

Glejak wielopostaciowy mózgu – problem coraz bardziej aktualny

Glioblastoma – the topical problem

Ewelina Bigos¹, Michał Konrad Spych², Michał Mastowski¹, Leszek M. Gottwald¹, Jacek Fijuth¹

¹Zakład Teleradioterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

²Oddział Radioterapii i Onkologii Ogólnej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Streszczenie

W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, patologii i leczenia chorych na glejaka wielopostaciowego mózgu (*glioblastoma multiforme* – GBM). Objawy choroby mogą być bardzo nietypowe, co jest szczególnie istotne w związku z rosnącą liczbą zachorowań na pierwotne guzy mózgu (w tym na glejaka wielopostaciowego), coraz dłuższego średniego czasu życia, a co za tym idzie – zwiększającej się populacji chorych w podeszłym wieku z rozpoznaniem GBM.

Guzy pierwotne mózgu stanowią do 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Spośród nich najczęstszym jest GBM. Prawdopodobieństwo zapaadalności rośnie z wiekiem i osiąga 50/100 000 w wieku 75 lat. Etiologia nowotworów złośliwych ośrodkowego układu nerwowego nie jest do końca poznana. Istnieje kilka rodzajów hipotetycznych czynników powiązanych z powstawaniem nowotworu.

Obraz kliniczny guza mózgu zależy od rozpoznania histopatologicznego, stopnia złośliwości i umiejscowienia. Wyróżnia się objawy ogólne wywołane wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym oraz objawy ogniskowe uzależnione od lokalizacji guza. Odmierna jest manifestacja kliniczna u osób w wieku podeszłym, u których choroba przebiega w postaci zespołu rzekomoudarowego lub zespołu rzekomopsychotycznego. Diagnostowanie guzów mózgu współcześnie opiera się na badaniu rezonansem magnetycznym, który jest metodą preferowaną, oraz na powszechnie dostępnej tomografii komputerowej. Pomocne bywa też badanie pozytonowej tomografii emisyjnej i spektroskopii rezonansu magnetycznego.

Leczeniem pierwszego rzutu jest możliwie szeroki i bezpieczny zabieg chirurgiczny. Rozpoznanie GBM stanowi wskazanie do pooperacyjnej radioterapii lub radiochemioterapii, uznanej aktualnie za standardową metodę postępowania pooperacyjnego, niezależnie od rozległości operacji. Rokowanie u chorych na GBM pozostaje złe i wciąż stanowi istotny problem kliniczny. Często jedynym postępowaniem u chorych z tym nowotworem jest leczenie objawowe.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, radioterapia, chemioterapia.

Abstract

In this article we present up to date information on the epidemiology, pathology and treatment modalities in patients with glioblastoma.

The primary brain tumors account for up 2% of all malignancies. Probability of morbidity rise with age, and it is 50/100 000 at the age of 75 years old. The etiology of brain tumors is unfortunately not clear, but increasingly research is pointing toward genetic mutations.

Clinical presentation depends on tumor location, associated expansion, and surrounding edema. The neurologic effects of an intracranial tumor may be somewhat predicted by its location. With significant cerebral edema or hydrocephalus signs of increased intracranial pressure (nausea, vomiting, headache) and generalized cerebral dysfunction may predominate. It is significant that glioblastoma can cause neuropsychological changes. The initial workup of patients with brain tumors must include a complete history, and a general physical examination. The most commonly useful is magnetic resonance imaging. Computed tomography scans with contrast material also are useful.

Current treatment recommendations call for maximal safe surgical resection followed by adjuvant irradiation with concurrent and adjuvant temozolomide. Treatment requires effective teamwork from neurosurgeons and radiation oncologists. The prognosis for patients with glioblastoma remain bad.

Key words: glioblastoma, radiotherapy, chemotherapy.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewelina Bigos, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi,
e-mail: ewebigos@gmail.com

EPIDEMIOLOGIA I ETIOLOGIA GUZÓW MÓZGU

Guzy pierwotne mózgu stanowią do 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Występują w każdym wieku. Według Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i inne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi ok. 3000 przypadków rocznie [1]. Blisko połowa nowotworów OUN występujących u dorosłych to glejaki o wysokim stopniu złośliwości. Spośród nich najczęstszym, stanowiącym do 60% tych guzów, a u osób po 60. roku życia nawet do 80%, jest glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforme* – GBM). Prawdopodobieństwo zachorowania na ten nowotwór rośnie wraz z wiekiem [2–5].

Etiologia nowotworów złośliwych OUN nie jest do końca poznana. W predyspozycji do zachorowania na guza mózgu postuluje się udział dziedzicznych chorób, takich jak neurofibromatoza typu I i II, choroba Hippel-Lindaua czy Li-Fraumeni [6]. Narażenie zawodowe i ekspozycja środowiskowa są uważane za czynniki wpływające na ryzyko zachorowania na nowotwór OUN. Do czynników chemicznych o prawdopodobnym działaniu rakotwórczym należą m.in. związki powstające w procesie przetwarzania ropy naftowej, nitrozoaminy, węglowodory aromatyczne, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące czy infekcje wirusowe (wirus Epsteina-Barr) [7–9].

OBRAZ KLINICZNY I ROZPOZNAWANIE GUZÓW MÓZGU

Obraz kliniczny guza mózgu zależy przede wszystkim od lokalizacji zmian i stopnia złośliwości. Guzy mózgu często manifestują się napadami padaczkowymi różnego typu oraz neurologicznymi deficytami zależnymi od umiejscowienia procesu nowotworowego. Bóle głowy i zaburzenia osobowości należą do nierzadkich, ale i niespecyficznych objawów, niejednokrotnie utrudniających i opóźniających właściwe rozpoznanie. Należy również podkreślić, że odmienna jest manifestacja kliniczna u osób w wieku starszym. Zdarza się, że choroba przebiega w postaci zespołu rzekomoudarowego lub zespołu rzekomopsychotycznego [3, 6]. Zespół objawów przypominających udar wynika z krwawienia do

guza i występuje u ok. 5% chorych. Objawy ogólne u osób w wieku podeszłym często są dyskretne bądź nie występują wcale [5, 6]. Wynika to z odmiennych warunków wewnątrzczaszkowych – zmniejszającą się z wiekiem objętością mózgu, czyli powiększającą się objętością „wolną”, oraz często współwystępującymi zmianami naczyniopochodnymi.

Pierwotne guzy mózgu niezwykle rzadko powodują przerzuty pozaczaszkowe. Spotyka się je w przebiegu gwiaździaka o wysokim stopniu złośliwości, rdzeniaka i rozrodzaka [5, 6]. W przypadku glejaka wielopostaciowego opisywane są jedynie kazuistyczne przypadki przerzutów odległych [3, 6].

Rozpoznawanie i różnicowanie guzów mózgu współcześnie opiera się na badaniu rezonansem magnetycznym, który jest metodą preferowaną, oraz tomografii komputerowej. Pomocne bywają też badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem deoksyglukozy znakowanej izotopem ^{18}F i spektroskopia rezonansu magnetycznego, zwłaszcza w różnicowaniu wznowy miejscowej od zmian popromiennych [3].

HISTOPATOLOGIA. GLEJAKI PIERWOTNE I WTORNE

Zgodnie z najnowszą (2010 r.) klasyfikacją wg WHO wśród nowotworów OUN wyróżnia się kilkanaście różnych kategorii, w tym guzy neuroepitelialne, nowotwory nerwów czaszkowych i rdzeniowych, chłoniaki, nowotwory okolicy siodła tureckiego, guzy z pierwotnych komórek rozrodczych oraz nowotwory o charakterze przerzutowym [9].

Glejaki są nowotworami zbudowanymi z komórek wykazujących cechy różnicowania glejowego o różnym stopniu złośliwości. Wyróżnia się wśród nich m.in. gwiaździaki, skąpodrzewiaki, wyściółczaki, guzy mieszane oraz nowotwory splotu naczyniówkowego. Najczęstsze w tej grupie są gwiaździaki (75% wszystkich glejaków). Powszechnie uznawana klasyfikacja WHO dzieli glejaki na 4 kategorie w zależności od ich obrazu komórkowego, stopnia atypii, indeksu mitotycznego, proliferacji drobnych naczyń oraz martwicy. Glejaki o niskim stopniu złośliwości (*low grade glioma* – LGG) są stosunkowo łagodne (5 lat przeżywa 80% chorych), wolno rosną i cechuje je dobre rokowanie po resekcji chirurgicznej. Glejaki o wysokim stopniu złośliwości (*high grade glioma*

– HGG) to guzy z obecnością dwóch lub więcej niekorzystnych czynników histologicznych, zaliczane do nowotworów złośliwych o III i IV stopniu złośliwości. Należą tu takie glejaki, jak gwiaździak anaplastyczny, skąpodrzewiak anaplastyczny oraz glejak wielopostaciowy IV stopnia [8].

Bardzo agresywny przebieg kliniczny mają GBM zbudowane z małych komórek, o wyższym wskaźniku proliferacyjnym [8, 9]. Bogatokomórkowość (tym samym wielopostaciowość) może sugerować czasami inne rozpoznania histopatologiczne (np. prymitywny guz neuroektodermalny, przerzut raka gruczołowego, płaskonabłonkowego, mięsaka). W razie wątpliwości diagnostycznych przeprowadzany jest test na obecność białka filamentów cytoplazmatycznych GFAP (*glial fibrillary acidic protein*). Typowa dla GBM w obrazie histopatologicznym jest obecność martwicy. Relatywnie często stwierdza się także ogniska krwawienia w guzie [7].

Wyróżnia się GBM pierwotne i wtórne, różniące się zarówno pod względem klinicznym, jak i genetycznym. Prawie wszystkie wtórne GBM cechują się mutacjami genu *IDH1*, podczas gdy w pierwotnych GBM mutacje te występują niezwykle rzadko. Pierwotne GBM pojawiają się *de novo* zazwyczaj (ok. 60%) u osób po 50. roku życia, objawy kliniczne trwają zwykle nie dłużej niż 3 miesiące. Są one wyjątkowo heterogenne i charakteryzują się różnorodnymi zmianami genetycznymi. Występuje w nich zwiększona aktywność receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR), inaktywacja fosfatazy i homologa tensyny, których geny ulegają delecji na chromosomie 10 (*phosphatase and tensin homolog* – PTEN) i niezmutowanym p53. Wtórne GBM (ok. 40%) powstają u pacjentów poniżej 45. roku życia i rozwijają się poprzez transformację nowotworów stopnia II i III wg WHO. Czas do progresji zawiera się w przedziale 1–10 lat [5].

LECZENIE GLEJAKÓW WIELOPOSTACIOWYCH

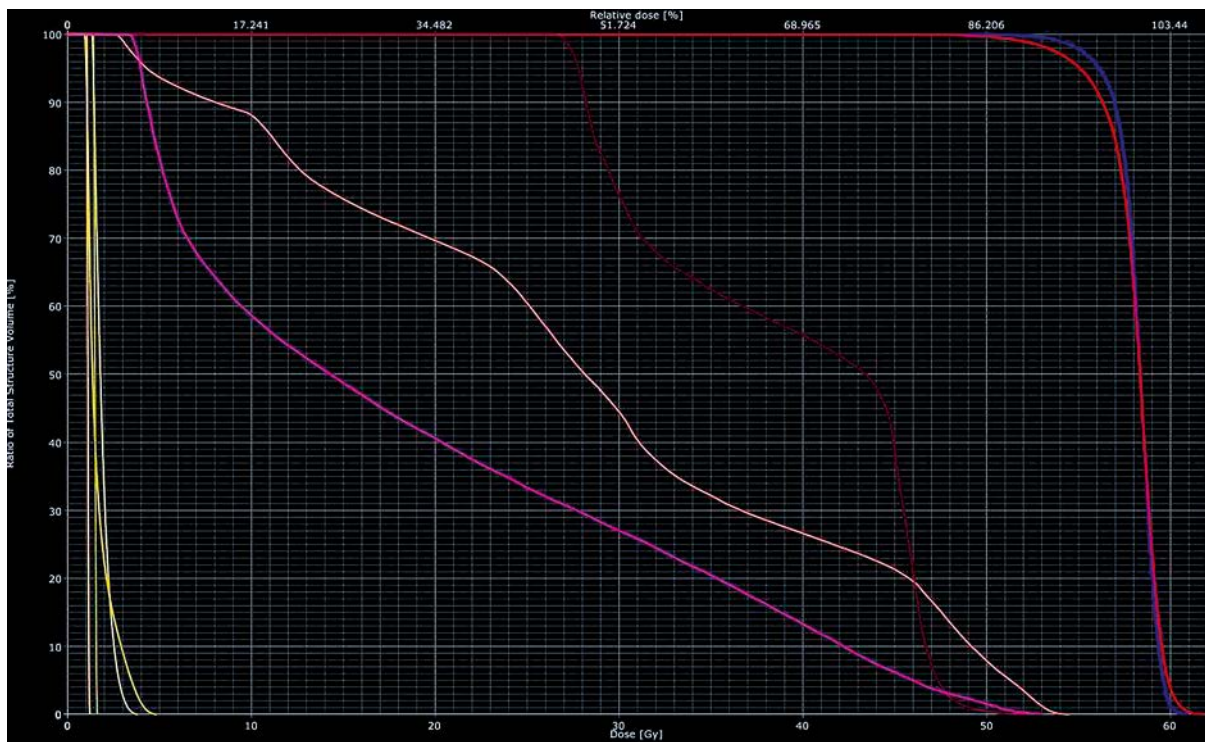
Zasadniczym celem prowadzonego postępowania u każdego chorego z GBM jest przedłużenie czasu przeżycia i zapewnienie możliwie najlepszej jakości życia. Według danych z piśmiennictwa mediana przeżycia całkowitego tych chorych wynosi 9–12 miesięcy [10–18].

Leczeniem pierwszego rzutu jest zabieg chirurgiczny. Decyzje dotyczące agresywności leczenia chirurgicznego są złożone i zgodnie z rekomendacjami NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) zależą od wieku pacjenta, jego stanu ogólnego, odległości guza od tzw. elokwentnych struktur mózgu, tzn. takich, które odpowiadają za ważne funkcje życiowe, technicznych możliwości resekcji zmian oraz

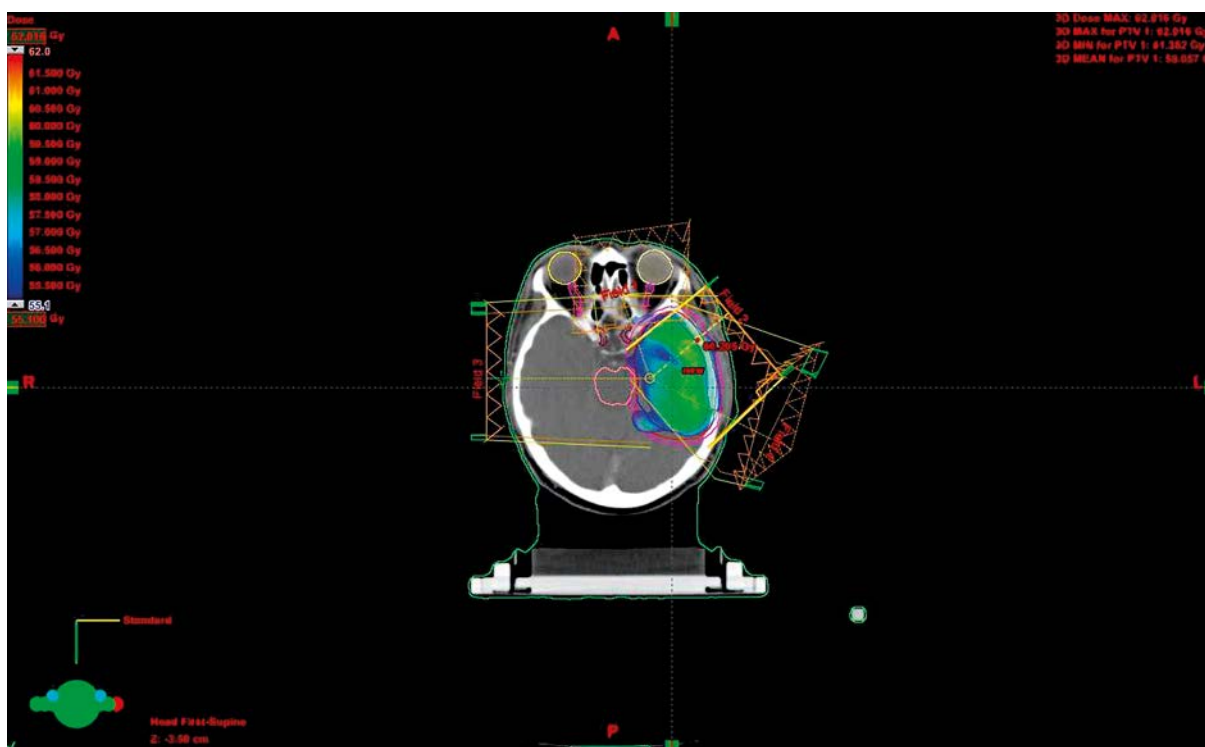
w przypadku pacjentów z chorobą nawrotową – od czasu od ostatniej interwencji chirurgicznej [19, 20]. Zakres operacji może obejmować: biopsję stereotaktyczną lub otwartą, procedury odbarczające, resekcję subtotalną lub całkowite usunięcie guza w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. Z uwagi na wyjątkowo naciekający charakter nowotworu doszczętne jego usunięcie jest praktycznie niemożliwe, co powoduje, że procedury chirurgiczne mają na celu umożliwienie rozpoznania histopatologicznego oraz maksymalnie radykalną resekcję guza. Przeżycie całkowite chorego leczonego jedynie metodą chirurgiczną wynosi średnio 4 miesiące [20].

Rozpoznanie GBM jest więc wskazaniem do pooperacyjnej radioterapii, standardowej metody leczenia pooperacyjnego, niezależnie od rozległości zabiegu chirurgicznego. W kilku badaniach z randomizacją wykazano jej wpływ nie tylko na czas wolny od nawrotu choroby, lecz także na czas przeżycia ogólnego [18–22]. Rodzaj zastosowanej techniki radioterapii jest uzależniony m.in. od rokowania, doszczętności zabiegu chirurgicznego, stanu neurologicznego chorego oraz od możliwości ośrodka onkologicznego. Obecnie szeroko stosowany jest schemat radioterapii konwencjonalnej zakładający podanie dawki całkowitej 60 Gy w 30 frakcjach, po 2 Gy w ciągu 6 tygodni leczenia [22]. Wykorzystanie radiochirurgii oraz brachyterapii w leczeniu GBM jest nadal przedmiotem badań w licznych ośrodkach [23, 24]. Na rycinach 1.–4. przedstawiono obrazy z planowania radioterapii.

Wartościową metodą powszechnie stosowaną od 2007 r. w Polsce u chorych z GBM w dobrym stanie ogólnym jest równoczesna radiochemioterapia z zastosowaniem temozolomidu, z następową chemioterapią uzupełniającą temozolomidem. W 2005 r. temozolomid został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych przez FDA (*US Food and Drug Administration*) do leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z GBM, a w 2007 r. został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej, w tym w Polsce. W trakcie radioterapii temozolomid podawany jest codziennie w dawce 75 mg/m². Po jej zakończeniu chory otrzymuje 6 cykli temozolomidu w dawce 150–200 mg/m² przez 5 dni powtarzanych co 28 dni. Przeżycia 5-letnie notuje się u prawie 10% chorych otrzymujących radiochemioterapię z wykorzystaniem temozolomidu i u jedynie 1,9% chorych leczonych z zastosowaniem samodzielnej radioterapii. U chorych, u których występuje hipermetylacja promotora genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu naprawczego MGMT (*06-methylguanine-DNA-methyltransferase*), leczenie to zwiększa prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia ogólnego do 34%. W przypadku braku metylacji wskaźnik 2-letniego przeżycia wynosi zaledwie 8% [25, 26].



Ryc. 1. Histogram ilustrujący rozkład dawki promieniowania w obszarach tarczowych i narządach krytycznych

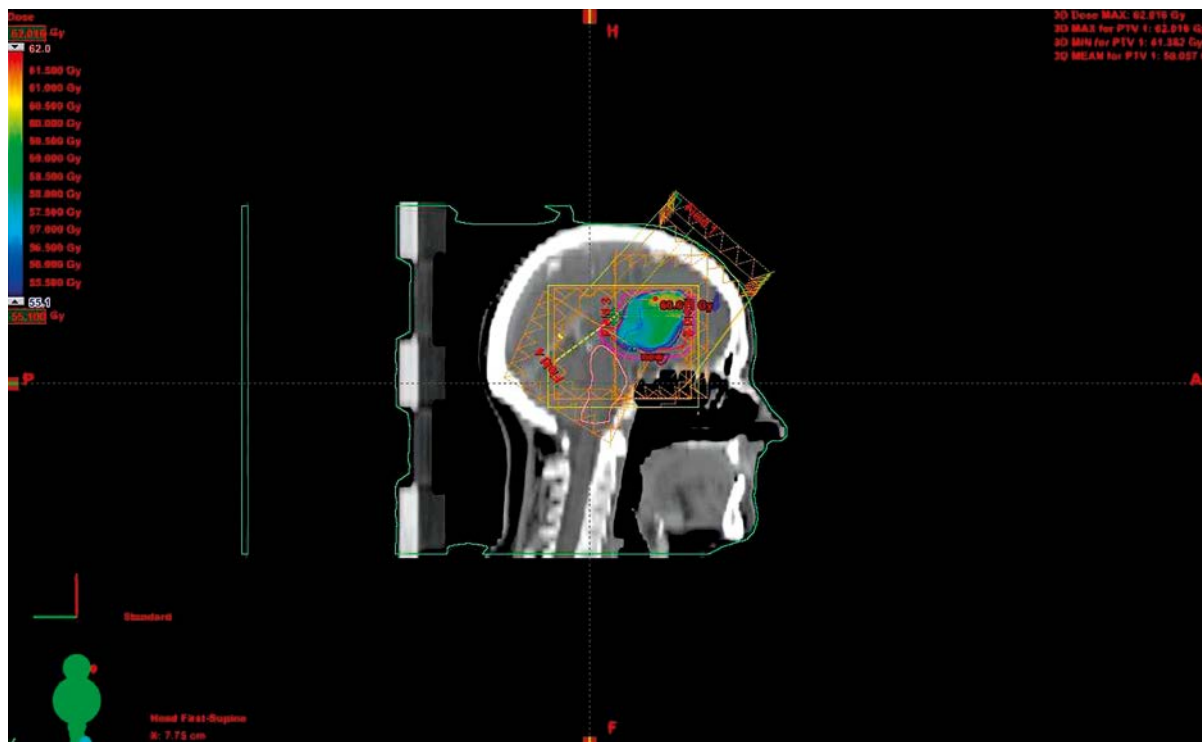


Ryc. 2. Obraz z tomografii komputerowej do planowania w płaszczyźnie poprzecznej

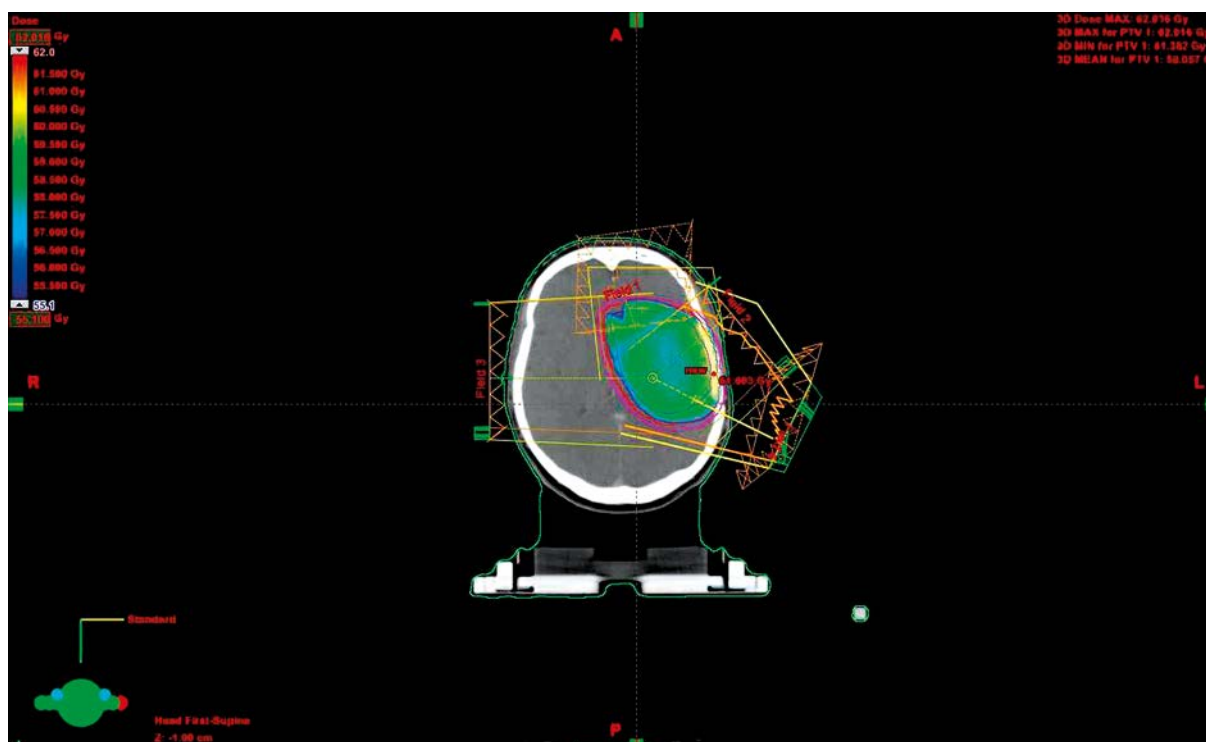
NIEPOWODZENIA LECZENIA CHORYCH Z GLEJAKAMI WIELOPOSTACIOWYMI. LECZENIE OBJAWOWE

Rokowanie u chorych na GBM jest złe i wciąż, mimo wszelkiego rodzaju prób poprawienia wyników leczenia, stanowi istotny problem kliniczny. Do

uznanych czynników istotnych rokowniczo należą: wiek, typ histopatologiczny glejaka, stan ogólny chorego oceniany w skali Karnofsky (*Karnofsky performance status* – KPS) oraz zakres operacji. Lokalizacja guza również może być uważana za czynnik prognostyczny. Simpson uważa, że umiejscowienie guza w płacie czołowym daje dłuższą medianę prze-



Ryc. 3. Obraz z tomografii komputerowej do planowania w płaszczyźnie strzałkowej



Ryc. 4. Obraz z tomografii komputerowej do planowania w płaszczyźnie poprzecznej

życia w porównaniu z płatem potylicznym i skroniowym, odpowiednio: 11,4 vs 9,6 vs 9,1 miesiąca [27].

Mimo starań i prowadzonych badań nad GBM nowotwór ten stanowi bardzo aktualny problem kliniczny. Leczenie ukierunkowane molekularnie w nawrotowym GBM po wcześniejszej chemioterapii z wykorzystaniem bewacyzumabu nie ma wpły-

wu na czas przeżycia ogólnego i pozostaje przedmiotem dalszych badań klinicznych. W przypadku progresji nowotworu istnieje możliwość paliatywnej chemioterapii, a wybór stosowanych leków zależy od przebytego dotychczas leczenia i charakterystyki chorego. Powtórna radioterapia w wyselekcjonowanych przypadkach na ograniczony obszar również

jest możliwa, zwłaszcza wtedy, gdy nie ma możliwości powtórnej resekcji. Technikę leczenia i dawkę ustala się indywidualnie. Preferowaną formą leczenia jest radiochirurgia lub brachyterapia śródtkankowa. W zaawansowanej chorobie bądź chorobie z nasilonymi objawami neurologicznymi zawsze pojawia się konieczność zastosowania metod leczenia objawowego. Hormony kory nadnerczy, najczęściej deksametazon, stosowane są po leczeniu chirurgicznym, czasami w trakcie leczenia pooperacyjnego oraz w przypadku podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego występującego przy obrzęku mózgu wywołanym często progresją choroby. Rutynowo stosowane dawki dobowe wynoszą 4–32 mg deksametazonu, jednocześnie podaje się inhibitory pompy protonowej. Vecht i wsp. [28] nie wykazali różnic w zakresie stanu ogólnego ani jakości życia przy stosowaniu różnych dawek deksametazonu. Mechanizm przeciwobrzękowego działania kortykosteroidów pozostaje niejasny, chociaż prawdopodobnie jest to działanie poprzez przywrócenie ciągłości przerwanych kapilar, uszkodzonych przez wazoaktywne substancje wydzielane przez guz [29, 30]. Warto zauważyć, że progresja objawów neurologicznych może być niejednokrotnie skutkiem posteroïdowej miopatii, dotyczącej najczęściej proksymalnych grup mięśni, a nie rzeczywistego pogorszenia stanu ogólnego wynikającego z choroby podstawowej. Chorzy bez objawów neurologicznych nie wymagają leczenia kortykosteroidami. W praktyce klinicznej w przypadku objawów sugerujących obrzęk mózgu stosuje się również dożylnie preparaty 20% mannitolu, zaliczanego do diuretyków osmotycznie czynnych, zmniejszających ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Resztkowy guz, zmiany popromienne czy progresja miejscowa powodują czasami wystąpienie napadów padaczkowych i wymagają zastosowania leczenia przeciwdrgawkowego. Chorzy, u których wcześniej nie doszło do napadu padaczkowego, nie odnoszą korzyści z profilaktycznego stosowania tego rodzaju leków. Nie należy zapominać, że GBM bardzo często wywołuje zaburzenia neurologiczne, tak więc ważnym elementem kompleksowego postępowania jest rehabilitacja ruchowa lub rehabilitacja mowy. Konieczną i niedocenianą częścią podejścia wielodyscyplinarnego jest opieka psychologiczna, wskazana u prawie każdego chorego na GBM oraz jego rodziny.

Podsumowując – u chorych z GBM kluczową rolę w leczeniu radykalnym i leczeniu nawrotów odgrywa podejście wielodyscyplinarne. Nowe strategie leczenia z pewnością muszą być skierowane na nieprawidłowości genetyczne obserwowane powszechnie w glejakach, na nowoczesne metody radioterapii dającej relatywnie większą poprawę wyników leczenia w porównaniu z chemioterapią oraz na maksymalnie doszczętne wycięcie guza,

mające powszechnie przyjęte znaczenie w dalszych interwencjach terapeutycznych. Pomimo obecnie stosowanych metod leczenia radykalnego chory na GBM zawsze na pewnym etapie choroby wymaga postępowania objawowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Instytut Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory w Polsce w 2010 r.: www.epid.coi.waw.pl.
2. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier A, et al. Primary brain tumors in adults. *Lancet* 2003; 361: 323-331.
3. Gerrard GE, Prestwich RJ, Franks KN, et al. Neuro-oncology practice in the U.K. *Clin Oncol* 2003; 15: 478-484.
4. Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002; 4: 278-299.
5. Gupta T, Sarin R. Poor-prognosis high-grade glioma: evolving an evidence-based standard of care. *Lancet Oncol* 2002; 3: 557-564.
6. Heesters M, Molenaar W, Go GK. Radiotherapy in supratentorial gliomas. A study of 821 cases. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 606-614.
7. Bruner JM. Neuropathology of malignant gliomas. *Semin Oncol* 1994; 21: 126-132.
8. Woehrer A, Marosi C, Widhalm G. Clinical neuropathology practice guide 1-2013: molecular subtyping of glioblastoma: ready for clinical use? *Clin Neuropathol* 2013; 32: 5-8.
9. Wang Y, Jiang T. Understanding high grade glioma: molecular mechanism, therapy and comprehensive management. *Cancer Lett* 2013; 331: 139-146.
10. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 1991; 64: 769-774.
11. Barker CA, Chang M, Chou JF, et al. Radiotherapy and concomitant temozolomide may improve survival of elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2012; 109: 391-397.
12. Hegi ME, Liu L, Herman JG, et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4689-4699.
13. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64: 259-273.
14. Miller PJ, Hassanein RS, Giri PG, et al. Univariate and multivariate statistical analysis of high grade gliomas: the relationship of radiation dose and other prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 275-280.
15. Paszat L, Laperriere N, Groome P, et al. A population – based study of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 100-107.
16. Nwokedi EC, DiBiase SJ, Jabbour S, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2002; 50: 41-46.
17. Gupta T, Sarin R. Poor-prognosis high-grade glioma: evolving an evidence-based standard of care. *Lancet Oncol* 2002; 3: 557-564.
18. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 704-710.
19. Szczepanek D, Marchel A, Moskała M. Efficacy of concomitant and adjuvant temozolomide in glioblastoma treatment.

- A multicentre randomized study. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47: 101-108.
20. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 21. Paszat L, Laperriere N, Groome P, et al. A population-based study of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 100-107.
 22. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant gliomas after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303: 1323-1329.
 23. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine vs. surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiotherapy and carmustine. *Neurosurgery* 2002; 51: 342-355.
 24. Sirin S, Oysul K. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery in recurrent glioblastoma: a single center experience. *Vojnosanic Pregl* 2011; 68: 961-966.
 25. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-466.
 26. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
 27. Simpson JR, Horton MD, Scott SC, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 239-244.
 28. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumours: a randomised study of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994; 44: 675-680.
 29. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249: 1357-1369.
 30. Wolny E. Nieinwazyjne metody leczenia chorych z przerzutami do mózgu. *Onkologia Info* 2008; 4: 145-153.