

Primer ve Metastatik Beyin Tümörlerinde Radyasyon Hasarını Değerlendirmede Duyarlılık Ağırlıklı Görüntülemenin Rolü

The Role of Susceptibility Weighted Imaging to Evaluate the Radiation Injury of Primary and Metastatic Brain Tumors

Hediye Pınar Günbey

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Samsun



Özet

Giriş ve amaç: Radyasyon hasarı, rezeke olmuş ve radyoterapi (RT) verilmiş yüksek dereceli beyin gliomları, medulloblastomlar ve metastatik lezyonları olan olgularda sık görülmektedir. Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (DAG), konvansiyonel MR'da görüntülenemeyen küçük damarları ve mikrohemorajiler içindeki rezidü kanı saptamaya yarayan MRG tekniğidir. Bu çalışmanın amacı primer ve metastatik beyin tümörleri nedeniyle RT almış hastalarda DAG'nin kanama alanlarını saptama yeteneğini araştırmaktır.

Gereç ve yöntemler: Primer ve metastatik beyin tümörleri patolojik tanısıyla RT almış ve DAG yapılmış olan 13 kadın (ort.yaş 37 ± 19.3), 10 erkek (ort.yaş 37.3 ± 21) toplam 23 hasta çalışmaya dahil edildi. Supra ve infratentoriyel DAG lezyonu sayıldı ve konvansiyonel MR'ları ile karşılaştırıldı. Lokalizasyonlarına göre lezyonlar serebellar, beyin sapı, bazal ganglionlar, kortikal-subkortikal, periventriküler ve derin beyaz cevher (BC) lezyonları olarak tanımlandı. Lezyon sayıları ve en büyük lezyon çapları, RT sonrası geçen süre ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Serebellar lezyonlar sadece dört medulloblastom olgusunda görüldü. Lokalizasyonlarına göre en çok lezyon görülen lokalizasyon kortikal-subkortikal BC idi. DAG lezyonu en fazla ependimom, en az metastaz olgularında saptandı. En büyük lezyon çapları RT sonrası geçen süre ile lineere yakın ilişki gösterdi. DAG'de saptanan lezyon sayıları opere tümör tipi, RT sonrası geçen süre, yaş ve cinsiyet ile korele değildi ($p>0.005$). En büyük lezyon çapı RT sonrası geçen süre ve tümör tipi ile anlamlı korelasyon göstermedi ($p>0.005$).

Tartışma ve sonuç: DAG, primer ve metastatik beyin tümörleri için RT sonrası radyasyon hasarı olan bölgelerdeki mikrokanamaları değerlendirmek ve takip etmek için yararlı bir MRG yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Radyasyon Hasarı, Radyoterapi, MRG, Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme

Abstract

Introduction: Radiation injury is frequently seen in patients which have been resected from high-grade brain gliomas, medulloblastomas and metastatic lesions and given radiotherapy (RT). Susceptibility-weighted imaging (SWI) is a MRI technique for detecting small vessels and the residue of blood in microhaemorrhages that can not be displayed with conventional MRI. The aim of this study is to investigate the ability of SWI to detect bleeding sites in patients who received RT due to primer and metastatic brain tumors.

Methods: 13 women (mean age 37 ± 19.3), 10 males (mean age 37.3 ± 21) a total of 23 patients who have been irradiated with the pathological diagnosis of primary and metastatic brain tumors were included in the study. Supra and infratentorial SWI lesions were counted and compared with conventional MRI. Localizations were classified as cerebellar, brainstem, basal ganglia and cortical-subcortical, periventricular and deep white matter (WM). Lesion counts and the largest lesion diameter were compared with the period after RT.

Results: Cerebellar lesions were seen in only 4 patients with medulloblastoma. The cortical-subcortical WM was the most common localization. SWI lesions have been detected most in ependymoma and least in metastases. The largest diameter of the lesions showed a linear relationship with time after RT. The SWI lesion number, operated tumor type, time after RT were not correlated with age and gender ($p<0.005$). The largest lesion diameter was not significantly correlated with the time after RT and the type of tumor ($p<0.005$).

Discussion and conclusion: SWI is a useful MRI method to evaluate and follow the microbleeds in the areas of radiation damage due to RT for primary and metastatic brain tumors.

Keywords: Radiation Injury, Radiotherapy, MRI, Susceptibility-Weighted Imaging

GİRİŞ

Radyasyonun indüklediği değişiklikler, sıklıkla rezeke olmuş ve radyoterapi (RT) verilmiş yüksek dereceli beyin gliomları, medulloblastomlar ve metastatik lezyonları olan olgularda görülmektedir. Beyin omurilik sıvısına yüksek metastaz olasılığı dolayısıyla tüm beyin RT postoperatif tedavi protokolünün bir parçası haline gelmiştir (1). Bunun yanında geç radyasyon hasarı beyne uygulanan RT'nin en

ciddi komplikasyonlarından biridir (2). Geç radyasyonun histopatolojik etkileri glial atrofi, demyelinizasyon, nekroz ve kan damarlarındaki değişiklikleri içerir. Bu değişikliklerin dışında histopatolojik örnek de kanama odakları içerir (3).

RT'nin geç dönem etkileri arasında sekonder neoplaziler, volüm kaybı ve lökoensefalopatiler bildirilmiştir (4). Konvansiyonel Manyetik

Rezonans Görüntüleme (MRG) beyin tümörleri tedavisinin geç dönem etkileri ile serebral radyasyon hasarının tanı ve değerlendirilmesinde yararlı bir yöntemdir. Bu görüntüleme teknikleri arasında T2* ağırlıklı (T2*A) görüntülemenin serebral hemorajiyi saptamada en duyarlı teknik olduğu düşünülmektedir. Fakat deoksihemoglobin veya hemosiderin gibi kan ürünleri T2*A görüntülerde sinyal kaybına yol açar ve radyasyon hasarı sahasındaki hemorajiyi saptamadaki duyarlılığı azaltabilir (5).

Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (DAG) 3D gradient eko MRG tekniği olup, konvansiyonel MR'da görüntülenemeyen küçük damarları ve mikrohemorajiler içindeki rezidü kanı saptamak için idealdir (6-9). Deoksihemoglobin, ferritin ve hemosiderin için duyarlılık çevre beyin dokusundan farklıdır. Manyetik duyarlılık, eksternal manyetik alan ve materyalin özelliklerine bağlı değişen, bir materyalin bir manyetik alandaki magnetizasyonunu tanımlar (10). Rezidü kanın duyarlılığındaki farklılık manyetik alanda DAG ile görüntülenebilen lokal bir inhomojeniteye yol açar (6-9). Bu yüzden DAG ile radyasyon hasarı sahasındaki beyin hemorajilerini saptamak mümkündür. Bu çalışmanın amacı primer ve metastatik beyin tümörleri nedeniyle radyoterapi almış hastalarda DAG 'nin kanama alanlarını saptama yeteneğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastane veritabanından 2012-2016 yılları arasında primer ve metastatik beyin tümörleri patolojik tanısıyla radyoterapi alan ve DAG yapılmış olan 13 kadın (ort.yaş 37±19.3), 10 erkek (ort.yaş 37.3±21) toplam 23 hastanın görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi.

MR incelemeleri 8 kanallı baş koili bulunan 3T MR cihazında (Achieva, Phillips Medical Systems, Eindhoven) yapıldı. Kliniğimizde kranial RT sonrası takip beyin MR protokolü aksiyel T1

ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) sekansları, sagittal fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sekansını, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme sekanslarını, kontrastlı aksiyel ve koronal T1A sekansları ve aksiyel DAG sekansını içermekteydi. 3D DAG sekansı için parametreleri TR=15 ms, TE=21 ms, flip angle=10°, FOV=81 mm, and matrix=220Å~182 olarak uygulanmıştı. Ek olarak 10 mm kesit kalınlığında minimum intensity projection (MIP) görüntüleri elde edildi.

Her takip MR'ı için supra ve infratentoriyel DAG lezyonu sayıldı ve konvansiyonel MR sekansları ile karşılaştırıldı (Figure 1).

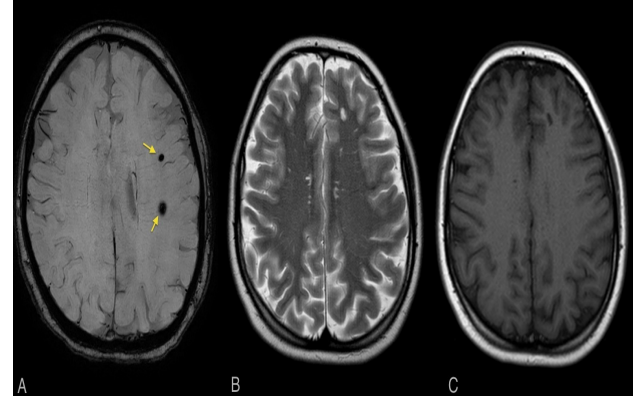


Figure 1. Opere glioblastome multiforme sonrası RT alan 43 yaşında bayan hastada, operasyon sahası ve komşuluğu dışındaki lokalizasyonda solda sentrum semiovale düzleminde derin beyaz cevherde DAG'de hipointens (A), T2A (B) ve T1A (C) sekanslarda izlenmeyen mikrohemorajik odaklar (oklar) görülüyor.

Lezyonlar tek radyolog tarafından manuel olarak sayıldı. Yanılgıyı azaltmak için lezyonlar lokalizasyonlara ayrılarak sayıldı ve her görüntü iki kere analiz edildi. Lokalizasyonlarına göre lezyonlar serebellar, beyin sapı, bazal ganglionlar, kortikal-subkortikal, periventriküler ve derin beyaz cevher (BC) lezyonları olarak tanımlandı. Bir bölgede farklı sayım sonuçları olduğunda lezyonlar doğrulama için üçüncü kez sayıldı. Eğer sayım sonuçları yeniden farklılık gösterirse üç sayımın ortalaması alındı. Tüm hastaların lezyon sayıları ve en büyük lezyon boyutları, RT sonrası geçen süre ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler, IBM SPSS versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Sayısal değerlerin normal dağılıma uyup uymadığına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile bakıldı. Normal dağılıma uyan değerlerin karşılaştırılması için Student T test, normal dağılıma uymayan değerler için Mann-Whitney U test kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hastalar, tüm beyin RT ve opere medulloblastom olan hastalar posterior fossaya ek RT almışlardı. Tüm beyin RT sonrası MR değerlendirme süresi en erken 2 ay, en geç 576 ay, ortalama 152 ay olarak hesaplandı.

Opere ependimom sonrası RT alan iki hastada DAG ile lezyon saptanmadı. DAG'de serebellar lezyonlar sadece primer beyin tümörü hastalarından yedi medulloblastom hastasının dördünde görüldü. Lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde en çok lezyon görülen lokalizasyon kortikal-subkortikal BC olarak değerlendirildi. Sayısal olarak en fazla 32 DAG lezyonu opere ependimom sonrası RT alan bir hastada derin BC'de saptandı. DAG lezyon sayısı en az olan hasta grubu opere metastatik lezyon sonrası RT alan hastalardı.

Hastaların demografik verileri ile RT sonrası geçen süre, DAG lezyon sayıları, ölçülebilen en büyük lezyonlarına ait veriler Tablo 1'de verilmiştir. DAG'de ölçülen en büyük lezyon çapları RT sonrası geçen süre ile lineere yakın bir artış gösterdi. Bunun yanında lezyonların sayısı ve artışı her hastada bireysel farklılıklar gösterdi.

Tablo 1: Hastaların demografik ve DAG lezyon verileri

Yaş	Cinsiyet	Patoloji	Rt sonrası süre (ay)	DAG lezyonu sayısı	En büyük lezyon çapı (mm)
30	1	op.medulloblastom	576	2	10
20	2	op.medulloblastom	360	3	9
28	1	op.medulloblastom	360	12	4
32	1	op.epandimom	312	41	3,7
46	1	Lenfoma	11	2	2
59	1	op.GBM	3	1	4
37	2	op.anaplastik astrositom	48	3	5
61	1	op.GBM	16	28	5
40	2	op.oligodendrogliom	48	5	5,2
67	2	op.metastaz	13	1	11
19	1	op.medulloblastom	192	3	3,2
45	1	op.GBM	3	1	2
70	1	op.metastaz	432	3	2
46	1	op.GBM	96	40	2,2
43	2	op.anaplastik astrositom	18	7	5
70	2	op.metastaz	2	2	3,9
55	2	op.GBM	336	13	4,2
26	1	ALL	240	3	6
11	2	op.medulloblastom	144	2	1,8
16	2	op.medulloblastom	168	9	6
9	1	op.epandimom	72	0	0
14	2	op.epandimom	24	0	0
10	1	op.medulloblastom	22	8	12,4

Bu çalışmada DAG'de saptanan lezyon sayıları opere tümör tipi, RT sonrası geçen süre, yaş ve cinsiyet ile korele olmadı ($p>0.005$). Ölçülen en büyük lezyon çapı da RT sonrası geçen süre ve tümör tipi ile anlamlı korelasyon göstermedi ($p>0,05$). Yirmiüç hasta, yedi medulloblastom ve 16 medulloblastom dışı hasta olarak iki gruba ayrıldığında da DAG lezyon ve RT sonrası geçen süre ile anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Radyoterapi primer ve metastatik beyin tümörlerinde maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon sonrası rezidüyü önlemek için kemoterapi yanında temel bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Bunun yanında modern teknoloji ve tedavi planlama stratejilerine

ragmen RT normal beyin dokusunda hasara yol açabilmektedir (11). Total radyasyon dozu nörokognitif bozuklukla kendini gösteren geç toksisite ile limitlidir. Radyasyonun normal görünümü beyin parankimindeki etkilerini değerlendirebilmek, bu hastaların yönetiminde ve sonuçları tanımlayacak noktaların belirlenmesinde önemli bir faktördür.

Erken yaş başlangıçlı ve rölatif olarak yüksek yaşam süresi öngörülen medulloblastom ve evre II-III tümörler, daha agresif olan evre IV tümörlere göre RT'ye bağlı nörokognitif defisitlerle daha fazla karşı karşıya kalmaktadırlar. Tümörün kendisi ve tedavinin yan etkileri beyin fonksiyonunu etkileyebilir ve hastanın yaşam kalitesi ile uyumluluk gösterir. Bu özellikle uzun yaşam süresi beklenen ve radyasyonun geç etkilerinin görünür hale geldiği hastalar için önemlidir. Gliom hastalarının rekürrens olmadığı sürece rölatif olarak iyi performansla birlikte RT sonrası nörokognitif ve fizyolojik fonksiyonlarda progresif bir düşme yaşadıkları, bunun yanında daha fokal beyin radyasyonu alan hastaların daha iyi sonuçlar elde ettikleri bildirilmiştir (12, 13). Yaşam kalitesindeki değişiklikleri anlamak için yapılan nörokognitif çalışmalar zamanla daha ileri düzeyde düzeltme gerektirmekte olup; radyasyon etkilerinin biyolojik belirteçlerinin görünülmesindeki gelişmelerden radyasyon ilişkili beyin hasarı patogenezi yeni bakışlar kazandırmak üzere fayda elde edebilir.

MRG günümüzde serebral radyasyon hasarını değerlendirmek için en iyi görüntüleme tekniği olarak sayılmaktadır (14). Gri ve beyaz cevher lezyonları, kistik komponentler ve kontrastlanma paternleri beyin radyasyon hasarı olan hastalarda MRG ile gösterilmiştir. Kanama radyasyon hasarı bölgelerinde ölümcül bir etki olarak gözlenmiştir (3). Radyasyon hasarı bölgesinde vaskülopati kapiller permeabilitenin

artması ile sonunda kan damarlarından sıvı kaçıışı ile sonuçlanır.

Mikroskopik olarak ektatik, incelmış duvarlı damarlar olan kapiller telenjektaziler hemosiderin ve gliosis ile çevrelenmişlerdir ve radyasyon hasarının bir komponenti olarak tanımlanırlar (2). Bu, hemorajiye bir kaynak yaratabilir. Bunun yanında DAG hipointens lezyon dağılımı hemorajik kapiller telenjektaziye yansıtılabilir. Bu RT'ye bağlı hemorajinin mekanizmasını izah etmeye yardımcı olabilir. Konvansiyonel T2A imajları kullanarak Gaensler, beyinde radyasyon ilişkili telenjektazinin küçük hipointens odaklardan daha geniş kanama bölgeleri kadar geniş bir yelpazede sonuçlanabileceğini bildirmiştir (3). Radyasyon hasarı ile ilişkili hemoraji aynı zamanda gradient-recalled echo (GRE) görüntüleme de bildirilmiştir (14). Bu görüntüleme metodu kullanılarak radyasyon hasarı bölgelerinde % 52,3 hastada hipointens odak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 23 hastanın 21'inde (%91.3) DAG ile hipointens odak saptandı.

Bu çalışma ile primer ve sekonder beyin tümörleri için RT almış hastalarda, konvansiyonel MRG sekanslarında lezyon izlenmeyen alanlarda küçük hipointens lezyonların DAG kullanılarak saptanabileceğini gösterilmiştir. RT sonrası hipointens hemorajik lezyonlar, opere medulloblastom olan çocuklarda (16), glial tümörü olan erişkinlerde 3T (17, 18) ve 7T (19) MR cihazlarında DAG tekniği ile bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda medulloblastom ve glial tümörler yanında daha önce yapılan çalışmalarda ve literatürde rastlamadığımız metastatik beyin tümörü nedeniyle opere olan ve sonrasında RT alan hastaların DAG görüntülerinde de lezyon saptanmıştır. Lezyon sayısının metastatik tümörlerde primer beyin tümörlerine göre göreceli olarak az izlenmesinin nedeni

radoterapi dozu ile ilişkili olabilir. Serebellar DAG lezyonlarının sadece opere medulloblastom sonrası RT alan hastalarda görülmesi bu hastaların tedavi protokollerinde tüm beyin RT ile birlikte serebelluma yönelik ek RT almaları sonucu gelişebilir. Peters ve ark. opere medulloblastom sonrası RT alan çocuklarda DAG ile ilk lezyonu RT sonrası en erken dördüncü ayda bildirmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda opere metastazı olan bir hastada en erken saptanabilen DAG lezyonu RT sonrası ikinci ayda bulundu. RT sonrası geçen süre ile DAG'de saptanan lezyon sayıları arasındaki farklılık bireysel değişkenliklere bağlı olabilir. Fakat DAG'de tanımlanan en büyük lezyonun boyutu ile RT sonrası geçen süre arasındaki lineere yakın ilişki RT'nin geç dönem etkilerinin daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çocukluk ve adölesan dönemde tüm beyin RT'ye maruz kalmak, DAG lezyonu geliştirmek için yüksek riskli görünmektedir.

Radyasyon ilişkili kavernomların yaşla ve RT dozu ile korelasyonu bu tartışmanın konusu olup, bazı yazarlar genç yaşta terapi ve yüksek radyasyon dozunun daha çok kavernomla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (20, 21). Bu çalışmada DAG lezyon sayısı yaşla korele bulunmadı. Hastaların RT tedavilerinin farklı merkezlerde yapılması nedeniyle RT dozlarına ulaşamadı. Kısıtlı hasta sayısı ve çalışmanın retrospektif karakterde olması nedeniyle istatistiksel olarak geçerli bir sonuca ulaşamadı.

Lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı, RT sonrası geçen süre ve tümör tipi ile anlamlı ilişki göstermemekle birlikte en çok lezyon görülen lokalizasyonun kortikal-subkortikal alan olması tüm beyin RT'nin beyinin en yüzeysel alanına olan etkisinin daha fazla olabileceğini düşündürdü. Kortikal-subkortikal alandaki beyin vasküler yapılarının yoğunluğu, RT etkisinin en

belirgin ortaya çıkmasının bir diğer nedeni olabilir.

Bu çalışmanın limitasyonlarından biri histopatolojik doğrulamasının olmamasıydı. İnsanlarda tanımlanan histolojik çalışmalar sadece kanamış ve opere olmuş vakalarda olup intramural fibrin ve hemosiderin ile çevrili ince duvarlı damarlar bulunmuştur (3, 22). Bir diğer limitasyon radyasyon hasarı bölgelerinde kalsifikasyonların değerlendirilmemesiydi. Lezyon içi hipointens odaklar muhtemelen ağır kalsifikasyonlara bağlı olsa da, radyasyon nekrozu alanlarında RT'den sonra kalsifikasyon görülmesi nadir bir durumdur (23). Üçüncü limitasyon bu çalışmada rölatif olarak küçük hasta grubunun olmasıydı. İleride daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak araştırmalar bu sonuçları geliştirecektir. Bir diğer limitasyon olarak, hastaların radyoterapiye ikincil gelişen nörokognitif fonksiyonlarındaki değişikliklerinin değerlendirilmemesi de sayılabilir.

SONUÇ

DAG, primer ve metastatik beyin tümörleri için RT sonrası radyasyon hasarı olan bölgelerdeki mikrokanamaları değerlendirmek ve takip etmek için yararlı bir MRG yöntemidir. Bunun yanında histopatolojik korelasyon net olmayıp, klinik ilişki belirsizliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, Richter E, Willich N, Flentje M, Berthold F, Slavc I, Wolff J, Meisner C, Wiestler O, Sörensen N, Warmuth-Metz, Bamberg M. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):269–279.
2. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1215–1228.
3. Gaensler EH, Dillon WP, Edwards MS, Larson DA, Rosenau W, Wilson CB. Radiation-induced telangiectasia in the

- brain simulates cryptic vascular malformations at MR imaging. *Radiology* 1994;93:629–636.
4. Vázquez E, Delgado I, Sánchez-Montañez A, Barber I, Sánchez-Toledo J, Enríquez G. Side effects of oncologic therapies in the pediatric central nervous system: update on neuroimaging findings. *Radiographics* 2011;31(4):1123–1139
 5. Mori N, Miki Y, Kikuta K, Fushimi Y, Okada T, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility-weighted imaging versus T₂-weighted imaging at 3 Tesla. *Invest Radiol* 2008;43:574–579
 6. Rauscher A, Sedlacik J, Deistung A, Mentzel H-J, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging: data acquisition, image reconstruction and clinical applications. *Z Med Phys* 2006;16(4):240–250
 7. Sehgal V, Delproposto Z, Haddar D, Haacke EM, Sloan AE, Zamorano LJ, Barger G, Hu J, Xu Y, Prabhakaran PK, Elangovan IR, Neelavalli J, Reichenbach JR. Susceptibility-weighted imaging to visualize blood products and improve tumor contrast in the study of brain masses. *J Magn Reson Imaging* 2006;24(1):41–51
 8. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(2):232–252
 9. Bulut HT, Sarica MA, and Baykan AH. The value of susceptibility weighted magnetic resonance imaging in evaluation of patients with familial cerebral cavernous angioma. *Int J Clin Exp Med*. 2014;15;7(12):5296-5302
 10. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng Y-CN. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR* 2009;30(1):19–30
 11. Valk PE, Dillon WP. Radiation-injury of the brain. *Am J Neuroradiol* 1991;12(1):45–62
 12. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*. 1989; 39(6):789–796.
 13. Surma-aho O, Niemela M, Vilkki J, Kouri M, Brander A, Salonen O, Paetau A, Kallio M, Pyykkönen J, Jääskeläinen L. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001;56(10):1285–1290.
 14. Pruzincová L, Steno J, Srbecký M, Kalina P, Rychlý B, Bolješiková E, Chorváth M, Novotný M, Pročka V, Makišová I, Belan V. MR imaging of late radiation therapy- and chemotherapy-induced injury: a pictorial essay. *Eur Radiol* 2009;19:2716–2727
 15. Chan YL, Leung SF, King AD, Choi PHK, Metreweli C. Late radiation injury to the temporal lobes: morphologic evaluation at MR imaging. *Radiology* 1999;213:800–807
 16. Peters S, Pahl R, Claviez A, & Jansen O. Detection of irreversible changes in susceptibility-weighted images after whole-brain irradiation of children. *Neuroradiology* 2013;55(7), 853-859
 17. Zeng, QS, Kang XS, Li CF, & Zhou GY. Detection of hemorrhagic hypointense foci in radiation injury region using susceptibility-weighted imaging. *Acta Radiologica* 2011;52(1), 115-119
 18. Bian W, Hess CP, Chang SM, Nelson SJ, Lupo JM. Susceptibility-weighted MR imaging of radiation therapy-induced cerebral microbleeds in patients with glioma: a comparison between 3T and 7T. *Neuroradiology* 2014;56(2), 91-96
 19. Lupo JM, Chuang CF, Chang SM, Barani IJ, Jimenez B, Hess CP, Nelson SJ. 7-Tesla susceptibility-weighted imaging to assess the effects of radiotherapy on normal-appearing brain in patients with glioma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2012; 82(3), e493-e500.
 20. Lew SM, Morgan JN, Psaty E, Lefton DR, Allen JC, Abbott R. Cumulative incidence of radiation-induced cavernomas in long-term survivors of medulloblastoma. *J Neurosurg* 2006;104(2 Suppl):103–107
 21. Vinchon M, Leblond P, Caron S, Delestret I, Baroncini M, Coche B. Radiation-induced tumors in children irradiated for brain tumor: a longitudinal study. *Childs Nerv Syst* 2011;27(3):445–453
 22. Poussaint TY, Siffert J, Barnes PD, Pomeroy SL, Goumnerova LC, Anthony DC, Sallan SE, Tarbell NJ. Hemorrhagic vasculopathy after treatment of central nervous system neoplasia in childhood: diagnosis and follow-up. *AJNR* 1995;16(4):693–699
 23. Lee AW, Ng SH, Ho JH, Tse VK, Poon YF, Tse CC, Au GK, O SK, Lau WH, Foo WW. Clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1988;61:1535–154