



LE TERAPIE DI SUPPORTO IN RADIOTERAPIA TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Patogenesi e scale di valutazione



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Il sistema nervoso centrale è irradiato parzialmente o in toto in diverse condizioni patologiche e principalmente:

Metastasi cerebrali

Tumori primitivi

Profilassi (microcitoma)

La comprensione dei meccanismi patogenetici e delle conseguenze dei trattamenti radioterapici sono fondamentali per la **gestione delle complicanze** e per una corretta **informazione medico/paziente**.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



- La sensibilità del sistema nervoso centrale è strettamente correlata con:
 1. Volume d'irradiazione
 2. Dose totale
 3. Dose per frazione
 4. Età del paziente

• *Lawrence Y.R., Li X.A., Naqa, IJROBP Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S20–S27, 2010.*



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



In base al tempo di espressione clinica dall'inizio della Radioterapia riconosciamo i seguenti effetti:

Giorni Settimane Mesi Anni

Acuti	Tardivi Precoci (subacuti)	Tardivi
<i>Edema</i> <ul style="list-style-type: none">• Cefalea• Astenia/Sonnolenza• Nausea e vomito	<i>Demielinizzazione transitoria</i> <ul style="list-style-type: none">• “sindrome da sonnolenza”• Deficit dell'attenzione• Perdita della memoria a breve termine	<i>Anomalie vascolari</i> <i>Demielinizzazione e gliosi</i> <i>Necrosi</i> <ul style="list-style-type: none">• Deficit cognitivo• Demenza e morte

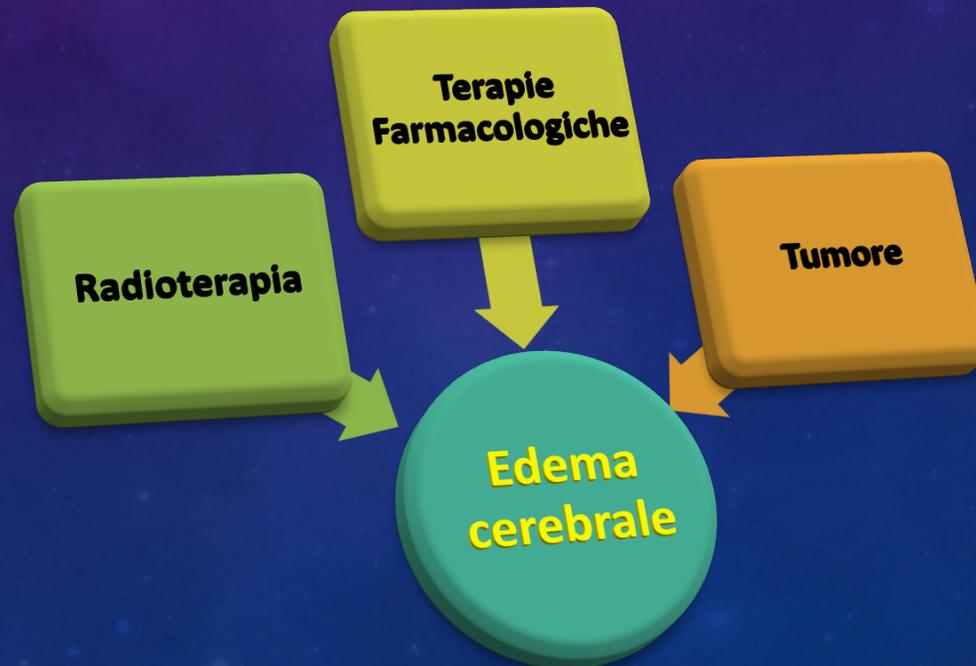


TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Edema Cerebrale

Rappresenta una manifestazione clinica sia del danno indotto dalla radioterapia sia dalla patologia di base stessa. Non è quindi un'entità patogenetica bensì una reazione dell'encefalo a diverse *noxae* patogene.





TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Edema Cerebrale

- Viene classicamente distinto in:

1. Vasogenico
 2. Citotossico
 3. Osmotico
 4. Idrostatico
- Classificazione di Klatzo
- Classificazione di Go



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



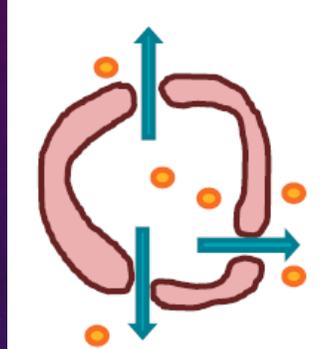
Edema Cerebrale

- **Vasogenico**: accumulo dei liquidi nel compartimento extracellulare della sostanza bianca che in seguito si estende a quello della sostanza grigia provocato da un aumento della permeabilità cerebrovascolare alle proteine contenute nel plasma secondario al danneggiamento della Barriera Emato Encefalica, alterazione tipica dei processi neoformati cerebrali.
- **Citotossico**: è dovuto a una lesione tossica cellulare con conseguente alterazione dei meccanismi di trasporto di membrana, in particolare del trasporto di Na^+ con richiamo di acqua nel compartimento intracellulare. Questo tipo di edema rappresenta la componente precoce degli insulti ischemici, anche come danno radio-indotto.
- **Osmotico**: la BEE è integra, il tessuto cerebrale è iperosmotico nei confronti del plasma. Queste alterazioni possono essere prodotte dall'utilizzo dei diuretici o per alterazioni nella produzione di ACTH.
- **Idrostatico**: è causato da un aumento di pressione intraventricolare ad esempio per ostacolo al deflusso (forame di Monro). Anche in questo caso la BEE è integra.

TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

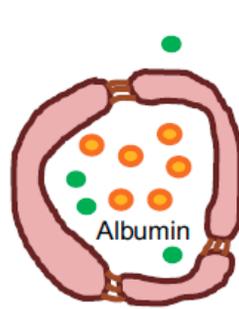


Vasogenic edema

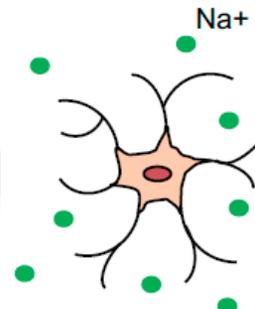


Extravasation of fluid and serum proteins by BBB disruption

- Injury
- Inflammation
 - Oxidative stress
 - Glial activation
 - Physical impact



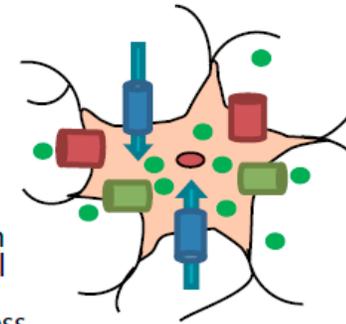
Blood vessel



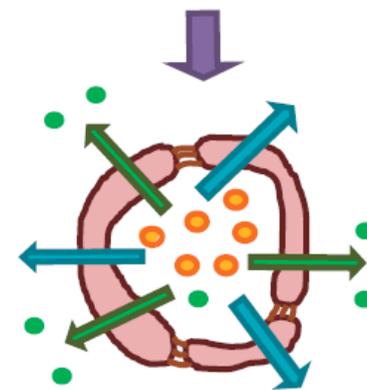
Astrocyte

- Injury
- ATP depletion
 - Mitochondrial dysfunction
 - Oxidative stress

Cytotoxic edema



Astrocytic swelling by disruption of intra-extracellular ion balance



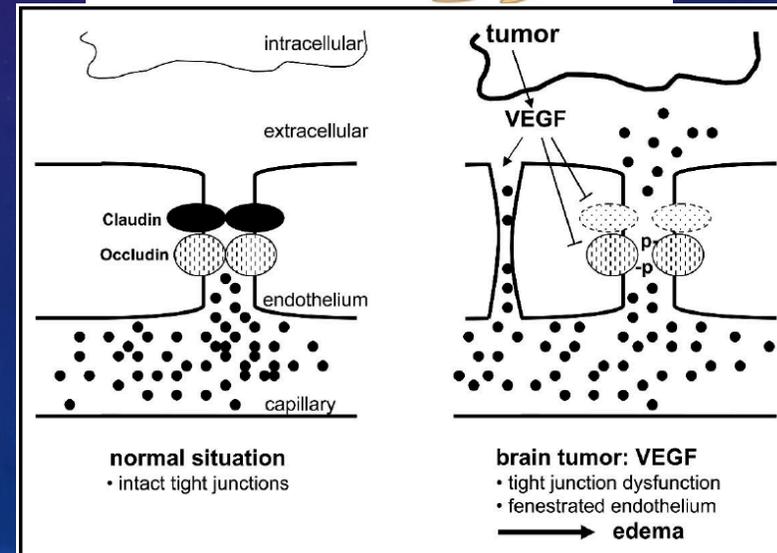
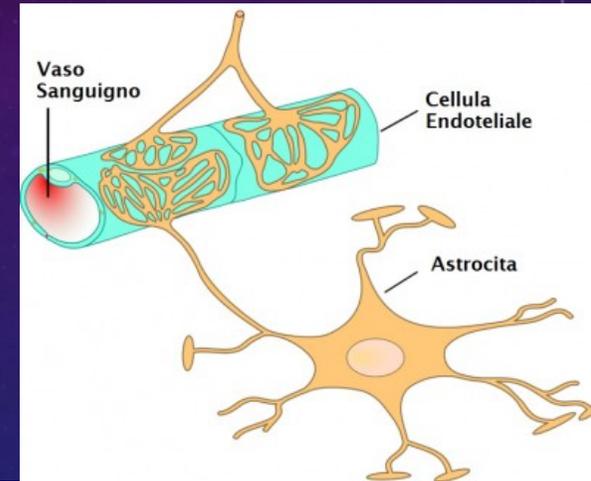
Outflow of intravascular Na⁺ and fluid (ionic edema)

TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Edema Cerebrale

- **Barriera Emato Encefalica:** Interfaccia altamente selettiva che separa l'encefalo dalla circolazione sanguigna
 - La cellula endoteliale capillare non ha fenestrature
 - È ricoperto dagli astrociti (pedicello)
 - Presenza di Tight Junctions
 - Proteine di membrana deficitarie in alcuni tipi di tumore (GBM).
 - VEGF mediatore dell'edema vasogenico.





TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE





TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Edema Cerebrale

- PRESENTAZIONE CLINICA come conseguenza dell'ipertensione endocranica:
 1. Cefalea
 2. Papilledema
 3. Anomalia dei movimento oculari
 4. Nausea e Vomito



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Patogenesi del danno cerebrale radio indotto

- Ipotesi del danno vascolare
- Ipotesi del danno parenchimale
- Teoria del target “neuro-anatomico”



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Ipotesi del danno vascolare

Assottigliamento delle pareti vasali

Dilatazioni vasali simil aneurismatiche

Alterazioni del nucleo cellulare dell'endotelio vascolare.

Schultheiss T, Stephens L., British journal of Radiology. 1992;65:737–753.

Warrington J, Csiszar A, Sonntag WE. American journal of physiology 2011;300:H736–H744.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Ipotesi del danno vascolare

Tuttavia sono riportate in letteratura necrosi della sostanza bianca in assenza di alterazioni vascolari.

La sola teoria del danno vascolare non è sufficiente a giustificare i danni cerebrali radio-indotti.

Kim JH, Brown SL, Jenrow K a, et al. Journal of neuro-oncology. 2008;87:279–86.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Ipotesi del danno Parenchimale

4 categorie di cellule interessate:

1. Oligodendrociti:
2. Astrociti
3. Microglia
4. Neuroni

In parte dovuto al danno diretto alle singole cellule ma sostenuto dal

rilascio di mediatori dell'infiammazione

Tofilon P.J., and Fike J.R. Radiat. Res. 153, 357–370, 2000.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Ipotesi del danno Parenchimale

Oligodendrociti: sono necessari per la formazione della mielina, una loro deplezione porterebbe a demielinizzazione e conseguente necrosi.

Raff, M. C., Miller, R. H., and Noble, M. (1983), Nature 303, 390–396.

Kurita, H., Kawahara, N., Asai, A., Ueki, K., Shin, M., and Kirino, T. (2001).Neurol. Res. 23, 869–874.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Ipotesi del danno Parenchimale

Astroцити: svolgono diverse funzioni

- Modulazione trasmissione sinaptica
- Mantenimento integrità Barriera Emato Encefalica
- Proteggono le cellule endoteliali ed i neuroni dal danno ossidativo

Hansson E, Thorlin T. Developmental Neuroscience. 1999;21:1–11.

Song H, Stevens CF, Gage FH. Nature. 2002;417:39–44.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Ipotesi del danno Parenchimale

Microglia: Controllano attivamente il microambiente per assicurare che venga mantenuta l'omeostasi. Dopo il danno le microglia si attivano in un processo caratterizzato da :

- Produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), citochine e chemochine, che mediano la neuro infiammazione
- si pensa che una sua attivazione sostenuta possa contribuire ad uno stato infiammatorio cronico nel cervello

Hwang S-Y, Jung J-S, Kim T-H, et al. Neurobiology of Disease. 2006;21:457–467.

Saijo K, Glass CK.. Nature Reviews Immunology. 2011;11:775–787.

Nakagawa M, Bellinzona M, Seilhan TM, et al. IJROBP 1996;36:113–123.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Ipotesi del danno Parenchimale

Neuroni: Una volta considerata una popolazione radio resistente perché non poteva più dividere, i neuroni hanno dimostrato di rispondere negativamente alle radiazioni. Gli studi hanno dimostrato cambiamenti indotti dalle radiazioni nelle attività cellulari ippocampali.

Shi L, Adams MM, Long A, et al. Radiation Research. 2006;166:892–899.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Ipotesi del Target “Neuroanatomico”

Precedenti studi hanno dimostrato che l'irradiazione cerebrale parziale non può provocare lo stesso grado di deterioramento cognitivo come la whole brain irradiation.

Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, et al. Neurology. 2003;60:1113–1118.

Una recente analisi istogrammi dose-volume di due trial clinici prospettici indica che non è la dose per l'intero cervello, ma piuttosto la dose all'ippocampo e lobi temporali che predice il successivo deterioramento cognitivo indotto da radiazioni.

Peiffer AM, Leyrer CM, Greene-Schloesser DM, et al. Neurology. 2013;80:747–53.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

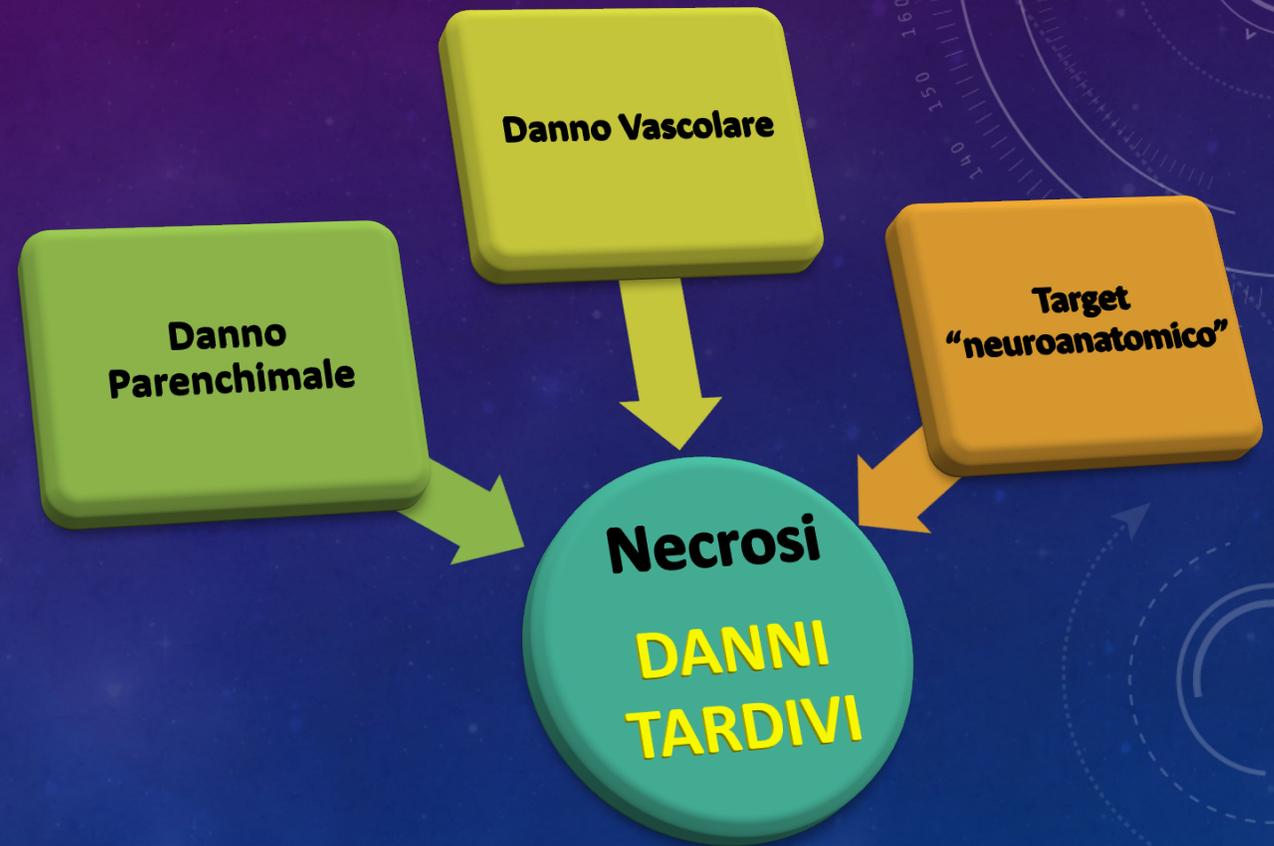


Effetti della Radioterapia sul SNC:

Neurogenesi

Danno Ossidativo

Neuroinfiammazione



Kyrkanides S, Moore AH, Kerry O'Banion M. (2002) Mol. Brain Res., 104(2):159–169.

Moore AH, Olschowka JA, Williams JP, Okunieff P, O'Banion MK. (2005) IJROBP 62(1):267–272.

Hwang SY, Jung JS, Kim TH, Lim SJ, Oh ES, Kim JY, Ji KA, Joe EH, Cho KH, Han IO. (2006), Neurobiol. Dis., 3:457–67.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Scale di Valutazione dei sintomi più frequenti

- Cefalea
 - Alopecia
 - Fatigue
 - Disturbi neurocognitivi
-
- La CTCAE viene raccomandata come scala di valutazione degli effetti avversi del SNC
 - Tuttavia: sarebbe opportuno, soprattutto negli studi di confronto di tossicità, riportare anche la scala di tossicità RTOG/EORTC.

Lawrence Y.R., Li X.A., Naqa, IJROBP Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S20–S27, 2010.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Scale di valutazione

Cefalea:

Occipitale, generalmente moderata con peggioramento al mattino

Classificazione della Fatigue secondo il CTCAE v.4					
Evento avverso	Grado				
	<i>Cefalea</i>	1 Lieve	2 Moderato; Limita le attività quotidiane	3 Limita le attività quotidiane e la cura della persona	4 -
definizione	Sensazione di dolore o fastidio				

Edema

Classificazione della Alopecia secondo il CTCAE v.4					
Evento avverso	Grado				
	<i>Edema</i>	1	2	3	4 Imminente pericolo: richiesto intervento urgente
definizione	Produzione eccessiva di liquido intracranico				



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Scale di valutazione

Fatigue:

È uno dei più comuni effetti riferiti dai pazienti. Fino al 90% dei pazienti con GBM

Powell Rad. Oncology 2011

Classificazione della Fatigue secondo il CTCAE v.4					
Evento avverso	Grado				
	1	2	3	4	5
<i>Fatigue</i>	Scompare con il riposo	Limita le attività quotidiane e non scompare con il riposo.	Limita le attività quotidiane e la cura della persona non scompare con il riposo.	-	-
definizione	Disordine caratterizzato da una stanchezza generalizzata con una pronunciata inabilità a compiere le normali azioni quotidiane.				

Alopecia:

Dose correlata e solo dove lo scalpo è attraversato dal fascio di RT

Lawenda, IJROBP 2004

Classificazione della Alopecia secondo il CTCAE v.4					
Evento avverso	Grado				
	1	2	3	4	5
<i>Alopecia</i>	Perdita di < 50% per quella data persona non visibile se non ad una ispezione ravvicinata.	Riduzione visibile >50% della quantità di peli/capelli che richiede l'utilizzo di parrucche.	-	-	-
definizione	Disordine caratterizzato da una riduzione della quantità di capelli/peli per un determinato soggetto.				



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



I disturbi Neurocognitivi

L'irradiazione encefalica può risultare in deficit cognitivi sia nei bambini che negli adulti

- Nei bambini sottoposti a trattamento radioterapico encefalico una recente review ha dimostrato un decadimento delle funzioni cognitive , dei risultati scolastici e dell'IQ score.

Butler RW, Haseer JK. (2006) Dev.Disabil. Res. Rev., 12(3):184–191.

- Ritardo mentale in bambini sopravvissuti a Hiroshima che avevano ricevuto una dose $<2\text{Gy}$ tra 8-15 settimana di gestazione.

- Non era evidente il danno per i bambini che avevano ricevuto la stessa dose prima-dopo quel periodo gestazionale.

BEIR-V. (1990) National Research Council, National Academy Press, Washington, D.C.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



I disturbi Neurocognitivi

Negli adulti

- La Whole Brain Irradiation è associata a
- **Disturbi Subacuti**: capacità di apprendimento e memoria
 - Hopkins Verbal Learning Test (HVLT).
 - WBRT + SRT aumenta la probabilità di HVLT negativo.

Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Lancet Oncol 2009; 10:1037.

Sun A, Bae K, Gore EM, et al. J Clin Oncol 2011; 29:279.

Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. J Clin Oncol 2007; 25:1260.

Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al.. JAMA 2016; 316:401.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



I disturbi Neurocognitivi

- Qualità di vita:
 - La WBRT è associata anche ad una peggior percezione di qualità di vita
 - Quality of Life questionario EORTC (QLQ-C30).

Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. J Clin Oncol 2013; 31:65.

Gondi V, Paulus R, Bruner DW, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 86:656.



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Scale di valutazione

Perdita di memoria

Classificazione delle disfunzioni del Sistema Nervoso secondo il CTCAE v.4					
Evento avverso	Grado				
	1	2	3	4	5
Perdita di memoria	Lieve perdita di memoria.	Perdita di memoria che limita le normali azioni quotidiane.	Severa perdita di memoria con importante limitazione della cura della persona e dello svolgimento delle attività quotidiane		
Definizione	Disordine caratterizzato da deterioramento delle capacità mnemoniche				

Deficit cognitivo

Classificazione delle disfunzioni del Sistema Nervoso secondo il CTCAE v.4					
Evento avverso	Grado				
	1	2	3	4	5
Deficit Cognitivo	Lievi disturbi che non interferiscono con il lavoro/scuola o la vita quotidiana	Disturbi che interferiscono con i risultati scolastici/lavorativi ma che consentono ancora una vita autonoma	Severi disturbi fortemente limitanti l'attività normale scolastica/lavorativa		
Definizione	Disordini caratterizzato da importanti cambiamenti delle capacità cognitive.				



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Scale di valutazione

Capacità di concentrazione

Classificazione delle disfunzioni del Sistema Nervoso secondo il CTCAE v.4					
Evento avverso	Grado				
	1	2	3	4	5
<i>Capacità di concentrazione</i>	Lieve diminuzione dell'attenzione.	Moderata perdita delle capacità di concentrarsi che limita le normali azioni quotidiane	Severa perdita dei livelli di attenzione/concentrazione e con importante limitazione della cura della persona e dello svolgimento delle attività quotidiane		
Definizione	Disordine caratterizzato da deterioramento della capacità di concentrarsi				



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Conclusioni

- L'irradiazione encefalica è parte integrante del trattamento di pazienti con tumori cerebrali primitivi e secondari.
- Il danno radioterapico si manifesta a livello:
 - Vascolare
 - Cellule neurogliali e loro precursori
 - Barriera Emato Encefalica
- La necrosi è l'effetto tardivo più deleterio (in particolare la necrosi diffusa)
- Sia la WBRT che la SRT possono indurre deficit cognitivi ma non è chiaro né il meccanismo patogenetico né l'influenza di altri fattori (CHT, chirurgia...etc)

Gli effetti della radiazioni sul SNC interessano solo noi?



TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



Human Health and Performance Risks of Space Exploration Missions

Evidence reviewed by the NASA Human Research Program

Risk of Acute or Late Central Nervous System Effects from Radiation Exposure

Francis A. C...
NASA Johnson Sp...

Emory University S...ne

Universities Sp... L. Huff
Association

■ Description of central nervous system risks of con...

Acute and late CNS risks from space radiation are of con... missions to the moon or Mars. Acute CNS risks include: altered cognitive function, memory impairment, and behavioral changes, all of which may affect performance and... CNS risks are possible neurological disorders such as Alzheimer's disease, dem... aging. The effect of the protracted exposure of the CNS to the low dose-rate (< 50... IZ E particles, and neutrons of the relevant energies for doses up to 2 Gy is of concern.

Huston.....avete problemi?

Human Health and Performance Risks of Space Exploration Missions

Editors: Jancy C. McPhee, Ph.D., John B. Charles, Ph.D.