

Anna Mucha-Matecka, Bogdan Gliński, Ewa Jakubowicz

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Radiochirurgia stereotaktyczna w praktyce klinicznej

Stereotactic radiosurgery in clinical practice

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Gliński
 Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
 Centrum Onkologii
 — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
 Oddział w Krakowie
 ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
 Tel.: +48 (12) 423 10 49
 Faks: +48 (12) 426 97 50
 e-mail: z5glinsk@cyf-kr.edu.pl

STRESZCZENIE

W pracy omówiono podstawowe warunki fizyczne i techniczne radiochirurgii stereotaktycznej (RCHS). Głównymi wskazaniami do RCHS są: malformacje tętniczo-żylnie, nieoperacyjne przerzuty do mózgu, nerwiaki nerwu VIII, oponiaki i mikrogruczolaki przysadki. Jedynym bezdyskusyjnym czynnikiem predykcijnym tych zmian w RCHS jest wielkość leczonego ogniska. Najlepsze wyniki dotyczą zmian o średnicy nieprzekraczającej 3 cm — kontrola miejscowa w tych przypadkach sięga 90–95% przy odsetku powikłań nieprzekraczającym 7%. Radiochirurgia stereotaktyczna znajduje również zastosowanie w paliatywnej radioterapii chorych na raka trzustki i z przerzutami nowotworowymi do płuc. Do innych wskazań należy uporczywa neuralgia nerwu trójdzielnego.

Słowa kluczowe: radioterapia, radiochirurgia stereotaktyczna

ABSTRACT

The purpose of this paper is to describe the basic principles of physics and medical devices needed for stereotactic radiosurgery (SRS), as well as the clinical indications for these technique. Within the last decades SRS has become a safe non-invasive treatment of small intracranial tumors (meningiomas, pituitary adenomas), acoustic nerve neuromas, arteriovenous malformations, brain metastases and some functional neurological structures, such as the fifth cranial nerve for trigeminal neuralgia. Tumor size is the most important predictive factor for SRS's good results and tolerance. For lesion's diameter less than 3 cm local control can be achieved in 95% of patients, with a complications rate of 7%. Stereotactic radiosurgery is also applied in patients with locally advanced pancreatic cancer and for metastatic tumors in the lung.

Key words: radiotherapy, stereotactic radiosurgery

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2013, tom 9, nr 4, 123–127
 Copyright © 2013 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 4: 123–127

Wstęp

W ostatniej dekadzie obserwowano bardzo dynamiczny rozwój radioterapii, będącej nadal jedną z podstawowych metod leczenia nowotworów. Postęp technologiczny dokonał się szczególnie w zakresie radioterapii konformalnej trójwymiarowej, w tym stereotaktycznej. Radioterapia stereotaktyczna wykorzystuje dużą liczbę wiązek promieniowania, często w różnych płaszczyznach, skupiającą się z milimetrową precyzją w zaplanowanym obszarze. W efekcie uzyskuje się wysoką dawkę w obrębie zmian chorobowych przy jednoczesnej bardzo

dobrej ochronie tkanek zdrowych. Radiochirurgia stereotaktyczna (RCHS) jest definiowana jako precyzyjne dostarczenie wysokiej pojedynczej dawki za pomocą techniki stereotaktycznej. Zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Neurochirurgów, terminem RCHS określa się również hipofrakcjonowaną radioterapię stereotaktyczną podaną maksymalnie w 5 frakcjach. Do przeprowadzenia RCHS niezbędne jest spełnienie podstawowych warunków, takich jak unieruchomienie pacjenta z zapewnieniem odtwarzalności pozycji terapeutycznej, uwidocznienie w dostępnych badaniach obrazowych ogniska chorobowego z moż-

liwością komputerowej fuzji obrazu, zakonturowanie w systemie planowania 3D (trójwymiarowego) ogniska chorobowego oraz struktur krytycznych [1–3].

Celem pracy jest przedstawienie podstawowych informacji na temat RCHS, wskazań do tej metody leczenia i jej skuteczności lekarzom, którzy nie są specjalistami w zakresie radioterapii onkologicznej i często kojarzą radiochirurgię z procedurą inwazyjną.

Instrumentarium

Nóż gamma (GammaKnife)

W późnych latach 60. XX wieku szwedzki neurochirurg Lars Leksell wprowadził do praktyki klinicznej aparat GammaKnife przeznaczony do RCHS zmian śródczaszkowych. Zawierał on 179 źródeł kobaltu-60 ułożonych na powierzchni sferycznej. W celu zapewnienia precyzji promieniowania czaszkę chorego mocowano ramą stereotaktyczną, uzyskując jej całkowite unieruchomienie. Pierwszy „seans” RCHS przeprowadzono w 1967 roku w Instytucie Karolinska w Sztokholmie. Najnowszy model noża gamma, Perfexion™, zawiera 192 źródła kobaltu-60 i pozwala na napromienianie kilku zmian w trakcie jednej sesji przy średnim czasie napromieniania wynoszącym 40 minut. Podstawowymi zaletami noża gamma są submilimetrowa precyzja mechaniczna i stabilność wiązki, a głównymi wadami — konieczność wymiany źródeł co 6–7 lat oraz brak możliwości wykorzystania aparatu do leczenia zmian pozaczaszkowych. Szacuje się, że dotychczas za pomocą technologii noża gamma leczono ponad pół miliona chorych [4–6].

Przyspieszacz liniowe

W odróżnieniu od noża gamma przyspieszacz liniowe wykorzystują pojedynczą wiązkę promieniowania X ustawianą w wielu z reguły niewspółpłaszczyznowych pozycjach. Jest ona modelowana za pomocą różnego typu kolimatorów (mikrowielolistkowych, miniwielolistkowych, stożkowych). Z kolei tomoterapia opiera się na spiralnym przyspieszacz liniowym 6 MV. Pacjent przejeżdża przez głowicę w kształcie pierścienia, a wiązka rotuje dookoła niego. Jest ona kształtowana przez 64 kolimatory przy kontroli obrazu przez tomograf komputerowy. Szczególnie zaawansowaną formą RCHS jest napromienianie za pomocą aparatu CyberKnife. Jest to 130-kilogramowy przyspieszacz liniowy (6 MV) znajdujący się na ramieniu robota, które dysponuje 6 stopniami swobody umożliwiającymi emitowanie wąskich ostro odgraniczonych wiązek promieniowania, nawet z 1600 pozycji pozwalających na uzyskanie homologicznego rozkładu dawki. W planowaniu leczenia

wykorzystuje się obrazy z tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i pozytonowej tomografii emisyjnej. Technika CyberKnife pozwala na napromienianie zmian chorobowych zlokalizowanych we wszystkich okolicach ciała z dużą dokładnością przy małym ryzyku powikłań [1, 2, 7].

Wskazania do RCHS w lokalizacji śródczaszkowej

Zmiany nienowotworowe i nowotwory niezłośliwe

Malformacje tętniczo-żylne

Malformacje tętniczo-żylne (MTŻ) są wrodzonymi zmianami polegającymi na patologicznym połączeniu między tętnicą a żyłą z pominięciem sieci kapilarnej i prowadzącym w efekcie do przecieku tętniczo-żylnego. Bezpośrednie połączenie naczyń tętniczych i żylnych sprawia, że gradient ciśnienia między nimi jest bardzo wysoki i w przypadku ścięnięcia ściany żyły/żył może doprowadzić do jej/ich pęknięcia skutkującego krwotokiem. Ryzyko wystąpienia krwotoku jest szacowane na 2–4%, ale zwiększa się bardzo wyraźnie, gdy wyznacznik już miało miejsce. Decyzja dotycząca wyboru optymalnego sposobu postępowania w MTŻ (obserwacja chorego, mikrochirurgia, embolizacja, RCHS) powinna być podejmowana przez wielodyscyplinarny zespół złożony z radiologa, neurochirurga i radioterapeuty. Z reguły do RCHS kwalifikują się MTŻ o średnicy nieprzekraczającej 3 cm i/lub objętości do 10 cm³. Pięcioletni wskaźnik obliteracji w tych przypadkach sięga 80% przy odsetku powikłań (nasilenie deficytów neurologicznych, krwawienie) nieprzekraczającym 7%. U około 20% chorych, u których nie udało się osiągnąć obliteracji po pierwszej procedurze, można przeprowadzić powtórny RCHS z pozytywną odpowiedzią u połowy leczonych w ten sposób. W przypadku MTŻ o objętości powyżej 10 cm³ stosuje się tak zwaną SVR — *staged volumed radiosurgery*. Są to dwie RCHS przeprowadzone w odstępie od 6 miesięcy do 3 lat. Część MTŻ jest objęta podczas pierwszej procedury, a pozostała część podczas drugiej [8–12].

Uporczywa neuralgia nerwu trójdzielnego

Głównym objawem są napady bólu w obrębie połowy twarzy w zakresie unerwienia nerwu V. Początek bólu jest nagły, a czas jego trwania wynosi od kilku sekund do maksymalnie 2 minut. Może się ograniczać do jednej gałęzi lub do wszystkich 3 gałęzi nerwu V. Choroba ma często charakter przewlekły, przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. W przypadku niewłaściwego leczenia z czasem ból się utrwała, jego fluktuacyjny charakter się sypłyca, rośnie oporność na stosowane leki (szacuje się, że na pierwotne leczenie farmakologiczne nie odpo-

wiada 25% chorych). Radiochirurgia stereotaktyczna jest drugą po farmakoterapii metodą nieinwazyjną. Z zestawienia podanego przez Latorzeffa i wsp. dotyczącego 1943 chorych poddanych RCHS w latach 2008–2011 wynika, że korzystny efekt terapeutyczny uzyskano u około 60% leczonych w ten sposób. Należy jednak podkreślić, że najskuteczniejszą metodą postępowania w przypadku trigeminalii pozostaje dekompresja mikrochirurgiczna [13, 14].

Nerwiaki nerwu słuchowego

Nerwiaki są niezłośliwymi nowotworami wywodzącymi się z komórek osłonek nerwowych Schwanna. Mogą dotyczyć różnych nerwów czaszkowych, jednak najczęściej rozwijają się w obrębie nerwu VIII — przedścionkowo-ślimakowego. Powstają w przewodzie słuchowym wewnętrznym (I°) lub w kącie mostowo-móźdzkowym (II°), pogarszając jakość życia, a w przypadku osiągnięcia dużych rozmiarów mogą doprowadzić do zgonu. Radiochirurgia stereotaktyczna jest nieinwazyjną alternatywą mikrochirurgii charakteryzującą się wysoką skutecznością, brakiem powikłań śmiertelnych i niską toksycznością, szczególnie w guzach w I° i II° zaawansowania. Regis i wsp. z Marsylii poddali RCHS 3050 chorych (65% w I° i II° zaawansowania), uzyskując wyleczenie miejscowe u 98% napromienianych, przy odsetku pacjentów z zachowanym słuchem wynoszącym 87% [15–17].

Guczolaki przysadki

Guczolaki przysadki, stanowiące 10–20% guzów śródczaszkowych, można podzielić ze względu na wielkość na mikro- i makroguczolaki oraz na hormonalnie czynne (wśród nich wydzielające hormon wzrostu, prolaktynę oraz hormon adrenokortykotropowy) i bez aktywności wydzielniczej. Podstawową najskuteczniejszą metodą leczenia gruczolaków przysadki pozostaje neurochirurgia (szczególnie w przypadku ucisku guza na drogę wzrokową). Klasyczna radioterapia konformalna trójwymiarowa, konformalna z modulacją intensywności dawki wykazała się dużą skutecznością jako leczenie pierwotne w przypadku przeciwwskazań do leczenia operacyjnego oraz jako postępowanie uzupełniające po zabiegach nieradykalnych lub w przypadku stwierdzenia odrostu guza. Do RCHS kwalifikowane są guzy o średnicy do 3 cm, położone co najmniej 3 mm od drogi wzrokowej. W tych przypadkach skuteczność leczenia wynosi 95%, przy powikłaniach rzędu 1% [18–21].

Oponiaki

Oponiaki są najczęściej występującymi niezłośliwymi nowotworami mózgu. Leczenie z wyboru jest chirurgia, pod warunkiem że usunięcie guza nie wiąże się z poważnym nasileniem deficytów neurologicznych. W przypadku oponiaków wysokozróżnicowanych I [wg

klasyfikacji *World Health Organization* (WHO)] radioterapia jest zarezerwowana dla objawowych zmian nieoperacyjnych oraz zabiegów nieradykalnych. Dla postaci morfologicznych II i III zaleca się rutynowe pooperacyjne napromienianie, bez względu na doświadczenie zabiegu. Nie ma żadnego badania klinicznego porównującego skuteczność RCHS i radioterapii stereotaktycznej frakcjonowanej, a wyniki wyrażone odsetkami wyleczeń miejscowych sięgających 90%, przeżyć bezobjawowych oraz późnych powikłań są zbliżone. Dla zmian mniejszych, o średnicy nieprzekraczającej 3 cm, położonych co najmniej 3 mm od drogi wzrokowej rekomenduje się RCHS. W pozostałych przypadkach, szczególnie w przypadku lokalizacji w zatoce jamistej oraz skrzyżowaniu dróg wzrokowych, preferowana jest radioterapia stereotaktyczna frakcjonowana [22–26].

Glejak o wysokim i niskim stopniu złośliwości

W większości przypadków RCHS lub radioterapia stereotaktyczna frakcjonowana są stosowane jako postępowanie ratujące w nawrotach guzów glejopochodnych o małych rozmiarach. Kwestią dyskusyjną pozostaje dodatkowe zwiększenie dawki (*boost*) za pomocą tych technik w leczeniu pierwszego rzutu. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że beneficjentem jest niewielka grupa wyselekcjonowanych pacjentów, a ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych sięga 50%. Celowe wydaje się przeprowadzenie wielośrodkowych badań, aby ocenić wartość indeksu terapeutycznego eskalowania dawki tymi metodami [27–29].

Przerzuty do mózgu

Nowotworami dającymi najczęściej przerzuty do mózgu są: rak płuca, rak piersi, czerniak, raki przewodu pokarmowego, rak nerki (kolejność wg częstości występowania). U około 50% chorych ujawnione jest jedno ognisko przerzutowe, w pozostałych przypadkach mają one charakter wieloogniskowy. Przed erą RCHS napromienianie całego mózgowia (NCM, w literaturze angielskiej WBC — *whole brain irradiation*) było podstawowym sposobem leczenia przerzutów w tej lokalizacji. Określenie roli i miejsca RCHS było przedmiotem badań klinicznych oceniających skuteczność tej metody w 2 schematach terapeutycznych: NCM vs. NCM + RCHS oraz RCHS vs. NCM + RCHS.

NCM vs. NCM + RCHS

Historycznie pierwszym było doniesienie Kondziółki z 1999 roku. Odsetek miejscowych niepowodzeń po roku obserwacji wyniósł w grupie NCM 100% w porównaniu z 8% dla ramienia NCM + RCHS. Średni czas wolny od progresji oraz średni czas przeżycia wyniosły odpowiednio 36 i 6 miesięcy oraz 11 i 6 miesięcy. Czas przeżycia

zależał od zaawansowania choroby nowotworowej, obecności innych przerzutów odległych, wieku i stanu ogólnego chorych.

Badaniem *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 9508 objęto 351 chorych, u których liczba przerzutów nie przekraczała 3. W wyniku randomizacji u 167 chorych zastosowano NCM, u pozostałych NCM + RCHS. Wyniki uzyskane w porównywanych grupach były zbliżone, natomiast w podgrupie pacjentów z pojedynczym przerzutem lepiej rokowali chorzy z grupy NCM + RCHS. Analiza wieloczynnikowa nie potwierdziła jednak tej zależności.

RCHS vs. NCM + RCHS

Aoyama i wsp. poddali randomizacji 132 chorych z 1–4 przerzutami do mózgu. Odsetki przeżyć 12-miesięcznych oraz mediany przeżycia w ramionach RCHS i NCM + RCHS wyniosły odpowiednio 8 miesięcy i 28% oraz 7,5 miesiąca i 38%. Bardzo istotną różnicę odnotowano natomiast dla wyleczeń miejscowych — 76% vs. 47% ($p < 0,001$). W postępowaniu ratującym w grupie RCHS u 11 chorych zastosowano NCM, 19 poddano radiochirurgii, dla drugiego ramienia liczby te wyniosły odpowiednio 0 i 9.

Autorzy z uniwersytetu w Teksasie w czasie rocznej obserwacji stwierdzili, że wyleczalność miejscowa dla metod RCHS (30 chorych) i NCM + RCHS (28 chorych) wyniosła 27% i 73% ($p = 0,003$), przy czym w ciągu 4 miesięcy zmarło odpowiednio 13% i 29% leczonych. Doświadczenie przerwano z uwagi na zdecydowanie większą toksyczność w ramieniu NCM + RCHS.

Warto odnotować oceny retrospektywne omawianych metod leczenia przerzutów do mózgu dokonane w funkcji stanu sprawności chorych, ocenionego zgodnie z klasyfikacją RPA (*recursive partitioning analysis*). W materiale Sanghavi i wsp. mediany przeżycia (w miesiącach) dla NCM i NCM + RCHS wyniosły odpowiednio dla grup: RPA I — 7,1 vs. 16,1 ($p < 0,05$), RPA II — 4,2 vs. 10,3 ($p < 0,05$), RPA III — 2,3 vs. 8,7 ($p < 0,005$). Tak więc we wszystkich grupach RPA beneficjentami okazali się pacjenci poddani leczeniu skojarzonemu. Kocher porównał wyniki uzyskane dla RCHS i NCM. Mediany przeżycia (w miesiącach) dla sklasyfikowanych RPA I wyniosły 25,4 vs. 4,7 ($p < 0,0001$), dla RPA II — 5,9 vs. 4,1 ($p < 0,04$), dla RPA III — 4,2 vs. 2,5 (różnica nieznamienne statystycznie) [30–36].

Lokalizacje pozaczaszkowe (RCHS z użyciem przyspieszacza CyberKnife)

Przerzuty nowotworowe do płuc

Napromienianie ognisk przerzutowych o średnicy nieprzekraczającej 3 cm pozwala na uzyskanie wylecze-

nia miejscowego (w płucach) w około 70% przypadków, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia i osiągnięciu poprawy jakości życia u 90% leczonych. Trwają badania nad określeniem wpływu tej metody postępowania na przeżycie chorych [37, 38].

Rak trzustki

Radiochirurgia stereotaktyczna może być stosowana samodzielnie lub jako podwyższenie dawki po radioterapii z modulowaną intensywnością dawki w postępowaniu paliatywnym (zmniejszenie masy guza, zapobiegnięcie niedrożności dróg żółciowych, opóźnienie lub wyeliminowanie bólu trzewnego). Odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie wynosi około 60%. Ustalenie optymalnego sposobu paliacji z wykorzystaniem RSCH jest przedmiotem badań klinicznych II fazy [39–41].

Podsumowanie

Radiochirurgia stereotaktyczna polegająca na jednorazowym podaniu wysokiej dawki promieniowania jonizującego jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia zmian, głównie śródczaszkowych, zarówno nowotworowych, jak i o innej etiologii. Podstawowymi wskazaniami do RSCH są: malformacje tętniczo-żylnie, nieoperacyjne przerzuty do mózgu i nerwiaki nerwu VIII. Do innych wskazań należą oponiaki, glejaki oraz gruczolaki przysadki. Radiochirurgia stereotaktyczna znajduje zastosowanie w paliatywnej radioterapii raka trzustki i przerzutów nowotworowych do mózgu. Głównym czynnikiem predykcyjnym w RCHS jest wielkość leczonego ogniska. Najlepsze wyniki dotyczą zmian o średnicy nieprzekraczającej 3 cm.

Piśmiennictwo

1. Reinfuss M., Byrski E., Walasek T. i wsp. Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. Nowotwory. *Journal of Oncology* 2011; 61: 221–223.
2. Harat M., Makarewicz R., Grzela M., Sokal P. Radiochirurgia zmian śródczaszkowych. *Onkologia Info* 2011; 3: 168–174.
3. Barnett G.H., Linskey M.E., Adler J.R. i wsp. Stereotactic radiosurgery — an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J. Neurosurg.* 2007; 106: 1–5.
4. Mazon J.J., Valéry C.A., Boisserie G., Cornu P. Historique de la radiochirurgie. *Cancer Radiothér.* 2012; 16: 2–6.
5. Regis J., Tamura M., Guillot C. i wsp. Radiosurgery with the world's first fully robotized Leksell Gamma Knife Perfexion in clinical use: a 200 patients prospective randomized, controlled comparison with the Gamma Knife. *Neurosurgery* 2009; 64: 346–355.
6. Koga T., Shin M., Saito N. Role of Gamma Knife Radiosurgery in neurosurgery. Past and future perspectives. *Neurol. Med. Chir. Tokyo* 2010; 50: 737–748.
7. Delpon G., Porcheron D., Thillays F. i wsp. Équipement requis pour la mise en oeuvre de la radiochirurgie et de la radiothérapie en condition stéréotaxiques intracrâniennes. *Cancer Radiothér.* 2012; 16: 26–29.
8. Kano H., Lunsford L.D., Flickinger J.C. i wsp. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. Part 1: management of Spetzler-Martin Grade I and II arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 2012; 116: 11–20.

9. Latorzeff I., Schlienger M., Sabatier J. i wsp. Radiochirurgie stéréotaxique des malformations artérioveineuses cérébrales. *Cancer Radiothér.* 2012; 16 (supl. 1): 46–56.
10. Liscák R., Vladyka V., Simonová G. i wsp. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliterations and complications. *Neurosurgery* 2007; 60: 1005–1014.
11. Spych M., Fijuth J., Klonowicz M., Radek M. Techniki stereotaktyczne w radioterapii guzów ośrodkowego układu nerwowego. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 135–139.
12. Yamamoto M., Atsuya A., Matsumaru V. i wsp. Long term follow-up results of intentional 2-stage GammaKnife surgery with an interval of least 3-years for arteriovenous malformations larger than 10 cm³. *J. Neurosurg.* 2012; 117: 126–134.
13. Dhople A.A., Adams J.R., Maggio W.W. i wsp. Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: implications of treatment and critical review of the literature. *J. Neurosurg.* 2009; 111: 351–358.
14. Latorzeff I., DeBono B., Sol J.S. i wsp. Traitement de la névralgie essentielle du trijumeau par radiochirurgie stéréotaxique. *Cancer Radiothér.* 2012; 16: 57–69.
15. Nagano O., Serizawa A., Higuchi Y. i wsp. Tumor shrinkage of vestibular schwannomas after Gamma Knife Surgery: results after more than 5 years of follow-up. *J. Neurosurg.* 2010; 113: 122–127.
16. Wojcieszek P. Nowoczesne leczenie nerwiaków nerwu słuchowego: radiochirurgia. *Onkologia Info* 2009; 6: 203–210.
17. Regis J., Warron R., Moucharrafen S. i wsp. Radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique des schwannomes vestibulaires. *Cancer Radiothér.* 2012; 16: 70–78.
18. Chand-Fouché M.E., Colin P., Bondiau P.Y. Adénomes hypophysaires: mise au point sur la pathologie et les techniques d'irradiation modernes. *Cancer Radiothér.* 2012; 16: 90–100.
19. Haberer S., Assouline A., Mazon J.J. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: encéphale et hypophyse. *Cancer Radiothér.* 2010; 14: 263–268.
20. Iwai Y., Yamanaka K., Yoshimura M. i wsp. Gamma knife radiosurgery for growth hormone-producing adenomas. *J. Clin. Neurosci.* 2010; 17: 299–304.
21. Kars M., Dekkers O.M., Pereira A.M., Romijn J.A. Update in prolactinomas. *Neth. J. Med.* 2010; 68: 104–112.
22. Colombo F., Casentini L., Cavedon C. i wsp. Cyberknife radiosurgery for benign meningiomas: short-term results in 199 patients. *Neurosurgery* 2009; 64: 7–13.
23. Delannes M., Mire J.P., Sabatier J., Thillays F. Radiothérapie stéréotaxique des méningiomes intracrâniennes. *Cancer Radiothér.* 2012; 16: 79–89.
24. Litré C.F., Colin P., Peruzzi P. i wsp. Fractionated stereotactic radiotherapy treatment of cavernous sinus meningiomas: a study of 100 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74: 1012–1017.
25. Milker-Zabel S., Huber P., Schlegel W. i wsp. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary optic nerve sheaths meningiomas. *J. Neurooncol.* 2009; 94: 419–424.
26. Takanashi F., Fukuoka M., Hojo A. i wsp. Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas. *Prog. Neurol. Surg.* 2009; 22: 96–111.
27. Clavier J.B., Voirin J., Kehrl P., Noël G. Radiothérapie en condition stéréotaxiques des gliomes malins: une revue de la littérature. *Cancer Radiothér.* 2010; 14: 739–754.
28. Fokas E., Wacker U., Gross M.W. i wsp. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas: a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy. *Strahlen. Onkol.* 2009; 185: 235–240.
29. Thariat J., Marcie S., Marcy P.Y. La radiothérapie stéréotaxique avec CyberKnife: aspects et développements technologiques récents. *Bull. Cancer* 2010; 97: 807–818.
30. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. i wsp. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 1665–1672.
31. Aoyama H., Shirato H., Tago M. i wsp. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs. stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2483–2491.
32. Chang E.L., Wefel J.S., Hess K.R. i wsp. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1037–1044.
33. Kocher M., Maarouf M., Bendel M. i wsp. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlenther. Onkol.* 2004; 18: 263–267.
34. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D. i wsp. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45: 427–434.
35. Sanghavi S.N., Miranpuri S.S., Chappel R. i wsp. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 51: 426–434.
36. Noël G., Daisne J.F., Thillays F. Radiothérapie en condition stéréotaxiques des métastases cérébrales. *Cancer Radiothér.* 2012; 16: 101–110.
37. Kavanagh B.D., Mc Garry M.C., Timmerman R.D. Extracranial radiosurgery for oligometastases. *Sem. Radiat. Oncol.* 2006; 16: 77–84.
38. Lee S.W., Choi E.K., Park H.J. i wsp. Stereotactic body frame based radiosurgery on consecutive days for primary or metastatic tumors in the lung. *Lung Cancer* 2003; 40: 309–315.
39. Joseph B., Supe S.S., Ramachandra A. CyberKnife: a double edge sword? *Rep. Pract. Oncol. Radiat.* 2010; 15: 93–97.
40. Koong A.C., Le Q.T., Ho A. i wsp. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 1017–1021.
41. Koong A.C., Christofferson E., Le Q.T. i wsp. Phase II study to access the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 320–323.