

Serebral Radyasyon Nekrozu

Cerebral Radiation Necrosis

ÖZ

Radyasyon nekrozu, radyoterapinin gecikmiş yan etkilerinin başında gelen, klinik ve radyolojik olarak tümör nüksünden ayırımı oldukça güç olan, kesin tanı için histolojik değerlendirmenin mutlak olduğu, tedavide agresif cerrahinin önerildiği bir hastalıktır. Serebral radyasyon nekrozu intrakranial malignensilere uygulanan radyoterapiyi takiben görülebildiği gibi, kranyum dışı özellikle nazofarinks malignensilerinden sonra da görülebilir. Bu çalışmada Kliniğimizde 1998-2002 yılları arasında serebral radyasyon nekrozu tanısı almış 7 olgu retrospektif olarak gözden geçirildi. Serebral radyasyon nekrozunun patolojik, klinik ve radyolojik özellikleri tanımlanarak, tedavi prosedürleri üzerinde duruldu.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Agresif cerrahi, deksametazon, radyasyon nekrozu, radyoterapi.

ABSTRACT

Radiation necrosis is one of the most important delayed side effect of radiotherapy. It is very difficult to distinguish radiation necrosis from tumour recurrence via clinical and radiological findings. Histological examination is essential for accurate diagnosis. Aggressive surgery is recommended in management. Cerebral radiation necrosis can be seen after either radiotherapy that is applied to the primary intracranial malignancies or out of cranium especially nasopharyngeal malignancies. In this report we presented 7 cases of cerebral radiation necrosis that were diagnosed in our clinic during 1998-2002. We analyse the pathological, clinical and radiological features and treatment of these lesions.

KEY WORDS: Aggressive surgery, dexamethasone, radiation necrosis, radiotherapy.

Kerem BIKMAZ
A. Celal IPLİKÇIOĞLU
Cem GÖKDUMAN
Cem DİNÇ
Murat COŞAR

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi,
Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

Geliş Tarihi: 22.04.2003
Kabul Tarihi: 13.08.2003

Yazışma adresi:

Kerem BIKMAZ

Maçka Cad. 27/1 Doğan Apt. Daire 5
Maçka- Beşiktaş / İSTANBUL

E-posta : kbikmaz@hotmail.com

Tel : 0212-2217777 / 1280

Faks : 0212-2217800

GİRİŞ

Radyasyon nekrozu, radyoterapinin santral sinir sistemi üzerine olan etkileri sonucu ortaya çıkan ve nadir görülen bir problemdir(15). Radyasyon nekrozunun klinik özellikleri ve doğal hikayesi tümör nüksüne çok benzer, bu bakımdan bu iki durumun ayırımı oldukça önemlidir ve genellikle de zordur(7). Fischer ve Holfelder'in (8) 1930'daki ilk radyasyon nekrozu tariflerinin ardından bu iki durumu ayırt etmek için gelişen teknoloji ile birlikte, çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmakla birlikte günümüzde ayırıcı tanı halen histolojik değerlendirmeye dayanmaktadır (2,7,8,10,12,24, 26,27). Bu yazıda kliniğimizde radyasyon nekrozu tanısı almış 7 olgu sunularak, olgular literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Hastalar 28-77 yaş aralığında idi (ortalama: 47). Beş tanesi erkek, iki tanesi kadındı. Birincil patolojiler iki olguda astrositom grade 2, diğerlerinde sfenoid kanat meningiomu, hipofiz makroadenomu (kromofob tip), derin yerleşimli arteriyovenöz malformasyon (AVM) ve nazofarinks karsinomu idi. Bir olguda iki kez radyoterapi (RT) verilmişti. Öncelikli olarak tinea capitis için (40 yıl önce), yıllar sonra skalp squamöz hücreli karsinomu için (2 yıl önce) (Tablo I).

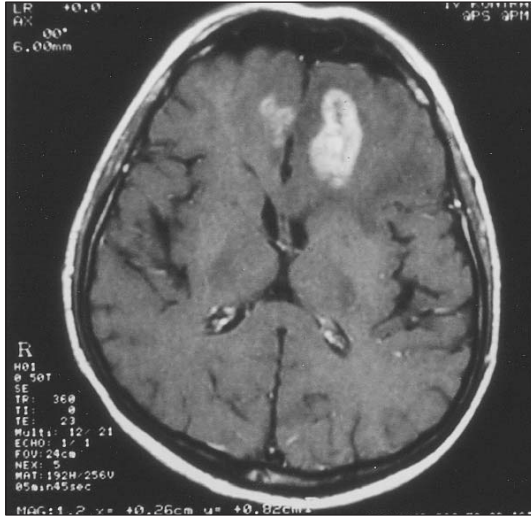
En sık semptom üç hastada görülen baş ağrısı ve yine üç hastada görülen ekstremitte güçsüzlüğü idi. İki hastada şuur bulanıklığı, bir hastada baş dönmesi, bir hastada tek gözde görmede azalma ile bir hastada konuşma bozukluğu tespit edildi. Nörolojik muayene üç hastada doğaldı. Sol hemiparezi, şuur bulanıklığı, disfazi ve sağ gözde vizyonda azalma saptanan patolojik nörolojik muayene bulgularıydı.

Tüm hastaların kranyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntülemeleri (MRI) mevcuttu. Kranyal BT'de lezyon, genel olarak etrafında yoğun ödem alanı ile değişen oranlarda orta hatta yer değiştirmeye yol açıyor ve kontrast tutuyordu. MRI'da ise, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens özellikte ve heterojen kontrast tutulumu gösteriyordu (Şekil 1-4).

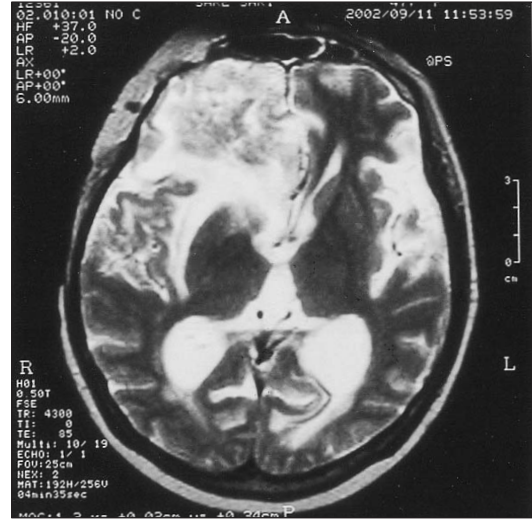
Dört hastada tanı kranyotomi sonrası histolojik değerlendirme ile kondu. Sfenoid kanat meningiomu olgusunda öncelikli olarak stereotaksik biyopsi uygulandı. Tanı konup hasta steroid tedavisi altında iken mevcut lezyonun boyutlarının artması nedeniyle takiben açık cerrahi uygulandı. Hipofiz makroadenomu olgusunda radyoterapi sonrası iki taraflı temporal loblarda görülen lezyonlar klinik ve radyolojik olarak radyasyon nekrozu tanısı aldı.

Tablo I: Serebral radyasyon nekrozu gözlenen olgular

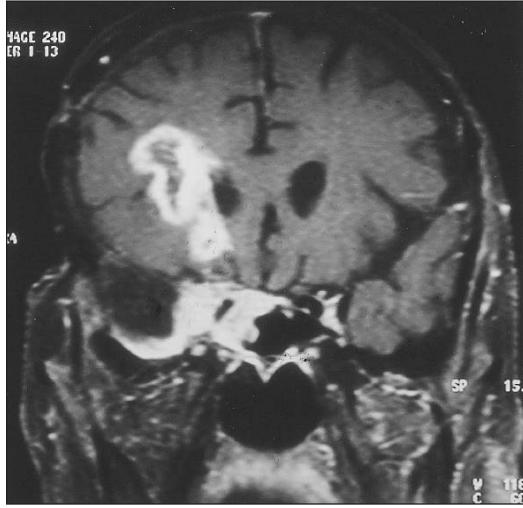
Vaka No.	Yaş/ Cinsiyet	Primer Tanı	Nekrozun Görüldüğü Yer	Bulgu/ Semptom	Seans Sayısı/ Gün	Total Doz	Nekroz Gelişim Süresi	Tanı Yöntemi	İzlem
1	64 y/E	Sfenoid kanat meningiomu	Sağ Frontal	Sol hemiparezi Disfazi	33/45	6600 cGy	3 yıl	Stereotaksik biyopsi +cerrahi	Sol hemiparezi
2	34 y/K	Astrositom Grade 2 (sağ pariyeto-oksipital)	Sağ Pariyeto-oksipital	Baş ağrısı	25/38	5000 cGy	6 ay	Cerrahi	Nörolojik intakt
3	47 y/K	Astrositom Grade 2 (Sağ fronto-pariyetal)	Sağ Frontal	Baş ağrısı Baş dönmesi	32/44	6400 cGy	4 yıl	Cerrahi	Menenjit+ Hidrosefali (exitus)
4	59 y/E	Nasofarinks Karsinomu	Bilateral Frontobazal	Baş ağrısı, Sağ gözde görme kaybı	30/42	6000 cGy	4 yıl	Cerrahi	Nörolojik intakt
5	50 y/E	Hipofiz Makroadenomu (kromofob tip)	Bilateral Temporal	Şuur bulanıklığı	33/45	6600 cGy	2 yıl	Klinik ve Radyolojik	Nörolojik intakt
6	77 y/E	Tinea Capitis Skalp squamöz Cell tümörü	Sağ Frontal	Sol hemiparezi Şuur bulanıklığı	30/42	6000 cGy	2 yıl	Cerrahi	Früst sol hemiparezi
7	28 y/K	Derin Yerleşimli AVM	Sağ Pariyetal	Sol hemiparezi	Gamma-Knife	4364 cGy	2 yıl	Klinik ve Radyolojik	Früst sol hemiparezi



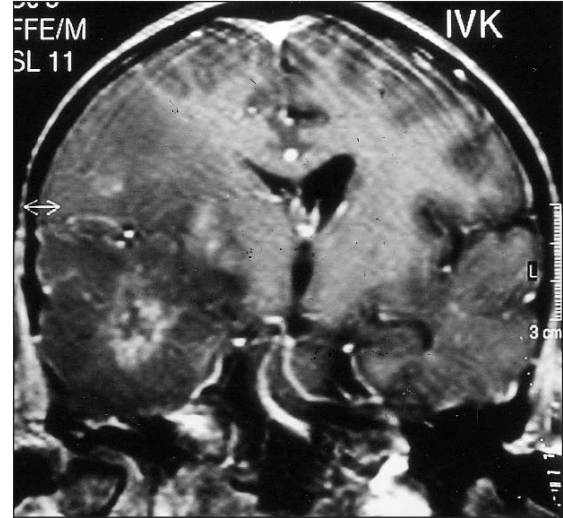
Şekil 1: Nazofarinks karsinoma olgusu. Sol frontal lobda 3x2 cm., sağ frontal lob inferiorunda medialde falks ilede komşuluk gösteren 1,5 cm çapında irregüler kontürlü belirgin kontrast tutulumu gösteren lezyonlar.



Şekil 3: Opere sağ frontal astrozitom olgusu. Sağ frontal lob tabanında başlayıp superior konveksiteye doğru devam eden T2 sekansta hiperintens izlenen, lezyon çevresinde ödem ve gliozis lehine yaygın patolojik sinyaller gösteren lezyon.



Şekil 2: Opere sfenoid kanat meningiomu olgusu. Sağ frontalde lateral ventriküle komşu ak madde lokalizasyonunda düzensiz lobüle kontürlü çevresel kontrast tutulumu gösteren 4.9x4.5x2.5 cm boyutlarında lezyon.



Şekil 4: Opere hipofiz makroadenom olgusu. Bilateral temporal loblarda hipointens izlenen, kısmi heterojen kontrast tutulumu gösteren, özellikle sağ lateral ventriküle basıya neden olan lezyon.

Parietal derin yerleşimli AVM olgusunda Gamma-Knife uygulananından 2 yıl sonra sağ parietal bölgede görülen lezyon yine klinik-radyolojik radyasyon nekrozu tanısı aldı.

Tedavi için beş hastaya kranyotomi yapılarak nekrotik dokular çıkarıldı ve mevcut lezyonun kitle etkisi giderildi. Takiben uzun süre yüksek doz deksametazon (16 mg/gün) tedavisi verildi. İki hasta sadece steroid ile takip edildi. Tüm hastalarda

tedavi sonrası erken dönemde klinik düzelme gözlemlendi. Ortalama 2 yıllık izlem sonrası 3 hasta nörolojik açıdan intakt kalırken, iki hastada früst olmak kaydıyla 3 hastada sekel sol hemiparezi kaldı. Ancak mevcut pareziler tedavi öncesi düzeye göre belirgin regresyon gösterdi. Bir hasta postoperatif 3. ay menenjit ve buna sekonder hidrosefali ile bilinci kapalı halde tekrar yatırılarak ventriküler eksternal drenaja alındı. Yaklaşık 1 aylık tedavi sonrası hasta kaybedildi.

Hastalara uygulanan en yüksek total radyoterapi dozu 6600 cGy, en düşüğü ise 4364 cGy (ort:5852cGy), radyoterapi verilme süreleri ortalama 36.7 gündü (25-45 gün). İki astrositom ve derin yerleşimli AVM olgularında nekroz tümörün yerleştiği bölgede, diğer olgularda farklı bölgelerde görüldü. Radyoterapi sonrası nekrozun görülme süresi 6 ay-4 yıl (ort:3.2) aralığında idi.

TARTIŞMA

İlk defa 1930 yılında Fischer ve Holferder (8) tarafından tarif edilen radyasyon nekrozu, beyinde primer beyin tümörlerine uygulanan radyoterapinin ardından görülebildiği gibi kranyum dışı tümörlere uygulanan radyoterapilerin sonrasında da görülebilir (4,9,12,15,16,19,21,24). Bu tümörlerin en sık görülenleri nazofaringeal karsinoma, skalp bazal hücreli karsinoması ve maksiller sinüs neoplazmalarıdır(12). Bederson (1) 1990 yılındaki literatür taramasında 180 olgu bildirmiş, bunun 115 tanesinin nazofaringeal karsinoma tedavisinin ardından oluştuğunu belirtmiştir. Bizim olgularımızdan sadece bir tanesi nazofarinks karsinomalı iken diğerleri primer beyin tümörlerini takiben gelişmiştir.

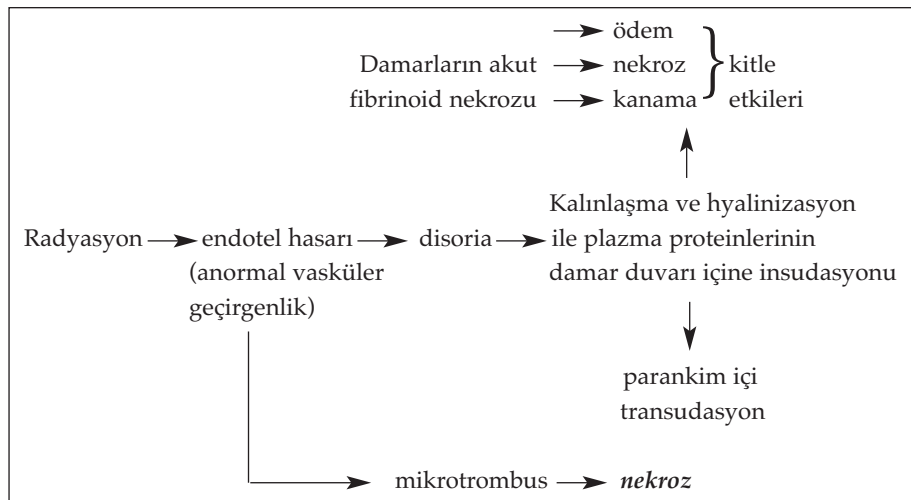
50 Gy üzerindeki dozlarda beyine uygulanan radyoterapinin ardından görülme insidansı %1-15 olarak bildirilmektedir(15,16). Malign beyin tümörlerinde cerrahi çıkarımı takiben uygulanan radyoterapi en etkili tedavi yöntemidir(28,31). Bu protokole ilave edilecek olan adjuvan kemoterapi, tedavi etkinliğini arttırmakta ancak aynı zamanda radyasyon nekrozu gelişim riskini de çoğaltmaktadır(7). Genel olarak beyinde radyoterapinin erken ve geç olmak üzere iki tip etkisi gözlenir(3). Erken etkiler glial hücre hasarı ile birlikte. Semptomlar vazojenik ödem ve demyelinizasyona bağlıdır. Radyoterapinin ardından 1 hafta ile 3 ay sonra gözlenir ve kortikosteroidler ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir(3). Radyoterapinin geç etkileri klinik olarak çok daha dramatik seyredir. Radyoterapinin ardından

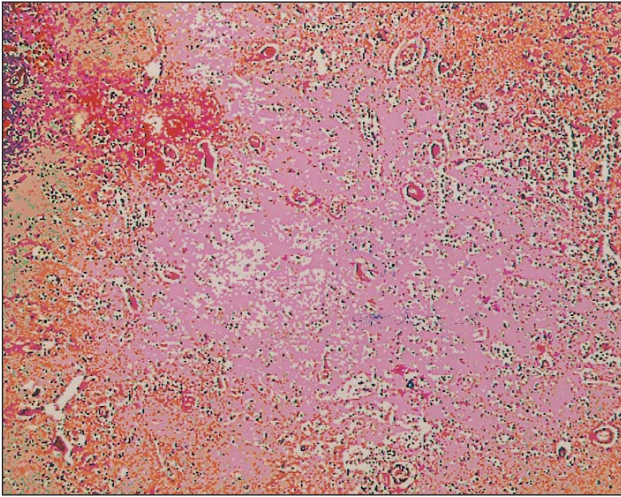
birkaç ay ile çok uzun yıllara uzayabilen bir gizli dönemin ardından görülür(3).

Radyasyon nekrozunun patogenezi halen tartışmalı olmakla birlikte kabul edilen üç hipotez vardır (3,12). Vasküler hipoteze göre radyasyonun ana hasarı beyinde küçük ve orta çaplı kan damarlarına olur ve doku nekrozu, gelişen iskemi sonucu görülür (3,5,12,14). Radyasyon uygulamalarının ardından görülen vasküler daralmanın mekanizması bilinmemektedir(14). Zeman'ın (32) 1962'de öne sürdüğü glial hipoteze göre ise radyasyon ana hasarını beyinde glial hücrelerde ve özellikle oligodendrositlerde göstererek demyelinizasyona ve beyaz madde kavitasyonuna yol açmaktadır. Lambert'in (18) öne sürdüğü immünolojik cevap hipotezinde radyasyon nekrozunda ortaya çıkan patolojik değişiklikler hasara uğramış glial hücrelerden açığa çıkan antijenlere karşı allerjik cevaba bağlanmaktadır. Son yıllarda öne sürülen dördüncü bir hipotezde, nekrozun radyasyon tedavisinin ardından açığa çıkan serbest radikallerin yaptığı oksidatif hasar sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir(3).

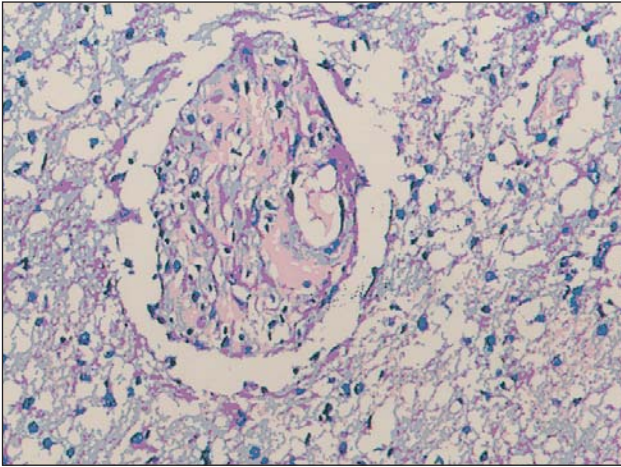
Radyasyon nekrozunda görülen ana patolojik bulgular; beyaz madde demyelinizasyonu, fokal koagülasyon nekrozu, reaktif gliozis, peteşiyal kanamalar ile küçük arter ve arteriollerini tutan vaskülopatik değişikliklerdir(3) (Şekil 1). Bizim olgularımızın patolojilerinde genel olarak benzer bulgular saptandı. Yaygın koagülasyon nekroz alanları, sklerotik damarlar ve çevre beyin dokusunda reaktif gliozis ön planda idi (Şekil 5,6).

Şekil 1: Radyasyon Nekrozu Patogenezi (12)



CM
TKCM
TK

Şekil 5: Yaygın iskemik nekroz gösteren, sklerotik duvarlı küçük çaplı damarlar içeren radyonekroz. (Hemotoksilen-eosin, x100)

CM
TKCM
TK

Şekil 6: Sklerotik damar duvarı. (Hemotoksilen-eosin, x100)

CM
TK

Radyasyon nekrozu oluşumunda en etkili faktörler; uygulanan total radyasyon dozu, tedavi kısımlarının yönü ve sayısı ile ortalama tedavi süresidir(3,12). Kabul edilen görüşe göre, haftada 5 gün, her seansta 200 cGy'lık 30 seanslık toplam 6 hafta süreli ve 6000 cGy'lık bir doz güvenilirdir(12,17). Ancak bazı durumlarda bu standart tedavi dozları sonrası bile nekroz görülebilir(12). Bizim olgularımızda uygulanan total radyasyon dozları 5000-6600 cGy aralığında, toplam seanslar 25 ile 33 arasında ve tüm seanslarda uygulanan doz 200 cGy idi. Hiçbir olgumuza ilave kemoterapi verilmedi.

Radyasyon nekrozu genellikle radyasyonun uygulama alanı içinde görülmekle birlikte çok da nadir olmayarak yaygın (12) veya uygulanan alanın karşı tarafında (19) izlenebilir. Bizim olgularımızdan nazofarinks karsinom metastazı olgusunda bilateral frontobazal, sfenoid kanat meningiomu olgusunda sağ frontal, hipofiz makroadenomunda bilateral temporal loblarda, diğerlerinde primer tümörün görüldüğü alanda nekroz görüldü.

Radyasyon nekrozu genellikle tümöral veya peritümöral olabilir ve genellikle mikrokistikdir. Ancak, makrokistik nekrozlar da görülebilir(20). Beyine uygulanan terapötik radyoterapinin ardından gelişen tüm nörolojik defisitlerde radyasyon nekrozu mutlaka akılda tutulmalıdır(21). Ancak özellikle orijinal tümör tekrarlamaya eğilimli bir gliom, karsinom veya diğer agresif bir neoplazm ise, biyopsi almadan ayırıcı tanıya gitmek çok güçtür(21). Hem radyasyon nekrozu hem de rekürren kitle, hemiparezi, disfazi, fokal nöbetler, papil ödemi (9) veya hipotalamik yetersizliğe, ilerleyici görme kaybına (6) yol açabilir. Ayırıcı tanıda çeşitli görüntüleme yöntemleri de kullanılmakla birlikte, çoğunlukla yeterli olamamaktadır (2,7,8,12,24,26,27).

Radyasyon nekrozu tipik olarak BT'de yaygın, düşük dansiteli, kontrast tutan, etrafında yoğun ödem alanı ile birlikte kitle etkisi gösteren veya göstermeyen bir lezyon olarak izlenir(21,24). Tekrarlayan tümörlerin hepsi de, orijinal tümör tutmasa dahi kontrast madde tutulumu gösterdiği için BT'nin ayırıcı tanıda pek yeri yoktur(24). MRI, BT'ye üstün olmakla birlikte kesin tanı için yeterli olamamaktadır. MRI'da T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek intensite ile T2 relaksasyon zamanında uzama gözlenir(19). MR spektroskopisi spesifik biyokimyasal ve patofizyolojik farklılıkları göstermekte yararlı olmakta fakat bölgesel lokalizasyonda yeterli olamamaktadır(4,7). MR spektroskopide primer ve tekrarlayan tümörler genellikle artan kolin ile azalmış N-asetil aspartat oranları ve artan laktat ve lipit pikleri gösterir(25). Radyasyon nekrozunda, kolin oranı azalmış olarak beklenirken, demyelinizasyon fazında bu oran artacağından ayırıcı tanı için kullanımda engel gibi düşünülür(4). [18 F] 2-fluoron-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ve T1-single foton emisyon komputere tomografi (SPECT), BT ve MRI'a ilave edilerek ayırıcı tanıda

özellikle son yıllarda artan oranda kullanım alanına girmeye başlamıştır(20). SPECT ve pozitron emisyon tomografi (PET) ile beyin tümörlerinin metabolik aktivitesi araştırılarak bu yolla hipermetabolik tekrarlayıcı beyin tümörleri hipometabolik radyasyon nekrozundan ayırılabilir(3,7,30). Ancak bazı nadir durumlarda bu sintigrafik tetkikler neticesinde bulgular yanıltıcı olabilmektedir(23). Görüntüleme tabanlı stereotaksik biyopsiler, düşük mortalite ve morbidite oranları, doku tanısını sağlamadaki yararları ile özellikle derin yerleşimli lezyonlarda son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır(10). Tüm olgularımızda preoperatif dönemde kranyal BT ve MRI bulguları literatür ile uyumlu idi.

Beyinde görülen radyasyon nekrozunda tedavi hasta semptomlarından kitlenin sorumlu olup olmamasına sıklıkla bağlıdır(3). Deksametazon tedavisi semptomları çoğunlukla süratle iyileştirmekle birlikte (21), nekrotik ödemli beyin dokusunun cerrahi olarak çıkarılması özellikle lokal olgularda asıl tedavi seçeneği olmalıdır(12,21). Kitle etkisi gösteren lezyonun alınması hayat kurtarıcı olabilmektedir(12). Cerrahinin diğer bir yararı daha önce de bahsedildiği gibi kesin tanı için tüm yardımcı tanı yöntemlerine karşın halen histolojik değerlendirmenin mutlaka gerekli olmasıdır (2,7,8,12,24,26,27). Biz 4 olgumuza agresif cerrahi uyguladık. Bir olgumuza öncelikle stereotaksik biyopsi yapıldı. Takiben klinik kötüleşme ve lezyonun büyümesi nedeniyle agresif cerrahi yaptık. Cerrahi sonrası histolojik değerlendirmenin ardından uzun süre deksametazon tedavisi verdik. Hipofiz adenomu olgusunda bilateral temporal loblarda ve derin pariyetal AVM olgusunda lezyon bölgesinde görülen yaygın ödem alanı ve kontrast tutulumu klinik ve radyolojik radyasyon nekrozu tanısı olarak yüksek doz deksametazon (16 mg/gün) tedavisi ile takip edildi. Bu tedavi ile klinikte anlamlı progresyon gözlemlendi. Cerrahi uygulanan olgularda da klinikte düzelme oldu.

Glukokortikoidler beyin içi basıncı ve beyin ödemi azaltmada yararlı etkilerinden dolayı radyoterapi ile beraber geniş bir yelpazede kullanılmaktadır(22). İlk defa 1961 yılında neoplazmlar ve travmayı da içeren beynin çeşitli lezyonlarında farmakolojik dozlarda verildiğinde iyileşme sürecini hızlandırdığı keşfedilmiştir(11). Kapiller endotel ve parenkim hücre membranlarının

stabilizasyonunu sağlayarak beyin ödemi ve hücre içi potasyum kaybını azaltırlar(11,21). Diğer bir etkisi santral sinir sistemini serbest radikallerden korumasıdır(11). Bu da nekroz patogenezindeki serbest radikaller hipotezi ile uyumludur.

SONUÇ

İster kranyum içi, ister kranyum dışı malignensiler için uygulanan radyoterapi sonrası geç dönemde ortaya çıkan nörolojik durumda kötüleşme semptom ve bulguları ile birlikte görülen bir kitle lezyonunda, radyoterapistler güvenli dozda ışın vermiş olsalar bile mutlak radyasyon nekrozu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Görüntüleme yöntemleri ve sintigrafik tetkikler nekrozu kuvvetle düşündürse de tanı için histolojik değerlendirme esastır. Steroidler semptomları gidermede yararlı olmakla birlikte hastalığın tedavisinde agresif yaklaşım, yani nekrotik dokuların çıkarımı gereklidir.

KAYNAKLAR:

1. Bederson JB, Harsh GR, Walker JA, Wilson CB: Radiation induced bilateral cystic temporal lobe necrosis; Reversible of memory deficit after fenestration and internal shunting. J Neurosurg 72: 503-505, 1990
2. Brismar J, Roberson GH, Davis KR: Radiation necrosis of the brain. Neuroradiological considerations with computed tomography. Neuroradiology 12: 109-113, 1976
3. Buchpiguel CA, Alavi JB, Alavi A, Kengo LC: PET versus SPECT in distinguishing radiation necrosis from tumor recurrence in the brain. J Nucl Med 36: 159-164, 1995
4. Chang VFH, Rumpel H, AW YS, Ho GL, Fan YF: Temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma; H MR Spectroscopic Findings. Int. J Radiation Oncology Biol. Phys 45: 699-705, 1999
5. Conomy JP, Kellermeyer RW: Delayed cerebrovascular consequences of therapeutic radiation. Cancer 26: 1702-1708, 1975
6. Crompton MR, Layton DD: Delayed radiation necrosis of the brain following therapeutic X-radiation of the pituitary. Brain 84: 85-101, 1961
7. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by 18f FDG and 82Rb positron emission tomography. J Comput Assist Tomogr 11: 563-570, 1987
8. Fischer AW, Holfelder H: Lokale Amyloid in Gehirn. Dt sch 2 Chir 227: 475-483, 1930
9. Foltz EL, Holyoke JB, Heyl HL: Brain necrosis following x-ray therapy. J Neurosurg 10: 423-429, 1971
10. Forsyth PA, Kelly PJ, Cascino TL, Scheithaver BW, Shaw EG, Dinapoli RP, Atkinson EJ: Radiation necrosis or glioma recurrence: is computed-assisted stereotactic biopsy useful? J Neurosurg 82: 436-444, 1995

11. Galicich JH, French LA: Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema resulting from brain tumors and brain surgery. *Am Pract* 12: 169-174, 1961
12. Glass PJ, Hwang TL, Leavens ME, Libshitz HI: Cerebral radiation necrosis following treatment of extracranial malignancies. *Cancer* 54: 1966-1972, 1984
13. Hopewell JW: The late vascular effects of radiation. *Br J Radiol* 47: 157-158, 1974
14. Hopewell JW, Wright EA: The nature of latent cerebral irradiation damage and its modification by hypertension. *Br J Radiol* 43: 161-167, 1970
15. Hu JQ, Guan YH, Zhao LZ, Xie SX, Gu OZ, Liang ZH: Delayed radiation encephalopathy after radiotherapy for nasopharyngeal cancer; A CT study of 45 cases. *J Comput Assist Tomogr* 15: 181-187, 1991
16. Kawamoto H, Kiya K, Yuki K, Vozumi T: Delayed cerebral radiation necrosis occurring twice at different regions and times in a patient with a metastatic brain tumour. *Acta Neurochir* 142: 599-600, 2000
17. Kramer S, Lee KF: Complications of radiation therapy; the central nervous system. *Semin Roentgenol* 9: 75-83, 1974
18. Lambert PW, Tom MI, Rider WD: Disseminated demyelination of the brain following Co 60 (gamma) radiation. *Arch Pathol* 68: 322-330, 1959
19. Lee AWM, Cheng LOC: Magnetic Resonance Imaging in the clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clinical Radiology* 42: 24-31, 1990
20. Lorberboym M, Mandell LR, Mosesson RE: The role of thallium-201-uptake and retention in intracranial tumors after radiotherapy. *J Nucl Med* 38: 223-226, 1997
21. Martins AN, Johnston JS, Henry JM, Staffel TJ, Di Chiro G: Delayed radiation necrosis of the brain. *J Neurosurg* 47: 336-345, 1977
22. Martins AN, Severonce RE, Henry JM, Doyle TF: Experimental delayed radiation necrosis of the brain. Part 1: Effect of early dexamethasone treatment. *J Neurosurg* 51: 587-596, 1979
23. Matheja P, Rickert C, Weckesser M, Has N, Schober O: Scintigraphic pitfall; delayed radionecrosis. *J Neurosurg* 92: 732, 2000
24. Mikhael MA: Radiation necrosis of the brain: correlation between computed tomography, pathology and dose distribution. *J Comput Assist Tomogr* 2: 71-80, 1978
25. Ott D, Hennig J, Enst T: Human Brain Tumors; assesment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 186: 745-752, 1993
26. Rizzoli HV, Pagnanelli DM: Treatment of delayed radiation necrosis of the brain. A clinical observation. *J Neurosurg* 60: 589-594, 1984
27. Schwartz RB, Carvalho PA, Alexander E, Loeffler JS, Folkert R, Holman BL: Radiation necrosis vs. high -grade recurrent glioma; Differentiation by using dual - isotope SPECT with 201 Tl and 99mTc-HMPAO. *AJNR* 12: 1187-1192, 1991
28. Sheline GE: Radiation therapy of brain tumors. *Cancer* 39: 873-881, 1997
29. Shewnon DA, Marden JC: Delayed radiation necrosis of the brain contralateral to original tumor. *Arch Neural* 37: 592-594, 1980
30. Tashima T, Morioka T, Nishio S, Hachisuga S, Fukvi M, Sasaki M: Delayed cerebral radionecrosis with a high uptake of C-Methionine on positron emission tomography and 201 Tl -chloride on single -photon emission computed tomography. *Neuroradiology* 40: 435-438, 1998
31. Walker MD: Chemotherapy; adjuvant to surgery and radiation therapy. *Semin Oncol* 2: 69-72, 1975
32. Zeman W: Disturbances of nucleic acid metabolism preceding delayed radionecrosis of nervous tissue. *Proc Nat Acad Sci LSA* 50: 626-630, 1963