

Pooperacyjne napromienianie chorych na glejaka wielopostaciowego mózgu masywnymi dawkami frakcyjnymi z planowaną przerwą 2 albo 4 tygodnie pomiędzy seriami. Wstępne wyniki prospektywnego badania klinicznego

Bogdan Gliński, Teresa Szpytma, Jacek Urbański, Elżbieta Pluta, Anna Mucha-Małecka, Magdalena Ząbek, Jan Skotyszewski

Cel pracy. Porównanie skuteczności dwóch metod pooperacyjnego napromieniania w warunkach hipofrakcji oraz określenie czynników rokowniczych u chorych na glejaka wielopostaciowego mózgu.

Materiał i metody. W latach 1994-2004 w grupie 118 chorych na glejaka wielopostaciowego mózgu przeprowadzono prospektywne badania kliniczne. Po zabiegu operacyjnym chorzy byli randomizowani do jednego z dwóch ramion terapeutycznych: NCDT lub NCCT. W obu grupach stosowano 3 serie napromieniania, w każdej z nich podawano na teren łoża pooperacyjnej dawkę 20 Gy w 5 frakcjach w czasie 5 dni. W grupie NCDT przerwa między seriami wynosiła dwa tygodnie, a w grupie NCCT – cztery tygodnie.

Wyniki. Przy dobrej i porównywalnej tolerancji leczenia odsetki prognozowanych dwu- i trzyletnich przeżyć wyniosły odpowiednio 16,4% i 3,3% w grupie NCDT oraz 10,5% i 1,8% w grupie NCCT. Różnica w przeżyciach nie była statystycznie znamienne (p=0,5375). Wielowymiarowa analiza Coxa wykazała, że wiek chorych oraz stopień nasilenia ubytków neurologicznych są czynnikami znamienne wpływającymi na przeżycia chorych. Najlepiej rokują pacjenci w wieku do 40 lat w dobrym stanie neurologicznym (1 w skali EORTC/ MRC).

Wnioski. Skuteczność pooperacyjnego hipofrakcyjnego napromieniania dwoma opisanymi przez nas metodami jest porównywalna. Wyniki odpowiadają uzyskanym przez innych autorów stosujących konwencjonalne sposoby frakcji. Wiek chorych oraz ich stan neurologiczny są najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, radioterapia, hipofrakcja

Wstęp

Glejaka wielopostaciowy (GW), najczęściej spotykany i najbardziej złośliwy pierwotny nowotwór mózgu u dorosłych, stanowi wciąż wyzwanie dla miejscowych metod leczenia. Samodzielna chirurgia jest niewystarczająca, około 80% zabiegów ma charakter nieradykalny, a odsetek przeżyć 2-letnich po wyłącznym leczeniu operacyjnym nie przekracza 10%. Wprowadzenie klasycznego pooperacyjnego napromieniania wpłynęło korzystnie na jakość i długość przeżycia chorych do 2 lat od rozpoczęcia leczenia, nie pozwoliło jednak na uzyskanie długoletniej kontroli. Ze względu na złe rokowanie chorych na GW leczenie pooperacyjne powinno być możliwie krótkie i pozbawione obciążających chorego objawów ubocznych. W tym kontekście kliniczną akceptację znalazły próby modyfikacji klasycznej radioterapii, polegające na wprowadzeniu masywnej frak-

cyjnej dawki w napromienianiu seryjnym z planowaną przerwą. We wcześniejszym doniesieniu z Krakowskiego Centrum Onkologii przedstawiono wyniki badania randomizowanego przeprowadzonego u 108 chorych na glejaki złośliwe mózgu, w toku którego porównano podawanie 50 Gy w 25 frakcjach na obszar całego mózgu, z napromienianiem hipofrakcyjnym, na które składały się trzy serie radioterapii, przedzielone 4-tygodniową przerwą. W pierwszych dwóch podawano 20 Gy w 5 frakcjach w czasie 5 dni na obszar całego mózgu, w trzeciej łożę pooperacyjną dopromieniano dawką 10 Gy w 5 frakcjach. Analiza wszystkich 108 włączonych do badania pacjentów nie wykazała statystycznie znamienych różnic w przeżyciach pomiędzy porównywanymi ramionami. Wykazano jednak lepsze rokowanie w podgrupie chorych na GW napromienianych seryjnie w porównaniu do klasycznego napromieniania (23% vs 10% po 2 latach, p=0,05) [1]. Inna podjęta w Krakowskim Ośrodku próba mierząca do poprawy współczynnika terapeutycznego GW polegała na połączeniu elementu podwyższenia dawki frakcyjnej z dwukrotnym napromienianiem dziennie. Dawka całkowita na łożę po guzie wynosiła 53 Gy podane

w czasie 10 dni leczenia w 20 frakcjach (dwa razy dziennie po 2,65 Gy z 6-godzinna przerwą). Odsetek przeżyć dwuletnich wyniósł 12% [2, 3].

Celem przedstawionego badania była ocena i porównanie skuteczności dwóch pooperacyjnych metod napromieniania hipofrakcjonowanego chorych na GW.

Materiał i metody

Badanie rozpoczęto w styczniu 1994 roku w Krakowskim Oddziale Centrum Onkologii, do grudnia 2002 roku objęto nim 118 pacjentów spełniających następujące kryteria:

- histopatologicznie potwierdzone rozpoznanie GW (wszystkie preparaty ocenione zostały przez tego samego patomorfologa),
- wiek pomiędzy 18 a 65 lat,
- negatywny wywiad w kierunku uprzednio leczonego guza mózgu,
- stan neurologiczny (SN) 1-3 punkty wg. skali EORTC/MRC [4],
- stan sprawności chorego wg skali Karnofsky'ego (SK) 60% lub więcej [5].

Po uzyskaniu świadomej zgody chorzy byli randomizowani bez stratyfikacji, z wykorzystaniem tabeli randomizacyjnej, i przydzielani do jednego z dwóch ramion: NCDT (napromienianie co dwa tygodnie) lub NCCT (napromienianie co cztery tygodnie).

Radioterapię prowadzoną w warunkach megawoltażu rozpoczynano 3 do 7 tygodni po operacji (średnio po 38 dniach). PTV (planowany obszar do napromieniania obejmował łożę po guzie oraz strefę obrzęku z marginesem wynoszącym 2 cm). Trzy kolejne kursy napromieniania oddzielone były przerwą dwu- (grupa NCDT) lub czterotygodniową (grupa NCCT). W obu ramionach podawano dawkę 20 Gy w pięciu frakcjach w ciągu pięciu dni (od poniedziałku do piątku). Pogorszenie stanu sprawności (SK) i/lub stanu neurologicznego (SN) przed kolejnym etapem napromieniania dyskwalifikowało chorych od dalszej radioterapii.

Charakterystykę obu porównywanych grup przedstawiono Tabelach I i II.

Tab. I. Cechy kliniczne chorych w zależności od metody leczenia

Cecha	Metoda leczenia	
	NCCT	NCDT
Liczba chorych	57	61
Mężczyźni/kobiety	32/35	33/28
Średnia wieku w latach	49	47
Stan sprawności wg. Karnofskiego (SK)		
60%	32 (56%)	30 (49%)
więcej niż 60%	25 (44%)	31 (51%)
Stan neurologiczny (SN)		
1	24 (39%)	16 (38%)
2	28 (46%)	33 (58%)
3	9 (15%)	9 (14%)
Umiejscowienie guza		
płat czołowy	29 (35%)	23 (38%)
płat skroniowy	19 (33%)	23 (38%)
płat ciemieniowy	18 (32%)	14 (23%)
płat potyliczny	-	1 (1%)

Tab. II. Cechy terapeutyczne w zależności od metody leczenia

Cecha	Metoda leczenia	
	NCCT	NCDT
Zabieg makroskopowo		
doszczętny	11 (19%)	6 (26%)
niedoszczętny	46 (81%)	45 (74%)
CHIR/RT		
3-4 tygodnie	28 (49%)	29 (47%)
dużej niż 4 tygodnie	29 (51%)	32 (53%)
Technika napromieniania		
dwa pola	16 (28%)	22 (36%)
trzy pola	41 (72%)	39 (64%)

CHIR/RT – czasokres pomiędzy zabiegiem chirurgicznym a wdrożeniem radioterapii

Leczenie wspomagające

Rutynowo podawano chorym leki przeciwdrgawkowe (Luminal i/lub Amizepin) w dawkach indywidualnych. Leczenie przeciwo-brzękowe (Dexamethason lub Dexaven, Mannitol, Furosemid) wdrażano jedynie w razie stwierdzenia objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

Badania kontrolne

Po zakończeniu leczenia stan chorych oceniany był co 4 miesiące (badanie neurologiczne i fizykalne), tomografię komputerową mózgu wykonywano co 4 miesiące, lub w razie zaistnienia wskazań.

Metody statystyczne

W październiku 2005 roku 116 spośród 118 chorych zmarło. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych oszacowano metodą Kaplana i Meiera [6], w analizie różnic statystycznych posłużono się testem log-rank, przyjmując jako poziom istotności $p \leq 0,05$. Dla oceny wpływu wybranych czynników na rokowanie chorych wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa [7]. Następujące parametry oceniono jako potencjalnie wpływające na całkowite przeżycie: płeć, wiek, SK, SN, umiejscowienie guza, doszczętność zabiegu, czas od operacji do pierwszego napromienienia oraz zastosowaną technikę napromieniania (liczba pól).

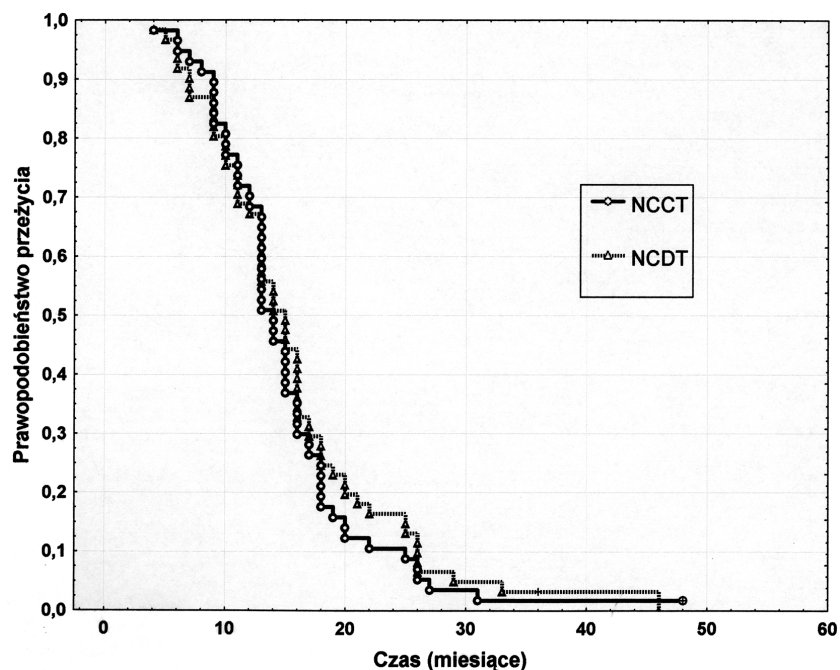
Badanie uzyskało akceptację lokalnej Komisji Nadzoru nad Badaniami nad Ludźmi.

Wyniki

Aktualizowane przeżycia chorych w zależności od zastosowanej opcji terapeutycznej przedstawia na Rycinie 1. Szansa dwu- i trzyletniego przeżycia chorych leczonych metodami NCDT i NCCT wynosi odpowiednio 16,4% i 3,3% oraz 10,5% i 1,8%. Różnica ta nie jest statystycznie znamienna ($p=0,5375$).

Tabele III i IV ilustrują wyniki analizy jedno- i wielocechowej badanych czynników prognostycznych.

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że jedynie wiek chorych i oraz ich stan neurologiczny w sposób znamienny wpływają na przeżycie chorych. Najlepiej rokują pacjenci w wieku do 40 lat w dobrym stanie neurologicznym (SN-1). Prawdopodobieństwo przeżycia cho-



Ryc. 1. Aktualizowane przeżycia 57 chorych leczonych metodą NCCT (linia ciągła) i 61 chorych leczonych NCDT (linia przerywana)

Tab. III. Wyniki jednocechowej analizy czynników rokowniczych

Czynnik	Liczba chorych	Całkowite przeżycie dwuletnie	Log-rank test wartość p
Wiek			
40 lat i mniej	35	27%	0,0000
więcej niż 40 lat	83	2,6%	
Płeć			
męska	65	12,9%	0,2933
żeńską	53	14,2%	
SK			
60%	62	8,1%	0,0032
więcej niż 60	56	19,6%	
SN			
1	40	22,7%	0,0002
2	61	19,5%	
3	17	-	
Lokalizacja			
czołowa	43	16,1%	0,6223
skroniowa	42	14,5%	
ciemieniowa	32	6,2%	
potyliczna	1	-	
Zabieg chirurgiczny			
doszczętny	27	16,8%	0,2389
niedoszczętny	91	12,7%	
CHIR/RT			
3-4 tygodnie	57	13,1%	0,9264
dłużej niż 4 tygodnie	61	14,2%	
Technika napromieniania			
dwa pola	38	18,4%	0,7931
trzy pola	80	11,2%	

Tab. IV. Wyniki wieloczechowej analizy czynników rokowniczych

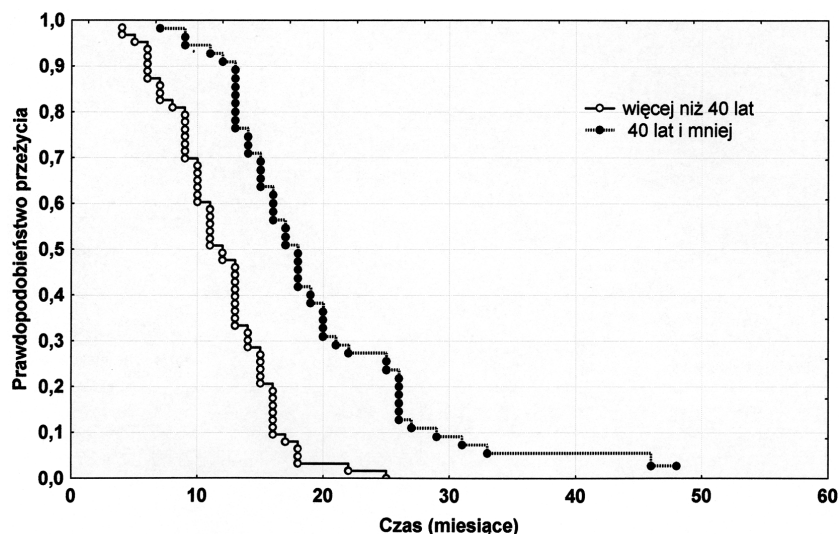
Czynnik	Ryzyko względne	Wartość p
Wiek		
40 lat i mniej	1,00	0,0000
więcej niż 40 lat	2,85	
SN		
1	1,00	0,0045
2	1,28	
3	2,55	

rych w zależności od wieku i SN przedstawiono na Rycinach 2 i 3.

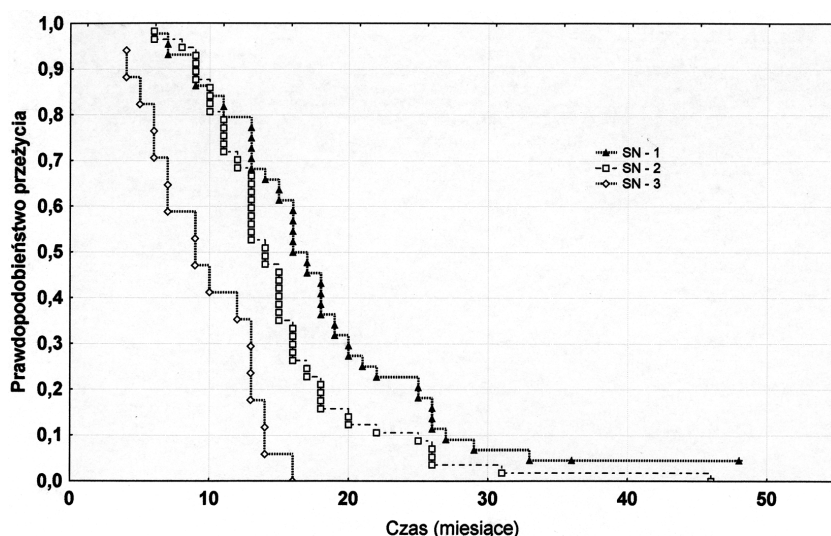
Dyskusja

Charakterystyka własnego materiału w porównaniu z materiałami innych polskich ośrodków wykazała podobieństwo cech populacyjno-klinicznych [15, 16]. Większość chorych znajdowała się w piątej i szóstej dekadzie życia, częściej chorowali mężczyźni. Płaty czołowy i skroniowy stanowiły najczęstszą lokalizację guzów, odsetek zabiegów radykalnych nie przekraczał 30%.

Wobec bardzo złego rokowania chorych na GW zastosowanie masywnych dawek frakcyjnych z planowaną przerwą wydaje się być uzasadnione. Metoda ta pozwala na uzyskanie szybkiej poprawy stanu sprawności chorych oraz znaczne skrócenie czasu hospitalizacji. Stanowi również ważny element selekcji: chorym, którzy nie zareagowali na pierwszą serię napromieniania oszczędza się nieskutecznego z reguły leczenia drugiej fazy. W dostępnym piśmiennictwie brak jest jednak oceny tego sposobu postę-



Ryc. 2. Aktualizowane przeżycia chorych w zależności od wieku



Ryc. 3. Aktualizowane przeżycia chorych w zależności od wieku

powodzenia udokumentowanego randomizowanymi badaniami klinicznymi. Dane z piśmiennictwa dotyczą bowiem albo wyników uzyskanych wyłącznie tą metodą leczenia, albo przyrównują jej skuteczność do historycznych grup kontrolnych [8]. Najczęściej stosowane schematy napromieniania hipofrakcjonowanego zakładały podanie 30 Gy w 6 lub 10 frakcjach, 36 Gy w 12 frakcjach, 37,5 Gy w 15 frakcjach i 42 Gy w 14 frakcjach. Liczba chorych leczonych z wykorzystaniem przytoczonych schematów wahała się od 21 do 219, stan sprawności wg skali Karnofsky'ego wynosił zazwyczaj 50 punktów lub mniej, uzyskana mediana przeżycia wyniosła cztery do ośmiu miesięcy [9-14]. Slotman i wsp. w badaniu fazy pierwszej napromieniali 30 chorych dawką całkowitą 30 Gy podanych w 14 frakcjach. Średnie przeżycie wyniosło 36 tygodni i w sposób znamieny korelowało z wiekiem, SK i zakresem resekcji. Pacjenci z trzema korzystnymi prognostycznymi czynnikami (wiek poniżej 50 lat, SK 80% i więcej, oraz resekcja co najmniej $\frac{3}{4}$ masy guza) osiągnęli najdłuższe przeżycie [11].

Według Baumana i wsp. stosujących identyczny system frakcjonowania, korzyść z proponowanego modelu leczenia odnoszą chorzy powyżej 50 roku życia w dobrym stanie ogólnym.

Analiza własnego materiału dowodzi, że spośród istotnych czynników prognostycznych ujawnionych w grupie 118 chorych na GW wiek i SN najsilniej determinują rokowanie. Aktualizowane przeżycie 2-letnie chorych w wieku do 40 lat wyniosło 27% w porównaniu do 3% dla chorych starszych. Znaczenie rokownicze wieku chorych na glejaki złośliwe mózgu znajduje jednoznaczne potwierdzenie w większości danych literaturowych, nawet z podkreśleniem, że jest czynnikiem niezależnym od sposobu leczenia. Wartość tzw. punktu odcięcia (ang. *cut of value*) wydaje się zawierać między 40 a 45 rokiem życia [1, 2, 8, 9, 11, 17]. Wielu autorów próbuje tłumaczyć korzystniejsze rokowanie chorych młodszych lepszą tolerancją leczenia i to zarówno zabiegów chirurgicznych, jak również innych adiuwantowych metod leczenia. Ciekawie

we obserwacje przedstawiono w pracy Kęcki i wsp. Autorzy ci nie zaobserwowali bowiem, aby wiek stanowił istotny czynnik prognostyczny dla przeżyć 12-miesięcznych pod warunkiem, że jako punkt odcięcia przyjmie się wiek 50 lat. [15]. W badaniach Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach stwierdzono, że wiek chorych był znaczącym statystycznie czynnikiem prognostycznym zarówno dla przeżycia całkowitego jak i przeżycia bez progresji [16]. Lutterbach i wsp. uznali, że przedział wiekowy pomiędzy 60 a 65 rokiem życia pozwala wyłonić dwie podgrupy chorych różniących się znacząco w zakresie osiąganego przeżycia całkowitego, ze zdecydowanie gorszym rokowaniem dla chorych starszych [18].

Nie wykazaliśmy istotnej statystycznie zależności pomiędzy doszczętnością zabiegu operacyjnego a przeżyciem chorych. Aktualizowane dwuletnie przeżycie po resekcji radykalnej oraz częściowej wyniosło odpowiednio 16,7% i 12,8% ($p=0,2389$). Dane z piśmiennictwa dotyczące znaczenia doszczętności interwencji chirurgicznej są kontrowersyjne. Z doświadczenia Centrum Onkologii w Warszawie wynika, że zakres resekcji był najistotniejszym czynnikiem rokowniczym. Średni czas przeżycia po całkowitym usunięciu guza był dwukrotnie dłuższy od osiąganego po biopsji lub zabiegu subtotalnym i wynosił odpowiednio 12 i 6 miesięcy [15]. Z opracowań grupy BTSG (Brain Tumour Study Group) wynika, że doszczętność operacji ma znaczący wpływ na medianę przeżycia nawet po uwzględnieniu tak silnych czynników rokowniczych, jak wiek i stan ogólny chorych [19]. Simpson i wsp. podkreślają, że maksymalnie możliwa bezpieczna resekcja niepowiększająca deficytów neurologicznych związanych z chorobą zasadniczą powinna stanowić integralną część leczenia chorych na złośliwe glejaki mózgu [20]. Florek i wsp. oraz Wood i wsp. nie potwierdzili korelacji pomiędzy typem resekcji a przeżyciem [16, 21]. Nie można wykluczyć, że ocena wartości rokowniczej zakresu zabiegu operacyjnego jest utrudniona przez różnorodną terminologię stosowaną przez poszczególne ośrodki neurochirurgiczne (zabieg nieradykalny, niedoszczętny, subtotalny, częściowy).

Z analizy własnego materiału wynika również brak istotnego wpływu umiejscowienia guza na rokowanie, co jest zgodne z większością danych z piśmiennictwa [2, 17, 22]. Należy jednak odnotować obserwację Wooda i wsp. o rokowniczo korzystnym umiejscowieniu guza w płatach czołowych [20].

Nie stwierdziliśmy zależności pomiędzy płcią chorych a rokowaniem, zgodnie z obserwacjami innych autorów [1, 2, 17].

Nie wykazaliśmy również korelacji pomiędzy stanem sprawności chorych ocenianym wg skali Karnofsky'ego (SK) a uzyskanymi wynikami, w przeciwieństwie do Ducci'ego i wsp., którzy wskazują, że SK jest jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych [23]. Sachsenheimer i wsp. uważają, że wartościowanie stanu chorego w oparciu o SK przydatną w nowotworach o innej lokalizacji stanowi mało precyzyjny probierz diagnostyczny, a ponadto ocena tego parametru jest zwykle wtórna do stwierdzanych ubytków neurologicznych [24].

W badanym materiale czynnikiem o istotnym znaczeniu rokowniczym jest oceniany w oparciu o skalę EORTC/MRC stan neurologiczny (SN) chorych przed napromienianiem. Aktualizowane przeżycia dwuletnie pacjentów z wartościami SN 1, 2, 3 wyniosły odpowiednio 22,7%, 10,1% i 0%. Podobne wyniki przedstawili Florek i wsp., uzyskując przeżycia 2-letnie wynoszące 10% i 21% dla wartości SN w zakresie 1-2 i 3-4 [16]. Porównanie własnych obserwacji z cytowanymi w piśmiennictwie jest trudne z uwagi na brak jednolitych kryteriów oceny rozległości ubytków neurologicznych w opracowaniach różnych autorów stosujących kryteria własne lub modyfikacje istniejących.

Wyniki uzyskane w obu ramionach naszego doświadczenia klinicznego odpowiadają wynikom klasycznego pooperacyjnego napromieniania chorych na GW. Podkreślić jednak należy, że hipofrakcjonacja pozwala na znaczne skrócenie czasu leczenia i hospitalizacji chorych. Jest to dla pacjentów i ich rodzin istotny czynnik o znaczeniu psychofizycznym, a dla zakładów radioterapii – ekonomicznym.

Ostatnie doniesienia wskazują na poprawę wyników klasycznego pooperacyjnego napromieniania poprzez kojarzenie go z równoczesnym i adiuwantowym podawaniem Temozolomidu [25, 26]. To może być impulsem do zastosowania tego leku lub innych środków alkilujących w radioterapii prowadzonej w sposób niekonwencjonalny.

Wnioski

Zastosowane przez nas dwie metody hipofrakcjonowanego napromieniania cechują się porównywalną skutecznością.

Najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi są wiek chorych oraz ich stan neurologiczny oceniany przed rozpoczęciem napromieniania.

Prof. dr hab. med. Bogdan Gliński

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
z5gli@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Gliński B. Postoperative hypofractionated radiotherapy versus conventional fractionated radiotherapy in malignant gliomas. A preliminary report on a randomized trial. *J Neurooncol* 1993; 16: 167-72.
2. Gliński B, Dymek P, Skolyszewski J. Altered therapy schedules in postoperative treatment of patients with malignant gliomas. *J Neurooncol* 1998; 36: 159-65.
3. Gliński B, Skolyszewski J, Dymek P, Gasińska A. Napromienianie podwyższoną dawką frakcyjną chorych na gąbczaka wielopostaciowego mózgu po leczeniu chirurgicznym. *Nowotwory* 1995; 45: 437-42.
4. Karim ABF, Bleehen NM. A randomized trial on the efficacy of radiation therapy of the cerebral gliomas. Joint EORTC/MRC Protocol No 22845/br 4, Appendix II, 1986.
5. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. W: MacLeod CM (red.) Evaluation of

- Chemotherapeutic Agents. New York: Columbia University Press; 1949, 191-205.
6. Kaplan ME, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
 7. Cox DR. Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc Series B* 1972; 90: 187-229.
 8. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G i wsp. Radiotherapy for newly diagnosed malignant gliomas in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64: 259-73.
 9. Bauman GS, Gaspar LE, Fisher BJ i wsp. A prospective study of short course radiotherapy in poor prognosis glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 835-39.
 10. Thomas R, James N, Guerrero D i wsp. Hypofractionated radiotherapy as palliative treatment in poor prognosis patients with high grade gliomas. *Radiother Oncol* 1994; 33: 113-16.
 11. Slotman BJ, Kralendonk JH, vanAlphen HA i wsp. Hypofractionated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: results of treatment and impact of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 895-8.
 12. Hoegler DB, Davey PA. A prospective study of short course radiotherapy in elderly patients with malignant glioma. *J Neurooncol* 1997; 33: 201-4.
 13. Kleinberg L, Slick T, Enger C i wsp. Short course radiotherapy is an appropriate option for most malignant glioma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 31-6.
 14. Gupta T, Sarin R. Poor prognosis high-grade gliomas: evolving an evidence-based standard of care. *Lancet Oncol* 2002; 3: 557-64.
 15. Kępka L, Fijuth J, Wasilewska-Teśluk E, Leszczyk C. Postoperative radiotherapy in 131 patients with glioblastoma multiforme: the single institution experience. *Nowotwory* 2000; 50: 469-75.
 16. Florek A, Wieczorek A, Selerski B i wsp. The results of postoperative irradiation in malignant glioma patients. *Rep Pract Oncol Radiother* 2005; 19: 27-35.
 17. Heesters M, Molenaar W, Go GK. Radiotherapy in supratentorial gliomas. A study of 821 cases. *Strahlenther Oncol* 2003; 179: 606-14.
 18. Lutterbach J, Weigel P, Guttenberger R i wsp. Accelerated hyperfractionated radiotherapy in 149 patients with glioblastoma multiforme. *Radiother Oncol* 1999; 53: 49-52.
 19. Shapiro WR, Green SB, Burger PC i wsp. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. BTSG Trial 8001. *J Neurosurg* 1989; 71: 1-9.
 20. Simpson JR, Horton J, Scott C i wsp. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 239-44.
 21. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed topographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1988; 6: 338-44.
 22. Shibamoto Y, Yamashita I, Takahashi M i wsp. Supratentorial malignant glioma. An analysis of radiation therapy in 178 cases. *Radiother Oncol* 1990; 18: 9-17.
 23. Ducci F, Fabrini MG, Lutzemberg K i wsp. Supratentorial malignant gliomas; results in 280 cases treated by postoperative radiotherapy. *Cancer* 1993; 6: 163-70.
 24. Sachsenheimer W, Piotrowski W, Bimmler T. Quality of life in patients with with intracranial tumors on the basis of Karnofsky's performance status. *J Neurooncol* 1992; 13: 177-81.
 25. Wasserfallen JB, Osterman S, Pica A i wsp. Can we afford to add chemotherapy to radiotherapy for glioblastoma multiforme? Cost-identification analysis of concomitant and adjuvant treatment with temozolomide until patient death. *Cancer* 2004; 9: 2098-1005.
 26. Stupp R, Mason WP, vandenBent MJ i wsp. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastomas. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.

Otrzymano: 2 stycznia 2006 r.

Przyjęto do druku: 6 kwietnia 2006 r.