

GAMMA KÉS

Szerző: Dr. Kovács Árpád

Lektorálta: Simon Mihály



© Dr. Kovács Árpád – 2021

A tankönyv az EFOP-3.4.3-16-2016-00005 Korszerű egyetem a modern városban: Értékközpontúság, nyitottság és befogadó szemlélet egy 21. századi felsőoktatási modellben pályázat támogatásával készült.

ISBN: 978-963-429-661-4

Kiadja: Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Pécs, 2021.

Tartalomjegyzék

Bevezetés	4
Alapok és alapelvek	6
Klinikai indikációk	7
Arteriovenosus malformatio (AVM)	7
Meningeoma	8
Hypophysis adenoma	8
Agyi metastasisok	9
Epilepszia	11
Rosszindulatú glioma	11
Ependymoma	11
Glomus tumor	12
Uveal melanoma	12
A Leksell Gamma Kés fejlődése	13
Leksell Gamma Knife Perfexion	14
A Gamma Kés Perfexion Extend rendszere	15
A Gamma Kés jövője	15
Irodalomjegyzék	17

Bevezetés

Az 1950-es években a svéd professzorok, Börje Larsson (Uppsalai Egyetem, Svédország) és Lars Leksell (Karolinska Intézet, Stockholm) kísérleteket végeztek a nagy energiájú protonok sztereotaktikus eszközökkel való kombinálásával. Noha a fókuszált protonnyalábok a céltérfogat teljes roncsolását tették lehetővé a környező szövetek károsítása nélkül, használatuk túl összetettnek és költségesnek bizonyult a klinikai alkalmazásban. A tanulságokból okulva 1967-ben megalkották az első, kizárólag agyi beavatkozásokra dedikált sugársebészeti eszközt, a gamma kést, melynek energiaforrása a kobalt-60 izotóp volt. A készülék 179 sugárforrással és két különböző méretű (5 és 7 mm) ellipszoid alakú kollimátor (árnyékoló) rendszerrel rendelkezett. Ezt a prototípust Svédországban 12 évig kifejezetten olyan funkcionális neurológiai műtétekre használták, mint a kezelhetetlen fájdalom csökkentése (sebészi frontális leukotomia helyett „gamma thalamotomiával), trigeminus neuralgia és a Cushing-kór gyógyítása hypophysis besugárzással.

Leksell ezt az új sebészeti technikát sztereotaktikus sugársebészetnek (SRS: stereotaxic radiosurgery) nevezte el. Annak ellenére, hogy a módszer sugárzás által fejt ki hatását, a professzor úgy vélte, hogy a technika inkább idegsebészeti beavatkozás, mint radiotherápia. Magyarázata az volt, hogy

az idegsebészet feladata a kóros terimék eltávolítása az agyból, és a nagy dózisu besugárzással is ugyanezt az eredményt lehet elérni, ami alapvetően különbözik a radiotherápia elveitől. Az utóbbi ugyanis a daganatos sejtek és a normál szövetek sugárérzékenységén és eltérő reparációs készségén alapuló eljárás. A sztereotaktikus sugársebészet célja a *-kóros vagy normális sejteket tartalmazó-* céltérfogat teljes és pontos megsemmisítése a környező ép szövetek károsítása nélkül.

Látva a sztereotaxiás sugársebészetnek az agydaganatok kezelésében rejlő lehetőségeit, Leksell professzor és kollégái 1975-ben építettek egy második gamma kést. Az eszköz a Karolinska Intézetben került elhelyezésre és szerves részévé vált az idegsebészeti beavatkozásoknak. Ez a prototípus már 201 sugárforrással és három kollimátor rendszerrel rendelkezett, melyek 4, 8 és 14 mm átmérőjű gömb alakú léziót eredményeztek az 50%-os izodózis görbe mentén. A harmadik és negyedik gamma kést az 1980-as években építették Buenos Aires-ben (Argentína) és Sheffieldben (Anglia), a következő 2 egység a Pittsburgh-i és a Virginiai Egyetemen kapott helyet. Az arzenál ezen tagjai már egy negyedik, 18 mm-es átmérőjű kollimátorral is bővültek.

A funkcionális neurológiai indikációk a gyógyszerlehetőségek bővülésével fokozatosan visszaszorultak, azonban klinikai igény jelentkezett az arteriovenosus malformatiók (AVM) és az intracranialis malignómák, főként az agyi áttétek

szeterotaxiás sugársebészeti kezelésére. Azt, hogy egy intracerebralis elváltozás sugársebészeti vagy sebészeti módszerrel kezelendő, a góc mérete, lokalizációja, jellege, a beteg általános állapota és kísérőbetegségei határozzák meg. Az infiltratív bevezett vagy necrotikus, nagyméretű daganatok többnyire akut idegsebészeti megoldást igényelnek, a sugársebészeti beavatkozás ilyen daganatoknál nem alkalmas. Egy kompakt szoliter góc esetén az elhelyezkedés lehet a perdöntő: ha elokvens agyi terület közelében helyezkedik el a sugársebészeti megoldás előnyösebb, mint egy sebészi feltárás. Multiplex gócok – általában metastasisok- esetén szintén a sugársebészet az elsődlegesen választandó terápia. Mióta az első egységet 1967-ben installálták Stockholmban, több mint 300.000 beteget kezeltek és évente több, mint 35.000 új beteget regisztrálnak gamma kés sugársebészeti beavatkozásra.

A hagyományos készülékkel történő kezelés első lépése a fejkeret rögzítése a beteg koponyájához helyi érzéstelenítés mellett. A keret négy ponton rögzül a páciens koponyájához: hátul a fej két oldalán és a homlok két oldalán. Ennek a rendszernek az egyik hátránya, hogy a lokalizáció a keret eltávolítása után nem reprodukálható, és így a GKRS nem bontható több frakcióra, kivéve, ha a fejkeretet a helyén tartják, vagy ha a fejkeret-elhelyezést minden alkalom előtt képalkotással kontrollálják. A fejkeret felhelyezése után kerül sor a képalkotó vizsgálatokra (CT, MRI, DSA). A szeterotaktikus képalkotás során a beteg fém

keretére egy koordináta boxot is helyeznek, melyben olyan markerek vannak, amik segítik a besugárzástervezést a gamma kés szoftverében. A legtöbb centrumban alapvizsgálatként MR-t használnak kiváló lágyszövetfelbontása miatt, azonban hajlamos a térbeli torzításra aminek kompenzálására az MR felvételeket CT képekkel fúzionálják, vascularis malformációk kezeléséhez pedig digitalis substrakciós angiographiával (DSA) egészítik ki. A képanyag a belső számítógépes hálózatok keresztül eljut a speciális kezelőtervezőrendszerbe, ahol idegsebész, onkológus és neuroradiológusból álló team a CT, MRI képek fúziójából megállapítják a kezelés koordinátáit. Arteriovenosus malformáció esetén DSA, a modern gépek esetén pedig PET képanyag alapján is meg lehet tervezni a kezelést. Az elkészült tervet a fizikus ellenőrzi és a gamma sugársebészeti készülék vezérlő számítógépére irányítja. Ezt követően a beteget a kezelőasztara fektetik, a keretet az asztalhoz rögzítik, hogy a kezelés alatt ne mozduljon el. A kezeléseket kézi beállítással vagy a modernebb készülékek esetén automata pozicionálással végzik.

A beavatkozást követően a beteget egy éjszakára obszerválják és másnap általában a felvétellel megegyező statusban, az alapaktivitás korlátozása nélkül hazabocsájtják. A korai, helyi reakciók közül az agyödéma kialakulása szteroidos premedikációval kivédhető. Ritka mellékhatásként megjelenhetnek izgalmi tünetek, fejfájás, rossz közérzet, hányinger melyek többnyire átmenti jellegűek. Késői

helyi szövődmény, a radionekrózis több izocenterből végzett kezelésnél a targetek összelapolódásából adódhat, mely gondos besugárzástervezéssel és kivitelezéssel elkerülhető. Heidelberg SRS adatai szerint az esetek kb. 30%-ban számoltak be radionecrosis/oedema kialakulásáról 29 Gy átlagdózis (10-50 Gy) alkalmazásánál (Engenhart R et al 1990), azonban olyan esetekben, ahol alacsonyabb SRS dózist alkalmaztak (20 Gy vagy kevesebb) csupán 1-2 % volt a radionecrosis/oedema megjelenésének aránya (Lo SS et al 2002, Shafron DH et al 1999).

Alapok és alapelvek

A hagyományos gamma kés 201 darab, félgömb mentén elhelyezett, középpontba centrált, szabályozottan működtethető kobalt 60 izotópot használ úgy, hogy a sugárzó preparátumokból kiinduló sugárnyalábok a kezelés célpontjában összetalálkozva fejtik ki terápiás hatásukat. A gamma sugárzás természetesen egy részecske nélküli elektromágneses sugárzás, melyre hullámként vagy fotonként is tekinthetünk. A Co-60 által termelt gamma-sugárzásnak két energiája van, amely a két különálló radioaktív bontási útra utal. A két reakció gamma-sugárzása 1,17 vagy 1,33 MeV energiájú, attól függően, hogy melyik radioaktív bontási útvonalat vesszük figyelembe. Ha a sugárzási energia ezen a tartományokon belül van, a korábbi leírás szerint, a sugárzás és a besugárzott szövet közötti kölcsönhatás nagy részét várhatóan a

Compton szórás és kisebb mértékben párttermelés közvetíti. Ennek a besugárzásnak az energiaszintje nagyfokú penetranciát biztosít és alacsony lineáris energiaátvitellel (LET) rendelkezik. A sugárnyalábok egyenként különböző helyeken lépnek be a koponyába. Ezáltal a normális agyszövetre ártalmatlan mennyiségű energiát képviselnek, a centrumban elhelyezett kóros targetre azonban pusztító hatásúvá összegződnek. Ezt a szummációt használja fel a sugársebészet. A sugárzás maximális intenzitását (100%) a középpontban éri el. A periféria felé haladva az intenzitás eleinte kisebb, majd nagyobb arányban csökken. Az izodózis-görbe lineáris gyorsítóknál általában a 70%-nál, míg a gamma késnél az 50% mentén esik a legmeredekebben, ezért a tervezés határát a céltérfogat és az ép szövetek között leggyakrabban ezek a vonalak képviselik. Az 50-100% közötti régióban a sugárnyaláb éles, csak minimális szórással bír, míg az 50%-on túl energiája hirtelen csökken az ép területek felé, ez képezi a sugársebészet effektus alapját. A nagyenergiájú besugárzás következménye az agyszövetben létrejövő necrosisok, melyek átmérője a 4 különféle kollimátor rendszer alkalmazásától függően 4, 8, 14 és 18mm lehet. Ezekből az ún. gamma-léziókból alakítja ki az idegsebész a tervezés során a megsemmisíteni kívánt céltérfogatot.

Mivel a gamma kés radioaktív sugárforrását a kobalt 60 képezi, az izotóp bomlásával az eszköz sugárenergia csökken, ami a kezelési idők megnyúlásával jár. A Co-60 felezési ideje 5,26 év, így az újratöltés az általános

gyakorlatnak megfelelően 7-10 évente időszerűvé válik.

Klinikai indikációk:

A sztereotaxiás agyi sugársebészet koponyán 3-3,5 cm átmérőnél és 10-15 cm³-nél kisebb térfogatú agyi léziók egyszeri nagy dózissal (10–50 Gy közötti) történő besugárzásánál használható biztonsággal. Nagyobb teriméknél számolni kell az esetleges nemkívánatos sugármellékhatásokkal. A gamma kés alapú sugársebészet ezért nem alkalmas a 4 cm, vagy annál nagyobb átmérőjű daganatok illetve a létfontosságú struktúrák (optikus neuron, agytörzs) közelében lévő tumorok kezelésére. Az optikus neurontól általában 3-5 mm távolság szükséges ahhoz, hogy az SRS eljárás alkalmazható legyen. Az optikus rostok esetében a leggyakrabban megadott toleranciadózis a 8 Gy, de egy, a Mayo klinikán végzett tanulmány szerint a 12 Gy is biztonságos lehet.

Jelenleg a gamma kés elsősorban a jóindulatú agyi tumorok, AVM, akusztikus neurinoma, hypophysis adenoma, craniopharyngioma, agyi metastasisok és az agyalap egyéb tumorai kezelésében használatos eljárás.

Arteriovenosus malformatio (AVM)

A cerebrális arteriovenosus malformációk az abnormális cerebrális artériák és vénák olyan bonyolult összefonódását jelentik, melyekben egy vagy több sipoly alakult ki a vénás és artériás vér keveredését eredményezve. Az

AVM leggyakoribb és potenciálisan egyik legsúlyosabb szövődménye a vérzés, amely becslések szerint a kórkép kezdeti manifesztálódása után valamikor a betegek mintegy felében fellép. Gyakori szövődménye még a görcstevékenység és a krónikus fejfájás.

Az arteriovenosus malformatio kezelhető mikrosebészeti beavatkozással, endovasculars embolisatioval, illetve SRS során is (Bollock BE et al. 1996). Az ajánlott első vonalbeli beavatkozás a mikrosebészet, azonban az SRS nyújtotta lehetőségek kedvezőek mikrosebészeti reziduális AVM esetén vagy olyan betegeknél, akiknél a sebészeti beavatkozás kontraindikált. (Friedman WA. ET AL 1996). Sztereotaxiás sugársebészet esetén a céltérfogat meghatározása angiográfia és sztereotaktikus MR vagy CT felvételek fúziójával készül (Levy RP et al 1989). Az SRS alkalmazása az AVM nodusban progresszív thrombosit idéz elő, fibrointimalis hyperplasia és az azt követő luminaris obliteráció révén (Karlsson B. et al 1996). Ez a folyamat 1-3 évet vesz igénybe, a kezelés és elzáródás közti időt látenciaidőszaknak nevezzük (Steinberg et al 1990). Amint a lézió teljesen elzáródott, az AVM vérzés kockázata nagyon alacsony, azonban továbbra sem kizárt (Maruyama K. et al 2005). Az SRS-el végzett sikeres AVM elzárás függ a lézió méretétől, illetve az irradiációs dózistól. A 3 cm-es, vagy attól kisebb elváltozások 80%-a 3 éven belül elzáródik, míg a nagyobb méretű AVM-ek esetében ez az arány 30-70% között mozog. Ugyanakkor a léziók egy részének (átlagosan

66%) mérete SRS hatására csupán csökken, melyet inkább a nagyobb (>3 cm) elváltozások esetében figyelhetünk meg. A reziduális AVM esetében a re-irradiáció 60%-ban sikeres (Foote KD et al 2004). A dózishatások kimutatása alapján a 16, 18, 20 Gy dózis leadása AVM-ek esetében 70, 80, 90%-os sikerrátát adnak (Bollock BE et al 2004).

Meningeoma

A meningeomák az agyhártyákból kiinduló, szövettanilag jóindulatú daganatok. Típusos kiindulása helyük a koponyabázis, a sinus cavernosus az ékcsont szárnyainak környezete, illetve a tentorium és falx cerebri. Ezen daganatok képezik a primer intracranialis tumorok körülbelül 20%-át (Iwai Y et al 2008). A meningeomák grádiusa egyértelmű prognosztikai jelentőséggel bír (Starke RM et al 2011). Amennyiben a sebészi rezekció kivitelezhető, ez tekintendő az elsődlegesen választandó eljárásnak. Mindazonáltal a meningeoma műtét után is újra megjelenhet, illetve a biztonságos sebészi rezekció nem mindig kivitelezhető, különösen a koponyaalaphoz közeli tumorok esetében (Flannery TJ et al 2010). Az intracranialis SRS alkalmazásával egyetlen, nagy dózisú sugárzás juttatható az agy körülírt területére olyan meningiomák kezelésére, melyek inoperábilisak, rekurrenssek vagy ahol a sebészi rezekció nem volt teljes (Chang JH et al 2003). Mivel a meningeomák extraaxialisan helyezkednek el, a normál agyszövetből élesen elhatárolódva (Lo SS et al 2002), ezáltal a

legtöbb esetben ideális célpontok az SRS kezelésre. Az irodalmi adatok alapján az elmúlt 2 évtizedben a lokális tumorkontroll 75-100% között mozog SRS kezelést követően (Iwai Y et al 2008, Starke RM et al 2011, Chang JH et al 2003). A gamma kés alkalmazása azonban kontraindikált a nagy kiterjedésű meningeomáknál vagy ha a tumor kritikus képletekhez közel helyezkedik el. Ezen betegek esetében konvencionális sugárterápia alternatívájaként 2-5 frakcióból álló sztereotaxiás besugárzás ajánlható.

Hypophysis adenoma

A hypophysis daganatai szövettanilag jóindulatú elváltozások, azonban a neurológiai és élettani hatásai kínzóak lehetnek. Acromegáliában szenvedő betegek esetében a túlzott növekedési hormon termelés életveszélyes cardiovascularis és légzőszervi hatásokat okozhat. Emellett megjelenhet diabetes mellitus és növekszik a colon carcinoma kialakulásának gyakorisága is. A prolaktinoma a prolaktin hormon hyperszekréciójával jár, mely hatására galaktorrhoea és infertilitás jelenhet meg. A kezelési lehetőségek magukba foglalják a microrezekciót, a gyógyszeres terápiát, a frakcionált sugárterápiát, SRS-t és a sztereotaxiás besugárzást. Az SRS mind az endokrin-inaktív, mind a szekréciós adenomák esetében alkalmazható. Az ACTH túltermeléssel járó Cushing kórban szenvedő betegek esetében a túlzott hormontermelés kezelhetetlen magasvérnyomást és

osteoporosist okozhat (Witt TC et al 2003-2005). Az endorkin-inaktív tumorok esetében az SRS alkalmazása 14-25 Gy dózissal, 16-58 hónapos követési időtartam alatt 92-100%-os tumor kontrollt biztosított (Witt TC et al 2003-2005). Acromegáliában szenvedő betegek esetében a 15-25 Gy margin dózisú SRS alkalmazásával a tumor kontroll aránya 90% felettinek bizonyult (Witt TC et al 2003-2005) azonban az endokrin hormonszekrúciót tekintve a javulás mértéke jóval alacsonyabb, csupán 20-82% közötti volt. Míg a prolaktinoma és a Cushing betegség SRS kezelése nagyon hasonló eredményeket adott a tumor kontrollt tekintve (általában > 90%), az endokrin normalizálódás aránya a prolaktinómában szenvedő betegekénél 0-100% és Cushing betegségben szenvedő betegek esetében 10-100% volt (Witt TC et al 2003-2005). A szekrúciós hypophysis adenomák esetében a hormon hyperszekrúciójának csökkenése már 3 hónappal az SRS után megfigyelhető, de akár a kezelést követő 8 évvel is tovább csökkenhet. Azonban ha a hormonszint a kezelés hatására normalizálódik, az általában az első 2 évben következik be (Witt TC et al 2003-2005).

A hypophysis tumorok esetében alkalmazott SRS során regisztrált toxikus mellékhatások száma igen kevés. Szisztematikus irodalmi áttekintéssel (összesen 1255 beteg) csupán 0,9%-ban találhatunk optikus neuropathiát. Maradandó agyidegkárosodás (III., IV., V., VI.) az esetek 0,4%-ban fordult elő. Újkeletű trigeminus neuralgia pedig csupán 0,2%-ban jelent meg. A sugársebészeti kezelés olyan

betegek számára alkalmas, akiknél a hypophysis adenoma (általában $\leq 3-4$ cm átmérőjű) és az optikai traktus közötti távolság legalább 2-5 mm (Witt TC et al 2003-2005).

Agyi metastasisok

Számos olyan primer rosszindulatú daganat létezik, amely haematogén terjedéssel áttéteket adhat az agyba. A leggyakoribb primer, agyi metastasisokkal járó rosszindulatú daganatok felnőttben a következők: tüdőrák, emlőrák, colorectalis carcinoma, melanoma és a veserák.

Az agyi áttétek általában gömb alakúak és élesen elhatárolódnak a normál agyi parenchymától. Ezen jellemzői miatt ideálisak SRS elvégzéséhez, mivel a gömb alakú dóziseloszlást a sugárterápiás rendszerek könnyen generálják és a szűk margók használata is megvalósítható (Yomo S et al 2015). Az agyi metastasisokat IV. stádiumú betegségek targetjének tekintik, mivel a radiológiailag meghatározott target csak tumorsejteket tartalmaz. A műtéti rezekcióval összehasonlítva, az SRS előnye, hogy sebészileg elérhetetlen léziók és multiplex gócok kezelésére is alkalmas. Általában a 3-4 cm-es, vagy annál kisebb léziókat kezelnek SRS-sel. A lokális tumor kontroll ilyen esetekben 80% feletti. A Sugárterápia Onkológiai Csoport (RTOG: Radiation Therapy Oncology Group) által használt SRS dózisok a 2 cm alatti, a 2,1-3 cm és a 3,1-4 cm közötti léziók esetében 24 Gy, 18 Gy és 15 Gy (Andrews DW et al 2004, Serna A et al 2015).

Az Amerikai Onkológiai Sugárterápiás Társaság (ASTRO: American Society for Radiation Oncology) bizonyítékokon alapuló áttekintést tett közzé az SRS szerepéről az agyi metastasisok kezelésében. Három randomizált kontrollált vizsgálatot és hét retrospektív tanulmányt publikáltak az újonnan diagnosztizált agyi áttétekben szenvedő betegek esetében. Összehasonlították az önmagában alkalmazott teljes agyi sugárterápiát (WBRT: whole brain radiation therapy) a sugársebészet + WBRT alkalmazásával. Az egyik következtetés az volt, hogy az újonnan diagnosztizált, 3 agyi metastasis (<4 cm) során (egyik tanulmány szerint akár 4 metastasisnál), az SRS boost alkalmazása a teljes agyi irradiatio mellett szignifikánsan javította a lokális tumorkontrollt a csak teljes agyi besugárzáson átesett betegek adataihoz képest, azonban a túlélés terén nem volt különbség a két módszer között (Mehta MP et al 2005).

Két randomizált, két prospektív kohort és tizenhat retrospektív vizsgálat készült, amelyekben a betegek elsődleges terápiaként SRS kezelésben részesültek. Kutatások alapján I. és III. szintű evidencia van arra, hogy az SRS önmagában történő alkalmazása nem változtatja meg a túlélést az egész agyi sugárterápia alkalmazásához képest. Mindazonáltal I. és III. szintű bizonyíték van arra, hogy a teljes agyi besugárzásának elmulasztása rosszabb intracranialis tumorkontrollt eredményez (Mehta MP et al 2005).

Az SRS alkalmazása során az akut vagy késői toxicitások megjelenésének kockázata alacsony. Egy III. fázisú randomizált vizsgálatban az SRS és az SRS a teljes agyi sugárterápiával kombinálva került összevetésre. Az MD Anderson Cancer Center 1-3 agyi metastasisal rendelkező betegek esetében a teljes agyi radiotherápia SRS-el kombinálva csökkent neurológiai funkcióvesztést eredményezett, de az átlagos túlélésre nem volt hatással (Change EL et al 2009).

Az, hogy mely targetek alkalmasak sugársebészeti beavatkozásra, az indikációs kör a technika fejlődésével fokozatosan kialakult. Azonban arra, hogy mely betegeknek érdemes alkalmazni, arra csak később kaptak választ. Gaspar és munkatársai három randomizált RTOG klinikai vizsgálat több ezer betegét dolgozták fel recursive partitioning analysis (RPA) statisztikai módszerével és úgy látták, hogy az agyi metastasisal rendelkező betegek prognózisát elsősorban az általános állapotuk, az életkoruk és egyéb, extracranialis áttétek jelenléte vagy hiánya határozta meg. Kutatásuk alapján a legjobb prognózissal a Karnofsky 70% feletti jó általános állapotú betegek rendelkeztek, akiknek a primer malignómája kontrollált (emiat legalább 3 hónapja nem szorultak onkoterápiára), 65 év alattiak és az intracranialis metastasis(ok)on kívül nincs máshol távoli áttétjük.

Epilepszia

Az epilepszia kezelésének fő eszköze a rohamok kivédésére alkalmazott gyógyszeres terápia. Az ismeretek gyarapodásával a kezelés is figyelemre méltó fejlődésen ment keresztül az utóbbi 20–25 évben, azonban az antiepileptikumok tüneti gyógyszerek, amelyek nem a betegség etiológiájára, hanem csak a rohamokra hatnak. Az SRS-t olyan kezelhetetlen rohamok megszüntetésére használhatjuk, mint például a mesialis temporalis epilepszia (MTE), illetve az AVM-k, cavernomák és hypothalamus hamartómák által provokált rohamok. A mesialis temporalis epilepszia esetében alkalmazott SRS után a remisszió aránya 0-86 % között változik. Az AVM, cavernoma, hypothalamikus cavernoma miatt kialakuló rohamok esetében az átlagos remisszió ráta 71 %, 31 % és 16 % (Barbaro NM et al 2009, Quigg M et al 2008). Egy multicentrikus kísérletben 30 fő részesült MTE miatt gamma kés SRS kezelésben. A vizsgálatban 13 főt 20 Gy, 17 beteget pedig 24 egyszeri nagy dózissal kezeltek. A 36 hónapos utánkövetés során a betegek 67 %-nál nem volt roham a kezelést követő 12 hónapban. A gamma kés SRS-t heterotopia alapú epilepsziának kezelésére is alkalmazták a teljes remisszió elérésével (Sarkar A et al 2011).

Roszdulatú glioma

A primer agyi malignómák kisebb számban fordulnak elő, mint más daganatos megbetegedések intracranialis áttétei. A

gliomák képezik a központi idegrendszeri daganatok mintegy felét. Ezen daganatok többsége nagyon rossz prognózisú, a legjobb kezeléssel is a túlélés nem években, csupán hónapokban mérhető.

A rosszindulatú gliómák ugyancsak a IV. stádiumú csoportba tartozó targetek, amin belül nincs normál agyi parenchyma, így megfelelő célpontot nyújtanak SRS-re. Azonban olyan betegek esetében, akiknél nagyobb kiterjedésű a daganat (>4 cm) vagy az kritikus agyi struktúrához közel helyezkednek el, a sugársebészeti beavatkozás kontraindikált. (Tsao MN et al. 2005).

Az irodalomban egyre gyakrabban jelennek meg az SRS-re, mint a külső sugárkezelés utáni boost terápiára vonatkozó adatok. Az SRS szerepét a rekurrens rosszindulatú gliómákban is vizsgálták. Az ASTRO átfogó tanulmányt publikált az SRS malignus gliómában szenvedő felnőtt betegeknél történő alkalmazásának indokoltságáról (Tsao MN et al., 2005). A konvencionális MR képalkotás kiegészítése a funkcionális MR információkkal további lehetőséget jelent a gliomák nagy pontosságú SRS kezelésnek tervezésben (Kovacs et al 2011,2015).

Ependymoma

Az ependymoma standard kezelése a sebészi eltávolítás, amelyet posztoperatív sugárterápia követ. A műtét kiterjedése a legfontosabb prognosztikai tényező. Az ependymoma megfelelő célpont az SRS kezeléshez, mivel

az agyi parenchyma – tumor határfelület pontosan meghatározható és a daganatban nincs későn reagáló szövet. Az SRS-t főként a kiújuló ependymoma esetén használatos, ritkábban adjuváns vagy elsődleges terápiás céllal (Lo SS et al 2006). A rekurrens intracraniális ependymomában szenvedő betegek anamézisében gyakran szerepel radioterápia és a kezelési lehetőségeik többnyire műtétre vagy kemoterápiára korlátozódnak. A teljes műtéti rezekció azonban nem mindig kivitelezhető ami a betegség progressziójának magas kockázatával jár. Az SRS vonzó lehetőséget kínál a kiújult esetek kezelésében. A szakirodalmi adatok azonban vegyes eredményeket mutatnak a lokál kontroll szempontjából. A legtöbb tanulmányban kevés beteg van, tehát nehéz egyértelmű következtetést levonni az SRS hatékonyságáról a rekurrens ependymómák esetében (Lo SS et al 2006). A Mayo Klinikáról származó viszonylag nagyobb tanulmány egyikében 12 beteget kezeltek 17 rekurrens intracraniális ependimómával gamma kés alapú SRS-sel 18 Gy átlagos dózissal a regisztrált 3 éves lokál kontroll arány 68% volt (Lo SS et al 2006).

Glomus tumor

A glomus tumorok lokálisan agresszív daganatok, amelyeket gyakran nehéz operálni. Ezen tumorok ideális célpontok az SRS számára, mivel jól körülhatároltak és könnyen azonosíthatók az MRI felvételeken. A tumor valószínűleg későn reagáló szövetekből áll,

ezért jobban reagál az SRS által leadott egyszeri, ablatív dózisú sugárzásra.

Az irodalomból származó adatok ígéretes eredményeket mutatnak az SRS alkalmazására a glomus daganatokban (Ivan ME és mtsai., Guss ZD t al. 2011, Knisely JP és mtsai., 2006). A regisztrált tumorkontroll aránya 63-100% a szövődmények aránya pedig 4-40% között volt a medián 20,5-51 hónap követési intervallumban. A San Francisco-i Kaliforniai Egyetemen végzett metaanalízis során a subtotal rezekcióval és SRS-sel kezelt betegek (n = 97) tumor-kontrollálási aránya 71% volt a 96 hónapos medián nyomonkövetési intervallumban, míg azon betegeknél (n = 337), akiket kizárólag az SRS-sel kezeltek, a tumorkontroll aránya 95% volt a 71 hónapos medián nyomonkövetési intervallumban. A IX., X., XI. és XII. agyideg sérülésének aránya csak SRS-en átesett betegeknél 9,7%, 9,7%, 12% és 8,7% volt, mely jóval alacsonyabb, mint a teljes rezekción átesett betegeknél tapasztalt idegkárosodás (ME és mtsai., 2011). Egy másik metaanalízis a Johns Hopkins Egyetemen hasonló eredményeket mutatott.

Uveal melanoma

A szemben előforduló leggyakoribb rosszindulatú daganat felnőtt korban a melanoma malignum uveae. Az uveális melanoma egy ritka betegség, mely az össze melanoma 2,9 %-át teszi ki (Singh és mtsai., 2001). Ez a magas malignitású intraocularis tumor igen rossz prognózist jelent.

Az uveális melanómáknak a legáltalánosabb terápiás módja az enukleáció, vagyis a szemgolyó eltávolítása. A betegség kezelésének alternatívájaként az uveális plaque radioterápia a bulbus megtartását célozza. Az úgynevezett plaque radioterápián radioizotópos sugárzást értünk. A módszer során a radioizotópot (jó-d-125 vagy ruthenium-106) egy lemezre helyezik, melyet a sclera felszínére varrnak a tumor felett. A sugárkezelés másik módja a protonbesugárzás. Mindkét kezelés esetében a protokoll meghatározott: csak kisméretű daganatok kezelhetők ilyen módon. Gamma kés alapú SRS alkalmazása részletesen tanulmányozott az uveális melanómában (Henderson MA et al. 2006, Fakiris AJ et al. 2007, Schirmer CM et al 2009). Az Indianai Egyetemen végzett vizsgálatban, ahol 19 beteget kezeltek gamma kés alapú SRS-sel 40 Gy uniform dózissal, az 5 éves helyi tumorkontroll aránya 40,1 hónapos medián nyomonkövetési intervallummal 94,4% volt (Fakiris AJ et al., 2007). Három beteg javult, 4 beteg állapota változatlan, 12 beteg pedig rosszabb látásélességet tapasztalt műszeres ophthalmoszkópos vizsgálat során. A 12 csökkent látásélességű beteg közül 2 egyáltalán nem észlelte a látáscsökkenését szubjektív módon. (Fakiris AJ et al 2007).

A Leksell Gamma Kés fejlődése:

A gamma kés első prototípusát, az „S modellt” 1968-ban hozták létre főként funkcionális neurológiai betegségek kezelésére. A következő prototípust („U modell”) 1986-ban fejlesztették ki, mely kedvezőbb dózisprofíllal rendelkezett az intracranialis daganatok és AVM-ek kezelésében. Az egység továbbfejlesztett típusa az úgynevezett „B modell” volt, melyben a kollimátorok jobb kialakítása miatt csökkent a páciensre érő sugárdózis. 1999-ben a „C-modell” került kereskedelmi forgalomban, mely automatikus pozicionáló rendszerrel (APS: automatic positioning system) volt ellátva, így a fejkeretet submilliméteres pontossággal a kezelési területre irányította. Ez a technológia kiküszöbölte, hogy a több izocenteres kezelésnél a koordinátákat manuálisan kelljen beállítani. Ezáltal csökkentette a beteg és a személyzetet ért sugárdózist, illetve a kezelés időtartamát is. Ennek a továbbfejlesztett változata a „4C modell” volt, mely a gyorsabb APS rendszernek köszönhetően gyorsabb kezeléseket tett lehetővé. A gamma kés U, B és C modelljeiben a sugár kollimációja el van osztva egy belső és egy eltávolítható külső kollimációs rendszerrel. A külső kollimátorok egy részét volfram dugókkal helyettesítve blokkolni lehet a további árnyékolás elősegítése érdekében. A gamma kés legújabb egységében a két kollimátor egységet egyetlen belső kollimátor váltotta fel. A Perfexion készülékben a Co-60 források a henger alakú kollimátortest mentén mozognak, melyek 4, 8 és 16 mm átmérőjű nyílásokat hoznak létre.

Leksell Gamma Knife Perfexion

A modern gamma kés egy high-tech számítógépes eszköz, amely az orvosi radiológia, az idegsebészet és a robotika legújabb eredményeit használja. 2002 elején a gyártó (Elekta, Stockholm, Svédország) felkért egy idegsebészekből, onkoradiológusokból és orvosi fizikusokból álló csoportot, hogy határozza meg az új Leksell Gamma Kés rendszer előírásait. A csoport hat kritikus tulajdonságban állapodott meg az új rendszer kialakításában:

- 1) jobb dozimetriai teljesítmény
- 2) korlátlan koponya besugárzás
- 3) jobb sugárvédelem a betegek és a személyzet számára
- 4) a kezelési folyamat teljes automatizálása
- 5) a betegek jobb kényelme
- 6) hasonló dozimetria a legkisebb kollimátor számára, mint az előző prototípusnál.

Ezen tulajdonságokkal létrehozott Perfexion rendszert először 2006-ban a franciaországi Marseille-ben telepítették. Az új prototípusban a sugárzási egységet teljesen átalakították. Összesen 192 darab ^{60}Co -forrást helyeztek el henger alakban, öt koncentrikus gyűrű mentén. Ez lényegesen különbözik az előző félgömb alakú elrendezésektől. A külső

és belső kollimátorokat egyetlen nagy, 120 mm vastag volfrám kollimátor henger váltotta fel, tehát kollimátor sisakra ilyen berendezések esetében nincs szükség. A kezelés során három kollimátor áll rendelkezésre: a 4 és 8 mm-es kollimátorok megmaradnak, és egy új 16 mm-es kollimátor helyettesíti a korábbi 14 mm-es és 18 mm-es kollimátorokat. Ezenkívül a volfrám-kollimátor tömb fel van osztva nyolc azonos, de egymástól független szektorra, amelyek mindegyike 72 kollimátort tartalmaz (24 kollimátor 4 mm-re, 24 kollimátor 8 mm-re és szintén 24 kollimátor 16 mm-re). Az egyes szektorok kollimátor mérete automatikusan a kiválasztott kezelési koordinátákba mozog. A szektorok összes forrása egymástól függetlenül, öt különböző pozícióba mozgatható:

- 1) szektor standby helyzetben, amikor a rendszer készenléti állapotban van.
- 2) 4 mm-es kollimátor.
- 3) 8 mm-es kollimátor.
- 4) 16 mm-es kollimátor .
- 5) szektor off-pozíció (a 4–8 mm-es kollimátorok közötti helyzetben rögzítve, amely blokkolja az adott szektor mind a 24 sugarát).

Az szektormozgást szervóvezérelt motorok végzik. A sugárüreg mérete több mint 300% -kal nőtt a volfrámgyűrű miatt az előző modellekhez képest. Ez nagyobb kezelési

tartományt tesz lehetővé az X / Y / Z sztereotaktikus koordináták mentén. Ez 160/180/220 mm a Perfexion rendszerénél, míg a többi gamma kés modellnél 100/120/165 mm. Ezzel a prototípus gyakorlatilag korlátlan koponya besugárzást tesz lehetővé mely a multiplex agyi metastasisal rendelkező beteg ellátásában elengedhetetlen. A „C modellben” alkalmazott APS rendszert felváltotta a páciens pozicionáló rendszer (PPS: Patient Positioning System) mellyel az egész kezelőasztal az előre kiválasztott kezelési pozícióba mozog. A szektorok blokkolva vannak a páciens kezelési helyzetbe történő szállítása, új sztereotaktikus koordinátákra való áttérés, szünet vagy sürgősségi megszakítás során. Ezek eredményeként a páciens a B és a C modellekhez képest szignifikánsan (körülbelül 5-10-szer) alacsonyabb az extracraniális besugárzás éri. Előzetes összehasonlító vizsgálatok azt mutatják, hogy tíz agyi lézióval rendelkező beteg esetében az összes megtakarított idő körülbelül 1,5-2 óra, a B és C modellekhez képest. Az új Leksell Gamma Kés Perfexion kiváló dozimetriás teljesítményt, korlátlan koponya besugárzást, fokozott sugárvédelmet biztosít a betegek és a személyzet számára, a kezelési folyamat teljes automatizálását, valamint a betegek és a személyzet jobb kényelmét nyújtja az előző modellekhez képest.

A Gamma Kés Perfexion Extend rendszere

A Gamma Kés Extend rendszere a hagyományos, együlékes GKRS technikával ellentétben a frakcionált kezeléseket is lehetővé teszi a Gamma Kés Perfexion segítségével. Mivel az ismételt kezelések során az invazív keret nem praktikus, a merev sztereotaktikus sisak alkalmazása helyett egy szénszálas keretet használnak, melyet egy fogászati lenyomattal ellátott szájrészsel fixálnak a pácienshez, így a pozíció több ülésen keresztül reprodukálható (Sayer FT et al 2011) 0,5 mm-es pontossággal (Natanasabapathi G. et al 2013).

A rendszer számos új indikáció megjelenését eredményezte a frakcionált GKRS-kezeléssel kapcsolatban olyan esetekben, amikor az egyetlen frakció alkalmazása nem ideális vagy ellenjavallt. Ezen indikációk közé tartozik a benignus optikus neuron közeli tumor, $>10 \text{ cm}^3$ térfogatú daganatok, vagy a korábban sztereotaxiás sugársebészetileg kezelt tumorok re-irradiatioja. A többalkalmas kezelés továbbá megfontolandó a megkímélt hallás mellett kialakult a vestibularis schwannoma esetében is; ugyanezen betegek esetében nincs kontraindikációja az együlékes kezelésnek sem, azonban néhány tanulmány szerint a hallásvédelem jobbnak bizonyult a többfrakciós beavatkozások során (Andrews DW et al 2001).

A Gamma Kés jövője

Várható, hogy a Perfexion rendszer lassan felváltja majd a meglévő B. és C. típusú gammakés rendszereket. Jelenleg világszerte közel háromszáz Leksell gammakés rendszer van telepítve, melyek közül körülbelül száz Perfexion gamma kés. Mivel a Perfexion rendszer hardvere extracraniális sugárkezelést is kínál (nyaki gerinc, fej és nyak), várható, hogy a prototípus műszaki fejlődése megfelel ezeknek a követelményeknek. Ezen indikációk esetében azonban a jelen szeterotaktikus kerettől eltérő betegfixálást kell majd alkalmazni. Ezenkívül képalkotására és a beteg helyzetének ellenőrzésére is szükség van a kezelés alatt annak érdekében, hogy a beteg pontos beállítását elvégezhessük. A jövőbeni indikációk tehát az intracraniális léziók mellett fej- és nyaki régió, illetve a nyaki gerincvelő elváltozásokat is magukban foglalhatják majd.

Irodalomjegyzék:

1. Sayer FT, Sherman JH, Yen C-P, Schlesinger DJ, Kersh R, Sheehan JP. Initial experience with the eXtend System: a relocatable frame system for multiple-session gamma knife radiosurgery. *World Neurosurg.* 2011;75(5–6):665–672. [PubMed]
2. Natanasabapathi G, Bisht RK. Verification of Gamma Knife extend system based fractionated treatment planning using EBT2 film. *Med Phys.* 2013;40(12):122104. [PubMed]
3. Andrews DW, Suarez O, Goldman HW, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1265–1278. [PubMed]
4. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1996 Apr. 38(4):652-9; discussion 659-61. [Medline].
5. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS. The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1996 Jun. 84(6):912-9. [Medline].
6. Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT. Stereotactic heavy-charged-particle Bragg peak radiosurgery for the treatment of intracranial arteriovenous malformations in childhood and adolescence. *Neurosurgery.* 1989 Jun. 24(6):841-52. [Medline].
7. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Effect of Gamma Knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. *Minim Invasive Neurosurg.* 1996 Mar. 39(1):21-7. [Medline].
8. Steinberg GK, Fabrikant JI, Marks MP, Levy RP, Frankel KA, Phillips MH. Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. *N Engl J Med.* 1990 Jul 12. 323(2):96-101. [Medline].
9. Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S, Bradshaw P. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery.* 2003 Feb. 52(2):296-307; discussion 307-8. [Medline].
10. Maruyama K, Kawahara N, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Kurita H. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med.* 2005 Jan 13. 352(2):146-53. [Medline].
11. Foote KD, Friedman WA, Ellis TL, Bova FJ, Buatti JM, Meeks SL. Salvage retreatment after failure of radiosurgery in patients with arteriovenous malformations.

- J Neurosurg. 2003 Feb. 98(2):337-41. [Medline].
12. Pollock BE, Meyer FB. Radiosurgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2004 Sep. 101(3):390-2; discussion 392. [Medline].
 13. Iwai Y, Yamanaka K, Ikeda H. Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. J Neurosurg. 2008 Nov. 109(5):804-10. [Medline].
 14. Starke RM, Nguyen JH, Rainey J, Williams BJ, Sherman JH, Savage J. Gamma Knife surgery of meningiomas located in the posterior fossa: factors predictive of outcome and remission. J Neurosurg. 2011 May. 114(5):1399-409. [Medline].
 15. Flannery TJ, Kano H, Lunsford LD, Sirin S, Tormenti M, Niranjana A. Long-term control of petroclival meningiomas through radiosurgery. J Neurosurg. 2010 May. 112(5):957-64. [Medline].
 16. Chang JH, Chang JW, Choi JY, Park YG, Chung SS. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Feb. 74(2):226-30. [Medline].
 17. Lo SS, Cho KH, Hall WA, Kossow RJ, Hernandez WL, McCollow KK. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for meningiomas. Can J Neurol Sci. 2002 Aug. 29(3):240-8. [Medline].
 18. Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, Wowra B, Sturm V, van Kaick G. Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990 Oct. 19(4):1021-6. [Medline].
 19. Shafron DH, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Mendenhall WM. Linac radiosurgery for benign meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jan 15. 43(2):321-7. [Medline].
 20. Witt TC. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. Neurosurg Focus. 2003/5. 14(5):e10.
 21. Yomo S, Hayashi M. Is stereotactic radiosurgery a rational treatment option for brain metastases from small cell lung cancer? A retrospective analysis of 70 consecutive patients. BMC Cancer. 2015 Dec. 15(1):1103. [Medline].
 22. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet. 2004 May 22. 363(9422):1665-72. [Medline].
 23. Serna A, Escolar PP, Puchades V, Mata F, Ramos D, Gómez MA, et al. Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases. Clin Transl Oncol. 2015 Mar 17. [Medline].
 24. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC. The American Society for Therapeutic

- Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep 1. 63(1):37-46. [Medline].
25. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Nov. 10(11):1037-44. [Medline].
 26. Quigg M, Barbaro NM. Stereotactic radiosurgery for treatment of epilepsy. *Arch Neurol.* 2008 Feb. 65(2):177-83. [Medline].
 27. Barbaro NM, Quigg M. Epilepsy - radiosurgery for epilepsy. *Rev Neurol Dis.* Winter. 2009. 6(1):39.
 28. Sarkar A, Dejesus M, Bellamy B, Newton HB, Lo SS. Successful Gamma Knife-based stereotactic radiosurgery treatment for medically intractable heterotopia-based seizure disorder. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Dec. 113(10):934-6. [Medline].
 29. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep 1. 63(1):47-55. [Medline].
 30. Kovacs A, Toth L, Glavak Cs, Liposts G, Hadjiev J et al. Integrating functional MRI information into conventional 3D radiotherapy planning of CNS tumors, is it worth it? *JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY* (0167-594X 1573-7373): 105 3 pp 629-637 (2011)
 31. Kovacs A, Emri M, Opposits G, Pisak T, Vandulek Cs et al. Changes in functional MRI signals after 3D based radiotherapy of glioblastoma multiforme *JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY* (0167-594X 1573-7373): 125 1 pp 157-166 (2015)
 32. Lo SS, Chang EL, Sloan AE. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy in the management of intracranial ependymoma. *Expert Rev Neurother.* 2006 Apr. 6(4):501-7. [Medline].
 33. Ivan ME, Sughrue ME, Clark AJ, Kane AJ, Aranda D, Barani IJ. A meta-analysis of tumor control rates and treatment-related morbidity for patients with glomus jugulare tumors. *J Neurosurg.* 2011 May. 114(5):1299-305. [Medline].
 34. Guss ZD, Batra S, Limb CJ, et al. Radiosurgery of Glomus Jugulare Tumors: A Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011. .;epub ahead of print.
 35. Knisely JP, Linskey ME. Less common indications for stereotactic radiosurgery or fractionated radiotherapy for patients with benign brain tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2006 Apr. 17(2):149-67, vii. [Medline].

36. Henderson MA, Shirazi H, Lo SS, Mendonca MS, Fakiris AJ, Witt TC. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2006 Aug. 5(4):411-9. [Medline].
37. Fakiris AJ, Lo SS, Henderson MA, Witt TC, Worth RM, Danis RP. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for uveal melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2007. 85(2-3):106-12. [Medline].
38. Schirmer CM, Chan M, Mignano J, Duker J, Melhus CS, Williams LB. Dose de-escalation with gamma knife radiosurgery in the treatment of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Sep 1. 75(1):170-6. [Medline].
39. Szeifert Gy., Nyáry I. A gamma kés arany standard a sztereotaxiás sugár agysebészetben, *IME.* 2005 4(10):39-46 .
40. Gaspar L, Scott Ch, Murray K, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2000, 47:1001–1006.
41. Sheling GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1980, 6:1215–1221.
42. Novotný J. Leksell gamma knife – Past, present and future. *Clin Technol.* 2012, [Google Scholar]