

Neurologische complicaties na bestraling

Neurological side effects after radiation

L.D.A. Dorresteijn, T.J. Postma, R.W.M. van der Maazen

Samenvatting

Therapiegerelateerde klachten krijgen steeds meer aandacht bij verlengde overleving van patiënten met kanker. Neurologische complicaties na radiotherapie vormen een belangrijke oorzaak van morbiditeit. Deze complicaties kunnen worden onderverdeeld in klachten van het perifere zenuwstelsel en van het centrale zenuwstelsel en in directe en indirecte effecten. Met steeds verbeterende bestralingstechnieken wordt neurotoxiciteit minder frequent gezien dan voorheen. Centrale neurotoxiciteit, zoals in het subacute stadium pseudoprogressie en op de langere termijn leuko-encefalopathie, vormt echter een belangrijk klinisch probleem. Andere complicaties van schedelbestraling zijn hormonale-asstoornissen, de inductie van tweede tumoren van het centrale zenuwstelsel en het optreden van beroertes. Determinanten voor het optreden van deze complicaties zijn gerelateerd aan de therapie en aan de patiënt.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2012;113:3-11)

Summary

Treatment related side effects become more important when survival of patients treated for cancer increases. Neurological side effects after radiotherapy may cause severe morbidity. Side effects affect both the peripheral and central nervous system and are directly or indirectly related to the applied radiotherapy. Radiation induced neurotoxic complications are less frequently observed because of improved radiation techniques. However, pseudoprogression and – at a later stage – leukoencephalopathy are important clinical problems. Other radiation induced complications are hormone deficiency, secondary central nervous system tumours and stroke. Predisposing factors are therapy and patient related.

Auteurs: mw. dr. L.D.A. Dorresteijn, afdeling Neurologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede, dhr. dr. T.J. Postma, afdeling Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam, dhr. dr. R.W.M. van der Maazen, afdeling Radiotherapie, UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. L.D.A. Dorresteijn, neuroloog, Medisch Spectrum Twente, afdeling Neurologie, postbus 50000, 7500 KA Enschede, e-mailadres: l.dorresteijn@mst.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bestraling, complicaties, late effecten.

Key words: late effects, radiation, side effects.

Ontvangen 9 december 2009, geaccepteerd 1 november 2011.

Inleiding

Radiotherapie is een belangrijke behandeling voor patiënten met kanker. Ongeveer 50% van alle patiënten met kanker wordt vroeg of laat bestraald. De effectiviteit van radiotherapie wordt beperkt door de potentiële schade aan normale weefsels. Neurologische complicaties na radiotherapie kunnen een belangrijk probleem vormen nu de overleving van patiënten met kanker is verbeterd. In dit artikel worden de directe en indirecte effecten van radiotherapie op het perifere en centrale zenuwstelsel uiteengezet.

Neurotoxiciteit door radiotherapie

Het perifere en centrale zenuwstelsel zijn onderhevig aan radiotherapiegeïnduceerde neurotoxiciteit. De pathogenese is niet geheel opgehelderd, maar endothelschade, neuro-inflammatie, bloed-hersenbarrière-disruptie, remming van neurogenese, lokale hypoxie en 'vascular endothelial growth factor' (VEGF)-upregulatie worden genoemd als oorzaken.^{1,2} Andere factoren bij het ontstaan van radiotherapiegeïnduceerde neurotoxiciteit zijn deels patiëntgebonden, zoals leeftijd, roken, obesitas, diabetes mellitus, hypertensie, collageenziekten, en deels therapiegerelateerd: combinatiebehandelingen met chemotherapie en chirurgie, bestraald volume, fractiedosis en totale dosis bij radiotherapie (zie *Tabel 1*).

Bestralingsgeïnduceerde neurotoxiciteit is gerelateerd aan het gekozen bestralingsveld; zo worden effecten op het perifere zenuwstelsel gezien na bestraling van lichaamsdelen in de nabijheid van het perifere zenuwstelsel. Bij bestraling van patiënten met mammacarcinoom of longtoptumoren kan dit leiden tot plexusschade. Hersenzenuwuitval kan ontstaan na bestraling van hoofd-hals- of hypofysetumoren. Centrale neurotoxiciteit wordt gevonden na behandeling van onder andere primaire hersentumoren (de laag- en hooggradige gliomen) maar ook na behandeling van hypofysetumoren en metastasen. Schadelijke effecten aan het myelum kunnen gezien worden na bestraling van de wervelkolom.

Radiotherapiegeïnduceerde centrale neurotoxiciteit wordt ingedeeld in de acute (dagen-weken), subacute (1-6 maanden) en late (vanaf zes maanden tot vele jaren) schade.² In het algemeen kan gesteld worden dat de acute en subacute complicaties de laatste jaren minder vaak voorkomen dan voorheen

door het gebruik van lagere fractiedoses en kleinere bestralingsvelden. Vooral de late, irreversibele neurotoxiciteit vormt een belangrijk klinisch probleem, omdat deze schade langzaam voortschrijdt en er geen bewezen effectieve behandeling voorhanden is. De late neurotoxiciteit treft met name het centrale zenuwstelsel en in mindere mate het perifere zenuwstelsel dat meer stralenresistent is.³

Radiotherapie en het perifere zenuwstelsel

Perifere neuropathie, cervicobrachiale en lumbosacrale plexopathie en hersenzenuwuitval zijn alle beschreven als gevolg van in het verleden gegeven radiotherapie. Hersenzenuwschade na radiotherapie komt weinig voor. Indien het wel optreedt, komt beschadiging van de n. olfactorius, de n. opticus en de n. acusticus het meest voor. Hersenzenuwuitval door radiotherapie is een laat neveneffect en dan vooral na hoge radiotherapiedosering. Zo neemt het tienjaarsrisico op opticusneuropathie na bestraling van het anterieure visuele systeem toe van 5% door 50-60 Gy tot 30% na 61-78 Gy, als de bestralingsdosis gegeven wordt in dagelijkse fracties van 2 Gy.⁵ Visusklachten kunnen naast opticusneuropathie ook worden veroorzaakt door radiotherapiegeïnduceerd cataract, glaucoom of retinopathie. Gehoorproblemen na radiotherapie worden overigens vaker veroorzaakt door binnenoorschade en otitis media dan door acusticusneuropathie.

Gedurende de laatste decennia is plexusbrachialisneuropathie door radiotherapie veelvuldig beschreven.³ Het is vooral een gevreesd langetermijnneveneffect van de vroeger gehanteerde radiotherapieschema's. Bij een follow-upstudie van meer dan dertig jaar van 150 patiënten met een in het verleden bestraald mammacarcinoom werd een plexusbrachialisneuropathie beschreven bij 64 patiënten. De boodschap is dat radiotherapiegeïnduceerde plexopathie zich pas in een laat stadium volledig presenteert. Radiotherapiedoseringen die vroeger relatief veilig leken te zijn na vijf jaar, kunnen soms tot ernstige complicaties leiden op de nog langere termijn.⁶ Voor de praktijk is het natuurlijk van belang om de oorzaak van de perifere zenuwuitval te vinden. Is het radiotherapiegeïnduceerde neurotoxiciteit of is er sprake van (recidief)tumorgroei of zijn andere behandelmodaliteiten

Tabel 1. Factoren die predisponeren voor radiotherapiegerelateerde complicaties.

factoren die predisponeren voor radiatieschade	
therapiegerelateerde factoren	hoge totale dosis (> 50 Gy) hoge fractiedosis (> 200 cGy) groot volume (bijvoorbeeld 'whole brain') nieuwe bestralingsschema's zoals geaccelereerde bestraling combinatiebehandeling met chemotherapie
ziektegerelateerde factoren	nauwe relatie van het te bestralen gebied ten opzichte van het zenuwstelsel verhoogd tumorgeassocieerd oedeem tumoren met verwachte lange survival
patiëntgerelateerde factoren	jonge leeftijd (<12 jaar en met name <5 jaar) gevorderde leeftijd (>60 jaar) vasculaire risicofactoren (hypertensie, roken, diabetes mellitus, hyperlipidemie) intrinsieke gevoeligheid (bijvoorbeeld hypothalamus > retina > n. opticus)
	genetische instabiliteitssyndromen (bijvoorbeeld ataxia teleangiectasia)

Tabel 2. Klinische presentatie van bestralingsgeïnduceerde plexopathie ten opzichte van neoplastische plexopathie⁷.

	neoplastisch	bestraling
presentatie	pijn	paresthesieën, zwakte
pijn	ernstig en vroeg tijdens het beloop	laat tijdens het beloop
lymfoedeem	soms	frequent
plexusuitval		
– brachialis	onderste plexus	gehele plexus
– lumbosacralis	onderste plexus, meestal unilateraal	meestal bilateraal
homersyndroom	frequent	soms
lokale necrose	niet aanwezig	frequent
myokymieën (EMG)	ongebruikelijk	frequent
aankleurende zenuwen/plexus (mri)	aanwezig	meestal afwezig
pet-scan	positief	meestal negatief

(zoals chirurgie of chemotherapie) medeverantwoordelijk? In het algemeen zal er bij plexopathie door tumorinfiltratie sprake zijn van ernstige pijnklachten, terwijl bij radiotherapiegeïnduceerde plexopathie gevoelsstoornissen en zwakte meer op de voorgrond staan (zie *Tabel 2*).⁷ Het is belangrijk om tumorrecidief uit te sluiten, waarbij MRI nodig kan zijn.⁸

Naast plexopathie kan bestraling van het supraclav-

iculaire en het halsgebied op de lange termijn ook leiden tot een bestralingsmyopathie. Nekzwakte en pijn zijn dan de meest voorkomende klachten. Bij klinisch onderzoek vallen atrofie en zwakte van met name de nekflexoren op, waarbij de nekextensoren vaak minder zijn aangedaan (zie *Figuur 1*). Ook dit proces is niet te remmen, maar gunstige effecten van spiertraining en een zachte halskraag worden gemeld.⁹



Figuur 1A. Ventrale en figuur 1B laterale opname van een patiënt die in 1970 bestraald werd op de hals en supraclaviculaire regio (zogenoemde mantelveldbestraling) in verband met de ziekte van Hodgkin. Er is sprake van uitgebreide atrofie en fibrose van de halsspijeren.

Radiotherapie en het centrale zenuwstelsel

Directe schade

Acute effecten. De acute encefalopathie kan zich voordoen tijdens of in de eerste maand na aanvang van bestraling. Het symptomencomplex bestaat uit hoofdpijn, slaperigheid, misselijkheid, braken en toename van neurologische klachten.² Verondersteld wordt dat een verhoogde intracraniale druk als gevolg van vasodilatatie, bloed-hersenbarrièrelekage en oedeemvorming dit veroorzaakt. Met lagere doses radiotherapie per fractie (≤ 3 Gy) treden deze acute bestralingsreacties minder vaak op dan voorheen. Behandeling met steroïden vermindert deze complicaties. Toediening van steroïden 48-72 uur vóór de bestraling voorkomt een groot deel ervan.

Subacute effecten. De subacute bestralingsreacties ontstaan vanaf de eerste maand tot zes maanden na de bestraling. Deze complicaties bestaan voornamelijk uit vermoeidheid, somnolentie, misselijkheid en anorexie.² Ook kunnen voorbijgaande cognitieve klachten van het kortetermijngeheugen optreden.² In deze fase kunnen wittestofafwijkingen of aankleurende laesies gezien worden op MRI.

In de subacute fase wordt ook het teken van Lhermitte beschreven, een kortdurende elektrische sensatie door rug en extremiteiten na flexie van het hoofd of bovenlichaam, als uiting van een lichte, doorgaans voorbijgaande vorm van myelopathie na bestraling van de cervicale of thoracale wervel-

kolom. Spontane resolutie van de klinische verschijnselen kan optreden binnen een tijdsbestek van enkele weken. Ook in deze fase kunnen, net als in de acute fase, steroïden effectief zijn.

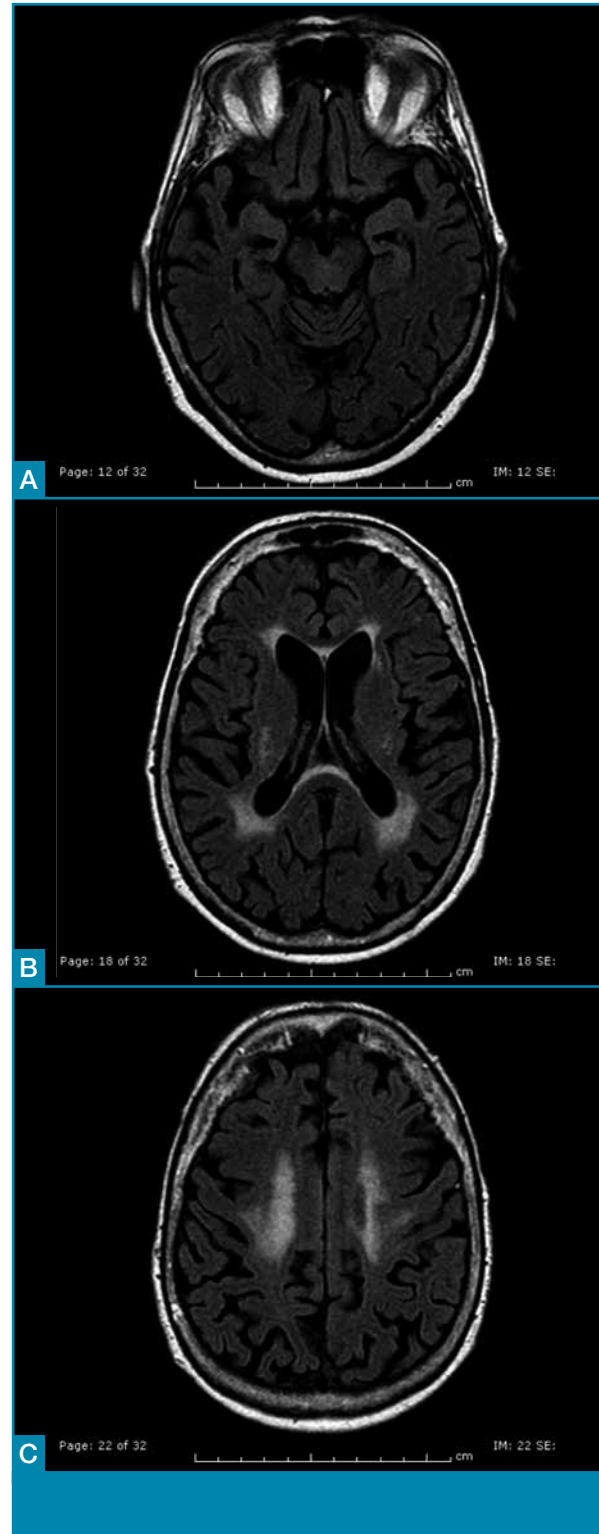
Een belangrijk klinisch probleem in de subacute fase is het onderscheid tussen tumorrecidief en radiotherapiegeïnduceerde cerebrale afwijkingen, ofwel het onderscheid tussen echte progressie en pseudoprogressie. In een grote groep patiënten ($n=426$) met een glioom, behandeld met radiotherapie, kwam therapiegerelateerde weefselnecrose voor in 4,9% van de gevallen.¹⁰ Met de komst van het huidige combinatieschemaradiotherapie en chemotherapie met temozolomide als behandeling voor het glioblastoma multiforme lijkt de incidentie van weefselnecrose toe te nemen, evenals pseudoprogressie tot circa 20%.^{11,12} Het probleem pseudoprogressie wordt met name in de eerste maanden na de behandeling waargenomen, terwijl necrose ook nog jaren na de behandeling kan optreden. Het onderscheid is niet altijd gemakkelijk, en histopathologisch lijkt het een continuüm te zijn. De huidige hypothese is dat synergistische antitumoreffecten leiden tot meer tumornecrose en inflammatie met vasculaire veranderingen. Dit laatste leidt tot een verstoorde bloed-hersenbarrière en kan na contrasttoediening toegenomen aankleuring geven van de laesie op de MRI-scan. Door deze aankleuring kan de laesie verward worden met een aankleurende tumor en zo als recidief of tumorprogressie beschouwd worden.¹¹ Hoewel er bij pseudoprogressie minder klinische

symptomatologie lijkt voor te komen dan bij reële tumorprogressie kan een routine-MRI het onderscheid niet goed maken. Nieuwe MRI-technieken (combinatie van MR-spectroscopie en diffusie) lijken hierin veelbelovend,¹³ maar dienen eerst verder te worden gevalideerd in klinische trials alvorens ze kunnen worden toegepast in de algemene dagelijkse praktijk. Bij twijfel over reële tumorprogressie of pseudoprogressie zal, indien de patiënt progressieve klinische verschijnselen heeft, hernieuwde weefsel-diagnostiek overwogen kunnen worden.¹¹

Late effecten. In tegenstelling tot de acute en subacute bestralingseffecten zijn de late effecten niet van voorbijgaande aard, maar vaak progressief en irreversibel. Deze late schade is dan ook het belangrijkste probleem bij de planning en de dosis- en volumebepaling van radiotherapeutische behandeling van patiënten met hersentumoren. Radiologische late radiotherapieschade aan het centrale zenuwstelsel behelst leuko-encefalopathie, radiatienecrose, calcificaties, (aankleurende) wittestofafwijkingen en atrofie. Het risico is gerelateerd aan de fractiedosis radiotherapie, de totale bestralingsdosis en het bestraald volume, de leeftijd van de patiënt en of er ook chemotherapie is toegediend.² Het oudere en het heel jonge brein zijn vooral gevoelig voor de negatieve effecten van radiotherapie.

Met de komst van verbeterde radiotherapietechnieken en de applicatie van zo lokaal mogelijke radiotherapie wordt getracht de radiotherapiegeïnduceerde centrale neurotoxiciteit zo veel mogelijk te beperken. Nieuwe bestralingstechnieken bij totale schedelbestraling van patiënten met hersenmetastasen, waarbij de hippocampus gespaard blijft, worden momenteel onderzocht om te bezien of zo neurocognitieve schade voorkomen kan worden.¹⁴

Uit diverse studies bij patiënten met laaggradige gliomen komt naar voren dat klinische neurotoxiciteit zich vooral uit in afgenomen cognitie op de lange termijn.^{15,16} Vooral stoornissen in aandacht, executieve functies en informatieverwerkingsprocessen worden gevonden bij neuropsychologische testen. Toch kan dit maar ten dele worden toegeschreven aan de radiotherapiegeïnduceerde cerebrale atrofie en wittestofafwijkingen.^{16,17} Cognitieve achteruitgang bij glioompatiënten wordt mede bepaald door de tumor zelf, alsmede de effecten van anti-epileptica.¹⁸



Figuur 2. T2-flair gewogen MRI van een 76-jarige patiënt die twee jaar geleden gehele schedelbestraling (15x2Gy) onderging in verband met profylactische behandeling bij een kleincellig longcarcinoom (limited disease). De patiënt ontwikkelde loop- en balansstoornissen, alsmede lichte cognitieve stoornissen. Er is sprake van corticale atrofie (Figuur A,B,C) en periventriculaire witte stofafwijkingen (Figuur B en C)

Ernstig cognitief disfunctioneren vormt een belangrijk probleem bij patiënten met het primair czs-non-hodgkinlymfoom indien chemotherapie (schema's met hoge dosis methotrexaat) gecombineerd wordt met bestraling van de gehele schedelinhoud. Een cohortstudie van negentien patiënten toonde cognitieve stoornissen aan bij 63% van de patiënten na een gemiddelde follow-up van twee jaar. Ernstige cognitieve stoornissen werden gevonden bij 21% van de patiënten en slechts 42% had het werk weer hervat na voltooiing van de behandeling.¹⁹ Met name oudere patiënten, boven de 60 jaar, zijn gevoeliger voor deze toxiciteit.

Het radiologisch substraat van late cognitieve schade bestaat uit periventriculaire wittestofafwijkingen, corticale atrofie en toegenomen ventrikelomvang (zie *Figuur 2*). Post mortem pathologisch onderzoek verricht bij patiënten met dementie na cerebrale bestraling toont afname van myeline en axonen, vasculaire schade zoals trombose en verdikte arteriële vaatwand, spongiose van de witte stof en weefselnecrose.²

Meerdere studies zijn verricht naar effecten van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies bij patiënten met radiotherapiegeïnduceerde centrale neurotoxiciteit. Bescheiden successen zijn incidenteel beschreven bij het gebruik van methylfenidaat, modafinil, donepezil en bevacizumab.^{20,21} Een recente Nederlandse interventiestudie bij 140 patiënten met een glioom toonde een positief effect van cognitieve revalidatie.²²

Myelopathie is ook beschreven als late complicatie, maar komt gelukkig niet vaak voor als gevolg van cervicale radiotherapie: de kans is 0,03 % bij 45 Gy en 0,2 % bij 50 Gy (doses gegeven in dagelijkse fracties van 2 Gy). Het cervicale myelum is mogelijk gevoeliger voor de gevolgen van radiotherapie dan het thoracale myelum.²³ Naast progressieve myelopathie kan radiotherapiegeïnduceerde intramedullaire hemorrhagie optreden.²⁴

Indirecte schade

Hormonale disfunctie kan zich voordoen na schedelbestraling. Dit fenomeen treedt op bij volwassenen maar komt vaker voor bij kinderen, waarbij alle endocriene assen aangedaan kunnen zijn. Een recente meta-analyse en review toonden aan dat bij 54% (95%-betrouwbaarheidsinterval

0,42-0,66) van de volwassenen sprake was van stoornissen op de hypothalamus-hypofyseas na schedelbestraling. Bij 33% van de patiënten was er sprake van groeihormoondeficiëntie, bij 25% LH/FSH-stoornissen; TSH-stoornissen traden op bij 16% en ACTH-stoornissen bij 19% van de patiënten.²⁵ Hormonale disfunctie is vaak lastig te diagnosticeren omdat de klachten vaak vaag zijn. Specifieke klachten kunnen zijn: een toegenomen vermoeidheid, gewichtstoename, koude-intolerantie, erectie- en libidostoornissen, cognitieve stoornissen en bij kinderen groeiproblemen. Jaarlijkse screening van bovenstaande hormoonassen wordt geadviseerd (zie Aanwijzingen voor de praktijk).

Een ander belangrijk probleem is het optreden van tumorinductie na schedelbestraling. Patiënten behandeld met schedelbestraling hebben een zeven keer zo hoog risico op de ontwikkeling van een tweede intracranieële tumor.²⁶ Meningeomen worden het frequentst gezien (70%) gevolgd door gliomen (20%) en sarcomen (<10%).

Ten slotte kan bestraling leiden tot herseninfarcten op basis van late vaatschade. Bestralingsvasculopathieën komen in de middelgrote en kleine arteriën voor. Dit late effect kan ontstaan na focale en totale schedelbestraling bij kinderen behandeld voor hersentumoren, maar ook bij volwassenen die bestraald zijn voor onder andere primaire hersentumoren, meningeomen en hypofysetumoren. Overlevenden van hersentumoren op de kinderleeftijd hebben door bestraling een zeer sterk verhoogd risico (relatief risico tot >20) op een beroerte.²⁷ Bij bestraling op volwassen leeftijd ligt dit relatieve risico rond 4.²⁸ Andere uitingen van vasculaire schade na bestraling zijn het moyamoyasyndroom en teleangiëctasieën.

Ook bestraling van hoofd-halstumoren en de supraclaviculaire regio geeft een verhoogd risico op herseninfarcten; afhankelijk van de gegeven dosis kan het relatieve risico oplopen tot 5.^{29,30} Dit is grotendeels te verklaren door een verhoogde kans op stenosen van de arteria carotis. Deze stenosen treden niet alleen op ter hoogte van de carotisbifurcatie. Met aanvullend onderzoek moet ook gelet worden op de origo en het proximale deel van de arteria carotis communis.

De behandeling van een patiënt met een herseninfarct die in het verleden is bestraald, is niet anders dan die

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bestralingsgerelateerde complicaties kunnen zich op verschillende wijze presenteren. De schade kan het perifere en het centrale zenuwstelsel, maar ook de vasculaire structuren betreffen.
2. In de differentiaaldiagnose van tumorrecidief is het bestralingseffect belangrijk.
3. Complicaties kunnen acuut, subacuut en laat na bestraling optreden. De acute complicaties zijn veelal reversibel en in sommige gevallen te behandelen met steroïden. De late effecten zijn veelal niet reversibel en kunnen progressief zijn.
4. Hormonale-asstoornissen doen zich frequent voor na schedelbestraling. Het is aan te raden om patiënten de eerste zeven jaar na schedelbestraling jaarlijks te screenen door middel van bloedonderzoek in de ochtend van FT4, TSH, FSH/LH, oestradiol/testosteron, IGF-1, prolactine, ACTH en cortisol.

van een niet-bestraalde patiënt. In de acute fase is de vraag of trombolysen verricht kan worden. Vervolgens kan een carotidesobstructie uitgevoerd worden van een symptomatische hemodynamisch significante stenose.³¹ De operatierisico's, die samenhangen met de behandeling van de primaire tumor, kunnen verhoogd zijn in verband met fibrose van de nek, de locatie van de stenose en eerdere operaties in de hals. Indien er sprake is van een hoog operatierisico wordt vaak gekozen voor carotisangioplastiek en -stenting,³² hoewel het bewijs voor het nut van deze behandeling beperkt is.

Een bijzondere, late, vasculaire aandoening na radiotherapie is het zogeheten zogenoemde 'stroke-like migraine attacks after radiation therapy' (SMART)-syndroom.^{33,34} Dit syndroom kenmerkt zich door voorbijgaande neurologische uitval met migraineuze hoofdpijn. Op MRI worden verdikte gyri met contrastopname in het aangedane gebied gezien. De pathofysiologie is nog onduidelijk; de meerderheid van de patiënten beschreven met een SMART-syndroom waren bestraald met doses van >50 Gy of een hoge fractiedosis.³⁴

Radiochirurgie

Met de komst van radiochirurgie is er een belangrijke nieuwe behandelingsvorm in de neuro-oncologie voorhanden waarbij op zeer nauwkeurige wijze een heel hoge bestralingsdosis op goed afgrensbaar intracranieel laesies gegeven kan worden. De normale weefsels kunnen daarbij afdoende gespaard blijven.

De toepasbaarheid is beperkt: met name acusticuschwannomen (≤ 3 cm), kleine schedelbasismeningeomen en hersenmetastasen vormen de belangrijkste indicaties. De meest voorkomende acute complicatie is hoofdpijn. Bij een klein aantal patiënten (<5%) treden infecties op (als gebruikgemaakt wordt van een invasief frame), verslechteren de neurologische symptomen en treden insulteren op. Late effecten worden zelden (<5%) gezien en bestaan uit oedeem, necrose en toename van neurologische symptomen.³⁵

In de literatuur is er enige verwarring met betrekking tot de termen 'radiochirurgie' en 'stereotactische radiotherapie'. Radiochirurgie houdt in dat er op 'stereotactische wijze' een eenmalige hoge bestralingsdosis wordt gegeven. Dit kan met verschillende apparaten: gamma-knife, cyberknife of 'dedicated' lineaire versneller. Toepassingsgebieden zijn niet al te grote (3-3,5 cm), goed van de omgeving afgrensbaar laesies (zoals metastasen en schwannomen). Er wordt dan een eenmalige hoge dosis (18-21 Gy) gegeven op de laesie met sparing van het omliggende normale brein. Alleen relatief kleine laesies kunnen zo bestraald worden omdat er anders een (te) hoge bestralingsdosis op normale structuren komt. Alleen bij patiënten die met het gammaknife behandeld worden, wordt nog gebruikgemaakt van een invasief frame.

De term stereotactische radiotherapie gebruikt men voor gefractioneerde behandelingen.

Conclusie

Hoewel de voordelen van radiotherapie zwaarder wegen dan de nadelen is het goed zich te realiseren dat radiotherapie tot diverse acute, subacute en late complicaties kan leiden. Te allen tijde dient er bij nieuwe symptomen een uitgebreide differentiaal-diagnose te worden opgesteld met daarop gericht aanvullend onderzoek, zodat de juiste therapie gegeven kan worden na multidisciplinair overleg. Het is hierbij meestal de vraag of de nieuwe neurologische symptomen tumor- en/of therapiegerelateerd zijn. Toekomstig onderzoek zou zich ook moeten richten op het voorkómen van radiotherapiegeïnduceerde neurotoxiciteit. Idealiter zou hierbij ook de identificatie van patiënt- of tumorgebonden factoren, welke ten grondslag liggen aan verhoogde individuele gevoeligheid, kunnen leiden tot optimale patiënt- en therapieselectie.

Verantwoording

Een deel van dit artikel werd eerder gepubliceerd in de syllabus van de nascholingscursus Neuro-Oncologie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (2009).

Referenties

1. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv* 2004;4:273-84.
2. Soussain C, Richard D, Fike JR, et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *The Lancet* 2009;374:1639-51.
3. Johansson S. Radiation induced brachial plexopathies. *Acta Oncol* 2006;45:253-7.
4. Posner, JB. Neurologic complications of cancer. Contemporary neurological series. Philadelphia, PA: FA Davis Company, 1995.
5. Danesh-Meyer HV. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2008;15:95-100.
6. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1207-19.
7. Jaeckle KA. Neurologic manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Sem Neurol* 2010;30:254-62.
8. Hoeller U, Bonacker M, Bajrovic A, et al. Radiation-induced plexopathy and fibrosis. Is magnetic resonance imaging the adequate diagnostic tool? *Strahlenther Onkol* 2004;180:650-4.
9. Leeuwen-Segarceanu EM van, Dorresteijn LDA, Pillen S, et al. Progressive muscle atrophy and weakness after treatment by mantle field radiotherapy in Hodgkin lymphoma survivors. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2011

Feb 1. [Epub ahead of print].

10. Ruben JD, Dally M, Bailey M, et al. 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.
11. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9:453-61.
12. 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.
13. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, et al. Advanced MRI and PET imaging for assessment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol* 2010;9:906-20.
14. Gondi V, Tolakanahalli R, Metha MP, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator -based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1244-52.
15. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002;360:1361-8.
16. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8:810-8.
17. Postma TJ, Klein M, Verstappen CC, et al. Radiotherapy-induced cerebral abnormalities in patients with low-grade glioma. *Neurology* 2002;59:121-3.
18. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 2004;3:159-68.
19. Harder H, Holtel H, Bromberg JE, et al. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2004;62:544-7.
20. Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, et al. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet Neurol* 2008;7:548-60.
21. Levin VA, Bidaut L, Hou P, 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.
22. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3712-22.
23. Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1455-9.
24. Béhin A, Delattre JY. Complications of radiation therapy on the brain and spinal cord. *Semin Neurol* 2004;24:405-17.
25. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 May 25.
26. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the

- Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:946-58.
27. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006;24:5277-82.
28. Brada M, Burchell L, Ashley S, et al. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:693-8.
29. Bruin ML de, Dorresteijn LD, Veer MB van 't, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:928-37.
30. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002;20:282-8.
31. Klijn CJ, Hoefnagels WA, Brouwers PJ, et al. Effectiviteit van endarteriëctomie voor symptomatische stenose van de A. carotis; meer factoren belangrijk dan alleen de ernst van de stenose. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151:2770-5.
32. Dorresteijn LD, Vogels OJ, Leeuw FE de, et al. Outcome of carotid artery stenting for radiation-induced stenosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1386-90.
33. Black DF, Bartleson JD, Bell ML, et al. SMART: stroke-like migraine attacks after radiation therapy. *Cephalalgia* 2006;26:1137-42.
34. Kerklaan JP, Lycklama à Nijeholt GJ, Wiggeraad RG, et al. SMART syndrome: a late reversible complication after radiation therapy for brain tumors. *J Neurol* 2011;258:1098-1104.
35. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010;362:1119-27.