

Radyasyonun Bilişsel Fonksiyonlara Etkileri

Effects of Radiation on Cognitive Functions

ÖZ

Radyasyonun beyin dokusuna etkisi ve bilişsel fonksiyonları nasıl değiştirdiğini araştıran çalışmalar incelenmektedir. Özellikle, radyasyon etkisini, bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek diğer etkenlerden ayırmamızı sağlayacak bir yöntem izlenmiştir. Bu nedenle, öncelikle düşük doz radyasyonun ve beyin tümörü dışı nedenlerle, beyin dokusunun ışınlanmasının etkisini gösteren makaleler tartışılmaktadır. Radyasyonun bilişsel disfonksiyona neden olabildiği ve bu etkinin beyin tümörlerinde tedavi seçimimizi etkilemesi gerektiği anlaşılmaktadır. Ancak, radyoterapinin teknolojik gelişimi, beyin alt bölgelerinin iyi belirlenerek korunabilmesine ve radyasyona tolerans dozlarının aşılmamasına olanak vermektedir. Beyin radyoterapisinde bilişsel fonksiyonlarda önemli rol oynayan beyin alt bölgelerinin korunabilmesi, radyasyona bağlı bilişsel gerilemeyi büyük ölçüde azaltma potansiyeli taşımaktadır. Beyin tümörü ve antiepileptik kullanımı, kanser hastalarında bilişsel disfonksiyonun en önemli nedenleridir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Beyin, Bilişsel fonksiyonlar, Radyasyon etkileri

ABSTRACT

The literature concerning the effects of radiation on human cognition has been reviewed. A method was used to differentiate the effects of radiation on cognitive functions from other factors. For this reason, studies on the effects of low dose radiation on cognition and irradiation of brain tissue for reasons other than brain tumors have been discussed. Cognitive dysfunction due to radiation must affect treatment choice for brain tumors. However, technological developments in radiotherapy can help to locate precisely the brain regions and not to exceed the tolerance doses. Thus, protection of brain regions which take part in cognitive functioning from radiation has the potential to decrease cognitive impairment caused by radiation. Brain tumors and antiepileptic drugs are the most important factors causing cognitive dysfunction in cancer patients.

KEY WORDS: Brain, Cognitive functions, Radiation effects

Rasim MERAL

Istanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü,
Radyasyon Onkolojisi, İstanbul

Geliş Tarihi : 06.06.2007

Kabul Tarihi : 14.09.2007

Yazışma adresi:

Rasim MERAL

Tel : 02124142434

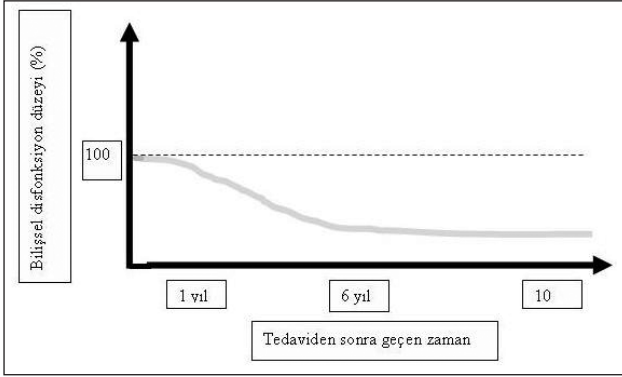
Faks : 02125348078

E-Posta : rasimperial@gmail.com

BEYİN IŞINLAMALARININ GEÇ YAN ETKİLERİ VE YAŞAM KALİTESİ

Radyasyonun bilişsel fonksiyonlara olan etkileri hastalarımızın yaşam kalitesini belirlemektedir. Özellikle beyin tümörlerinin tedavisinde kaliteli bir yaşam uzun süre yaşamak kadar önemlidir ya da önemli olmalıdır. Radyasyon, düşünce, hafıza, konsantrasyon ve konuşma, gibi fonksiyonların bozulmasına neden olabilir ve yaşam kalitesini düşürür.

Bilişsel disfonksiyonlar akut, erken-gecikmiş ve geç-gecikmiş dönemde ortaya çıkabilir. Akut, steroidlerle önlenir. Erken, kendiliğinden tamamen iyileşir. Geç, iyileşmez ve progresiftir. Radyasyon tedavisini de geç yan etkileri belirler. Kritik organ ve dokuların tolerans dozları aşılmamalıdır. Radyasyona bağlı geç bilişsel disfonksiyonlar genellikle tedaviden 1 yıl sonra ortaya çıkarlar. Geri dönüşsüz ve progresiftirler (Şekil1).



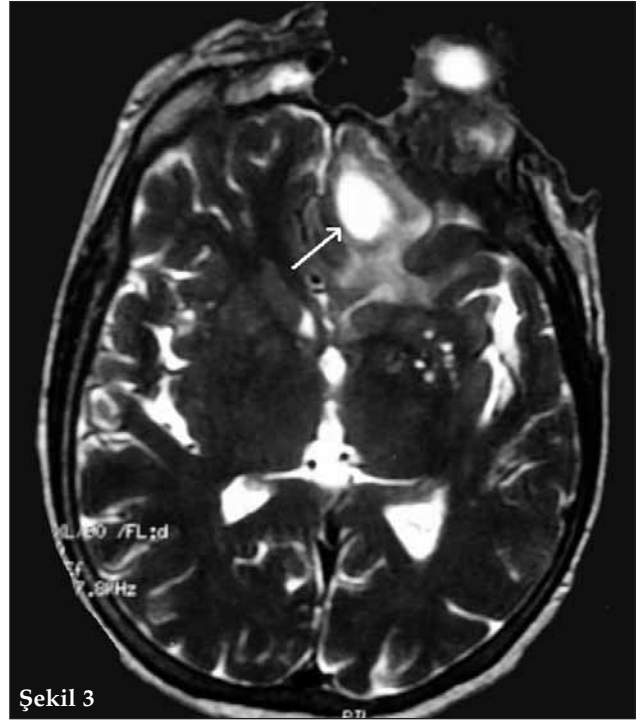
Şekil 1: Radyasyona bağlı geç bilişsel disfonksiyonun tedaviden >1 yıl sonra ortaya çıkması ve genellikle 5. yıla kadar progrese olduktan sonra belli bir seviyede kalması tipik özellikleridir.

Bizim en çok korktuğumuz yan etki radyonekrozdur. Örneğin, frontal loblarda nekroz ağır hafıza, konuşma ve düşünce bozukluklarına neden olacaktır (Şekil 2 ve 3).

Radyasyon etkisiyle diffüz lökoensefalopati ve serebral atrofi de gelişebilir (43). (Şekil 4 ve 5)'te, sağ frontal lob ve ventrikülde multifokal anaplastik astrositomlu bir hastada 40 Gy tüm beyin radyasyon tedavisinden (TBRT) 18 ay sonra ak madde hasarı ve komünikan hidrosefali geliştiği görülmektedir. Hastada entelektüel çöküş olmuş, diğer bir deyişle demans gelişmiştir.



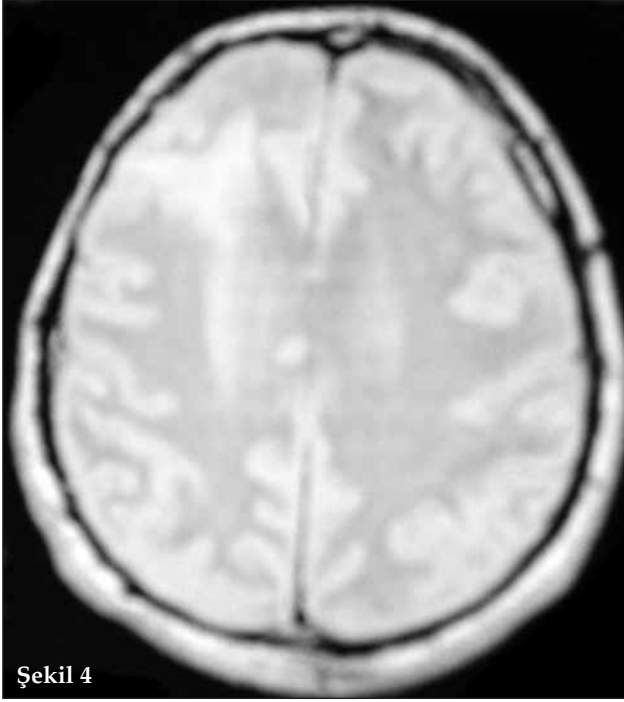
Şekil 2



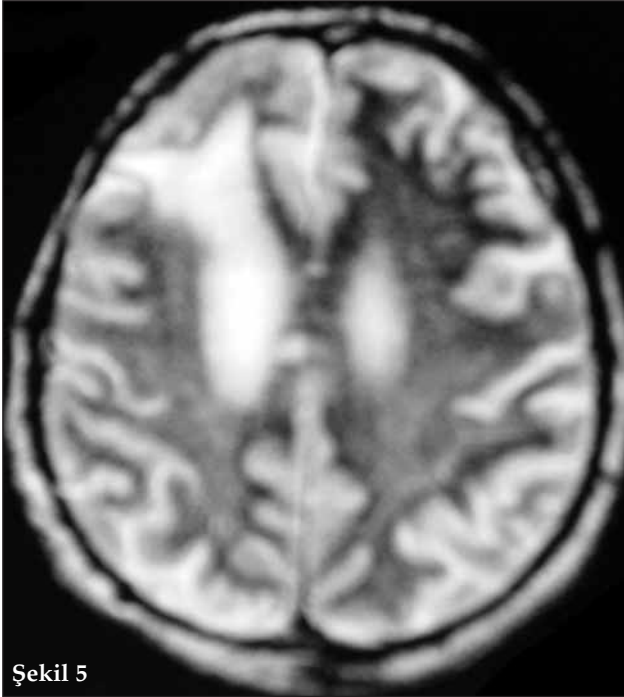
Şekil 3

Şekil 2 ve 3: İntrakranyal uzanımı olan paranasal sinüs tümörü tanılı hastaya postoperatuar rezidü nedeniyle 60 Gy radyoterapi uygulandı. Tedaviden 2 yıl sonra sol frontal lobda radyonekroz oluştu.

Radyoterapi (RT) yapılan hastada etkilenen beyin bölgesine göre değişen bilişsel disfonksiyonlar ortaya çıkacaktır. Örneğin, talamus hasarı retrograd amneziye, Wernicke'nin etkilenmesi afaziye neden



Şekil 4

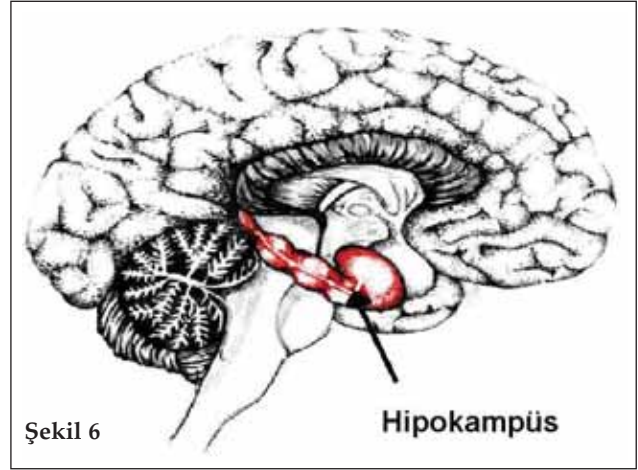


Şekil 5

Şekil 4 ve 5: Yüksek doz tüm beyin radyoterapisinden 18 ay sonra diffüz lökoensefalopati ve serebral atrofi.

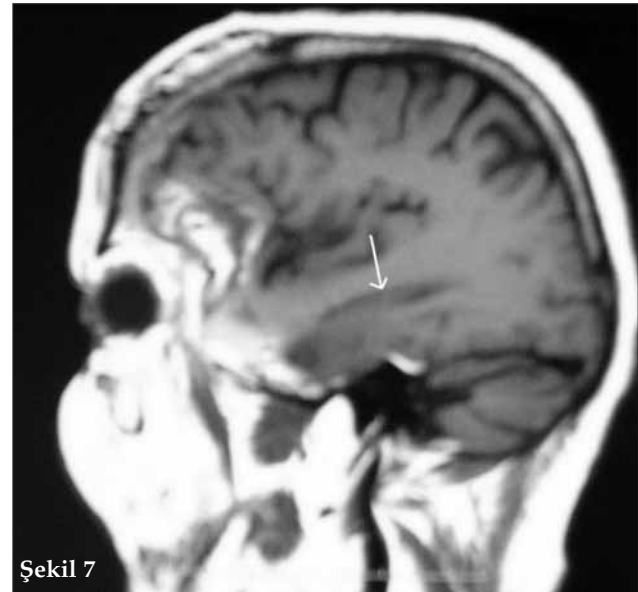
olacaktır. Özellikle hipokampüsün radyasyona toleransının düşük olduğu gözlenmektedir (Şekil 6 ve 7). Korunması kranyal ışınlamalarda önemlidir.

Beyin dokusunun, radyasyona tolerans dozları kabaca bilinmektedir. Tüm beyin ışınlandığında 45 Gy ile %5, 60 Gy ile %50 nekroz gelişmektedir (35).



Şekil 6

Hipokampüs



Şekil 7

Şekil 6 ve 7: Limbik sistemin bir parçası olan hipokampüs, temporal lobun medial ve inferiorundadır. Hafızada neyin saklanacağı ve neyin unutulacağına hipokampüs karar verir.

Doz ve hacmin fonksiyonu ile yapılan hesaplardan ve deneysel çalışmalardan tolerans dozları, beyin dokusunun 2/3'ü için 50 ve 65 Gy, 1/3'ü için 65 ve 70 Gy bulunmuştur (8, 23).

Parsiyel beyin ışınlamalarında geç etkileri araştıran az sayıda çalışmada ışınlanan hacmin önemli olduğu gösterilmektedir. Kafa tabanı kordomaları ve kondrosarkomalarında 70 cm³'ten büyük ve küçük hacimde ışınlananlarda temporal lob hasarı %31 ve %7 olarak bildirilmiştir (37). Beyin sapının toleransı maksimum dozla değil, yüksek doz alanında kalan doku hacmi ile ilişkili bulunmuştur (21).

Bilişsel disfonksiyon için tolerans dozları, tüm beyin ışınlandığında 24 Gy, parsiyel beyin ışınlamalarında 50 Gy'dir. Lösemi ve lenfoma nedeniyle profilaktik 18 – 24 Gy TBRT uygulanan çocuklarda, eğer 3 yaşından küçük değilse RT'ye bağlı bilişsel disfonksiyon olmamaktadır. Bu nedenle, medulloblastomlu çocuklarda, sık karşılaşılan entelektüel gerilemeyi önlemek için TBRT dozunun 24 Gy'i aşmaması gerektiği Pediatrik Onkoloji Grubu (POG) çalışmaları ile gösterilmiştir. POG medulloblastom çalışmalarında, TBRT'nin 24 Gy'in altına düşürülmesinin 4–7 yaş grubu çocuklarda entelektüel gerilemeye neden olduğu, daha büyük çocuklarda fark olmadığı gösterilmiştir. Sağkalım değişmemektedir. Medulloblastomda TBRT dozunun 24 Gy'i aşmaması gerektiği sonucuna varılmıştır (28).

Erişkinlerde, küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) profilaktik kranyal ışınlama iyi bir model oluşturmaktadır. Önceleri, bu hastalarda bilişsel gerilemenin nedeninin RT olduğu düşünülüyordu (10). Daha sonra RT'den önce de, hatta sistemik tedaviden de önce var oldukları gösterildi (19, 26, 48). Bugün, paraneoplastik sendromlar ve hipoksinin bu hasta grubunda bilişsel kayıpların temel nedenleri olduğu düşünülmektedir (33). Yine de, yüksek doz TBRT'den kaçınılmalıdır. Primer beyin lenfomalarında, hastalığı kontrol edebilmek için yüksek doz TBRT gerekmektedir. Tüm hastalarda demans geliştiğinin gözlenmesi nedeniyle bugün primer beyin lenfomalarında RT yapılmamaktadır (12). Beyin metastazlarında ise, rezeksiyon veya sterotaktik RT'den sonra TBRT'si tartışmalıdır. Tolerans dozunu aşmayan 2 Gy'den küçük fraksiyonlarla tedavilerin bilişsel fonksiyonlara etkisi olmadığı düşünülmektedir (5, 11).

Bilişsel fonksiyonları çok sayıda faktör etkiler: Tümör, anksiyete, depresyon, ameliyat, kemoterapi, antiepileptikler, steroidler, immünoterapi, hormon tedavisi, anemi, hipoksi ve paraneoplastik sendromlar, gibi. Radyasyonun etkisini ayırmak için düşük doz radyasyonun bilişsel fonksiyonlara etkilerine bakılabilir.

DÜŞÜK DOZ RADYASYONUN BİLİŞSEL FONKSİYONLARA ETKİLERİ

Bu konuda yapılmış bir çalışma var. Ukrayna'da, Çernobil nükleer santral kazası nedeniyle değişik düzeylerde radyasyon alan gruplarda, kazadan 8 yıl

sonra bilişsel fonksiyonlar araştırıldı (14). Kurtarma çalışmalarına katılanlar 63 cGy, orman işçileri 13 cGy ve tarım işçileri 9 cGy radyasyon almışlardı (Tablo I). Kurtarma çalışmalarına katılanlarda ve orman işçilerinde önemli bilişsel gerileme olduğu bildirildi. Ancak, düşük doz alan orman işçilerinde yüksek doz alan kurtarıcılar kadar ağır bilişsel kayıp olması çelişkiydi. Ayrıca, Japonların 60 yıldır çok iyi takip ettikleri, atom bombası nedeniyle ortalama 20 cGy almış 100 bin kişide bilişsel disfonksiyon bildirmemeleri (39), radyasyonla çalışanlarda da bugüne kadar nöropsikolojik sorunların bildirilmemesi (46), Ukrayna çalışmasını tartışmalı hale getirmektedir. Bu nedenle, düşük doz radyasyonun bilişsel disfonksiyona neden olduğunu kabul etmek için Ukrayna çalışmasını destekleyen sonuçların ortaya çıkması gerekmektedir.

Tablo I: Çernobil nükleer santral kazasında grupların aldığı dozlar (Gamache 2005'den değiştirilerek alınmıştır) (14).

	Kontrol grubu	Kurtarma çalışmalarına katılanlar	Orman işçileri	Tarım işçileri
Yaş				
Ortalama	33	40	51	36
S.D.	8	7	8	14
Cinsiyet				
Erkek	24	33	29	17
Kadın	7	3	0	14
Ortalama doz (cGy)	0	63	13	9

BEYİN TÜMÖRÜ DIŞI NEDENLERLE IŞINLANANLARDA BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

Radyasyonun bilişsel fonksiyonlara etkisini diğer faktörlerden, özellikle tümör etkisinden ayırabilmek için kafa tabanı ve baş-boyun bölgesi RT çalışmalarına da bakabiliriz. Beyin tümörü dışı nedenlerle ışınlananlarda bilişsel fonksiyonları araştıran, hipofiz adenomu, paranazal sinüs tümörü ve nazofarenks kanseri tanılı hastalarda yapılmış çalışmalar var.

Hipofiz tümörlerinde, cerrahiye RT ilavesinin bilişsel fonksiyonları etkilemediği gösterildi. Bilişsel gerilemedem tümör ve hormonal anormallikler sorumluydu (16, 25, 29, 32).

Paranasal sinüs tümörlerinde durum farklıydı. Radyonekroz oluşma riski %4'ü geçiyordu. Önemli bilişsel kayıplar saptandı (2, 13, 15, 22, 24, 27, 36). Nazofarenks kanseri ve rabdomiyosarkomlarda da benzer sonuç bildirildi (20, 31).

Bu çalışmalar, beyin tümörü olmayan hastalarda yapıldığı için RT'nin bilişsel işlevlere etkisi konusunda, daha doğru bir yorum yapmamıza yardımcı olmaktadır. Veriler radyobiyojik bilgilerimizi de desteklemektedir. Toplam dozun, fraksiyon büyüklüğünün, hacim etkisinin ve bilişsel fonksiyonlarla ilgili beyin alt bölgelerinin radyasyona tolerans dozlarının önemini göstermektedir. Bilişsel gerileme için doz sınırlayıcı beyin alt bölgelerinin limbik sistem, özellikle hipokampus, ayrıca talamusun arka medial bölümleri ve neokorteks olduğu bilinmektedir.

RADYOTERAPİNİN TEKNOLOJİK GELİŞİMİ

Radyoterapinin teknolojik gelişimi doz sınırlayıcı kritik beyin bölgelerinin korunmasına olanak vermektedir (Şekil 8). Lineer akseleratörün ürettiği

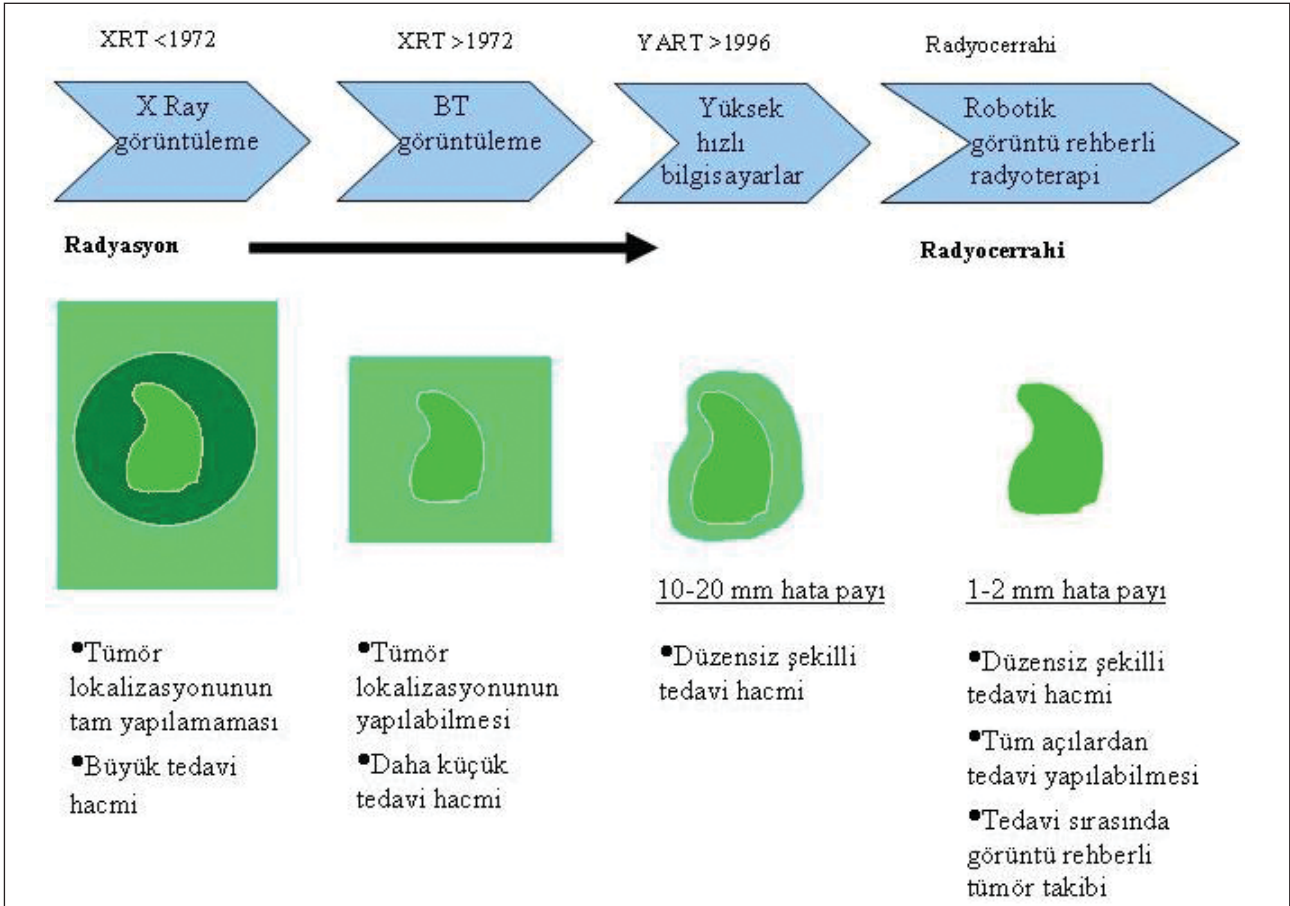
radyasyon ışınına (Şekil 9) multileaf (çok yapraklı) kolimatör istediğimiz şekli verir (Şekil 10) ve lineer akseleratör yoğunluk ayarlı RT yapar (Şekil 11). Lineer akseleratörün robotik kolla birleştirilmesi tedavi sırasında oluşabilecek hataları da düzeltebilme olanağını sağlamaktadır.

Hafızada çok önemli rolü olan hipokampusun korunması, kranyal ışınlamalarda yüksek doz alanı dışına çıkarılması bilişsel disfonksiyonları önemli ölçüde azaltma potansiyeli taşımaktadır (Şekil12).

BİLİŞSEL DİSFONKSİYON VE TEDAVİ SEÇİMİ

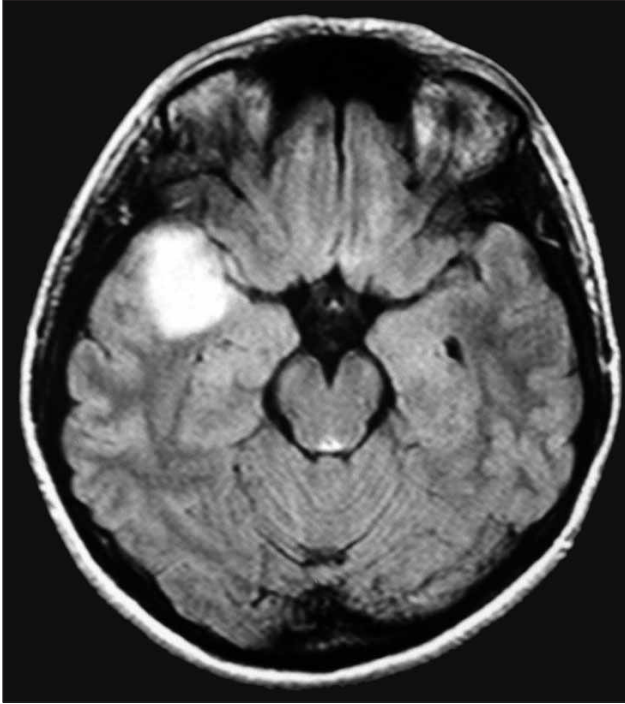
Buradan itibaren, "Kranyal RT'nin bilişsel fonksiyonları geriletmediğinin bilinmesi, beyin tümörlü hastalarda tedavi seçimini etkilemeli mi, ya da nasıl etkilemeli?", sorularına yanıt aranacaktır.

Önce geç etkilerin değişen yorumu anımsanmalıdır. Eskiden, erken ve geç yan etkilerin radyasyonun endotel ve gliyal hücrelere etkisi sonucu olduğu düşünülüyordu. Ancak, geç etkilerin yıllar sonra ortaya çıkması açıklanamıyordu (4). Bugün, RT'de geç etkilerin dokuların bozulmuş



Şekil 8: Radyoterapinin teknolojik gelişimi. XRT, eksternal radyoterapi; YART, yoğunluk ayarlı radyoterapi.

(Şekil 13). 1980'lerde sonuçlanan 2 çalışma bu tümörlerde doz sorununu çözmüştür (17, 40). 45-65 Gy arasında fark olmadığı, 50-54 Gy toplam dozun 1.8 Gy/fraksiyon verilmesi önerilmektedir. Ancak, bu çalışmalar DGG tümörlerin tedavisinde çok daha önemli bir soruya yanıt verememiştir. Bu nedenle, daha sonra "European Organisation for Research on Treatment of Cancer" (EORTC) canalcı soruya, "cerrahiden sonra hemen RT mi, yoksa takip mi yapılmalı," sorusuna yanıt aramıştır (47). Uzun süreli takip sonunda erken RT ile progresyonsuz sağkalım 2 yıl daha uzun bulunmuştur. Genel sağkalım değişmemektedir. Bunun nedeni, takipte kalan hastaların rekürrens sonrası RT ile genel sağkalımı, erken RT yapıp rekürrens gelişen hastaların genel sağkalımından daha uzun olmasıdır.



Şekil 13: Sağ temporal lobda düşük grade'li gliyal tümör (grade II diffüz astrositom), T2 - MRG'de hiperintens görünür.

Burada, "Kranial RT'nin bilişsel fonksiyonları geriletliğini bilmemiz, DGG tümörlerde tedavi seçimimizi etkilemeli mi?", sorusuna EORTC çalışmasını yorumlayarak yanıt vermeye çalışılacaktır. Bu çalışmadaki en önemli sorun yaşam kalitesine bakılmamış olmasıdır. Genel sağkalım farkı olmaması RT'nin cerrahiden hemen sonra olduğu gibi, rekürrensten sonra da etkili

olabileceğini göstermektedir. Ancak, yaşam kalitesine bakılmamış olması nedeniyle, bu çalışmadan progresyona kadar geçen süredeki farkın, klinik gerilemeye kadar geçen süreyi yansıtmadığı anlaşılamamıştır. Diğer bir deyişle, rekürrens mi bilişsel gerilemeyi hızlandırmaktadır, yoksa daha önce RT yapılmış olması mı rekürrens geliştiğinde bilişsel gerilemeyi hızlandırmaktadır, sorusu yanıtlanamamıştır.

EORTC 22845 çalışmasından DGG tümörlerin tedavisi için: DGG tümörlerde cerrahiden hemen sonra 2 Gy'den küçük fraksiyonlarla toplam 54 Gy'i aşmayan tutulan alana 1-2 cm emniyet marjı ile RT yapılması progresyonsuz sağkalımı uzatarak bilişsel fonksiyonları korumaktadır. Fokal defisitleri, Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu (KİBAS) bulguları ve bilişsel kayıpları olanlarda hemen RT yapılmalıdır, sonuçları çıkmıştır.

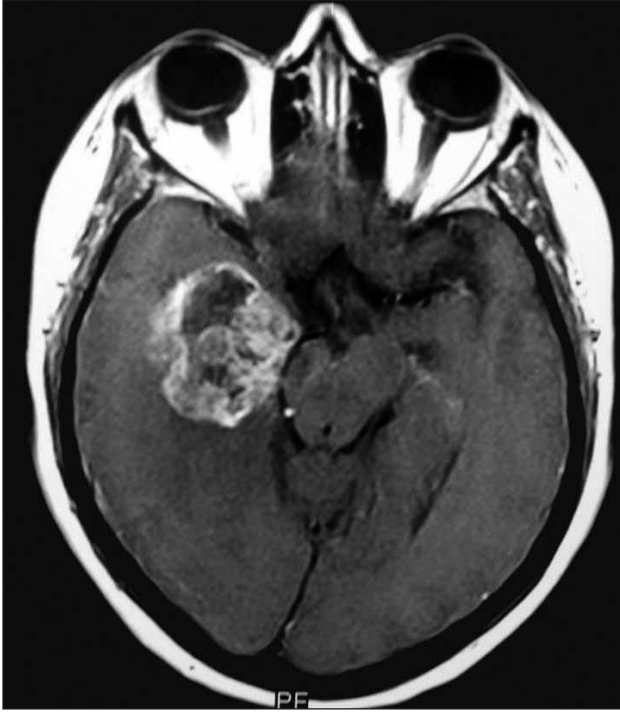
Düşük grade'li gliyal tümörlerde bilişsel fonksiyonları araştıran çalışmalar, bu hastalarda bilişsel kayıpların genellikle olduğunu göstermektedir. Nedeni, tümör ve antiepileptiklerle tedavidir. Çok az bilişsel gerileme vakası RT ile ilişkilendirilebilmektedir. Radyasyon nedeniyle olanlar da tüm beyin ışınlanması yapılanlar veya büyük fraksiyonlarla tedavi edilenlerdir (3, 7, 18, 42, 44, 45).

Çözüm bilişsel fonksiyonların tümör kontrolü ile korunduğunun gösterilmesindedir. Beyin fonksiyonlarına RT'nin olumlu etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır: Florodeoksiglukoz - Pozitron Emisyon Tomografi (FDG - PET) ile beyin tümürlü hastalarda RT'den 1 hafta sonra tümör glukoz metabolizmasının azaldığı ve normal beyin metabolizmasının arttığı bildirilmiştir (49). Düşük grade'li beyin tümörlerinde RT sırasında amino asit metabolizmasında düşme, RT tamamlandıktan sonraki 7 ayda yükselme ve ardından hızlı düşüş olduğu bildirilmiştir (38). Bir çalışmada da, tümörü kontrol edilebilen hastaların yaşam kalitesinin ve bilişsel fonksiyonlarının tümörü progrese olan hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (30). Bu nedenle, cerrahiden sonra RT mi, takip mi, diğer bir deyişle geç RT mi yapılmalı, sorusunun yanıtı şöyle olmalıdır: Her iki tedavi yaklaşımında da uzun süreli sağkalım elde edilebildiğine göre bilişsel fonksiyonların korunması önemlidir. Genç, yalnız epileptik nöbet yakınmaları ile gelen ve tümörü çıkarılmış hastalar yakın takibe alınabilirler. Tüm diğer, rekürrens riski yüksek hastalara hemen RT

yapılmalıdır. Çünkü rekürrens bilişsel fonksiyonlarda hızlı kayıp ile birlikte ortaya çıkmaktadır (6).

YÜKSEK GRADE'Lİ GLİYAL TÜMÖRLER

Yüksek grade'li gliyal tümörlerde kür olasılığı düşüktür (Şekil 14). Tedavilerin palyatif değeri ise iyi bilinmemektedir. Randomize çalışmalar en büyük sağkalım avantajını RT'nin sağladığını göstermiştir.



Şekil 14: Kontrastlı T1 – MRG ile sağ hemisferde nekroz alanları içeren, geniş ödeme neden olmuş, düzensiz hiperintens görünen ve beyin orta hattının yer değiştirmesine neden olan yüksek grade'li gliyal tümör (gliyoblastoma multiforme).

Yüksek grade'li gliyal tümörlerde bilişsel fonksiyon kayıpları çok etkenlidir. Radyasyonun çok az katkısı vardır.

Radyoterapiye bağlı bilişsel fonksiyon kayıplarının önlenmesi için tüm beyin ışınlanması yapılmamalıdır. Manyetik rezonans kontrast tutan bölge 2 - 5 cm emniyet marjı ile tedaviye alınmalıdır. Radyoterapi fraksiyon büyüklükleri 2 Gy'i aşmamalıdır. Kötü prognozlu hastalarda düşük doz tedavi verilmelidir.

RADYASYONUN NEDEN OLDUĞU BİLİŞSEL KAYIPLARLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Radyasyon faktörleri: Fraksiyon dozu, toplam doz, toplam tedavi süresi ve ışınlanan beyin hacmi şeklinde özetlenebilir.

Hasta faktörleri: Yaş, genetik yatkınlık, varolan nörolojik hastalıklar (multipl skleroz, gibi), sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, gibi) ve eş zamanlı kemoterapidir.

Radyoterapi ile kemoterapinin birlikte kullanılması bilişsel fonksiyon kayıplarını artırmaktadır. Bu artış eş zamanlı kullanım ile ardışık kullanıma kıyasla daha fazladır. Nörotoksik ilaçlarla birlikte RT uygulandığında kayıplar daha fazla olmakta ve RT'ye tolerans düşmektedir (9, 34).

Sistemik (kemoterapi) ile lokal tedavilerin (RT ve/ya cerrahi) bilişsel fonksiyonlara etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, lenfoma ve meme kanseri tanısıyla kemoterapi uygulananlarda, tedaviden 15 yıl sonra ağır bilişsel gerileme saptanırken, yalnız lokal tedavilerle çok az değişiklik olduğu bildirilmiştir. Beyin tutulumu olmayan bu hastalarda sistemik tedavinin ağır bilişsel gerilemeye neden olması önemlidir (1). Kanser tanılı hastaların kemoterapisinde ve ilaç seçiminde de bilişsel fonksiyonlara etkilerinin dikkate alınması gerekmektedir.

SONUÇLAR

Bilişsel disfonksiyon tedavi seçimini belirlemesi gereken bir geç yan etkidir. Kranyal radyasyon nedeniyle ortaya çıkabileceği gibi, birçok başka nedenle de ortaya çıkabilmektedir. Bilişsel fonksiyonlarla ilgili beyin alanlarının radyasyona tolerans dozlarının aşılması hastalarımızın yaşam kalitesini yükseltecektir.

KAYNAKLAR

1. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Skalla K, Whedon MB, Bivens S, Mitchell T, Greenberg ER, Silberfarb PM: Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 20(2): 485-93, 2002
2. Araoz C, Weems AM: Posttherapeutic cerebral radionecrosis: a complication of head and neck tumor therapy. *South Med J* 74(12): 148-58, 1981
3. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, Cohen B, Tallent EM, Goldstein BH, Tochner Z, Lustig R, Judy KD, Pruitt A, Mollman JE, Stanczak EM, Jo MY, Than TL, Phillips P: Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology* 59(1): 40-48, 2002
4. Bampoe J, Ritvo P, Bernstein M: Quality of life in patients with brain tumor: what's relevant in our quest for therapeutic efficacy. *Neurosurg Focus* 4(6): e6, 1998
5. Behin A, Delattre JY: Neurologic sequelae of radiotherapy of the nervous system. In: Schiff D, Wen PY, (ed). *Cancer neurology in clinical practice*. Totowa: Humana Press; 2003: 173-92
6. Brada M: Radiotherapy in malignant glioma. *Ann Oncol* 17(Suppl 10): 183-185, 2006

7. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, Scheithauer BW, Dinapoli RP, Arusell RM, Curran WJ, Abrams R, Shaw EG: Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein minimal state examination. *J Clin Oncol* 21(13): 2519-2524, 2003
8. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytical function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21(1): 123-135, 1991
9. Butler RW, Hill JM, Steinherz PG, Meyers PA, Finaly JL: Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate, and systemic methotrexate in childhood cancer. *J Clin Oncol* 12(12): 2621-2629, 1994
10. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA: Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 12(3): 627-642, 1994
11. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39(6): 789-796, 1989
12. DeAngelis LM: Primary central nervous system lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(6): 699-701, 1999
13. Diengdoh JV, Booth AE: Postirradiation necrosis of the temporal lobe presenting as a glioma. Case report. *J Neurosurg* 44(6): 732-734, 1976
14. Gamache GL, Levinson DM, Reeves DL, Bidyuk PI, Brantley KK: Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident. *Arc Clin Neuropsychol* 20(1): 81-93, 2005
15. Glass JP, Hwang TL, Leavens ME, Libshitz HI: Cerebral radiation necrosis following treatment of extracranial malignancies. *Cancer* 54(9): 1966-1972, 1984
16. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Shores EA, Batchelor J, Sparks RS: Neuropsychological abnormalities in patients with pituitary tumours. *Acta Neurol Scand* 86(6): 626-631, 1992
17. Karim AB, Maat B, Hatleyoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, van Reijn M, Jager JJ, Fabrini MG, van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, van Glabbeke M: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36(3): 549-556, 1996
18. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, Postma TJ, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Ossenkoppele GJ, van Imhoff GW, Dekker AW, Jolles J, Slotman BJ, Struikmans H, Taphoorn MJ: Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 360(9343): 1361-1368, 2002
19. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA, Cox JD: Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33(1): 179-182, 1995
20. Lee PW, Hung BK, Woo EK, Tai PT, Choi DT: Effects of radiation therapy on neuropsychological functioning in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52(4): 488-492, 1989
21. Levegrün S, Ton L, Debus J: Partial irradiation of the brain. *Semin Radiat Oncol* 11(3): 259-267, 2001
22. Littman P, James H, Zimmerman R, Slater R: Radionecrosis of the brain presenting as a mass lesion: A case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40(8): 827-829, 1977
23. Lyman JT: Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 8: 13-19, 1985
24. Martins AN, Johnston JS, Henry JM, Stoffel TJ, Di Chiro G: Delayed radiation necrosis of the brain. *J Neurosurg* 47(3): 336-345, 1977
25. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB Jr, Rhoton AL, Grant MB, Friedmann WA: Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39(2): 437-444, 1997
26. Meyers CA, Bryne KS, Komaki R: Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer* 12(3): 231-235, 1995
27. Meyers CA, Hess KR: Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: Cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro Oncol* 5(2): 89-95, 2000
28. Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE: Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16(5): 1723-1728, 1998
29. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RC: Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life. *Clin Oncol (R CollRadiol)* 16(4): 233-237, 2004
30. Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados MD: Health-related quality of life in patients with anaplastic astrocytoma during treatment with temozolomid. *Eur J Cancer* 36(14): 1788-1795, 2000
31. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC: Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(5): 1489-1495, 2000
32. Peace KA, Orme SM, Padayatty SJ, Godfrey HP, Belchetz PH: Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transphenoidal surgery or medication. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 49(3): 391-396, 1998
33. Posner JB, Dalmau J: Clinical enigmas of paraneoplastic neurologic disorders. *Clin Neurol Neurosurg* 97(1): 61-70, 1995
34. Rubenstein CL, Varni JW, Katz ER: Cognitive functioning in long-term survivors of childhood leukemia: A prospective analysis. *J Dev Behav Pediatr* 11(6): 301-305, 1990
35. Rubin P, Cooper RA, Philips TL: Radiation biology and radiation therapy pathology syllabus. Chicago, IL, American College of Radiology, 1978
36. Sakata K, Aoki Y, Karasawa K, Nagakawa K, Hasezawa K, Muta N, Terahara N, Onogi Y, Sasaki Y, Akanuma A: Analysis of the results of combined therapy for maxillary carcinoma. *Cancer* 71(9): 2715-2722, 1993
37. Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug H, Hanssens P, Goitein M, Smith AR, O'Farrell D, Efield JT, Fullerton B, Munzenrider JE: Temporal lobe (TL) damage following surgery and high dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41(1): 59-68, 1998

38. Sato K, Kameyama M, Kayama T, Yoshimoto T, Ishiwata K, Ito M: Serial positron emission tomography imaging of changes in amino acid metabolism in low grade astrocytoma after radio- and chemotherapy: Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 35(11): 808-812, 1995
39. Schull W: Effects of atomic radiation. New York: Wiley-Liss, 1995
40. Shaw E, Arusell RM, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R: A prospective randomized trial of low versus high dose radiation in adults with a supratentorial low grade glioma: initial report of an NCCTG-RTOG-ECOG study. *J Clin Oncol* 20(9): 2267-2276, 2002
41. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH: Effects of radiation on normal tissue: Consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 4(9): 5, 2003
42. Surma-aho O, Niemela M, Vikki J, Kouri M, Brander A, Salonen O, Paetau A, Kallio M, Pyykkönen J, Jääskeläinen J: Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 56(10): 1285-1290, 2001
43. Taphoorn MJ, Klein M: Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 3(3): 159-168, 2004
44. Taphoorn MJ, Schiphorst AK, Snoek FJ, Lindeboom J, Wolbers JG, Karim AB, Huijgens PC, Heimans JJ: Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 36(1): 48-54, 1994
45. Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, Llanes-Macy S, Dunaway L, Castillo M, Macdonald RL: A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors. *Neurology* 60(7): 113-118, 2003
46. United States Army, Office of the Surgeon General. Report on soldiers' illnesses during operation Desert Storm. Washington, DC: Government Printing Office, 1997
47. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366(9490): 985-990, 2005
48. van Oosterhout AG, Boon PJ, Houx PJ, ten Velde GP, Twijnstra A: Follow-up of cognitive functioning in patients with small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31(4): 911-914, 1995
49. Wang GJ, Volkow ND, Lau YH, Fowler JS, Meek AG, Park TL, Wong C, Roque CT, Adler AJ, Wolf AP: Glucose metabolic changes in nontumoral brain tissue of patients with brain tumor following radiotherapy: A preliminary study. *J Comput Assist Tomogr* 20(5): 709-714, 1996