

# Radiation complications following surgical irradiation of malignant brain glioblastoma

## Powikłania popromienne po operacyjnym napromienianiu glejaków złośliwych mózgu

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 2 (2) 2007

Original article/Artykuł oryginalny

BEATA WINKLER<sup>1</sup>, ELŻBIETA CZEKAJSKA-CHEHAB<sup>2</sup>, DAGMARA NYCZ-BODEŃSKA<sup>1</sup>,  
MARIA MAZURKIEWICZ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> II Oddział Radioterapii z Pododdziałem Chemioterapii Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Ordynator: Prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz

<sup>2</sup> Katedra Radiologii I Zakład Radiologii

Kierownik: Prof. dr hab. Andrzej Drop

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: Prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Dr. n. med. Beata Winkler

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej,

ul. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Poland

tel.: (0-81) 7477511 w. 132; e-mail: beatawinkler@oncol.am.lublin.pl

### Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 2786/2054

Tables/Tabele 3

Figures/Ryciny 7

References/Piśmiennictwo 17

Received: 22.08.2007

Accepted: 14.09.2007

Published: 15.10.2007

### Summary

The aim of this work was the assessment of post-irradiation complications, based on the KT image of patients irradiated post-operatively due to malignant brain glioblastoma. The medical documentation consisted of 106 KT tests of the patients. The assessment of the 106 KT tests was carried out in the following three aspects: 1). Lesions associated with the surgery, 2). Lesions associated with the malignant tumor, 3). Lesions associated with the radiation therapy. Post-irradiation lesions appear during the first three months following the end of the radiation. A generalized atrophy of brain tissue and post-irradiation ischemia occur at least 12 months after the end of radiation therapy.

**Key words:** malignant brain glioblastoma, post-operative radiotherapy, radiation lesions. radiation lesions.

### Streszczenie

Celem pracy była ocena powikłań popromiennych na podstawie obrazu KT chorych napromienianych pooperacyjnie z powodu glejaków złośliwych mózgu. Dokumentację radiologiczną wśród badanych chorych stanowiło 106 badań KT. Ocena 106 badań KT przeprowadzono w trzech aspektach: 1). Zmiany związane z przebytych zabiegami operacyjnym, 2). Zmiany związane z guzem nowotworowym, 3). Zmiany związane z radioterapią. Zmiany popromienne pojawiają się w okresie pierwszych 3 miesięcy od zakończenia napromieniania. Uogólniony zanik mózgu i martwica popromienna pojawiają się co najmniej po 12 miesiącach od zakończenia radioterapii.

**Słowa kluczowe:** glejaki złośliwe mózgu, radioterapia pooperacyjna, zmiany popromienne.

## INTRODUCTION

Worldwide a stable increase is observed in the incidence of primary malignant brain tumors (CNS). Aging of the population is one of the reasons for this increase. An increased role of the environmental factors also can not be excluded [1].

Currently, the basic methods of identification of intracranial tumors include computer tomography and magnetic resonance. They permit direct visualization of the tumor mass, perifocal edema and deformation of the structures as well as the fluid-filled areas of the cerebrum and the cerebellum, as well as tumor morphology, ischemia focal points, cysts and calcifications.

Both, teleradiotherapy as well as brachytherapy have been applied in the treatment of malignant glioblastoma of the brain.

Stereotactic radiosurgery is a new, non-invasive irradiation technique, either an alternative or a supplemental procedure to surgery and traditional radiotherapy. This technique is based on administration of a single dose of radiation using three-dimensional treatment planning. It enables the administration of a relatively large dose to the selected region. It may be applied to regions of the brain normally inaccessible to neurosurgical treatment. The superiority of stereotactic surgery over traditional irradiation methods is based on the ability to maximally salvage and protect the healthy tissue, which is associated with a smaller toxicity of radiation therapy.

Based on Rubin's data for the brain the tolerance dose (TD5/5) varies from 54Gy to 70 Gy (TD50/5). These doses cause 5% and 50% of the complications after 5 years from the irradiation. The data was prepared empirically, assuming daily fractionation of 2Gy at a rate of 5 times per week.

## AIM

The aim of this work was to assess the post-irradiation complications based on the TK image of the patients irradiated post-operatively for the reason of anaplastic glioblastoma.

## MATERIAL

The object of this retrospective analysis were 206 patients, who were irradiated post-operatively due to malignant brain tumors at the Center of Oncology of the Lublin Region during the years 1992-2002. All of the patients included into this study were operated at the Neurosurgery Clinic of the Medical Academy in Lublin. The hospital and outpatient medical history, as well as the information attained from the Population Statistics Bureau and the Documentation and Medical Reporting Bureau of the Center of Oncology of the Lublin Region constituted the fundamental source data.

In order to assess the post-operative and post-irradiation lesions among the patients the radiological documentation, consisting of 106 KT tests, was evaluated. The KT radiological images were obtained from the archives of

## WSTĘP

Na całym świecie obserwuje się stały wzrost zachorowań na pierwotne złośliwe nowotwory mózgu (CUN). Jedną z przyczyn tego zjawiska jest starzenie się populacji. Nie można również wykluczyć większego udziału czynników środowiskowych [1].

Obecnie podstawowymi metodami rozpoznawania guzów wewnątrzczaszkowych są tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. Pozwalają na bezpośrednie uwidocznienie masy guza, obrzęku okołogłazkowego i zniekształcenia struktur oraz przestrzeni płynowych mózgu i mózdzku, a także morfologii guza, ognisk martwicy, torbieli i zwapnień.

W leczeniu złośliwych glejaków mózgu znalazła zastosowanie zarówno teleradioterapia jak i brachyterapia.

Radiochirurgia stereotaktyczna jest nową, nieinwazyjną techniką napromieniania, alternatywną lub uzupełniającą dla chirurgii i tradycyjnej radioterapii. Technika ta polega na podaniu jednorazowej dawki promieniowania przy użyciu trójwymiarowego planowania leczenia. Pozwala na podanie odpowiednio wysokiej dawki na wybrany obszar. Może być zastosowana w regionach mózgu niedostępnych leczeniu neurochirurgicznemu. Przewaga radiochirurgii stereotaktycznej nad tradycyjnymi sposobami napromieniania polega również na możliwości maksymalnego zaoszczędzenia tkanek zdrowych, co wiąże się z mniejszą toksycznością radioterapii.

Dla mózgu w oparciu o dane Rubina dawka tolerancji (TD5/5) waha się od 54Gy do 70 Gy (TD50/5). Są to dawki powodujące 5% i 50% powikłań po 5 latach od napromieniania. Dane opracowano empirycznie przy frakcjonowaniu 2Gy dziennie 5 razy w tygodniu.

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena powikłań popromiennych na podstawie obrazu KT chorych napromienianych pooperacyjnie z powodu anaplastycznych glejaków mózgu.

## MATERIAŁ

Przedmiotem retrospektywnej analizy było 206 chorych napromienianych pooperacyjnie z powodu złośliwych nowotworów mózgu w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w latach 1992-2002. Wszyscy objęci badaniem chorzy byli operowani w Klinice Neurochirurgii AM w Lublinie. Podstawowym źródłem danych była dokumentacja szpitalna i ambulatoryjna oraz informacje uzyskane z Biura Ewidencji Ludności oraz z Działu Dokumentacji i Sprawozdawczości Medycznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej.

Dokumentację radiologiczną, celem oceny zmian pooperacyjnych i popromiennych wśród badanych chorych stanowiło 106 badań KT. Zdjęcia radiologiczne KT uzyskano z archiwum Zakładu Radiologii AM w Lublinie i z Kliniki Neurochirurgii AM w Lublinie.

Wszyscy chorzy przeżyli leczenie operacyjne. Radykalny zabieg operacyjny wykonano u 112 (54%) pacjentów, a u pozostałych 94 (46%) wykonano zabieg palia-

the Radiology Department as well as the Neurosurgery Clinic of the Medical Academy in Lublin.

All of the patients underwent surgical treatment. Radical surgery was carried out in 112 (54%) patients, the remaining 94 (46%) had a palliative procedure consisting of a partial removal of the tumor. The radical procedure consisted of a removal of over 90% of the tumor mass, according to the macroscopic, intraoperative assessment of the surgeon. Whereas the non-radical procedure consisted of a removal of 50% to, at most 90%, of the tumor mass.

The most prevalent microscopic form of the brain tumor was glioblastoma multiforme. It constituted 72% of all microscopic diagnoses among the tested subjects, astrocytoma anaplasticum made up 21%, oligodendroglioma 5%, whereas oligoastrocytoma anaplasticum 2%.

In most cases (40%) brain tumors were located to the frontal lobes. Thirty percent were localized to the temporal lobes. Other localizations were observed significantly less frequently.

The patients were treated under teleradiotherapy conditions, using  $\gamma$  Co 60 or X rays with the power of 4 MV. Two methods of irradiation was used: method of conventional radiation fractionation as well as a nonconventional method, so called "series" method.

Conventional radiotherapy was based on the irradiation of the entire brain with two opposite areas up to the dose 46 – 50Gy. The fractionation dose was 2Gy. Next, a higher radiation dose, up to 60GY, was applied to the area left after the tumor, including the swelling area with a 2-3 cm surrounding tissue margin.

Non-conventional radiotherapy was based on irradiation, using a fractionated dose of 4 Gy, 5x per week, up to a total dose of 20 Gy. Three irradiation series were administered every 28 days. During the first two series the entire brain was irradiated. While during the third series the irradiated area was limited to the post-tumor area including the swelling zone with a margin of 2-3 centimeters.

The majority, 156 (76%), of the included patients were irradiated in the unconventional manner. Whereas the remaining 50 (24%) patients were irradiated in the conventional method of fractionated radiation.

The age of the patients varied from 22 to 74 years, with an average of 53 years. The ratio of men to women was almost equal. This group included 47 patients irradiated according to the convention radiation fractionation and 43 were irradiated unconventionally, i.e. using the "series" method.

The KT studies following the radiation therapy were performed due to clinical indications within a time period of 2 weeks to 39 months from the end of the irradiation. During a time period up to 3 months 36 (39%) tests were conducted, between 3 and 12 months (41,3%) and over 12 months - 16 (19,6%) tests. Due to a generally worsening status of the patients a majority, 55 (59.8) of the tests were conducted during the first 6 months from the end of the radiotherapy.

tywny polegający na częściowym usunięciu guza. Zabieg radykalny oznaczał usunięcie ponad 90% masy guza wg makroskopowej, śródoperacyjnej oceny operatora. Natomiast zabieg nieradykalny polegał na usunięciu od 50% do co najwyżej 90% masy guza.

Najczęściej rozpoznawaną postacią mikroskopową pierwotnego nowotworu mózgu był glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme). Stanowił on 72% wszystkich rozpoznań mikroskopowych wśród badanych chorych, astrocytoma anaplasticum stanowił 21%, oligodendroglioma 5%, oligoastrocytoma anaplasticum 2%.

Guzy mózgu najczęściej bo w 40% umiejscowione były w płatach czołowych. W płatach skroniowych zlokalizowanych było 30% guzów. Zdecydowanie rzadziej obserwowano inną lokalizację.

Chorych leczono w warunkach teleradioterapii za pomocą promieniowania  $\gamma$  Co 60 lub X o energii 4 MV. Stosowano 2 metody napromieniania: metodę konwencjonalnego frakcjonowania promieniowania oraz niekonwencjonalną tzw. metodą „serii”.

Radioterapia konwencjonalna polegała na napromienianiu całego mózgowia dwoma polami przeciwległymi do dawki 46 – 50Gy. Dawka frakcyjna wynosiła 2Gy. Następnie na obszar łoży po guzie wraz ze strefą obrzęku z 2-3 cm marginesem tkanek otaczających podwyższano dawkę promieniowania do 60Gy.

Radioterapia niekonwencjonalna polegała na napromienianiu dawką frakcyjną 4 Gy, 5x w tyg. do dawki całkowitej 20 Gy. Podawano 3 serie napromieniania w odstępie 28 dni. Dwie pierwsze serie polegały na napromienianiu całego mózgowia. Natomiast podczas trzeciej serii obszar napromieniany ograniczano do łoży pooperacyjnej wraz ze strefą obrzęku z 2-3 cm marginesem.

Większość bo 156 (76%) objętych badaniem chorych napromieniano w sposób niekonwencjonalny. Natomiast pozostałych 50 (24%) chorych napromieniano metodą konwencjonalnego frakcjonowania promieniowania.

Wiek chorych wahał się od 22 do 74 lat, a jego średnia wynosiła 53 lata. Proporcje mężczyzn i kobiet były prawie równe. W grupie tej znalazło się 47 chorych napromienianych metodą konwencjonalnego frakcjonowania promieniowania i 43 chorych napromienianych niekonwencjonalnie tzw. metodą „serii”.

Badania KT po radioterapii wykonywane były ze wskazań klinicznych w okresie od 2 tygodni do 39 miesięcy od zakończenia napromieniania. W okresie do 3 miesięcy wykonanych zostało 36 badań (39%), powyżej 3 do 12 miesięcy 38 (41,3%) i powyżej 12 miesięcy 16 badań (19,6%). Ze względu na zwykle pogarszający się stan pacjentów większość bo 55 (59,8%) badań została wykonana w okresie pierwszych 6 miesięcy od zakończenia radioterapii

## METODY BADAŃ

Ocenie retrospektywnej poddano dokumentację 106 badań KT wykonanych po leczeniu operacyjnym i napromienianiu nowotworu mózgu. W okresie do 2 tygodni od zabiegu (przed rozpoczęciem radioterapii) wykonano 16

## TESTING METHODS

Retrospective assessment pertained to the documentation of 106 CT scans performed following surgical treatment and irradiation of a brain tumor. In the time period of up to 2 weeks post-surgery (prior to initiation of the radiotherapy) 16 tests were carried out. The majority, i.e. 90 of the CT scans subjected to the evaluation, were performed at varied times following the end of radiotherapy.

The lesions associated with brain tumor resection were assessed based on the typical criteria describing the area of postresection cavity, the accompanying swelling or loss of the neighboring structures, as well as changes pertaining to the shape, symmetry and the size of the fluid regions of the brain, particularly the ventricle system. Also analyzed were the presence of a hematoma in the surgery bed or subdural, symptoms of hyperperfusion or ischemic lesions. The CT scan was evaluated with respect to the presence of tumor remains or signs of restoration including measurements of the size and degree of contrast enhancement as well as the accompanying swelling and mass effect.

Classification of edemic changes on the scale of 0 to 3 was used:

- 0 – lack of cerebral edema symptoms,
- 1 – edema of the lobe,
- 2 – edema of the hemisphere,
- 3 – generalized edema of the brain.

The mass effect associated either with the tumor or with the post-irradiation lesions were also classified on a scale from 0 to 3 points:

- 0 – no mass effect,
- 1 – slight pressure and translocation of neighboring structures,
- 2 – moderate intensity of the above changes,
- 3 – significant translocation and pressure including symptoms of herniation.

The following post-irradiation lesions were identified: hypodensity of brain tissue in the area of the surgery bed pertaining to one hemisphere, hypodensity of periventricular white matter occurring either on one side or bilaterally, brain atrophy and postradiation necrosis.

The brain atrophy was classified as focal, symmetric, regional and generalized, even though an accurate separation of the individual types was not always possible. Due to the intensity of atrophic lesions of the brain tissue the analysis used the criteria based on measurements of the parameters of the ventricular system, the size of the reservoirs, longitudinal fissure as well as the width of the folds.

The assessment of the 106 CT scans was carried out in the following three aspects:

1. Lesions associated with the surgical procedure,
2. Lesions associated with the cancer tumor,
3. Lesions associated with radiotherapy.

## RESULTS

### Assessment of postoperative changes

A time wise evolution was noted with relation to the changes directly associated with the undergone surgical

badań. Większość, bo 90 poddanych ocenie badań KT wykonanych było w różnym czasie od zakończenia napromieniania.

Zmiany związane z resekcją guza mózgu oceniano w oparciu o typowe kryteria opisując obszar jamy poresekcyjnej, towarzyszący obrzęk lub zanik sąsiadujących struktur oraz zmiany dotyczące kształtu, symetrii i wielkości przestrzeni płynowych mózgu, w szczególności układu komorowego. Analizowano obecność krwiaka w łożu lub przymózgowego, objawy hiperperfuzji lub zmiany niedokrwienne. Oceniano obraz w KT pod kątem obecności guza resztkowego lub cech odrostu z pomiarami wielkości i stopnia wzmocnienia kontrastowego oraz towarzyszącego mu obrzęku i efektu masy.

Stosowano klasyfikację zmian obrzękowych w skali od 0 do 3 punktów:

- 0 – brak objawów obrzęku,
- 1 – obrzęk dotyczący płata,
- 2 – obrzęk półkuli,
- 3 – uogólniony obrzęk mózgu.

Efekt masy związany z guzem lub zmianami popromiennymi klasyfikowano również w skali od 0 do 3 punktów:

- 0 – brak efektu masy,
- 1 – niewielki ucisk i przemieszczenie sąsiednich struktur,
- 2 – średnie nasilenie ww. zmian,
- 3 – znaczne przemieszczenie i ucisk z objawami wgnębienia pod sierp mózgu.

Wśród zmian popromiennych wyróżniono: hipodensję tkanki mózgowej w okolicy łożu dotyczącą jednej półkuli, hipodensję istoty białej okołokomorowej występującej jedno- lub obustronnie, zanik mózgu i martwicę popromienną.

Zanik mózgu klasyfikowano jako ogniskowy, symetryczny regionalny i uogólniony, chociaż dokładne odgraniczenie poszczególnych typów nie zawsze było możliwe. Ze względu na nasilenie zmian atroficznych tkanki mózgowej w analizie stosowano kryteria oparte na pomiarach parametrów układu komorowego, wielkości zbiorników wyspowych, szczeliny pośrodkowej oraz szerokości bruzd na sklepieniu mózgu.

Ocenę 106 badań KT przeprowadzono w trzech aspektach:

1. Zmian związanych z przebyłym zabiegiem operacyjnym,
2. Zmian związanych z guzem nowotworowym,
3. Zmian związanych z przebyłą radioterapią.

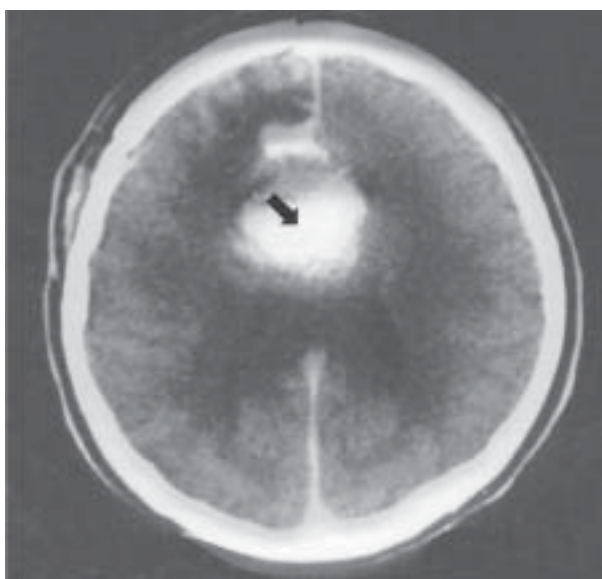
## WYNIKI

### Ocena zmian pooperacyjnych

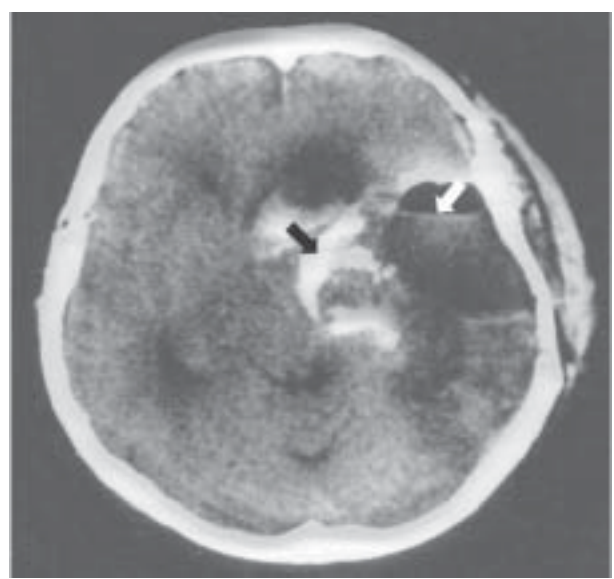
Stwierdzono ewolucję w czasie zmian związanych bezpośrednio z przebyłym zabiegiem operacyjnym. Do 2 tygodni od zabiegu w ponad 60% ocenianych KT utrzymywał się efekt masy i w ponad 50% obraz krwiaka w łożu pooperacyjnej bądź krwiaka przymózgowego (Ryc. 1).

**Table 1.** Lesions in the CT image associated with the surgery

Time from surgery	Number of tests	Time from RTH completion	Number of tests	Time from RTH completion	Number of tests	Time from RTH completion	Number of tests
Up to 2 weeks	16/16 (100 %)	Up to 3 months	36/36 (100 %)	Over 3 up to 12 months	38/38 (100 %)	Over 12 months	38/38 (100 %)
Mass effect	10/16 (63 %)						
Thrombosis in the postsurgery	9/16 (56 %)						
Subdural hematoma	8/16 (50 %)						
Blood in the ventricles	2/16 (13 %)						
Air vesicles in the cranial cavity	7/16 (44 %)						
Ischemic lesions	3/16 (19 %)	Ischemic lesions	3/36 (8 %)				
Edema	12/16 (75 %)	Edema	3/36 (8 %)				
Image of resection cavity	16/16 (100 %)	Image of post-resection cavity	12/36 (33 %)	Image of post-resection cavity	3/38 (8 %)		
		Broadened ventricle system	3/36 (8 %)				
		hydrocoele	2/36 (6 %)	hydrocoele	1/38 (3 %)		
		Post-operative cyst	1/36 (3 %)	subarachnoid cyst	1/38 (3 %)	subarachnoid cyst	1/16 (6 %)
		Brain atrophy	6/36 (17 %)	Brain atrophy	8/38 (21 %)	Brain atrophy	2/16 (13 %)
				Hyper perfusion	1/38 (3 %)		

**Fig. 1.** Status following corpus callosum surgery with hematoma in the surgery bed and generalized brain edema

**Ryc. 1.** Stan po operacji guza spoidła z krwiakiem w łożu pooperacyjnej i uogólniony obrzęk mózgu

**Fig. 2.** Symptoms of brain hematoma as well as an air cavity and fluid in the right temporal area – status following surgery

**Ryc. 2.** Objawy krwiaka mózgu oraz jama z poziomem powietrza i płynu w prawej okolicy skroniowej – stan po zabiegu operacyjnym

Tabela 1. Zmiany w KT związane z przebyłym zabiegiem operacyjnym

Czas od operacji	Liczba badań	Czas od zakończenia RTH	Liczba badań	Czas od zakończenia RTH	Liczba badań	Czas od zakończenia RTH	Liczba badań
Do 2 tygodni	16/16 (100 %)	Do 3 miesięcy	36/36 (100 %)	Powyżej 3 do 12 miesięcy	38/38 (100 %)	Powyżej 12 miesięcy	38/38 (100 %)
Efekt masy	10/16 (63 %)						
Krwiak w łożu pooperacyjnej	9/16 (56 %)						
Krwiak przymózgowy	8/16 (50 %)						
Krew w układzie komorowym	2/16 (13 %)						
Pęcherzyki powietrza w jamie czaszki	7/16 (44 %)						
Zmiany niedokrwienne	3/16 (19 %)	Zmiany niedokrwienne	3/36 (8 %)				
Obrzęk	12/16 (75 %)	Obrzęk	3/36 (8 %)				
Obraz jamy poresekcyjnej	16/16 (100 %)	Obraz jamy poresekcyjnej	12/36 (33 %)	Obraz jamy poresekcyjnej	3/38 (8 %)		
		Poszerzony układ komorowy	3/36 (8 %)				
		Wodniak	2/36 (6 %)	Wodniak	1/38 (3 %)		
		Torbiel pooperacyjna	1/36 (3 %)	Torbiel podpajęczynówkowa	1/38 (3 %)	Torbiel podpajęczynówkowa	1/16 (6 %)
		Zanik mózgu	6/36 (17 %)	Zanik mózgu	8/38 (21 %)	Zanik mózgu	2/16 (13 %)
				Hiperperfuzja	1/38 (3 %)		

procedure. Up to 2 weeks following the surgery the mass effect was maintained in over 60% of the assessed CT scans and the image of a hematoma in the surgical bed or of a transcerebral hematoma was maintained in over 50% of the scans (Fig. 1).

In 44% of the assessed scans the presence of air vesicles in the cranial cavity and cerebral edema in as much as 75% of cases (Fig. 2).

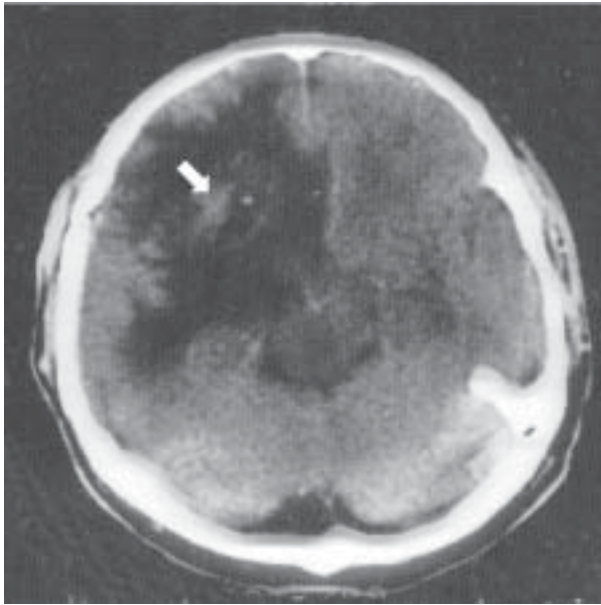
Images of post-resection cavity were described in all CT scans assessed within a period of 2 weeks from the surgery. The frequency of post-resection cavity declined gradually in time. In scans performed after 3 to 12 months it was visible in only 8% of cases. The image of brain atrophy, associated with the surgery appeared after 2 weeks post-procedure and in 13% of the assessed cases was retained even for as long as 12 months since the end of radiotherapy. The presence of such postoperative lesions as: hydrocoele, widening of the ventricular system, or hyperfusion was demonstrated at various times during the observation in barely a few percent (from 3% to 6%) of the assessed CT scans (table 1).

W 44% ocenionych badań opisywano obecność pęcherzyków powietrza w jamie czaszki i aż w 75% obrzęk mózgu (Ryc. 2).

We wszystkich ocenianych KT wykonanych w okresie do 2 tygodni od zabiegu opisywano obraz jamy poresekcyjnej. Częstość występowania jamy poresekcyjnej stopniowo malała wraz z upływem czasu. W badaniach wykonanych po upływie od 3 do 12 miesięcy stwierdzono ją zaledwie w 8%. Obraz zaniku mózgu związanego z zabiegiem operacyjnym pojawiał się po upływie 2 tygodni od zabiegu i utrzymywał się w 13% ocenianych badań nawet po upływie 12 miesięcy od zakończenia napromieniania. Obecność takich zmian pooperacyjnych jak: wodniak, poszerzenie układu komorowego czy hiperperfuzję stwierdzano w różnych okresach obserwacji zaledwie w kilku procentach (od 3% do 6%) ocenianych badań KT (tab. 1).

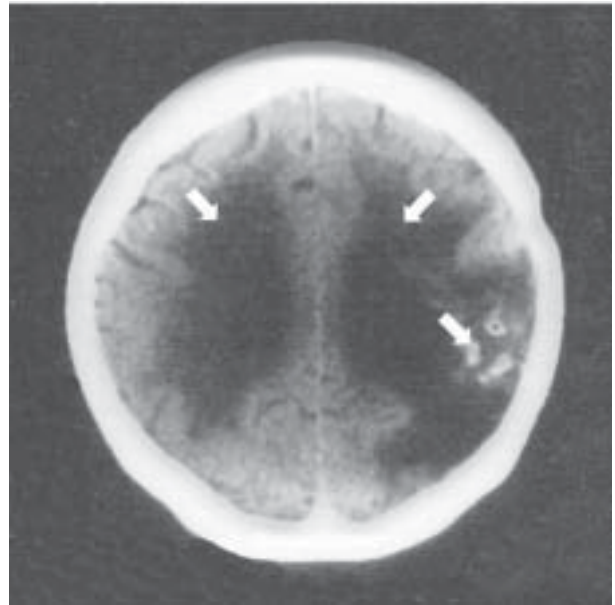
#### Ocena zmian związanych z guzem nowotworowym

Wśród zmian związanych z guzem nowotworowym najczęstszym objawem był odrost guza. Stwierdzano go



**Fig. 3.** Relapse of glioma in the surgery bed with symptoms of edema and mass effect – 3 months following radiotherapy

**Ryc. 3.** Wznowa glejaka w łożu pooperacyjnej z objawami obrzęku i efektem masy – 3 miesiące po radioterapii



**Fig. 4.** Calcifications in the surgery (postradiation vasculopathy) as well as extensive hypodensities of the white matter – 18

**Ryc. 4.** Zwapnienia w łożu pooperacyjnej (waskulopatia popromienna) oraz rozległe struktury strefy hypodensji istoty białej przykomorowo – 18 miesięcy po radioterapii

**Table 2.** Changes in the CT image associated with malignant tumor

Time from surgery	Number of tests	Time from RTH completion	Number of tests	Time from RTH completion	Number of tests
Up to 3months	36/36 (100 %)	Over 3 up to 12 months	38/38 (100 %)	Over 12 months	38/38 (100 %)
Mass effect	7/36 (19 %)	Mass effect	20/38 (3 %)		
Regeneration or progression	15/36 (42 %)	Regeneration or progression	16/38 (42 %)	Regeneration or progression	3/38 (19 %)
Brain edema	11/36 (31 %)	Brain edema	11/38 (29 %)	Brain edema	4/38 (25 %)
		hydrocoele	1/38 (3 %)	hydrocoele	1/38 (16 %)
		Calcifications in the tumor	1/38 (3 %)	Calcifications in the tumor	1/38 (16 %)

**Tabela 2.** Zmiany w KT związane z guzem nowotworowym

Czas od zakończenia RTH	Liczba badań	Czas od zakończenia RTH	Liczba badań	Czas od zakończenia RTH	Liczba badań
Do 3 miesięcy	36/36 (100 %)	Powyżej 3 do 12 miesięcy	38/38 (100 %)	Powyżej 12 miesięcy	38/38 (100 %)
Efekt masy	7/36 (19 %)	Efekt masy	20/38 (3 %)		
Odrost lub progresja	15/36 (42 %)	Odrost lub progresja	16/38 (42 %)	Odrost lub progresja	3/38 (19 %)
Obrzęk mózgu	11/36 (31 %)	Obrzęk mózgu	11/38 (29 %)	Obrzęk mózgu	4/38 (25 %)
		Wodogłowie	1/38 (3 %)	Wodogłowie	1/38 (16 %)
		Zwapnienia w guzie	1/38 (3 %)	Zwapnienia w guzie	1/38 (16 %)

### Assessment of the lesions associated with the cancer tumor

Among the lesions associated with a cancer tumor the most prevalent symptom was tumor re-growth. It was demonstrated in 42% of the assessed scans already in the early period (up to 3 months) following the end of radiotherapy. The most frequent symptom coexisting with the cancer relapse was brain edema. The frequency of its appearance in the assessed CT scans, at individual observation periods, oscillated between 25% and 31% (Fig. 3).

Hydrocephalus and calcifications (Fig. 4) within the tumor appeared at three months following the end of radiation therapy (table 2).

### Assessment of the lesions associated with radiotherapy

The first symptoms associated with undergone radiation therapy demonstrated in CT scans appeared already at 3 months from the termination of irradiation. They consisted of a reduction in white matter density as well as hypodensity of brain tissue (Fig. 5).

The prevalence of the symptoms increased over time quite rapidly. Brain tissue hypodensity within a period of up to 3 months was described in only 3% of the cases, but at 12 months from the end of radiotherapy it was described in over 80% of the assessed scans. Brain atrophy associated with the undergone radiotherapy appeared as late as 3 months post-radiation therapy and gradually increased over time (Fig. 6).

After 12 months a generalized brain atrophy was noted in 50% of the evaluated CT scans. Postradiation necrosis of the brain (Fig. 7) was noted in 2% of the assessed cases as late as 12 months from the end of radiotherapy (table 3).

w 42% ocenianych badań. Już we wczesnym okresie do 3 miesięcy po zakończeniu napromieniania. Najczęstszym objawem współistniejącym z nawrotem nowotworu był obrzęk mózgu, którego częstość występowania w ocenianych badaniach KT w poszczególnych okresach obserwacji wahała się od 25% do 31%. (Ryc. 3).

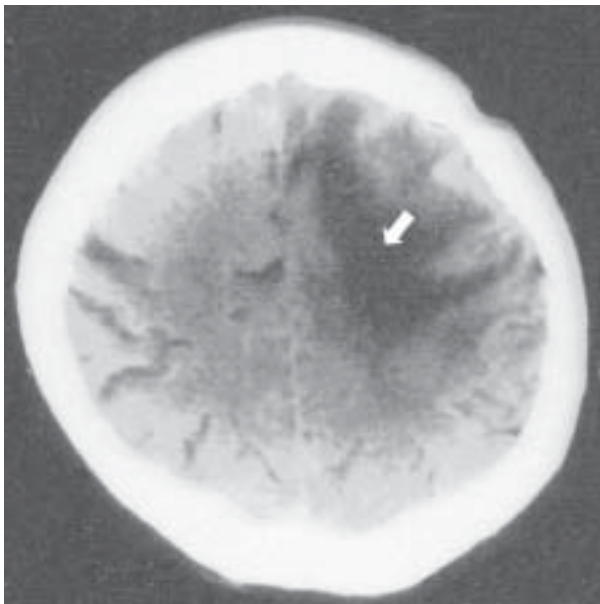
Wodogłowie i zwapnienia (Ryc. 4) w guzie pojawiały się dopiero po upływie 3 miesięcy od zakończenia napromieniania (tab. 2).

### Ocena zmian związanych z radioterapią

Pierwsze objawy związane z przebytą radioterapią stwierdzone w badaniach KT pojawiały się już w okresie do 3 miesięcy od zakończenia napromieniania. Było to obniżenie gęstości istoty białej i hipodensja tkanki mózgowej (Ryc. 5).

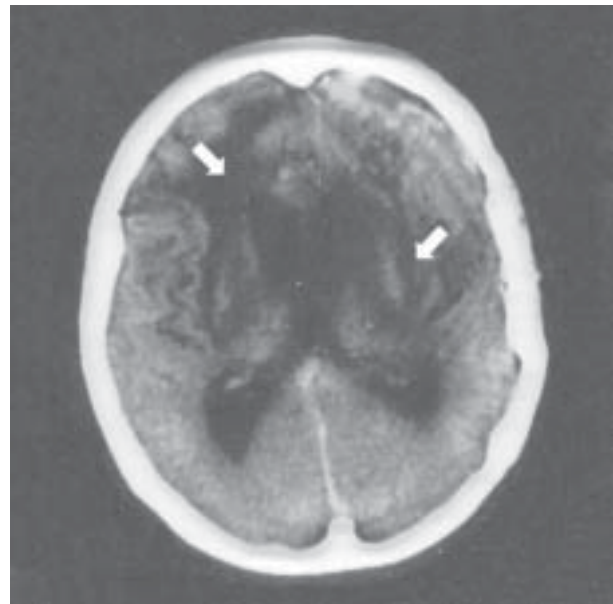
Częstość występowania tych objawów narastała w czasie dość szybko. O ile hipodensję tkanki mózgowej w okresie do 3 miesięcy opisywano zaledwie w 3%, to po upływie 12 miesięcy od zakończenia radioterapii opisano ją w ponad 80% ocenianych badań. Zanik mózgu związany z przebyłym napromienianiem pojawiał się dopiero po upływie 3 miesięcy od napromieniania i stopniowo narastał w czasie (Ryc. 6).

Po upływie 12 miesięcy uogólniony zanik mózgu stwierdzono w 50% opisywanych badań KT. Martwicę popromienną mózgu (Ryc. 7) stwierdzono w 2% ocenianych badań dopiero po upływie 12 miesięcy od zakończenia napromieniania (tab. 3).



**Fig. 5.** Extensive hypodensities at the left side on the brain – 3 months after radiotherapy

**Ryc. 5.** Rozległe strefy hypodensji po stronie lewej na sklepieniu – 3 miesięcy po radioterapii



**Fig. 6.** Extensive postradiation atrophy – 28 months

**Ryc. 6.** Rozległe zmiany zanikowe po radioterapii – 28 miesięcy



## DISCUSSION

Postradiation brain damage is the most serious radiotherapy complication of radiotherapy, even though it must also be stated that many patients have no clinical symptoms associated with the undertaken radiation procedure [2, 3, 4]. They occur in two forms: focused and diffuse, which differ significantly with respect to the clinical as well as radiological aspects.

## DYSKUSJA

Popromienne uszkodzenia mózgu to najważniejsze powikłania po radioterapii, choć należy stwierdzić także, że wielu chorych nie ma żadnych objawów klinicznych związanych z przebytych napromienianiem [2, 3, 4]. Występują w dwóch formach: ogniskowej i rozlanej, które znacznie różnią się klinicznie i radiologicznie.

Analiza dokumentacji radiologicznej badanych chorych wykazała, że pierwsze zmiany popromienne w ob-

**Table 3.** Changes in the CT image associated with radiotherapy

Time from RTH completion	Number of tests	Time from RTH completion	Number of tests	Time from RTH completion	Number of tests
Up to 3months	36/36 (100 %)	Over 3 up to 12 months	38/38 (100 %)	Over 12 months	16/16 (100 %)
Reduction in periventricular white matter density	1/36 (3 %)	Reduction of brain tissue density in the area of surgery bed	10/38 (26 %)		
Brain tissue hypodensity over entire hemisphere	1/36 (3 %)	Hypodensities in the white matter	9/38 (24 %)	Hypodensities in the white matter	13/16 (81 %)
		Mass effect	20/38 (53 %)		
		Brain atrophy	5/38 (5 %)	Generalized brain atrophy	8/16 (50 %)
				Edema accompanying the hypodensity	1/16 (6 %)
				Postradiation necrosis	2/16 (13 %)

**Tabela 3.** Zmiany w KT związane z przebytych radioterapią

Czas od zakończenia RTH	Liczba badań	Czas od zakończenia RTH	Liczba badań	Czas od zakończenia RTH	Liczba badań
Do 3 miesięcy	36/36 (100 %)	Powyżej 3 do 12 miesięcy	38/38 (100 %)	Powyżej 12 miesięcy	16/16 (100 %)
Obniżenie gęstości istoty białej przykomorowej	1/36 (3 %)	Obniżenie gęstości tkanki mózgowej w okolicy łoża pooperacyjnej	10/38 (26 %)		
Hipodensja tkanki mózgowej w całej półkuli	1/36 (3 %)	Hipodensyjne rozlane obszary w istocie białej	9/38 (24 %)	Hipodensyjne rozlane obszary w istocie białej	13/16 (81 %)
		Efekt masy	20/38 (53 %)		
		Zanik mózgu	5/38 (5 %)	Uogólniony zanik mózgu	8/16 (50 %)
				Obrzęk towarzyszący strefie hipodensji	1/16 (6 %)
				Martwica popromienna	2/16 (13 %)

Analysis of the radiological documentation of the patients demonstrated, that the early postradiation lesions in the CT scan, appearing as reduction in periventricular white matter density and extensive hypodensity of brain tissue, occurred in individual patients during the first 3 months since the end of radiation therapy. Within a period of 3 to 12 months they were diagnosed in as much as 25% of the assessed CT scans, and after 12 months of irradiation they were noted in over 80% of cases.

Whereas, much later (one year following the end of radiotherapy) a generalized brain atrophy occurred in 50% of the population and in 13% (2 patients) postradiation brain necrosis was noted.

Postradiation necrosis is the most severe complication of radiation therapy, that could lead to death. Following irradiation with a dose smaller than 60Gy and with conventional fractionation it is a rare radiotherapy complication [5, 6, 7]. However, following the application of a radiosurgical "boost" the frequency of its occurrence increases and oscillates between 2% and 20% [8, 9].

Postradiation necrosis appears late. The assessment of the actual risk of its occurrence is difficult due to the short survival period of this group of patients. According to our results nearly 80% of patients died within 12 months following the end of radiotherapy.

Kawano et al. described a case of postradiation necrosis in the frontal lobe following six years from the end of radiation therapy. Neurological as well as diagnostic tests suggested tumor relapse. However, it was the histopathological test that revealed postradiation necrosis [10].

Satran et al. believe that late brain necrosis may take place as a consequence of radiotherapy following a year after its completion. They also observed leukoencephalopathy and serious changes in the functioning of the blood-brain barrier. The biggest changes, i.e. heterogeneous necrosis, were noted in the white matter [11].

razie KT pod postacią obniżenia gęstości istoty białej przykomorowej i rozległej hipodensji tkanki mózgowej pojawiły się u pojedynczych chorych w okresie pierwszych 3 miesięcy od zakończenia napromieniania. W okresie od 3 do 12 miesięcy zostały stwierdzone aż w 25% ocenianych badań KT, a po upływie ponad 12 miesięcy od napromieniania stwierdzono ich występowanie w ponad 80%.

Natomiast stosunkowo późno, bo dopiero po upływie 1 roku od zakończenia radioterapii w 50% wystąpił uogólniony zanik mózgu oraz w 13% (2-ch chorych) opisano obraz martwicy popromiennej mózgu.

Martwica popromienna jest najcięższym, mogącym doprowadzić do śmierci powikłaniem radioterapii. Po napromienianiu mózgu dawką poniżej 60Gy i przy konwencjonalnym frakcjonowaniu jest ona rzadkim powikłaniem radioterapii [5, 6, 7]. Jednak po zastosowaniu radiochirurgicznego „boostu” częstość jej występowania wzrasta i waha się od 2% do 20% [8, 9].

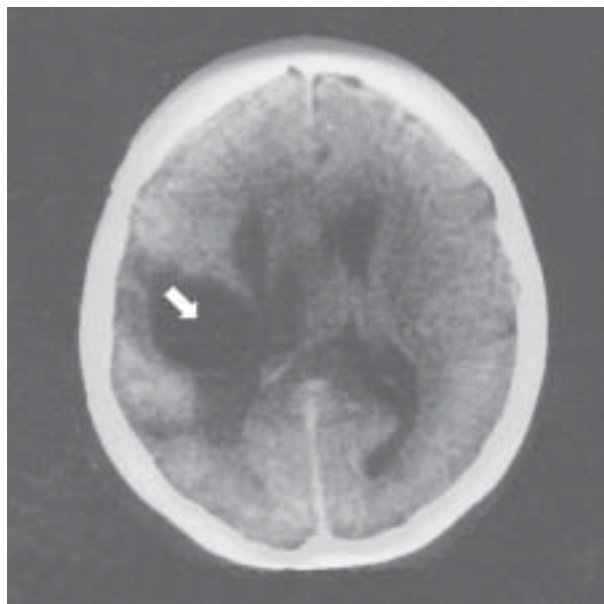
Martwica popromienna pojawia się późno. Ocena rzeczywistego ryzyka jej wystąpienia ze względu na krótką przeżywalność tej kategorii chorych jest trudna. Jak wykazały badania własne blisko 80% chorych zmarło w okresie 12 miesięcy od zakończenia radioterapii.

Kawano i wsp. opisali przypadek martwicy popromiennej w płacie czołowym po 6 latach od zakończonej radioterapii. Badania neurologiczne i diagnostyczne sugerowały wznowę guza. Jednak dopiero badanie histopatologiczne ujawniło martwicę popromienną [10].

Satran i wsp. twierdzą, że późna martwica mózgu może wystąpić jako następstwo radioterapii w okresie około roku po jej zakończeniu. Zaobserwowali także leukoencefalopatię i poważne zmiany funkcjonowania bariery krew- mózg. Największe zmiany, a mianowicie niejednorodną martwicę stwierdzili w istocie białej [11].

**Fig. 7.** Ring-like round structure in the surgery bed, with edema and mass effect, corresponds to postradiation necrosis – 13 months postradiation

**Ryc. 7.** Obrączkowata, okrągła struktura w łoży pooperacyjnej z obrzękiem i efektem masy odpowiada martwicy popromiennej – 13 miesięcy po radioterapii



The consequences of radiotherapy, particularly after irradiation of the entire brain, manifested as various post-irradiation reactions, are a significant problem in clinical oncology. Most of the publications that describe cases of postradiation necrosis, describe the use of fractionation doses bigger than conventional, in patients irradiated over the cerebral area. Complication arises from a time period of 6 months to 2 years after the therapy. Postradiation necrosis is irreversible and, so far, lacking any ability of effective treatment. The degree of threat to the patient's life depends upon its spread and localization [12, 13].

Following brain radiotherapy patients experience a number of dysfunctions associated not with postradiation necrosis and referred to as postradiation encephalopathy. They include memory dysfunctions as well as other dysfunctions of cognitive brain areas, such as: progressive dementia, apathy, personality changes, motor dysfunctions of walking, balance and coordination [14].

Nonetheless, the reasons for the appearance of clinical symptoms associated with brain damage are not completely unambiguous. It should be kept in mind, that the typical postradiation changes observed in the CT scan are frequently accompanied by other changes, not related to the undergone radiation therapy. Within the first 12 months these symptoms are associated with the tumor.

In the material from our sources, within a period of 3 to 12 months from the end of radiotherapy, the characteristics of tumor relapse or progression were noted in over 40% of the assessed CT scans. The postradiation changes may also be accompanied by changes related to the undergone surgery, which remain for a varied length of time, and even appear at various times after the procedure.[15] In the material from our sources the characteristics of brain atrophy due to the surgery appeared in 17% of the performed scans within 3 months from the completion of radiotherapy, and in 21% within 3 to 12 months. Over the 12 months the frequency of its appearance was 13%.

Inoue et al. analysed 21 patients treated for malignant brain gliomas. The complications they observed included neurological and hormonal dysfunctions as well as dysfunctions of vascular structures. From these, 5 patients lived for a period of 8 years, the remaining patients dies as a result of a relapse, or tumor metastasis [16].

While analyzing two groups of patients irradiated over the brain due to metastasis De Angelis et al. [17] assessed the frequency of the appearance of dementia to be 1.9% (7/370 patients) and 5.1% (6/118 chorych). The symptoms occurred during the priod from 5 to 38 months following treatment completion. It should be stressed that the assesment of late postradiation complications in patients who underwent radiotherapy for primary malignant brain tumors, especially gliomas, is difficult because these patients live for a short time.

Nonetheless, a randomized study to assess toxicity of brain radiotherapy has so far not been conducted. It would be beneficial to conduct prospective studies, applying cognitive functions tests, which would assess the degree of postradiation damage in a more superior fashion.

Następstwa radioterapii, zwłaszcza po napromienianiu całego mózgu w postaci późnych odczynów popromiennych, są istotnym problemem onkologii klinicznej. W większości doniesień, opisujących przypadki stwierdzenia martwicy popromiennej, u chorych napromienianych na obszar mózgowia stosowano dawki frakcyjne wyższe od konwencjonalnych. Powikłanie to pojawia się w okresie od 6 miesięcy do 2 lat po leczeniu. Martwica popromienna jest nieodwracalna i jak dotąd bez możliwości skutecznego leczenia. Stopień zagrożenia życia chorego zależy od jej rozległości i lokalizacji [12, 13].

U chorych po napromienianiu mózgu występuje szereg zaburzeń funkcjonalnych nie związanych z martwicą popromienną, a nazywanych funkcjonalną encefalopatią popromienną. Zalicza się do nich zaburzenia pamięci i inne zaburzenia sfer poznawczych, takie jak: progresywna demencja, apatia, zmiany osobowościowe, zaburzenia motoryczne chodu, równowagi i koordynacji [14].

Nie mniej jednak przyczyny pojawiania się objawów klinicznych związanych z uszkodzeniem mózgu nie do końca są jednoznaczne. Należy bowiem podkreślić, że typowym zmianom popromiennym w obrazie TK często towarzyszą inne zmiany nie związane z przebyłą radioterapią. Najczęściej w okresie pierwszych 12 miesięcy są to objawy związane z guzem.

W materiale własnym w okresie od 3 do 12 miesięcy od zakończenia radioterapii cechy odrostu lub progresji guza rozpoznano w ponad 40% ocenianych badań KT.

Zmianom popromiennym mogą również towarzyszyć zmiany związane z przebyłym zabiegiem operacyjnym, które utrzymują się różnie długo, a nawet pojawiają się w różnym czasie od zabiegu [15]. W materiale własnym cechy zaniku mózgu związanego z przebyłą operacją pojawiły się w 17% wykonanych badań w okresie do 3 miesięcy od zakończenia radioterapii, 21% w okresie od 3 do 12 miesięcy. Powyżej 12 miesięcy częstość ich występowania wynosiła 13%.

Inoue i wsp. przeanalizowali 21 pacjentów leczonych z powodu glejaków złośliwych mózgu. Jako powikłania zaobserwowali zaburzenia neurologiczne i hormonalne oraz struktur naczyniowych. Spośród nich 5 chorych przeżyło 8 lat, pozostali pacjenci zmarli z powodu wznowy, lub przerzutu guza [16].

De Angelis i wsp. [17] analizując dwie grupy chorych napromienianych na obszar mózgu z powodu przerzutów, ocenili częstość występowania demencji na 1,9% (7/370 chorych) i 5,1% (6/118 chorych). Objawy wystąpiły w okresie od 5 do 38 miesięcy po leczeniu. Należy podkreślić, że ocena późnych powikłań popromiennych u chorych leczonych napromienianiem z powodu pierwotnych złośliwych nowotworów mózgu, a zwłaszcza glejaków jest trudna, gdyż chorzy ci żyją krótko.

Niemniej jednak jak dotychczas nie przeprowadzono randomizowanego badania oceniającego toksyczność napromieniania mózgowia. Wskazane byłoby przeprowadzenie prospektywnych badań z zastosowaniem testów funkcji poznawczych, które lepiej oceniłyby stopień uszkodzeń popromiennych.

## CONCLUSIONS

1. First postradiation lesions of the brain appear within the first 3 months from the completion of radiotherapy. The frequency of their occurrence as well as intensity increase over time.
2. The generalized brain atrophy and postradiation necrosis appear after at least 12 months from the completion of radiotherapy.

## WNIOSKI

1. Pierwsze zmiany popromienne mózgowia pojawiają się w okresie pierwszych 3 miesięcy od zakończenia napromieniania. Częstość ich występowania i nasilenie zwiększa się wraz z upływem czasu.
2. Uogólniony zanik mózgu i martwica popromienna pojawiają się po upływie co najmniej 12 miesięcy od zakończenia radioterapii.

## References/Piśmiennictwo:

1. Cancer incidence in five continents. Vol. VII. IARC scientific publication no. 143. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1997
2. **Fazekas F, Chawluk J B, Alavi A, Hurtig H I, Zimmerman R A.** MR signal abnormalities at 1,5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Neuro-radiol* 1987; 8: 421 – 426
3. **Fiegler W, Langer M, Scheer M, Kazner E.** Reversible computed tomographic changes following brain tumor irradiation induced by the "early – delayed reaction" after radiation. *Radiologe* 1986; 26: 206-209
4. **Valk P E, Dillon W P.** Radiation injury of the brain. *Am. J. Neuroradiol* 1991; 12: 45-62
5. **Fike J R, Sheline G E, Cann E, Davis R L.** Radiation necrosis. *Prog Exp Tumor Res* 1984; 28: 136 – 151
6. **Marks J E, Baglan R J, Prasad S C.** Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 243-252
7. **Sheline G E, Wara W M, Smith V.** Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1215-1228
8. **Tsao M N, Mehta M P, Whelan T J. et al.** The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)evidence-based review of the role radisurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 47-55
9. **Van der Shueren E, Ang K K, Notter G, Van Glabbeke M, Vessiere M.** EORTC Radiotherapy Cooperative Group: Randomized trail on the effectiveness of high dose multiple daily fractionation (HDMDF) radiotherapy, and its combination with an hypoxic cell sensitizer, for the treatment of high grade malignant gliomas. EORTC, Brussels 1981; ( Protocol 22803 )
10. **Kawano H, Sato K, Hosotani K, Kubota T, et al.** Repeating hemorrhage with a long duration after radiotherapy for glioma: radiological and histological observations. *Noshuyo Byori* 1996; 13(1): 85-92
11. **Satran R, Lapham L W, Kido D R.** Late cerebral radionecrosis after conventional irradiation of cerebral tumors. *Rev Neurol* 1984; 140(4): 249-255
12. **Giglio P, Gilbert M R.** Cerebral radiation necrosis. *Neurolog* 2003; 9:180-188
13. **Sima A. A F, Finklestein S D, McLachlan D R.** Multiple malignant astrocytomas in a patient with spontaneous multifocal leucoencephalopathy. *Ann Neurol* 1983; 14: 183-188
14. **Sheline G E, Wara W M, Smith V.** Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1215-1228
15. **Cairncross J G, Pexman J H, Rathbone M B, DelMastro R F.** Posoperative contrast enhancement in patients with brain tumor. *Ann Neurol* 1985; 17: 570-572
16. **Inoue H K, Nakamura M, Ono N, Kawashima Y, Hirato M, Ohye C.** Long-term clinical effects of radiation therapy for primitive gliomas and medulloblastomas: a role for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993; 61 Suppl 1:51-58
17. **De Angelis L M, Delattre J, Posner J B.** Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39: 789-796