

# Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Ensefalopati

Hanefi Yıdırım<sup>id</sup>, Yusuf Doğan<sup>id</sup>, Hasan Eryeşil<sup>id</sup>

## ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Kemoterapiye bağlı santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi hakkında bilgi sahibi olmak
- Radyoterapiye bağlı SSS komplikasyonlarını değerlendirmek
- Radyoterapiye bağlı psödoprogresyon ve radyasyon nekrozunu tanımlayabilmek
- Eş zamanlı kemo-radyoterapi tedavisi alanlarda SSS toksisitesini kavrayabilmek

Yıdırım H, Doğan Y, Eryeşil H. Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):109-120.

## ÖZ

Kanser tedavisindeki gelişmelerle birlikte kanserli hastaların yaşam süresi uzamış ve buna bağlı olarak kanserli hastalarda gelişebilen nörolojik bozuklukların görülme sıklığı artmıştır. Kanserli hastalarda görülen nörolojik komplikasyonlar metastaz, para-neoplastik sendrom, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi metabolik sebeplere bağlı olabileceği gibi radyoterapi ve kemoterapiye bağlı da gelişebilmektedir. Sitotoksik ve biyolojik ajanlar daha çok periferik sinir sistemini etkilemekle birlikte, bu ajanların santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları da mevcuttur. Kemoterapi ile ilişkili en yaygın görülen yan etkiler akut beyaz cevher hastalığı, posterior reversible ensefalopati sendromu, arteriyel ve venöz yapıarda tromboz veya kanama gibi vasküler patolojiler olarak sayılabilir. Bunların yanında aseptik menenjit, akut panserebellar sendrom, transvers miyelopati, kronik bilişsel bozukluk gibi komplikasyonlarda tanımlanmıştır. Radyoterapi birçok beyin tümöründe tek başına ya da kemoterapi ile birlikte kombine olarak kullanılan tedavi yöntemidir. Genel olarak kraniyal radyoterapi iyi tolere edilmekle birlikte, radyoterapinin kısa dönem ve uzun dönem SSS yan etkileri görülebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ensefalopati, kemoterapi, manyetik rezonans görüntüleme, radyoterapi

## GİRİŞ

Kanser tedavisindeki gelişmelerle birlikte kanserli hastaların yaşam süresi uzamış ve buna bağlı olarak kanserli hastalarda gelişebilen nörolojik bozuklukların görülme sıklığı artmıştır. Nörolojik komplikasyonlar hastalığın herhangi bir zamanında görülebilmekte ve morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir.

Kanserli hastalarda görülen nörolojik komplikasyonlar metastaz, para-neoplastik sendrom, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi metabolik sebeplere bağlı olabileceği gibi radyoterapi ve kemoterapiye bağlı da gelişebilmektedir. Sitotoksik ve biyolojik ajanlar daha çok periferik sinir sistemini etkilemekle birlikte, bu ajanların santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları da mevcuttur. Bu yazıda kemoterapiye bağlı gelişen SSS komplikasyonları ele alınacaktır.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

✉ Hanefi Yıdırım • yildirimhanefi@gmail.com

Kemoterapi ilişkili SSS toksisitesi, benzer semptomlar göstermesi nedeni ile beyin metastazı, metabolik durumlar ve sayısız başka nedenlere bağlı oluşan ensefalopati ve paraneoplastik sendrom gibi patolojiler ile karışabilir. Doğru ayırıcı tanıya erken ulaşmak önemli ve zordur. Tedavi ilişkili ensefalopati tanısı koyabilmek hastanın prognozunu önemli ölçüde değiştirebilir.

Kemoterapiye bağlı SSS toksisitesinin oluşumu ilacın dozuna, verilmiş şekline, radyasyon tedavisi alıp almadığına, kullanılan diğer ilaçlara, hastanın komorbiditesine, renal ve hepatik bozukluklara ve hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir [1].

Kemoterapi ilişkili nörotoksosite, ilaçların çeşitliliği ve farklı kombinasyonlarda kullanılması nedeni ile klinik ve radyolojik olarak çok farklı şekillerde görülebilir. En yaygın görülen etkiler akut beyaz cevher hastalığı, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), arteriyel ve venöz yapılar da tromboz veya kanama gibi vasküler patolojiler olarak sayılabilir [2]. Bunların yanında aseptik menenjit, akut pansebellar sendrom, transvers miyelopati ve kronik bilişsel bozukluk gibi komplikasyonlarda tanımlanmıştır [3].

## ENSEFALOPATİ

Santral sinir sistemini etkileyen en yaygın kemoterapi ilişkili toksisite ensefalopatidir. Bilinç bulanıklığı, nöbet, nörodavranışsal bozukluk veya fokal nörolojik bulgularla kendini gösterebilir. Birçok farklı kemoterapotik ajan ensefalopatiye neden olabilir. Kemoterapi dışında metabolik ve endokrin bozukluk, SSS enfeksiyonu, metastaz gibi birçok durum ensefalopati ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Sistemik yüksek doz metotreksatın akut, subakut ve kronik ensefalopatiye neden olabileceği bildirilmiştir. İfosfamid genellikle geri dönüşümlü akut ensefalopati tablosuna neden olabilir. Bunun dışında sisplatin, mitomisin C, yüksek doz fludarabin gibi birçok kemoterapotik ajanlar ensefalopatiye yol açabilir. 5-flourourasil tedavisi hi-

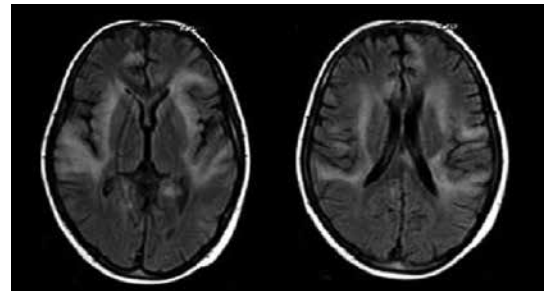
peramyemi ve beyin parankiminde transient multifokal kontrastlanmayla birlikte kendini gösteren ensefalopatiye neden olabilir [3].

Akut ensefalopati tedavi başlangıcında görülürken subakut ensefalopati tedavi sonrası 1 hafta ila 6 ay aralığında, gecikmiş ensefalopati ise tedavi sonrası 6 aydan uzun süreçte gözlenir [3].

Akut lökoensefalopatide manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları olarak periventriküler beyaz cevherde, sentrum semiovale ve korona radiata düzeyinde T2/FLAIR sekanslarda bilateral simetrik intensite artışları görülebilir. Erken dönemde bu alanlarda difüzyon kısıtlanması gözlenebilir. Kontrast tutulumu genellikle beklenmez [4]. Bu durum genellikle geri dönüşümlüdür, çoğu hastada ilacın kesilmesi ile birlikte tamamen iyileşme gözlenmektedir (Resim 1) [5].

Gecikmiş lökoensefalopatide MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde diffüz beyaz cevher hiperintensitesine parankimal hacim kaybı eşlik eder. T2A hiperintensitesi U fiberlere ve korpus kallozuma yayılım gösterebilir. Beyaz cevherde ensefalomalazik alanlar gözlenebilir [2].

Ayrıca yüksek doz metotreksat tedavisinde subakut lökoensefalit olarak tanımlanan stroke-like sendrom bildirilmiştir. Stroke-like sendromda MRG'de periventriküler beyaz cevherde T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens, difüzyonda kısıtlanma gösteren fokal alanlar izlenir. Genellikle takip görüntülerde difüzyon kısıtlanması geriler [6].



**Resim 1.** Yüksek doz metotreksat tedavisine bağlı T2/FLAIR görüntülerde periventriküler alanda konfluent oluşturan hiperintens diffüz beyaz cevher tutulumları (Prof. Dr. Alpay ALKAN'ın izniyle).

## Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu

PRES genellikle geri dönüşümlü akut bir ensefalopati tablosudur. Klinik bulguları baş ağrısı, nöbet, görme bozuklukları ve mental durum değişiklikleridir. Kemoterapi sonrası saatler içerisinde gelişebileceği gibi birkaç gün sonra da görülebilir. PRES ile ilişkilendirilen ajanlar başlıca siklosporin, sisplatin, 5-florourasil, metotreksat, ifosfamid, bevasizumab olarak sayılabilir [5].

PRES daha önceden hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine sekonder metabolik bozukluklar sonucu olduğu düşünülse de son çalışmalar kemoterapötik ilaçların direk toksik etkisi ve tümör lizisin böbreği etkilemesi ile de oluşabileceğini göstermiştir. Kemoterapi ilişkili PRES'de hipertansiyon olması şart değildir [2].

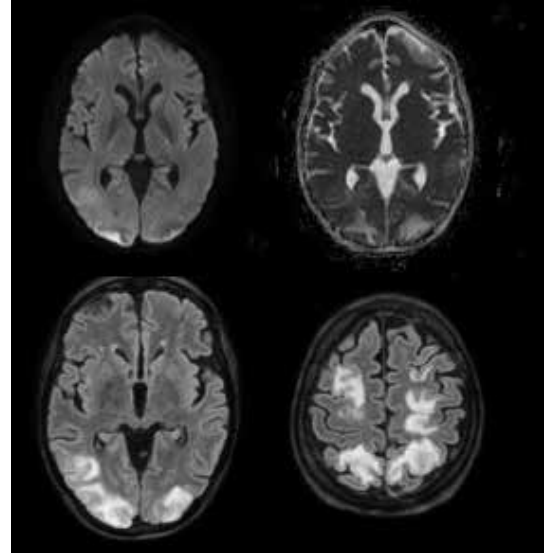
MRG'de vazojenik ödem ile uyumlu genellikle simetrik tutulumlu parankimal T2A hiperintens görünüm izlenmektedir. Asimetrik tutulumlar da bildirilmiştir. **Genellikle parietal ve oksipital lobları tutmakla birlikte frontal lob ve serebellum tutulumları da görülebilir.** Difüzyonda kısıtlanma izlenmez. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve görünür difüzyon katsayısında hiperintens T2 shine-true görülebilir. İskemi ile ayırıcı tanısında difüzyon kısıtlanmasının izlenememesi önemlidir. Tutulum alanlarında kontrast tutulumları beklenmez. Ancak nöbet sonrası erken dönemde kontrast tutulumu olabileceği bildirilmiştir (Resim 2) [2, 4].

## Nörovasküler Komplikasyon

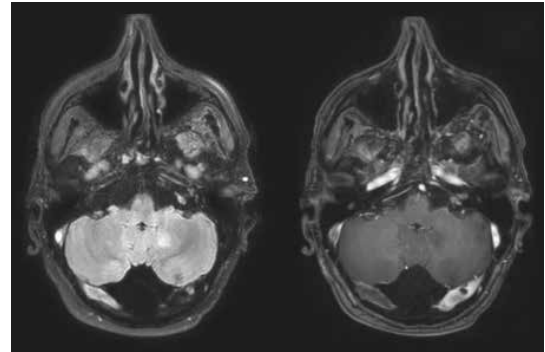
Pek çok farklı kemoterapik ajan venöz tromboz, arteriyel tromboembolizm ve hemoraji gibi nörovasküler olaylara neden olabilir. **Sisplatinin iskemik inme, L-asparaginazın venöz tromboz ve intrakraniyal kanamaya, mitomisin trombotik mikroanjyopatiye yol açabileceği bilinmektedir.** Trombositopeniye neden olan kemoterapi rejimleri subaraknoid ve subdural hemorajilere yol açabilir. Ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü/vasküler endotelial

büyüme faktörü reseptörlerini inhibe ederek angiogenezi engelleyen bevasizumab, sorafenib, sunitinib gibi monoklonal antikorlar da hipertansiyon, arteriel ve venöz tromboembolizm ve intrakraniyal hemorajiye neden olabilir (Resim 3) [1, 3].

5-florourasil kardiyotoksik bir ajan olup koroner vazospazma yol açabileceği bilinmektedir.

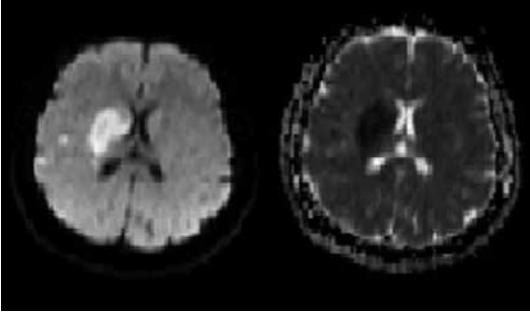


**Resim 2.** 5-flourourasil ve oksaliptin kemoterapisi alan mide kanseri tanılı hastada tedavinin 5. gününde gelişen PRES. Her iki temporal, parietal, oksipital lobda difüzyonda kısıtlanma göstermeyen T2A'da hiperintens alanlar. Her iki frontal lobda da fokal tutulum alanları. PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromu.



**Resim 3.** Bevasizumab kullanan hastada gelişen sağ transvers sinüs trombozu. FLAIR görüntüde sağ transvers sinüste sinyal void kaybı izlenmekte olup kontrastlı T1A'da sağ transvers sinüste dolum defekti ve aynı seviyede retroserebellar araknoid kist izlenmektedir.

Bununla birlikte serebral vazospazma da neden olarak stroke-like sendroma yola açabileceğini gösteren olgular bildirilmiştir (Resim 4) [7].



**Resim 4.** 5-flourourasil tedavisine bağlı sağ bazal ganglionlar düzeyinde difüzyonda kısıtlanma gösteren stroke-like sendrom ile uyumlu görünüm mevcuttur (Prof. Dr. Alpay ALKAN'ın izniyle).

### Aseptik Menenjit

Aseptik menenjit intratekal kemoterapi tedavisi sırasında ortaya çıkabilir. İntratekal metotreksat tedavisi alan hastaların %10-%60'ında görülebildiği bildirilmiştir. Baş ve boyun ağrısı, ateş, bulantı, kusma ve laterji gibi klinik bulgularla kendini gösterir. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde hafif pleositoz ve protein artışı izlenirken mikrobiyolojik ajan saptanmaz. Çoğu hasta kortikosteroid ve antipiretik tedavisi ile iyileşir ve klinik bulgular günler içerisinde düzelir [5].

Radyolojik bulguları menenjit bulguları ile benzerdir. MRG'de FLAIR sekansında sulkus ve sisternalarda hiperintensite ve T1 ağırlıklı kontrastlı serilerde leptomeningeal kontrastlanma izlenebilir. Postkontrast FLAIR sekansında leptomeningeal kontrastlanma en duyarlı bulgudur [8].

Ayrıca nadir görülmesine rağmen intratekal kemoterapik ajanlara bağlı transvers miyelopatinin gelişebildiği gösterilmiştir [9].

### RADYASYONA BAĞLI ENSEFALOPATI

Radyoterapi birçok beyin tümöründe tek başına ya da kemoterapi ile birlikte kombine olarak

kullanılan tedavi yöntemidir. Radyoterapi cerrahi operasyondan sonra kalan tümör hücrelerini yok etmek amacıyla, cerrahi yapılamayan hastalarda primer tedavi yöntemi olarak ya da tümöre bağlı semptomları azaltmak amacıyla uygulanmaktadır [10].

Genel olarak kraniyal radyoterapi iyi tolere edilmekle birlikte, radyoterapinin kısa dönem ve uzun dönem yan etkileri görülebilmektedir. Bir kısım hastalarda görülen radyoterapi ilişkili yan etkilerin radyoterapi protokolüne, tümör ve hasta ilişkili nedenlere bağlı olduğu tespit edilmiştir. Radyoterapi dozu, tedavinin uygulandığı beyin hacmi, radyoterapi tekniği (stereo-taktik radyocerrahi, brakiterapi vb.) gibi protokol ilişkili etmenler önem arz etmektedir. Bunlar dışında tümörün boyutu, tümör ilişkili ödem, hastanın yaşı (60 yaş üstü ve 12 yaş altı en yüksek risk), hastanın ek vasküler hastalıkları (hipertansiyon, diyabet gibi) yan etkinin oluşumu açısından göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdendir [11].

Radyoterapi diğer birçok kanser tedavisinde olduğu gibi sitotoksik etki göstermektedir. **Radyasyonun beyin tümörlerinde tedavi olarak kullanılmasından bu yana 1930'lardan itibaren birçok merkezi ve periferik sinir sistemi hasarı ile ilişkili yan etkiler tanımlanmıştır. Bu yan etkiler, radyoterapi sonrası semptomun ortaya çıktığı zamana bağlı olarak akut, subakut ve geç (kronik) dönem toksisite olarak sınıflanmıştır [11].**

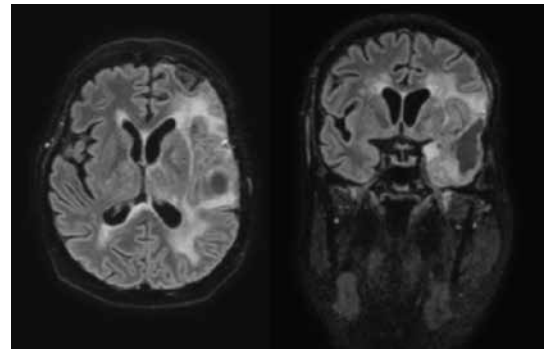
Akut toksisite radyoterapi sonrası ilk günlerde veya en geç ilk birkaç hafta içerisinde ortaya çıkan yan etkileri kapsamaktadır. Bu etkiler nispeten sık görülmekle beraber genellikle kendi kendilerini sınırlar ve kolay kontrol altına alınmaktadır. En sık görülen semptomlar arasında yorgunluk, mide bulantısı-kusma, iştahsızlık, radyasyon ilişkili alopesi, baş ağrısı ve beyin ödemi yer almaktadır. Radyasyon tedavi planlaması, radyasyon dozu ve fraksiyonu çizelgelerinin kullanımı, kortikosteroidlerin kullanımı nedeniyle akut ensefalopati nadir görülse de bu dönemde komplikasyon olarak gelişebileceği bildirilmiştir. Özellikle akut ensefalopatili hastalarda baş ağrısı, fokal nörolojik defisit, ileri dönemde kafa içi basıncın artışına bağlı sereb-

ral herniasyon ve ölüm dahi görülebilmektedir [10]. Radyoterapiye bağlı akut toksisite durumunda semptomlar giderek kötüleşebilmektedir. Tanımlanan akut ödematöz toksisitenin radyasyon sonrası sitokin salınımına, kan-beyin bariyerinin bozulup vazodilatasyonun oluşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. **Akut radyasyon hasarında kraniyal MRG görüntülemesi çoğu zaman normal olmakla birlikte bazı durumlarda T2 ağırlıklı görüntülerde geçici diffüz beyin ödemi izlenebilir.** Konvansiyonel fraksiyonlama ile 60 Gray'e (Gy) kadar olan dozlarda (her fraksiyonda yaklaşık 1.8-2 Gy) oluşan yan etkiler hafiftir ve genellikle kendi kendini sınırlar. Nadiren görülmekle birlikte akut dönemde semptomlar kötüleşebilir ve bu hastalarda deksametazon yanı sıra cerrahi müdahale hayat kurtarıcı olmaktadır. Güncel tedavi protokolünde yer almamakla birlikte, tüm beynin yüksek doz radyasyona (günde 2 kez ve >6 Gy fraksiyonlama) maruz kalması sonucu akut nörotoksisite ve ölüm görülebilir [12].

Radyoterapi sonrası ilk haftalar ve aylarda ortaya çıkan yan etkiler subakut toksisite olarak tanımlanmaktadır. Radyoterapinin tamamlanmasından itibaren 2 hafta ile 6 aydan sonra baş ağrısı, letarji, mide bulantısı, yorgunluk, nörobilişsel bozukluklar veya diğer nörolojik defisitler ile kendini gösteren ve görüntüleme bulgularında ilerlemenin eşlik ettiği subakut ensefalopati durumu görülebilmektedir. **Subakut toksisite döneminde transient demiyelinizasyona ve ödeme bağlı olarak, kraniyal MRG'de periventriküler beyaz cevherde T2 ağırlıklı görüntülerde diffüz ya da fokal sinyal artışı izlenmektedir (Resim 5) [4]. Malign glial tümörlü hastaların %50'sinde ilk radyoterapi seansı sonrası 3 aylık dönemde psödoprogresyon görülebilmektedir. Psödoprogresyon kraniyal MRG'de cerrahi rezeksiyon kavitesi düzeyinde belirgin kontrastlanma ve ödem olarak görülmektedir. Tipik olarak bu hastaların klinik ve radyolojik bulguları kortikosteroid tedavisi ile düzelmektedir [1]. Bunlara ek olarak MR spektroskopide (MRS) laktat pikinin görülmesi ve perfüzyon MRG'de serebral kan hacminde (CBV) artışın olmaması psödoprogresyonu desteklemektedir (Resim 6, 7). Psödoprogresyonda bu alanlarda kolin mik-**

**tarı azalmakta iken, nüks tümörde kolin pikinde, kolin/kreatin ve kolin/N-asetil aspartat oranında artış izlenmektedir.**

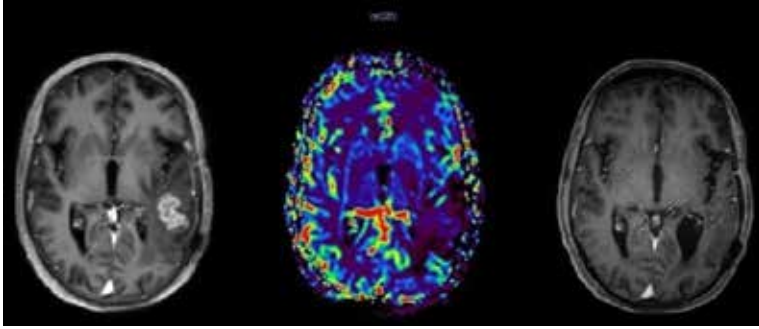
Radyoterapi tedavisi başlangıcından itibaren 90 gün sonra kronik dönem toksisite meydana gelebilmektedir. Radyoterapi sonrası akut-subakut dönem etkiler genellikle kendini sınırlar iken, geç dönem yan etkiler kendini sınırlamaz ve en çok korkulan sekeller bu dönemde meydana gelmektedir [11]. Radyoterapinin geç dönem etkileri arasında beyaz cevher değişiklikleri, radyonekroz, vasküler lezyonlar, laküner infarktlar ve parankimal kalsifikasyonlar yer almaktadır [12]. Lökoensefalopati bu dönemde yüksek radyasyon dozu ile ilişkili potansiyel bir tehlike olarak görülmektedir. Özellikle klinik olarak nörobilişsel bozukluk, nöbet, dizartri ve uyuşukluk ile seyreden bu süreç radyoterapi sonrası aylar veya yıllar içerisinde ortaya çıkabilmektedir. Kraniyal MRG'de periventriküler alanda daha belirgin olmak üzere beyaz cevherde T2 ağırlıklı görüntülerde yaygın intensite artışı, bilgisayarlı tomografide beyaz cevher dansitesinde azalma görülür. Bu bulgulara ek olarak beyin parankiminde atrofi ve ventriküllerde dilatasyon eşlik etmektedir [10]. Geç dönem bulgular arasında radyasyon nekrozu gelişmekte olup etkilenen alanlarda irreversible nekrotik beyin hasarı oluşmaktadır. Nekroz alanında kan beyin bariyerinde bozulma ve vazojenik ödem bulunmaktadır. Klinik faktörler (tümörün yaygınlığı, cerrahi morbidite), >50 Gy üzerinde radyasyon dozu ve adjuvan kemoterapi radyasyon nekrozu açısından risk



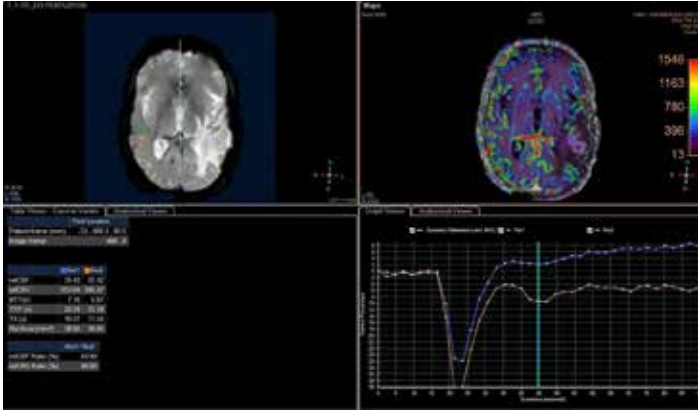
**Resim 5.** Radyoterapi sonrası, sol temporalde yer alan rezeksiyon kavitesi çevresinde ve bilateral periventriküler beyaz cevherde FLAIR'de sinyal artışları.

oluşturmaktadır. Radyasyon nekrozunun klinik bulguları, asemptomatik durumdan, fokal nörolojik bulgulara, nöbet, kraniyal sinir defisitlerine ve ölüme neden olabilecek kadar geniş bir yelpazede görülmektedir [4]. Özellikle baş-b boyun kanserlerinin tedavisinde önemli rol oynayan radyoterapiye bağlı olarak, temporal loblar radyasyon nekrozunun sık görüldüğü alanlardır. Bunlara ek olarak, tümör progresyonu ile benzer görüntüleme özellikleri taşıması nedeniyle radyasyon nekrozu ayırımı yapabilmek önem arz etmektedir [5]. Radyasyon nekrozunun, tümör progresyonundan kesin ayırımı histopatolojik olarak yapılmakla birlikte; konvansiyonel MRG'ye ek olarak perfüzyon MRG ve MR spektroskopisi ayırım açısından yardımcı olmaktadır. **Radyasyon nekrozu konvansiyonel kraniyal MRG'de tümör lokalizasyonuna belir-**

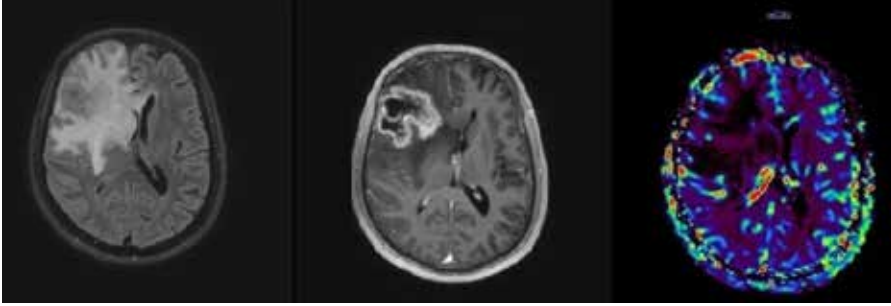
**li bir mesafede yer alan, bazen kitle etkisi de oluşturabilen, vazojenik ödemin eşlik ettiği T2/FLAIR sekanslarında hiperintensite ve T1 kontrastlı görüntülerde "İsviçre peynirini" andıran nodüller, lineer fokal kontrastlanma artışı gösteren alan olarak izlenmektedir. Perfüzyon MRG bulguları, bu alanlardaki iskemik ve iyatrojenik vaskülopatilere bağlı olarak perfüzyon renk haritasında perfüzyon artışının olmadığı perfüzyon defekti olarak izlenmektedir. Radyonekroz alanlarında tümöral lezyon alanlarına kıyasla CBV'de artış izlenmemektedir (Resim 8, 9). Bazı durumlarda hastalarda her iki antite beraber bulunabildiğinden perfüzyon MRG bulguları ile de net ayırım yapılamamaktadır. MRS'de radyasyon nekrozu alanlarında yüksek lipid ve laktat pikleri görülmesi tanıya yardımcı olmaktadır. Radyasyonun geç serebrovasküler etkileri**



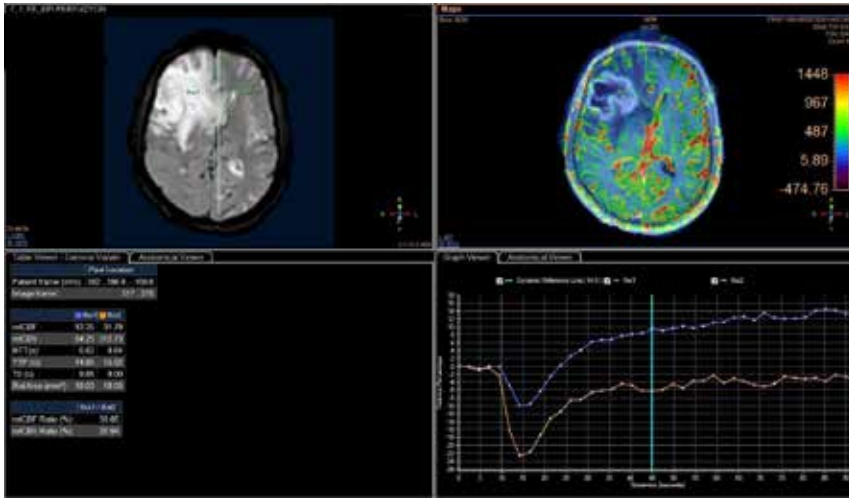
**Resim 6.** Malign glioblastom nedeniyle opere olan ve radyoterapi alan hastada temporalde rezeksiyon kavitesi düzeyinde yeni gelişen kontrastlanma alanı izlenmekte olup, bu alandan yapılan perfüzyon MRG'de perfüzyon defekti ile uyumlu renk azalması izlenmektedir. Takip görüntülerde kontrastlanmanın regrese olduğu izlenmektedir. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.



**Resim 7.** Sol temporalde psödoprogresyon lehine değerlendirilen aynı hastanın perfüzyon MRG'sinde; kontrastlanma alanında renk azalması izlenmekte olup, simetrik beyin parankimi ile karşılaştırmalı değerlendirmede CBV artışının olmaması psödoprogresyonu desteklemektedir. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, CBV: Serebral kan hacmi.



**Resim 8.** Sağ frontalde malign glioblastom nedeniyle opere olan ve radyoterapi alan hastada, aynı lokalizasyonda kitle etkisi oluşturan, çevresinde ödemin eşlik ettiği kontrastlanma alanı dikkati çekmektedir. Yapılan perfüzyon incelemede bu alanda renk azalması olması radyasyon nekrozunu desteklemektedir.



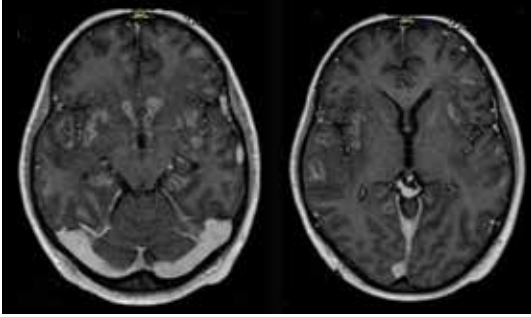
**Resim 9.** Aynı hastanın MRG perfüzyon değerlendirmesinde sağ frontaldeki kontrastlanma alanı ile simetrik karşı beyin parankimi beraber değerlendirildiğinde kontrastlanma alanında CBV artışının olmaması ve renk azalması radyasyon nekrozunu göstermektedir. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, CBV: Serebral kan hacmi.

arasında kavernöz malformasyonlar, vasküler stenoz, anevrizma, serebral infarkt, intrakraniyal hemorajiler ve Moya Moya hastalığı yer almaktadır [4]. Çocukluk çağı medulloblastom ve lösemilerin radyoterapi ile tedavisi sonrası sekonder tümörler ortaya çıkabilmektedir. Radyoterapi sonrası en sık görülen tümöral lezyon olarak menenjiomlar ve gliomlar izlenmektedir. Radyasyonun indüklediği menenjiomlarda, sporadik menenjiomlara kıyasla daha fazla atipik malign menenjiomlar görülmektedir [5].

### Eş Zamanlı Kemoradyoterapi

Kemoradyoterapiye bağlı gelişen lökoensefalopati tek başına kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda görülen ensefalopatiye klinik ve radyolojik olarak benzerdir ancak bu hastalara göre daha sık ve şiddetli şekilde görülür. Yapılan bazı çalışmalar eşzamanlı kemoradyoterapi alan hastalarda psödoprogresyon sıklığının artarak %30'a varan oranlarda ortaya çıkabildiğini göstermiştir. Non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kombine tedavi kullanıldığında %30 oranında lökoensefalopati geliştiği bildirilmiş olup bu oran 60 yaş üstü hastalarda %75'e yükselmektedir [9, 13].

Ölümcül bir komplikasyon olan dissemine nekrotizan lökoensefalopati (DNL) intratekal tedaviyi içeren kemoterapi veya kombine kemoradyoterapi tedavisi alanlarda görülebilir. DNL BT'de serebral beyaz cevherde simetrik olarak diffüz dansite azalması şeklinde görülür. Asimetrik tutulumlar da bildirilmiştir. Geç evrelerde bazal ganglionlarda ve subkortikal beyaz cevherde kalsifikasyonlar görülebilir. MR'de beyaz cevherde T2A'da hiperintens, postkontrast T1A'da yamalı veya diffüz kontrast tutulumları izlenir (Resim 10). Bu komplikasyon yüksek doz kemoterapi ve tüm beyne yönelik radyoterapi alan primer SSS lenfoma tanıli yetişkin hastalarda ve benzer tedavi alan akut lenfoblastik lösemi tanıli çocuk hastalarda da bildirilmiştir [9, 14].



**Resim 10.** Metotreksat tedavisine bağlı gelişen dissemine nekrotizan ensefalopati. Her iki serebral hemisferde, kortikal alanlarda ve bazal ganglionlar düzeyinde simetrik tutulum gösteren, kontrastlanan multiple odaklar (Prof. Dr. Alpay ALKAN'ın izniyle).

## Kaynaklar

- [1]. Nolan CP, DeAngelis LM. Neurologic complications of chemotherapy and radiation therapy. *Continuum (Minneap Minn)* 2015; 21: 429-51. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Yağmurlu B, Akyürek S, Fitoz S, Demirkazık A. MRI of non-neoplastic cranial complications of malignant disorders. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14: 61-8. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Taillibert S, Le Rhun E, Chamberlain MC. Chemotherapy-related neurotoxicity. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 81. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Rossi Espagnet MC, Pasquini L, Napolitano A, Cacchione A, Mastronuzzi A, Caruso R, et al. Magnetic resonance imaging patterns of treatment-related toxicity in the pediatric brain: an update and review of the literature. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 633-48. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Dietrich J. Neurotoxicity of Cancer Therapies. *Continuum (Minneap Minn)* 2020; 26: 1646-72. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Valle DA, Kakehasi FM, Melo RM, Siqueira CM, Soares TF, Rodrigues KE. Stroke-like encephalopathy following high-dose intravenous methotrexate in an adolescent with osteosarcoma: a case report. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016; 38: 364-7. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Ozer M, Dumas B, Horta L, Sadrzadeh H. 5-Fluorouracil associated neurovascular toxicities. *Curr Probl Cancer* 2021; 45: 100746. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Vaswani AK, Nizamani WM, Ali M, Aneel G, Shahani BK, Hussain S. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FLAIR magnetic resonance imaging in diagnosis of meningitis correlated with CSF analysis. *ISRN Radiol* 2014; 2014: 578986. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon JJ, Psimaras D, Delattre JY. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009; 374: 1639-51. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int* 2013; 4: S236-44. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin* 2003; 21: 249-77. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol* 2014; 10: 1277-97. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2192-7. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Pande AR, Ando K, Ishikura R, Nagami Y, Ogawa M, Kamikonya N, et al. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following chemoradiation therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Radiat Med* 2006; 24: 515-9. [\[CrossRef\]](#)



## Eğitici Noktalar

### Sayfa 110

Kemoterapi ilişkili SSS toksisitesi, benzer semptomlar gstermesi nedeni ile beyin metastazı, metabolik durumlar ve sayısız başka nedenlere bağlı oluşan ensefalopati ve paraneoplastik sendrom gibi patolojiler ile karışabilir. Doğru ayırıcı tanıya erken ulaşmak önemli ve zordur. Tedavi ilişkili ensefalopati tanısı koyabilmek hastanın prognozunu önemli ölçüde değiştirebilir.

### Sayfa 110

Kemoterapi ilişkili nörotoksisite, ilaçların çeşitliliği ve farklı kombinasyonlarda kullanılması nedeni ile klinik ve radyolojik olarak çok farklı şekillerde görülebilir. En yaygın görülen etkiler akut beyaz cevher hastalığı, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), arteriyel ve venöz yapılarında tromboz veya kanama gibi vasküler patolojiler olarak sayılabilir. Bunların yanında aseptik menenjit, akut panserebellar sendrom, transvers miyelopati ve kronik bilişsel bozukluk gibi komplikasyonlarda tanımlanmıştır.

### Sayfa 111

Genellikle parietal ve oksipital lobları tutmakla birlikte frontal lob ve serebellum tutulumları da görülebilir. Difüzyonda kısıtlanma izlenmez. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve görünür difüzyon katsayısında hiperintens T2 shine-true görülebilir. İskemi ile ayırıcı tanısında difüzyon kısıtlanmasının izlenememesi önemlidir.

### Sayfa 111

Sisplatinin iskemik inmeye, L-asparaginazın venöz tromboz ve intrakraniyal kanamaya, mitomisinin trombotik mikroanjyopatiye yol açabileceği bilinmektedir.

### Sayfa 112

MRG'de FLAIR sekansında sulkus ve sisternalarda hiperintensite ve T1 ağırlıklı kontrastlı serielerde leptomeningeal kontrastlanma izlenebilir. Postkontrast FLAIR sekansında leptomeningeal kontrastlanma en duyarlı bulgudur.

### Sayfa 112

Radyasyonun beyin tümörlerinde tedavi olarak kullanılmasından bu yana 1930'lardan itibaren birçok merkezi ve periferik sinir sistemi hasarı ile ilişkili yan etkiler tanımlanmıştır. Bu yan etkiler, radyoterapi sonrası semptomun ortaya çıktığı zamana bağlı olarak akut, subakut ve geç (kronik) dönem toksisite olarak sınıflanmıştır.

### Sayfa 113

Akut radyasyon hasarında kraniyal MRG görüntülemesi çoğu zaman normal olmakla birlikte bazı durumlarda T2 ağırlıklı görüntülerde geçici diffüz beyin ödemi izlenebilir.

## Eğitici Noktalar

### Sayfa 113

Subakut toksisite döneminde transient demiyelinizasyona ve ödeme bağlı olarak, kraniyal MRG’de periventriküler beyaz cevherde T2 ağırlıklı görüntülerde diffüz ya da fokal sinyal artışı izlenmektedir. Malign glial tümörlü hastaların %50’sinde ilk radyoterapi seansı sonrası 3 aylık dönemde psödoprogresyon görülebilmektedir. Psödoprogresyon kraniyal MRG’de cerrahi rezeksiyon kavitesi düzeyinde belirgin kontrastlanma ve ödem olarak görülmektedir. Tipik olarak bu hastaların klinik ve radyolojik bulguları kortikosteroid tedavisi ile düzelmektedir. Bunlara ek olarak MR spektroskopide (MRS) laktat pikinin görülmesi ve perfüzyon MRG’de serebral kan hacminde (CBV) artışın olmaması psödoprogresyonu desteklemektedir. Psödoprogresyonda bu alanlarda kolin miktarı azalmakta iken, nüks tümörde kolin pikinde, kolin/kreatin ve kolin/N-asetil aspartat oranında artış izlenmektedir.

### Sayfa 114

Radyasyon nekrozu konvansiyonel kraniyal MRG’de tümör lokalizasyonuna belirli bir mesafede yer alan, bazen kitle etkisi de oluşturabilen, vazojenik ödemin eşlik ettiği T2/FLAIR sekanslarında hiperintensite ve T1 kontrastlı görüntülerde “İsviçre peynirini” andıran nodüler, lineer fokal kontrastlanma artışı gösteren alan olarak izlenmektedir. Perfüzyon MRG bulguları, bu alanlardaki iskemik ve iyatrojenik vaskülopatilere bağlı olarak perfüzyon renk haritasında perfüzyon artışının olmadığı perfüzyon defekti olarak izlenmektedir. Radyonekroz alanlarında tümöral lezyon alanlarına kıyasla CBV’de artış izlenmemektedir.

## Çalışma Soruları

1. PRES için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
  - a. Kemoterapi tedavisi sonrasında birkaç gün içinde gelişebilir.
  - b. Genellikle parietal ve oksipital lobları tutmakla birlikte frontal lob ve serebellum tutulumları görülebilir.
  - c. Tutulumları alanlarında difüzyonda kısıtlanma genellikle izlenir.
  - d. Hastanın kliniğinde hipertansiyon olması şart değildir.
  - e. Tutulum alanlarında genellikle kontrast tutulumu beklenmez.
2. Aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
  - a. Biyolojik ve kemoterapotik ajanlara bağlı toksisite periferik sinir sisteminden çok santral sinir sisteminde görülür.
  - b. Kemoterapiye bağlı SSS toksisitesi benzer semptomlar göstermesi nedeni ile beyin metastazı, metabolik durumlara bağlı toksisite, enfeksiyonlara bağlı ensefalopati gibi durumlarla karışabilir.
  - c. Eşzamanlı kemoradyoterapi tek başına kemoterapi veya radyoterapi alan hastalara göre daha sık ve şiddetli lökoensefalopatiye neden olur.
  - d. Tedavi ilişkili lökoensafalopatiye periventriküler ağırlıklı beyaz cevherde konfluent oluşturan T2A görüntülerde hiperintens alanlar izlenir.
  - e. Aseptik menenjit ve enfeksiyöz menenjit benzer görüntüleme bulgularına sahip olup en duyarlı sekans post-kontrast FLAIR sekansıdır.

I- Akut lökoensefalopati  
 II- PRES  
 III- Aseptik menenjit  
 IV- Subdural hematom
3. Yukarıdakilerden hangileri kemoterapiye bağlı santral sinir sistemi toksisitesi olarak ortaya çıkabilir?
  - a. I ve II
  - b. I, II ve III
  - c. I, II ve IV
  - d. III ve IV
  - e. I, II, III ve IV
4. Radyasyon tedavisi sonrası subakut dönemde, rezeksiyon kavitesi düzeyinde, aşağıdakilerden hangisi psödoprogresyonu düşündüren bulgular arasında değildir?
  - a. MR spektroskopide laktat pikinin görülmesi
  - b. IVKM sonrası kontrastlanma
  - c. MR perfüzyonda CBV artışı
  - d. FLAIR'de ödem ile uyumlu intensite artışı
  - e. MR perfüzyonda renk artışının olmaması

## Çalışma Soruları

5. Aşağıdakilerden hangisi ya da hangileri radyasyonun kronik dönem yan etkileri arasında yer alabilir?

I. Kavernöz malformasyonlar

II. Serebral infarkt

III. Radyonekroz

IV. İntrakraniyal hemoraji

a. II ve III

b. Yalnız III

c. I ve III

d. II ve IV

e. I, II, III ve IV