

Zastosowanie radioterapii i radiochirurgii stereotaktycznej w leczeniu chorych na glejakomięsaki mózgu – doniesienie wstępne

Application of radiotherapy and stereotactic radiosurgery in treatment of patients with brain gliosarcoma – preliminary results

Aleksandra Napieralska, Sławomir Blamek

Received: 20.06.2014
Revised: 25.08.2014
Accepted: 08.09.2014
Published online: 12.11.2014

STRESZCZENIE

CEL

Ocena wyników leczenia glejakomięsaków w zależności od zastosowanych metod terapeutycznych.

MATERIAŁ I METODY

43 pacjentów (15 kobiet i 28 mężczyzn) w wieku od 21 do 80 lat leczonych z powodu glejakomięsaka mózgu w latach 2002–2014 w Centrum Onkologii Oddział Gliwice. W 22 przypadkach guz znajdował się w 1 płacie, w 20 zajęte były co najmniej dwa płaty mózgu. Pierwotny wymiar guza, oceniony u 22 chorych (TK/MR), zawierał się w przedziale od 2 do 8 cm (mediana 5). W 42 przypadkach leczeniem pierwotnym była operacja. Radioterapię zastosowano u 35 chorych (81,4%), u 16 radykalną (mediana dc = 60 Gy; 12 przypadków radiochemioterapii z temodalem), u 12 paliatywną (mediana dc = 20 Gy), u 7 paliatywną połączoną z boostem stereotaktycznym (boost mediana dc = 9,5 Gy, rozrzut: 6–15 Gy). Kontrolom podlegało 28 chorych. U 20 stwierdzono wznowę nowotworu. U 9 chorych w leczeniu wznowy zastosowano radioterapię (u 6 połączoną z operacją; u 7 radioterapia stereotaktyczna (dc = 8 – 16 Gy, df = 6 – 10 Gy), u 2 leczenie operacyjne.

WYNIKI

Okres obserwacji wynosił od 1,3 do 74 miesięcy. 32 chorych zmarło z powodu progresji choroby. Mediana przeżycia dla chorych poddanych samodzielnej operacji, operacji i radioterapii paliatywnej, operacji i radioterapii paliatywnej połączonej z boostem stereotaktycznym, operacji i radioterapii radykalnej wynosiła odpowiednio: 2,1, 5,4, 9,7 i 14,1 miesiąca ($p = 0,008$). W przypadku wznowy mediana przeżycia w przypadku leczenia zachowawczego, operacji, radioterapii stereotaktycznej wynosiła odpowiednio: 5,4, 6,5 i 18 miesięcy.

WNIOSKI

Radioterapia jest niezbędnym elementem leczenia glejakomięsaków mózgu, skutkującym znacznym wydłużeniem życia chorych. Radiochirurgia stereotak-

Zakład Radioterapii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Sławomir Blamek
Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice
tel. +48 32 278 86 66/278 87 77
e-mail: blamek@gmail.com

Ann. Acad. Med. Siles. 2014, 68, 5, 315–322
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
eISSN 1734-025X
www.annales.sum.edu.pl

tyczna jako element uzupełniający leczenia paliatywnego i leczenia progresji/wznowy dodatkowo wydłuża przeżycia w tej grupie chorych.

SŁOWA KLUCZOWE

glejakomięsak, guz mózgu, radioterapia, radiochirurgia stereotaktyczna

ABSTRACT

AIM

The aim of the work is to evaluate the results of the treatment of gliosarcoma according to the applied therapeutic methods.

MATERIAL AND METHODS

43 patients (15 women and 28 men) aged 21 to 80 years were treated for brain gliosarcoma in the years 2002–2014 in Institute of Oncology in Gliwice. In 22 cases the tumor was located in one lobe, in 20 at least two lobes of the brain were occupied. The initial diameter of the tumor, assessed in 22 patients (CT/MRI), ranged from 2 to 8 cm (median 5). Surgery was the primary treatment in 42 cases. Radiotherapy was performed in 35 patients (81.4%), in 16 radical (median TD = 60 Gy, 12 cases of radiochemotherapy with temozolomide), in 12 palliative (median TD = 20 Gy), in 7 palliative combined with a stereotactic boost (median TD of boost 9.5 Gy, range: 6–15 Gy). 28 patients had regular check-ups. In 20 recurrence of the tumor was found. In the treatment of the recurrence, radiotherapy was used in 9 patients (in 6 patients combined with surgery; in 7 stereotactic radiotherapy (TD = 8–16 Gy, fd = 6–10 Gy), in 2 surgical treatment.

RESULTS

The follow-up ranged from 1.3 to 74 months. 32 patients died due to disease progression. The median survival for patients treated with surgery alone, surgery and palliative radiotherapy, surgery and palliative radiotherapy combined with stereotactic boost, surgery and radical radiotherapy was respectively 2.1, 5.4, 9.7 and 14.1 months ($p = 0.008$). In the case of recurrence, the median survival in the case of symptomatic treatment, surgery, and stereotactic radiosurgery was respectively 5.4, 6.5 and 18 months.

CONCLUSIONS

Radiotherapy is an essential element of brain gliosarcoma treatment resulting in significant prolongation of life. Stereotactic radiosurgery as a complementary element of palliative treatment and treatment of progression/recurrence additionally increases survival in this group of patients.

KEY WORDS

gliosarcoma, brain tumor, radiotherapy, stereotactic radiosurgery

WSTĘP

Glejakomięsaki to rzadkie pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, stanowiące 1–8% wszystkich glejaków, rozpoznawane głównie u chorych między 50 a 70 rokiem życia [1,2,3,4,5]. Guzy te są częstsze u mężczyzn (współczynnik M : K wynosi 1,4–1,8 : 1) i lokalizują się zwykle w płacie skroniowym lub ciemieniowym [1]. W ich utkanii histopatologicznym znaleźć można komponenty glejową i mezenchymalną [4,5,6]. Glejakomięsaki zostały po raz

pierwszy opisane w 1895 r., a w 2007 r. WHO zaklasyfikowało je jako odmianę glejaka wielopostaciowego o najwyższym stopniu złośliwości (WHO Grade IV) [6,7].

W leczeniu glejakomięsaków, podobnie jak w przypadku innych glejaków, standardem postępowania jest leczenie operacyjne oraz pooperacyjna radiochemioterapia. Przed wprowadzeniem Temodalu w leczeniu uzupełniającym rutynowo stosowano radioterapię, a w wybranych przypadkach również radioterapię stereotaktyczną [8,9]. Radioterapia stereotaktyczna, w tym radiochirurgia CyberKnife, pozwala na napro-

mienianie niewielkich zmian zlokalizowanych w pobliżu narządów krytycznych lub w obszarach uprzednio poddanych radioterapii relatywnie wysoką dawką całkowitą, przy użyciu niewielkiej liczby frakcji [10].

W przypadku wznowy nowotworu, która pojawia się w ponad 90% przypadkach glejaków o wysokim stopniu złośliwości, nie ma stałego schematu postępowania. Ponowne leczenie operacyjne, rozważane w pierwszej kolejności, często obarczone jest wysokim ryzykiem powikłań, a część chorych nie kwalifikuje się do zabiegu ze względu na zły stan ogólny. Coraz częstsze publikacje dotyczące zastosowania radiochirurgii w leczeniu wznowy glejaków IV stopnia wskazują, że jest to metoda wydłużająca przeżycie w tej grupie chorych, a najlepsze rezultaty, podobnie jak w przypadku leczenia pierwotnego, są osiągane w leczeniu skojarzonym [11]. Jedno z badań wykazało znamienne dłuższe przeżycie chorych, u których w leczeniu wznowy nowotworu zastosowano radykalne leczenie operacyjne i radiochirurgię [12].

Udział komponenty mezenchymalnej w utkaniu glejakomiasaków predysponuje do występowania przerzutów odległych, które najczęściej lokalizują się w płucach, wątrobie lub kościach [13].

Średnie przeżycia chorych na glejakomiasaka zawierają się w przedziale 4–14,4 miesięcy, zależnie od zastosowanych metod terapeutycznych, a większość publikacji odnotowuje najlepsze wyniki u chorych poddanych operacji z adjuwantową radiochemioterapią [2,3,4,5,8,12,13,14,15,16,17,18,19].

Celem pracy była ocena wyników leczenia (zarówno pierwotnego, jak i wznowy) chorych na glejakomiasaka mózgu, zależnie od zastosowanych metod terapeutycznych.

MATERIAŁ I METODY

Do analizy włączono 43 chorych, 15 kobiet i 28 mężczyzn (współczynnik K : M wynosi 1 : 1,86), w wieku 21–80 lat (mediana 57,8), leczonych z powodu glejakomiasaka mózgu w latach 2002–2014 w Centrum Onkologii Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach. Pacjenci zostali zidentyfikowani wśród 2423 chorych z rozpoznaniem w tym okresie glejakiem mózgu i stanowili 1,7% tej grupy. Dane dotyczące sposobu i wyników leczenia zostały zebrane na podstawie retrospektywnej analizy historii chorób. Charakterystyka chorych z uwzględnieniem lokalizacji nowotworu w poszczególnych płatach oraz zastosowane metody terapeutyczne zostały przedstawione w tabeli I.

Większość chorych (81,5%) była w dobrym stanie ogólnym (ocena w skali ECOG 0–1). Do najczęstszych objawów poprzedzających diagnozę zaliczano: ból głowy (58%), niedowład lub osłabienie siły mięśniowej kończyn (30,2%), zaburzenia widzenia (25,6%), utraty przytomności (21%), zaburzenia mowy (21%), spowolnienie (18,6%), zaburzenia pamięci (16,3%) oraz napady padaczkowe (14%). Wśród innych objawów występowały również zaburzenia zachowania i osobowości (11,6%), zaburzenia orientacji (11%) oraz spadek masy ciała (5%).

U 29 chorych wymiar guza został oceniony przedoperacyjnie na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego i zawierał się w przedziale 2–8 cm (mediana 5). Glejakomiasak w badaniach obrazowych najczęściej miał nieregularny kształt, po podaniu kontrastu ulegał obwodowemu wzmocnieniu (79%), miał strukturę lito-torbielowatą, z przestrzeniami płynowymi lub ogniskami martwicy wewnątrz zmiany (39%) i w większości przypadków wywoływał efekt masy (74%) oraz obrzęk (77%).

Tabela I. Charakterystyka chorych i zastosowane metody terapeutyczne
Table I. Patient characteristics and applied treatment methods

Cecha	Liczba chorych (n = 43)
1	2
Płeć:	
kobiety	15 (34,9%)
mężczyźni	28 (65,1%)
Wiek w momencie rozpoznania – mediana (zakres)	57,8 (21–80)
ECOG	
0	11 (25,5%)
1	24 (56%)
2	6 (14%)
3	2 (4,5%)
4	0 (0%)
Półkula:	
prawa	22 (51%)
lewa	21 (49%)

1	2
Zajęty płac:	
czołowy	10
+ skroniowy	3
+ ciemieniowy	3
+ skroniowy i ciemieniowy	3
skroniowy	5
+ ciemieniowy	6
+ potyliczny	2
+ ciemieniowy i potyliczny	2
potyliczny	3
+ ciemieniowy	2
ciemieniowy	4
Leczenie pierwotne:	
leczenie operacyjne	42
resekcja całkowita	6
resekcja częściowa	17
brak możliwości oceny zakresu zabiegu	19
Radioterapia	
paliatywna	34
paliatywna + boost stereotaktyczny	12
na obszar guza	6
radykalna	16
w tym: radiochemioterapia (temodal)	12
Leczenie wznowy	
	(n = 20)
operacja	2
operacja + radioterapia	3
operacja + radioterapia + chemioterapia	4
radioterapia	4
leczenie zachowawcze	7

U 22 chorych guz był zlokalizowany w jednym płacie, u 15 w dwóch płatach i u 5 w trzech. Najczęściej były zajęte płaty ciemieniowy i skroniowy, co jest typowe dla guzów o utkaniu glijowym.

W 42 przypadkach leczeniem pierwotnym była operacja. Rodzaj resekcji oceniono na podstawie oceny radykalności dokonanej przez neurochirurga w trakcie zabiegu i tylko w 6 przypadkach zabieg został opisany jako makroskopowo doszczętny. Radioterapię zastosowano u 34 chorych, u 33 jako uzupełniające leczenie pooperacyjne, a u 1 chorego jako samodzielną metodę leczenia. W przypadku radioterapii radykalnej mediana dawki całkowitej wynosiła 60 Gy (dawka frakcyjna 2 Gy), w radioterapii paliatywnej mediana dawki całkowitej podanej na całe mózgowie wynosiła 20 Gy (dawka frakcyjna 4 Gy). Mediana dawki całkowitej boostu stereotaktycznego podanego na obszar guza resztkowego z marginesem wynosiła 9,5 Gy, a rozrzut 6–15 Gy. Chorzy z napadami padaczkowymi byli leczeni przeciwpadaczkowo. Wszyscy chorzy podczas napromieniania byli leczeni przeciwobrzętkowo, najczęściej glikokortykosteroidami doustnymi.

Chemioterapię opartą na temodalu zastosowano równocześnie z napromienianiem u 12 chorych w trakcie radioterapii w dawce 75 mg/m² dziennie, a po jej zakończeniu w dawce 200 mg/m² przez 5 dni w ciągu 6 cykli w odstępach 28-dniowych.

Kontrolom podlegało 28 chorych, u 6 stwierdzono stagnację rozmiarów leczonych zmian, u 2 ocena efektu leczenia była niemożliwa ze względu na brak diagnostyki obrazowej. U 20 chorych w okresie obserwacji stwierdzono w badaniach obrazowych wznowę lub progresję nowotworu. U 9 wykonano częściową resekcję guza połączoną z pooperacyjną radioterapią lub radiochemioterapią – odpowiednio w 3 i 4 przypadkach (w 3 przypadkach leczenia systemowego zastosowano lomustynę, w jednym schemat PVC). Radioterapia jako jedyna metoda leczenia wznowy była zastosowana u 4 chorych. Spośród 11 pacjentów leczonych za pomocą radioterapii, 4 otrzymało radioterapię paliatywną na obszar mózgowia (dawka całkowita 20 Gy, frakcyjna 2 Gy u 2 chorych i 4 Gy u 2 chorych), a 7 radioterapię stereotaktyczną podaną na obszar wznowy przy użyciu dawki frakcyjnej 6–10 Gy (średnia 8,

mediana 8) w jednej lub dwóch frakcjach do dawki całkowitej w zakresie 8–16 Gy (mediana 9, średnia 10). W 4 przypadkach radioterapia stereotaktyczna została przeprowadzona przy użyciu CyberKnife.

U 2 chorych w trakcie okresu obserwacji rozpoznano przerzuty: u jednego pacjenta zmiany guzowate w płucach, a u drugiego mnogie przerzuty do kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego. Chorego z przerzutami do płuc przekazano do leczenia na oddział pulmonologii. Chorego z przerzutami do kręgosłupa poddano radioterapii przeciwbólowej na obszary zajęte.

W analizie statystycznej w celu porównania przeżycia chorych w poszczególnych grupach wykorzystano test log-rank i metodę Kaplana-Meiera. Okres obserwacji został obliczony od daty rozpoznania do daty zgonu lub (w przypadku żyjących chorych) do daty ostatniej kontroli. Wartość $p \leq 0,05$ została uznana za istotną statystycznie.

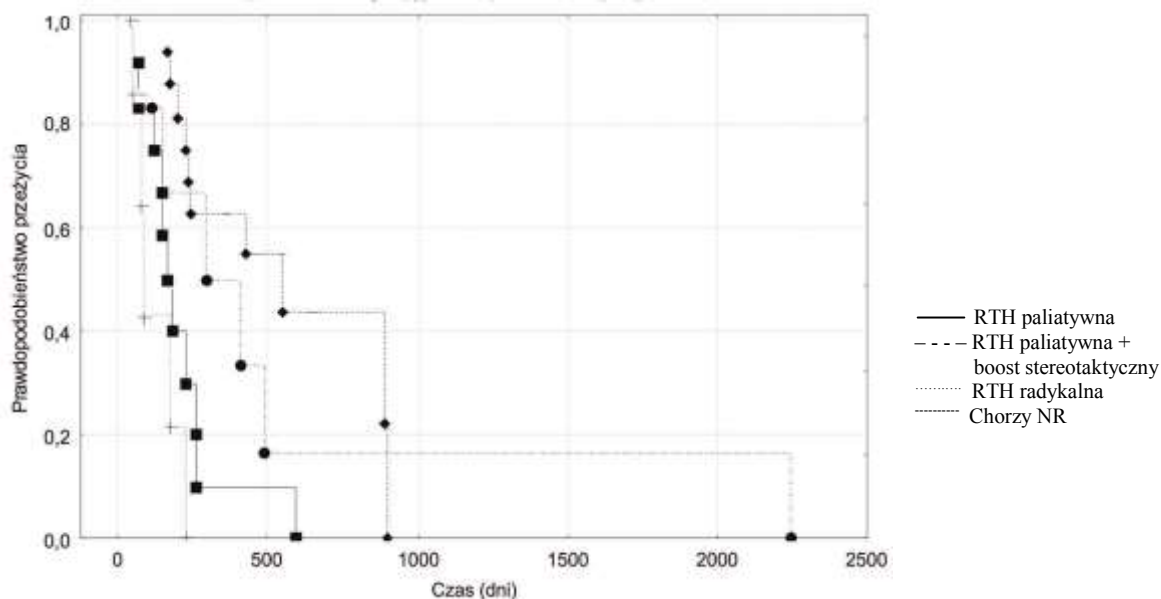
WYNIKI

Okres obserwacji wynosił od 1 do 74 miesięcy (mediana 7,4); 32 chorych zmarło z powodu progresji choroby. Wśród 11 żyjących osób 5 ma czynną chorobę, u 3 nie stwierdzono nawrotu guza, a kolejne 3

jeszcze nie zgłosiły się na zaplanowaną wizytę kontrolną. Przeżycie całkowite było znacząco wyższe w grupie chorych poddanych radioterapii. Mediana czasu przeżycia chorych nienapromienianych i poddanych radioterapii wynosiła odpowiednio: 2,2 i 8,3 miesiąca ($p = 0,0062$). W grupie napromienianych chorych mediana czasu przeżycia była znacząco wyższa w przypadku zastosowania boostu stereotaktycznego lub radioterapii radykalnej i wynosiła odpowiednio 11,5 i 12,7 miesiąca, w porównaniu z medianą czasu przeżycia równą 5,4 miesiąca w grupie chorych napromienianych z założeniem paliatywnym ($p = 0,0160$). Krzywe przeżycia chorych poddanych radioterapii (RTH) z podziałem na grupy i chorych nienapromienianych (NR) ilustruje rycina 1.

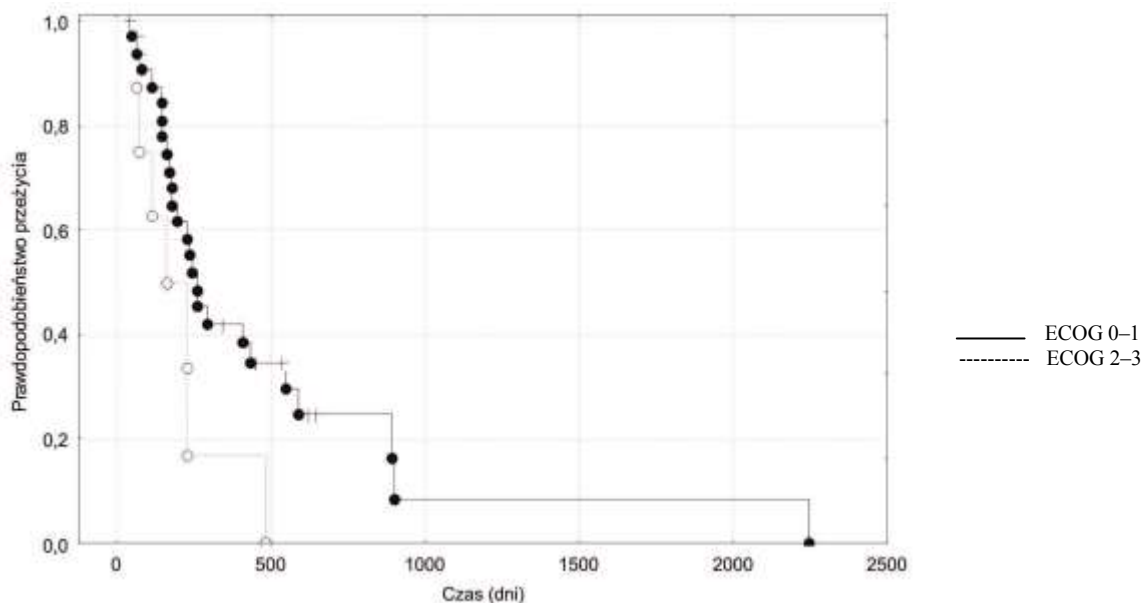
Nie znaleziono zależności między przeżyciem całkowitym a typem resekcji ani nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu zastosowanej chemioterapii na przeżycie w badanej grupie. Stan ogólny chorych nie był istotnym statystycznie czynnikiem wpływającym na przeżycie całkowite ($p = 0,1017$). Krzywe przeżycia chorych zależnie od ich stanu ogólnego ilustruje rycina 2.

W przypadku wznowy mediana przeżycia w grupie chorych poddanych radioterapii była znacząco wyższa niż chorych nienapromienianych ($p = 0,0199$; ryc. 3).

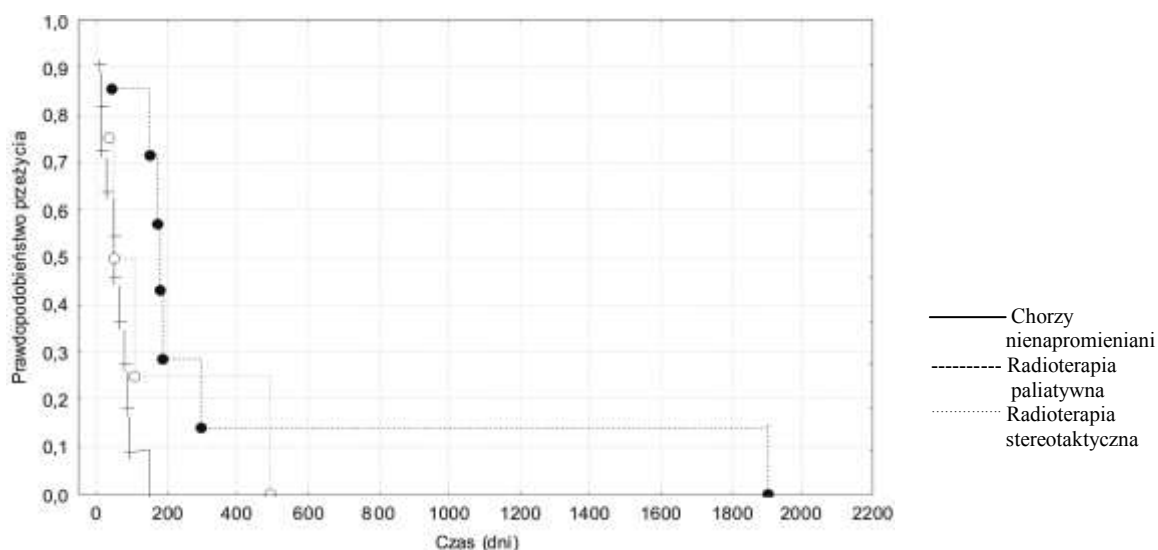


Ryc. 1. Krzywe przeżycia chorych w zależności od zastosowanego leczenia pierwotnego z podziałem na chorych poddanych radioterapii (RTH) i chorych nienapromienianych (NR).

Fig. 1. Survival curves according to applied primary treatment divided into irradiated (RTH) and non-irradiated patients (NR).



Ryc. 2. Krzywe przeżycia chorych w zależności od ich stanu ogólnego.
Fig. 2. Survival curves according to patient performance status.



Ryc. 3. Krzywe przeżycia chorych w zależności od zastosowanego leczenia wznowy.
Fig. 3. Survival curves according to treatment modality for recurrence.

DYSKUSJA

Glejakomięsaki mózgu to rzadki podtyp glejaka wielopostaciowego. Stanowiły one 1,7% wszystkich zdiagnozowanych w analizowanym okresie glejaków i występowały nieco częściej u mężczyzn, a mediana

wieku w momencie diagnozy wynosiła 57,8, co jest zgodne z obserwacjami innych badaczy [1,2,3,4]. Podobnie jak w badaniach innych autorów, guz częściej lokalizował się w płatach ciemieniowym i skroniowym, choć zwraca uwagę również duża grupa chorych z lokalizacją zmian w płacie czołowym [1,4,5, 12,16].

Większość chorych (98%) została poddana leczeniu operacyjnemu. Zakres resekcji określono na podstawie śródoperacyjnej, makroskopowej oceny doszczętności, dokonywanej przez neurochirurga, co zgadza się z konwencją przyjętą przez innych autorów [1,2,3,5,9,12,13,14,15,16,17,18]. Liczba resekcji całkowitych (14%) jest niższa niż w innych grupach, w których zabieg taki wykonywano u 17–100% badanych chorych [1,2,3,5,11,12,15,19]. Odnotowanie niewielkiej liczby resekcji całkowitych mogło być spowodowane brakiem szczegółowych informacji dotyczących zakresu resekcji w dostępnej dokumentacji części chorych.

Brak rutynowych badań MR we wcześniejszych latach analizowanego okresu jest dodatkowym czynnikiem utrudniającym ocenę zakresu resekcji. Część badaczy odnotowała dłuższe przeżycie całkowite u chorych poddanych resekcji niż chorych, u których wykonano tylko biopsję guza, lecz w analizowanej grupie nie znaleźliśmy zależności między zakresem resekcji a przeżyciem całkowitym [2,5,12].

Radioterapia została zastosowana u 34 chorych. Chory, którzy otrzymali pooperacyjną radioterapię, mieli znamienne dłuższe przeżycie całkowite niż chorzy nienapromieniani. Również Perry i Walker odnotowali dłuższe przeżycie u chorych, którzy otrzymali pooperacyjną radioterapię, w porównaniu z chorymi nienapromienianymi [14,19]. Wiek w momencie diagnozy, zakres resekcji oraz zastosowanie adjuwantowej radioterapii były czynnikami wpływającymi na wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie chorych opisanych przez Kozaka i wsp. [5].

W literaturze brak ustalonych standardów postępowania w przypadku stwierdzenia wznowy nowotworów mózgu o pochodzeniu glejowym. Zastosowanie w tych wypadkach znajdują powtórne leczenie operacyjne, radioterapia oraz chemioterapia, w tym schematy drugiego rzutu. W analizowanej grupie chorzy poddani radioterapii po stwierdzeniu wznowy glejakomięsaka żyli znamienne dłużej niż chorzy nienapromieniani. Również Lee i wsp. zaobserwowali dłuższe przeżycie całkowite u chorych, u których w leczeniu wznowy zastosowano pooperacyjną radiochirurgię.

Odnotowane w tym badaniu przypadki chorych o szczególnie długim przeżyciu całkowitym (powyżej 2 lat) związane były z wielokrotnie powtarzanymi zabiegami neurochirurgicznymi, co również było widoczne w naszej grupie [12]. Chora, która od momentu diagnozy żyła ponad 6 lat, miała 3-krotnie powtarzane radiochirurgiczne leczenie wznowy (dawki odpowiednio 9, 9 i 7 Gy).

Martínez-Carrillo i wsp. opisali 87 chorych leczonych radiochirurgicznie z powodu wznowy glejaka, osiągając 7,5-miesięczną medianę przeżycia po radioterapii dla guzów o IV stopniu złośliwości według WHO [11]. Obserwowane zależności mogą sugerować, że w przypadku młodych chorych w dobrym stanie ogólnym wielokrotnie powtarzane zabiegi ratujące (interwencje neurochirurgiczne bądź radiochirurgia stereotaktyczna) mogą znacząco zwiększyć przeżycie całkowite.

Ocena uzyskanych wyników jest trudna ze względu na retrospektywny charakter badania i niejednorodność grupy. Publikacje przedstawiające wyniki leczenia glejakomięsaków najczęściej opisują pojedyncze przypadki lub retrospektywne analizy niewielkiej liczby chorych [1,2,3,9,12,13,14,15,16,17,18]. Analizowana grupa pod względem liczebności jest jednak porównywalna z przedstawionymi w publikacjach zagranicznych i jest pierwszą tak liczną grupą opisaną w piśmiennictwie polskim.

WNIOSKI

1. Radioterapia jest niezbędnym elementem leczenia glejakomięsaków mózgu, skutkującym znacznym wydłużeniem życia chorych w porównaniu z chorymi, którzy nie zostali poddani napromienianiu.
2. Radiochirurgia stereotaktyczna jako element uzupełniający leczenia paliatywnego i leczenia progresji lub wznowy dodatkowo wydłuża przeżycia w tej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Lutterbach J., Guttenberger R., Pagenstecher A. Gliosarcoma: a clinical study. *Radiother. Oncol.* 2001; 61: 57–64.
2. Han S.J., Yang I., Ahn B.J. et al. Clinical characteristics and outcomes for a modern series of primary gliosarcoma patients. *Cancer* 2010; 116: 1358–1366.
3. Morantz R., Feigin I., Ransohoff J. Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J. Neurosurg.* 1976; 45: 398–408.
4. Karsy M., Gelbman M., Shah P. et al. Established and emerging variants of glioblastoma multiforme: review of morphological and molecular features. *Folia Neuropathol.* 2012; 50: 301–321.
5. Kozak K.R., Mahadevan A., Moody J.S. Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome. *Neuro Oncol.* 2009; 11: 183–191.
6. Stroebe H. Ueber Entstehung und Bau der Gehirngliome. *Beitr Pathol. Anat.* 1895; 18: 405–486.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114: 97–109.
8. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 459–466.
9. Damodaran O., van Heerden J., Nowak A.K. et al. Clinical management and survival outcomes of gliosarcomas in the era of multimodality therapy. *J. Clin. Neurosci.* 2014; 21: 478–481.
10. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1983; 46: 797–803.
11. Martínez-Carrillo M., Tovar-Martín I., Zurita-Herrera M. et al. Salvage Radiosurgery for Selected Patients with Recurrent Malignant Gliomas. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 657953.

12. Lee D., Kang S.Y., Suh Y.L., Jeong J.Y., Lee J.I. Nam D.H. Clinicopathologic and genomic features of gliosarcomas. *J. Neurooncol.* 2012; 107: 643–650.
13. Beaumont T.L., Kupsky W.J., Barger G.R., Sloan A.E. Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature. *J. Neurooncol.* 2007; 83: 39–46.
14. Walker G.V., Gilbert M.R., Prabhu S.S., Brown P.D., McAleer M.F. Temozolomide use in adult patients with gliosarcoma: an evolving clinical practice. *J. Neurooncol.* 2013; 112: 83–89. doi: 10.1007/s11060-012-1029-7.
15. Biswas A., Kumar N., Kumar P. et al. Primary gliosarcoma-clinical experience from a regional cancer centre in north India. *Br. J. Neurosurg.* 2011; 25: 723–729.
16. Ayadi L., Charfi S. Khabir A. et al. Cerebral gliosarcoma: clinico-pathologic study of 8 cases. *Tunis Med.* 2010; 88: 142–146.
17. Kumar P., Singh S., Kumar P., Krishnani N., Datta N.R. Gliosarcoma: an audit from a single institution in India of 24 post-irradiated cases over 15 years. *J. Cancer Res. Ther.* 2008; 4: 164–168.
18. Romero-Rojas A.E., Diaz-Perez J.A., Ariza-Serrano L.M., Amaro D., Lozano-Castillo A. Primary gliosarcoma of the brain: radiologic and histopathologic features. *Neuroradiol J.* 2013; 26: 639–648.
19. Perry J., Ang L.C., Bilbao J.M., Muller P.J. Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma. *Cancer* 1995; 75: 2910–2918.