

Title	定位的放射線治療後における肝腫瘍周囲の肝実質のCT像
Author(s)	和田, 仁; 根本, 建二; 間島, 一浩 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(10), p. 549-556
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20498
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

定位的放射線治療後における肝腫瘍周囲の肝実質のCT像

和田 仁^{1)*} 根本 建二²⁾ 間島 一浩¹⁾ 常陸 真¹⁾
佐藤 明弘³⁾ 富永 邦彦⁴⁾ 山田 章吾²⁾

1) 財団法人竹田総合病院放射線科 (*現 山形市立病院済生館放射線科)
2) 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病態制御学講座量子治療学分野
3) 同量子診断学分野 4) 財団法人竹田総合病院病理科

Computed Tomography Appearance of High-dose-irradiated Hepatic Parenchyma Surrounding Small Tumors after Stereotactic Radiotherapy

Hitoshi Wada¹⁾, Kenji Nemoto²⁾,
Kazuhiro Majima¹⁾, Shin Hitachi¹⁾, Akihiro Sato³⁾,
Kunihiko Tominaga⁴⁾, and Shogo Yamada²⁾

Introduction: The purpose of this study was to demonstrate the computed tomography (CT) appearance of high-dose-irradiated hepatic parenchyma surrounding small tumors after stereotactic radiotherapy (SRT).

Materials and Methods: Thirteen patients were enrolled between September 1999 and August 2001. We treated 15 lesions [six hepatocellular carcinomas (HCC) and nine liver metastases] with SRT using a linear accelerator. We used two SRT protocols of 45 Gy/3 fractions or 60 Gy/8 fractions. Hepatic CT examinations were performed at 3- to 4-month intervals after SRT.

Results: We classified the appearance of high-dose-irradiated hepatic parenchyma on CT into three types: Type 1: eight lesions (53.3%) showed low attenuation areas on non-contrast CT and high attenuation areas on contrast CT; Type 2: five lesions (33.3%) showed low attenuation areas on non-contrast and contrast CT; Type 3: two lesions (13.3%) showed no change. The CT appearance of Type 1 after SRT was similar to that of pre-irradiated HCC, but the other types were easily differentiated from the primary tumors. These changes were observed and continued for 6 to 22 months after treatment. In two cases of Type 1, we performed histological examinations of the regions of high attenuation on contrast CT. These specimens revealed only radiation-induced hepatic injury.

Conclusion: This study showed three types of CT appearance in high-dose-irradiated hepatic parenchyma. We suggest that other examinations be considered to distinguish between radiation hepatitis and local recurrences for HCC after SRT.

Research Code No.: 514.1

Key words: Stereotactic radiotherapy, Computed Tomography, Liver, Radiation hepatitis

Received Feb. 27, 2002; revision accepted Aug. 20, 2002

- 1) Department of Radiology, Takeda General Hospital
- 2) Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Tohoku University
- 3) Department of Radiation Diagnosis, School of Medicine, Tohoku University
- 4) Department of Pathology, Takeda General Hospital

別刷請求先
〒990-8533 山形市七日町1-3-26
山形市立病院済生館 放射線科
和田 仁

はじめに

定位放射線治療はガンマナイフユニットや直線加速器(ライナック)を用いて頭蓋内の小病巣に対し大線量の放射線を選択的に集中照射する特殊な放射線治療技術であり、さまざまな頭蓋内疾患の治療に応用され優れた局所効果が報告されてきた¹⁾⁻³⁾。近年、肺や肝など体幹部の小さな腫瘍に対してもこれを応用したライナックによる定位的放射線治療(stereotactic radiotherapy; 以下SRT)が試みられるようになり、頭蓋内病変と同様の良好な初期治療成績が報告されている⁴⁾⁻¹⁰⁾。今のところ体幹部のSRTに関して標準といえる照射方法はないが、いずれの報告も周囲正常組織への障害は軽微で臨床的には問題とならないとされる⁴⁾⁻¹⁰⁾。しかし短期間に小分割で高線量照射された領域の画像上の変化を確認することは、局所再発との鑑別や照射に伴う正常組織の障害の範囲を評価する点で重要と思われる。

過去においてSRT後の照射された腫瘍周囲の肝実質がCT上でどのような変化をたどるのかという報告は、われわれが凌駕するかぎり見受けられない。われわれの施設では1999年9月より肝の小腫瘍に対してSRTを試み、治療効果確認のため定期的に造影CTを撮像してきた。本稿ではSRT後における腫瘍周囲の肝実質のCT所見を検討したので報告する。

対象および方法

対象は1999年9月から2001年8月に当院にて肝のSRTを施行した13例15部位である。Table 1にすべての患者背景を示した。性別は男性7例、女性6例、年齢は33~76歳(平均63歳)で、照射前の患者のPerformance Statusは全例が1以下であった。原発性肝癌が5例6部位、転移性肝癌が8例9部位で、腫瘍の最大径は1~4.5cm径(平均2.9cm)であった。

自作の簡易患者固定具を用い、また過去の報告^{5),6)}を参考に呼吸性移動を極力抑える目的で酸素吸入下にて腹部圧迫帯を装着した状態で、放射線治療計画および照射を施行した。治療計画CT(鳥津製作所製Solution)は、スライス厚3~5mm、テーブル移動3~5mm/秒で安静吸気、呼気2相のへ

リカルスキャンを行い、両相を含めた臨床標的体積(CTV)に約1cmの安全域を加えて計画標的体積(PTV)とした。放射線治療計画は三菱電機製RPS700U(3D)、ライナックは三菱電機製EXL-15DPを用いた。照射線量はPTV辺縁を基準点として15Gy/fx、総線量45Gy照射することを原則としたが、腫瘍が隣接臓器に接する5部位に対しては7.5Gy/fxに減じて総線量60Gyを照射した。呼吸性移動により腸管に5Gy/fx以上照射される可能性のあるものはSRTの対象外とした。X線エネルギーは全例10MVを用い、2アーク(1アーク120度)+固定6門の3次元原体照射を行った。尚、照射に際し全例に文書による同意を得ている。

一次効果は照射一カ月後に造影CTで評価し、その後は3~4カ月ごとに経過観察CTを行った。全肝のヘリカルCT(GE製High Speed Advantage)を原則とし、撮像条件はスライス厚7mm、テーブル移動は7mm/秒で、造影CTはヨード造影剤100mlを3ml/secで注入し30秒後に早期相、120秒後に平衡相を撮像した。転移性肝癌の6症例は照射前及び経過観察においても平衡相のみの造影CT撮像であった。

結 果

SRTの一次効果はCT上で腫瘍が完全に消失したComplete response(CR)が8部位、50%以上の縮小を認めたPartial response(PR)が5部位、50%未満の縮小あるいはほとんど変化がみられなかったNo changeが2部位であり、奏効率(CR+PR/全例)は87%であった。平均観察期間は11.6カ月(2~24カ月)で、局所再発を4部位に認めたがいずれも腫瘍最大径は3cm以上であった。尚、照射により明らかな自覚症状を伴う晩期合併症を生じた症例はなかった。

SRT前の原発腫瘍およびSRT後における腫瘍周囲の肝実質のCT上での変化をTable 2に示す。SRT前の原発性肝癌は造影CTでいずれも早期相で造影され、平衡相では等~低吸収となっていた。転移性肝癌では全例が単純CTで低吸収、造影CTでも辺縁明瞭な低吸収を呈し、辺縁のリング状造影効果は軽度ないし認めなかった。高線量照射された腫瘍周囲の肝実質におけるCTでの濃度変化および造影パターンは他部位との比較で3タイプに分類された。Type-1は単純CTで低吸収を呈し造影CTでは造影剤増強効果を受けたものであり、7部位(46.7%)に認められた(Fig. 1, 2)。

Type-2は単純、造影CTとも低吸収を呈したものであり、6部位(40%)に認められた(Fig. 3)。Type-3は単純、造影CTとも照射によるCT上での変化がみられず正常肝実質のままであり、2部位(13.3%)に認められた(Fig. 4)。2相の造影

Table 1 Characteristics of patients

Patients Number (Sites)	13 (15)
Gender	Male: 7 Female: 6
Age	33-76 (mean 63)
Primary Sites	HCC: 6 Colon: 7 Breast: 1 Stomach: 1
Tumor Diameter	1-1.9cm: 3 2-2.9cm: 4 3-3.9cm: 4 4-4.5cm: 4

HCC=Hepatocellular carcinoma

Table 2 Summary of CT appearances

Type	Case	Primary Tumor	Diameter (cm)	SRT	CT appearance	
					Tumor before SRT	Liver after SRT
1	1	HCC	2	45Gy/3fx	L→CE→Iso	L→CE→Iso
	2	HCC	3.5	45Gy/3fx	L→CE→L	L→CE→CE
	3	HCC	3.5	45Gy/3fx	L→CE→L	L→CE→CE
	4	HCC	4.5	45Gy/3fx	L→CE→L	L→CE→CE
	5	Colon	1.5	60Gy/8fx	L→ring CE	L→CE→CE
	6	Breast	3.5	60Gy/8fx	L→ring CE	L→CE→CE
	7	Stomach	1	45Gy/3fx	L→ring CE	L→CE
2	8	HCC	4	60Gy/8fx	L→CE→L	L→L→L
	9	Colon	2	60Gy/8fx	L→ring CE	L→L→L
	10	Colon	2	45Gy/3fx	L→ring CE	L→L
	11	Colon	4	45Gy/3fx	L→ring CE	L→L
	12	Colon	3	60Gy/8fx	L→ring CE	L→L
	13	Colon	4.5	45Gy/3fx	L→ring CE	L→L
3	14	HCC	2	45Gy/3fx	L→CE→L	Iso→Iso→Iso
	15	Colon	1	45Gy/3fx	L→ring CE	Iso→Iso

L: low density, CE: contrast enhancement, Iso: isodensity

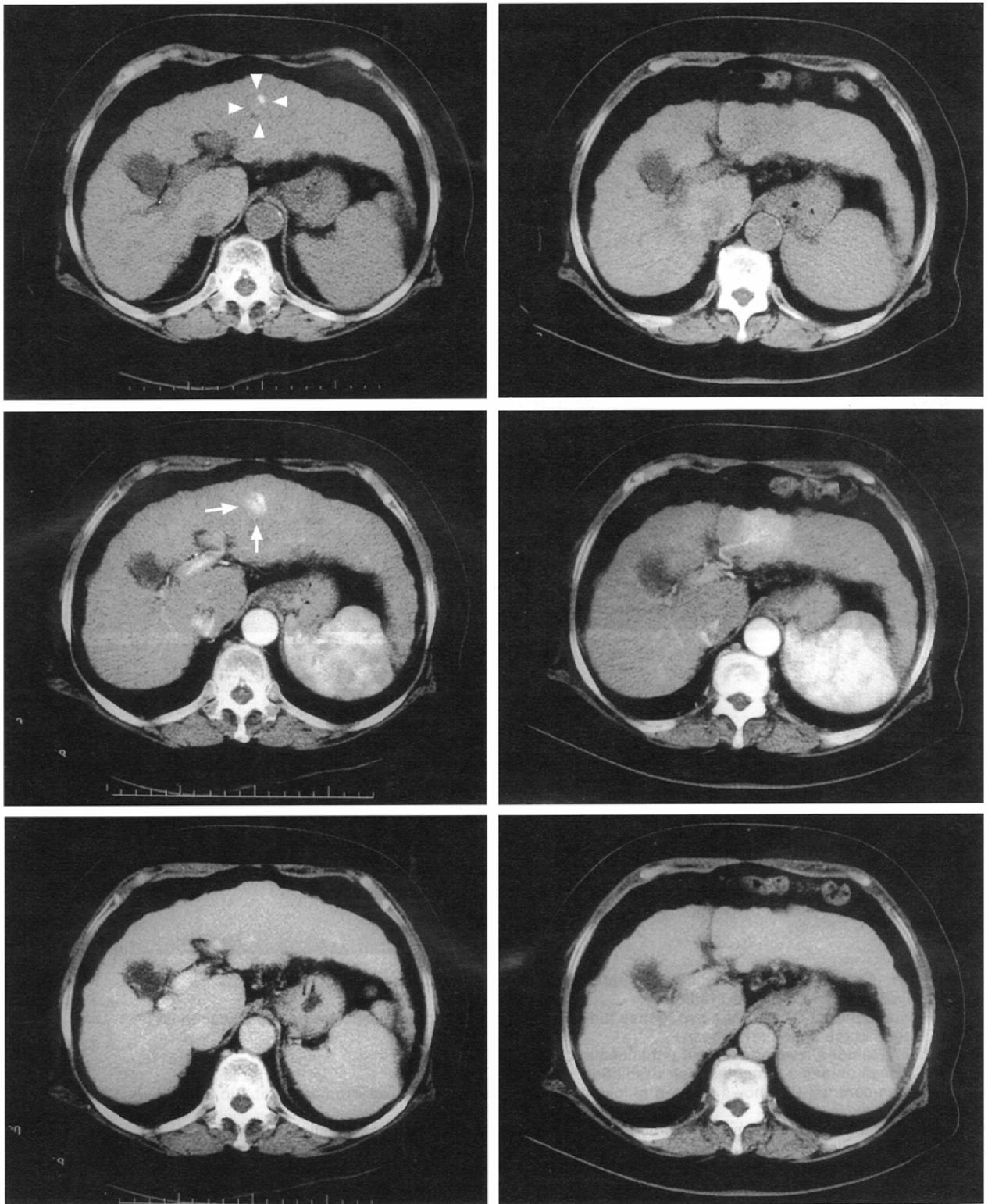


Fig. 1 A 71-year-old woman with recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial embolization (case 1). A: CT scan obtained before irradiation.

1: Non-contrast CT shows a mild hypodense tumor. A spotty deposit of lipiodol is seen in the tumor (arrowhead).

2: The tumor is well enhanced on the arterial phase of dynamic study (arrow).

3: In the delayed phase, contrast enhancement is decreased.

B: CT scan obtained 5 months after irradiation.

1: On non-contrast CT, high-dose-irradiated hepatic parenchyma shows an area of low attenuation.

2: The arterial phase of dynamic study reveals an area of high attenuation.

3: On contrast study, the enhancement is unclear. Radiological differentiation from HCC was difficult because enhancement patterns were similar.

A-1	B-1
A-2	B-2
A-3	B-3

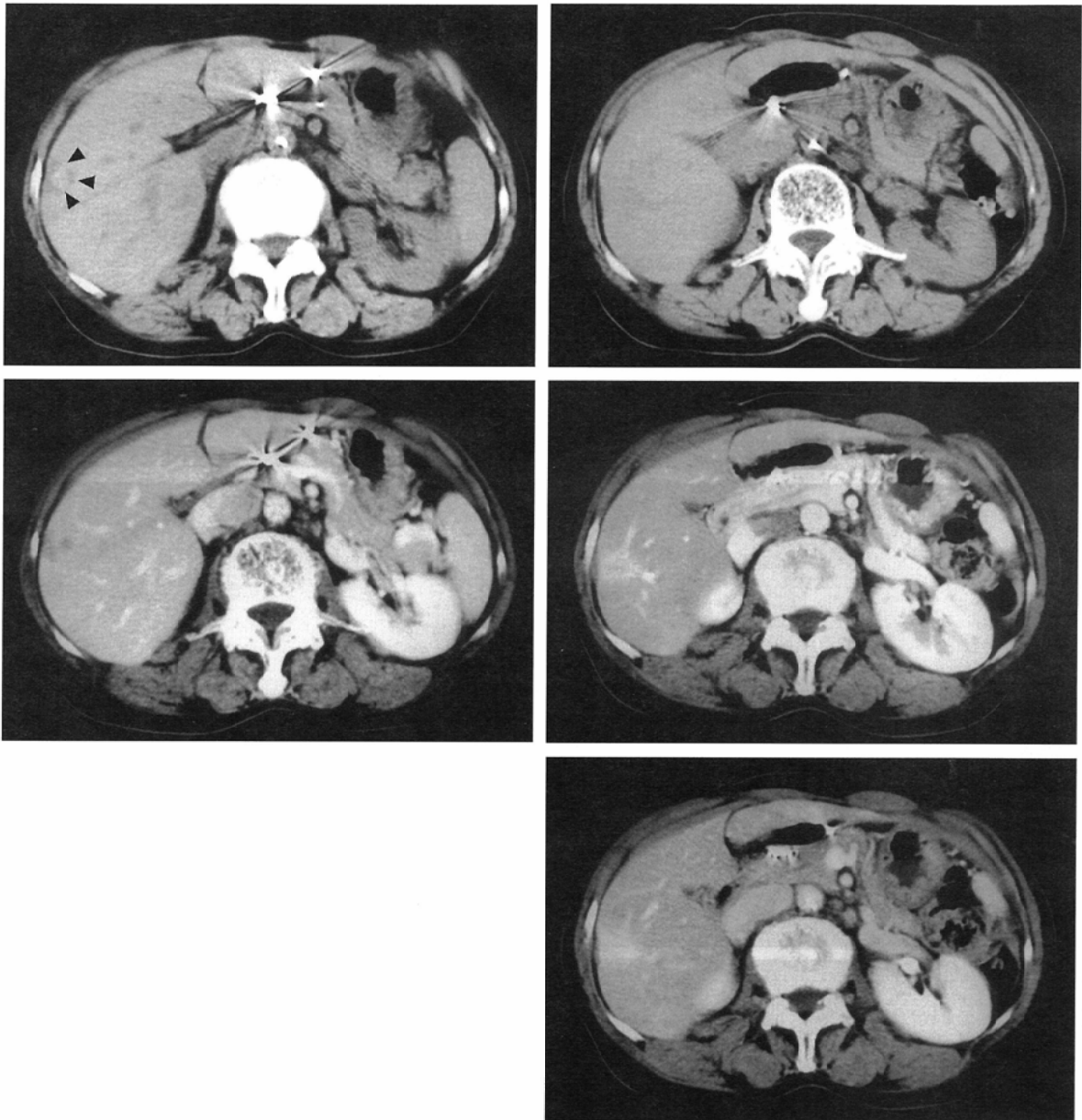


Fig. 2A 68-year-old woman with liver metastasis of colon carcinoma (case 5).

A: CT scan obtained before irradiation.

1: Non-contrast CT shows a hypodense tumor in the right lobe of the liver. A small calcification is seen in the tumor (arrowhead).

2: The tumor shows no contrast enhancement.

B: CT scan obtained 9 months after irradiation.

1: Non-contrast CT shows an area of low attenuation in the high-dose-irradiated hepatic parenchyma.

2: The lesion exhibits marked enhancement on the arterial phase of dynamic study. Liver metastasis has disappeared.

3: Enhancement continues on contrast CT in the delayed phase.

A-1	B-1
A-2	B-2
	B-3

CTを撮像したType-1の6症例では、いずれも早期相で比較的均一に造影され平衡相においても等～高吸収を保っていた。強く造影される部分は高線量域に目立ち、低線量域にいくにしたがって造影効果は減弱し境界は不明瞭であった。原発性肝癌では造影パターンが原発巣の所見に近く、また腫瘍との境界も不明瞭であり局所再発との鑑別がCT上は困難であった(Fig. 1)。しかしType-1の所見を呈した転移性肝癌ではSRT後の高線量域は原発性肝癌と違って原発

巣の造影CT像と異なる所見を呈し(Fig. 2)、照射後に腫瘍が消失しなかった症例でも残存腫瘍との境界は明瞭に確認できた。Type-2の3例もType-1と同様に腫瘍周囲の低吸収域の辺縁は不明瞭であったが、腫瘍との境界は確認できた。Type-1、Type-2ともCT上で変化を認めた時期はSRT1～7カ月後であり、全症例とも一旦出現した後経過を追えた6～22カ月の間消失することなく同じCT像を継続していた。また高線量照射された部分のCT上における変化の範囲

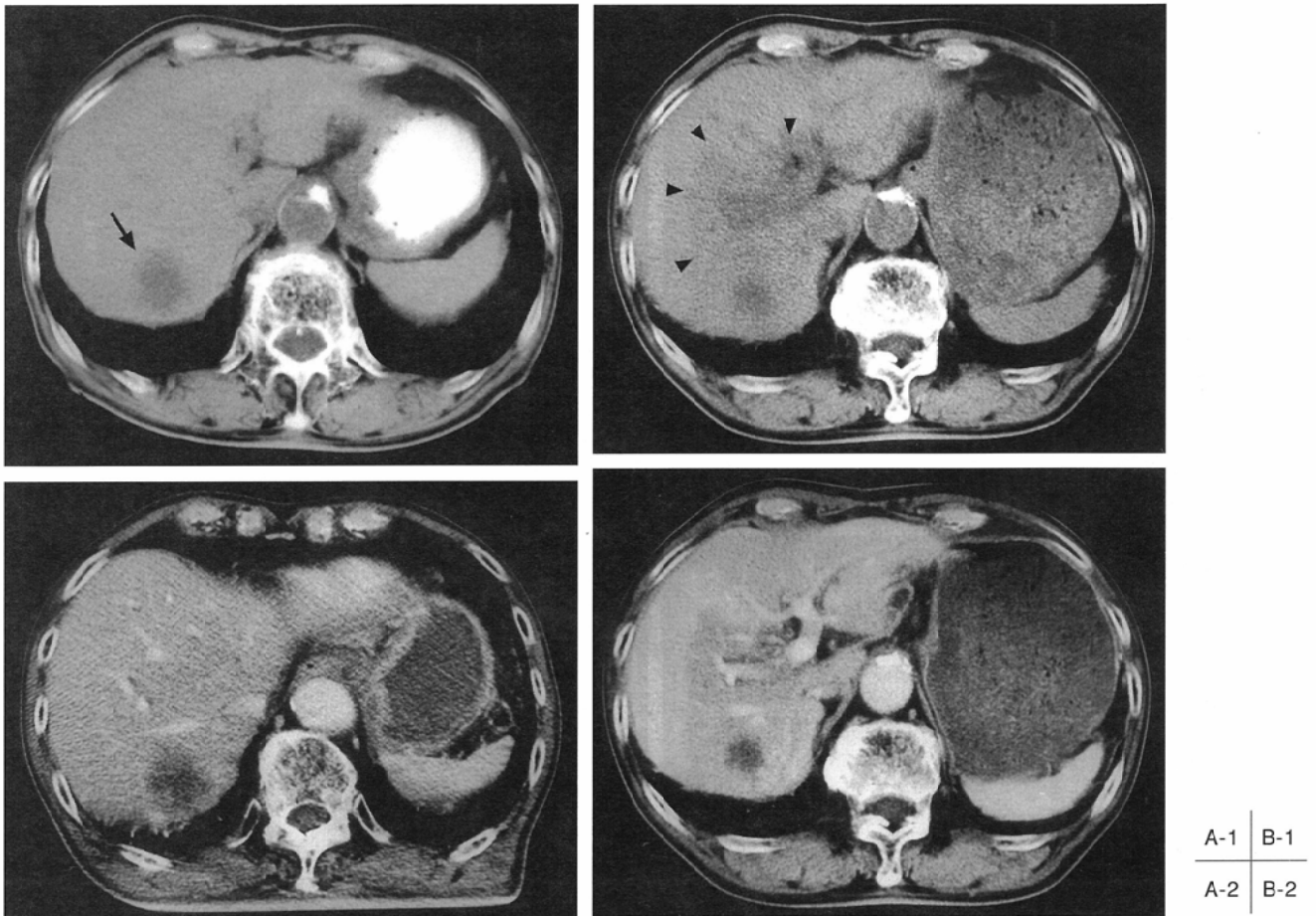


Fig. 3A 75-year-old man with liver metastasis of colon carcinoma (case 11).

A: CT scan obtained before irradiation.

1: Non-contrast CT shows a lower density tumor in the right lobe of the liver (arrow).

2: Contrast CT shows a non-enhanced tumor.

B: Enhanced CT scan obtained 10 months after irradiation.

1: Non-contrast CT shows an area of low attenuation in the high-dose-irradiated hepatic parenchyma (arrowhead).

2: Contrast CT also shows an area of low attenuation in the high-dose-irradiated hepatic parenchyma. Tumor margin is well defined.

は症例により異なり明らかな規則性はみられなかった。Type-3 はいずれも経過観察期間が2~4 カ月と短かった。

Fig. 1-2 に示したType-1 の2例で、腫瘍周囲の造影部分からCT下針生検により組織を採取し病理組織像を確認した。Fig. 1 の原発性肝癌症例の組織像では肝細胞はほとんど消失し、膠原線維の増生とリンパ球の集簇がみられた (Fig. 5 A)。また線維芽細胞の増生が著明で活動性の肉芽組織を呈しており、inflammatory pseudotumor に類似した像であった。Fig. 5 BはFig. 2 で示した大腸癌肝転移症例の組織像であるが、肝組織は著しく萎縮的で肝細胞の不規則な小型化を認め、血管が相対的に密になっていた。類洞の一部にも拡張が認められ、間質の浮腫がみられた。脱落した肝細胞に置き換わるように線維化が認められたが、活動性の肉芽性変化は乏しかった。両症例とも標本内に癌細胞は認めなかった。またCTで造影剤増強効果のみられなかった照射線量の少ない肝実質からも生検を施行したが、同部の組織学的な変化は乏しかった。Type-2, Type-3 に関しては病理組織との対比を行ったものはなかった。

考 察

放射線照射後の肝実質におけるCT像を報告する論文は多くない^{11)-14), 17)}。単純CTで検討した報告では照射された肝は低吸収になることが示されていた^{11), 12)}。本検討でもSRT後における腫瘍周囲の肝実質濃度は86.7%が単純CTで低吸収を呈し、これまでの報告と同様であった。造影CTについてはYamasakiらが高エネルギーX線で通常分割照射が施行された31例の検討をしているが、照射された肝実質は造影CTで74%が低吸収域になり、他は変化がみられなかったと報告している¹³⁾。しかし最近になってChiouらが18例の原発性肝癌に対する照射後肝の造影CT像において高線量照射された肝実質に造影されるものがあることを報告している¹⁴⁾。本検討における造影CT像では、Yamasakiと同じType-2のような変化は全体の40%で、Chiouらが示したType-1のような造影効果を呈したものが46.7%と半数近くを占めていた。Chiouらの報告はいずれも原発性肝癌症例であり、本検討でも原発性肝癌症例にType-1を呈する比率が高かった。

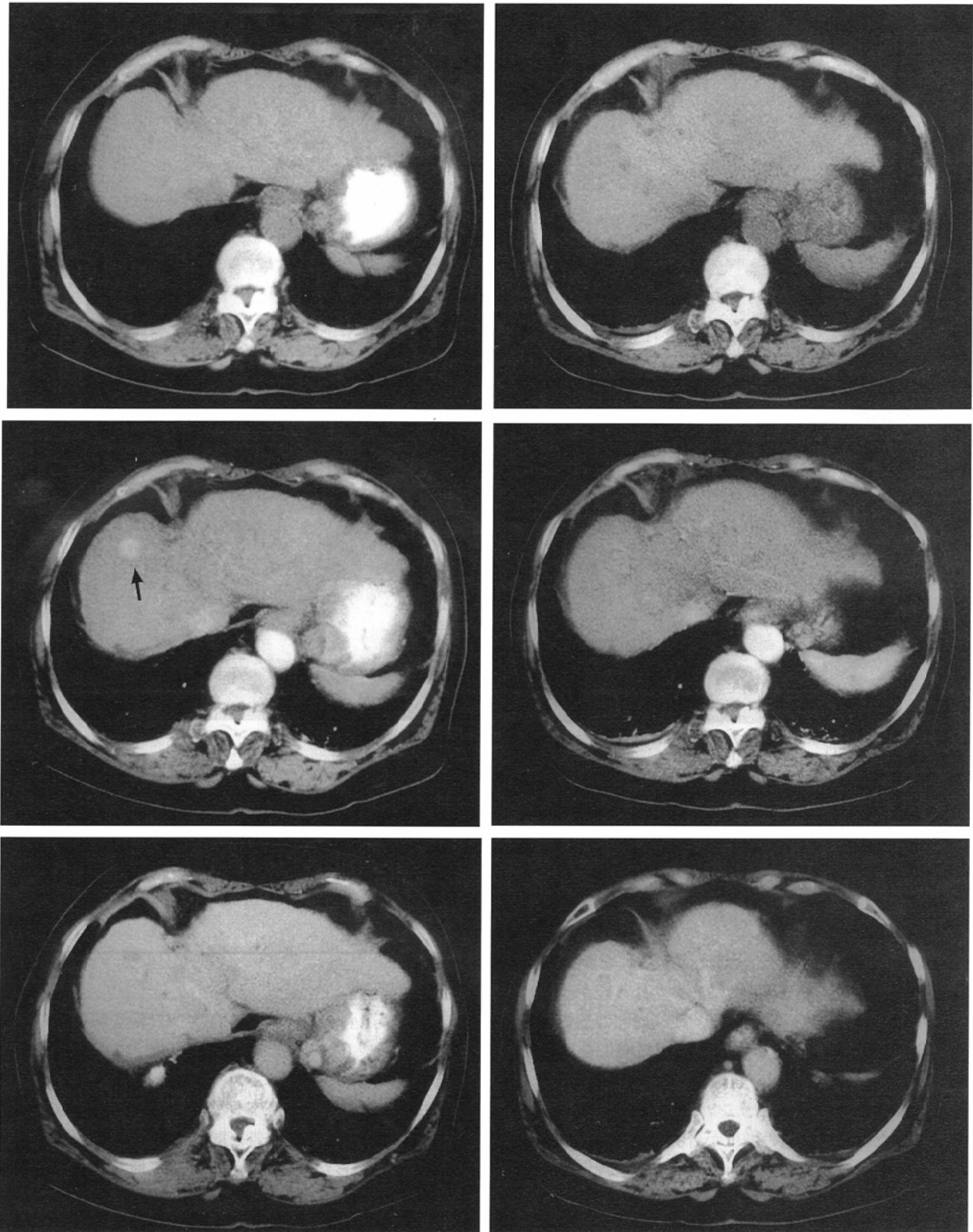


Fig. 4 A 70-year-old woman with hepatocellular carcinoma (case 14).

A: CT scan obtained before irradiation.

1: Non-contrast CT shows a mildly hypodense tumor.

2: The tumor is well enhanced on the arterial phase of dynamic study (arrow).

3: In the delayed phase, contrast enhancement of the tumor is washed cut.

B: Enhanced CT scan obtained 2 months after irradiation.

1: The tumor is reduced on non-contrast CT. No irradiation change is shown in the high-dose-irradiated hepatic parenchyma.

2-3: Contrast CT in the arterial and delayed phases also shows no irradiation change in the high-dose-irradiated hepatic parenchyma.

A-1	B-1
A-2	B-2
A-3	B-3

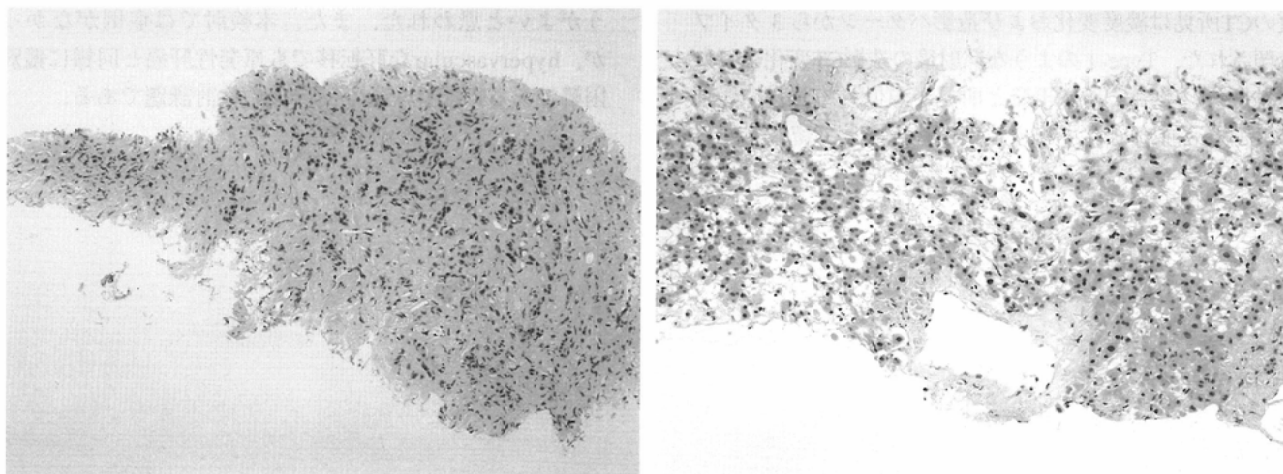


Fig. 5 Histopathological images are shown (HE stain, original magnification X 100). No malignant cells were present in these specimens.

A: This specimen of case 1 reveals proliferation of fibroblasts and lymphocytes. Active inflammatory changes are indicated. These findings are similar to those of inflammatory pseudo-tumor.

B: This specimen of case 5 reveals atrophy of hepatic tissue and degenerated hepatocytes. Dilatation of sinusoids and edema of stroma are observed.

YamasakiらとChiouらの違いとして肝硬変が関与している可能性もあったが、3タイプに分類したCT所見の出現がどのような因子と相関するかについては症例が少なく今回は統計学的検討をしなかった。

CTで造影剤増強効果を認めたType-1の肝実質における病理組織像は2例とも放射線照射による肝実質の組織障害を示唆する所見であった。原発性肝癌症例では強く造影されていた部分の病理組織像はinflammatory pseudotumorに類似していた。病理学的検索も行われたinflammatory pseudotumorの造影CT像の報告ではほとんどの症例で造影早期相、平衡相とも造影効果を認めたと述べられていた¹⁵⁾、本検討のType-1の造影効果もこれと同様に説明しうるものと思われた。大腸癌肝転移症例の病理組織像では、血管が密になっており、また類洞の拡張や間質の浮腫といった血管透過性の亢進が示唆される所見があるなど、早期相で造影され平衡相においても等～高吸収を保っていた造影CT所見を説明しうるものと思われた。通常の放射線肝障害の病理組織像は肝小葉レベルでの中心静脈閉塞とその結果として出現する出血や肝細胞の変性を伴ううっ血が主体と報告されている¹⁶⁾。しかし本検討の病理組織像はこの報告以外の所見も呈しており、SRTによる強い放射線障害の影響も推察された。また同じType-1のCT所見を呈する両者の病理組織像は異なっていた。しかしこれが経時的な変化として出現したものなのか、肝硬変の有無などが関係し全く別の病態なのかを説明する根拠は今回明らかにならず、またType-2やType-3との対比を含め今後症例を重ねた検討が必要と考えている。

Type-1と同様の肝の造影剤増強効果については、Ahmadiらが陽子線照射後における肝のCT所見の検討でも報告している¹⁷⁾。また彼らは陽子線照射後数週間から数カ月後に肝の造影効果が出現しその後長期にわたって造影効果が継続

していたと述べており、この所見も本検討も同様であった。陽子線のrelative biological effectivenessは1.1~1.2であり生物学的効果はX線とほぼ同等とされ^{18), 19)}、AhmadiらはCTでの造影効果は高エネルギーX線においても起きうるとしている¹⁷⁾。しかし彼らの報告では2Gy/fxより大きく、また総線量が増加するにしたがって出現頻度が高く80Gy以上では全例に認めたとしている。本検討での総線量について2Gy/fxに相当する総線量との対比のため $\alpha/\beta=3$ と仮定してbiologically equivalent dose: $BED=総線量 \times (1回線量 + \alpha/\beta) / (\alpha/\beta)$ を求めたところ²⁰⁾、15Gy/fxでは $BED=270Gy$ 、7.5Gy/fxでは $BED=315Gy$ となり1回線量と合わせて通常の照射線量をはるかに越えるものであった。本検討で病理組織上強い放射線照射の変化を呈したのは高線量が照射された肝実質のみであり、Type-1のCT像は大きなBEDを照射した影響を受けている可能性もあると推測している。

照射後の経過観察をするうえで特にType-1のような所見を認めた場合、照射による腫瘍周囲肝実質の変化なのか、原発腫瘍の局所再発なのかの鑑別が臨床的に問題となると思われる。脳的定位照射においても照射数カ月後に腫瘍の辺縁に造影効果が出現し、放射線脳壊死か再発かの鑑別が問題となることがある²¹⁾。現時点ではCTやMRIでの正確な鑑別診断は困難とされ²²⁾、FDG-PETあるいは²⁰¹Tl-SPECTが有効との報告がみられる^{23), 24)}。本検討において転移性肝癌ではCT像から局所再発との鑑別は比較的容易であったが、原発性肝癌では病理組織の確認や脳と同様に他の画像所見による検討が必要と思われた。

結 論

肝の小腫瘍に対する定位的放射線治療後の肝実質のCT所見について検討した結果、腫瘍周囲の高線量照射された肝

実質のCT所見は濃度変化および造影パターンから3タイプに分類された。Type-1のような照射後の造影CT変化は特に原発性肝癌において局所再発と所見が類似しており、鑑別困難である可能性が高く臨床経過を追ううえで留意したほ

うがよいと思われた。また、本検討では症例がなかったが、hypervascularな肝転移でも原発性肝癌と同様に鑑別が困難である可能性があり、今後の検討課題である。

文 献

- 1) Leksell DG. Stereotactic radiosurgery: Present status and future trends. *Neurol Res* 9: 60-67, 1987.
- 2) Engenhardt R, Kimmig B, Hover K, et al: Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous single high dose radiation. *Cancer* 71: 1353-1361, 1993
- 3) Alexander E III, Moriarty TM, Davis RB, et al: Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastasis. *J Natl Cancer Inst* 87: 34-40, 1995
- 4) 坂本澄彦, 有本卓郎: 放射線治療における空間的要素の解明. *日放腫会誌* 10: 153-160, 1998
- 5) Blomgren H, Lax I, Goranson H, et al: Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. *Acta Oncologica* 34: 861-870, 1995
- 6) Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al: Focal high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients. *Cancer* 82: 1062-1070, 1998
- 7) Sato M, Uematsu M, Yamamoto F, et al: Feasibility of frameless stereotactic high-dose radiation therapy for primary or metastatic liver cancer. *J radiosurgery* 1: 233-238, 1998
- 8) Herfarth KK, Debus J, Lohr M, et al: Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 19: 164-170, 2001
- 9) 高井良尋, 三津谷正俊, 根本建二, 他: 体幹部小病巣に対するボディフレームレス簡易定位照射法. *日本医放会誌* 61: 403-407, 2001
- 10) Wulf J, Hadinger U, Oppits U, et al: Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol* 57: 225-236, 2000
- 11) Jeffrey RB, Moss AA, Quivey JM, et al: CT of radiation-induced hepatic injury. *AJR* 135: 445-448, 1980
- 12) Unger EC, Lee JKT, Weyman PJ, et al: CT and MR imaging of radiation hepatitis. *J Comput Assist Tomogr* 11: 264-268, 1987
- 13) Yamasaki SA, Marn CS, Francis IR, et al: High-dose localized radiation therapy for treatment of hepatic malignant tumors: CT findings and their relation to radiation hepatitis. *AJR* 165: 79-84, 1995
- 14) Chiou SY, Lee RC, Chi KH, et al: The triple-phase CT image appearance of post-irradiated livers. *Acta Radiol* 42: 526-531, 2001
- 15) Fukuya T, Honda H, Matsumata T, et al: Diagnosis of inflammatory pseudotumor of the liver: Value of CT. *AJR* 163: 1087-1091, 1994
- 16) Lewin K, Millis RR: Human radiation hepatitis. *Arch Pathol* 96: 21-26, 1973
- 17) Ahmadi T, Itai Y, Onaya H, et al: CT evaluation of hepatic injury following proton beam irradiation: appearance, enhancement, and 3D size reduction pattern. *J Comput Assist Tomogr* 23: 655-663, 1999
- 18) 辻井博彦: 陽子線治療の進歩と展望. *日放腫会誌* 6: 63-76, 1994
- 19) Nemoto K, Pickles T, Minchinton A, et al: Relative biological effectiveness of fractionated proton beam at TRIUMF. *Radiation Medicine* 16: 43-46, 1998
- 20) Withers HR, Thames HD, Peters LJ: A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* 1: 187-191, 1983
- 21) Costine LS, Baglan RJ, Prasad SC, et al: Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 319-330, 1988
- 22) Kihlstrom L, Karlsson B, Lindquist C, et al: Gamma knife surgery for cerebral metastases. Implication for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 61 (Suppl. 1): 45-50, 1993
- 23) Breneman JC, Warnick RE, Aibrigh RE, et al: Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis. *Cancer* 79: 551-557, 1997
- 24) Loeffler JS, Siddon RL, Wen PY, et al: Stereotactic radiosurgery using a standard linear accelerator: A study of early and late effects. *Radiother Oncol* 17: 311-321, 1990