

# Radyoterapi Sonrası Beyin Hasarı ve Tedavi Yaklaşımları

Mine GENÇ\*, Ufuk ERGUN\*\*, Uğur SELEK\*\*\*

\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, KONYA

\*\* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANKARA

\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Radyasyona bağlı nörotoksosite nadir ama ciddi bir komplikasyondur. Esas hedef hücreler endotel ve glial hücreler olmakla birlikte günümüzde radyasyona bağlı nörotoksitenin santral sinir sistemi içindeki parankimal ve vasküler endotelyal hücreler arasındaki kompleks dinamik etkileşimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere rağmen radyasyon nekrozunun tanısı hala zor olup, kesin tanı histopatolojik incelemeyi gerektirir. Hastaların bir kısmı radyasyon nekrozunun cerrahi rezeksiyonundan yararlanır. Kortikosteroidler hem profilaksi hem de tedavide kullanılır. Radyasyona bağlı nörotoksitenin önlenmesi ve tedavisinde etkili olabilecek büyüme faktörleri, kök hücreler gibi birçok ajan üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin hasarı, Radyoterapi, Tedavi

## ABSTRACT

### Brain Damage After Radiotherapy and Treatment

Radiation-induced neurotoxicity is a rare but serious complication. Although primary target cells are endothelial and glial cells, radiation-induced neurotoxicity is thought to result from complex dynamic interactions between parenchymal and vascular cells within the central nervous system. Despite advances in imaging techniques, diagnosis of radiation necrosis remains as a challenge and definite diagnosis requires histopathological examination. Some cases show improvement after surgical resection. Corticosteroids are used both in prophylaxis and treatment. Currently, there are studies going on investigating the effects of many agents including growth factors and stem cells on prophylaxis and treatment of radiation-induced neurotoxicity.

**Key Words:** Brain injury, Radiotherapy, Treatment

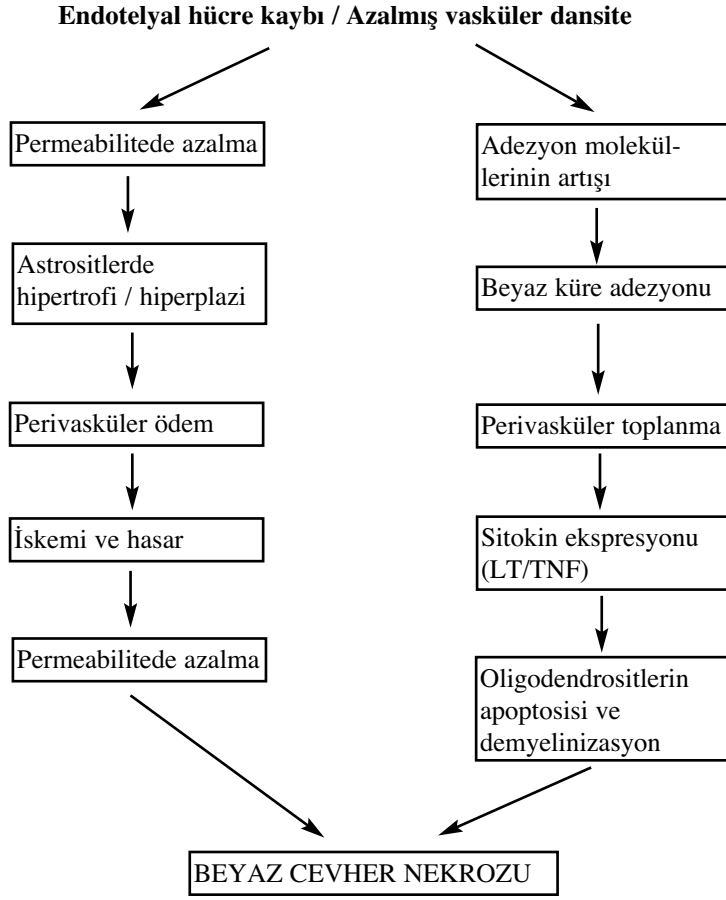
## GİRİŞ

Radyoterapiye bağlı SSS toksisitesi nadir görülen ama ciddi bir komplikasyon olup, mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde birçok hastaya kombine tedavi uygulandığından bunların sinerjistik veya aditif etkileşimleri ortaya çıkmakta ve nörotoksitenin esas nedenini belirlemek güçleşmektedir. Esas hedef hücreler endotelial ve glial hücreler olup, endotel hücre hasarı en çok üzerinde durulan mekanizmadır (1). Ancak bu esas hedefler astrosit, mikroglia, subependimal hücreler gibi diğer hücre tiplerinin cevabından önemli ölçüde etkilenir (2). Radyoterapiyi takiben, latent interval sırasında anormal hızla çoğalan hücrelerin normal endotelial hücrelerin yerini aldığı ve immunolojik cevap yaratarak subintimal dokuda şişmeye ve lümen daralmaya neden olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Bu da iskemik nekroza neden olmaktadır (1,3).

Beyaz cevher nekrozundan sorumlu tutulan bu vasküler değişiklikler yavaş gelişir ve nekroz oluşması için 20 haftadan fazla zaman geçmesi gerekir (4,5). Rubin ve ark. (6) tek doz 60 Gy radyasyon sonrası rat beyinlerini 2-24 hafta süresince manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ve histolojik olarak incelemişlerdir. İki hafta sonra kan-beyin bariyeri anlamlı olarak artmış ve 6. haftadan sonra bu artış çok daha belirgin hale gelmiştir. Daha sonra 8-12 haftalık bir iyileşme döneminden sonra özellikle 24. haftadan sonra dramatik bozulma gösterilmiştir. Bu dönemde damar yoğunluğu anlamlı bir şekilde azalır. Damar yoğunluğu azaldıktan sonra gerçekleşen bir çok etkileşim sonrası beyaz cevherde radyasyon nekrozu (radyasyonu takiben 24 haftadan sonra) izlenir (1) (Şekil 1). Bu bifazik süreç glial hücrelerin aktivasyonu ve proliferasyonu ile ilgili bilgilerle uyumludur (7,8,9). Bu 2 fazlı süreç başlangıçtaki parankimal ve vasküler hücrelerdeki apoptotik olaylar ve sitokin salınımına bağlı olabilir. Bunun sonucu mikroglia ve astrosit aktivasyonu ve buna bağlı olaral rejeneratif ve proliferatif cevaplar olacaktır. Bu olaylar stabilize olduktan sonra ve radyasyon sonrası yaklaşık 8. haftada bu kez mitotik hücre ölümü başlar ve bu da progresif vasküler disfonksiyonu ve kompleks glial reaksiyonları başlatır (10).

Ancak vasküler değişiklikler olmaksızın da radyasyona bağlı nekroz bildirilmiştir Oligodendrositlerin veya glial progenitor hücrelerin demiyelinizasyon oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (1,11,12). Oligodendrositlerin radyasyona oldukça hassas oldukları ve harabiyetlerinin radyolojik olarak demiyelinizasyonla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (13,14). Kogel ve arkadaşları (15) radyasyonun adult rat beyin ve spinal kordunda oligodendrositlerin prekürsörü olan O-2A progenitor hücrelerin kaybına neden olduğunu göstermişlerdir. Radyasyon sonrası 24 saat içinde glial hücrelerin %9'unun apoptosis ile kaybedildiği ve apoptosisin özellikle beyaz cevherde ve oligodendrositlerde gerçekleştiği gösterilmiştir (16). Öte yandan, diğer demiyelinizasyon hastalıklarında (multiple sclerosis vb) miyelin kılıfını kaybeden aksonun dejenerasyonu söz konusu olmadığından, oligodendrosit kaybının tek başına nekroz oluşumundan sorumlu olmadığını düşündürmektedir (2). Ayrıca radyasyon sonrası erken dönemde izlenen geçici demiyelinizasyon nekroz oluşumuyla sonuçlanmaz. (7,17). Ayrıca sıçan, köpek ve insan beyininde relatif olarak düşük radyasyon dozlarında glial hücrelerin kaybı gözlenirse de bu nekroz riskiyle ilişkili değildir (15,18,19).

Radyasyon toksisitesine bağlı hasara bağlı klinik belirtiler ortaya çıkmadan önceki latent periyod sitokinler ve büyüme faktörlerinin hücre içi ve hücrelerarası iletişimi etkilediği zamandır. Endotelial hücreler, oligodendrosit, astrosit ve mikroglialarca salınan büyüme faktörlerinin arasındaki etkileşim demiyelinizasyonu başlatabilir. Hong ve arkadaşları (20) radyasyonu takiben 24 saat içinde birçok sitokin salındığını göstermiştir. Radyasyon sonrası astrosit ve mikroglialardan TNF- $\alpha$  ve IL-1 (interlökin 1) salınımı olur (21,22). TNF-A oligodendrositlerin apoptosisine neden olduğu gibi progenitor hücrelerin oligodendrositlere dönüşümünü engeller (23,24). Ayrıca endotel hasarına neden olur (24,25). Fibrinolitik yolların aktivasyonu ve otoimmün vaskülit üzerinde durulan diğer mekanizmalardır (26). Adair ve ark. (27) postoperatif eksternal radyoterapi ve stereotaktik radyoterapi uygulanan ve nüks nedeniyle cerrahi yapılan hastalarda ameliyat spesimeninde artmış oranda matriks metallopro-



**Şekil 1.** Beyaz cevherde oluşan radyasyon nekrozu öncesinde gerçekleşen reaksiyonlar. LT/TNF: Lökotrienler/ tümör nekroz edici faktör (1).

teinazları saptanmıştır. Radyasyon nekrozlu hastalardan alınan dokularda tümör nekrosis faktör alfa, interlökin 6 ve transforme edici büyüme faktörü-beta saptanmıştır. Proteaz aktivitesi hakim olduğu zaman, ekstraselüler matriks yıkımı olacaktır. Bu da kan-beyin bariyerinin kaybına bu da serebral ödeme neden olacaktır. Ayrıca dokudaki MMP inhibitörleri damarlar çevresinde fibröz proteinlerin birikmesine izin verir.

Semptomların gelişme zamanına göre 3 tip reaksiyon tanımlanmıştır: akut, erken gecikmiş ve geç etkiler (Tablo 1).

### **Akut komplikasyonlar**

Akut ensefalopati tedavinin başlamasından sonra günler haftalar içinde ortaya çıkabilir. Genellikle hafif şiddette olup, başağrısı, bulantı, başdönmesi, ateş ve bazen mevcut nörolojik belirtilerin kötüleşmesiyle karakterizedir. Radyasyona bağlı kan-beyin bariyerindeki bozulma ve intrakraniyel basıncın artması bu sendromun patogenezedir (28). Kortikosteroidler radyoterapinin akut komplikasyonlarının tedavisinde etkilidir. Herniasyon olasılığı olan hastalara radyoterapiye başlamadan önce 2-3 gün boyunca yüksek doz steroid (en az 16 mg günlük deksametazon) uygulanmalı ve yüksek fraksiyon dozundan kaçınılmalıdır (28).

**Tablo 1.** Radyoterapinin beyin üzerindeki yan etkileri (28)

Akut	Erken Gecikmiş	Geç
Akut ensefalopati	Somnolens sendromu	Radyasyon nekrozu
	Fokal belirtilerin artışı, MRG bulgularının artışı	Geç kognitif disfonksiyon
	Rombensefalopati	Demans
	Geçici kognitif disfonksiyon	Endokrinopati Radyasyon arteriopatisi Radyasyona bağlı tümör

### Erken gecikmiş komplikasyonlar

Erken gecikmiş komplikasyon radyoterapinin tamamlanmasından sonraki 1-6 ay içinde ortaya çıkar ve muhtemelen oligodrogliya hasarına bağlı olarak oluşan geçici demiyelinizasyonuna bağlıdır. Farklı klinik tablolarla seyrederek.

1. Somnolans sendromu Birçok hastada özellikle tüm beyin veya geniş alan radyoterapi uygulanan çocuklarda izlenir (29). Hastada uykuya eğilim, sersemlik hissi, iritasyon artışı, iştah kaybı ve bazen başağrısı ve ateşle karakterizedir. Dikkat eksikliği ve yakın hafıza fonksiyonlarında bozukluk vardır. Spontan olarak birkaç hafta veya ayda düzelir. Steroidler süreyi kısaltabilir ve oluşmasını engelleyebilir (28). Tümör progresyonundan ayırılması gerekir.

2. Hastaların yaklaşık %15'inde erken -gecikmiş komplikasyonlar lokal tümör rekürensini taklid eder (28). Bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG de düşük densiteli lezyonun boyutunda artış ve kontrastanma artışı izlenir ve reküren tümörü telkin eder. Spontan düzelme izlenir, ancak steroidler düzelmeyi hızlandırır.

3. Ciddi lokoensefalopati: Kognitif disfonksiyon ve psödobulbar sendromla birlikte seyreden ciddi lökoensefalopati kranial ışınlamaya bağlı olarak gelişen çok nadir bir erken gecikmiş komplikasyondur, geçici veya kalıcı olabilir. Bu sendro-

mu geliştiren hastaların çoğu yaşlıdır veya eş zamanlı kemoterapi almış hastalardır (30). Nadir fakat ciddi olan erken gecikmiş komplikasyon posterior fossa ışınlamasını takiben ortaya çıkan beyin sapı ensefalopatisidir. Çoğu hasta spontan düzelir ama semptomlar progresyon gösterebilir ve ölümle sonuçlanabilir (31).

### Geç komplikasyonlar

En önemli olan radyasyona bağlı beyin hasarları geç ortaya çıkanlardır, 6 ay sonra ortaya çıkabildiği gibi yıllar sonra da izlenebilir (32). Radyonekroz ve nörokognitif disfonksiyon/lökoensefalopati beyin ışınlamasının en önemli geç komplikasyonlarıdır (28). Ayrıca demans şeklinde de ortaya çıkabilir (33, 34).

### Radyasyon nekrozu

Santral sinir sisteminin radyasyona toleransı total doz, fraksiyon dozu, toplam süre, volüm, radyasyon tipi, eş zamanlı kemoterapi kullanımı ve hipertansiyon, diyabet, vasküler hastalık kişisel hassasiyet gibi kişiye bağlı faktörlere bağlıdır (33, 35). Nekroz genellikle en yüksek dozu alan bölgede yani tümör komşuluğunda gelişir (36).

Beyine 180 cGy fraksiyonlarla uygulanan toplam

4500-6000 cGy klinik olarak kabul edilebilir %3-5 yan etki insidansı ile optimum radyasyon dozudur (37). MD Anderson Kanseri merkezinde malin gliomlarda bir araştırma protokolüne dahil olan 148 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada 20 hasta pür radyasyon nekrozu ve 16 hastada radyasyon nekrozuyla rekürren ve/veya rezidü tümör hücreleri birlikte izlenmiştir (38). Bu çalışmadaki biopsiyle doğrulanmış %24 nekroz insidansı literatürdeki en yüksek orandır. Bu çalışmada hastalar günde 4 saat arayla 3 kez 1.9-2 Gy'in uygulandığı akselere radyoterapi ve eş zamanlı carboplatinle tedavi edilmişlerdir.

Radyasyona bağlı lezyonların çoğunlukla tümörü çevreleyen beyaz cevherde ortaya çıkması serebral ödemin radyasyona hassasiyetini arttırdığını akla getirmektedir (37). Radyasyon nekrozu yüksek fraksiyon dozlarıyla tedavi edilmiş hastalarda daha fazla görülür ve daha kısa sürede ortaya çıkar (37).

Semptomlar beyin tümörüne benzer şekilde yeni fokal nörolojik bulgular şeklindedir (28). Beyin tomografisi beyaz cevherde bazen kontrast madde tutulumu da gösteren hipodens bir alan şeklindedir. Beyaz cevher lezyonları MRG'de daha iyi izlenir. Radyasyon nekrozu en sık tümör yatağı çevresinde izlenir. Bazı vakalarda tümör bölgesinden uzakta, kontralateral hemisferde izlenebilmekte ise de bunun nedeni bilinmemektedir (1). İlginç olarak, MR görüntüleme değişiklikleri ile epilepsi, kognitif fonksiyonlarda azalma gibi klinik bulguların ciddiyeti arasında daima korelasyon görülmez (1). Belirgin olarak semptomatik bir hastada minimal değişiklikler izlenebilir. Radyasyon nekrozunu nüks tümörden ayırt etmek BT ve/veya MRG ile mümkün değildir. MR spektroskopisi (MRS), MR difüzyon-ağırlıklı görüntüleme, pozitron emisyon tomografi (PET), talyum veya methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) SPECT görüntüleme teknikleri radyasyon nekrozunun tanısında kullanılmış olup, birbirlerine tanısal sensitivite ve spesifite açısından kesin üstünlükleri gösterilememiştir. İlk yapılan çalışmaların çoğu PET için yüksek sensitivite ve spesifite bildirirse de en son çalışmalarda %50'ye kadar düşen spesifite oranları bildirilmiştir (39). Ancak çoğu seride yüksek spesifite

bildirildiğinden tümör nüksünü göstermede çok yararlı kabul edilir (39, 40). Bazı araştırmacılar nekroz tümör ayırımında PET ve MRS tekniklerinin birlikte kullanımını önermektedir (41). Bazıları da PET kullanımının talyum-201 SPECT kullanımına önemli bir avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir (42).

Görüntüleme tekniklerinin rolü sınırlı olduğundan, kesin tanı için doku örneğinin patolojik incelemesi gereklidir. Patolojik incelemede radyasyon nekrozunun ana bulguları beyaz cevherde koagülasyon nekrozu, damar duvarlarında fibrinoid nekroz ve telenjiyektazidir (1, 28). Uzun yaşayan olgularda damar duvarlarındaki daralmaya hiyalin değişiklikliler neden olur. Biyopsi alırken örnekleme hatası olabileceğinden cerrahi olarak çıkarılan total rezeksiyon materyali tercih edilir (1).

### **Kognitif Disfonksiyon ve Lökoensefalopati**

Nekroz olmaksızın radyasyona bağlı kognitif disfonksiyon ve lökoensefalopati uzun sağkalımlı hastalarda en sık görülen komplikasyon haline gelmektedir (43). Bu klinik tablo klinik-radyolojik açıdan olduğu kadar patolojik olarak da radyasyon nekrozundan farklılık gösterir. En dramatik olanı radyasyona bağlı demans olup, hafif nöropsikolojik bozulmaya karakterize daha az ciddi ensefalopati olguları da vardır (44, 45).

Hafif veya orta şiddette nörokognitif bozukluk çocuklarda akut lösemi profilaksisi sonrası veya beyin tümörü tedavisini takiben görülür. Nörokognitif bozukluklar en çok 7-10 yaş altındaki çocuklarda belirgindir (46,47,48). Miyelinizasyon 2-3 yaşına kadar tamamlanmadığından infantlar tedaviye bağlı nörotoksiteye çok hassastır. Bu nedenle bu yaş grubunda hastalık progresyonunu önlemek için kemoterapi kullanılır ve radyoterapi 3 yaşından sonra verilir (49). Artan radyasyon dozuyla nörokognitif bozukluğun da arttığı gösterilmiştir (47,50). Beyine radyoterapi uygulanan çocukların %50'sinden fazlasında nörokognitif defisit olduğu bildirilmiştir (51,52). Bu çocuklarda nörokognitif defisit zamanla daha belirgin hale gelir ve kalıcı intellektüel defisitle sonuçlanır (53). Kız çocuklarındaki sözlü IQ düşüşü erkek-

lere göre daha belirgin olup; başlangıçta daha yüksek IQ ya sahip hastalarda relatif olarak daha fazla bir IQ düşüşü izlenir (46). Yapılan bir çalışmada intrakraniyel tümörlü çocuklarda radyoterapi öncesi de dikkat ve reaksiyon zamanıyla ilgili problemlerin olduğunu göstermiştir (54). Bu nörokognitif hasarın tümörün kendisi ve/veya radyoterapi öncesi yapılan tedavilerle ilişkili olduğunu göstermektedir (55).

Erişkinlerde de küçük hücreli akciğer kanseri profilaksisi yapılmış, tüm beyin ışınlaması ve metotreksat almış olan SSS lenfomalı hastalar veya beyin tümörü tedavisini takiben uzun sağkalım sağlanan hastalarda izlenir. Semptomlar genellikle radyasyonu takiben 4 yıl içinde ortaya çıkar ve esas olarak dikkat eksikliği, hafıza bozukluğu ve problem çözme yeteneğinde azalmayla karakterizedir. Nörokognitif hasarın derecesi toplam radyasyon dozu ve kullanılan fraksiyon şemasıyla ilişkili bulunmuştur (56). Sadece cerrahiyle tedavi edilen düşük gradlı gliomalı hastalarla karşılaştırıldığında cerrahi ve radyoterapiyle tedavi edilen hastalarda kognitif testlerde çok daha belirgin düşme izlenmiştir (57). Ancak kombine tedavi uygulanan hastaların daha büyük tümöre sahip olması nedeniyle hasta seçimi sonuçları etkilemiş olabilir (55). Ayrıca çalışmaların çoğunda radyoterapi öncesi uygulanan kemoterapi gibi tedavilerin kognitif testler üzerine etkisi analiz edilmemiştir (55). Ek olarak tümör progresyonu veya nüksü kognitif fonksiyonları tedavilerin kendisinden daha çok etkilemektedir (58,59).

Hafif veya orta şiddette nörokognitif bozuklukta bilgisayarlı tomografide ventriküler genişleme ve periventriküler hipodensiteler izlenir. MRG'de beyaz cevherdeki bilateral T2 sinyal artışı karakteristiktir. Klinik tablo sıklıkla nöropsikolojik fonksiyonlarda yavaş azalma şeklindedir ancak spontan stabilizasyon da izlenebilir (45).

Radyoterapi sonrası temporal lob nekrozu (TLN) geliştiren hastalar normal populasyonla karşılaştırıldığında nöropsikolojik fonksiyonlarda belirgin azalma saptanmıştır (60). Radyoterapiyi takiben TLN olmayan nazofarenks kanserli hastalarda yapılan kognitif testler ise normal kontrollere göre bozuk olmasına rağmen istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar temporal lob ışınlamasının kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin TLN olmadığı sürece belirgin olmadığını göstermektedir.

Radyasyona bağlı demans hafıza kaybı, dikkat eksikliği, emosyonel labilite ile karakterizedir. Deliryum ve hallüsinasyon izlenmez. BT ve MRG'de ciddi beyaz cevher değişiklikleri, ventriküler genişleme ve kortikal atrofi izlenir (28). Organik demansa neden olabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra radyasyona bağlı demans tanısı konabilir. Klinik seyir vakaların %80'inde progresif detoriasyon şeklindedir. Çok daha nadir olarak stabilize olur veya düzelir (28). Hastalar birkaç hafta veya ay içinde yatağa bağımlı hale gelir ve semptomların başlamasından itibaren 1-48 ay içinde kaybedilirler. Efektif bir tedavi yoktur. Tedaviye bağlı lökoensefalopati başarıyla tedavi edilmiş SSS lenfomalı hastaların %90'dan fazlasında izlenmektedir. Demans, yürüme bozukluğu ve inkontinansla karakterizedir (19,45,56). Mekanizması bilinmemektedir. Geçerli olarak kabul edilmektedir ve tedavi sonrası uzun süre yaşayanlarda izlendiği kabul edilmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada, tedavi sonrası ilk 3 ay içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (61). Bu çalışmada otopside gliosis, spongiosis, serebral hemisferde beyaz cevherde rarefaksiyon, yaygın miyelin ve aksonal kayıp tanımlanmıştır. Tüm hastalarda derin beyaz cevherdeki küçük damarlarda kalınlaşma izlenmiştir. Bu çalışmada tedaviye bağlı vaskülopatinin primer SSS lenfomalı hastalardaki SSS hasarında önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda tümörün perivasküler yerleşimi ve vasküler hasara yol açabilecek sitokinlerin salınımı nedeniyle vasküler hasara hassas oldukları ileri sürülmüştür (62).

Kognitif disfonksiyon/demans gelişme riskini etkileyen faktörler şunlardır (28):

1. Radyasyon şeması: Tolerans dozunda tüm beyin ışınlaması yapılan hastalarda risk çok düşüktür. Sadece fokal konvansiyonel radyoterapi uygulanan hastalarda hemen hiç görülmez.

2. Eş zamanlı kemoterapi (özellikle metotreksat) kognitif disfonksiyon ve demans riskini artırır.

3. Yaş: Yaşlı hastalar radyoterapinin difüz nörotoksitesine daha hassastır.

### **Vasküler Etkiler**

Radyoterapiyi takiben yıllar sonra kranium içi ve dışı büyük damarların lezyonları görülebilir. Hastalar serebrovasküler olayla başvurabilirler. Arteriografi radyoterapi alanı içindeki damarlarda stenoz veya oklüzyon gösterir (28).

### **Endokrinopati**

Baş boyun kanseri nedeniyle tedavi edilen hastaların %80'inde, supratentorial glioma nedeniyle tedavi edilen hastaların da 1/3'ünde radyasyona bağlı progresif endokrin bozukluk (hipotalamik hasara bağlı) gelişir (28).

### **Geç Yan Etkilerde Tedavi yaklaşımları**

Geç SSS toksitesi genellikle kalıcıdır. Beyin nekrozunun mümkünse çıkarılması önerilir. Hastaların çoğu sitokinleri azaltarak inflamasyonu azaltan kortikosteroidlerden geçici olarak fayda görür. Kapiller geçirgenliği arttıran küçük damar hasarı radyasyon nekrozu gelişimine öncülük eder. Bu nedenle radyasyon sonrası ödemin kontrol edilmesi daha sonra nekroz gelişmesini sınırlayabilir (63,64). Cerrahi yapılmaksızın kortikosteroidle bağımlı olmak şartıyla uzun süre cevap sağlanan olgular bulunmaktadır. Lee ve ark (65), 72 hastada radyasyona bağlı gelişen temporal lob nekrozunu deksametazonun azaltılan dozlarıyla tedavi ederek %35 uzun süreli cevap sağlamışlardır. Bu çalışmada deksametazon belirgin ödemin bulunduğu erken dönemde kullanıldığında en etkili bulunmuştur. Steroid tedavisinin sadece ödem azaltıcı etkisi olmayıp, daha sonra gelişecek vasküler ve inflamatuvar değişiklikleri modifiye ettiği bildirilmiştir (66). Radyasyon nekrozunun esas olarak iskemiye bağlı nekrozdaki kaynaklandığı kabul edildiği için, antikoaguan ve antiagregan ajanlar da tedavi de kullanılmıştır (1). Pentoksifilin, aspirin ve tiklopidin denenmiştir (1). Ancak bu ajanların kesin etkinliğini gösteren kontrollü fazla hasta sayılı çalışmalar yoktur. Heparin ve varfarinle klinik

düzelme rapor edilmiştir. (67). Hiperbarik oksijen cerebral radyasyon nekrozu tedavisinde kullanılmıştır ama rutin kullanımı için yeterli kanıt henüz yoktur (68, 69). Radyoterapiye bağlı nörokognitif defisit geliştiren gliomalı hastalarda bir psikostimulan olan metilfenidatla düzelme sağlandığı bildirilmiştir (70). Bu ajanlar psikomotor yavaşlamayı düzeltmede yararlı bulunmuştur.

İlginç olarak, rodent çalışmalarında tek yüksek doz radyasyon öncesi barbitürat kullanıldığında ketaminle sedatize edilen hayvanlara göre beyin hasarında azalma ve sağkalımda artış gösterilmiştir (71,72). Antiepileptik ilaç kullanan hastalar retrospektif olarak incelendiğinde tüm beyin ışınlaması sonrası barbitüratların protektif etkisi olduğu izlenmiştir (73).

O-2A progenitör hücrelerin tanınması radyasyona bağlı SSS hasarında kök hücre uygulamalarını gündeme getirmiştir. Oligodendrosit progenitör hücrelerin adult rat SSS'ne transplantasyonu sonrası demiyelinizan alanlarda remiyelinizasyon izlenmiştir (74,75,76). Ayrıca Rezvani ve arkadaşları (77) rat spinal kordunu ışınladıktan sonra, nöral kök hücrelerinin transplantasyonunun miyelopati insidansını azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca büyüme faktörlerinin santral sinir sistemi hasarındaki pozitif rolüyle ilgili çalışmalar devam etmektedir (10).

Radyasyona bağlı demansda efektif bir tedavi yoktur. Rodentlerle yapılan hayvan çalışmalarında radyasyonla gelişen yakın hafıza bozukluğu amfetamin tedavisiyle düzelmektedir (78).

Santral sinir sistemi radyasyon hasarı oluşturduğu ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle önemli bir komplikasyondur. Gelişen tekniklere bağlı olarak daha konformal olarak ama daha yüksek dozlarda radyoterapi uygulandığından ve kemoradyoterapi uygulamaları giderek arttığından bu komplikasyonun insidansı artabilir. Yeni tedavi modalitelerinde radyasyon hasarının ortaya çıkış zamanı, seyri gibi karakteristikleri farklı olabilir. Bu nedenle bu hastaların yakın takibi önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral Radiation Necrosis. *The Neurologist* 9:180-188, 2003.
2. Tofilon PJ and Fike JR. The radioresponse of the Central Nervous System: A Dynamic process. *Radiation Research* 153: 357-379, 2000.
3. Kristensson K, Molin B, Sourander P. Delayed radiation lesions of the human spinal cord. Report of five cases. *Acta Neuropathol* 9:334-44, 1967.
4. Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS ve Yeung TK. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single dose of x-rays. *Br J Radiol* 61: 1043-1052, 1988.
5. Reinhold HS, Calvo W, Hopewell JW and Berg van den AP. Development of blood vessel-related radiation damage in the fimbria of the central nervous system. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 18: 37-42, 1990.
6. Rubin P, Gash DM, Hansen JT et al. Disruption of the blood-brain-barrier as the primary effects of CNS irradiation. *Radiother Oncol* 31:51-60, 1994.
7. Hornsey S, Myers R, Coultas PG, et al. Turnover of proliferative cells in the spinal cord after X ray irradiation and its relation to time-dependent repair of radiation damage. *Br J Radiol* 54:1081-1085, 1981.
8. Siegal T and Pfeffer MR. Radiation-induced changes in the profile of spinal cord serotonin, prostoglandin synthesis, and vascular permeability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:57-64, 1995.
9. Siegal T, Pfeffer MR, Meltzer A, et al: Cellular and secretory mechanisms related to delayed radiation-induced microvessel dysfunction in the spinal cord of rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:649-659, 1996.
10. Neider C, Andratschke N, Price RE et al. Innovative Prevention Strategies for Radiation necrosis of the Central Nervous System. *Anticancer Research* 22: 1017-1024, 2002.
11. New P. Radiation injury to the nervous system. *Curr Opin Neurol* 14:725-734, 2001.
12. Rampling R, Symonds P. Radiation myelopathy. *Curr Opin Neurol* 11:627-632, 1998.
13. Burger PC, Boyko OB. The pathology of central nervous system radiation injury. In:Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE, eds. *Radiation injury to the nervous system*. New York, NY: Raven, 191-208,1991.
14. Castel JC, Caille JM. Imaging of irradiated brain tumours: value of magnetic resonance imaging. *J Neuroradiol* 16:81-132, 1989.
15. Van der Kogel AJ. Central Nervous System injury in small animal models. In *Radiation injury to the Nervous System* (RH Gutin, SA Leibel and GE Sheline, Eds), pp 91-111. Raven Press, New York, 1991.
16. Li YQ, Jay V and Wong CS. Oligodendrocytes in the adult rat spinal cord undergo radiation-induced apoptosis. *Cancer Res* 54:517-5422, 1996.
17. Mastaglia FL, McDonald WI, Watson JV and Yogendran K. Effects of x-radiation on the spinal cord: An experimental study of the morphological changes in the central nerve fibers. *Brain* 99, 101-122, 1976.
18. Fike JR, Cann CE, Turowski K, et al. Radiation dose response of normal brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14, 63-70, 1988.
19. Asai A, Matsutani M, Kohno T, et al. Subacute acute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer* 63, 1962-1974, 1989.
20. Hong JH, Chiang CS, Tsao CY, et al. Rapid induction of cytokine gene expression in the lung after single and fractionated doses of radiation. *Int J Radiat Biol* 75(11):1421-7, 1999.
21. Chiang CS, McBride WH. Radiation enhances tumor necrosis factor alpha production by murine brain cells. *Brain Res* 566: 265-269, 1991.
22. Merrill JE. Effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on astrocytes, microglia, oligodendrocytes and glial precursors in vitro. *Dev Neurosci* 13:130-137, 1991.
23. Akassoglou K, Bauer J, Kassiotis G et al. Oligodendrocyte apoptosis and primary demyelination by local TNF/p55TNF receptor signaling in the central nervous system of transgenic mice. Models for multiple sclerosis with primary oligodendroglipathy. *Am J Pathol* 153: 801-813, 1998.
24. Baron W, de jonge JC, de Vries H, et al: Regulation of oligodendrocyte differentiation: protein kinase C activation prevents differentiation of O-2A progenitor cells toward oligodendrocytes. *Glia* 22: 121-129, 1998.



25. Slungaard A, Vercellotti GM, Walker G et al: Tumor necrosis factor-alpha/cachectin stimulates eosinophil oxidant production and toxicity towards human endothelium. *J Exp Med* 171:2025-2041, 1990.
26. Sawaya R. The fibrinolytic enzymes in the biology of brain tumors. In: Sawaya MD, ed. *Fibrinolysis and the Central Nervous System*. Philadelphia, Pa: Hanley & Belfus, 106-126,1990.
27. Adair J, Baldwin N, Kornfeld M et al. Radiation-induced blood brain barrier damage in astrocytoma: relation to elevated gelatinase B and urokinase. *J Neurooncol* 44:283-289, 1999.
28. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 245:695-708, 1998.
29. Freeman JE, Johnston PGB, Voke JM. Somnolence after prophylactic cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *BMJ* 4:523-525, 1973.
30. Bleyer WA. Neurological sequelae of methotrexate and ionizing radiation: a new classification. *Cancer Treat Rep* 65:89-98, 1981.
31. Lampert P, Tom MI, Rider WD. Disseminated demyelination of the brain following Co60 radiation. *Arch Pathol* 68:322-330, 1959.
32. Hall EJ. Clinical Response of Normal Tissues. In: Hall EJ ed., *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincot Williams &Wilkins Press, Philadelphia, pp 339-360, 2000.
33. New P. Radiation injury to the nervous system. *Curr Opin in Neurology* 14:725-734, 2001.
34. Gutin PH. Treatment of radiation necrosis of the brain. In: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE (eds) *Radiation Injury to the nervous system*. Raven Press, New York, 271-282, 1991.
35. Schulthesis TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1093-1112, 1995.
36. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: Results of phase II trial. *J Neurosurg* 91: 251-260, 1999.
37. Safdari H, Fuentes JM, Dubois JB, et al. Radiation necrosis of the brain: Time of onset and incidence related to total dose and fractionation of radiation. *Neuroradiology* 1985; 27:44-47.
38. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*, 217: 377-384, 2000.
39. Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D. Distinguishing recurrent tumor and radiation necrosis with positron emission tomography versus stereotactic biopsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 73:9-14, 1999.
40. Chao ST, Suh JH, Raja S, et al. The sensitivity and spesifity of fDG PET in distinguishing brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J cancer* 96:191-197, 2001.
41. Yashino E, et al. Irradiation effects on metabolism of metastatic brain tumors: analysis by positron emission tomography and 1H-magneticresonance spectroscopy. *Stereotact Funct Neurosurg* 66:240-259, 1996.
42. Kahn D, Follet KA, Bushnell DL, Nathan MA, Piper JG, Madsen M, Kirchner PT. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201 Tl SPECT vs fluorodeoxyglucose PET. *Am J Roentgenol van den* 163:1459-1465, 1994.
43. Crossen JR, Garwood D, Glastein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 12:627-642, 1994.
44. Armstrong C, Ruffer J, Corn BW et al. Biphasic patterns of memory deficits following moderate-dose partial-brain irradiation: neuropsychologic outcome and proposed mechanisms. *J Clin Oncol* 13:2263-2271, 1995.
45. Vigliani MC, Duyckaerts C, Delattre JY. Radiation-induced cognitive dysfunction in adults. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handboook of clinical neurology*. North Holland, Amsterdam, pp 371-388,1997.
46. Ris MD, Packer R, Goldwein J et al. Intellectual outcome after reduced -dose 19: 3470-3476, 2001.
47. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V et al Whole brain irradiation and decline in intelligence. The influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 10: 1390-1396, 1992.
48. Hochberg F, Slotnick B. Neuropsychologic impairment in astrocytoma long survivors. *Neurology* 30:172-177, 1980.

49. Duffner PK, Horowitz ME, Krischner JP et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 328:1725-1731, 1993.
50. Hoppe-Hirsch E, Renier S, Lellouch-Tubiana A et al. Medulloblastoma in childhood: Progressive intellectual deterioration. *Childs Nerv Sys* 6:60-65, 1990.
51. Packer RJ, Sposto R, Atkins TE, et al. Quality of life in children with primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. *Pediatric Neurosci* 13:169-175, 1987.
52. Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al. Neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St. Jude's Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 17:3720-3728, 1999.
53. Mulhern RK, Kovnar E, Langston J, et al. Long-term survivors of leukemia treated in infancy: Factors associated with neuropsychologic status. *J Clin Oncol* 10: 1095-1102, 1992.
54. Merchant TE, Kiehna EN, Miles MA et al. Acute effects of radiation on cognition: Changes in attention on a computerized continuous performance test in pediatric patients with localized primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1271-1278, 2002.
55. Sloan AE, Arnold SM, Clair WH and Regine WF. Brain injury: Current management and investigations. *Seminars in Radiation Oncology*. 13:309-321, 2003.
56. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB, et al. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastasis. *Neurology* 39:789-796, 1989.
57. Surma-aho O, Niemela M, Vikki P, et al Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade gliomas patients. *Neurology* 56:1285-1290, 2001.
58. Taylor BV, Buckner JC, Cascino TL, et al. Effect of radiation and chemotherapy on cognitive function in patients with high grade glioma. *J Clin Oncol* 16: 2195-2201, 1998.
59. Regine WF, Scott C, Murray K, et al. Neurocognitive outcome in brain metastasis patients treated with accelerated fractionation vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy: An analysis from radiation therapy oncology group study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:711-717, 2001.
60. Cheung M, Chan AS, Law SC, et al. Cognitive function of patients with nasopharyngeal carcinoma with and without temporal lob necrosis. *Arch Neurol* 57:1347-1352, 2000.
61. Rose L, Abrey LE, Rosenblum MK et al. Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma. *Neurology* 62:451-456, 2004.
62. Molnar PP, O'Neill BP, Scheithauer BW, et al. The blood-brain barrier in primary CNS lymphomas:ultrastructural evidence of endothelial cell death. *Neurooncol* 1:89-100, 1999.
63. Delattre JY, Rosenblum MK, Thaler HT, et al. A model of radiation myelopathy in the rat. *Pathology, regional capillary permeability changes and treatment with dexamethasone. Brain* 111:1319-1336, 1988.
64. Tada E, Matsumoto K, Kinoshita K, et al. The protective effect of dexamethasone against radiation damage induced by interstitial irradiation in normal monkey brain. *Neurosurg* 41: 209-217, 1997.
65. Lee AW, Kwong DL, Leung SF, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: Significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:75-85, 2002.
66. Schulthesis TE, Stevens LC. Radiation myelopathy. *Am J of neuroradiol* 13:1056-1058, 1992.
67. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 44:2020-2027, 1994.
68. Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer* 80:2005-2012, 1997.
69. Leber KA, Eder HG, Kovac H, et al. Treatment of cerebral radionecrosis by hyperbaric oxygen therapy. *Stereotact Func Neurosurg* 1997;70: 229-236.
70. Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD, Levin VA. Methylphenidate improves cognition, mood and function of brain tumor pateints. *J Clin Oncol* 16:2522-2527, 1998.
71. Oldfield EH, Friedman R, Kinsella T, et al. Reduction in radiation induced brain injury by use of pentobarbital or lidocain protection. *J Neurosurg* 72:737-744, 1990

72. Denekamp J, Terry NHA, Sheldon PW, et al. The effect of pentobarbital anesthesia on the radiosensitivity of four mouse tumors. *Int J Radiat Biol* 35: 277-280, 1979.
73. Nieder C, Leicht A, M otaref B, et al. Late radiation toxicity after whole-brain radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 22:573-579, 1999.
74. Franklin RJ, Bayley SA, Milner R et al. Differentiation of the O-2A progenitor cell line CG-4 into oligodendrocytes and astrocytes following transplantation into glia-deficient areas of CNS white matter. *Glia* 13: 39-44, 1995.
75. Groves AK, Barnett SC, Franklin RJ et al. Repair of demyelinated lesions by transplatation of purified O-2A progenitor cells. *Nature* 362,:453-455, 1993.
76. Tontsch U, Archer DR, Dalcq MD and Duncan ID. Transplantation of an oligodendrocyte cell line leading to extensive myelination. *Proc Natl Acad Sci* 91:11616-11620, 1994.
77. Rezvani M, Birds DA, Hodges H et al. Modification of Radiation Myelopathy by the Transplantation of Neurol Stem Cells in the Rat. *Radiation Research* 156: 408-412, 2001.
78. Highfield DA, Hu D, Amsel A: Alleviation of x-irradiation-based deficit in memory-based learning by D-amphetamine: Suggestions for attention deficit-hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:5785-5788, 1998.

**Yazışma Adresi:**

Yard. Doç. Dr. Mine GENÇ  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
42080 Akyokuş  
KONYA

e-mail: minegenc@yahoo.com

Tel: (0.332) 223 65 25

Fax: (0.332) 223 61 81

e-mail: ufukergun@yahoo.com

e-mail: uselek@hacettepe.edu.tr