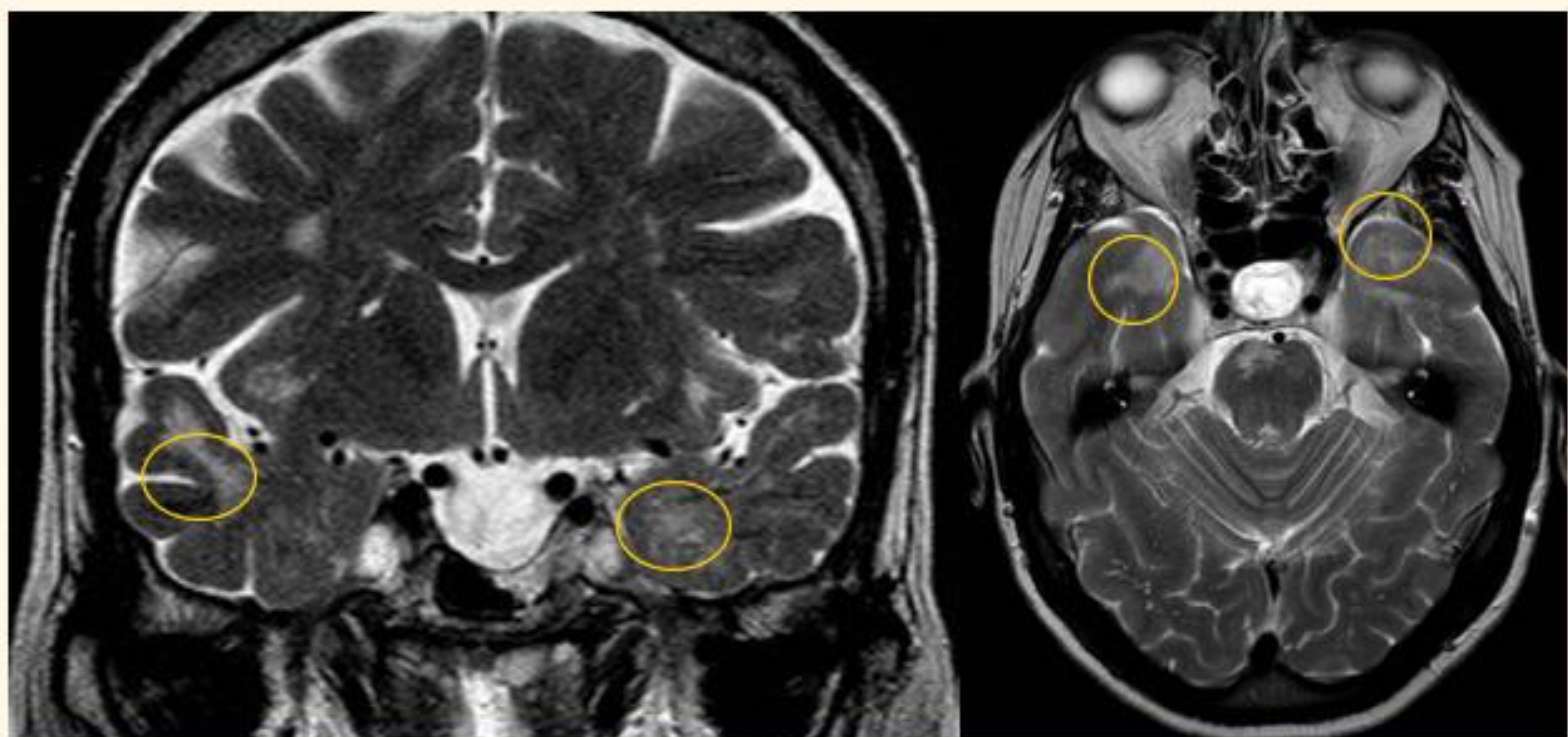


Figura 4. Paciente con adenoma de hipófisis tratado con radioterapia. Secuencia ponderada en T2 muestra hiperintensidad de la señal en región temporal bilateral.

Atrofia

La radioterapia es causa de adelgazamiento cortical dependiente de la dosis, que se asocia a deterioro cognitivo. Además, estructuras profundas como el hipocampo y la amígdala han demostrado en diferentes estudios que tienen susceptibilidad a la pérdida de volumen dependiente de la dosis. [3]

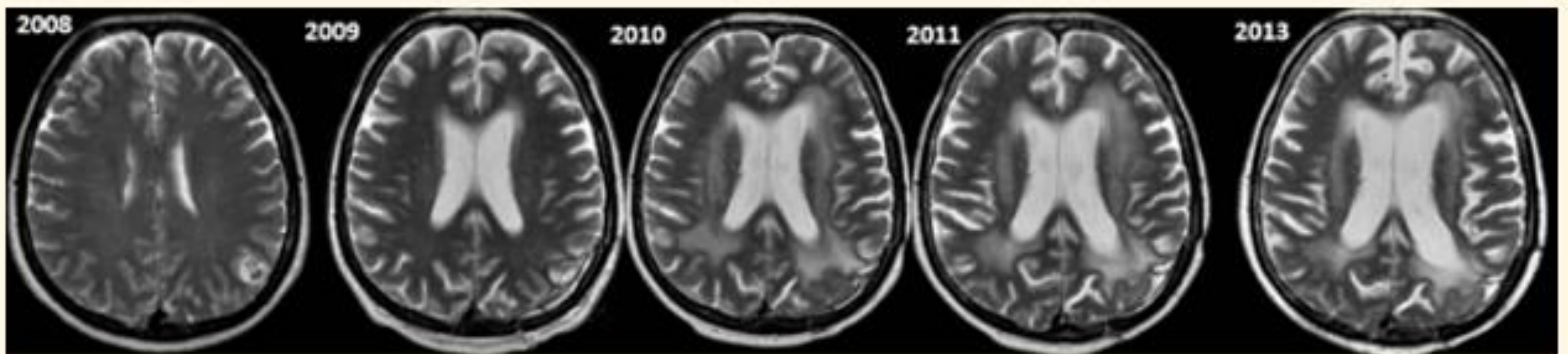


Figura 5. RM cerebral de paciente tratada con radioterapia por metástasis cerebral de Carcinoma de mama. Secuencia T2 que muestra aumento progresivo de los surcos y del tamaño ventricular en el seguimiento durante 5 años.

Neuritis óptica radioinducida

La pérdida de la visión suele tener un inicio repentino y una progresión en semanas, puede ser unilateral o bilateral, simultánea o secuencial y generalmente indolora. Se desarrolla con un periodo de latencia entre 3 meses y 8 años o más, con mayor incidencia entre 1- 1,5 años, una forma de daño denominada "neurotoxicidad tardía por irradiación retardada" [1, 4, 5]

Los defectos del campo visual pueden ser muy variados: escotoma, hemianopsia, quiasmáticos, etc. La dosis de radiación requerida para producir daño radioinducido puede ser tan baja como 45-60 Gy. Aunque en general se requieren dosis acumuladas totales de radiación fraccionada por encima de 50 Gy. [2].

Se ha descrito que estos hallazgos pueden preceder al inicio de las manifestaciones clínicas, aunque también se postula que la resonancia magnética puede subestimar la extensión de las lesiones cerebrales.

En los estudios de imagen los hallazgos claves son:

- Realce del nervio óptico, quiasma óptico (Figura 6) y vías retrogeniculadas, siendo esta última muy poco frecuente, aunque existe algún caso publicado. [3]
- Tanto la tomografía computarizada como la resonancia magnética sin contraste pueden ser normales.

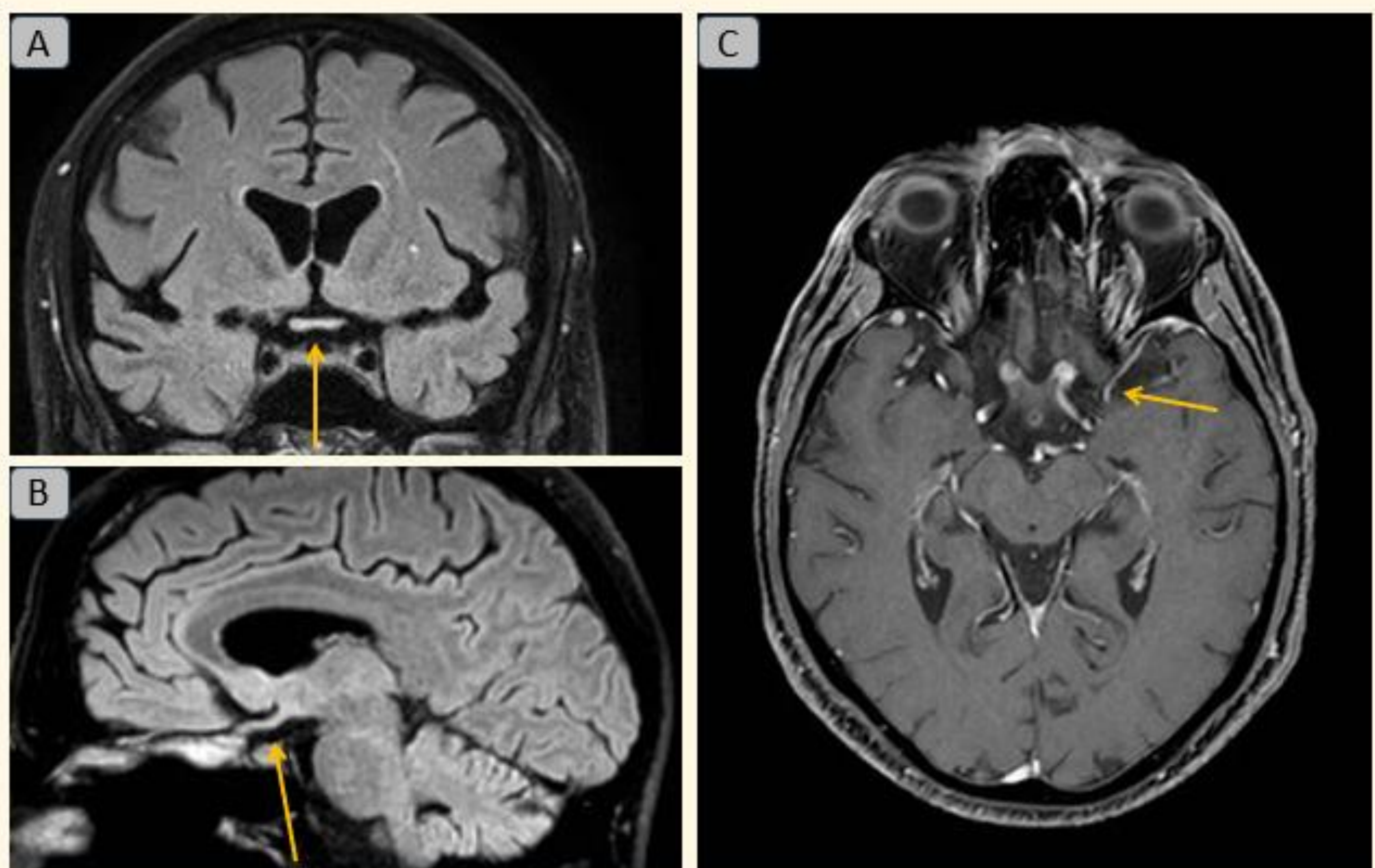


Figura 6. RM cerebral (A) secuencia FLAIR reconstrucción en coronal señalado con la flecha amarilla quiasma óptico con evidencia de hiperintensidad de la señal, en (B) reconstrucción en sagital hiperintensidad de la señal del nervio óptico. (C) Secuencia potenciada en T1 con contraste con gadolinio muestra señalado con flecha amarilla el realce del nervio y quiasma óptico.

Vasculopatía radioinducida

El subtipo de vasculopatía varía según la edad del paciente y la dosis de radioterapia. Puede presentarse estenosis intra y extracraneal de vaso grande, con estudios que describen el aumento del grosor intima-media cuando se compara con individuos sanos, así como placas de ateroma, estenosis y oclusión carotídea que predispone a accidentes cerebrovasculares isquémicos, Síndrome de Moya Moya y vasculopatía mineralizante. [1]

Los hallazgos claves son:

- Hiperintensidad de los vasos en Flair. (Figura 7)
- En el estudio AngioRM disminución del diámetro de la luz del vaso, que puede mostrar un trayecto tortuoso e irregular. (Figura 8 y 9)
- En la microangiopatía mineralizante el hallazgo más característico es la calcificación en los ganglios basales y subcortical, puede estar presente también en cerebelo y tronco cerebral. Habitualmente asintomática, hallazgo casual en tomografía de seguimiento.
- En el síndrome de Moya Moya el aspecto de una red vascular.

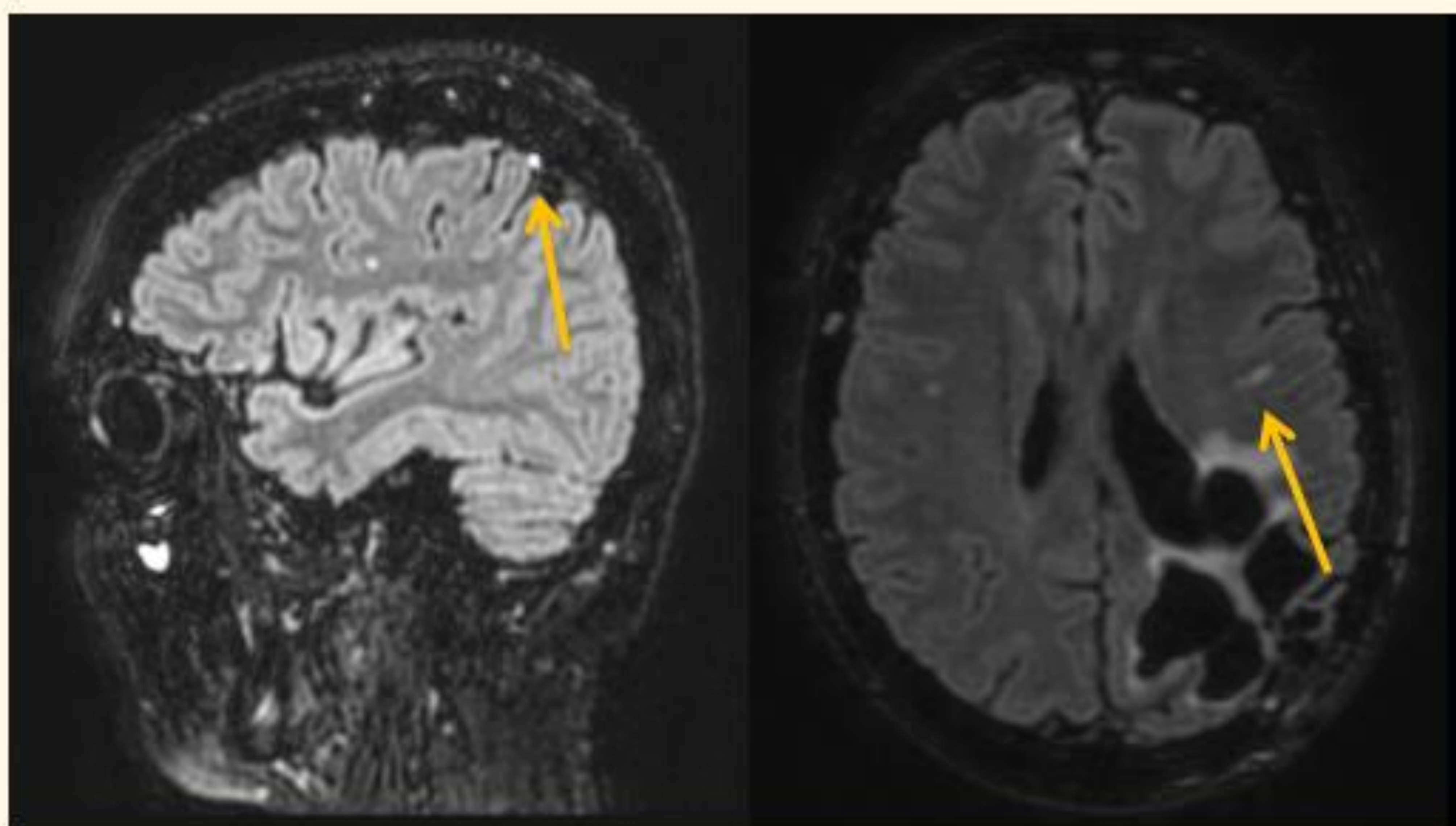


Figura 7. Paciente tratada con cirugía y radioterapia por neoplasia maligna de alto grado de aspecto epitelioide. En la secuencia Flair postcontraste se observan realces parcheados de estructuras vasculares corticales en relación con cambios postratamiento.

Vasculopatía radioinducida

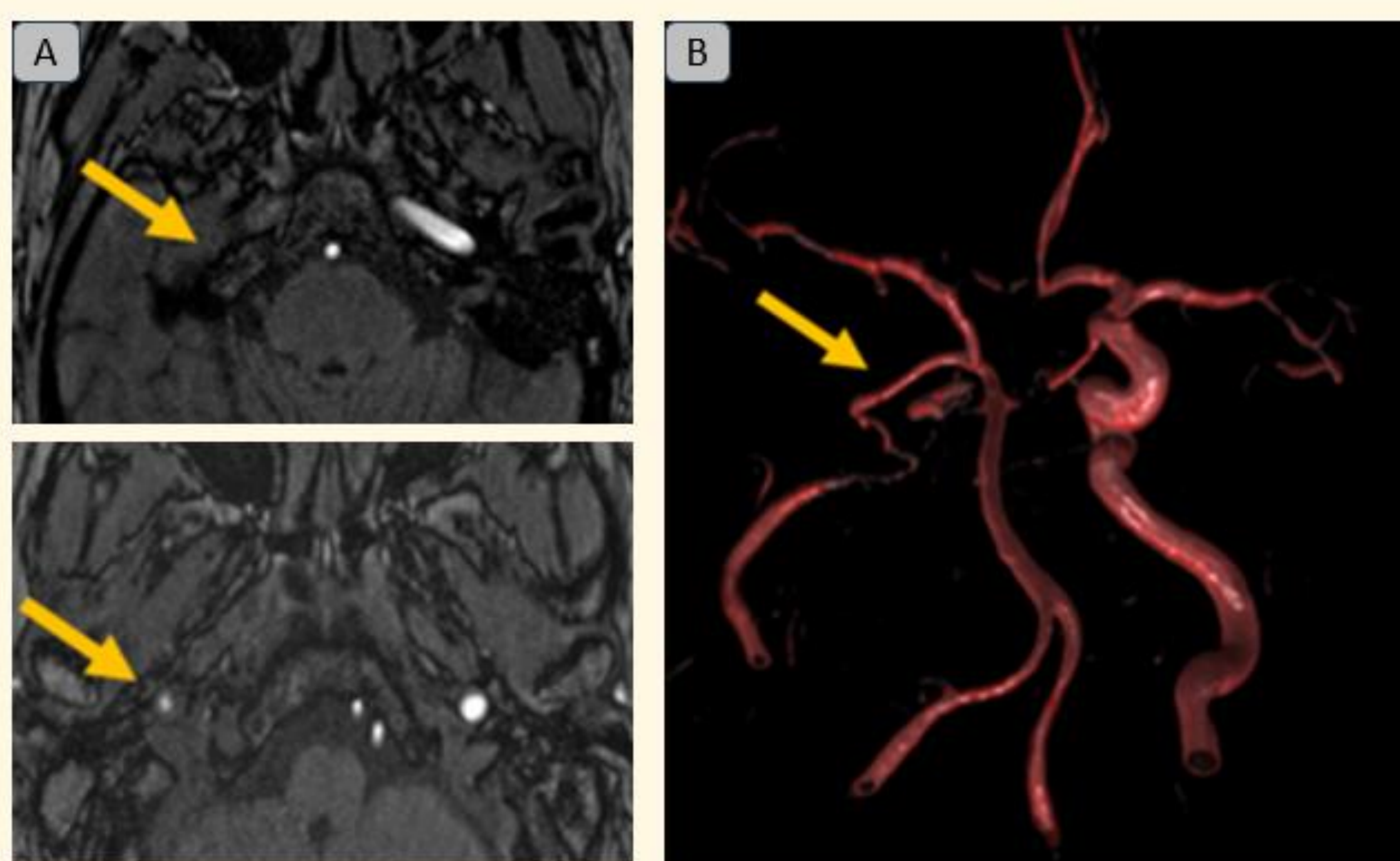


Figura 8. Paciente de 57 años tratada con quimioterapia y radioterapia con intención adyuvante por Carcinoma Epidermoide de laringe, una dosis de 4400 cGy, distribuidas en fracciones diarias de 200 cGy, 5 sesiones a la semana. En RM de control 2 años después se observa en (A) Señalizado con la flecha amarilla un engrosamiento difuso e irregular de la ACI derecha que condiciona una oclusión parcial de la luz arterial. (B) Volume rendering del Polígono de Willis, arterias carótidas y vertebrales donde se evidencia el flujo filiforme de la ACI derecha.

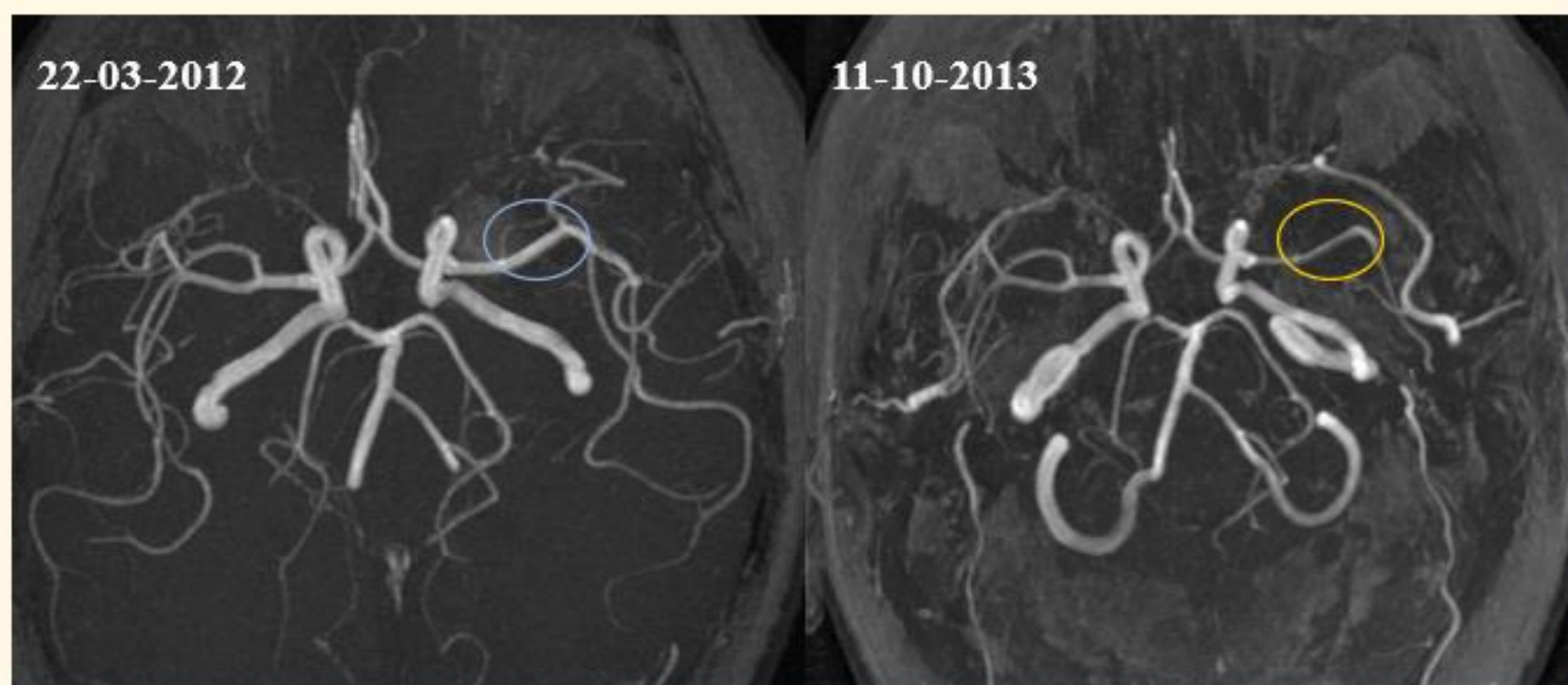


Figura 9. Paciente tratado con Cirugía, quimioterapia y radioterapia por Glioblastoma multiforme. AngioRM realizada en 2012, al año y medio del tratamiento no muestra hallazgos patológicos. AngioRM realizada en 2013 muestra estenosis de la arteria cerebral media izquierda que muestra un flujo filiforme.

Lesiones cavernomatosas radioinducidas

Se ha descrito malformación cavernomatosa cerebral inducida con una media de 10 a 12 años después del recibir tratamiento. Una mayor latencia es inversamente proporcional con la edad en el momento de recibir la dosis de radiación. Un inicio más precoz se relaciona con dosis alta de radiación y es independiente del tipo de tumor que se haya tratado.

Si las comparamos con las malformaciones cavernomatosas no radioinducidas, las lesiones inducidas tienden a presentarse a una edad más temprana, más frecuentemente múltiples y con la misma probabilidad de causar hemorragia sintomática. [6]

Desde el punto de vista de la imagen tienen misma apariencia de las lesiones que no son radioinducidas:

- Lesión con aspecto de palomitas de maíz, con una señal heterogénea en T1, en T2 borde hipointenso. (Figura 10 y 11)
- Edema circundante si se ha producido sangrado.
- Ausencia de realce tras la administración de contraste intravenoso.

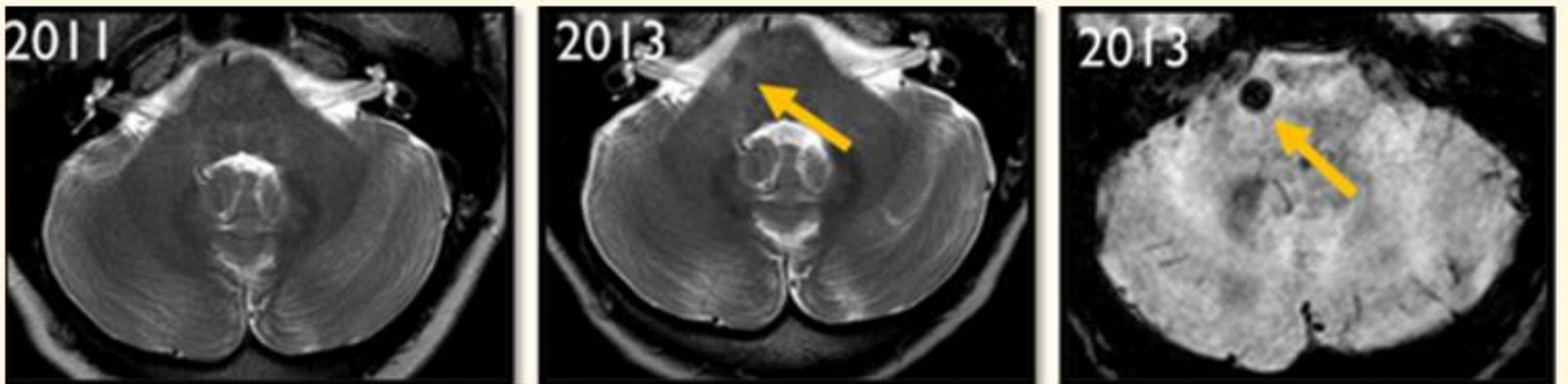


Figura 10. Paciente con Carcinoma de cavum tratado con radioterapia. En la imagen del 2011 en SWI no se observaban lesiones y en estudio control realizado dos años después aparece una hipointensidad mal definida a nivel del pedúnculo cerebeloso derecho en T2, que corresponde con una imagen sugestiva de cavernoma en la secuencia de susceptibilidad.

Lesiones cavernomatosas radioinducidas

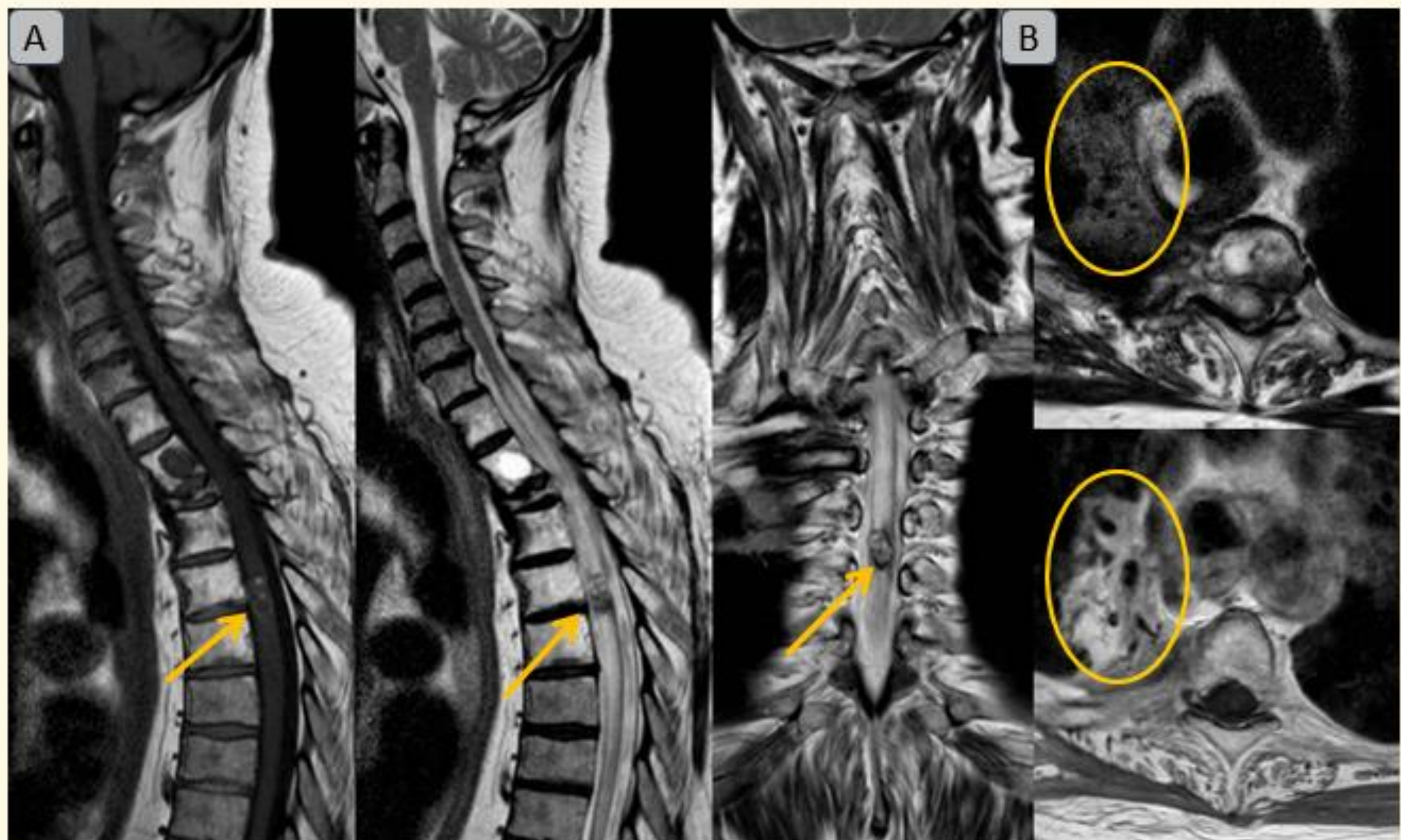


Figura 11. Se observa un cavernoma intramedular radioinducido (A) en paciente tratado por Neoplasia de pulmón (B).

SMART

Se refiere a ataques de migraña similares a accidentes cerebrovasculares después de tratamiento radioterápico. Se describe un periodo de latencia de 6 a 30 años. [7]

Los hallazgos claves por imagen son:

- Señal hiperintensa en T2 y FLAIR, a menudo con engrosamiento cortical.
- Puede existir restricción de la difusión.
- En la secuencia de susceptibilidad pueden observarse artefactos que se cree que están relacionados con malformaciones cavernosas inducidas por radioterapia remota en lugar de síndrome SMART directamente.
- En el T1 con contraste puede existir realce giroscópico prominente (cortical y leptomeníngeo).

Radionecrosis

Puede aparecer meses o años después del tratamiento, fundamentalmente después del tratamiento de gliomas, cáncer de cabeza y cuello, también en la radiocirugía y radioterapia estereotáxica.

La incidencia notificada oscila entre el 3 y el 24 %. Aumentando su incidencia con dosis alta de radiación y el uso combinado de quimio o inmunoterapia.

La sintomatología viene dada por focalidad neurológica y por aumento de la presión intracraneal, con una evolución en algunos casos progresiva e irreversible, estática o ir hacia la mejoría y resolución.

Muchas veces entraña una dificultad diagnóstica ya que habitualmente se desarrolla en el sitio donde previamente se encontraba el tumor y en los tejidos circundantes por lo que puede ser difícil distinguir de recidiva tumoral. [1, 8]

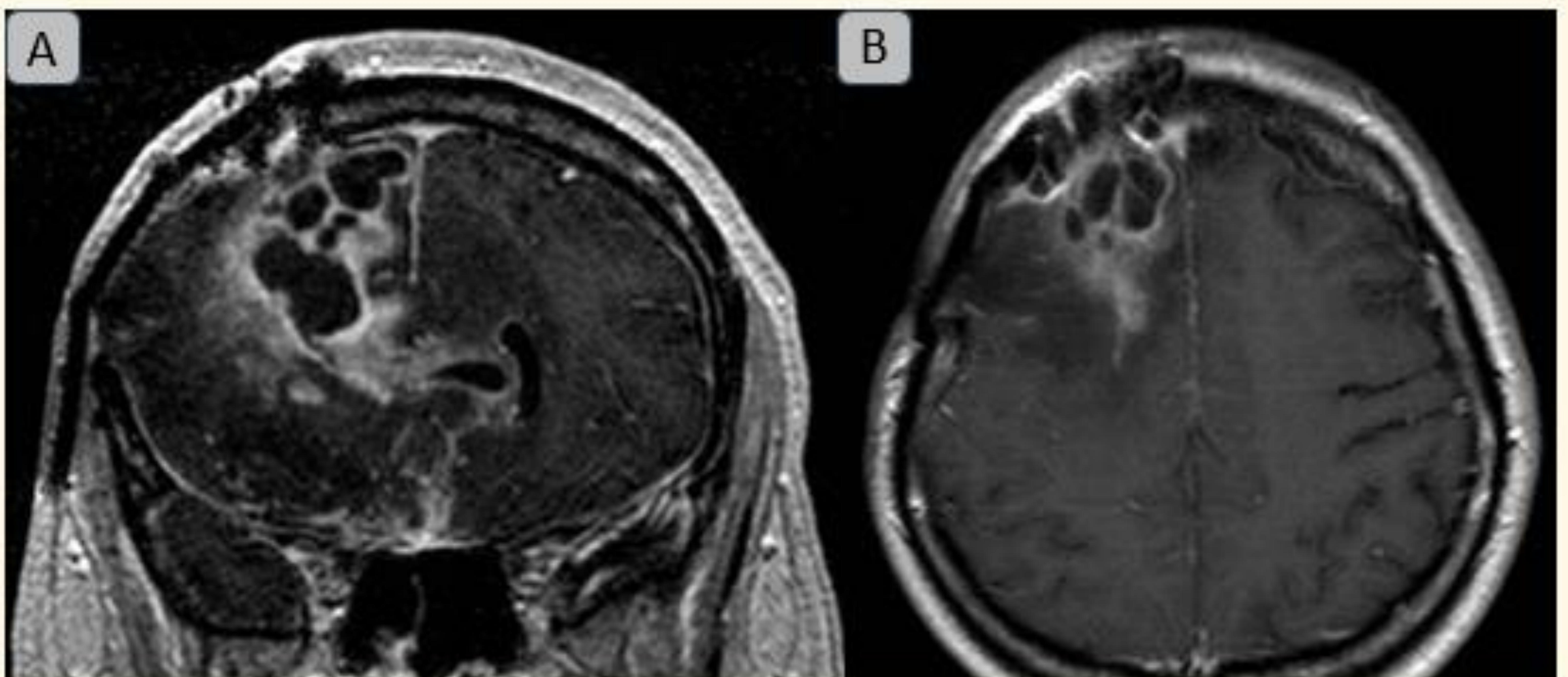


Figura 12. Paciente con Oligodendroglioma tratado con radioterapia. La imagen muestra secuencia potenciada en T1 con contraste en coronal (A) y axial (B) muestra área de radionecrosis, obsérvese el realce periférico y el aspecto en “queso suizo”.

Radionecrosis

Los hallazgos radiológicos claves que permiten hacer el diagnóstico son:

- Realce en anillo con aspecto en “queso suizo” o “pompas de jabón” por el componente necrótico central que no realza. (Figura 12)
- Puede tener efecto masa.
- Según algunos investigadores la ausencia de un margen de lesión en la secuencia ponderada en T2 en comparación con el margen en T1 con contraste (discordancia T1/T2) es útil para distinguir necrosis por radiación de recurrencia tumoral. [9]
- En las secuencias de difusión encontramos restricción de la difusión en los tumores con valores de ADC bajos. (Figura 13)
- En la perfusión volúmenes sanguíneo-cerebrales disminuidos en la radionecrosis. (Figura 14)
- En la espectroscopia mayores proporciones de colina/creatina y colina N/ acetilaspártato indican recurrencia tumoral mientras que la necrosis por radiación muestra un pico de lactato y lípidos. (Figura 15)
- En la tomografía con emisión de positrones mayor absorción de ^{11}C - Metionina.

Principales
herramientas
para distinguir
radionecrosis de
recidiva

- Difusión
- Perfusión
- Espectroscopia

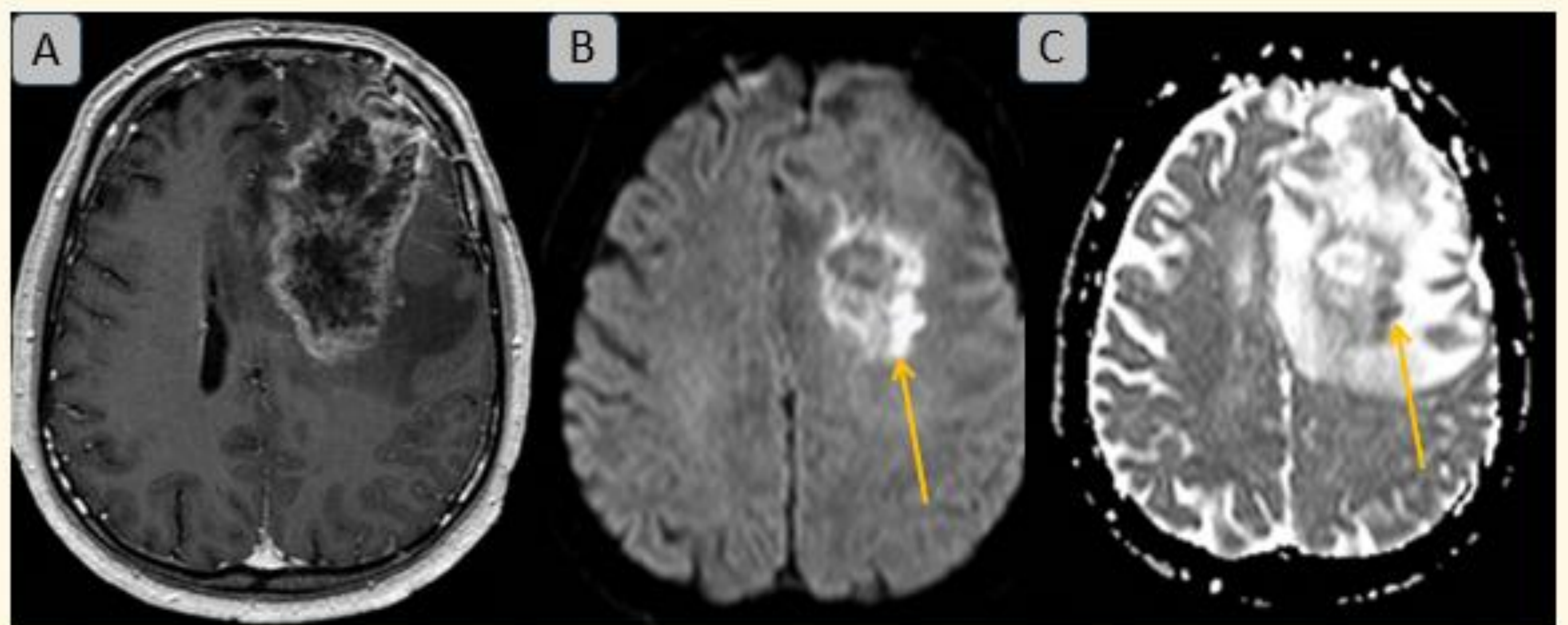


Figura 13. Paciente con diagnóstico de glioblastoma IDH salvaje tratado con quimio y radioterapia. (A) Secuencia potenciada en T1 con contraste. Se muestra lesión en región frontal izquierda con realce periférico y edema perilesional. (B) Secuencia de difusión B1000 la mayor parte de la lesión no restringe lo que corresponde con radionecrosis excepto una zona parasagital izquierda que se muestra hiperintensa (señalizado con la flecha amarilla) en B 1000 y valores bajos en el mapa de ADC (C) donde hay evidencia de enfermedad tumoral.

Radionecrosis

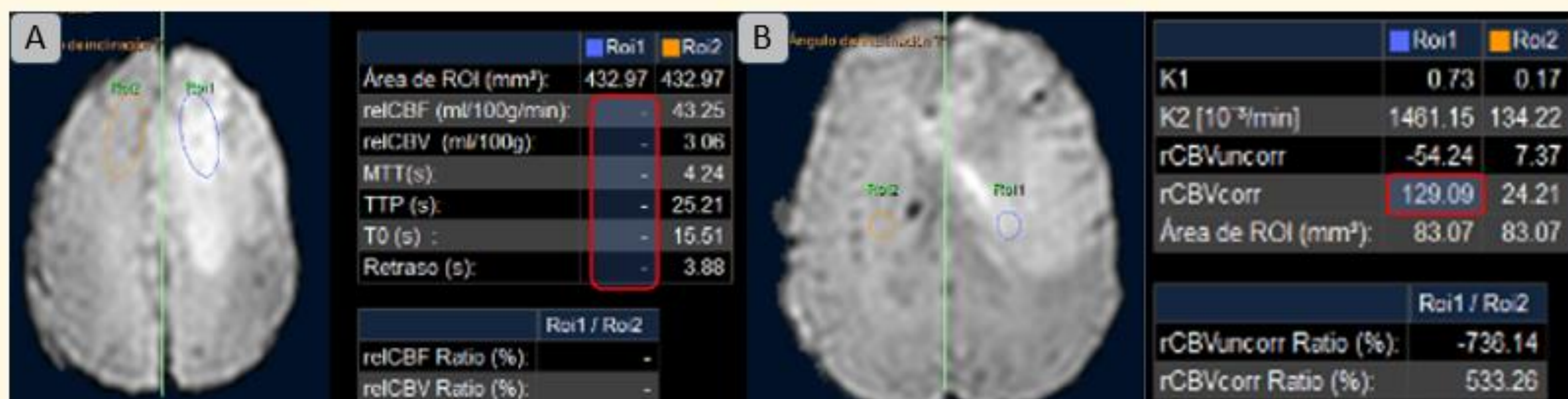


Figura. 14. Mismo paciente de la figura anterior. Estudio de perfusión (A) donde se observa que la mayor parte de la lesión no muestra valores de flujo sanguíneo (cuadro rojo) correspondiendo con radionecrosis. En la imagen de perfusión en (B) encontramos que una zona parasagital izquierda presenta de volumen sanguíneo 5 veces mayor (cuadro rojo) en relación con resto tumoral.

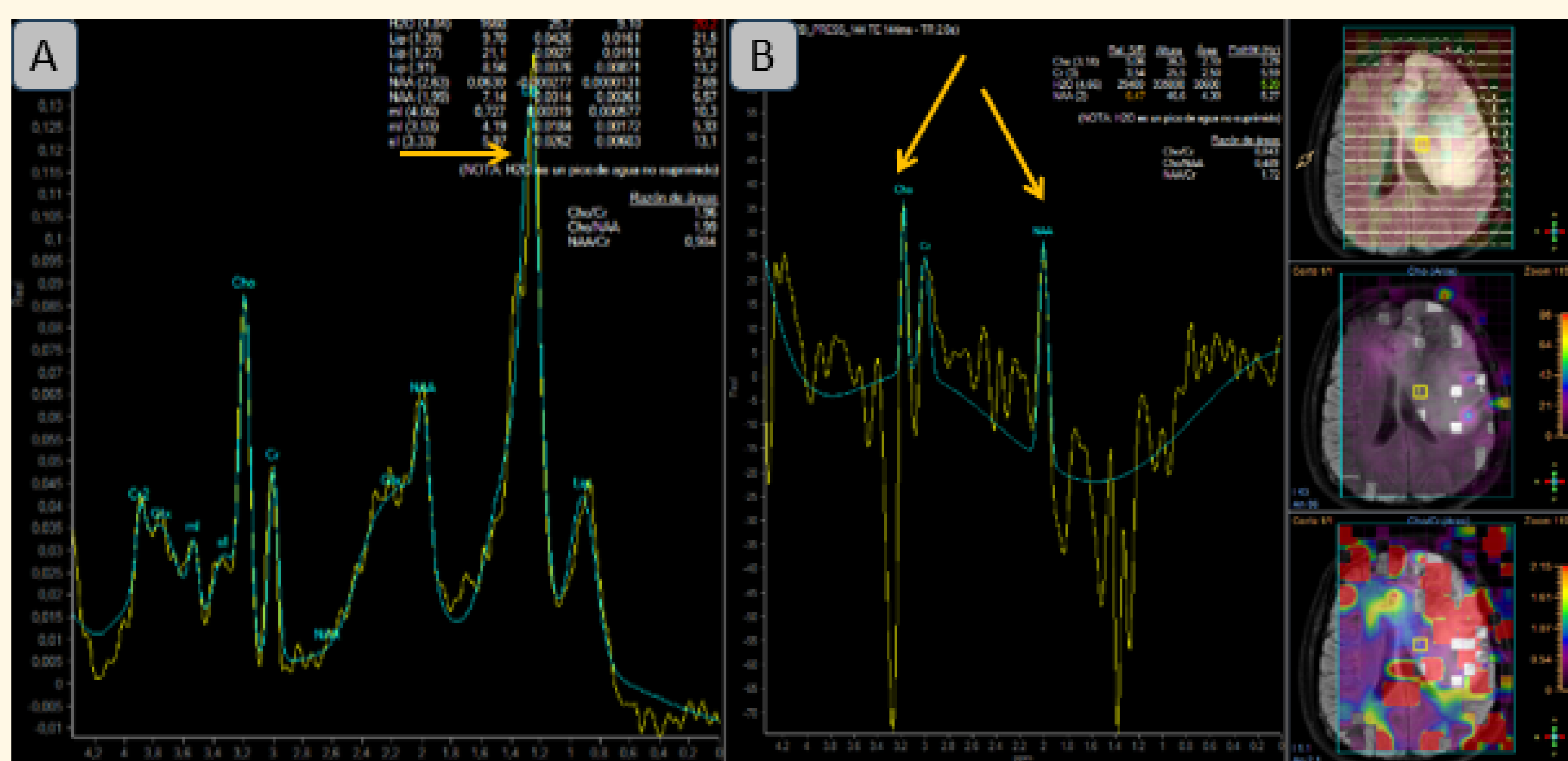


Figura 15. Mismo paciente de la figura anterior (A) Estudio de espectroscopia. Se observa un pico de lactato (flecha amarilla) que corresponde con la zona de radionecrosis. (B) Se realiza medición en la zona que restringe la difusión y muestra valores de volumen sanguíneo elevados demostrando un pico de colina y NAA (flechas amarillas), en relación con zona de recidiva tumoral.

Es importante la distinción entre radionecrosis y pseudoprogresión. Para hay que tener en cuenta los tiempos de aparición, ya que la pseudoprogresión habitualmente la vemos poco tiempo después del tratamiento (2 – 3 meses) mientras que la aparición de radionecrosis es más tardía. La pseudoprogresión habitualmente es asintomática, mientras que la radionecrosis puede dar lugar a síntomas. De forma retrospectiva podemos demostrarla con la mejoría espontánea o regresión de los hallazgos sin intervención. [8]

Osteorradionecrosis

Se presenta como lesión retardada y habitualmente requiere dosis alta de radiación para que se produzca.

Es frecuente en los tumores irradiados de cabeza y cuello.

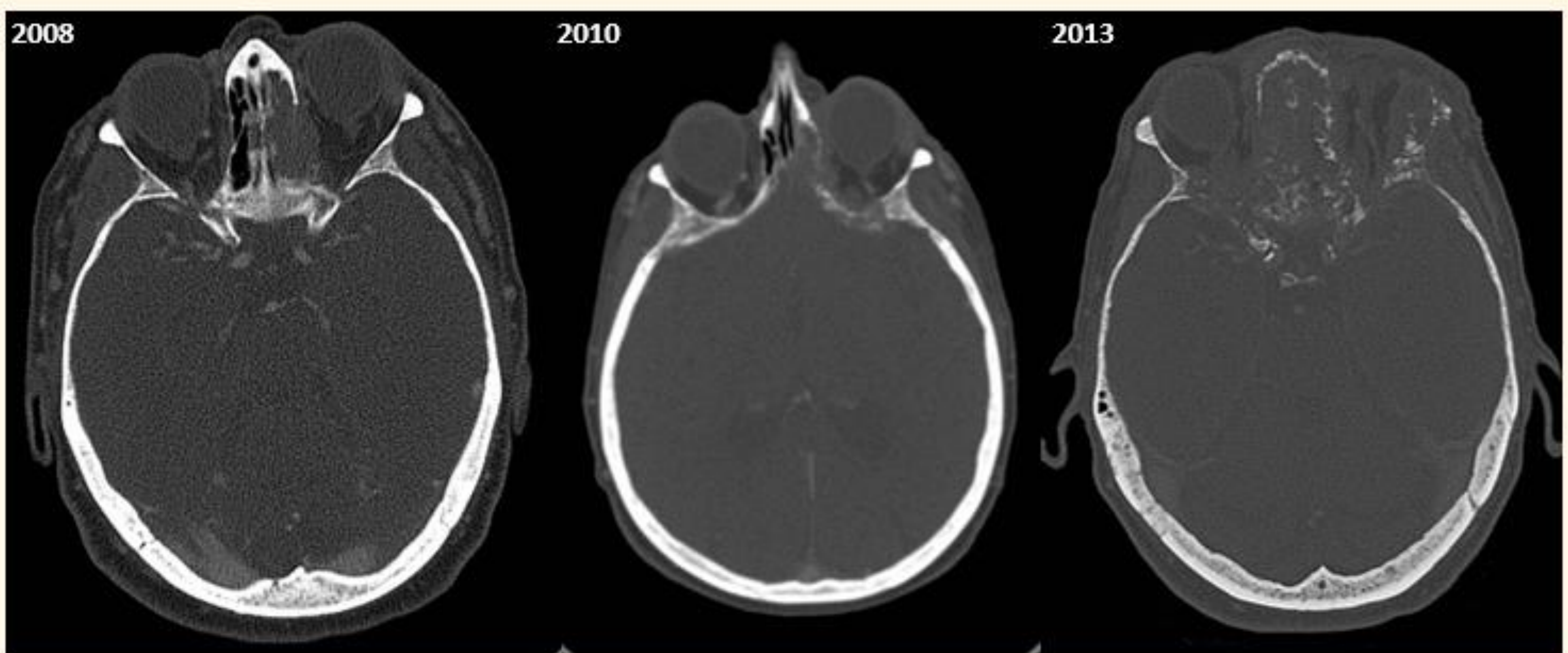


Figura 16. Extensa osteorradionecrosis en paciente tratado con Radioterapia por Carcinoma basocelular invasivo.

En la imagen podemos observar:

- Interrupción de la cortical, pérdida de la trabeculación ósea y fragmentación. (Figura 16)
- Fracturas.
- Calcificación distrófica de tejidos blandos.
- Puede existir edema de la musculatura adyacente. (Figura 17)
- En la RM alteración de la señal del hueso que puede ser heterogénea (T1 intermedia o baja, señal T2 intermedia o alta).

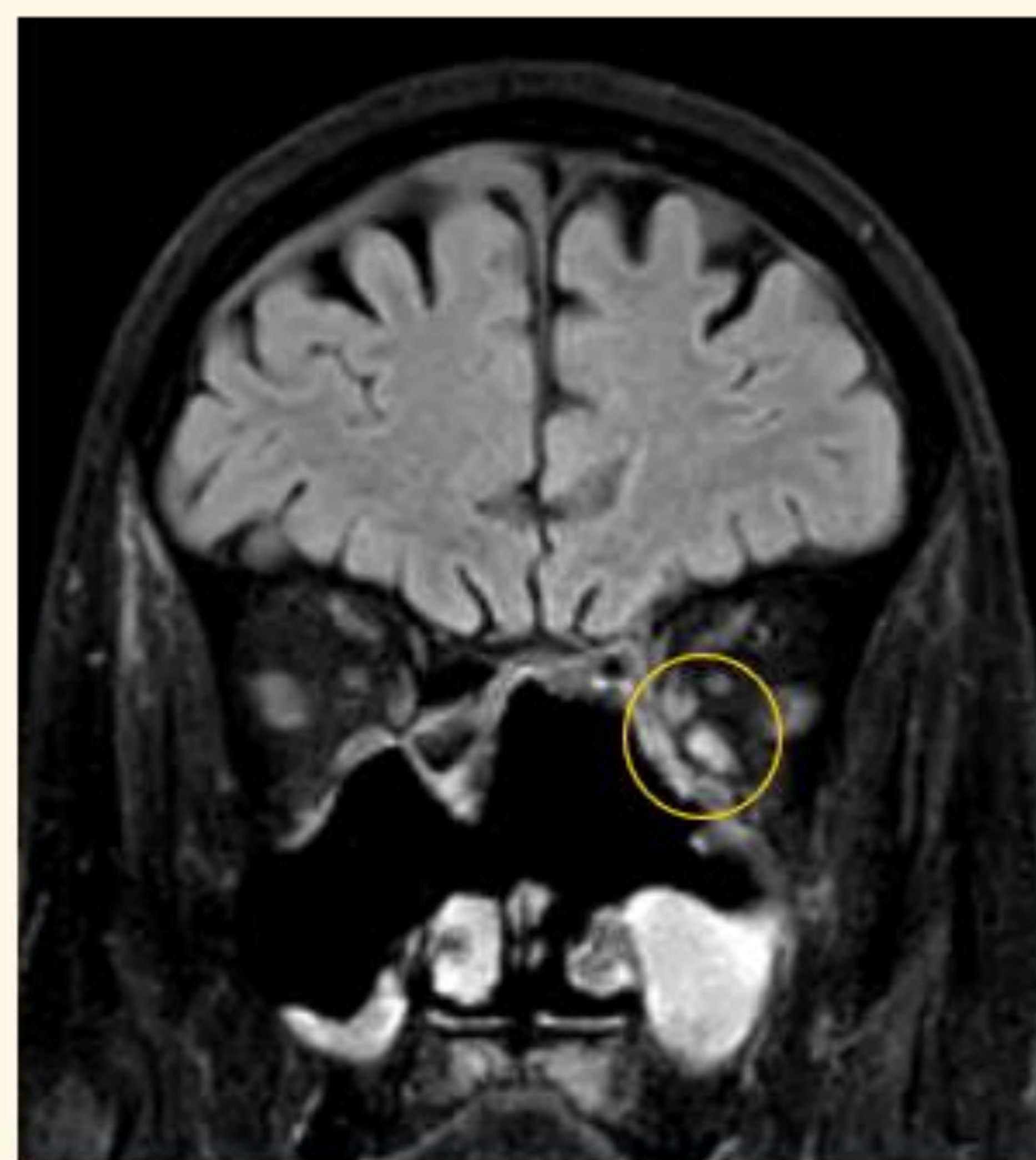


Figura 17. Paciente de 81 años procedente del Servicio de ORL, con el diagnóstico de carcinoma fosa nasal izquierda tratado con Cirugía y radioterapia con sintomatología de diplopía. Se observa en la imagen hiperintensidad y engrosamiento del músculo recto inferior y en menor medida del recto interno izquierdos en relación con cambios radioinducidos.

Tumores radioinducidos

Es una complicación tardía en los supervivientes a largo plazo y la incidencia aumenta año tras año.

En las imágenes posoperatorias es importante excluir los cambios de fibrosis tras tratamiento y excluir la recidiva tumoral primaria.

Se deben cumplir una serie de criterios:

- Presencia de tumor en una región previamente tratada.
- Tiempo de latencia entre el tumor primario y el secundario.
 - Histología del nuevo tumor distinta al original.
- Ausencia de enfermedades que predispongan al otro tumor.

Los tipos histológicos más frecuentes de los tumores radioinducidos son por orden de frecuencia:

1. Meningioma.
2. Gliomas.
3. Sarcomas
4. Schwannoma.

Meningioma radioinducido

Es el tumor inducido más frecuente en el SNC. Aumenta el riesgo en los pacientes tratado por gliomas, leucemia y linfoma, en una buena cantidad de pacientes tratados durante la edad pediátrica y con un período de latencia largo entre 15 y 35 años después de la radiación. [1]

Las localizaciones más frecuentes reportadas son la parasagital, convexidad y región temporal, aunque se describen también casos de meningiomatosis múltiple. (Figura 18) [1]



Figura 18. Paciente tratado con radioterapia por adenoma de hipófisis. Secuencia T1 con contraste que muestra señalado con el círculo amarillo meningioma radioinducido.

Tumores radioinducidos

Los sarcomas radioinducidos pueden desarrollarse 10 – 20 años después de la radioterapia. Los hallazgos en la imagen son similares a los sarcomas esporádicos, a menudo acompañados de destrucción ósea. (Figura 19). [10]

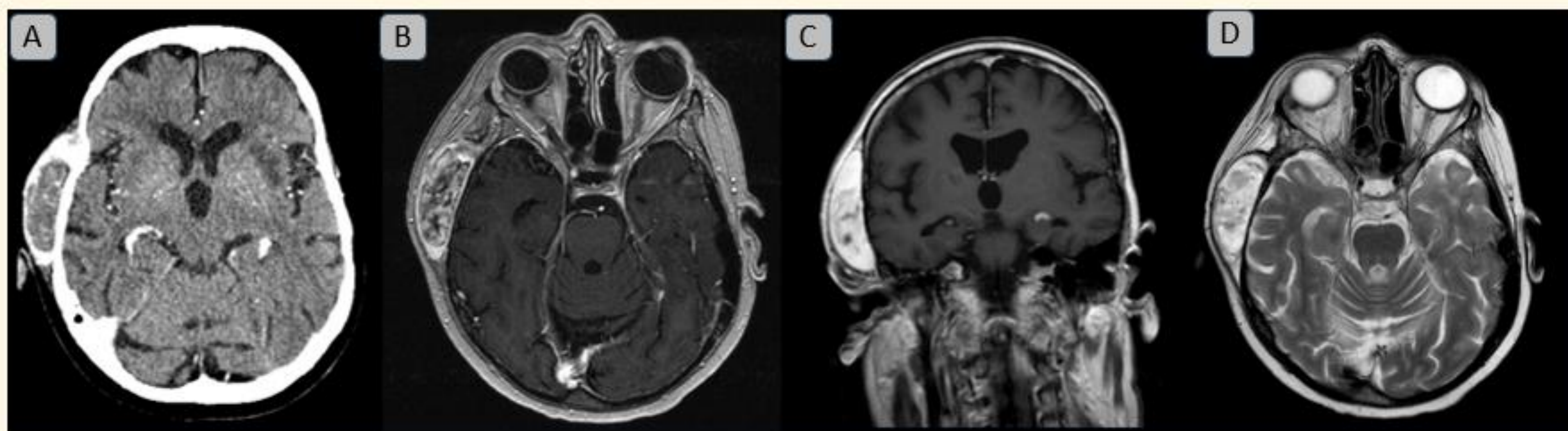


Figura 19. Paciente operada de Astrocitoma parietal izquierdo hace 29 años y tratada con radioterapia. (A) TC de cráneo con contraste intravenoso donde se observa masa en las partes blandas de la región temporal derecha heterogénea con captación periférica del contraste. (B) En secuencia T1 con contraste se identifica masa heterogénea hipercaptante (C) en secuencia FLAIR y (D) secuencia T2 la lesión es predominantemente hiperintensa. Los hallazgos corresponden con sarcoma de partes blandas radioinducido.

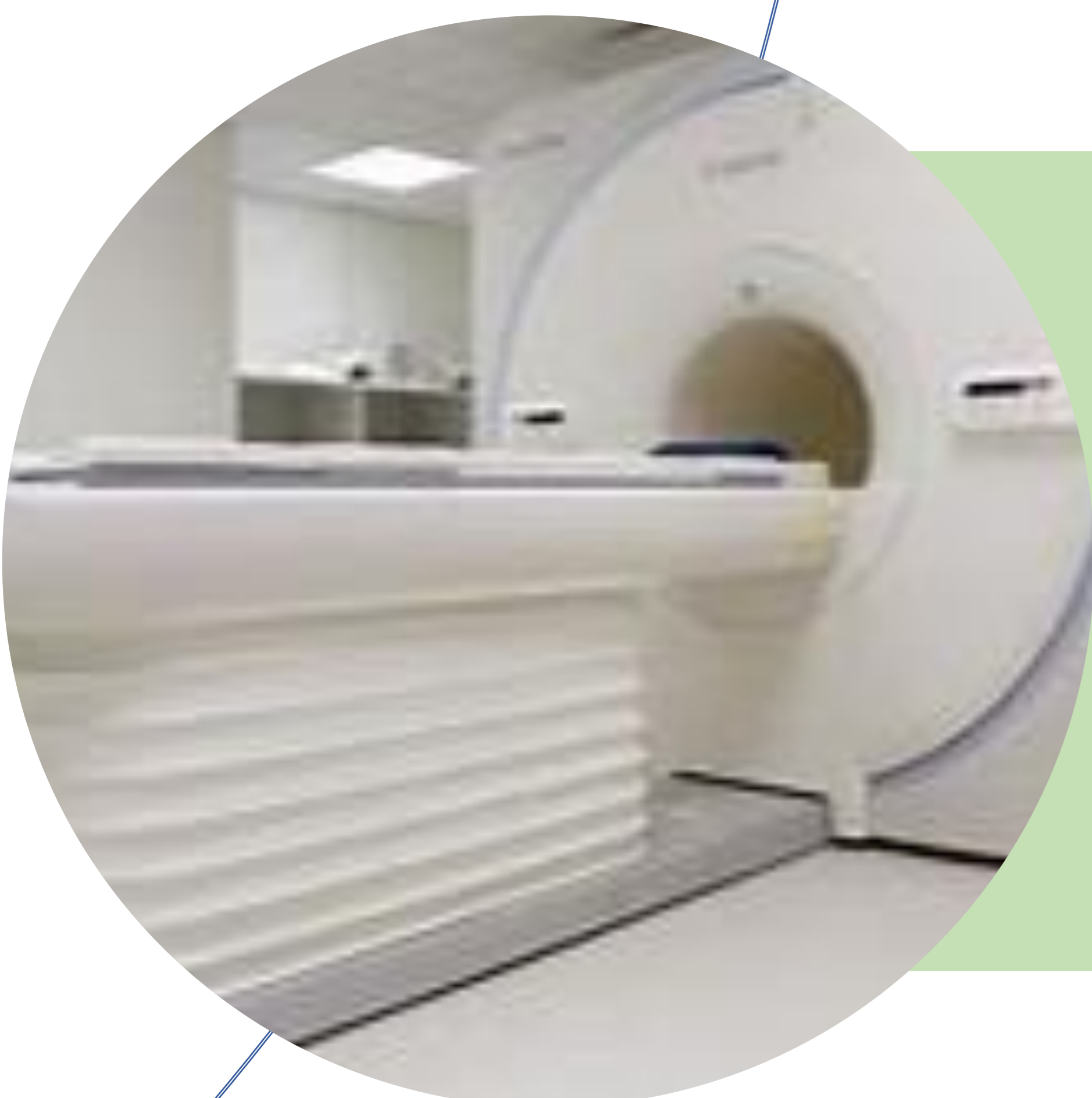
Conclusiones



La identificación precisa de las complicaciones inducidas por la radioterapia es crucial, ya que algunas pueden tener graves consecuencias para el paciente.



Ante la valoración de una lesión en un paciente con antecedente reciente o tardío, incluso años después de tratamiento radioterápico, debemos tener en mente siempre la posibilidad de que se trate de una lesión radioinducida.



Los radiólogos tienen a su disposición diversas herramientas para el diagnóstico, siendo esencial la resonancia magnética.

Referencias

1. Kanda T, Wakabayashi Y, Zeng F, Ueno Y, Sofue K, Maeda T, Nogami M, Murakami T. Imaging findings in radiation therapy complications of the central nervous system. *Jpn J Radiol.* 2018 Sep;36(9):519-527. doi: 10.1007/s11604-018-0759-7. Epub 2018 Jul 24.
2. Hoeffner EG. Central Nervous System Complications of Oncologic Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Aug;30(4):899-920. doi: 10.1016/j.hoc.2016.03.010. Epub 2016 Jun 7.
3. Connor M, Karunamuni R, McDonald C, Seibert T, White N, Moiseenko V, Bartsch H, Farid N, Kuperman J, Krishnan A, Dale A, Hattangadi-Gluth JA. Susceptibilidad regional al daño de la sustancia blanca dependiente de la dosis después de la radioterapia cerebral. *Radiother Oncol.* mayo de 2017; 123(2):209-217. doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.006.
4. Lessell S. Friendly fire: neurogenic visual loss from radiation therapy. *J Neuroophthalmol.* 2004 Sep;24(3):243-50. doi: 10.1097/00041327-200409000-00014.
5. Kline LB, Kim JY, Ceballos R. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology.* 1985 Aug;92(8):1118-26. doi: 10.1016/s0161-6420(85)33898-8
6. Cutsforth-Gregory JK, Lanzino G, Link MJ, Brown RD Jr, Flemming KD. Caracterización de las malformaciones cavernosas inducidas por radiación y comparación con una cohorte de malformaciones cavernosas sin radiación. *J Neurosurg.* mayo de 2015; 122(5):1214-22. doi: 10.3171/2015.1.JNS141452
7. Domínguez M, Malani R. Ataques de migraña similares a un accidente cerebrovascular después del síndrome de radioterapia (SMART): una revisión exhaustiva. *Curr Dolor de Cabeza Rep.* 2021 24 de marzo; 25(5):33. DOI: 10.1007/s11916-021-00946-3.
8. Katsura M, Sato J, Akahane M, Furuta T, Mori H, Abe O. Recognizing Radiation-induced Changes in the Central Nervous System: Where to Look and What to Look For. *Radiographics.* 2021 Jan-Feb;41(1):224-248. doi: 10.1148/rg.2021200064. Epub 2020 Nov 20.
9. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger JC, Lunsford LD. Emparejamiento T1/T2 para diferenciar el crecimiento tumoral de los efectos de la radiación después de la radiocirugía estereotáctica. *Neurocirugía.* Marzo de 2010; 66(3):486-91; Discusión 491-2. doi: 10.1227/01.NEU.0000360391.35749.A5.
10. Coca-Pelaz A, Mäkitie AA, Stojan P, Corry J, Eisbruch A, Beitler JJ, Nuyts S, Smee R, Langendijk JA, Mendenhall WM, Piazza C, Rinaldo A, Ferlito A. Sarcomas de cabeza y cuello inducidos por radiación: una revisión sistemática. *Adv Ther.* enero de 2021; 38(1):90-108. DOI: 10.1007/s12325-020-01556-y.