

NEUROLOGICKÉ KOMPLIKACE PROTINÁDOROVÉ LÉČBY

MUDr. Olga Zapletalová

Neurologická klinika FNŠP, Ostrava

Vzhledem k tomu, že rozvoj neoplazie znamená poruchu imunitního protinádorového dozoru a při léčbě musíme využívat často neselektivní cytostatický a imunosupresivní účinek chemoterapeutik a radioterapie, setkáváme se s řadou nežádoucích účinků a komplikací. Tyto problémy mohou vznikat při léčbě nádorů vycházejících z nervových struktur, ale stejně tak jsou časté komplikace protinádorové léčby projevující se druhotným poškozením centrálního nebo periferního nervového systému. Antineoplastická agens se vyznačují určitým stupněm neurotoxicity, stejně tak radiační léčba přináší nebezpečí poškození zdravé tkáně v blízkém, ale někdy i vzdáleném okolí. Vedlejší projevy jednotlivých způsobů léčby se mohou prolínat podle taktiky léčby, časových souvislostí a individuální senzitivity léčeného.

Klíčová slova: radioterapie, chemoterapie, encefalopatie, myelopatie, neuropatie, plexopatie, kognitivní defekty, periferní neurotoxita, centrální neurotoxita.

1. Nežádoucí účinky radioterapie

Radiační terapie (RT) je důležitou modalitou při léčbě primárních a metastatických nádorů nervového systému, ale mozek i mícha mohou být radiací zasaženy také při léčbě tumorů krku, hlavy, nádorů plic, prsů, lymfomů nebo jiných orgánů v blízkosti. Stoupá také aplikace RT u nemaligních onemocnění jako jsou cévní anomálie, léčba epilepsie, neuralgie, třesu a jiných neurologických chorob. Možnost poškození nervové tkáně může být limitujícím faktorem celkové i frakcionované dávky radiace (5).

Faktory, které ovlivňují riziko poradiačního poranění jsou:

- vysoké kumulativní dávky a frakce větší než 1,8–2,0 Gy (dospělí pacienti) včetně velikosti cílového objemu
- lokalizace tumoru nebo léze
- současná onemocnění jako je hypertenze a oběhové choroby, diabetes mellitus, krevní onemocnění, autoimunitní, infekce, ateroskleróza atp.
- současná medikace a drogy, které mohou být toxické pro nervový systém (alkohol, látky návykové, imunosupresiva)
- věk (děti a naopak přidružené projevy stárnutí)
- některá chemoterapeutika.

Odpověď centrální nervové tkáně na RT je dynamický proces, který končí smrtí buněk. Radiace vyvolá složitou vnitřní obrannou reakci. Přes specifické cytokiny se rozvíjí sekundární reaktivní proces, který ústí v perzistující oxidační stres (16). Rozvoj radiačního poškození se vznikem nekrózy zahrnuje:

- Vaskulární poranění – radiací poškozená tkáň má v akutní fázi porušenou hematoencefalickou bariéru. Vznikají následné cévní změny s tranzientní vasodilatací a poruchou kapilární permeability a s výsledným vazogenním edémem. Chronické následky postihují vaskulární endotel, tvoří se ektazie, teleangiectazie. Stěna cév se postupně irreverzibilně mění, tvoří se fibrotizace a hyalinizace s následnými trombózami, infarkty a nekrotizací (6).
- Poškození glie a bílé hmoty – nejdříve oligodendrocytů, jelikož neurony jsou relativně méně citlivé. Dochází ke ztrátě celulární komponenty, primární bílé hmoty a z toho plyne redukce objemu mozku.

Radiologická dokumentace: demyelinizační změny a atrofii lze zjistit při vyšetření magnetickou rezonancí, metabolické změny – redukce glykolýzy lze prokázat vyšetřením PET (7).

- Vliv na fibrinolytický enzymatický systém – je absence tkáňového aktivátoru plazminogenu, nadbytek aktivátoru urokináz-plazminogenu. Tento nepoměr má vliv na cévní stěnu a mozkovou tkáň. Výsledkem může být cytotoxický edém a nekróza tkáně (6).
- Změny imunitní odpovědi nejsou detailně známy, lze předpokládat tvorbu specifických cytokinů, transformaci růstových faktorů beta-1. Je potenciální role autoimunitní vaskulitidy (6, 16).

Charakter celulárních poradiačních změn je dán:

- poškozením DNA – podle intenzity a schopnosti reparace vede k smrti buňky ihned nebo opožděně
- poškození RNA, proteinů, lipidů a celulárních membrán
- stimulace apoptózy s neúplně jasným mechanismem.

Definice radiačního poškození dle časového průběhu:

1. Akutní – první dny po ozáření

Príznaky: bolest hlavy, nauzea, zvracení, teploty, zhoršení dřívější ložiskové symptomatiky, porucha vědomí. Může dojít ke kónusovým projevům až smrti. Předpokládá se edém mozku, porucha hematoencefalické bariéry.

Terapie: antiedematózní, kortikosteroidy.

2. Časně – 2 týdny až několik měsíců

Príznaky: bolest hlavy, somnolence, horšení neurologického deficitu.

Neliší se příliš od symptomatiky před radiací, může se jevit jako progresse tumoru nebo syndromu nitrolební hypertenze. Na MR a CT je edém, kontrastní enhancement v místě původní nebo i jiné oblasti. Jako podtyp tohoto poškození je **syndrom radiační somnolence**, který se vyskytuje po profylaktickém ozáření celého mozku, např. u dětí s leukemií.

Terapie: kortikosteroidy, je možná i spontánní úprava.

3. Pozdní – několik měsíců až několik let

- Pozdní encefalopatie difúzní – demyelinizační změny, poškození kapilárního endotelu.

Príznaky: kognitivní dysfunkce až progresivní demence, apraxie a inkontinence. Na MR je nález atrofie a difúzní změny bílé hmoty.

Průběh a terapie: progredientní horšení, léčba symptomatická, někdy pomůže ventrikuloperitoneální drenáž, kortikosteroidy (9).

- b) Fokální nekróza – ložiskové, většinou progredující příznaky. U případů ozařovaných pro primární mozkové nádory vzbuzují většinou podezření na recidivu tumoru. Když se objeví u pacientů, jejichž zdravá mozková tkáň byla v léčebném radiačním poli například při ozaření pro extrakraniální tumor vznikají nové fokální příznaky (9). Na MR mozku bývají kontrastně ohraničené léze s okolním edémem. Rozlišení proti tumoru nebo metastázám je někdy obtížné i při MR, někdy pomůže biopsie nebo PET vyšetření. Výsledky nemusí být jednoznačné a definitivní diagnózou bývá pak často až patologický – sekční nález. Terapie: kortikosteroidy, někdy resekce.

Shrnutí histologie

Především postižení oligodendroglií s porušením myelinu, demyelinizační okrsky s axonální ztrátou, kalcifikace, mnohojaderné astrocyty u fokálních okrajů. Cévní změny: hyalinizace, trombóza, hemoragie a fibrinoidní nekróza. V okolí drobných cév jsou perivaskulární změny.

Poznámka: rozvoj těchto nekrotických změn trvá měsíce až roky, takže většina pacientů s maligním průběhem málo ovlivnitelných nádorů (primární maligní glioblastom, metastázy) zemře dříve než se rozvine poradiační nekróza (9).

Radiační postižení míchy

Klinické projevy radiačně provokované myelopatie se projevují s delší latencí. Akutní myelopatie analogické k akutní poradiační encefalopatii nejsou popisovány. Míšní symptomatika vzniká buď přímo po radiaci míchy nebo nepřímo při léčbě tumorů krku, mediastina a přilehlých orgánů. Poměrně často (asi 15%) bývají po léčbě pro Hodgkinovu chorobu. Podle doby vzniku se dá dělit na dva časové průběhy:

1. Časně rozvinutá myelopatie – obvykle se rozvíjí od 1 do 30 měsíců po ukončení radioterapie. Míšní symptomatika bývá uváděna Lhermitteovým příznakem (pocit projeví elektrického proudu při předklonu hlavy, někdy s paresteziemi do končetin), což se vysvětluje možnými demyelinizačními změnami v zadních provazcích.
2. Pozdní progresivní myelopatie – iniciační příznaky začínají obvykle po roce a více. Jde o pomalu progradující míšní symptomatiku, jejíž charakter je podle výšky postižení. Symptomy většinou začínají distálně a ascendentně dosahují úrovně ozařené části míchy. V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit míšní kompresi, metastázy nebo epidurální absces či zánět. Odlišení od paraneoplastické nekrotizující myelopatie může být těžké a v některých situacích až téměř nemožné i s použitím všech vyšetřovacích modalit (2). Histopatologie: je větší postižení bílé hmoty predilekčně zadních a postranních provazců. Vyskytují se ložiska demyelinizace a axonální degenerace a vaskulární změny včetně fibrinoidní nekrózy, teleangi-

tazií, hyalinní ztlusťování a obliterace lumina. Jsou také zánětlivé infiltráty.

3. Syndrom postižení motorického neuronu – nevyskytuje se příliš často. Nejčastěji je popsán po radioterapii v pelvic-
ké nebo lumbosakrální krajině. Bývá izolované motorické postižení s fascikulacemi na dolních končetinách bez senz-
orického deficitu nebo sfinkterové poruchy.
4. Hemoragie do míchy v oblasti dříve ozařované – příz-
naky vznikají akutně, progredují rychle. Někdy dojde k čas-
tečné úpravě. Předpokládá se, že dochází ke krvácení z te-
leangiektazií nebo jiných strukturálních změn cévní stě-
ny (9).

Kraniální neuropatie

Radiační postižení hlavových nervů není časté. Nejčastěji se nachází poškození čichového a optického nervu. Popsány jsou i neuropatie akustického a podjazykového nervu. Při pa-
tologickém vyšetření je nález axonálních defektů a ztrát, de-
myelinizací, gliózy a mikrovaskulárních změn:

- a) při postižení n. I je hlavním příznakem anosmie (15)
- b) optický nerv, chiasma a celý zrakový okruh
Patologie rozličná – glaukom, katarakta, optická neuriti-
da, retinopatie, centrální postižení korových oblastí. Vět-
šinou jde o mono- či binokulární ztrátu zrakové ostrosti a
může končit úplnou trvalou ztrátou vizu (12).
- c) léze vestibulokochleárního nervu – většinou kochleární
postižení, je popsán náhlý vznik hluchoty daný snad po-
radiační vaskulární insuficiencí (18)
- d) postižení podjazykového nervu je ojedinělé, je popsáno
po radioterapii karcinomu nazofaryngu (3, 4).

Postižení periferního nervového systému. Brachiální a lumbosakrální plexopatie bývá nejčastěji po léčbě pro karci-
nomy prsu, bronchogenní nádory a lymfomy, nádory pánve.

Dle časového průběhu je plexopatie:

- a) Časná – během léčby nebo brzy po dokončení. Projevem
je bolest různé intenzity v pletenci, parestezie, hyperpatie
a různý stupeň motorického oslabení. U brachiální ple-
xopatie může být i Hornerův syndrom.
- b) Oddálená – pozdní – za několik měsíců. Nejčastější je
pozdní progresivní syndrom, který začíná za několik mě-
síců nebo i více než 10 let.

Precizní patofyziologie se neví, ale nejspíše jde o mikro-
vaskulární poranění s přímým postižením axonů a myelino-
vých pochev.

Histologické nálezy: extenzivní fibróza, demyelinizace,
axonální ztráta.

Rozhodující význam pro diagnózu má elektromyografic-
ké vyšetření.

Cerebrovaskulární postižení

Rozvoj vaskulárních změn komplikujících radioterapii je
dobře popsán (9, 11, 3).

1. jsou nálezy okluze velkých a středních cév extra i intra-
kraniálních s doprovodnými ischemickými cévními pří-
hodami

2. arteritidy
3. vaskulopatie u mladých nemocných a dětí mohou mít charakter moya-moya nemoci
4. mikroangiopatie
5. aneurysmata (pseudo) zvláště karotické lokalizace
6. intrakraniální krvácení
7. kavernózní angiomy (1).

Tumory vyvolané radiací

Tyto nádory vznikají nejčastěji v širokém intervalu 3 až 30 let po ozařování a mají různý stupeň malignit. Jsou nacházeny meningeomy, kavernózní angiomy, schwannomy a jiné atypické nádory nervových pochev, ependymomy, dobře diferencované gliomy, ale i nádory nediferencované s vysokým stupněm malignity, gliosarkomy (8). Mimo to jsou popsány extrakraniální malignity jako jsou leukemie, lymfomy, karcinomy štítné žlázy. Jde o rozdílný typ od původně léčeného nádoru. Rozvoj je možný i po nízkodávkovém léčení pro nemaligní onemocnění jako je tinea capitis, akné, tonsilitida, stejně tak jako po léčbě vysoce maligních intrakraniálních tumorů. Předpokládá se, že příčinou je radiačně poškozená DNA původně zdravých buněk s neúplnou úpravou (9).

Kognitivní defekty, demence

Jedná se o radiačně indukovanou pozdní leukoencefalopatii s kognitivní deteriorací, která někdy ústí v těžkou demenci. Nejříve vznikají paměťové dysfunkce – poruchy učení nového a zapomínání nových informací. Jsou deficity frontálních výkonných funkcí a jemné motorické koordinace a postupné zhoršování charakteru progresivní subkortikální demence (10, 17). Rozvoj psychické deteriorace je zachycen 3 až 12 měsíců od ozaření mozku. Může být postupná dlouhodobá progresse, která trvá roky. Na CT a MR mozku je nález rozšířených komor, spojený s difúzními změnami denzity bílé hmoty – charakteru leukoencefalopatie.

Mikroskopické změny jsou spojeny s tkáňovou nekrózou. Mají různorodý obraz:

1. mnohočetná malá ložiska nekrózy roztroušená v bílé hmotě
2. difúzní axonální ztráta a poruchy myelinu
3. difúzní spongióza bílé hmoty – přítomnost vakuol, které dislokují normální myelinové pochvy a axony (15, 17).

Rozvoj leukoencefalopatie s demencí je spojen s délkou přežívání původně léčeného tumoru (13). Postižení je progresivní, léčba kortikosteroidy a někdy prováděné drenážní operace nepřináší změny k lepšímu (17).

2. Nežádoucí účinky chemoterapie

Vedlejší, nežádoucí účinky po chemoterapeutických vylučují z povahy cytostatik, která neselektivně inhibují buněčnou proliferaci, tudíž působí také na zdravé proliferující buňky. Další projevy pak souvisí s chemickou strukturou, se zvláštnostmi mechanismů účinku, distribucí, metabolismem nebo způsobem vylučování. Část toxických projevů závisí na dávce a to jednotlivé, ale zrovna tak často i kumulativní (5).

Neurotoxická chemoterapeutika postihuje centrální i periferní systém a je závažným problémem. Negativně ovlivňuje

kvalitu života u onkologicky léčených nemocných. Centrální i periferní toxické projevy často omezují výběr cytostatik, velikost dávky a délku léčby. Symptomy se mohou vyskytnout:

1. bezprostředně v průběhu léčebné kúry nebo časně po léčbě – hodiny, dny až týdny
2. oddáleně – dny až měsíce
3. pozdně – měsíce až roky.

Projevy mohou být pouze mírné, ale mohou být až fatální, přestože základní onkologický problém byl vyléčen. Někdy imitují recidivu nádoru nebo metastatický rozsev. Nežádoucí účinky se kombinují s negativními následky radioterapie a často i s vedlejšími projevy symptomatických medikamentů. Simultánně podaný lék může zvyšovat toxicitu cytostatika (např. toxicita metotrexátu je zvyšována salicyláty, barbituráty) a naopak může cytostatikum ovlivnit účinek jiného současně podávaného léku (Při léčbě prokarbazinem v kombinaci s barbituráty a hypotenzivy může dojít k depresi a paralýze dechového centra.) (5). Mimoto existují značné individuální rozdíly v reaktivitě a neurotoxických projevech na vybraný preparát a zvolený způsob léčby.

Periferní neurotoxické projevy

Nacházejí se především u skupiny léků, které inhibují mitózu (vinca alkaloidy, taxany), a u cytostatik s alkylačním účinkem (analogy platiny, hexametylmelamin). V klinice jsou většinou příznaky symetrické senzomotorické neuropatie, autonomní neuropatie, obrny hlavových nervů. Jeví se závislost na dávce i kumulaci dávky.

Vinca alkaloidy se vážou na tubulin axonálních mikrotubulů a dochází k axonální degeneraci. Nejčastěji nacházíme symetrickou senzomotorickou polyneuropatii, ale mohou vznikat i postižení asymetrická či mononeuropatie. Jsou popisovány kraniální neuropatie, nejčastěji okohybné poruchy, obrny lícního nervu, hlasivek, léze trojklaného nervu, dysfunkce optiků i ztráty sluchu. Obecně bývají doprovázeny autonomní neuropatií. Neuropatie po cisplatině je hlavně senzorická, má výrazné postižení propriocepce. Motorické potíže jsou daleko méně častější. Předpokládá se, že primárním cílem neurotoxicity jsou dorzální spinální ganglia. Stejně tak u taxanů je dominantně postižen senzorický periferní systém. Jsou těžkosti s jemnou motorikou a propriocepcí především na ruku. Antimetabolity – metotrexát, cytosin-arabinosid a další cytostatika působí také periferní symptomatiku, převážně s postižením senzitivní složky. Patologicky se nachází multifokální axonální postižení.

Suramin (naphtylurea) inhibuje topoizomerázu a často vyvolává těžkou predominantně motorickou polyneuropatii někdy s bulární a respirační svalovou slabostí a autonomní dysfunkcí. Demyelinizační neuropatie je diagnostikována elektromyograficky (9).

Centrální neurotoxické projevy

Neurotoxická cytostatika se liší podle mechanismu účinku. Centrální projevy mají pestrou škálu specifických i nespecifických příznaků, různý stupeň závažnosti a rozdílný časový průběh.

1. Antimetabolity (antifolika, purinové a pyrimidinové analogy)

Metotrexát – vzniká encefalopatie i myelopatie. Neurotoxicita je závislá na dávce a způsobu aplikace.

Projevy:

- a) Akutní encefalopatie – vzniká při vysoké intravenózní dávce nebo intratekální aplikaci. Klinicky je bolest hlavy, rozvíjí se porucha vědomí až s kómou. Mohou být epileptické záchvaty.
- b) Subakutní encefalopatie – má často iktovitý průběh a multifokální deficit s kvantitativní, ale i kvalitativní (delirantní stav) poruchou vědomí. Většinou vzniká po druhé až třetí intravenózní aplikaci a trvá 2–3 dny. CT a likvorový nálezy bývají minimální, ale na EEG jsou hrubé abnormality.
- c) Pozdní encefalopatie je provázena změnou osobnosti, deteriorací kognitivních funkcí až demencí. Nejtěžší průběh je s rozvojem těžké demence, apraxie, kvadruparézy ústící do kómatu a smrti.
- d) Intratekální aplikace může často vyvolat reaktivní akutní meningitidu. Vznik je rychlý, během několika hodin.
- e) Myelopatie – s kvadru nebo paraparetickým postižením na podkladě buď akutní nebo pozdní míšní nekrózy (13, 5).
- d) Postižení hlavových nervů nebo radikulopatie jsou také možné.

Podobné nežádoucí projevy a průběh mohou mít i další cytostatika z výše uvedené skupiny antimetabolitů např. cytosin arabinosid nebo 5-fluorouracil. V chronickém průběhu encefalopatie u těchto dominuje cerebellární syndrom, kterému odpovídá postižení bílé hmoty s cerebellární atrofií a ztrátou Purkyňových buněk (13).

Literatura

1. Divero W, Deshmukh P, Gujrati M. Radiation-induced cavernous angioma mimicking metastatic disease. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 575–578
2. Doležal D, Štůrač P. Paraneoplastické postižení nervového systému. In: Havrdová E a kol. *Neuroimunologie*, Maxdorf 2001: 318–331
3. Girishkumar HT, Sivakumar M, Andaz S, Santosh V, Solomon R, Brown M. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 877–878.
4. Kang AY, Holland JM, Stevens KR jr. Cranial neuropathy following curative chemotherapy and radiotherapy for carcinoma of the nasopharynx. *The Journal of Laryngology and Otology* 2000; 114: 308–310.
5. Klener P. Klinická onkologie. In: Nežádoucí účinky protinádorové léčby. Praha: Galén, 2002. xxxvii, 686: 257–277.
6. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 2000; 217: 377–384.
7. Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 2000; 41: 1861–1867.
8. Lieberman KA, Fuller CE, Caruso RD, Schelper RL. Postradiation gliosarcoma with osteosarcomatous components. *Neuroradiology* 2001; 43: 555–558.
9. Mancall EL, editor. Continuum, Iatrogenic neurology. In: *Neurologic complications of chemo therapy, Neurologic complications of radiation therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001 April 2; 7: 130–160.
10. Meyers CA, Gera F, Wong PF, Morrison WH. Neurocognitive effects of therapeutic irradiation for base of skull tumors. *I.J. Radiation Oncology. Biology. Physics* 2000; 46 (1) 51–55.

2) Imunosupresiva jako cyclosporin-A, tacrolimus, kortikosteroidy, hormonální léky mají široké spektrum vedlejších neurotoxických příznaků postihující centrální i periferní nervový systém. Jsou to motorické a senzorické neuropatie, změny chování, neuropsychiatrické poruchy (tacrolimus), záchvaty, tremor, ataxie a jiné. Kortikosteroidy mimo uvedené mohou mít i projevy myopatické, psychotické stavy, vedlejší hormonální dysfunkce a méně známé epidurální lipomatózy až s možnou kompresivní paraparézou (13).

3) Imunomodulační léčiva – biologické protilátky, (interferon alfa, interleukiny, tumor nekrotizující faktor, Levamisol, monoklonální protilátky jako Rituximab, Trastuzumab) mohou způsobovat akutní i pozdní encefalopatie s pestrými projevy včetně extrapyramidových příznaků, změny chování, kvantitativní i kvalitativní poruchy vědomí. Poměrně časté jsou kraniální neuropatie – okohybné obrny, ztráty sluchu a plexopatie (9, 13).

Závěr

Centrální a periferní neurotoxické projevy a poradiační komplikace jsou modifikovány současnou symptomatickou léčbou. Simultánně podávaný lék může zvyšovat toxicitu cytostatika a způsobovat nečekané komplikace. Jindy podávaná medikace naopak snižuje účinnost protinádorové léčby a vzniká tak nutnost podávat vyšší dávky s jinými toxickými projevy. Dále interakce preparátů může oslabovat terapeutickou účinnost jiných léčiv nebo prohlubovat poradiační komplikace někdy s fatálními následky. (Např. vznik hypertenzní krize, paralýzy dechového centra.) K tomu všemu je nutno připočíst již zmiňovanou individuální senzitivitu a reaktivitu každého jedince s celou premorbidní historií a křehkou imunitní dysbalancí v průběhu onkologického onemocnění a celé protinádorové léčby.

11. New P. Radiation injury to the nervous system. *Current Opinion in Neurology* 2001; 14: 725–734.
12. Piquemal R, Cottier JP, Arsène S, Lioret E, Rospars C, Herbreteau D, et al. Radiation-induced optic neuropathy 4 years after radiation: report of a case followed up with MRI. *Neuroradiology* 1998; 40: 439–441.
13. Postma TJ. Neurological complications of cancer therapy. *Neuro-oncology and neuroimmunology*. 6th Congress of the European Federation of Neurological Societies. October 26–29, 2002.
14. Suchopár J, Šimek R, editors. *Remedia Compendium: In : Léčiva používaná k terapii nádorových nemocí*. Praha, Panax: 1999; 433–458.
15. Surma-aho O, Niemela M, Vilkki J, Kouri M, Brander A, Salonen O, et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001; 56: 1285–1290.
16. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: A dynamic process. *Radiat Res* 2000; 153: 357–370.
17. Vigliani MC, Duyckaerts C, Hauw JJ, Poisson M, Magdelenat H, Delattre JY. Dementia following treatment of brain tumors with radiotherapy administered alone or in combination with nitrosourea-based chemotherapy: A clinical and pathological study. *Journal of Neuro-Oncology* 1999; 41: 137–149.
18. Young YH, Lou PJ. Post-irradiation sudden deafness. *The Journal of Laryngology and Otology* 1999 Sep; 113: 815–817.