

Necrosis cerebral por radiación: desafío diagnóstico y tratamiento clínico

Sylvia C. Eisele, Jörg Dietrich

Resumen. La radioterapia cerebral es una de las piedras angulares del tratamiento de numerosos tumores cerebrales primarios y metastásicos. Pese a ello, aparte de su efecto terapéutico deseado sobre las células tumorales, una parte sustancial de los pacientes sufre efectos secundarios de carácter neurotóxico a consecuencia de su aplicación. La necrosis por radiación puede provocar síntomas neurológicos y cambios radiográficos progresivos. Diferenciarla de la progresión tumoral en las imágenes puede llegar a ser un verdadero reto, dada la similitud que en ocasiones presentan las características de la resonancia magnética en ambas situaciones. Por esa razón, a veces es necesario recurrir a la biopsia quirúrgica y la confirmación histopatológica para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento. Existen opciones eficaces de tratamiento para la necrosis cerebral por radiación y los pacientes con síntomas deben recibirlas. Es preciso ampliar el conocimiento sobre los procesos celulares y moleculares que se esconden detrás del desarrollo de la necrosis por radiación si se quiere prevenir y minimizar la morbilidad asociada a ella y mejorar las estrategias terapéuticas disponibles.

Palabras clave. Bevacizumab. Complicaciones. Corticosteroides. Glioma. Necrosis por radiación. Revisión. Tratamiento.

Introducción

La radioterapia es un componente indispensable del tratamiento de los tumores cerebrales primarios y metastásicos [1,2]. Existen varias modalidades terapéuticas, como la radioterapia dirigida al campo afectado, la radioterapia holocraneal y la radiocirugía estereotáctica, concebidas y optimizadas en cuanto a dosis de tratamiento y esquema de fraccionamiento con el fin de maximizar el efecto terapéutico sobre el tumor al tiempo que reducir los efectos secundarios en el tejido cerebral sano. Pero, pese a tales esfuerzos, una parte significativa de los pacientes acaba experimentando neurotoxicidad yátrógena, como vasculopatía cerebral y necrosis por radiación.

El patrón exacto y los factores de riesgo de la necrosis tisular provocada por la radiación se conocen muy poco, lo cual contrasta con la gravedad que puede derivar de la progresión de los signos y síntomas neurológicos, con morbilidad significativa e, incluso, la muerte. Además, la presentación clínica y radiográfica de la necrosis cerebral por radiación es con frecuencia indistinguible de la progresión del tumor, por lo que constituye un importante escollo para el diagnóstico y el tratamiento del paciente.

Por norma general, la neurotoxicidad relacionada con la radiación se manifiesta en forma de efectos secundarios agudos, subagudos y tardíos según el momento de aparición y la presentación clínica [3,4].

No obstante, estas categorías están definidas de modo algo arbitrario y en la práctica pueden presentar un solapamiento sustancial. Los efectos agudos suelen ocurrir pocas semanas después del inicio de la radioterapia y se caracterizan por signos de hipertensión intracraneal, como cefalea, náuseas y emesis. Los efectos secundarios subagudos aparecen en el primer o segundo trimestre de tratamiento en forma de somnolencia y fatiga. Los efectos secundarios tardíos surgen meses o años después de recibir la radiación y pueden materializarse en forma de leucoencefalopatía difusa, necrosis cerebral por radiación o anomalías vasculares. Si bien los efectos agudos y subagudos de la toxicidad por radiación normalmente son reversibles, los efectos secundarios crónicos pueden devenir en síntomas persistentes y progresivos que exigen intervenciones terapéuticas [5,6].

Una forma singular de ‘efectos relacionados con el tratamiento’ de la quimiorradioterapia que acostumbra a observarse en los pacientes con gliomas malignos ha sido denominada pseudoprogresión y suele aparecer entre uno y seis meses después del inicio del tratamiento [5,7]. La pseudoprogresión se define como el aumento del realce nodular habitualmente en el campo principal irradiado, que puede estar asociado con efectos de masa significativos y síntomas neurológicos clínicos. La fisiopatología de la pseudoprogresión no se conoce bien, pero probablemente difiera de la forma clásica de

Servicio de Neurología. Unidad de Neurooncología. Massachusetts General Hospital. Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Correspondencia: Jörg Dietrich, MD PhD. Department of Neurology. Division of Neuro-Oncology. Massachusetts General Hospital. 55 Fruit Street, Yawkey 9E. Boston, MA 02116, USA.

E-mail: dietrich.jorg@mgh.harvard.edu

Financiación: J.D. es perceptor de la *Clinical Research Training Fellowship (CRTF)* otorgada por la American Academy of Neurology y ha sido galardonado con los premios K-12 (National Institutes of Health de Estados Unidos) e *Institutional Research Award* de la American Cancer Society. J.D. ha recibido apoyo económico a través de una *Proton Beam Federal Share Grant* (National Cancer Institute de Estados Unidos).

Aceptado tras revisión externa: 31.03.15.

Cómo citar este artículo: Eisele SC, Dietrich J. Necrosis cerebral por radiación: desafío diagnóstico y tratamiento clínico. *Rev Neurol* 2015; 61: 225-32.

English version available at www.neurologia.com

© 2015 Revista de Neurología

necrosis tisular tardía provocada por la radiación [3,4]. La presente revisión hará hincapié en el cuadro clínico y en los problemas que plantea la necrosis tardía por radiación.

Necrosis tardía por radiación

La necrosis cerebral por radiación surge con frecuencia en el plazo máximo de 12 meses después del tratamiento, aunque el intervalo es amplio y ha llegado a ser descrita hasta más de una década después de su conclusión [4,8]. La incidencia y la prevalencia de la necrosis por radiación no se conocen con exactitud. Uno de los motivos de esta limitación ha sido, en parte, la dificultad que supone establecer el diagnóstico correcto a partir de criterios imagenológicos. Existe, además, controversia en torno a los factores de riesgo vinculados con su desarrollo. Ruben et al hallaron que la incidencia total de necrosis por radiación ascendía al 4,9% en los pacientes con gliomas de alto grado que habían recibido radioterapia sola o combinada con quimioterapia. Un informe sugiere que alrededor del 6,5% de los pacientes que reciben una dosis total de radiación de 60 Gy en 30 fracciones acaba padeciendo necrosis por radiación [9]. La radiocirugía estereotáctica, habitualmente empleada para el tratamiento de malformaciones arteriovenosas y metástasis cerebrales, acarrea un alto riesgo de necrosis por radiación, con incidencias descritas del orden del 14-24% [10,11]. Con todo, la incidencia de la necrosis está sujeta a una variabilidad significativa según los parámetros de la irradiación [11]. Con los escasos datos disponibles hoy en día, parece que la mayoría de casos son asintomáticos, pero al menos el 14-20% de los pacientes presentan síntomas neurológicos [10]. Resulta destacable que la necrosis del lóbulo temporal sea una complicación conocida de la radiación hasta en el 37% de los pacientes tratados con radioterapia por tumores nasofaríngeos [12,13]. La bibliografía apunta como principales factores de riesgo de la necrosis por radiación a la modalidad de radiación, la dosis, el volumen de tratamiento y el esquema de fraccionamiento [9-12,14,15]. Además, la quimioterapia concurrente o adyuvante incrementa el riesgo [9,16-18].

Fisiopatología

La fisiopatología celular y molecular de la necrosis tisular por radiación es compleja y restan lagunas por aclarar. La combinación de daños en las células

vasculares y gliales y un componente inflamatorio agravante se han planteado como mecanismos clave [6]. Los daños causados por la radiación en las células del endotelio provocan la degradación de la barrera hematoencefálica y derivan en edema vasógeno e hipoxia [19]. Esta última, a su vez, estimula la expresión de varias citocinas, como el factor inducible por hipoxia 1α (HIF- 1α) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) [20,21]. El HIF- 1α y el VEGF son secretados supuestamente por astrocitos reactivos en el foco necrótico y en el tejido perinecrotico de la lesión, lugares donde exacerban la permeabilidad vascular y provocan isquemia y la formación de tejido necrótico fibrinoide. La producción de VEGF en la lesión perinecrotica parece desempeñar un papel primordial, puesto que el nivel de producción está correlacionado con el grado de necrosis [22]. Además del daño directo a las células endoteliales, la radiación estimula las vías apoptóticas mediadas por ceramidas en el seno de dichas células, lo cual agrava las lesiones vasculares y el edema vasógeno [23]. Los astrocitos, los oligodendrocitos y las células precursoras de éstos resultan dañados directamente por la radiación o indirectamente por la isquemia y la respuesta inflamatoria desencadenada en el tejido circundante [24]. Uno de los principales componentes de la respuesta inflamatoria es la liberación de factor de necrosis tumoral α y de otras citocinas proinflamatorias que atraen a los linfocitos, los granulocitos y los fibroblastos, proceso que contribuye a estimular aún más la producción de VEGF [21,25,26].

Presentación clínica y reto para el diagnóstico

Los signos y síntomas clínicos de la necrosis cerebral por radiación son variables, porque dependen de la ubicación y del grado de daño tisular y del alcance del edema perilesional. Así pues, los pacientes pueden presentar déficits neurológicos focales progresivos y crisis epilépticas, o bien permanecer asintomáticos y evidenciar únicamente cambios radiográficos. A semejanza del aspecto de las imágenes asociadas con la progresión tumoral, la resonancia magnética (RM) normalmente revela áreas focales de realce del contraste en las imágenes potenciadas en T_1 e hiperintensidades en T_2 /FLAIR que delatan el edema perilesional (Figs. 1 y 2). Así pues, la discriminación fiable de la necrosis por radiación del tumor no suele ser posible a pesar de los notables esfuerzos por definir características de la RM que puedan ser atribuibles a cada una de tales entidades [27-29].

Dada su importancia para el tratamiento general del paciente, actualmente se investigan varias modalidades avanzadas de diagnóstico por imagen [30].

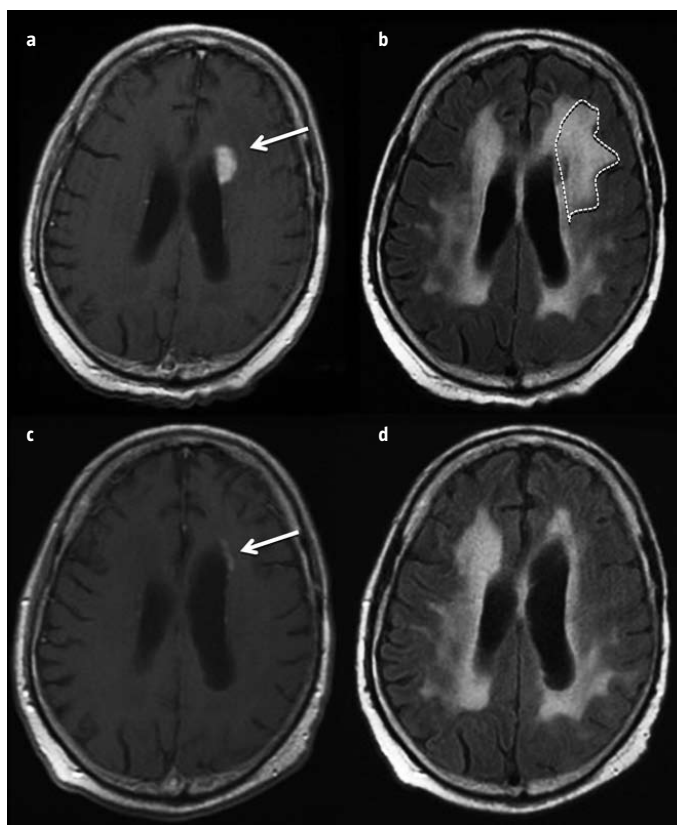
Los estudios de perfusión con RM, mediante RM de perfusión potenciada con contraste de sensibilidad dinámica, tal vez sean capaces de distinguir entre la auténtica progresión del tumor y la necrosis tisular gracias al mayor volumen sanguíneo cerebral relativo que se observa en el tejido tumoral sólido frente al tejido cerebral sano. Por contra, las zonas de necrosis tisular suelen presentar menores niveles de volumen sanguíneo cerebral relativo que el cerebro sano [31-33]. Además del volumen sanguíneo cerebral relativo, otros parámetros hemodinámicos, como la altura relativa del pico y el porcentaje de recuperación de intensidad de la señal, han sido objeto de análisis en estudios clínicos y experimentales [32,34]. Conviene matizar que, a pesar de los resultados alentadores ofrecidos por varios estudios, el uso de la RM de perfusión potenciada con contraste de sensibilidad dinámica se ve obstaculizado por la ausencia de unificación en los procesos de adquisición y procesamiento de los datos, así como por su sensibilidad a los artefactos causados por las hemorragias y el material quirúrgico [35].

La espectroscopia de RM es otra técnica de diagnóstico por la imagen propuesta para distinguir entre el tumor y la necrosis por medio del análisis de la composición relativa en varios metabolitos, como el N-acetilaspártato, la colina, la creatina y el lactato. Los tumores parecen mostrar correlación con cocientes colina/creatina y colina/N-acetilaspártato altos, en tanto que la necrosis por radiación aparece asociada a cocientes lactato/creatina altos y colina/creatina bajos [36-38]. El uso de la espectroscopia de RM está limitado por su escasa resolución espacial y su incapacidad para clasificar con precisión las lesiones mixtas caracterizadas por la concurrencia de tumor y necrosis [39].

La tomografía por emisión de positrones recurre a la captación de metabolitos radiomarcados como la ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) para discriminar entre los tumores, metabólicamente activos, y las zonas necrosadas, menos activas [40]. Con todo, puede resultar difícil diferenciar las zonas pequeñas correspondientes a tumores metabólicamente activos del fondo del cerebro activo, órgano de por sí con alto consumo desde el punto de vista metabólico [30]. Así pues, los análogos de aminoácidos como la ^{18}F -DOPA y la ^{11}C -MET, podrían ser metabolitos más fiables en virtud de su menor actividad metabólica en el cerebro sano [41-44].

Hoy día no existe una modalidad de imagen que haya demostrado poseer la sensibilidad y la especi-

Figura 1. Necrosis tardía por radiación en un paciente con glioma maligno. Imágenes de resonancia magnética axial (RM) de un paciente de 67 años con glioma infiltrante difuso (OMS grado III) que afecta a la región frontotemporo-parietal izquierda. Tres años después de la radioterapia con fotones convencional, el paciente desarrolló una nueva lesión realzada en la zona periventricular izquierda en las imágenes potenciadas en T_1 con gadolinio (a, flecha) acompañada por una nueva hiperintensidad anómala de la señal en T_2 /FLAIR (b, línea discontinua), sugerente de edema cerebral. En el plazo de 12 meses, y sin haber recibido tratamiento alguno, la zona de realce anormal desapareció (c, flecha) y la hiperintensidad en T_2 /FLAIR que envolvía la lesión disminuyó (d), hechos indicativos de la resolución de la lesión tisular asociada a la radiación. Obsérvese que la RM también revela leucoencefalopatía subcortical derivada de la radiación recibida, que ha permanecido estable durante los 12 meses (b y d).

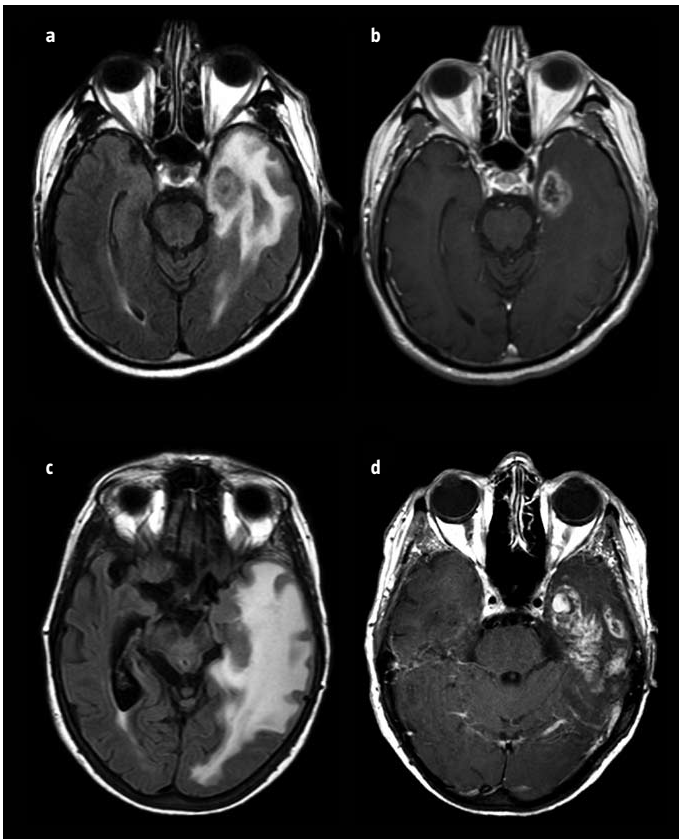


ficidad necesarias para discriminar con fiabilidad la progresión tumoral de los cambios iatrogénicos. Por consiguiente, la extirpación de tejido y el estudio histopatológico son a menudo imprescindibles para confirmar el diagnóstico correcto y orientar el tratamiento del paciente.

Pseudoprogresión

La pseudoprogresión constituye un fenómeno bien descrito en pacientes con glioma de alto grado que reciben quimiorradioterapia, caracterizado por la

Figura 2. Necrosis tardía por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. a y b) Paciente de 58 años con carcinoma nasofaríngeo tratado con radioterapia. Las imágenes axiales de la resonancia magnética muestran hiperintensidades anormales en T₂/FLAIR en el lóbulo temporal izquierdo (a) cuatro años después de la radioterapia, junto con un foco de realce anormal (b), concordante con necrosis tardía por radiación; c y d) Paciente de 65 años con adenocarcinoma del canal auditivo izquierdo tratado con radioterapia adyuvante con protones. Al cabo de cinco años, la resonancia magnética axial reveló una extensa zona de hiperintensidad anormal en T₂/FLAIR en el lóbulo temporal izquierdo (c), acompañada de realce irregular-nodular (d). Los hallazgos concordaban con necrosis tisular y leucoencefalopatía como efectos tardíos de la radioterapia recibida.



pronta aparición de cambios radiográficos (usualmente en el primer trimestre) en forma de nuevas áreas de realce del contraste y edema tras el inicio del tratamiento [5,45,46]. Tales cambios radiográficos pueden ir acompañados de deterioro clínico, pero con frecuencia son asintomáticos y se estabilizan y remiten de manera espontánea (Fig. 3). Basándose en estudios con confirmación anatomopatológica, se calcula que la pseudoprogresión afecta al 21-31% de los pacientes con glioma de alto grado tratados con radiación simultaneada con temozolomida adyuvante [7,46]. Brandes et al hallaron correlación entre la pseudoprogresión y el estado de me-

tilación del gen *MGMT* en el tumor. En dicho estudio, hasta el 91% de los afectados por glioma de alto grado que desarrollaron pseudoprogresión presentaban tumores donde el promotor del *MGMT* estaba metilado. Ambos factores, la metilación del promotor del *MGMT* y la aparición de la pseudoprogresión, estuvieron asociados con una supervivencia sin progresión más larga y una supervivencia global superior [7]. A pesar de la correlación del estado de metilación del *MGMT* y de la incidencia de la pseudoprogresión, estudios posteriores no pudieron confirmar el efecto sobre los índices de supervivencia sin progresión y supervivencia global [46,47]. A la luz de esos resultados, la práctica clínica opta por no suspender la administración de temozolomida en los casos en que aparecen cambios radiográficos en el primer trimestre de tratamiento [5]. Se ha planteado que la pseudoprogresión sería una forma de lesión tisular causada por la radiación que podría agravarse por el empleo sinérgico de la quimioterapia y por la concurrencia de mecanismos defectuosos de reparación del ADN, como la metilación del promotor del *MGMT* [5,7]. Con todo, la pseudoprogresión probablemente represente una situación singular propia de los pacientes con glioma de alto grado tratados con quimiorradioterapia. La fisiopatología de la pseudoprogresión no se conoce en profundidad, y la evolución clínica y radiográfica puede diferir de lo que se ha descrito por la aparición tardía de la necrosis cerebral por radiación.

Tratamiento clínico

No abundan las opciones terapéuticas para los pacientes con necrosis cerebral focal causada por la radiación, y su uso se puede personalizar dependiendo de la presentación clínica y del grado de lesión tisular. En el caso de los pacientes asintomáticos, puede bastar con un estrecho seguimiento clínico y radiológico, puesto que las lesiones focales pueden estabilizarse y remitir espontáneamente con el tiempo sin intervención farmacológica o quirúrgica alguna [6,10].

Corticosteroides

En los pacientes que manifiestan síntomas neurológicos progresivos, o en el supuesto de que nuevas exploraciones revelen el empeoramiento del edema y del efecto de masa, el tratamiento con corticosteroides suele ser eficaz [48,49]. Los corticosteroides reducen la producción de citocinas proinflamatorias y ayudan a normalizar la función de la barrera he-

matoencefálica, lo que se traduce en la reducción del edema vasógeno y la mejora de los síntomas clínicos [49,50]. Pese a ello, los corticoesteroides conllevan numerosos y consabidos efectos secundarios de naturaleza médica y neurológica que limitan su administración crónica, como inmunodepresión, alteraciones del estado de ánimo, deterioro cognitivo, miopatía, obesidad, osteopenia o hiperglucemia [51].

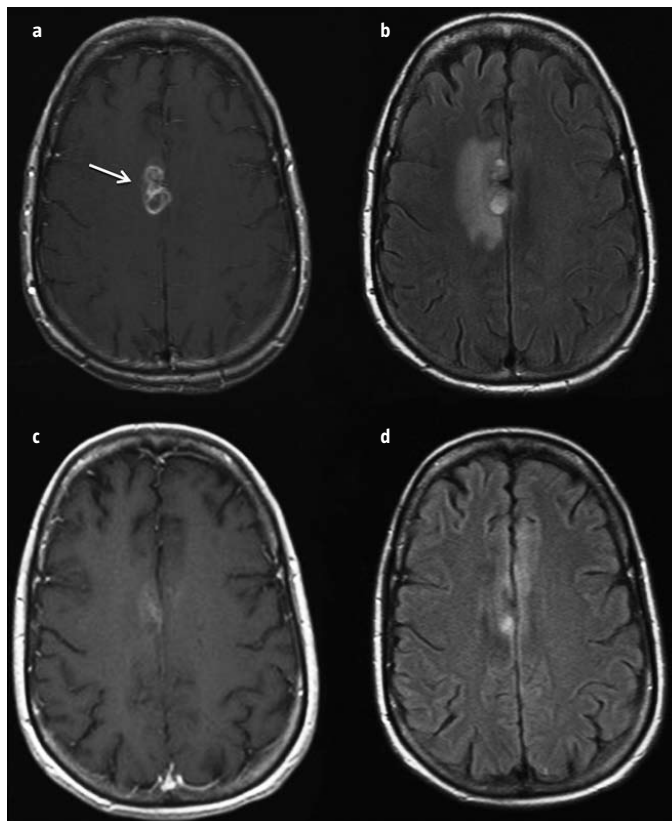
Tratamientos dirigidos contra el VEGF

A la vista del papel primordial del VEGF en la fisiopatología de la necrosis por radiación, los tratamientos dirigidos contra él constituirían una potente estrategia terapéutica en virtud de su potencial para restaurar la integridad de la barrera hematoencefálica y la consecuente reducción del edema cerebral [52]. En un ensayo clínico aleatorizado con enmascaramiento doble y control con placebo, el tratamiento con el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab propició una mejora clínica y radiográfica en pacientes que presentaban necrosis por radiación refractaria a los corticoesteroides confirmada con biopsia [53]. Otros grupos han confirmado los buenos resultados del bevacizumab en el control de la necrosis cerebral por radiación en dosis de 5-10 mg/kg cada 2-3 semanas [54-57]. Con todo, conviene sopesar con prudencia el uso de los tratamientos dirigidos contra el VEGF a tenor de su alto coste y de sus riesgos clínicos, como la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y las hemorragias. Un caso clínico publicado ha descrito el empeoramiento de la función neurológica tras la administración de bevacizumab. Sus autores plantearon la hipótesis de que el tratamiento dirigido contra el VEGF podría haber 'atrofiado' excesivamente la vasculatura en riesgo dentro del campo irradiado y ello haber causado la hipoxia y la necrosis observadas [58].

Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y oxígeno hiperbárico

El uso del antiagregante pentoxifilina en combinación con la vitamina E como tratamiento contra la necrosis cerebral por radiación tras radiocirugía estereotáctica ha sido evaluado en un pequeño estudio piloto. Williamson et al describieron la reducción del edema perilesional secundaria a la administración de la pentoxifilina [59]. A la vista de tales resultados y del efecto beneficioso que reporta la prevención de las lesiones tisulares causadas por la radiación en otros órganos [60], el uso profiláctico de la pentoxifilina y de la vitamina E en pacientes sometidos a radiocirugía estereotáctica para tratar tu-

Figura 3. Pseudoprogresión en un paciente con glioma maligno. Resonancia magnética axial de un paciente de 61 años con astrocitoma anaplásico de grado III OMS, centrado en el giro cingulado derecho y tratado con resección macroscópica total y quimiorradioterapia adyuvante. Tres o cuatro meses después del final de la quimiorradioterapia, el paciente desarrolló una nueva lesión con realce heterogéneo en las imágenes potenciadas en T₁ con gadolinio en el lugar de la cavidad de resección (a, flecha), con aumento de la hiperintensidad de señal en T₂/FLAIR (b) circundante, sugerente de edema cerebral. Tanto el realce anormal (c) como el edema cerebral asociado (d) remitieron espontáneamente en el transcurso de dos o tres meses sin terapia adyuvante, lo cual concuerda con la resolución de la pseudoprogresión.



more cerebrales metastásicos está siendo investigado en este momento en un ensayo clínico de fase II (NCT01508221).

Asimismo, algunos casos clínicos publicados defienden el uso de la anticoagulación [61] y del oxígeno hiperbárico [62] como tratamientos para la necrosis cerebral por radiación, pero su eficacia resta por confirmar y no se ha contrastado en estudios ulteriores.

Cirugía y otros tratamientos mínimamente invasivos

Informes recientes apuntan al posible papel de la terapia térmica intersticial por láser en el tratamiento

de la necrosis cerebral focal por radiación. Estudios preliminares han demostrado los buenos resultados de esta terapia en casos de refractariedad a los corticoesteroides, de lesiones necróticas quirúrgicamente inabordables por su ubicación y en pacientes con contraindicaciones para el bevacizumab [63,64]. Con guía por RM en tiempo real, la energía térmica se aplica al foco de la lesión a través de una sonda láser. La administración focalizada del calor provoca la ablación del tejido en el foco necrótico y en la zona perinecrotica rica en VEGF de la lesión, lo que permite abolir con éxito la cascada fisiopatológica de la necrosis tisular por radiación [65]. La bibliografía actual califica a la terapia térmica intersticial por láser como una técnica prometedora en esta indicación, considerada eficaz y segura [63-65]. Es objeto de estudio en varios ensayos clínicos, como en un ensayo clínico de fase II en pacientes con necrosis cerebral por radiación tras radiocirugía estereotáctica (NCT01651078).

En los pacientes con deterioro neurológico progresivo a causa de un efecto de masa significativo y hernia inminente, la resección quirúrgica convencional de la masa necrótica puede ser beneficiosa. La extirpación quirúrgica también puede ser una estrategia diagnóstica y terapéutica muy razonable para optimizar y orientar el tratamiento [66].

Resumen y conclusión

La radioterapia cerebral constituye una de las piedras angulares del tratamiento contra numerosos tumores cerebrales primarios y metastásicos. Sin embargo, además del efecto terapéutico deseado contra las células tumorales, la radiación puede provocar daños en el cerebro sano que pueden derivar en síntomas neurológicos progresivos y cambios radiográficos. El conocimiento detallado de los procesos celulares y moleculares subyacentes, así como de las modalidades de tratamiento disponibles, es por tanto necesario para prevenir y minimizar la morbimortalidad vinculada a la radiación. Resulta preciso proseguir las investigaciones para diseñar rutinas de diagnóstico por la imagen fiables que sean capaces de distinguir la progresión del tumor de los cambios de origen yatrógeno. Superar este desafío diagnóstico será un paso importante para orientar y mejorar la atención médica de este colectivo de pacientes.

Bibliografía

1. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, et al. Evaluation of BCNU and/or

- radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49: 333-43.
2. Rades D, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, Schild SE. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer* 2007; 110: 2285-92.
3. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1215-28.
4. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res* 2000; 153: 357-70.
5. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, Van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9: 453-61.
6. Rahmathulla G, Marko NF, Weil RJ. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 485-502.
7. 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.
8. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist* 2003; 9: 180-8.
9. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 499-508.
10. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti ME, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 2011; 6: 48.
11. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 996-1001.
12. Lee AW, Foo W, Chappell R, Fowler JE, Sze WM, Poon YF, et al. Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 35-42.
13. Tuan JK, Ha TC, Ong WS, Siow TR, Tham IW, Yap SP, et al. Late toxicities after conventional radiation therapy alone for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012; 104: 305-11.
14. Marks JE, Davis CC, Gottsman VL, Purdy JE, Lee F. The effects of radiation of parotid salivary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 1013-9.
15. Lawrence YR, Li XA, el-Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl 3): S20-7.
16. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998; 16: 864-71.
17. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3144-50.
18. Lee AW, Ng WT, Hung WM, Choi CW, Tung R, Ling YH, et al. Major late toxicities after conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-patient- and treatment-related risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1121-8.
19. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv* 2004; 4: 273-84.
20. Nonoguchi N, Miyatake S, Fukumoto M, Furuse M, Hiramatsu R, Kawabata S, et al. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol* 2011; 105: 423-31.
21. Nordal RA, Nagy A, Pintilie M, Wong CS. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 target genes in central nervous system radiation injury: a role for vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3342-53.
22. Kim JH, Chung YG, Kim CY, Kim HK, Lee HK. Upregulation of VEGF and FGF2 in normal rat brain after experimental intraoperative radiation therapy. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 879-86.

23. Rodemann HP, Blaese MA. Responses of normal cells to ionizing radiation. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 81-8.
24. Yoritsune E, Furuse M, Kuwabara H, Miyata T, Nonoguchi N, Kawabata S, et al. Inflammation as well as angiogenesis may participate in the pathophysiology of brain radiation necrosis. *J Radiat Res* 2014; 55: 803-11.
25. Daigle JL, Hong JH, Chiang CS, McBride WH. The role of tumor necrosis factor signaling pathways in the response of murine brain to irradiation. *Cancer Res* 2001; 61: 8859-65.
26. Nordal RA, Wong CS. Intercellular adhesion molecule-1 and blood-spinal cord barrier disruption in central nervous system radiation injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 474-83.
27. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 2000; 217: 377-84.
28. Mullins ME, Barest GD, Schaefer PW, Hochberg FH, Gonzalez RG, Lev MH. Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1967-72.
29. Dequesada IM, Quisling RG, Yachnis A, Friedman WA. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery* 2008; 63: 898-904.
30. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol* 2013; 15: 515-34.
31. Larsen VA, Simonsen HJ, Law I, Larsson HB, Hansen AE. Evaluation of dynamic contrast-enhanced T₁-weighted perfusion MRI in the differentiation of tumor recurrence from radiation necrosis. *Neuroradiology* 2013; 55: 361-9.
32. Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2009; 253: 486-96.
33. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2010; 99: 81-8.
34. Barajas RF, Chang JS, Sneed PK, Segal MR, McDermott MW, Cha S. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 367-72.
35. Shiroishi MS, Castellazzi G, Boxerman JL, D'Amore F, Essig M, Nguyen TB, et al. Principles of T₂*-weighted dynamic susceptibility contrast MRI technique in brain tumor imaging. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 296-313.
36. Zeng QS, Li CF, Liu H, Zhen JH, Feng DC. Distinction between recurrent glioma and radiation injury using magnetic resonance spectroscopy in combination with diffusion-weighted imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 151-8.
37. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1471-6.
38. Smith EA, Carlos RC, Junck LR, Tsien CI, Elias A, Sundgren PC. Developing a clinical decision model: MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and radiation change in patients with new contrast-enhancing lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: W45-52.
39. Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, Gutierrez J, Fisher JL, Rosenblum M, et al. Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficients, and image-guided histopathology with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery* 2004; 54: 1111-9.
40. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 407-13.
41. Kim YH, Oh SW, Lim YJ, Park CK, Lee SH, Kang KW, et al. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C-methionine PET and perfusion MRI. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 758-65.
42. Chen W, Silverman DH, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med* 2006; 47: 904-11.
43. Lizarraga KJ, Allen-Auerbach M, Czernin J, DeSalles AA, Yong WH, Phelps ME, et al. (18)F-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *J Nucl Med* 2014; 55: 30-6.
44. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 2008; 49: 694-9.
45. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007; 82: 81-3.
46. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 2008; 113: 405-10.
47. Gerstner ER, McNamara MB, Norden AD, Lafrankie D, Wen PY. Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. *J Neurooncol* 2009; 94: 97-101.
48. Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. *Med Clin North Am* 1979; 63: 783-800.
49. Shaw PJ, Bates D. Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1338-41.
50. Han J, Thompson P, Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway. *J Exp Med* 1990; 172: 391-4.
51. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4: 233-42.
52. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 323-6.
53. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1487-95.
54. Sanborn MR, Danish SF, Rosenfeld MR, O'Rourke D, Lee JY. Treatment of steroid refractory, Gamma Knife related radiation necrosis with bevacizumab: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 798-802.
55. Furuse M, Kawabata S, Kuroiwa T, Miyatake S. Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. *J Neurooncol* 2011; 102: 471-5.
56. Benoit A, Ducray F, Cartalat-Carel S, Psimaras D, Ricard D, Honnorat J. Favorable outcome with bevacizumab after poor outcome with steroids in a patient with temporal lobe and brainstem radiation necrosis. *J Neurol* 2011; 258: 328-9.
57. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1257-63.
58. Jeyaretna DS, Curry WT Jr, Batchelor TT, Stemmer-Rachamimov A, Plotkin SR. Exacerbation of cerebral radiation necrosis by bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011; 29: e159-62.
59. Williamson R, Kondziolka D, Kanaan H, Lunsford LD, Flickinger JC. Adverse radiation effects after radiosurgery

- may benefit from oral vitamin E and pentoxifylline therapy: a pilot study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86: 359-66.
60. Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, Button AM, Bodeker K, Buatti J. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 604-8.
 61. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC Jr. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994; 44: 2020-7.
 62. Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, Eichenhorn M, Zamarano L, Cianci P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer* 1997; 80: 2005-12.
 63. Rahmathulla G, Recinos PF, Valerio JE, Chao S, Barnett GH. Laser interstitial thermal therapy for focal cerebral radiation necrosis: a case report and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012; 90: 192-200.
 64. Torres-Reveron J, Tomasiewicz HC, Shetty A, Amankulor NM, Chiang VL. Stereotactic laser induced thermotherapy (LITT): a novel treatment for brain lesions regrowing after radiosurgery. *J Neurooncol* 2013; 113: 495-503.
 65. Rahmathulla G, Recinos PF, Kamian K, Mohammadi AM, Ahluwalia MS, Barnett GH. MRI-guided laser interstitial thermal therapy in neuro-oncology: a review of its current clinical applications. *Oncology* 2014; 87: 67-82.
 66. McPherson CM, Warnick RE. Results of contemporary surgical management of radiation necrosis using frameless stereotaxis and intraoperative magnetic resonance imaging. *J Neurooncol* 2004; 68: 41-7.

Cerebral radiation necrosis: diagnostic challenge and clinical management

Summary. Cerebral radiation is an indispensable cornerstone in the treatment of many primary and metastatic brain tumors. However, besides its desired therapeutic effect on tumor cells, a significant proportion of patients will experience neurotoxic side effects as the consequence of radiotherapy. Radiation necrosis can result in progressive neurological symptoms and radiographic changes. To differentiate radiation necrosis from progressive tumor based on imaging can pose a diagnostic challenge because the MRI characteristics may be similar in both situations. Therefore, surgical biopsy and pathological confirmation is sometimes necessary to guide further management. Effective treatment options for cerebral radiation necrosis exist and should be offered to symptomatic patients. A better understanding of the cellular and molecular processes underlying the development of radiation necrosis is necessary to prevent and minimize radiation-associated morbidity and to improve treatment strategies.

Key words. Bevacizumab. Complications. Glioma. Management. Radiation necrosis. Review. Steroids.