

高级别胶质瘤综合治疗后放射性脑坏死的研究进展

施铭岗 综述 王金环 审校
天津市环湖医院神经外科,天津 300060

摘要:放射性脑坏死的机制目前还不完全清楚,主要学说有血管假说和胶质细胞假说两种,但可能有多种机制共同参与。放射性坏死与肿瘤复发的鉴别有了很大进展,可通过 MRI 平扫、MRI 加权成像、MRI 灌注成像、磁共振波谱(MRS)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET)等方法或几种方法联合加以鉴别。二者的处理也完全不同,肿瘤复发多需更换化疗药物或手术治疗,而放射性坏死多可应用药物如激素等保守治疗。本文对放射性坏死的机制、鉴别诊断以及治疗方法的最新进展进行概述。

关键词:放射性坏死;胶质瘤;放射治疗

目前高级别胶质瘤特别是胶质母细胞瘤的标准治疗方案为综合治疗,其中包括手术切除及术后的放、化疗,特别是随着放、化疗在颅内肿瘤中应用的增加,治疗相关性脑损伤明显增加,而且放、化疗后放射性脑损伤约为单纯放射治疗的 3 倍^[1,2]。肿瘤治疗后的影像学改变如 MRI T1 增强灶可以提示肿瘤假性进展、放射性坏死或肿瘤进展等多种情况,这无疑使得随后的治疗复杂化,因而准确的诊断是指导治疗改善预后的关键。本文对放射性坏死的发生机理,影像学改变及治疗方面的进展进行综述。

1 放射性损伤的病理学机制

放射性脑损伤存在两种特征性病理表现,即肿瘤假性进展和放射性坏死,肿瘤假性进展特征性表现为早期强化,常发生在辅助治疗开始后的 2~5 月,病程呈自限性,最后临床症状和影像学表现好转^[1]。而放射性坏死通常发生于放、化疗后 3 月到 1 年多,组织学上与坏死一致,表现为白质和细胞坏死、内皮细胞凋亡、血管通透性增加、水肿和胶质细胞增生,不会很快消退^[3-5]。尽管有些学者推测放射性损伤可能存在一系列的连续变化,肿瘤假性进展为放射性坏死的早期轻型表现,但临床和组织学证据支持该两种病理变化为完全不同的病理改变。目前的资料提示肿瘤假性进展可能是治疗对残存瘤细胞的作用和血脑屏障破坏所致,是放、

化疗的细胞毒性作用所致。病理学表现为无结构的坏死组织和血管玻璃样变性。肿瘤假性进展所见的强化和水肿可能反映了 BBB 暂时性通透性增加,而非放射性坏死所见的内皮细胞凋亡和神经炎性反应^[3-5]。然而放射性坏死极有可能源于瘤周白质的放射性损伤。

放射性坏死的机制还不完全清楚,但放射性坏死的组织学所见主要为脱髓鞘和血管异常。关于放射性坏死的机制主要有两种假说,即血管假说和胶质细胞假说。血管假说认为白质坏死是因放疗造成血管晚期迟发性损伤从而导致缺血所致。放射性损伤的组织病理学可见:血管扩张、内皮细胞核增大、内皮细胞不典型变、血脑屏障破坏、纤维素样物沉积以及毛细血管扩张。大鼠放射性损伤的实验模型也支持该学说,血管异常在白质坏死前数月即可发现,这也与晚期迟发性放射性反应的时间窗相吻合^[6]。其它机制也可能共存,因在有些放射性坏死中并未发现血管异常,虽然内皮细胞缺失和血管损伤足可促成放射性坏死,但并非唯一造成放射性坏死的原因。另外内皮细胞的急性损伤造成血管异常,从而使血管密度下降^[7]。大鼠实验显示在放疗后 52 周内内皮细胞的密度随时间推移而进行性下降,约 50% 的大鼠出现放射性坏死。由此造成的慢性缺血导致营养不足,并增强了氧化应激状态。这种缺氧环境将增加大量反应性氧化物

收稿日期:2012-04-19;修回日期:2012-06-20

作者简介:施铭岗(1971-),男,博士,副主任医师,研究方向:颅内肿瘤。

(reactive oxygen species, ROS), 从而启动一系列继发性损伤, 少枝胶质细胞和髓鞘对氧化损伤尤为敏感, 这也与发生白质坏死相一致。然而, 坏死相对好发于白质而非灰质, 其机理还不完全清楚。灰质包含神经元胞体, 应更依赖氧, 故也提示可能多种机制参与作用。

胶质细胞假说中少枝胶质细胞被认为是主要的参与细胞, 在早期的迟发反应中, 少枝胶质细胞损伤或缺失导致脱髓鞘是损伤的主要机制, 因放射性坏死发生于白质, 这也是血管假说所不能解释的。然而一些研究发现脱髓鞘主要为放射性损伤的早期原因, 与迟发性反应甚至放射性坏死并无明确关联。因而除了内皮细胞损伤和少枝胶质细胞缺失外, 可能还有其它因素参与并共同导致放射性坏死。其它细胞如星形细胞和小胶质细胞也可能参与促成放射性坏死, 星形细胞和内皮细胞共同维持 BBB 的完整性, 星形细胞是哺乳动物中枢神经系统中最常见的细胞类型, 具有诸多功能, 并可通过提供生长因子来调节放射靶细胞的生物学功能, 保护免受兴奋性毒素和氧化应激损伤, 也可产生血管内皮生长因子促进血管形成。在大鼠脊髓放射性损伤的实验中发现星形细胞表达血管内皮生长因子(VEGF)和缺氧诱导因子(HIF), 这些因子可能激发放射性坏死的连锁反应。小胶质细胞占胶质细胞的 10%, 在脑内参与炎症反应, 它具有增值和吞噬能力, 并通过 ROS、脂代谢物和水解酶加剧对损伤的反应。放疗后脑和脊髓中小胶质细胞增加也进一步支持其在放射性损伤中的潜在作用^[6]。

其它分子成分如氧自由基和细胞因子也可能参与放射性坏死的形成, ROS 包括氧离子、自由基、有机和无机过氧化物, 均可对不同组织造成氧化损伤。血管损伤造成组织缺氧, 可促进前炎性细胞因子和 ROS 的产生。由于脑内抗氧化剂如超氧化物歧化酶等的含量有限, 使得脑对氧化产物尤为敏感, 中枢神经系统更易发生氧化损伤, 特别是髓鞘。尽管 ROS 在放射性脑坏死中具有重要意义, 但其直接证据和具体机理还有待进一步研究; 另外细胞因子也可能参与放射性坏死^[8]。在放射性脑坏死中巨细胞浸润、IL-6 和 TNF- α 增加, 而且放疗也上调小胶质细胞中细胞因子基因表达, 同时放疗诱发的 BBB 障碍也使得炎细胞更易通过血管外间隙, 进一步促进炎症反应, 炎症反应和炎症相关的细胞因子可促成放射性脑坏死, 这可解释放射性坏

死为什么不断进展, 甚至手术切除后仍可持续^[6]。

2 放射性坏死的鉴别诊断

2.1 常规 MRI

Kumar 等^[9]描述了放射性坏死的 MRI 特征表现, 放疗前非强化病灶在放疗后转变为强化病灶; 远离原发灶出现新病灶, 且仍在放疗区域内; 脑室旁白质强化或非强化病变; 新强化灶呈瑞士奶酪样或肥皂泡样表现多为坏死性表现。Mullins 等^[10]发现病灶多发、侵犯胼胝体并跨中线和室管膜下扩散多为肿瘤复发。结合这些影像学特征可提高诊断的准确率, 但仅凭常规 MRI 所见进行鉴别诊断存在很大的局限性^[1,9,10]。

2010 年神经肿瘤工作组推荐高级别胶质瘤新的疗效评估标准^[11], 在完成放化疗后的前 12 周, 病理确诊或新强化部分超过等剂量线内的 80% 即为肿瘤进展, 在其后的 12 周, 尽管应用皮质激素, 新增强化部分超过总的 25% 或在抗血管形成治疗同时 T2 或 FLAIR 相病灶仍增加提示肿瘤进展。将来的临床试验需要进一步确认这种评估方法与最终结果的吻合度。

2.2 弥散加权成像技术

弥散加权成像(DWI)可定量自由水的运动方向和幅度, 表观弥散系数(ADC)定量幅度, 弥散张量成像(DTI)定量方向。肿瘤复发区域细胞数增加, 故限制了水的运动, 而 ADC 增加提示水运动增加, 见于放射性坏死。Asao 等^[12]报道放射性坏死在 DWI 呈信号不均一, 常表现为明显的点状低信号, 坏死组的 ADC 最高值明显高于肿瘤复发组, 但 ADC 平均值无统计学差异, 而 Hein 等^[13]回顾性研究显示 ADC 平均值和 ADC 比率可鉴别肿瘤复发, 复发组 ADC 比率明显低于非复发组。DWI 的敏感性和特异性还有待进一步确认, 但一些小样本研究显示应用 ADC 和 ADC 比率(即强化灶和非强化灶的 ADC 比值)在鉴别放射性坏死和复发很有前景^[12,13], 但受周围水肿干扰。如果结合 DTI 对鉴别诊断很有帮助, 但其应用仍有局限性^[14]。

2.3 灌注成像技术

磁共振灌注成像利用强化剂动态增强来测量相对脑血流容积(rCBV), 并判断脑血管和血流动力学情况, 从而间接反映组织代谢活动, 因血管通过调节灌注来满足组织代谢需要, 高灌注提示肿瘤复发。相反, 放射性坏死主要是缺血相关性改变。Kim 等^[14]用灌注 MRI¹⁸ FDG PET 和¹¹C-蛋氨酸 PET

来鉴别放射性坏死和肿瘤复发,用 MRI 灌注定量 rCBV 鉴别肿瘤复发优于 PET, rCBV 界值为 5.72 ± 1.77 支持肿瘤复发,界值为 2.53 ± 0.81 提示放射性坏死,但需注意在肿瘤快速生长时,肿瘤细胞生长超过血供时可出现坏死或低灌注。其它局限性包括肿瘤和细胞坏死的混杂病灶和抗血管生成治疗后的假性反应^[15]。尽管灌注成像显示出其应用前景,但作为诊断方法还有待进一步研究。

2.4 磁共振波谱 (MRS)

MRS 可评估代谢状态,用其鉴别放射性坏死和肿瘤复发方面的研究很多。在放射性坏死中天门冬氨酸 (NAA) 显著增加,而胆碱 (Cho) 和肌酸 (Cr) 变化各异。胆碱升高提示肿瘤进展,而肌酸下降提示放射性损伤。Ando 等^[17]报道 Cho/Cr 值大于 1.5 时提示肿瘤复发,灵敏度为 64%,特异性为 83%。该值提高到 2 时,灵敏度和特异性分别提高到 87% 和 89%。Plotkin 等^[18]报道把 Cho/NAA 界值 1.17 和 Cho/Cr 界值 1.11 相结合来诊断肿瘤复发的敏感度和特异性分别为 89% 和 83%。Smith 等^[19]把 Cho/NAA 作为判断指标,其敏感度为 85%,特异性为 70%。但这些研究都缺乏组织病理学证据。关于研究 MRS 与组织病理学的相关性报道发现 Cho/NAA, NAA/Cr, NAA/Cho 比值在应用于单纯病灶时具有可靠性,但在分辨率低于 1cm,特别是在肿瘤与放射性坏死混杂的病灶时存在局限性^[16]。

2.5 单光子发射计算机断层扫描 (SPECT)

SPECT 和 PET 最初是用来反映颅内病变代谢状态的成像方法,后来也用于鉴别胶质瘤复发和放射性坏死。SPECT 常采用同位素铊 201 (^{201}TI) 和锝 99m 作为示踪剂,如锝-99m-甲氧基异丁基异腈 ($^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$)、锝-99m-6 甲基丙烯胺肟 ($^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$)、锝 99m-L-蛋氨酸、 ^{123}I -碘代甲基酪氨酸 ($^{123}\text{I-IMT}$)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -替曲膦 ($^{99\text{m}}\text{Tc-TF}$)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -葡庚糖酸盐 ($^{99\text{m}}\text{Tc-GH}$)、锝-99m-五价 2 巯基丁二酸 ($^{99\text{m}}\text{Tc-(V) DMSA}$)。通过 SPECT 成像中病灶与正常组织摄取率比值 (L/N) 来找到鉴别肿瘤复发的最佳界值。铊 201 是广为研究的示踪剂之一,研究显示 ^{201}TI -SPECT 在鉴别肿瘤复发和坏死时优于常规 MRI,而且示踪剂 ^{201}TI 在发现肿瘤复发方面也优于 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ^[16],有学者认为 ^{201}TI 和 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 在鉴别肿瘤复发的准确率一致,而 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 在胶质瘤中的聚集高于 ^{201}TI 。Vos 等^[20]报道用 ^{201}TI SPECT 鉴

别肿瘤复发时其敏感度为 43% ~ 100%,特异性为 25% ~ 100%,但也有假阳性率的报道。锝^{99m} 标记物因其 SPECT 高的分辨率和低放射负荷故优于 ^{201}TI 。Le Jeune 等^[21]用 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ SPECT 研究复发胶质瘤发现其敏感度为 90%,特异性为 91.5%,准确率为 90.5%,且低级别胶质瘤的准确率更高。Amin 等^[22]通过比较 $\text{Tc-}^{99\text{m}}(\text{V}) \text{DMSA}$ SPECT 和 MRS 在鉴别肿瘤复发和放射性坏死的研究中发现在诊断肿瘤复发方面,前者优于后者,其敏感度分别为 88.8% 和 61.1%,准确率分别为 91.6% 和 70.8%。

关于 $^{99\text{m}}\text{Tc-TF}$ 作为示踪剂的研究较少, Alexiou 等^[23]报道 L/N 界值为 4.76 时鉴别肿瘤复发和放射性坏死的敏感度为 100%,特异性为 100%,但在鉴别后颅窝肿瘤复发时敏感度不高,他们进一步比较 $^{99\text{m}}\text{Tc-TF}$ 和 $^{99\text{m}}\text{Tc-GH}$ 作为示踪剂的研究发现其诊断价值相近。在用 $^{99\text{m}}\text{Tc-GH}$ 与 ^{201}TI 作为示踪剂均可正确判断放射性坏死,但前者在判断肿瘤边界、范围和瘤内坏死时优于后者^[16]。

2.6 正电子发射断层扫描 (PET)

利用不同示踪剂行 PET 成像来评估肿瘤复发出不同的结论。利用 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 ($^{18}\text{F-FDG}$) 行 PET 检查的最初研究显示其诊断的敏感度和特异性在 80% ~ 100% 范围内,但缺乏组织病理学验证。最近的研究显示在鉴别放射性坏死和肿瘤复发其敏感度和特异性分别低至 40% 和 22%,主要因为大量的非肿瘤性病变也可导致糖代谢增加,如非特异性炎症^[24]。

Roelcke 建议为了准确定位代谢改变的部位,特别是在异质性病灶中,必须行 PET 检查的同时结合其它影像学检查如 MRI, FDG-PET 可用于胶质瘤的分级,并可发现肿瘤恶性转化和鉴别放射性坏死^[25]。

在测试的大量分子示踪剂中,氨基酸示踪剂 C11-蛋氨酸是最广为应用的示踪剂,该示踪剂的 PET 研究显示其敏感度和特异性分别在 75% ~ 100% 和 60% ~ 75%^[14]。C11 蛋氨酸已证实优于 FDG-PET,但缺点是半衰期短。其它氨基酸示踪剂包括 3,4-二羟-6- ^{18}F -L-苯丙氨酸 ($^{18}\text{F-FDOPA}$) 和氧-(2- ^{18}F -氟乙基)-L-酪氨酸 ($^{18}\text{F-FET}$),其初步试验显示具有较好的应用前景,另外,示踪剂 3-脱氧-3- ^{18}F -氟胸腺嘧啶脱氧核苷 ($^{18}\text{F-FLT}$) 是 DNA 合成原料,故是更特异性细胞增殖的标记物,与 Ki-

67 相关性好,小样本试验显示该示踪剂能很好地用于判断肿瘤增殖情况^[24]。

3 放射性损伤的处理原则

3.1 药物治疗

皮质激素在治疗放射性坏死方面具有重要作用,可减轻放射线诱发的血管内皮损伤所致的 BBB 障碍,同时也可抑制炎症反应。根据患者临床症状给予适量的类固醇治疗,在症状改善一段时间后逐渐停药,但部分病例停药后症状复发,此时有必要长期类固醇治疗。在应用类固醇激素治疗时必须考虑其长期应用的风险,如免疫抑制,心理障碍,肌病和内分泌异常等并发症。

放射性坏死的病理生理机制包括血管损伤导致的微血栓,故对类固醇治疗无效的放射性坏死患者,一些学者改用抗凝治疗,其疗效有限,且该治疗并未得到大样本试验证实。

放射线照射后脑实质局部缺氧,诱发 α -1 因子上调,随后 VEGF 增加,VEGF 在血管通透性、水肿和坏死中起重要作用。一些病例报告证实应用抗 VEGF 抗体安维汀(avastin)结合常规治疗后放射性坏死减少,这些报告显示强化病灶体积及 FLAIR 相表现改善,同时每天所需的类固醇剂量减少^[24]。最近发表的研究证实安维汀治疗有症状的放射性坏死是有效的^[26]。

证据显示安维汀有双重作用,一方面与放、化疗协同作用,而另一方面可防治放射性坏死^[26],阻断 VEGF 可能调节胶质瘤诱发的血管膜不稳定,这可缓解凝固性和液化性坏死,但仍需进一步试验确认其机制。另外,治疗后 MRI T1 增强所见的强化减少其意义需进一步研究确认,因为影像学所见与临床结果有时并不一致。

高压氧治疗(HBOT)也用于增加脑实质氧浓度以刺激血管形成并恢复局部血供。HBOT 治疗在小儿放射性脑坏死的治疗中有效,在小样本和病例报道中也有效。SRS 治疗转移瘤后,预防性 HBOT 治疗证实脑白质损伤的发生率降低,但其疗效还有待确认^[24]。由于病例选择的偏见,单机构研究结果各不相同,需随机试验来进一步确认其疗效。

3.2 手术治疗

对于放射性坏死患者如有临床症状而药物治疗无效,且病灶可手术切除而不至于造成神经功能障碍时可考虑手术切除。手术切除可减轻占位效应和脑水肿,并降低颅内压,从而改善临床症状。

术中放射性坏死常有区别于肿瘤复发,表现为质韧,苍白无血管。病灶均可通过显微剪刀或超吸分块切除^[27]。

4 结论

放射治疗是高级别胶质瘤有效和必要的治疗方法,但放射治疗存在放射性损伤的风险,同时行化疗可进一步增加放射性损伤的风险,并使诊断复杂化。许多放射学和核医学技术有助于区别放射性坏死和肿瘤进展,然而这些技术在敏感度和特异性方面均存在固有的局限性。进一步完善这些技术并结合各种不同的方法有助于提高诊断的准确率。在影像学诊断困难时可行手术活检。放射性坏死一旦确诊有许多治疗方法,可观察或皮质醇治疗,对于难治性病例可手术切除。其它治疗如高压氧治疗和抗 VEGF 治疗仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*, 2008, 9(5):453-461.
- [2] Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer*, 2008, 113(2):405-410.
- [3] Fatterpekar GM, Galheigo D, Narayana A, et al. Treatment-related change versus tumor recurrence in high grade gliomas: a diagnostic conundrum-use of dynamic susceptibility contrast enhanced perfusion MRI. *Am J Neuroradiol*, 2012, 198(1):19-26.
- [4] Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv*, 2004, 4(5):273-284.
- [5] Caroline I, Rosenthal MA. Imaging modalities in high grade glioma: Pseudoprogression, recurrence or necrosis. *J Clin Neuroscience*, 2012, 19(5):633-637.
- [6] Fink J, Born D, Chamberlain MC. Radiation necrosis: relevance with respect to treatment of primary and secondary brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(3):276-285.
- [7] Lyubimova N, Hopewell JW. Experimental evidence to support the hypothesis that damage to vascular endothelium plays the primary role in the development of late radiation-induced CNS injury. *Br J Radiol*, 2004, 77(918):488-492.
- [8] Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol*, 2008, 25(2):51-58.
- [9] Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy and chemotherapy-

- induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*, 2000, 217 (2): 377-384.
- [10] Mullins ME, Barest GD, Schaefer PW, et al. Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis. *Am J Neuroradiol*, 2005, 26 (8): 1967-1972.
- [11] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (11): 1963-1972.
- [12] Asao C, Korogi Y, Kitajima M, et al. Diffusion-weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence. *Am J Neuroradiol*, 2005, 26 (6): 1455-1460.
- [13] Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, et al. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *Am J Neuroradiol*, 2004, 25 (2): 201-209.
- [14] Kim YH, Oh SW, Lim YJ, et al. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high grade gliomas: assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C-methionine PET and perfusion MRI. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112 (9): 758-765.
- [15] Jain RK, Tong RT, Munn LL. Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model. *Cancer Res*, 2007, 67 (6): 2729-2735.
- [16] Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities. *J Neurooncol*, 2009, 95 (1): 1-11.
- [17] Ando K, Ishikura R, Nagami Y, et al. Usefulness of Cho/Cr ratio in proton MR spectroscopy for differentiating residual/recurrent glioma from non-neoplastic lesions. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2004, 64 (3): 121-126.
- [18] Plotkin M, Eisenacher J, Bruhn H, et al. 123I-IMT SPECT and ¹H MR-spectroscopy at 3.0 T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: a comparative study. *J Neurooncol*, 2004, 70 (1): 49-58.
- [19] Smith EA, Carlos RC, Junck LR, et al. Developing a clinical decision model: MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and radiation change in patients with new contrast-enhancing lesions. *Am J Roentgenol*, 2009, 192 (2): W45-W52.
- [20] Vos MJ, Tony BN, Hoekstra OS, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of 201Tl single photon emission computed tomography in the detection of recurrent glioma. *Nucl Med Commun*, 2007, 28 (6): 431-439.
- [21] Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, et al. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol*, 2006, 77 (2): 177-183.
- [22] Amin A, Moustafa H, Ahmed E, et al. Glioma residual or recurrence versus radiation necrosis: accuracy of pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid [Tc-99m (V) DM-SA] brain SPECT compared to proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS): initial results. *J Neurooncol*, 2012, 106 (3): 579-587.
- [23] Alexiou GA, Fotopoulos AD, Papadopoulos A et al. Evaluation of brain tumor recurrence by (99m) Tc-tetrofosmin SPECT: a prospective pilot study. *Ann Nucl Med*, 2007, 21 (5): 293-298.
- [24] Siu A, Wind JJ, Iorgulescu JB, et al. Radiation necrosis following treatment of high grade glioma-a review of the literature and current understanding. *Acta Neurochir*, 2012, 154 (2): 191-201.
- [25] Roelcke U. Imaging brain tumors with PET, SPECT, and ultrasonography. *Handb Clin Neurol*, 2012, 104: 135-142.
- [26] 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 (5): 1487-1495.
- [27] Mou YG, Sai K, Wang ZN, et al. Surgical management of radiation-induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: report of 14 cases. *Head Neck*, 2010, 33 (10): 1493-1500.