

# INTERSTICIÁLNA BRACHYTERAPIA RECIDIVUJÚCICH HIGH - GRADE GLIÓMOV

## INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY OF RECURRENT HIGH GRADE GLIOMAS

HAJTMANOVÁ E., ZÁMEČNÍK L., ABOUHARB A., KOSTKOVÁ L., ZÁBORSKÁ Z., DE RIGGO J., PÉČ M.

ONKOLOGICKÉ CENTRUM, NEUROCHIRURGICKÉ ODDELENIE MARTIN,  
ÚSTAV LEKÁRSKEJ BIOLÓGIE, JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA UK MARTIN

**Súhrn :** Primárne malígne tumory mozgu predstavujú 1,5% zo všetkých zhubných nádorov. Pacienti s malígnym gliómom sú liečení chirurgicky a/alebo externou rádioterapiou. Napriek tomu nastáva takmer vo všetkých prípadoch recidíva. Až v 90% prípadov sa rekurencia nachádza v 2 cm leme okolo primárneho tumoru. Príčinou je hlavne obmedzená rádiosenzitivita gliómov a senzitivita normálneho mozgového tkaniva. Brachyterapia ponúka zaujímavú alternatívu šetrenia zdravého mozgového tkaniva prostredníctvom rapidného poklesu dávky žiarenia mimo tumoru.

**Kľúčové slová:** brachyterapia, intersticiálna aplikácia, rekurencia.

**Summary:** Primary tumours of the brain represent about 1,5% of all cancers. Patients presenting with malignant glioma will undergo local excision and/or external radiation therapy. Despite this therapy, nearly all tumours will recur. Moreover, it has been shown that 90% of recurrences occur within 2 cm of the initial tumour. This is mainly due to the poor radiosensitivity of gliomas, and to the fragility of normal brain tissue. Brachytherapy may represent an interesting therapeutic alternative, since its rapid dose fall-off offers an opportunity to spare normal brain tissue.

**Key words:** brachytherapy, interstitial implants, recurrence.

### Úvod

Brachyterapia (BRT) je liečebná metóda radiačnej onkológie, umožňujúca zvýšenie dávky žiarenia v tkanive. Dávku žiarenia v nádore limituje tolerancia okolitých štruktúr. V prípade recidívy zhubného ochorenia po predchádzajúcom ožarovaní, táto skutočnosť významne obmedzí, až znemožní ďalšiu liečbu žiarením. Zdroje rádioaktívneho žiarenia sú pri intersticiálnej brachyterapii (IBRT) zavedené priamo do nádorového tkaniva. Dosiahne sa tým vysoká dávka žiarenia v oblasti aplikácie, s jej prudkým poklesom v okolitom zdravom tkanive (1,2,3,4). Svojím charakterom je táto metóda ideálnou možnosťou liečby relapsov malígnych tumorov v už ožiarenom teréne.

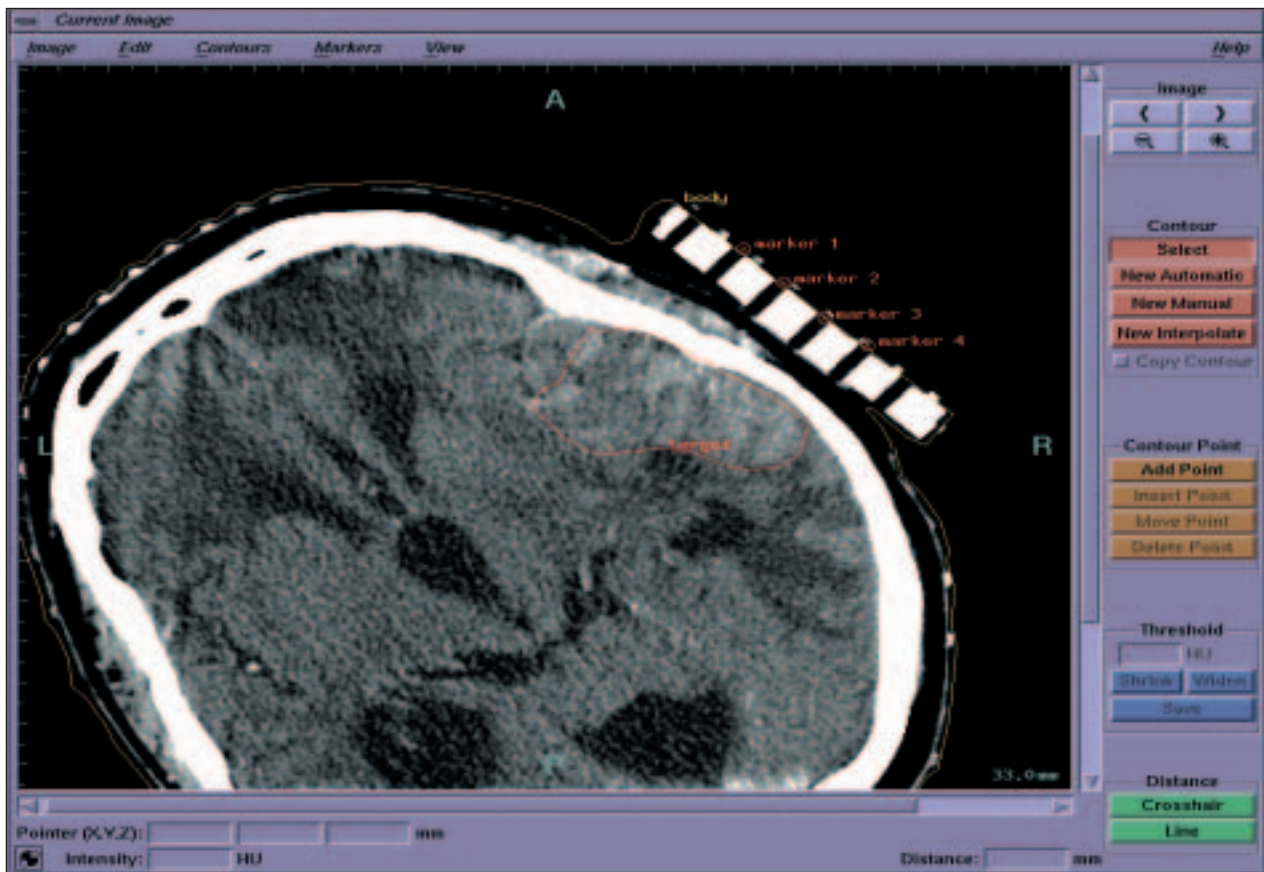
Gliómy sú neuroepiteliálne nádory rôzneho stupňa diferenciácie. Podľa World Health Organization Classification of Tumours z roku 2000, patria do skupiny Astrocytic tumors, do podskupiny Diffusely infiltrating astrocytomas, ktorá sa ďalej delí na: Diffuse astrocytomas - WHO grade II., Anaplastic astrocytomas - WHO grade III. a Glioblastoma multiforme - WHO grade IV. Difúzne infiltrujúce astrocytomy tvoria viac ako 60% zo všetkých primárnych mozgových nádorov (5).

Anaplastické astrocytomy (AA) sú charakterizované fokálnou alebo disperznou anapláziou. Vznikajú z low-grade astrocytómov. Vyskytujú sa najčastejšie u pacientov vo 4. dekáde života. Sú lokalizované v mozgových hemisférach. Typickým znakom je rekurencia po resekcii low-grade astrocytómov. Rýchly rast nádoru spôsobuje včasný posun stredových štruktúr mozgu so vzostupom intrakraniálneho tlaku (5). Difúzne infiltratívny rast výrazne obmedzuje možnosť radi-

kálnej chirurgickej resekcii. Glioblastoma multiforme (GBM) je najmalígnejšou variantou astrocytárnych tumorov. Najčastejšie sa vyskytujú u pacientov v piatej dekáde života. Sú väčšinou lokalizované subkortikálne, v bielej hmote mozgových hemisfér. Výskyt v oblasti temporálnych hemisfér je 31%, v parietálnych lalokoch 24%, frontálnych 23% a v okcipitálnej oblasti 16%. Častá je aj fronto-temporálna infiltrácia. Infiltratívny proces sa obvyčajne šíri do príslušného kortexu, bazálnych ganglií a do kontralaterálnej hemisféry. GBM mozgového kmeňa sa vyskytuje hlavne u detí. Lokalizácia v mozočku a mieche je vzácná. GBM sa delia na primárne a sekundárne. Primárne GBM sa vyskytujú u pacientov s priemerným vekom 55 rokov a s predchorobím kratším ako 3 mesiace. Sekundárne GBM vznikajú malígnou progresiou difúzných astrocytómov WHO grade II. alebo anaplastických astrocytómov WHO grade III. Sú typické u mladších pacientov, s priemerom veku do 45 rokov. Časový interval malígnej progresie je približne 4 – 5 rokov. Sekundárne GBM sú prognosticky priaznivejšie ako primárne (5).

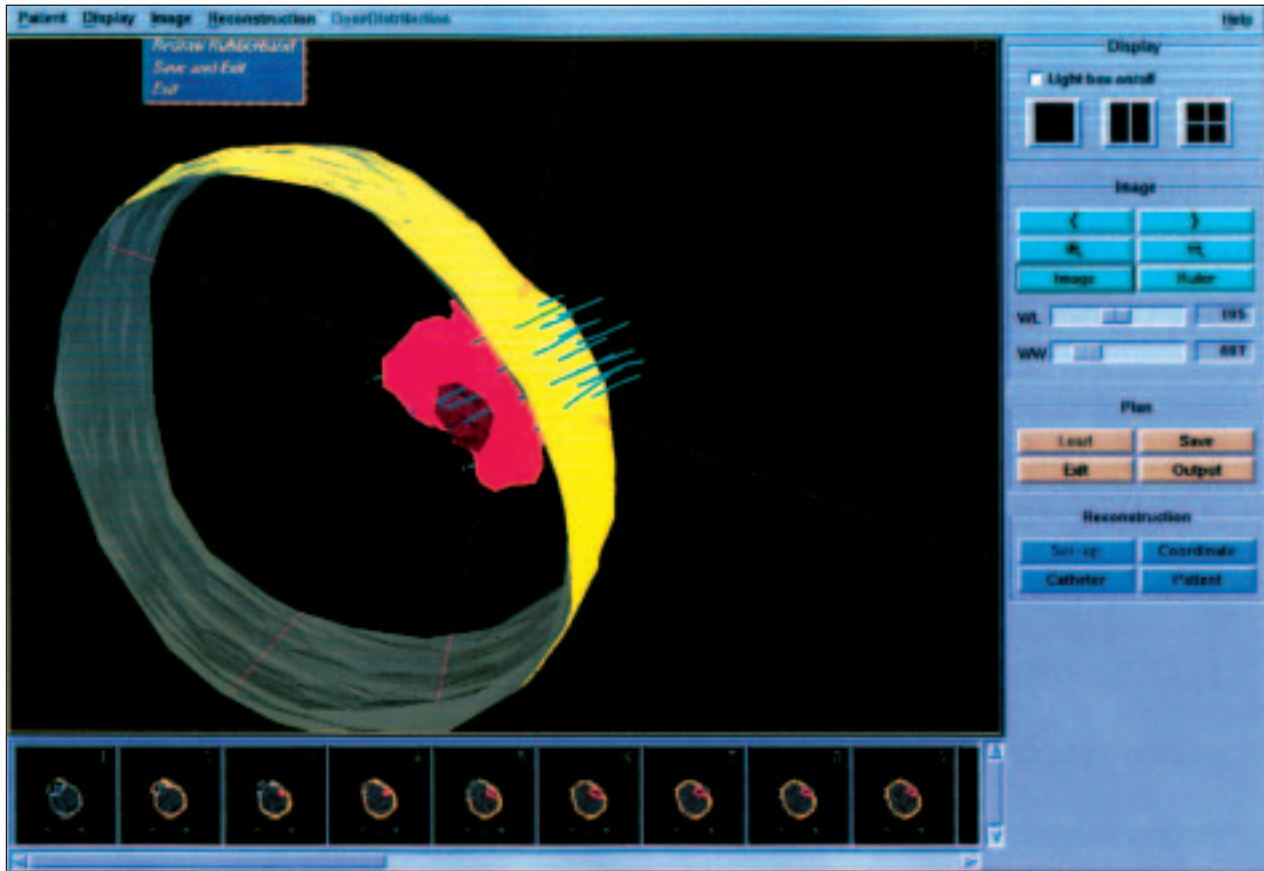
Multicentrický nález AA a GBM sa uvádza všeobecne u 3-5% chorých. Metastázy mimo CNS sú vzácné (6,7).

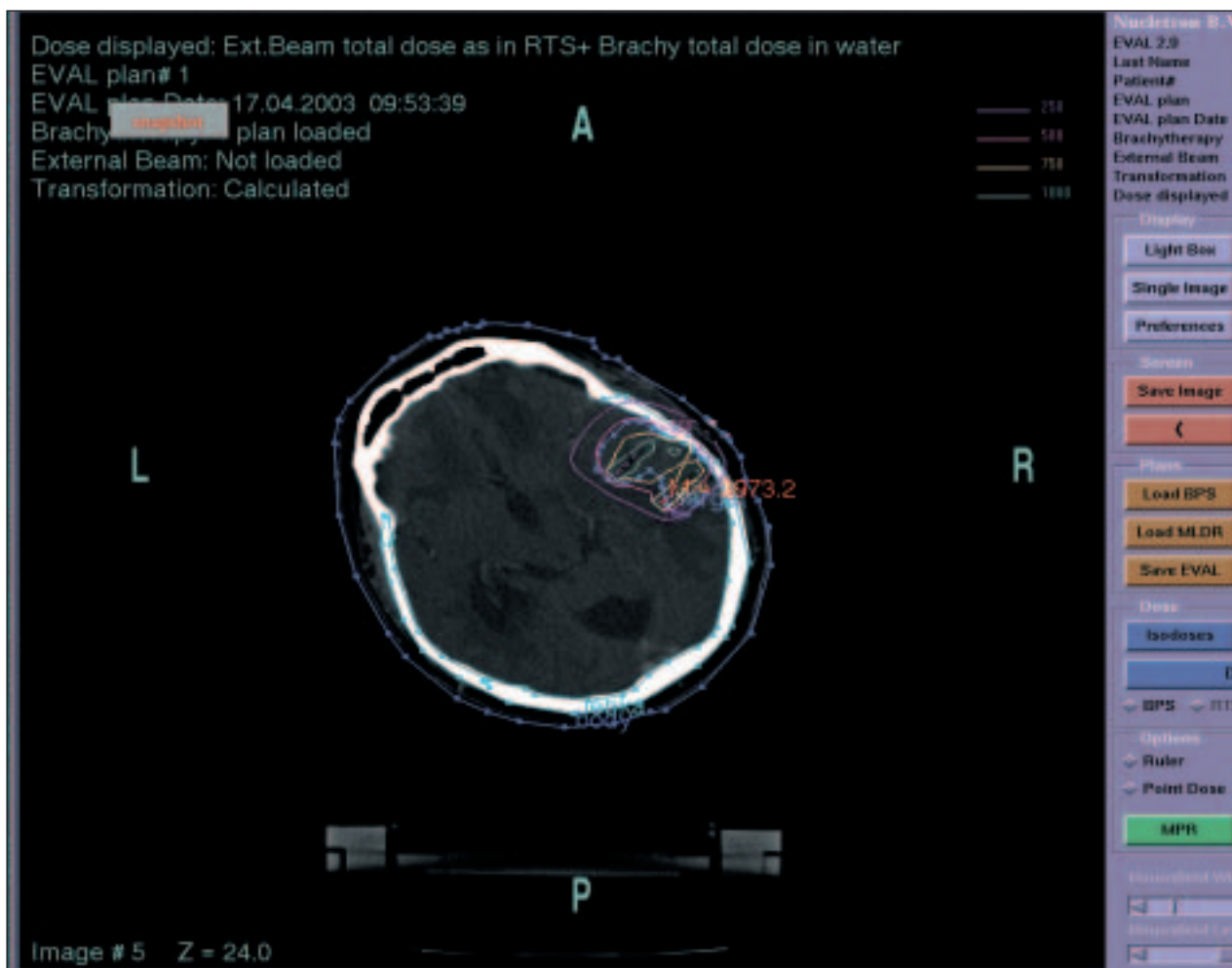
Medián prežívania pacientov s diagnostikovaným AA alebo GBM je po chirurgickej liečbe 3 – 5 mesiacov. Postoperačná konvenčná externá rádioterapia predlžuje prežívanie chorých s glioblastoma multiforme na 9 – 12 mesiacov a s anaplastickým astrocytómom na 36 mesiacov. Medián prežívania pacientov s rekurentným GBM po intersticiálnej brachyterapii je 29 až 50 týždňov a 42 týždňov u pacientov s rekurenciou AA (1,6,8,9,10).



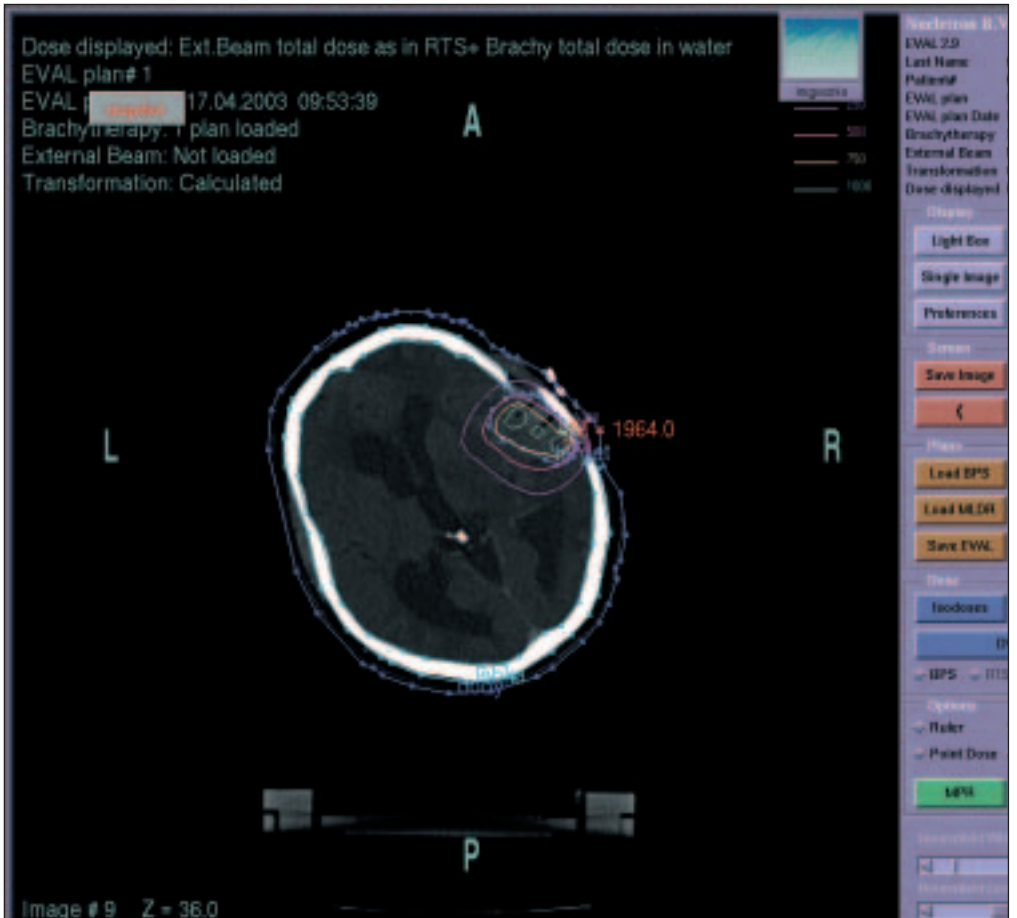
Obr. 1: Zakreslenie cieľového objemu v CT reze.

Obr. 2: Priestorová 3D rekonštrukcia cieľového objemu a katétrov.





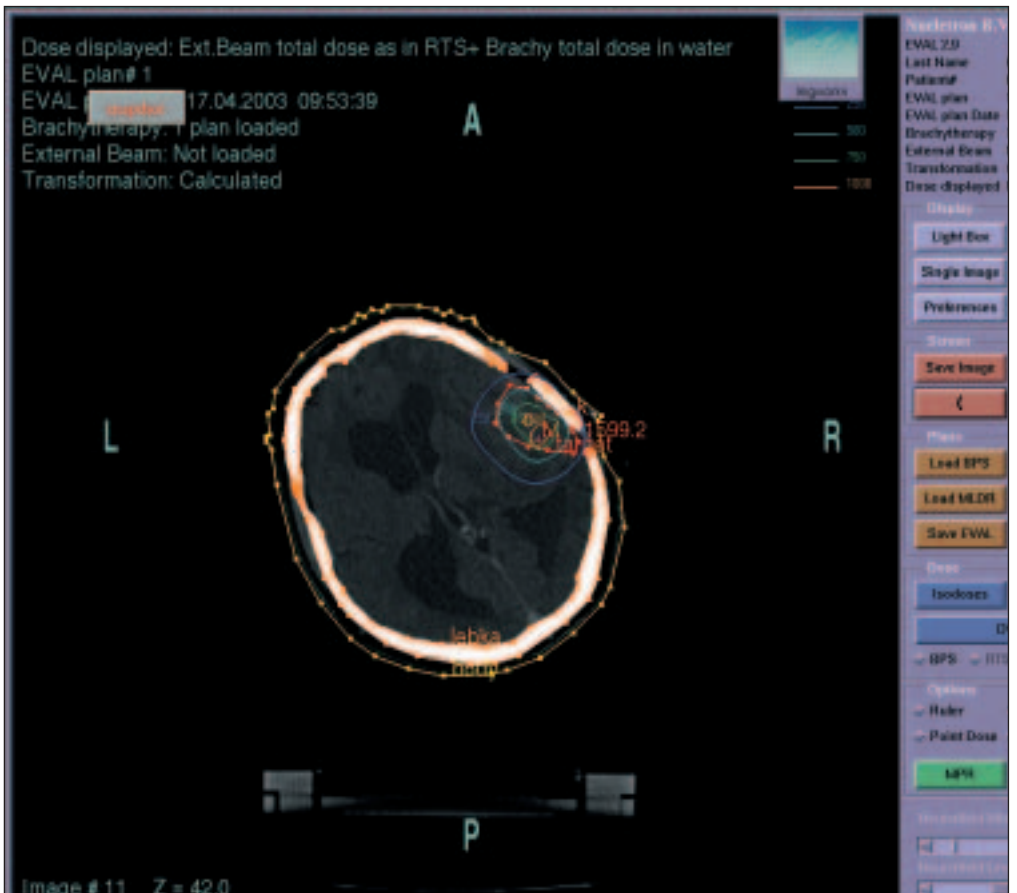
◀ **Obr. 3:** Rekonštrukcia cieľového objemu a katétrov v tranzverzálnych CT rezoch.



Obr. 5 ▶

◀ **Obr. 4:**

Dávková distribúcia v tranzverzálnych CT rezoch.



Obr. 6 ▶

Zvýšenie primárnej dávky žiarenia ERT od 45 do 60 Gy predlžuje prežívanie chorých s malígnym gliómom. Zvýšenie TD od 60 do 70 Gy nepredlžuje všeobecne prežívanie (11). Jednou z príčin môže byť i signifikantne zvýšené riziko vzniku rádionekrózy, ktorá vzniká až u 18% po aplikácii TD 65 Gy. Konvenčná ERT s dávkou do 60 Gy však predstavuje riziko lokálnej recidívy (2,5,8,11).

Z hľadiska liečebnej stratégie je významná charakteristická lokalizácia rekurencie gliómov v mieste pôvodného ložiska. Uvádza sa až 90% rekurencií lokalizovaných v 2 cm periférnom leme nádorového tkaniva (1,2,6).

Aktuálnym trendom radiačnej onkológie je konformita, t.j. prispôsobovanie tvaru ožarovaného objemu nepravidelnému tvaru nádorového ložiska – cieľového objemu. Eškalácia dávky žiarenia v cieľovom objeme technikou konformnej rádioterapie zvýši lokálnu kontrolu ochorenia a súčasne významne zníži akútnu a pozdnú toxicitu v okolitom tkanive. Brachyterapia je svojim princípom takmer dokonalou konformnou rádioterapiou. Jej špecifickou výhodou je minimalizácia radiačnej záťaže personálu a plánovanie dávkovej distribúcie po implantácii bez časovej tiesne.

IBRT je u malígnych gliómov indikovaná ako boost s konvenčnou ERT, alebo ako samostatná paliatívna liečba rekurentných HG gliómov a solitárnych metastáz (2,7,9,12,13).

## Materiál a metódy

V Martinskej fakultnej nemocnici používame intersticiálnu brachyterapiu na liečbu recidív mozgových nádorov od roku 2003. Používame high dose rate (HDR) afterloading Micro-Selectron firmy Nucletron, so zdrojom žiarenia <sup>192</sup>Ir a plánovací systém Plato - verzia BPS 13.7.

Pacienti s rekurentným, histologicky verifikovaným GBM a AA, v minulosti už absolvovali chirurgickú liečbu s následnou postoperačnou konvenčnou ERT (TD do 60 Gy).

Liečba je indikovaná a realizovaná v tímovej spolupráci radiačného onkológa, neurochirurga a rádiofyzika.

Všeobecným medikálnym kritériom je Karnofského výkonnostný status (KPF) viac ako 60 a schopnosť pacienta dať informovaný súhlas s liečbou. Základné vstupné kritériá sú: histologicky verifikovaná rekurencia GBM alebo AA, unifokálna lézia lokalizovaná supratentoriálne, dobre ohraničený reziduálny TU, menší vo všetkých rozmeroch ako 6 cm, nepresehujúci stredovú čiaru. Chorým s väčšími, difúzne rastúcimi TU, infiltrujúcimi corpus callosum alebo s nádormi so subependymálnym šírením, nie je liečba indikovaná pre ich sklon k diseminácii. Pacienti s tumormi, infiltrujúcimi cerebellum, mozgový kmeň alebo bazálne gangliá, nie sú vhodní na intersticiálnu brachyterapiu pre nízku biologickú rezervu v prípade vzniku postradiačnej nekrózy (1,11).

Intersticiálna BRT si vyžaduje presné definovanie jednotlivých cieľových objemov podľa medzinárodných doporučení ICRU Reportu 50, 58 a 62 (15,16,17). Rozsah nádorového objemu je určený diagnostickými zobrazovacími metódami – CT, MR vyšetrením, v sporných situáciách i MR angiografickým a MR spektroskopickým vyšetrením.

Nádorové tkanivo high grade (HG) gliómov je na CT charakterizované zmiešaným signálom vysokej a nízkej denzity (18,19). GBM sa zobrazuje ako hypodenzné ložisko spravidla s mass-efektom. Po podaní kontrastnej látky sa u viac ako 90% pacientov zobrazí hyperdenzný prstenec, tzv. ring sign. Hypodenzné centrum je spôsobené nekrozou a peritumorálnu hypodenznú oblasť tvorí edém (20,21). Je to oblasť nízkej denzity, v ktorej boli u neliečených pacientov post mortem histologicky verifikované nádorové bunky. Napriek tomu je určenie hraníc nádoru v CT obraze zaťažené subjektívnou chybou (6,7). Pre MR obraz je charakteristický T1 signál, korešpondujúci s ring sign na CT. V T2 váženom zobrazení zodpovedá periférna, hyperintenzívna oblasť s prstovitými výbežkami parenchýmu, infiltrovanému nádorovými bunkami spolu s edémom (6,7,20,21).

Komplikovanejšie je určenie cieľového objemu u anaplastických astrocytómov, kde na CT obraze väčšinou chýba enhancement – zvýraznenie po podaní kontrastnej látky. Nádorové tkanivo je väčšinou izodenzné s okolitým mozgovým tkanivom. Pre určenie cieľového objemu je preto nutné vychádzať z MR zobrazenia. Pre maximálne zvýraznenie detailov sa pri MR vyšetrení podáva i.v. kontrastná látka na báze Gadolína. MR obraz na rozdiel od CT, nie je ovplyvnený blízkosťou kostných štruktúr, hlavne v temporálnej oblasti a fossa posterior. Všeobecne platí, že čím je vyššia malignita, tým je väčší i mass efekt. Na odlišenie vitálneho nádorového tkaniva od nekrotického, používame MR spektroskopické a niekedy i MR angiografické vyšetrenie (5,14,18,20,23,24). Táto metodika umožňuje skĺbením morfológických informácií s informáciami funkčnými, resp. metabolickými, čo najpresnejšie ohraničenie cieľového objemu – tzv. contouring (28). Dalším prínosom v detailnejšom popise štruktúrálnej patológie, bude v blízkej dobe spustenie fúzie separovane vykonaných CT a MR vyšetrení.

Gross tumor volume (GTV) je definovaný ako oblasť kontrastného zvýraznenia na CT, alebo oblasť T1 na MR zobrazení. Clinical target volume (CTV) predstavuje oblasť kontrastného zvýraznenia na CT obraze s hypodenznou perifokálnou zónou, alebo oblasť vysokého signálu T2 vážená na MR zobrazení s pridaním 2 – 3 cm lemu. Planning target volume (PTV) je pri brachyterapii totožný s CTV, čo je ďalšou výhodou tejto liečebnej metódy (6,17).

Simulácia ožarovaného objemu je realizovaná v ožarovacej polohe pacienta s hlavou fixovanou Orfitovou maskou. Maskou sa fixuje zároveň aj plexi-template s navrtanými otvormi. Tie umožňujú udržať smer a konštantné rozmiestnenie – geometriu implantovaných katétrov. CT vyšetrenie sa robí v 3 mm vrstvách, korešpondujúcich s radmi otvorov na plexi-template. Contouring cieľového objemu – CTV/PTV v jednotlivých CT rezoch je výsledkom spolupráce rádiofyzika, radiačného onkológa a neurochirurga (Obr.1). Plánovací systém umožní v zobrazenom cieľovom objeme tzv. predplánovanie – „preplanning“ - virtuálnu rekonštrukciu katétrov v rôznych rovinách s určením ich rozmiestnenia a dĺžky, podľa pravidiel Parížskeho systému. Operatér, vzhľadom na umiestnenie cieľového objemu a anatomické pomery v lebečnej dutine, si virtuálne koriguje teoreticky naplánovanú schému implantácie s operačnou technikou. Nylonové katetre implantuje neurochirurg do mozgového tkaniva s pomocou plexi-template cez predvrtané otvory v kalve a fixuje ich ku koži špeciálnymi plastovými prstencami.

Bezprostredne po implantácii katétrov nasleduje lokalizačné CT viacrovinné vyšetrenie, potrebné na reálnu 3D rekonštrukciu implantácie a plánovanie dávkovej distribúcie (Obr.2). Pred samotným plánovaním sa v závislosti od cieľového objemu určia aktívne (dwell) pozície pri transporte irídiového zdroja žiarenia (Obr. 3). Hoci geometria katétrov je určená podľa uvedeného Parížskeho systému, rozloženie dávky je normalizované k CTV/PTV, čo spolu s geometrickou optimalizáciou zabezpečí zlepšenie indexu konformity a strmý spád dávky v okolitých normálnych tkanách (Obr. 4, 5, 6). Dávková distribúcia sa vyhodnocuje pomocou dávkovo-objemového histogramu. Plánovaná celková TD 30 – 50 Gy je rozložená do troch alebo štyroch dní. Denne sú aplikované dve frakcie v dávke 5,0 – 7,0 Gy na frakciu, interval medzi aplikáciami je minimálne 6 hodín. Počas liečby žiarením sú pacienti hospitalizovaní na Neurochirurgickej klinike, čím je zabezpečená urgentná starostlivosť v prípade možných komplikácií. Počas aplikácie BRT dostávajú pacienti glukokortikoidy, antibiotiká a antiepileptiká.

Po aplikácii liečebnej dávky sú katetre z mozgového tkaniva odstránené. Pacienti sú kontrolovaní v dvojmesačných intervaloch podľa doporučení SOMA/LENT skórovacieho systému (23). Na odlišenie zdravého mozgového tkaniva od postradiačnej nekrózy, recidívy resp. perzistencie nádorového

tkaniva, využívame MR spektroskopické vyšetrenie (12,24,25,26,27). V literatúre doporučované PET vyšetrenie v našich podmienkach štandardne nevykonávame.

## Diskusia

Na internetových stránkach National Cancer Institut – Brain tumours adult: Treatment –Health Professional Information {Cancer.gov.} je odporúčená intersticiálna brachyterapia, ako jedna z liečebných modalít recidivujúcich mozgových tumorov dospelých.

Zamboglou et al (9) aplikovali intersticiálnu BRT u pacientov s recidivujúcim GBM. Všetci pacienti mali diagnostikovanú recidívu GBM od 6 do 60 mesiacov po primárnej liečbe externou rádioterapiou v dávke 60 Gy. Druhou skupinou boli pacienti so solitárnymi mozgovými metastázami. Vek pacientov bol od 23 do 73 rokov (priemer 54,2 rokov) a priemerný objem nádorového ložiska 67 cm<sup>3</sup> (rozsah 20 – 114 cm<sup>3</sup>). Na udržanie konštantnej geometrie bol použitý Perspex template, bez stereotaktického rámu. Každý pacient absolvoval 2 frakcie BRT denne, s dávkou 5 Gy na frakciu, o celkovej TD 30-40 Gy, počas 3 - 4 dní. Priemerné prežívanie bolo 42 týždňov pre 31 pacientov s AA a 29 týždňov u 21 pacientov s GBM. Medián prežívania pacientov so solitárnymi metastázami bol 50 týždňov. Komplikácie boli zaznamenané u 3 pacientov, z toho 2 pľúcne embólie a jedna meningitída.

V rokoch 1993 až 1997 bolo v Salpêtriere Hospital (1) 42 pacientom s rekurentným glioblastómom implantované iridium 192 formou dočasnej implantácie. Pravdepodobnosť 6 mesačného prežívania bola u 80% pacientov, z toho 48% preživalo jeden rok a 11% dva roky. Medián prežívania bol 50 týždňov. U 10 pacientov bola vykonaná následne reoperácia pre zhoršenie stavu s evidentným mass-efektom. Histologicky bol potvrdený u 5 pacientov nádor a nekróza, u troch len samo-

statná nekróza. Prežívanie pacientov nebolo ovplyvnené reoperáciou. Potvrdil sa významný vplyv veľkosti nádoru do 30 cm<sup>3</sup> a Karnofského skóre nad 70, na predĺženie prežívania a kvalitu života pacientov .

## Záver

Liečba malígnych nádorov mozgu je komplexná. Chirurgická liečba ostáva základným liečebným postupom aj napriek tomu, že akýkoľvek radikálny operačný výkon nevedie k trvalému vyličeniu. Radikálna operácia vo vzťahu k prognóze je tiež spochybňovaná (7). Dôvodom postoperačnej rádioterapie je skutočnosť, že aj po makroskopicky totálnej extirpácii tumoru takmer vždy vznikne recidíva. Vplyv postoperačnej rádioterapie na predĺženie prežívania nie je spochybňovaný. RT nezabráni vzniku lokálnej recidívy, avšak spomalí priebeh choroby (20). U pacientov s recidívami AA a GBM nemá reoperácia všeobecne vplyv na prežívanie pacientov. Benefit bol zaznamenaný len u skupiny chorých s Karnofského skóre nad 90 (28). Intersticiálna brachyterapia okrem uvádzaných výhod skraca dobu liečby žiarením a predlžuje prežívanie pacientov s pozitívnym vplyvom na kvalitu života. Splňa tým podmienky efektívnej paliatívnej liečby. Za jednu z hlavných príčin nepriaznivej liečebnej odpovede mozgových nádorov na žiarenie považujeme nejednotnosť názorov vo vymedzení ožarovaného objemu. Využitím možnosti špičkovej diagnostiky v Martinskej fakultnej nemocnici chceme optimalizovať algoritmus vyšetrení s dôrazom na obmedzenie liečebného objemu novodiagnostikovaných i recidivujúcich mozgových nádorov. Zhodnotenie výsledkov liečby IBRT na našom pracovisku si vyžaduje väčší súbor pacientov a dlhší časový interval sledovania. Zatiaľ možno konštatovať, že doba prežívania našich pacientov a benefit pre ich kvalitu života sú zhodné s pozitívnymi výsledkami, publikovanými v literatúre.

## Literatúra

1. Mazon, J.J.: Brain tumours. In: Gerbaulet, A., Potter, R., Mazon, J.J., et al.: The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. ACCO, Leuven, Belgium, 2002, 585-591
2. Suh, J.H., Barnett, G.H.: Brachytherapy for brain tumor. Hematol Oncol Clin North Am, 1999; 13: 635-650
3. Aird, E.G., Williams, J.R., Rembowski, A.: Brachytherapy. In: Williams, J.R., Thwaites, D.I.: Radiotherapy Physics in Practice. Oxford University Press, New York, second edition 2000, 247-288
4. Steel, G.: Basic clinical radiobiology, 3rd edition. Arnold, London, 2002, 192-204
5. Kleihues, P., Cavenee, W.K.: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon, 2000, 9-52
6. Jansen, E., Dewit, L., van Herk, M., et al.: Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. Radiother Oncol, 2000; 56: 151-156
7. Kala, M.: Malígné nádory mozku dospelého veku. Galén, Praha, 1998, 9-53
8. Štampa, P. a kol.: Radiační onkologie v praxi. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2004, 143-155
9. Zamboglou, N., Kolotas, Ch., Baltas D., et al.: Clinical evaluation of CT based software in treatment planning for interstitial HDR brachytherapy. In: Speiser, B.L., Mould, R.F.: Brachytherapy for the 21st century. Nucletron B.V., Veenendaal, 1998, 321-327
10. Simon, J.M., Cornu, P., Boisserie, G., et al.: Brachytherapy of glioblastoma recurring in previously irradiated territory: predictive value of tumor volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 53: 67-74
11. Sneed, P.K., Gutin, P.H.: Brachytherapy in central nervous system tumors. In: Leibel, S.A., Phillips, T.L.: Textbook of radiation oncology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998, 371-382
12. Gross, M.W., Webwe, W.A., Feldmann, H.J., et al.: The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 41: 989-995
13. Nori, D., Parikh, S.: Intraoperative brachytherapy. In: Speiser, B.L., Mould, R.F.: Brachytherapy for the 21st century. Nucletron B.V., Veenendaal, 1998, 292-299
14. Vaniček, J., Krupa, P.: Využití zobrazovacích metod pro diagnostiku maligních chorob. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Koptíková J.: Obecná onkologie a podpůrná léčba. Grada, Praha, 2003, 155-186

15. International Commission on Radiation Units and Measurement: ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, Maryland, 1993.
16. International Commission on Radiation Units and Measurement: ICRU Report 62. Supplementum to ICRU 50. Bethesda, Maryland, 1999
17. International Commission on Radiation Units and Measurement: ICRU Report 58. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. Bethesda, Maryland, 1997.
18. Brada, M., Bidmead, M.: Geometric uncertainties in radiotherapy of the brain. In: Geometric uncertainties in radiotherapy treatment planning. Published by The British Institute of Radiology, London, 2003, 109-125
19. Khoo, V., S., Dearnaley, D.P., Finnigan, D.J., et al.: Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning. Radiother Oncol, 1997; 42: 1-15
20. Cejpek, P., Krupa, P., Štourač, P. a kolektiv.: Malígné nádory mozku. In: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaniček, J. a kolektiv.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, vydání druhé. Grada, Praha, 2004, 13-26
21. Schiffer, D.: Brain tumors biology, pathology and clinical references. Springer-Verlag, Berlin, 1997, 137-213
22. Slobodníková, J., Durkovič, A.: Radiodiagnostické metody v onkologii. In: Kaušitz, J., Altaner, Č.: Onkologie. Veda, Bratislava, 2003, 155-174
23. Schultheiss, T.E., Kun, L.E., Ang, K.K., et al.: Radiation response of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995; 31: 1093-1112
24. Chang, J., Thakur, G., Perera, G., et al.: Image-fusion of MR spectroscopic images for treatment planning of gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, supplement 1, 2004; 60: S223-S224
25. Vigneron, D., Bollen, A., McDermott, et al.: Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging of histologically confirmed brain tumors. Magnetic resonance imaging, 2001; 19: 89-101
26. Pirzkall, A., Li, X., Oh, J., Chang, S., et al.: 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT. Tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004; 59: 126-137
27. Pirzkall, A., McKnight, T.R., Graves, E.E., et al.: MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001; 50: 915-928
28. Pinsker, M., Lumena, C.: Experiences with reoperation on recurrent glioblastoma multiforme. Zentralbl. Neurochir., 2001; 62: 43-47