

عوارض مغزی در اثر رادیوتراپی

چکیده:

نکروز ناشی از رادیوتراپی در مغز به طور متوسط ۱ تا ۲ سال بعد از دریافت رادیوتراپی تظاهر پیدا می‌کند. سطح شناختی بیمار در طی چند سال کاهش پیدا می‌کند. شیوع و شدت آن وابسته به دوز و حجم رادیوتراپی شده است و می‌تواند در اثر فاکتورهای: انجام شیمی درمانی همزمان، بالا بودن سن، دیابت و محل رادیوتراپی شده در مغز افزایش پیدا کند. برای رادیوتراپی‌های تقسیمی با دوزهای کمتر از ۲/۵ گری شیوع نکروز ناشی از رادیوتراپی ۱۰-۵٪ است که در BED ۱۲۰ گری بین (۱۴۰-۱۰۰) و ۱۵۰ گری (۱۷۰-۱۴۰) پیش بینی می‌شود. برای جلسات دو بار در روز، شیب عوارض افزایش می‌یابد که در BED^۱ بیشتر از ۸۰ گری اتفاق می‌افتد. برای مقادیر بیشتر یا مساوی ۲/۵ گری، شیوع و شدت عوارض غیر قابل پیش بینی است. در رادیوتراپی یک جلسه‌ای یک نسبت واضح بین حجم هدف و ریسک عوارض به روشنی دیده می‌شود. اختلالات شناختی در کودکان در دوزهای کوچکتر یا مساوی ۱۸ گری به تمام مغز به مقدار زیادی دیده می‌شود. به نظر نمی‌رسد در بزرگسالان بعد از گذشت ۴ سال از رادیوتراپی کاهش شناختی غیر قابل برگشتی وجود داشته باشد.

کلید واژگان: تومور مغزی، رادیوتراپی، رادیونکروز.

CLINICAL SIGNIFICANCE

رادیوتراپی نقش مهمی در درمان‌های کیوراتیو و پالیاتیو بیماران مبتلا به تومورهای مغزی اولیه و متاستاتیک دارد. تومورهای مغزی اولیه ۲۲٪ تومورها را در افراد کمتر از ۱۸ سال تشکیل می‌دهند. متاستاز مغزی در تقریباً ۳۰٪ بیماران مبتلا به سالیید تومورها ایجاد می‌شود. عوارض حاد و دیررس رادیوتراپی بر مغز شایع است. فیلدهای رادیوتراپی استفاده شده جهت درمان تومورهای فوقانی سر و گردن (مثل فارنکس و حفره‌های نازال) اغلب بخشی از مغز را هم در بر می‌گیرد.

ENDPOINT

عوارض حاد رادیوتراپی مغز شامل تهوع، استفراغ و سردرد است، سرگیجه و تشنج هم با شیوع کمتری اتفاق می‌افتد. این علائم گذرا بوده و عموماً به درمان‌های دارویی پاسخ می‌دهند. عوارض دیررس رادیوتراپی مغز شامل نکروز ناشی از رادیوتراپی و اختلالات شناختی است. بیوپسی به ندرت جهت تأیید شک به نکروز ناشی از رادیوتراپی انجام می‌شود.

1. BED: Biologically Effective Dose

دوز معادل بیولوژیکی که بر اساس جنس اشعه، دوز هر جلسه و پاسخ بافت‌های زود پاسخ و در پاسخ ($\frac{\alpha}{\beta}$) و تعداد جلسات درمان متفاوت می‌باشد.

Table 1. Dose-volume predictors of radiation necrosis after stereotactic radiosurgery

Reference	Diagnosis	Technique	Patients (n)	Dmin* (Gy)	RN incidence (%)	Subgroup (cm ³)	RN incidence (%)	Primary toxicity predictor	Other risk factors
1	AVM	GK	823	?	5			Average dose in 20 cm ³	
2	Mixed	LINAC	133	15.0 (7.0-25.0)	12.8	V ₁₀ : <10 vs. >10	0 vs. 23.7	V ₁₀	Location
3	AVM	GK	307	20.9 (12-30)	10.7			V ₁₂	Location
4	AVM	LINAC	73	16 (10-22)	14	Tx volume: <1, 1-3.9, 4-13.9, >14	0, 15, 14, 27	Treatment volume	Dose, previous brain insult
5	Mixed	GK	243	20 (10-30)	7			V ₁₀	Repeated radiosurgery, Glioma
6	Mixed	GK	749	18 (16-19) [†]	?	Prescription volume: 0.05-0.66, 0.67-3, 3.1-8.6, 8.7-95.1	0, 3, 7, 9	Prescription volume	
7	AVM	Proton beam	1250	10.5 (4-65)	4.1			Dose and volume combined	Older age, location
8	AVM	?	269	?	4.7			V ₁₂	
9	Brain metastases	GK	137	16 (12-25)	11.4	Tx volume: <2, >2	3.7, 16	Volume	
10	Tumor	GK	129	17.3 (11-25)	30	V ₁₂ : 0-5, 5-10, 10-15, >15	23, 20, 54, 57	V ₁₂	Location, previous WBRT, male

Abbreviations: Dmin = minimal dose; RN = radiation necrosis; AVM = arteriovenous malformation; GK = gamma knife; LINAC = linear accelerator teletherapy machine; V₁₀ = percentage of volume receiving ≥10 Gy; V₁₂ = percentage of volume receiving ≥12 Gy; Tx = treatment; WBRT = whole brain radiotherapy.

* Data presented as mean, with range in parentheses, unless otherwise noted.

[†] Range refers to 25th to 75th quartile. Radiation dose-volume effects in brain ● Y. R. LAWRENCE *et al.*

Table 2. Dose-volume predictors of radiation necrosis after fractionated radiotherapy

Reference	Patients (n)	Disease	Volume	Fraction size*	Prescribed dose (Gy)	Fractions/week*	BED (Gy)	RN incidence (%)	Comment
12	141	NPC	TL	2	66	5	110	0	5-y Actuarial rate
12	126	NPC	TL	2.5	60	4	110	0	" "
12	89	NPC	TL	2.5	60	5	110	1.4	" "
12	53	NPC	TL	3.5	59.5	3	129	8.1	" "
12	218	NPC	TL	2	62.5	5	108	1.5	" "
12	109	NPC	TL	2	62.5	5	108	1.4	" "
12	212	NPC	TL	2.5	61	4	119	0.6	" "
12	48	NPC	TL	1.6	71.2	10	115	14	" "
13	56	NPC	TL	3.8	45.6	2	103	4.8	10-y Actuarial rate
13	621	NPC	TL	4.2	50.4	2	121	18.6	" "
13	320	NPC	TL	2.5	60	2	110	4.6	" "
12	105	NPC	TL	2	67	5	112	1	Data represent dose range and fractionation parameters; mean values given; time of evaluation not clearly stated
12	378	NPC	TL	2	67	5	107	1.1	" "
12	86	NPC	TL	2.1	54	5	92	1.2	" "
12	143	NPC	TL	1.9	62	5	101	1.4	" "
12	152	NPC	TL	3	60	5	120	3.3	" "
12	18	NPC	TL	2.4	60	5	108	5.6	" "
12	82	NPC	TL	2.5	60	5	110	19.5	Time of evaluation not clearly stated
12	23	NPC	TL	1.6	67.2	10	103	34.8	" "
12	77	NPC	TL	1.6	71.2	10	131	40.3	" "
14	60	HGG	PB	1.6	51.2	10	79	1.6	Received nitrosourea; endpoint, possible RN on 18-mo imaging
14	66	HGG	PB	1.2	68.4	10	96	6.1	" "
14	51	HGG	PB	1.2	79.2	10	111	17.7	" "
15	291	HGG	PB	2	?	5	103	4	Assume α/β of 2, BED included initial and salvage RT; some patients received chemotherapy; range of fraction sizes used; time of evaluation not clearly stated
15	11	HGG	PB	2	?	5	138	9	" "
15	23	HGG	PB	2	?	5	173	17	" "
15	23	HGG	PB	2	?	5	208	22	" "
16	101	LGG	PB	1.8	50.4	5	81	2.5	" "
16	102	LGG	PB	1.8	64.8	5	104	11	" "
17	213	BM	WB	3	30	5	60	0	Median survival only 6 mo; later events might have been missed; time of evaluation not clearly stated
17	216	BM	WB+B	1.6	54.4	10	83	0.4	" "
18	63	BM	WB+B	1.6	48	10	74	0.0	" "
18	121	BM	WB+B	1.6	54.4	10	83.4	1.7	" "
18	105	BM	WB+B	1.6	64	10	98.4	1.9	" "
18	56	BM	WB+B	1.6	70.4	10	108	1.8	" "
19	11	NPC	TL	1.6	64	10	98	27	Refers to dose received by temporal lobe; time of evaluation not clearly stated
19	70	NPC	TL	1.2	70.8	10	99	0	" "

Abbreviations: NPC = nasopharyngeal cancer; TL = temporal lobe; BM = brain metastases; LGG = low-grade glioma; HGG = high grade glioma; WB = whole brain; WB+B = whole brain 32 Gy plus boost; PB = partial brain; RN = radiation necrosis.

* For most fractions, S22

جدول ۱: فاکتورهای پیش بینی کننده
تکروز ناشی از رادیوتراپی
دوز - حجم بعد از
استرئوتاکتیک رادیوسرجری

جدول ۲: فاکتورهای پیش بینی کننده
تکروز ناشی از رادیوتراپی
دوز - حجم بعد از
رادیوتراپی تقسیمی

وضوح قابل تشخیص باشد و ادم زیاد در برابر حجم ضایعه‌ی انهناس شده می‌باشد. گذشت زمان کمک کننده‌ترین ویژگی است، معمولاً بهبود خود به خود ادم و حجم ضایعه با گذشت زمان در تومورهای فعال ناممکن است و برعکس بدتر شدن ویژگی‌های imaging غیراختصاصی است و می‌تواند با هر دو مورد همراه باشد.

پیگیری توسط تصویربرداری بعد از یک یا دو ماه می‌تواند برای ارزیابی تغییرات دوره‌ای وسیع مفید باشد و برای تصمیم‌گیری‌های بعدی کمک کننده باشد. (تصویر CT)



تصویر CT

کارآیی سایر مودالیتی‌های تصویربرداری برای افتراق نکروز ناشی از رادیوتراپی از تومورهای فعال در حال مطالعه است. اگرچه ثابت نشده است که هیچ مودالیتی به تنهایی در تأیید تشخیص به اندازه‌ی کافی اختصاصی عمل کند.

Perfusion weighted MRI ممکن است کاهش حجم خون داخل مغزی (CBV^1) را در نکروز ناشی از رادیوتراپی نشان دهد؛ درحالی‌که تومورهای فعال همراه با افزایش CBV هستند. دیفیوژن محدود در diffusion weighted MRI مطرح کننده تومور اکتیو است. (تصویر MR)

شیوع رادیونکروز در استرئوتاکتیک رادیوسرجری حجم دوز ۱۰ گری که حجم بیشتر از ۱۰ سانتی متر مکعب داشته باشد، به شدت افزایش پیدا می‌کند.

ریسک فاکتورهای دیگر شامل سن بالا، محل تابش و رادیوتراپی‌های قبلی می‌باشد. در استرئوتاکتیک رادیوسرجری تومورهای مغزی کل دوز اشعه‌ی مورد نیاز با فیکساسیون بسیار سخت اسکالپ (فریم‌های کاشته شده بر توسط جراحی)، در یک یا حداکثر دو جلسه داده می‌شود. دوز هر جلسه و به خصوص افزایش دوز توتال می‌تواند شیوع نکروز ناشی از رادیوتراپی را افزایش دهد.

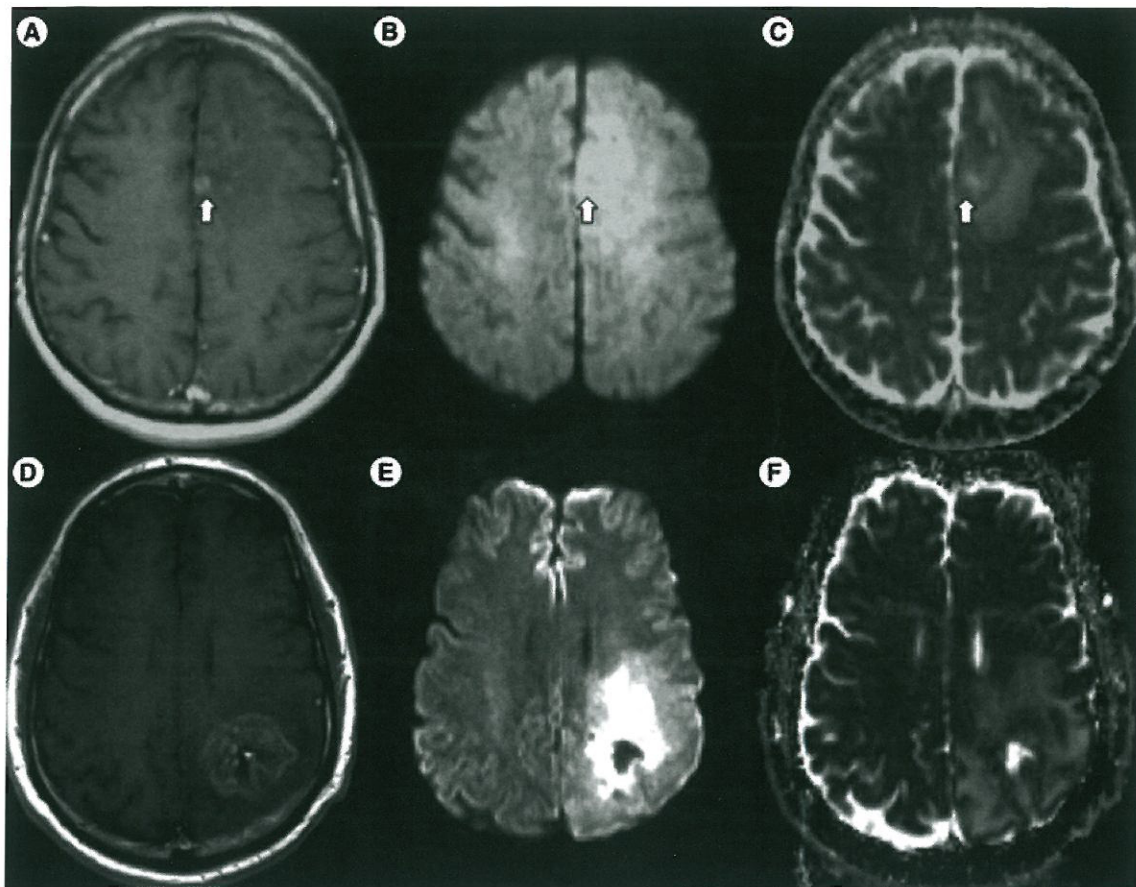
در اکثر مطالعات تعریف نکروز به وسیله علائم جدید و یافته‌های رادیولوژیک مشخص شده است. در بیشتر پژوهش‌ها شیوع توکسیستی دیررس عمدتاً در بیمارانی که زنده مانده‌اند، جمع‌آوری شده است و نه از بین بیماران در ریسک. بنابراین مقدار ریسک، پایین تخمین زده می‌شود چون برخی افراد که بنا بوده دچار توکسیستی شوند، مرده‌اند. جراحی، شیمی درمانی، استروئیدها، داروهای ضد تشنج و اپیوئیدها تخریب نورولوژیک و فانکشن شناختی دارند و می‌توانند توکسیستی ناشی از رادیوتراپی را تحت تأثیر قرار دهند.

برای رادیوسرجری شیوع نکروز به دوز، حجم و ناحیه رادیوتراپی شده وابسته است. حداکثر دوز تحمل شده برای تارگت‌های ۳۱-۴۰ میلی‌متر، ۱۵ گری و برای اهداف ۲۱-۳۰ میلی‌متر، ۱۸ گری، برای تارگت‌های کمتر از ۲۰ میلی‌متر، بیشتر از ۲۴ گری بوده است. حجمی از مغز که ۱۲ گری یا بیشتر را می‌گیرد با شیوع نکروز رادیوتراپی و تغییرات رادیولوژیک ارتباط دارد.

تشخیص:

افتراق عود تومور از نکروز ناشی از رادیوتراپی با تصویربرداری می‌تواند بسیار مشکل باشد. معمولاً conventional MRI یک توده contrast – enhancing با نکروز مرکزی و ادم راکتیو در داخل محل تومور اصلی یا در مجاورت آن و یا محل دریافت کننده‌ی بیشترین دوز رادیوتراپی را نشان می‌دهد. این ویژگی در imaging کاملاً با تظاهرات یک تومور مغزی اولیه high grade و متاستازهای مغزی هم‌پوشانی دارد و بنابراین تفسیر تصاویر می‌تواند چالش برانگیز باشد.

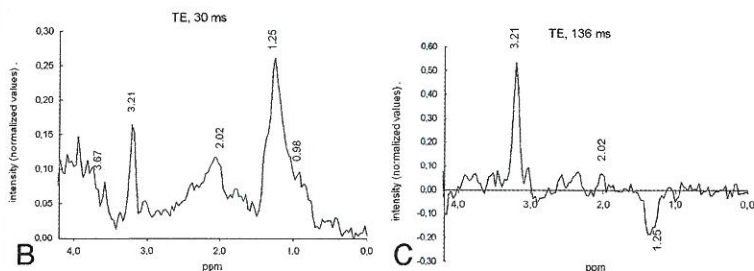
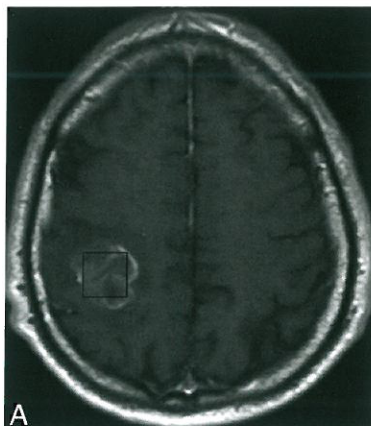
ویژگی‌های conventional imaging که بیشتر به نفع نکروز ناشی از رادیوتراپی است شامل فقدان ضایعه‌ای است که در سکانس T2 به



تصویر MR

Diffusion-weighted images and apparent diffusion coefficient images for low- and high-grade glioma

(A & D) Postcontrast T1-weighted images, (B & E) diffusion-weighted images obtained at $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ and (C & F) the corresponding apparent diffusion coefficient maps for patients with (A-C) grade II astrocytoma and (D-F) recurrent glioblastoma, respectively. The bright signal on diffusion-weighted images can result from some combination of restricted diffusion and T2 hyperintensity, the latter of which can occur within edematous tissue, for example. The apparent diffusion coefficient maps eliminate T2 contributions so that restricted diffusion, shown as areas of darker image intensity, can be more clearly delineated. In turn, restricted diffusion may represent areas of increased tumor cell density.



تصویر MRS

A, Axial T1-weighted postcontrast image in a 53-year-old man shows a right frontoparietal necrotic mass. The box shows the VOI used for spectroscopy. The patient's KPS score after surgical debulking was 80. Treatment with chemoradiotherapy was performed. B, STE spectrum shows the presence of lipids at both 0.90 and 1.30 ppm, a large Cho peak (centered at 3.21 ppm), and various resonances between 3.55 and 4.00 ppm. The elective spectroscopy parameter at this TE was in the range of patients with long survival ($NI_{3.67} = 0.0623$ [>0.0473 , good prognosis]) as well as the value of the ratio (ratio $I_{3.67}/I_{0.98} = 0.7425$ [>0.5510 , good prognosis]).

نهایتاً ممکن است نمونه برداری از ضایعه‌ی مشکوک به منظور تشخیص قطعی مورد نیاز باشد به خصوص در بیمارانی که علامت دار هستند و با گذشت زمان یافته‌های imaging بدتر می‌شوند.

درمان:

در بسیاری از موارد نکروز ناشی از رادیوتراپی یک روند خودمحدود شونده است که می‌تواند بدون هیچ مداخله‌ای با درمان‌های نگهدارنده کنترل شود. در بیماران علامت دار درمان اولیه با دوز متوسط گلوکوکورتیکوئید (مثل ۴ تا ۸ میلی گرم دگزامتازون روزانه) پیشنهاد می‌شود که معمولاً با کاهش ادم مغزی باعث بهبود سریع علائم می‌شود. بعد از کنترل علائم، گلوکورتیکوئیدها می‌تواند در دوره‌های چند هفته‌ای به تدریج کم شود. عموماً به منظور فالوآپ، تصویربرداری بعد از یک یا دو ماه توصیه می‌شود. در بیمارانی که در پاسخ به گلوکوکورتیکوئیدها به بهبود علائم مشاهده نمی‌شود یا زمانی که کاهش کورتیکواستروئیدها با بازگشت علائم همراه است، گزینه‌های درمانی دیگری مثل بواسیزوماب و interstitial laser thermal therapy مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

در یک مطالعه گذشته‌نگر و یک تریال بالینی کوچک نشان داده شده که بواسیزوماب می‌تواند در موارد انتخابی نکروز مغزی ناشی از رادیوتراپی مفید باشد. در یک تریال بالینی double-blind، چهارده بیمار که با تأیید بررسی‌های رادیوگرافیک و بیوپسی مبتلا به نکروز ناشی از رادیوتراپی شده بودند، به طور تصادفی بواسیزوماب (۷/۵ mg/kg هر سه هفته رای ۴ دوز) یا salin placebo مصرف کرده‌اند.

در گروه بیمارانی که بواسیزوماب مصرف کرده‌اند، بهبود علائم

نورولوژیک یا یافته‌های تصویربرداری بر اساس معیارهای MRI مشاهده شد. در گروه پلاسبو هیچ پاسخی دیده نشد و همه‌ی آنهایی که روی پلاسبو پیشرفت کردند به بواسیزوماب پاسخ دادند. در سایر گروه‌ها کاهش بهبود علائم تا ۷۵ الی ۹۰٪ گزارش شد و حداقل یک گزارش از بدتر شدن علائم بالینی با بواسیزوماب وجود دارد. دوز و دوره‌ی مصرف مطلوب بواسیزوماب به منظور درمان نکروز ناشی از رادیوتراپی تعیین نشده است. در مطالعات کوچکی عود علائم و یا عود رادیوگرافیک بعد از قطع بواسیزوماب در ۲ از ۵ و ۱۱ از ۲۰ بیمار گزارش شده است. برخی از بیماران ممکن است به شروع مجدد درمان با بواسیزوماب پاسخ دهند درحالی که هیچ عارضه جانبی جدی در تریال‌های رندومیزه گزارش نشده اما مطالعات بیشتری برای تعیین بهتر پروفایل ایمن بواسیزوماب در کنترل نکروز ناشی از رادیوتراپی مثل دوز و دوره‌ی درمان مطلوب مورد نیاز است.

رژکشن جراحی بافت نکروزه در برخی موارد لازم است به ویژه در مواردی که بر اساس تغییرات رادیوگرافیک بین پیشرفت تومور یا نکروز شک وجود دارد یا در بیمارانی که دچار نکروز شدید ناشی از رادیوتراپی شده‌اند و منع مصرف بواسیزوماب دارند. جراحی می‌تواند با کاهش اثر فشاری تومور و کاهش نیاز به مصرف استروئید بعد از جراحی به تسکین بیمار کمک کند. گزارش شده است که مصرف ضدانعقادها، درمان با آنتی پلاکت‌ها و درمان با اکسیژن پرفشار در موارد محدودی می‌تواند منفعی داشته باشد اما اثربخشی آن در مطالعات آینده نگر ثابت نشده است.

ادامه دارد ...

Reference:

1. Up To Date; Oct 13, 2016.
2. Lawrence Y.R., Li X.A., Naqa I.E., et al. Radiation dose-volume effects in the brain. Int.J.Radiation oncology boil.phys. Elsevier; 2010