

# Варианты адъювантного лечения больных с мультиформной глиобластомой

**Бенцион Д.Л.**, заведующий радиологическим отделением ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; **Демидов С.М.**, проф., д.м.н., кафедра онкологии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург; **Шершевер А.С.**, проф., д.м.н., нейрохирургическое отделение ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

## Variants of adjuvant treatment in patients with glioblastoma multiforme

Bentsion D.L., Demidov S.M., Shershever A.S.

### Резюме

Цель исследования: сравнительная оценка выживаемости пациентов при различных вариантах адъювантной терапии (режимы фракционирования дозы облучения, химиотерапия), используемых у пациентов с МГБ. Материал и методы: проанализированы результаты лечения пациентов, с впервые выявленной мультиформной глиобластомой (n=110), которым проводилось комбинированное лечение (операция, лучевая терапия, химиотерапия). В основную группу вошли пациенты, которым проводилась лучевая терапия в режиме ускоренного фракционирования (n=54) с или без одновременной химиотерапии (n=27 и n=27 соответственно). В контрольную группу вошли пациенты, которым лучевая терапия осуществлялась в классическом режиме фракционирования (n=56) с или без одновременной химиотерапии (n=27 и n=29 соответственно). Результаты. Медиана общей выживаемости составила в основной группе 9 месяцев, в контрольной 10 месяцев, различия статистически недостоверны (p=0,3). При сравнении общей выживаемости в группах с одновременной химиолучевой терапией и только лучевой терапией также не получено статистически достоверных различий. Медиана общей выживаемости в основной группе при одновременной химиолучевой терапии составила 9 месяцев, при самостоятельной лучевой терапии - 10, в контрольной группе - 10 и 11 месяцев соответственно. Заключение. Выживаемость пациентов с глиобластомой достоверно не различается при использовании альтернативного режима фракционирования (ускоренного фракционирования) по сравнению со стандартным облучением.

**Ключевые слова:** мультиформная глиобластома, ускоренное фракционирование, конформное облучение

### Summary

Objective: Comparative evaluation of survival in patients with different variants of adjuvant therapy (modes of fractionation of radiation dose, chemotherapy) used in patients with MGB. Material and Methods: The results of treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (n = 110) who underwent combined treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy). The study group consisted of patients who underwent radiation therapy in the regime of accelerated fractionation (n = 54) with or without concurrent chemotherapy (n = 27 and n = 27, respectively). The control group consisted of patients who are radiation therapy was carried out in a classical mode of fractionation (n = 56) with or without concurrent chemotherapy (n = 27 and n = 29, respectively). Results. The median overall survival was the main group 9 months, 10 months in the control, the differences were not statistically significant (p = 0,3). When comparing the overall survival rates in groups with concurrent chemoradiotherapy and radiotherapy alone also did not obtain statistically significant differences. The median overall survival in the study group with concurrent chemoradiotherapy was 9 months, independent of radiation therapy - 10 in the control group - 10 and 11 months respectively. Conclusion. Survival of patients with glioblastoma was not significantly different when using an alternative mode of fractionation (accelerated fractionation) compared with standard radiation therapy.

**Key words:** glioblastoma multiforme, accelerated fractionation, conformal radiation

### Введение

Глиобластома по классификации ВОЗ является астроцитомой IV степени злокачественности (Louis et al, 2007). Это новообразование является наиболее распро-

страненной и агрессивной первичной опухолью головного мозга. На долю злокачественных глиом приходится приблизительно 50% всех вновь выявленных первичных злокачественных новообразований головного мозга у взрослых. В мире и РФ регистрируется неуклонный рост заболеваемости опухолями центральной нервной системы. Так в РФ с 1991 по 2006 гг. заболеваемость опухолями ЦНС увеличилась с 2,9 до 4,1 на 100 тыс. населения у мужчин и с 2,0 до 3,2 на 100 тыс. у женщин, что составило прирост 13,9% у мужчин и 18,5% у женщин. В

Ответственный за ведение переписки -

Бенцион Дмитрий Львович  
тел.: 356 15 24  
e-mail: bentsion@uralonco.ru

структуре смертности опухоли ЦНС занимают 9 место по приросту (2001-2006 гг.), в этот период прирост составил 2,6% у мужчин, 3,7% у женщин. Стандартизованный показатель смертности у мужчин составил 4 на 100 тыс. населения, 2,8 у женщин. [1]

Стандартная терапия пациентов с вновь диагностированной мультиформной глиобластомой (МГБ) включает в себя хирургическую резекцию, лучевую терапию, противоопухолевую лекарственную терапию. Добавление лучевой терапии и химиотерапии к хирургическому лечению увеличивает продолжительность жизни пациентов с глиобластомами с 3—4 месяцев до 7—12 месяцев. Walker, 1978; Stupp, 2005). [19, 22, 23]

Многие специалисты по лучевой терапии в настоящее время изучают новые методы лечения, включающие в себя альтернативные режимы фракционирования радиотерапии М. [3, 10, 17], использование радио модификаторов, интерстициальной брахитерапии и радиохирургии [6, 11, 12, 21, 24]

Современные подходы к лечению этой патологии включают в себя поиск нетрадиционных режимов фракционирования, так ряд исследований подтвердил приемлемость по эффективности и токсичности укороченных курсов облучения (гипофракционирование, ускоренное гиперфракционирование) в отдельных группах пациентов (Tomas, 1994, Bauman, 1994, Kleinberg, 1997, Slotman, 1996, Anders, 2000). Не теряется интерес к другим методам и источникам облучения, таким как нейтронное (Wootton, 1975, Parker 1976, Paquis, 2000, Piquol, 2000, Важенин с соавт., 2003), брахитерапия (Gutin, 1984, Nishio, 1984, Maruyama, 1984, Maugel, 2002), радиохирургия (Hitchcock, 1989, Warnke, 2003).

Также одним из современных направлений в радиотерапии считается применение высокоточных методов облучения, таких как 3Д-конформное, модулированное по интенсивности и ряд других. На основании данных, полученных в ряде крупных исследований [19; 14], в которых показано снижение дозы на здоровый мозг до 50%, оптимальным при 3Г считается проведение конформного облучения.

**Цель исследования:** сравнительная оценка выживаемости пациентов при различных вариантах адьювантной терапии (режимы фракционирования дозы облучения, химиотерапия), используемых у пациентов с МГБ.

## Материалы и методы

материалом исследования послужили данные о пациентах с гистологически подтвержденной МГБ (n=110), которым в 2000-2007 гг. проводилось комбинированное лечение (резекция + облучение±химиотерапия). Кроме этого для сравнения использовалась база данных RTOG. Пациенты распределены на 2 группы зависимости от метода адьювантной терапии. В первую группу (основную) вошли пациенты, которым проводилась лучевая терапия в режиме ускоренного фракционирования (n=54) с (УФХТ) или без (УФ) одновременной химиотерапии (n=27 и n=27 соответственно). В контрольные группы вошли пациенты, которым лучевая терапия осуществлялась в классическом режиме фракционирования (n=56) с (КФХТ) или

без (КФ) одновременной химиотерапии (n=27 и n=29 соответственно). Общая продолжительность жизни измерялась с момента операции и до смерти от любой причины. Оценка выживаемости завершена в 2009 г.

Хирургическое лечение. Первым этапом всем пациентам выполнялось оперативное лечение в виде резекции опухоли в максимально возможном объеме с учетом риска возникновения неврологического дефицита. Объем резекции оценивался на основании заключения оперировавшего хирурга и (или) по данным послеоперационной МРТ. Часть пациентов подверглась повторной резекции. Данные по объему резекции представлены в таблице №1.

Радиотерапия. В группах пациентов (УФ и УФХТ) облучение проводилось в ускоренном режиме фракционирования дозы: 2Гр за фракцию 2 сеанса в день с интервалом 5-6 часов до СОД 52Гр (60изоГр), пациенты в контрольных группах (КФ и КФХТ) облучались в режиме классического фракционирования в СОД 60Гр.

Изоэффетивные дозы рассчитаны с помощью линейно-квадратичной модели, коэффициент  $\alpha/\beta=3$  для нормальной ткани головного мозга и  $\alpha/\beta=9$  для опухолевой ткани (глиобластомы) соответствии с данными Jones В. [20]

Дозиметрическое планирование (3D) осуществлялось с использованием изображений, полученных при топометрической разметке на компьютерном томографе (шаг сканирования 5 мм). В клинический объем мишени (CTV) включали первичную опухоль с зоной перифокального отека, определяемой по данным пред-, и послеоперационных магниторезонансных томограммам (МРТ) в режиме T2W с отступами 2 см. (рисунок №1). По достижении дозы 46Гр для классического фракционирования и 36Гр для ускоренного осуществлялось перестроение полей облучения с уменьшением отступов до 2 см вокруг контрастируемой опухоли или послеоперационной полости (МРТ в режиме T1W с контрастированием) (рисунок №2). Планируемые объемы мишени (PTV1 и PTV2) содержали соответственно CTV и GTV с отступами 5 мм. К PTV2 подводилась доза 14Гр при классическом фракционировании и 16Гр при ускоренном. Пациентам проводилось конформное облучение на линейном ускорителе электронов с энергией 6МВ с использованием многолепестковой диафрагмы. Стандартное положение облучения: пациент лежит на спине, голова на подголовнике. В зависимости от расположения мишени и критических структур производился выбор числа и направлений полей. Обычно применялись два сопланарных противоположных поля, либо два поля под углом одно к другому, у части пациентов использовались несопланарные поля (рисунок №3). Суммарные дозы облучения приведены в таблице №1.

Химиотерапия. Химиотерапия проводилась одновременно с облучением, CCNU (ломустин) назначался на первой неделе облучения в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, в контрольной группе повторно через 6 недель. За полчаса до приема ломустина пациенты получали ондансетрон 16 мг внутрь. Часть пациентов после завершения лучевой терапии получала в дальнейшем адьювантную химиотерапию.

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=110)

	УФ	УФХТ	КФ	КФХТ
Пол	27	27	29	27
Мужчины	17	19	13	13
Женщины	10	8	16	14
Возраст (мин-макс, медиана)	29-71, 52	33-75, 55	11-65, 54	19-69, 52
Неврол. статус				
0-1	13	17	11	17
2	13	7	17	10
3	1	3	1	0
ECOG				
0-1	14	22	9	14
2	12	3	19	13
3	1	2	1	0
RPA				
III	4	4	6	7
IV	9	16	10	16
V	14	6	13	4
VI	0	1	0	0
Локализация				
лобная доля	8	5	12	11
теменная	6	11	7	6
височная	13	8	7	9
затылочная	0	1	1	1
другие	0	2	2	0
объем резекции				
биопсия	1	1	1	0
частичная	1	2	2	7
субтотальная	25	23	23	20
тотальная	0	1	3	0
Реоперация	4	7	10	4
Адьювантная химиотерапия	1	8	6	15

\* - RPA- классы с рекурсивным разбиением

\*\* - изозффективная доза

## Материалы и методы

Нами проведено сравнение медианы общей выживаемости в группах пациентов с различными вариантами адьювантной терапии. Результаты представлены с помощью метода Каплана-Майера. Кроме того, выполнен анализ влияния факторов риска на выживаемость (Cox) на основе изучения определенных прогностических характеристик пациентов (возраст, статус ECOG, химиотерапия, сроки начала лучевой терапии). Использовался пакет Статистика 6.0.

## Результаты и обсуждение

Проведено сравнение медианы общей выживаемости, а также показатели 1 и 2-летней выживаемости в группах пациентов, полученные данные сравнивали с данными из базы RTOG. Медиана общей выживаемости составила в группе УФ составила 9 месяцев, а в группе классического фракционирования 10 месяцев, различия статистически недостоверны ( $p=0,3$ ). Кривые выживаемости представлены на рисунке №1

При сравнении общей выживаемости в подгруппах также не получено статистически достоверных различий. Так медиана общей выживаемости в группе УФХТ составила 9 месяцев, в группе УФ - 10, в группе КФХТ

- 10, в группе КФ 11. Медиана выживаемости отличалась для пациентов из отдельных классов RPA внутри исследуемых групп (данные представлены в таблице №2) Из таблицы видно, что выживаемость зависит от прогностических характеристик, на основании которых пациент отнесен к определенному классу RPA. При однофакторном анализе выявлено статистически достоверное улучшение выживаемости при проведении адьювантной химиотерапии после завершения облучения ( $p=0,03$ ), возраста пациента, так пациенты моложе 60 лет имели лучшую выживаемость по сравнению с более старшим возрастом ( $p=0,004$ ). Также выживаемость была достоверно выше у пациентов с более высоким соматическим статусом ECOG при сравнении 0-1 и 2-3 ( $p=0,02$ ) и у тех кто подвергся повторной резекции ( $p=0,025$ ). Другие факторы (интервал между операцией и ЛТ до 30 дней или более, проведение одновременной химиолучевой терапии) не оказали достоверного влияния на выживаемость пациентов.

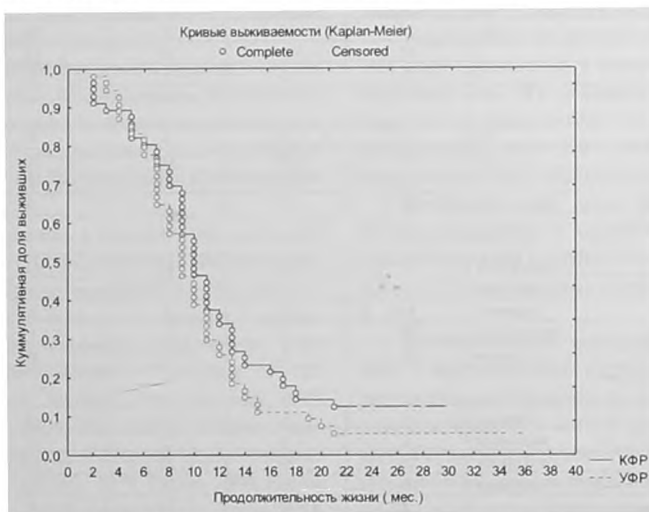
Острые токсические проявления Сравнение острой токсичности режимов проводилось в соответствии с классификацией СТС АЕ версия 3.0. Результаты оценивались по максимальной выраженности проявления за период лечения. Данные представлены в таблице №3. В целом токсические проявления у пациентов были приемле-

мы и не потребовали перерыва или прекращения запланированного курса лечения. В группах пациентов, получавших одновременную химиолучевую терапию, наблюдалась более выраженная частота тошноты, рвоты, а также гематологических

Мы проанализировали сроки пребывания в стационаре и количество сеансов лучевой терапии. Средние сроки госпитализации составили в группах с ускоренным фракционированием 17 дней, с классическим - 41, а количество сеансов облучения 26 и 30. Длительность курса лечения сокращается в среднем на 24 дня.

**Обсуждение.** Несмотря на большое число клинических исследований, завершившихся за последние 30 лет, медиана выживаемости пациентов с МГБ не превышает одного года.

Основными факторами, определяющими прогноз, считаются возраст, статус по Карновскому и объем хирургической резекции. На основании этих критериев пациенты распределены на прогностические классы (RPA RTOG). При этом медиана выживаемости для пациентов благоприятной группы (III класс) составляет - 17,9 месяцев, а для наиболее неблагоприятной (YI класс) лишь 4,6.



**Рис. 1.** Сравнение общей выживаемости пациентов

**Таблица 2.** Результаты общей выживаемости

Класс	Характеристика	Медиана общей выживаемости, месяцы				
		УФ (n=27)	УФХТ (n=27)	КФ (n=29)	КФХТ (n=27)	База данных RTOG
III	возраст < 50; KPS 90-100	17,5	14	13,5	15	17,9
IY	возраст < 50; KPS < 90, возраст > 50; резекция; нормальная неврологический статус	11	9,5	14,5	10	11
Y	возраст 50; KPS 70-100; резекция и нарушения неврологического статуса или только биопсия с ЛТ 54.4Гр возраст > 50; KPS < 70; нормальный ментальный статус	9,5	8	9	9,5	8,9
YI	возраст 50; KPS 70; сниженный ментальный статус	-	-	-	-	4,6

**Таблица 3.** Распределение прогностических факторов (анализ Кокса)

Фактор	p
Одновременная химиолучевая терапия	0.4
Альювантная химиотерапия	0.03
Повторная резекция	0.025
Возраст <60 против >60 лет	0.004
ЕСОГ 0-1 против 2-3	0.015
Интервал между операцией и ЛТ <4 недель против > 4 недель	0.66

Таблица 4. Частота побочных проявлений

Проявление Степень СТС А1 (версия 3.0)	Схема терапии			
	УФ n=27	УФХТ n=27	КФ n=29	КФХТ n=27
Тошнота 0	26	8	15	9
1-2	1	17	12	16
3-4	0	2	0	2
Рвота 0	25	19	22	17
1-2	2	8	5	10
3-4	0	0	0	0
Лучевой дерматит 0	3	4	3	5
1-2	24	23	26	22
3-4	0	0	0	0
Нейтропения 0	27	22	28	23
1-2	0	5	1	4
3-4	0	0	0	0
Тромбоцитопения 0	27	7	29	8
1-2	0	20	0	19
3-4	0	0	0	0

[2] Stupp с коллегами (2005) подтвердил значение основных прогностических факторов на выживаемость. Опубликованы результаты исследования III фазы, в котором в дополнение к стандартной лучевой терапии пациенты получали темозоломид одновременно с облучением в адьювантном режиме. Медиана выживаемости в группе только лучевой терапии составила 12,1 месяц, в группе с применением темозоломида – 14,6. Недавно (2009) получены результаты 5-летней выживаемости, так в группе без темозоломида она составила 1,9%, а с его применением – 9,8 месяцев. Кроме того, было показано, что выживаемость статистически достоверно различалась у пациентов, относящихся к разным прогностическим классам, а также в зависимости от метилирования промотора MGMT в прогностически благоприятной группе [7]

Наш интерес к альтернативному фракционированию облучения, основывался на гипотезе Thames H.D, что ускоренное фракционирование увеличивает выживаемость пациентов по сравнению со стандартным режимом [13].

Рациональность гиперфракционирования состоит в попытке снизить частоту и степень поздних лучевых повреждений нормальных тканей мозга, в частности радионекроза, и одновременно снизить способность опухоли к репопуляции при облучении дважды в день. [9] Дозы облучения, подводимые к опухоли более одного раза в день с интервалом 4-8 часов, способствуют перераспределению пролиферирующих опухолевых клеток и их переход в радиочувствительные фазы клеточного цикла, что было продемонстрировано в ряде исследований. [6, 13, 18] Их авторы использовали дозы 1-1,2Гр за фракцию, дважды в день, однако, ни одно исследование не показало увеличения общей и безрецидивной выживаемости. Впервые увеличение разовой дозы облучения использовалось в исследовании Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), где разовые дозы составили 1,6Гр за фракцию дважды в день, а суммарные - 48, 54,4 и 64Гр у пациентов с метастазами солидных опухолей в головной мозг. [16] Пациенты, получившие облучение в высоких дозах имели лучшие результаты по сравнению с пациентами, облучавшимися в низких дозах. Аналогичное исследование

было проведено RTOG у пациентов с ЗГ, где сравнивали влияние режима фракционирования (дневное дробление дозы и эскалации суммарных доз) на выживаемость. Было продемонстрировано, что доза 54Гр при облучении дважды в день не является максимально толерантной и возможна дальнейшая эскалация дозы при гиперфракционировании.

Стандартом лекарственной терапии первой линии при МГБ сегодня считается применение темозоломида одновременно с облучением и последующим адьювантным назначением, что основано на результатах крупного рандомизированного исследования III фазы [19]. В более ранний период многие исследователи использовали производные нитрозомочевины (BCNU, CCNU и др.) в сочетании с облучением. Однако не было получено данных за достоверное улучшение выживаемости, средняя продолжительность жизни составила 7,8-16 месяцев. [6] Мы также применяли CCNU, при этом не наблюдалось различий в продолжительности жизни среди пациентов, получавших его или нет.

При анализе пациентов, которым проводились повторные резекции, мы наблюдали увеличение продолжительности жизни по сравнению с теми пациентами, которым не выполнялись повторные резекции. Такое влияние на выживаемость показано в ряде работ, при этом благоприятными факторами у таких пациентов являлись молодой возраст, хороший соматический статус и длительный период между операциями. [4, 25]

Сокращение длительности курса лечения при использовании ускоренных режимов фракционирования, во-первых, удобно для пациентов, так как необходимость длительного нахождения в стационаре при небольшой ожидаемой продолжительности жизни негативно сказывается на ее качестве. Во-вторых, экономически выгодно, поскольку все пациенты госпитализировались на весь период лучевой терапии.

## Выводы

1. Проведенный нами анализ различных вариантов адьювантной терапии пациентов с МГБ показал, что

результаты выживаемости не улучшаются при использовании альтернативного режима фракционирования (УФ) как в монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией, по сравнению со стандартным режимом фракционирования.

2. Выживаемость пациентов в нашем исследовании зависела от ряда прогностических характеристик, а именно возраста, статуса ECOG, наличия адьювантной химиотерапии, повторной резекции при прогрессировании. В тоже время не показано влияние на выживаемость

таких факторов, как интервал между операцией и началом лучевой терапии (до 30 или более 30 дней), а также проведение одновременной химиолучевой терапии.

3. В то же время благодаря сокращению сроков лечения, сравнимой эффективности и токсичности, наряду со стандартным режимом фракционирования возможно использование ускоренного фракционирования при адьювантом лечении пациентов с МГБ, независимо от их отношения к определенной прогностической группе (RPA).■

## Литература:

1. М.И.Давыдов, Е.М.Аксель Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н.Блохина РАМН, т.196 №2 (прил. 1), 2008, с. 59-65.
2. Curran W.J. Jr, Scott C.B. and Horton J. et al. Recursive partitioning analysis of prognostic groups in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85:704-710.
3. Genc M, Zorlu AF, Atahan IL Accelerated hyperfractionated radiotherapy in supratentorial malignant astrocytomas. *Radiother Oncol*. 2000 Aug; 56(2):233-8.
4. Landy, HJ, Feun, L et al: Retreatment of intracranial gliomas. *Southern Med J* 87: 211-214, 1994.
5. McDermott MW, Berger MS, Kunwar S, Parsa AT, Sneed PK, Larson DA. Stereotactic radiosurgery and interstitial brachytherapy for glial neoplasms. *J Neurooncol*. 2004 Aug-Sep; 69(1-3):83-100. Review.
6. Mineura K. (1988) Statistical considerations of therapeutic results in glioblastoma. In: Suzuki J. (Eds.) *Treatment of glioma*. (pp. 17-34) New York: Springer-Verlag.
7. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2563-69.
8. Murray K.K., Nelson D.F. and Scott C. et al. Quality adjusted survival analysis of malignant glioma. Patients treated with twice-daily radiation and carmustine: A report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 83-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31:453-459
9. Nelson D.F., Curran W.J. Jr and Scott C. et al. Hyperfractionated radiation therapy and bis-chloroethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma-possible advantage observed at 72.0 Gy in 1.2 Gy b.i.d. fractions: Report of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 83-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 25:193-207.
10. Nieder C, Nestle U, Ketter R, Kolles H, Gentner SJ, Steudel WI, Schnabel K Hyperfractionated and accelerated-hyperfractionated radiotherapy for glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol Investig*. 1999;7(1):36-41.
11. Pouratian N, Crowley RW, Sherman JH et al. Gamma Knife radiosurgery after radiation therapy as an adjunctive treatment for glioblastoma. *J Neurooncol*. 2009 Sep;94(3):409-18. Epub 2009 Mar 29.
12. Romanelli P, Conti A, Pontoriero A et al. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurg Focus*. 2009 Dec; 27(6):E8.
13. Thames H.D., Withers H.R., Peter L.J. and Fletcher G.H. Changes in early and late radiation responses with altered fractionation: Implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982, 8:219-226
14. Ten Haken, RK et al: Quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiother Oncol* 25: 121-133, 1992.
15. Thornton, AF et al: Three-dimensional treatment planning of astrocytomas: a dosimetric study of cerebral irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:1309-1315, 1991, Ten Haken, RK et al: Quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiother Oncol* 25: 121-133, 1992.
16. Sause W.T., Scott C. and Krisch R. et al. Phase I/II trial of accelerated hyperfractionation in brain metastasis: RTOG 85-28. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 26:653-657(6)
17. Sautter-Bihl ML, Barcsay E, Liebermeister E, Winheller R, Liesegang J, Heinze HG. Radiotherapy of glioblastoma: is shortening of the treatment time justifiable? *Strahlenther Onkol*. 1991 Jan; 167(1):7-13.
18. Shapiro W.R., Green S.B. and Burger P.C. et al. Randomized effect trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma: Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg* 1989, 71:1-9.
19. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10; 352(10):987-96.
20. Jones B, Sanghera P. Estimation of radiobiologic parameters and equivalent radiation dose of cytotoxic chemotherapy in malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jun 1; 68(2):441-8.
21. Villavicencio AT, Burneikiene S et al. Survival following stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent glioblastoma multiforme: a multicenter experience. *Neurosurg Rev*. 2009 Oct; 32(4):417-24.
22. Walker M.D., Strike T.A. and Sheline G.E. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979, 5:1725-1731
23. Walker M.D., Green S.N. and Byar D.P. et al. Randomized comparison of radiotherapy and nitrosoureas for malignant gliomas after surgery. *N Engl J Med* 1980, 303:1323-1329.
24. Warnke PC, Kopitzki K, Ostertag CB. Interstitial stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl*. 2003; 88: 45-50.
25. Young, B, Oldfield. EH et al: Reoperation for glioblastoma. *J Neurosurg* 55:917-921, 1981.