

Michał Spych¹, Jacek Fijuth^{1, 2}, Małgorzata Klonowicz², Maciej Radek³

¹Zakład Radioterapii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Zakład Teleradioterapii Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi

³Klinika Neurochirurgii i Chirurgii Nerwów Obwodowych Katedry Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Techniki stereotaktyczne w radioterapii guzów ośrodkowego układu nerwowego

Stereotactic techniques for radiotherapy tumors of the central nervous system

Adres do korespondencji:

dr med. Michał Spych
Zakład Radioterapii Katedry Onkologii UM
ul. Paderewskiego 4, 93–509 Łódź
tel.: (042) 689 55 51, faks: (042) 689 55 52
e-mail: spychmichal@o2.pl

STRESZCZENIE

Dzięki postępowi w zakresie technik pozycjonowania i unieruchamiania pacjenta oraz nowych możliwości obrazowania radiochirurgia stereotaktyczna (SRS) okazała się skuteczną metodą leczenia wewnątrzczaszkowych ognisk chorobowych. Technika stereotaktyczna opiera się na precyzyjnym zlokalizowaniu wewnątrzczaszkowego guza przy użyciu przestrzennie rozłożonych znaczników tworzących system trójwymiarowych współrzędnych. Radiochirurgię stereotaktyczną wykorzystuje się najczęściej w leczeniu tętniczo-żylnych malformacji naczyniowych (AVM), nieoperacyjnych przerzutów do mózgu i nerwiaków nerwu VIII. U chorych z AVM po podaniu jednorazowej, wysokiej dawki promieniowania jonizującego uzyskuje się odpowiedź pod postacią obliteracji w 60–90% przypadków przy ryzyku późnych powikłań wynoszącym 6–10%. Odsetek odpowiedzi zależy od wielkości (objętości) AVM. W nerwiakach nerwu VIII miejscowe wyleczenie uzyskuje się w ponad 95% przypadków ze znikomym odsetkiem późnych powikłań. W nieoperacyjnych, pojedynczych przerzutach do mózgu radiochirurgia stereotaktyczna przynosi zbliżone efekty do leczenia chirurgicznego. Do innych wskazań klinicznych radiochirurgii stereotaktycznej należą oponiaki, glejaki o wysokim stopniu złośliwości oraz gruczolaki przysadki.

Słowa kluczowe: radioterapia stereotaktyczna, radiochirurgia, guzy mózgu

ABSTRACT

As a result of a constant progress in accurate patient positioning and fixation techniques, as well as new possibilities in imaging methods, stereotactic radiosurgery (SRS) has been proved to be a new useful method of intracranial lesions' treatment. Stereotactic technique is a method using reference markers to precisely locate a target within three dimensional boundaries. Stereotactic radiosurgery is used most frequently in the treatment of arteriovenous malformations (AVM), solitary brain metastases, and acoustic nerve neuromas. In AVM, local control is obtained in 60–90% with late toxicity risk in range of 6–10% after delivering a single, high dose of ionizing radiation. Percentage response depends on AVM's size (volume). It is possible to obtain local control in more than 95% patients with acoustic nerve neuroma, with acceptable late toxicity risk. The treatment's effects of solitary brain metastases are comparable to surgical treatment. Other clinical indications for SRS are meningiomas, high grade gliomas, and pituitary adenomas.

Key words: stereotactic radiotherapy, radiosurgery, brain tumors

Wstęp

Technika stereotaksji opiera się na precyzyjnym zlokalizowaniu wewnątrzczaszkowego ogniska chorobowego przy użyciu przestrzennie rozłożonych znaczników tworzących system trójwymiarowych współrzędnych.

Radiochirurgia stereotaktyczna (SRS, *stereotactic radiosurgery*) jest to podanie pojedynczej wysokiej dawki promieniowania jonizującego w obszarze wewnątrzczaszkowej zmiany chorobowej, zlokalizowanej za pomocą techniki stereotaktycznej przy jednoczesnej maksymalnej ochronie zdrowych tkanek. Frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna jest techniką napromieniania kilkoma lub kilkadziesiątoma dawkami frakcyjnymi z wykorzystaniem technik stereotaktycznych.

Poniżej przedstawiono zestawienie technik, wskazań i wyników radiochirurgii i frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej.

Warunki zastosowania technik stereotaktycznych

Do przeprowadzenia zabiegu radiochirurgii stereotaktycznej niezbędne jest spełnienie określonych warunków. Na procedurę tę składa się precyzyjne unieruchomienie głowy pacjenta z zapewnieniem odtwarzalności, dokładne uwidocznienie w dostępnych badaniach obrazowych ogniska chorobowego z możliwością komputerowej fuzji obrazu, zakonturowanie w systemie planowania, w warunkach stereotaktycznych, ogniska chorobowego oraz struktur krytycznych — gałek ocznych, nerwów wzrokowych, skrzyżowania nerwów wzrokowych, pnia mózgu, obliczenie dawki w planowanej objętości tarczowej (PTV, *planning target volume*), a następnie precyzyjne przeprowadzenie napromienienia z dokładnością do 1–2 mm.

W radiochirurgii stereotaktycznej przy użyciu akceleratorów liniowych wiązka promieniowania jonizującego kształtowana jest poprzez kolimatory stożkowe lub mikrokolimator wielolistkowy (m-MLC, *micro-multileaf collimator*). Ruchome przesłony — „listki” — przesuwają się i ściśle dopasowują do kształtu ogniska chorobowego. Ich precyzyjną pozycję nadającą kształt wiązce promieniowania jonizującego definiuje fizyk medyczny w komputerowym systemie planowania [1–4].

Wskazania kliniczne

Zmiany nienowotworowe

Malformacje naczyniowe tętniczno-żylnie

Malformacje naczyniowe (AVM, *arterio-venous malformations*) stanowią klasyczne wskazanie do radiochirurgii

stereotaktycznej. Podanie jednorazowej wysokiej dawki promieniowania jonizującego prowadzi do wystąpienia późnego odczynu popromiennego, przebudowy ścian patologicznych naczyń, czego następstwem jest ich obliteracja [5]. Odsetek całkowitych obliteracji mieści się w przedziale 60–90% [6–8]. Skuteczność metody zależy od podanej dawki minimalnej oraz od wielkości zmiany [9, 10]. Przedział dawek minimalnych zależy od wielkości napromienianego ogniska. W większości ośrodków neurochirurgicznych pacjentów klasyfikuje się do poszczególnych grup prognostycznych według skali Spetzler-Martina. Pacjenci poddani interwencji neurochirurgicznej w 1., 2. i 3. stopniu według wyżej wymienionej skali mają niższy stopień ryzyka wystąpienia trwałych powikłań neurologicznych (2–3%), podczas gdy w 4. i 5. stopniu skali Spetzler-Martina ryzyko to wynosi około 20% [11].

Działania niepożądane zabiegu radiochirurgii, takie jak nasilenie istniejących lub powstanie nowych ubytków neurologicznych, mają najczęściej charakter przemijający, zależą przede wszystkim od lokalizacji zmiany oraz zastosowanej dawki. Ich częstość waha się na poziomie około 6–10% [12]. Skuteczność metod inwazyjnych w leczeniu AVM jest duża. Odsetek całkowitych resekcji mieści się w przedziale 85–100%, jednak w grupie chorych w 4. i 5. stopniu według skali Spetzler-Martina odsetek powikłań po zabiegu jest zdecydowanie większy niż po radiochirurgii.

Nieżłośliwe nowotwory mózgu

Oponiaki

Klasycznymi wskazaniami do radiochirurgii lub frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej w oponiakach są nawroty po leczeniu operacyjnym, niecałkowita resekcja guza lub zmiany nieoperacyjne. W 1957 roku Simpson opublikował wyniki badania, w którym wykazał ścisłą zależność między stopniem resekcji oponiaka a ryzykiem miejscowej wznowy. W badaniu tym autor zdefiniował pięciostopniową skalę radykalności resekcji oponiaków. Po 20-letniej obserwacji odsetek wznów miejscowych dających kliniczne objawy wyniósł 9%, 19% i 29% u pacjentów z odpowiednio 1., 2. i 3. stopniem resekcyjności [13]. Grupa specjalistów z *Mayo Clinic* porównała odsetek miejscowych wyleczeń w grupie 198 pacjentów. U 136 pacjentów dokonano resekcji guza, a u 62 zastosowano radiochirurgię jako leczenie pierwotne. Odsetek wznów i progresji był wyższy w grupie pacjentów poddanych resekcji (12%) niż w grupie chorych leczonych za pomocą radiochirurgii (2%, $p = 0,04$). Nie odnotowano znamienych różnic pod względem odsetka przeżyć wolnych od progresji (PFS, *progression free survival*) w 3. i 7. roku obserwacji w grupie chorych po resekcji w stopniu 1 w skali Simpsona i w grupie chorych poddanych radiochirurgii. Radiochirurgia pozwoliła uzyskać

natomiast wyższy odsetek przeżyć wolnych od progresji w porównaniu z grupą chorych po zabiegach radykalnych w 2 stopniu Simpsona (odsetek PFS po 3 i 7 latach obserwacji odpowiednio wynosił 91% i 82%) i w 3–4 stopniu Simpsona (odsetek PFS po 3 i 7 latach obserwacji wynosił odpowiednio 68% i 34%). Powikłania dotyczyły 10% chorych poddanych radiochirurgii w porównaniu z 22% powikłań w grupie leczonych operacyjnie [14]. Wydaje się, że radiochirurgia stereotaktyczna jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia w wyselekcjonowanej grupie chorych z oponiakami, których poddano zabiegowi operacyjnemu i u których wystąpiła wznowa.

Nerwiaki nerwu VIII

Nerwiak nerwu VIII jest zmianą histopatologicznie łagodną o powolnym wzroście średnio 1–2 mm w ciągu roku [15, 16]. Leczenie chirurgiczne pozostaje nadal standardowym postępowaniem w przypadku rozpoznania nerwiaka nerwu VIII. Grupa specjalistów z Houston w swoim badaniu porównała dwie metody leczenia pod względem skuteczności, wczesnych i późnych powikłań. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w miejscowej wyleczalności w obu grupach. Okazało się, że mikrochirurgia wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony nerwów czaszkowych: nerwu V i VII. Radiochirurgia okazała się lepszą metodą pozwalającą oszczędzić słuch. U 57% chorych udało się zachować słuch, podczas gdy w grupie chorych leczonych zabiegowo odsetek ten wynosił 14%. Wyniki te potwierdzają liczne opublikowane badania. Odsetek miejscowych wyleczeń w okresie 5–6-letnich obserwacji wynosi ponad 95%, z akceptowalnym odsetkiem powikłań późnych pod postacią dysfunkcji nerwów czaszkowych i z wysokim odsetkiem chorych z zachowanym słuchem [17–20].

Gruczolaki przysadki

Gruczolaki przysadki można podzielić na wydzielające hormony przysadki, wśród nich guzy prolaktynowe, guzy wydzielające hormon wzrostu oraz wydzielające hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Drugą grupę stanowią gruczolaki niewykazujące czynności hormonalnej. Objawy chorobowe wywołane przez nie zależą od ucisku na skrzyżowanie nerwów wzrokowych, nerwy przebiegające w ścianach zatok jamistych oraz na zdrową przysadkę, powodując jej niedoczynność.

W przypadkach leczonych tylko operacyjnie długotrwała kontrola wzrostu guza wynosi 50–80%. Frakcjonowaną radioterapię stereotaktyczną można stosować jako leczenie uzupełniające mające zapobiec odrostowi guza po operacji lub jako leczenie w przypadku stwierdzenia odrostu guza po domniemanej doszczętnej resekcji lub w celu leczenia znanych nieusuniętych fragmentów guza, co może mieć miejsce, kiedy guz wykazuje wzrost ponadsiódłowy albo zajmuje jedną lub obie zatoki jami-

ste. Uzyskanie kontroli wzrostu guzów w ponad 90% potwierdzają wyniki licznych publikacji [21–23].

Złośliwe nowotwory mózgu

Przerzuty do mózgu

Przerzuty do mózgu są najczęstszym wskazaniem do radiochirurgii stereotaktycznej. Średni czas przeżycia chorych, których nie poddano leczeniu lub którzy przyjmowali kortykosteroidy lub u których zastosowano napromienianie paliatywnie na obszar całego mózgowia wynosi odpowiednio: pacjenci nieleczeni — 1–2 miesiące, stosujący kortykosteroidy — 3 miesiące i po paliatywnej radioterapii obszaru mózgowia — 6 miesięcy. W grupie chorych poddanych leczeniu operacyjnemu, a następnie napromienionych na obszar całego mózgowia, średni czas przeżycia wydłuża się do 7–8 miesięcy [24]. Sneed opublikował wyniki badania, którym objął 105 chorych z przerzutami do mózgu przydzielonych do dwóch grup, w których zastosowano dwie strategie leczenia: radiochirurgię stereotaktyczną (SRS) vs. napromienienie całego mózgowia (WBRT, *whole-brain radiation therapy*) + radiochirurgia stereotaktyczna (SRS). Średni czas przeżycia w obu grupach był zbliżony i wynosił odpowiednio 11,3 miesiąca w grupie poddanych radiochirurgii (SRS) i 11,1 miesiąca w grupie, w której radiochirurgię zastosowano do miejscowego podwyższenia dawki po radioterapii całego mózgowia [25]. Grupa specjalistów z Pittsburgha opublikowała wyniki badania, w którym zestawiono dwie strategie postępowania w odwrotnej konfiguracji. Grupę chorych podzielono na leczonych w sposób skojarzony — radiochirurgia stereotaktyczna razem z radioterapią obszaru całego mózgowia (WBRT + SRS) i grupę, w której zastosowano jedynie radioterapię całego mózgowia. Odsetek miejscowych niepowodzeń po roku obserwacji wyniósł w grupie napromienianych na obszar całego mózgowia 100%, a w grupie, w której radiochirurgię stereotaktyczną stosowano do miejscowego podwyższenia dawki — 8%. Średni czas wolny od progresji wynosił 6 miesięcy w grupie pacjentów wyłącznie napromienianych na obszar całego mózgowia i odpowiednio 36 miesięcy w grupie, w której zastosowano skojarzoną strategię leczenia. Średni czas przeżycia w obu grupach wynosił odpowiednio 6 miesięcy i 11 miesięcy. Czas przeżycia zależał od zaawansowania choroby nowotworowej, obecności innych przerzutów odległych, wieku i stanu ogólnego [26, 27]. Ryzyko wczesnych i późnych powikłań wynosiło 4–9%. Radiochirurgia stereotaktyczna okazała się skuteczną i bezpieczną metodą leczenia przerzutów do mózgu.

Złośliwe glejaki mózgu

Rokowanie u chorych z rozpoznaniem glejaka w III i IV stopniu złośliwości jest bardzo niekorzystne. Średni czas przeżycia w glejaku wielopostaciowym wynosi 11–12 miesięcy. W opinii niektórych autorów dodatko-

we podwyższenie dawki za pomocą radiochirurgii stereotaktycznej mogłoby poprawić indeks terapeutyczny [28–31]. Shrieve wykazał, że w wyselekcjonowanej grupie chorych podwyższenie dawki w obszarze resztkowej zmiany może zwiększyć odsetek przeżyć. W opisanym badaniu w grupie 78 chorych leczonych chirurgicznie, napromienionych w sposób konwencjonalny do dawki około 60 Gy i następnie poddanych zabiegowi radiochirurgii stereotaktycznej odsetek rocznych i 2-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 88,5% i 35,9%. Wyraźną korzyść odnieśli pacjenci w wieku do 40 roku życia oraz w grupach prognostycznych RTOG o korzystniejszych parametrach. U 50% chorych konieczne było przeprowadzenie reoperacji z powodu ogniskowej popromiennej martwicy mózgu lub wznowy miejscowej [32]. Eskalacja dawki za pomocą frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej wiąże się z mniejszym odsetkiem powikłań i konieczności reoperacji z tego względu. Wyników tych nie potwierdzono w badaniu RTOG 93–05. Średni czas przeżycia w grupie pacjentów, u których zastosowano eskalację dawki przy użyciu radiochirurgii stereotaktycznej wyniósł 13,6 miesiąca w porównaniu z grupą chorych leczonych standardowo — 13,5 miesiąca. Przyczyną niepowodzeń w obu grupach najczęściej była wznowa miejscowa [33]. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych wieloośrodkowych badań w celu oceny skuteczności i stopnia ryzyka wystąpienia powikłań w wyniku eskalowania dawki techniką radiochirurgii bądź radioterapii stereotaktycznej.

Podsumowanie i wnioski

Radiochirurgia stereotaktyczna okazała się skuteczną i bezpieczną metodą leczenia zmian chorobowych zlokalizowanych wewnątrzczaszkowo. Odgrywa istotną rolę w terapii malformacji naczyniowych, nerwiaków nerwu VIII, oponiaków, gruczolaków przysadki, ognisk przerzutowych do ośrodkowego układu nerwowego oraz leczeniu glejaków o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Pozwala na bezpieczne podanie wysokiej dawki promieniowania jonizującego w obszarze zmian niedostępnych chirurgicznie. Stanowi znakomite uzupełnienie leczenia w przypadku odrostu guza lub wtedy, gdy fragment guza musi być pozostawiony z powodu zbyt dużego ryzyka powstania powikłań około- i pooperacyjnych. Dzięki rozwojowi nowoczesnych technik obrazowania, fuzji obrazu oraz pozycjonowania pacjenta odsetek powikłań po leczeniu mieści się w przedziale wartości 2–10%. Ryzyko powikłań wiąże się z wielkością zmiany, jej lokalizacją, dawką maksymalną, niehomogennością rozkładu dawki. Należy podkreślić, że nadal wskazana jest wieloośrodkowa i wielospecjalistyczna współpraca w celu oceny indeksu terapeutycznego, jak również wyszukiwania nowych kierunków rozwoju i zastosowania

klinicznego technik stereotaktycznych w teleradioterapii chorób ośrodkowego układu nerwowego.

Piśmiennictwo

1. Devaux B., Nataf F., Meder J.F., Turak B., Merienne L. Prospects and future: evolution of stereotactic methodology for planning. *Neurochirurgie*. 2001; 47(2–3 Pt 2): 253–259.
2. Miranpuri A.S., Tome W.A., Paliwal B.R., Kesslering C., Mehta M.P. Assessment of patient-independent intrinsic error for a noninvasive frame for fractionated stereotactic radiotherapy. *Int. J. Cancer*. 2001; 96: 320–325.
3. Schwartz M.L., Ramani R., O'Brien P.F., Young C.S., Davey P., Hudoba P. Frameless stereotaxy for radiosurgical planning and follow-up. *Acta Neurochir. Suppl.* 1995; 63: 52–56.
4. Hamm K.D., Surber G., Schmucking M. i wsp. Stereotactic radiation treatment planning and follow-up studies involving fused multimodality imaging. *Neurosurg.* 2004; 101 (supl. 3): 326–333.
5. Chang S.D., Shuster D.L., Steinberg G.K., Levy R.P., Frankel K. Stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: pathologic changes in resected tissue. *Clin. Neuropathol.* 1997; 16; 2: 111–116.
6. Colombo F., Pozza F., Chiarego G., Casentini L., Luca G.D., Francescon P. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations an update. *Neurosurgery* 1994; 34: 14–21.
7. Karlsson B., Lax I., Soderman M. Can the probability for obliteration after radiosurgery for arteriovenous malformations be accurately predicted?. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 313–319.
8. Miyawaki L., Dowd C., Wara W. i wsp. Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large AVMS. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 44: 1089–1106.
9. Karlsson B., Lindquist C., Steiner L. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations *Neurosurgery* 1997; 40: 425–430.
10. Pollock B.E., Flickinger J.C., Lunsford L.D., Maitz A., Kondziolka D. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42: 1239–1244.
11. Hamilton M.G. and Spetzler R.F. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994; 34: 2–6.
12. Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D. i wsp. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 44: 67–74.
13. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1957; 20: 22–39.
14. Bruce E. Pollock, Stafford S.L., Utter A., Giannini C., Schreiner S.A. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to simpson grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 55: 1000–1005.
15. Lanser M.J., Sussman S.A., Fraser K. i wsp. Epidemiology, pathogenesis, and genetics of acoustic tumors. *Oto. Clin. N. Am.* 1992; 25: 499–520.
16. Eldridge R., Parry D. Summary: vestibular schwannoma (acoustic neuroma) consensus development conference. *Neurosurgery* 1992; 30: 2–964.
17. Flickinger J.C., Kondziolka D., Niranjana A., Maitz A., Vovnov G., Lunsford L.D. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 225–230.
18. Flickinger J.C., Kondziolka D., Niranjana A., Lunsford L.D. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *Neurosurg.* 2001; 94: 1–6.
19. Miller R.C., Foote R.L., Coffey R.J. i wsp. Decrease in cranial nerve complications after radiosurgery for acoustic neuromas: a prospective study of dose and volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999 15; 43: 305–311.
20. Spiegelmann R., Lidar Z., Gofman J., Alezra D., Hadani M., Pfeffer R. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma. *J. Neurosurg.* 2001; 94: 7–13.
21. Sheehan J.P., Niranjana A., Sheehan J.M., Jane J.A. i wsp. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate

- review of its safety, efficacy and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J. Neurosurg.* 2005; 102: 678–691.
22. Pollock B.E., Carpenter P.C. Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual nonfunctionating pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2003; 53: 1086–1094.
 23. Park P., Chandler W.F., Barkan A.L., Orrego J.J. i wsp. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2004; 55: 100–107.
 24. Broadbent A.M., Hruby G., Tin M.M., Jackson M., Firth I. Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 71: 259–265.
 25. Sneed P.K., Lamborn K.R., Forstner J.M., McDermott M.W., Chang S., Park E., Gutin P.H., Phillips T.L., Wara W.M., Larson D.A. Radiotherapy for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 549–558.
 26. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D., Kassam A., Flickinger J.C. 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.
 27. Hasegawa T., Kondziolka D., Flickinger J.C., Germanwala A., Lunsford L.D. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery.* 2003; 52: 1318–1326.
 28. Nwokedi E.C., DiBiase S.J., Jabbour S., Herman J., Amin P., Chin L.S. Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 2002; 50: 41–46.
 29. Kondziolka D., Flickinger J.C., Bissonette D.J., Bozik M., Lunsford L.D. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery* 1997; 41: 776–783.
 30. Van Kampen M., Engenhardt-Cabillic R., Debus J., Fuss M., Rhein B., Wannenmacher M. The radiosurgery of glioblastoma multiforme in cases of recurrence. The Heidelberg experiences compared to the literature. *Strahlenther Onkol.* 1998; 174: 19–24.
 31. Hudes R.S., Corn B.W., Werner-Wasik M. i wsp. A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 293–298.
 32. Shrieve D.C., Alexander E. 3rd, Black P.M. i wsp. Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome. *J. Neurosurg.* 1999; 90: 72–77.
 33. Souhami L., Seiferheld W., Brachman D. i wsp. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93–05 protocol. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 853–860.