



Extrait du Campus de Neurochirurgie

<http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article363>

Radiothérapie des tumeurs cérébrales chez l'adulte

- Etudiant en neurochirurgie - Documents - Livre Neurochirurgie -

Date de mise en ligne : vendredi 16 janvier 2009

Campus de Neurochirurgie

I - INTRODUCTION

La radiothérapie occupe, après la chirurgie, une place importante dans le traitement des tumeurs cérébrales. Elle a permis d'améliorer le pronostic global de ces tumeurs. Sa toxicité sur le tissu cérébral sain et son efficacité relative dans le contrôle des tumeurs gliales sont connues. Elles motivent la recherche de nouvelles modalités d'administration dans le but d'une augmentation de la radiocurabilité tumorale et d'une meilleure répartition physique de la dose. Dans cette recherche, trois thèmes peuvent être distingués : l'approche radiobiologique, balistique et les nouvelles thérapeutiques.

La seconde partie de ce chapitre est consacrée aux techniques standards d'irradiation des tumeurs cérébrales de l'adulte, à leurs indications et à leurs résultats.

II. APPROCHE RADIOBIOLOGIQUE

La tolérance du tissu sain, inévitablement concerné lors de l'irradiation, est le facteur limitant commun à toute radiothérapie. Depuis Sheline (1980), l'accent est mis sur la toxicité particulière des radiations ionisantes sur le système nerveux central. La physiopathologie de ces troubles a fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux chez l'animal ; différentes théories, gliale et vasculaire, ont été proposées pour expliquer la diversité des lésions et leur chronologie (VAN DER KOGEL, 1991). Chez l'homme, cette toxicité est à l'origine de deux complications principales, qui apparaissent dans les mois ou années qui suivent l'irradiation. La radionécrose a été la plus étudiée. Elle est rarement observée, aujourd'hui, après une radiothérapie fractionnée standard utilisant des rayons X de haute énergie. Elle reste toutefois d'actualité avec la pratique récente de hautes doses d'irradiation dans les gliomes malins et le nouvel essor pris par la curiethérapie et la radiochirurgie. Les détériorations intellectuelles représentent une pathologie moins bien connue chez l'adulte que chez l'enfant. Elles concernent principalement la mémoire et sont de gravités variables. Elles sont fréquemment observées depuis qu'elles sont recherchées lors de bilans neuro-psychologiques réalisés avant le traitement puis répétés à distance de la radiothérapie.

Les études cliniques et expérimentales ont mis en évidence des facteurs déterminants dans la survenue de ces complications : le volume cérébral irradié, la dose totale reçue, le délai entre les séances et, tout particulièrement pour le système nerveux central, la dose reçue par séance. D'autres facteurs favorisants, indépendants des paramètres de l'irradiation, ont été également identifiés, principalement de nature vasculaire, tels que l'hypertension artérielle ou le diabète, mais aussi thérapeutique comme l'association d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie.

Les protocoles de radiothérapie externe fractionnée standards tiennent compte autant, sinon d'avantage, de la tolérance du cerveau sain que des caractéristiques tumorales. En marge de ces traitements, l'hyperfractionnement, appliqué par certains protocoles prospectifs, réduit la dose par séance afin d'augmenter la dose totale sans pour autant accroître la toxicité de l'irradiation. Il est souvent associé à un bifractionnement quotidien afin de ne pas allonger la durée du traitement. Un intervalle de 6 à 8 heures entre les deux séances doit être respecté.

La radiothérapie traite la tumeur en place ou ses reliquats macroscopiques et microscopiques laissés dans le lit tumoral ou circulants dans le L.C.S.. La radiothérapie détruit, bloque ou ralentit le processus tumoral. L'expérience acquise permet, dans une certaine mesure, de préjuger de la radiocurabilité des tumeurs cérébrales selon leur histologie, leur grade, leur taille, leur localisation et leur propension à disséminer dans le L.C.S.. L'existence d'une

relation entre la dose et le contrôle tumoral, après une radiothérapie standard, reste encore incertaine au delà d'une dose de 45 Gy pour les tumeurs bénignes et de 60 Gy pour les tumeurs malignes.

Complétant ces données cliniques, des travaux récents sur le tissu tumoral, réalisés in vitro et in vivo, ont étudié de nouveaux paramètres tels que la radiosensibilité cellulaire intrinsèque, la cinétique de prolifération cellulaire et l'hypoxie. Leur valeur pronostique sur la radiocurabilité des tumeurs cérébrales reste à démontrer. Ils pourraient, à l'avenir, déterminer une radiothérapie adaptée aux caractéristiques radiobiologiques de la tumeur (COSSET, 1990). Certains protocoles prospectifs d'irradiation accélérée et/ou à dose élevée pour les gliomes de hauts grades, réputés radorésistants et rapidement évolutifs, témoignent déjà de cette volonté.

III. APPROCHE BALISTIQUE

Les tumeurs cérébrales constituent un champ d'application privilégié pour les techniques modernes d'irradiation basées sur l'imagerie médicale et les systèmes informatiques de représentation tridimensionnelle de la répartition de la dose. Les progrès récents portent sur la définition du volume cible et la maîtrise des conditions d'irradiation.

Le volume cible est le volume anatomique dans lequel on veut éradiquer la maladie. Quand elle est macroscopique, la définition du volume tumoral dépend de la qualité de l'imagerie et de son interprétation. Elle a donc beaucoup progressé ces dernières années avec le développement du scanner et de l'I.R.M.. Pour la maladie microscopique, lorsqu'elle existe, le problème est plus complexe quand la totalité de l'encéphale n'est pas irradié. Plusieurs volumes cibles peuvent être individualisés qui tiennent compte de la probabilité d'envahissement tumoral, de la dose que l'on souhaite y délivrer et du risque encouru du fait de l'irradiation. De grandes variations sont possibles d'une tumeur voire d'une équipe à l'autre. La tendance actuelle est de définir ces volumes d'une façon protocolaire et d'en tracer les limites sur l'imagerie, coupe par coupe, soit en prenant une marge de sécurité autour de la prise de contraste tumorale, soit en se référant à l'oedème pérítumoral.

La radiothérapie conformationnelle est l'expression récente des innovations techniques en radiothérapie. Elle fait référence à la conformation du malade et de la tumeur que l'on relève au moyen d'un scanner ou d'une I.R.M. et à partir desquelles on élabore les modalités de l'irradiation. Son concept est à rapprocher de la radiothérapie multifaisceaux avec son cadre stéréotaxique auquel on rapporte la position du volume tumoral et des faisceaux d'irradiation (figure 1). Mais ici, la procédure est compliquée par la forme complexe des faisceaux d'irradiation et par le fait qu'elle doit être répétée durant la trentaine de séances que dure une radiothérapie fractionnée. Lors de sa préparation, de nouveaux outils sont utilisés tels que la visualisation du volume tumoral dans le faisceau d'irradiation quelle que soit son orientation (beam's eye view) (figure 2) et l'histogramme dose-volume qui renseigne sur l'homogénéité de la dose dans le volume cible et sur l'irradiation cérébrale en dehors de celui-ci. La radiothérapie conformationnelle permet ainsi d'être plus précis et plus audacieux dans l'orientation, le nombre et la forme des faisceaux d'irradiation (figure 3). Elle a comme autre avantage de documenter sur l'imagerie tumorale la répartition de la dose à laquelle on se référera pour évaluer les résultats (volume traité exprimé en cm³, siège de la récurrence). D'autres innovations technologiques portant sur la machine de traitement l'accompagnent souvent, comme l'informatisation des paramètres de l'irradiation, l'utilisation de collimateurs multilames et le contrôle en temps réel du faisceau d'irradiation (portal imaging).

Figure 1 : Radiothérapie conformationnelle : positionnement et contention de la tête et système de référence.

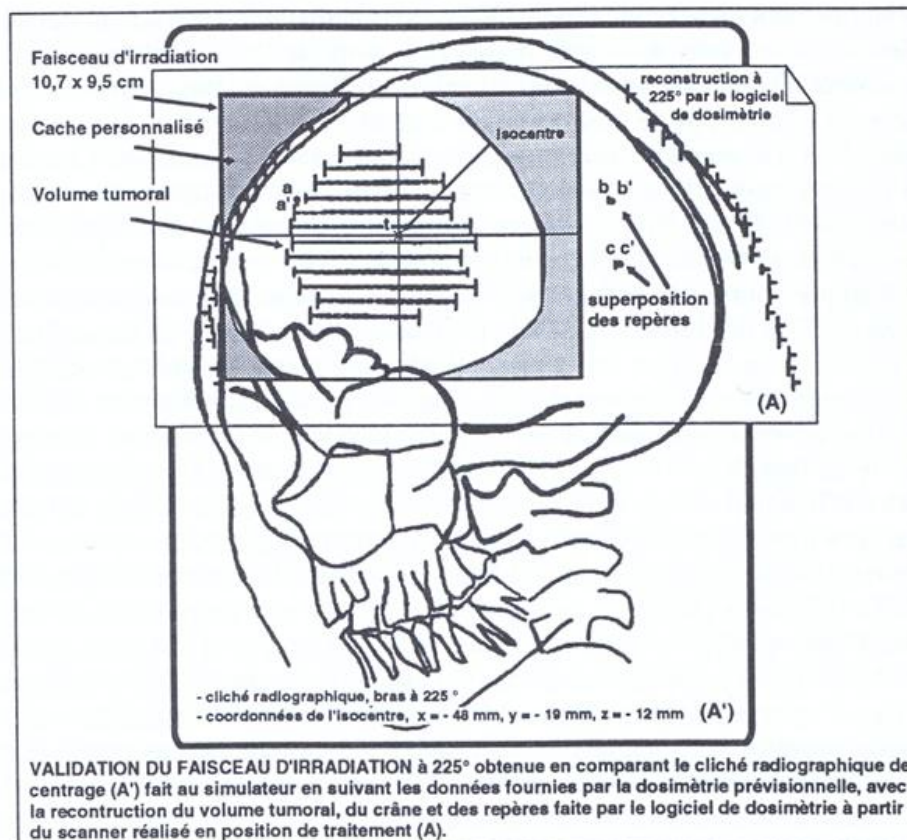
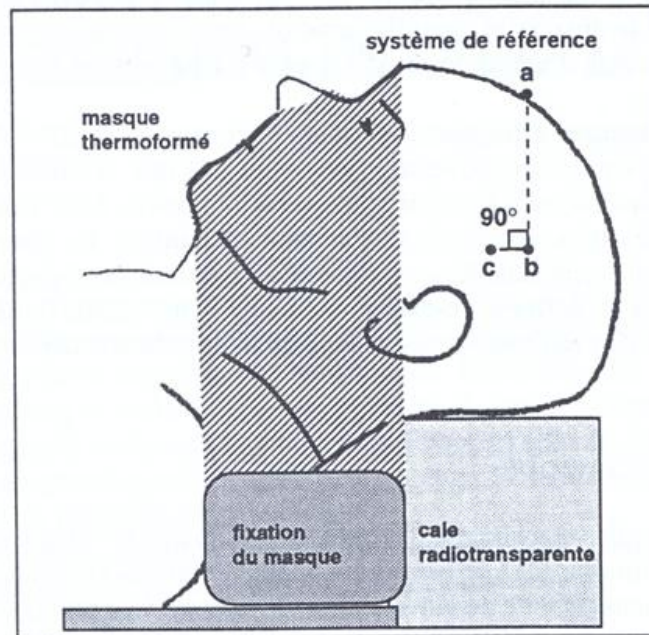


Figure 2 : Radiothérapie conformationnelle : validation d'un faisceau d'irradiation au simulateur.

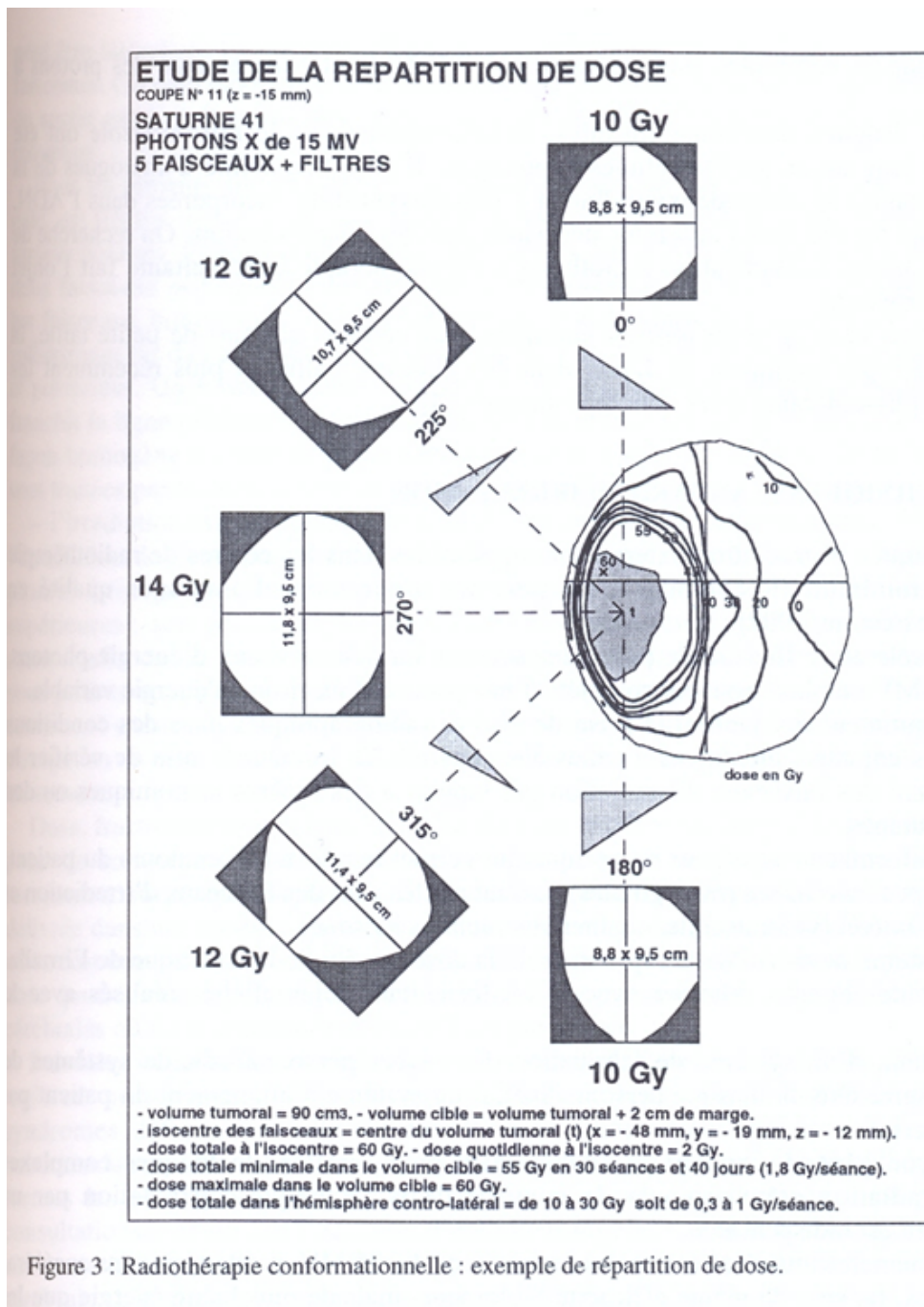


Figure 3 : Radiothérapie conformationnelle : exemple de répartition de dose.

A. Les nouvelles thérapeutiques Dans cette recherche d'une plus grande efficacité anti-tumorale et d'une plus grande sélectivité de l'irradiation, il faut d'abord souligner le regain d'intérêt porté à la curiethérapie et aux particules lourdes. L'imagerie moderne et les innovations récentes en radiothérapie ont véritablement renouvelé leur utilisation. Une seconde voie de développement est représentée par l'association des radiations avec des drogues radiosensibilisantes.

La curiethérapie consiste en l'implantation temporaire, en condition stéréotaxique, de radioéléments tels que l'Iridium 192 (fils) ou l'iode 125 (grains). Elle est théoriquement réservée à des tumeurs de petite taille et bien limitées. En pratique, on l'utilise également dans les gliomes malins soit en association avec une radiothérapie externe afin de délivrer une dose totale supérieure aux doses habituelles, soit dans les récives localisées après radiothérapie. Elle est parfois associée à une hyperthermie.

Les particules lourdes, tels que les neutrons, les protons et les ions lourds (hélium, néons, méson Pi) combinent à

des degrés divers une plus grande efficacité biologique et/ou des avantages balistiques. Elles sont produites par des cyclotrons dont les coûts d'investissement et de fonctionnement sont un obstacle important à leur développement. En France, on traite des tumeurs cérébrales avec des neutrons à Orléans et Nice et avec des protons à Orsay.

Parmi les drogues radiosensibilisantes, le métronidazole et le misonidazole ont été utilisés pour leur action sur les cellules hypoxiques. Il en est de même d'analogues de la pyrimidine comme la bromodéoxyuridine et l'iododéoxyuridine, incorporées dans l'ADN. Leurs résultats ont été dans l'ensemble décevants dans les gliomes malins. On recherche de nouvelles drogues. L'association radiothérapie-chimiothérapie concomitante fait l'objet d'un intérêt croissant.

Enfin, il faut citer la radiochirurgie indiquée dans certains gliomes de petite taille, la boroneurothérapie appliquée au Japon dans les gliomes malins et plus récemment les études sur la photothérapie et les anticorps marqués (LOEFFLER 1991).

IV. LES TECHNIQUES STANDARDS D'IRRADIATION

Ces techniques d'irradiation externe sont applicables dans les centres de radiothérapie équipés au minimum (Recommandation pour un programme d'assurance qualité en radiothérapie externe, 1992) :

- ▶ d'un accélérateur linéaire de particules avec un ou deux niveaux d'énergie photons, (6 MV et 15 MV ou plus), souvent complété d'une gamme d'électrons d'énergie variable.
- ▶ d'un simulateur qui permet la prise de clichés radiographiques dans des conditions géométriques connues, identiques à celles des appareils de traitement, afin de vérifier le positionnement des faisceaux d'irradiation par rapport à des repères anatomiques ou des marquages cutanés.
- ▶ d'un conformateur à palpeur ou optique qui permet le relevé des contours du patient, dans des coupes transverses (ou sagittales) passant par les axes des faisceaux d'irradiation et les régions d'intérêt (volume cible, organes et structures à risque).
- ▶ d'un système de calcul de la répartition de la dose qui étudie la balistique de l'irradiation à partir des coupes relevées avec le conformateur et les clichés réalisés avec le simulateur.

et également, d'un système de fabrication des caches personnalisés, de systèmes de contention (serre tête ou masque personnalisé), d'un système d'alignement du patient par centreurs lasers.

D'une façon générale, et tout particulièrement pour certaines techniques complexes comme l'irradiation crânio-spinale, le contrôle de la technique d'irradiation par un radiophysicien est indispensable.

Les rayonnements utilisés. Ce sont des rayons X de 4 à 25 MV, produits par des accélérateurs linéaires. Ils sont de même efficacité biologique, mais de plus haute énergie que les rayons gamma d'une source de CO60 (1,25 MV). Leur rendement en profondeur dépend de leur niveau d'énergie. Ils ont comme avantage de sous-doser les plans superficiels et d'éviter une épilation définitive du cuir chevelu.

Les électrons ont le même effet biologique que les photons. Leur parcours dans les tissus est plus court et peut être modulé en fonction de l'énergie. Les électrons ne sous-dosent pas les plans superficiels, mais limitent l'irradiation des structures critiques situées plus profondément que le volume tumoral ; ils sont ainsi utilisés avantageusement lors de l'irradiation de l'axe médullaire et dans certains méningiomes de la convexité pour une partie du traitement.

Volumes irradiés et choix des faisceaux d'irradiation. On peut schématiquement individualiser trois types d'irradiation,

souvent associées entre elles.

- ▶ l'irradiation de l'encéphale en totalité est réalisée par deux faisceaux latéraux avec des photons inférieurs à 10 MV pour ne pas sous-doser les espaces sous-arachnoïdiens et les régions sous-corticales. Le malade est allongé sur le dos. Un cache plombé permet la protection des yeux.
- ▶ l'irradiation partielle de l'encéphale varie selon le siège de la tumeur. Les tumeurs sous-tentorielles sont traitées par deux faisceaux latéraux opposés. La répartition de la dose peut être latéralisée en jouant sur l'énergie des photons et la contribution relative des deux faisceaux. On peut également utiliser un faisceau postérieur à condition que le rayonnement de sortie passe à distance des yeux. Enfin, on cherche à limiter l'irradiation de l'oreille moyenne.

Pour les tumeurs sus-tentorielles, le malade est allongé sur le dos. La tête posée sur une cale, est fléchie vers l'avant afin d'éloigner les yeux des faisceaux antéro-postérieurs. Les tumeurs polaires, frontale et occipitale, sont traitées, dans la configuration la plus simple, par deux faisceaux orthogonaux latéral, antérieur ou postérieur. Des filtres en coin placés dans les faisceaux homogénéisent la répartition de la dose dans le volume cible. Les tumeurs rolandiques ou du carrefour sont traitées par un faisceau latéral et deux faisceaux antérieur et postérieur. Un faisceau contro-latéral est souvent nécessaire quand la tumeur atteint ou franchit la ligne médiane. Les tumeurs du lobe temporal sont les plus difficiles à irradier de façon homogène à cause de la proximité des yeux. Enfin, les tumeurs de la ligne médiane sont traitées par trois ou quatre faisceaux selon leur siège.

- ▶ l'irradiation crânio-spinale est réalisée avec le malade en procubitus. Elle comprend l'irradiation de l'encéphale et de la moelle cervicale par deux faisceaux latéraux. Un cache plombé protège les yeux, la partie antérieure de la face et les voies aéro-digestives supérieures ; son positionnement nécessite une attention particulière, répétée à chaque séance, afin de ne pas sous-doser les méninges sous-frontales. Les espaces médullaires sous-jacents sont irradiés par deux faisceaux postérieurs jusqu'au cul-de-sac dural. Chez la femme, il existe un risque d'irradiation ovarienne. Le risque de sous-dosage ou de sur-dosage au niveau des jonctions de faisceaux est réduit en les déplaçant au cours du traitement.

Dose, fractionnement et étalement. La dose est exprimé en Gray. Elle peut être définie au point de convergence des faisceaux d'irradiation ou au centre du volume cible selon les recommandations internationales. Elle peut être encore représentative de la dose minimale délivrée dans une isodose enveloppant le volume cible. Le gradient de dose dans le volume cible doit être inférieur à $\pm 5\%$. Le rythme hebdomadaire est de 5 séances par semaine. La dose quotidienne est classiquement de 1,8 à 2 Gy par séance à l'exception des métastases cérébrales où il est courant de délivrer 3 Gy par séance.

Suivi des malades. La radiothérapie est souvent réalisée en ambulatoire. Une corticothérapie est prescrite en cas de tumeurs malignes en place, de céphalées fréquentes ou de syndromes déficitaires. Elle est adaptée à la symptomatologie lors des consultations hebdomadaires. Elle est poursuivie suffisamment longtemps après la radiothérapie dans les formes les plus graves avant d'être réduite progressivement quand c'est possible. Les consultations sont surtout l'occasion d'entretiens réguliers avec le malade qu'il faut rassurer sur sa maladie, quelle qu'en soit la gravité, et sur les effets secondaires de l'irradiation cérébrale. L'épilation au niveau des portes d'entrée et de sortie des faisceaux d'irradiation se voit vers la troisième semaine. La repousse des cheveux est observée deux à quatre mois après la radiothérapie, en fonction de la dose reçue par le cuir chevelu.

VI. INDICATIONS ET RESULTATS

Les indications et les modalités de la radiothérapie standard pour les tumeurs cérébrales malignes et bénignes sont présentées dans le tableau 1 (d'après BATAINI, 1981).

La radiothérapie a rendu curable, avec une survie à 5 ans de $40\pm 20\%$, le médulloblastome considéré il y a quarante ans comme pratiquement toujours fatal (KARLSSON, 1987). Mis à part des cas exceptionnels, le traitement admis

par tous aujourd'hui est radio-chirurgical. L'irradiation crânio-spinale est jugée indispensable même en l'absence d'ensemencement méningé ; sa toxicité, observée également chez l'adulte, ne la remet pas en cause mais incite à réduire la dose d'irradiation prophylactique. La récurrence locale reste la première cause d'échec et constitue la cible vers laquelle il faut diriger nos efforts.

Pour le glioblastome et les gliomes malins, le bénéfice d'une radiothérapie post-opératoire existe même s'il est temporaire. La survie à 2 ans d'une étude à l'autre varie de 20 à 45% pour les gliomes anaplasiques et de 4 à 10 % pour les glioblastomes (KARIM, 1992). Toutes ces études soulignent l'importance pronostique de paramètres comme l'indice de performance, l'âge des malades, le siège de la tumeur, la taille et la qualité de l'exérèse, ce qui rend difficile la comparaison de différentes attitudes thérapeutiques même lorsqu'il s'agit d'essais randomisés.

Il y a théoriquement plusieurs arguments en faveur d'une irradiation post-opératoire immédiate des astrocytomes de bas grade en l'absence d'une exérèse complète, comme : le plus faible nombre de cellules tumorales, le risque de voir se développer des foyers de cellules hypoxiques et radio-résistantes, le risque de transformation maligne, enfin le risque d'une qualité de vie altérée lors de la survenue de la récurrence (KARIM 1992). La survie à 5 et 10 ans varie de 41 à 51% et de 23 à 33% respectivement (GUTHRIE 1992). En revanche, l'attitude qui consiste à "attendre et voir" se justifie dans les astrocytomes pilocytiques très lentement évolutifs. Le second problème posé par ces gliomes bénins est celui de la dose à délivrer. Il existe en Europe et aux Etats-Unis plusieurs essais en cours qui opposent une surveillance à une radiothérapie post-opératoire et pour "ceux qui y croient" une dose de 45 Gy à celle de 60 Gy.

Pour les tumeurs bénignes, comme le crâniopharyngiome, l'adénome hypophysaire ou le méningiome du sinus caverneux, la radiothérapie atteint des taux de contrôle élevés. Cependant, elle n'aboutit pas à la disparition de la tumeur comme le permet un geste chirurgical. Les effets délétères de l'irradiation semblent, aujourd'hui, plus à craindre que la mortalité et la morbidité opératoires ; c'est pourquoi l'indication d'une radiothérapie pour ces tumeurs résulte des contre-indications de la chirurgie, soit d'emblée soit à l'occasion d'une récurrence avec ou sans réintervention.

Tableau 1: Radiothérapie standard. Indications et modalités.

TUMEUR	INDICATION	VOLUME CIBLE et DOSE (1,8 à 2 Gy/séance, 5 séances par semaine) (marge de sécurité variable de 1 à 3 cm)
Glioblastome Gliome anaplasique Gliome du tronc	post-opératoire ou exclusive si inopérable, ± associé à une chimiothérapie.	volume tumoral + marge > 3 cm (± réduction à 50 Gy) = 60 Gy volume tumoral + marge (réduction à 45-50 Gy) = 55 à 60 Gy volume tumoral + marge (réduction à 45 Gy) = 55 Gy
Astrocytome de bas grade Oligodendrogliome	± post-opératoire, si récurrence, si exérèse incomplète, rarement exclusive.	volume tumoral + marge (réduction à 45-50 Gy) = 55 Gy
Épendymomes : - sus-tentorial - sous-tentorial - LCR +	± post-opératoire, si récurrence, si exérèse incomplète, post-opératoire, ± associé à une chimiothérapie.	volume tumoral + marge (réduction à 45-50 Gy) = 55 Gy fosse postérieure ± réduction = 55 Gy, ± axe 35 Gy idem médulloblastome
Médulloblastome	post-opératoire, ± associé à une chimiothérapie.	névraque = 35 Gy (± 10-15 Gy dans volume réduit) fosse postérieure ± réduction = 55 Gy
Pinéalomes : - T. germinale - Pinéaloblastome ou LCR + - autre histologie	post-opératoire ou exclusive si inopérable, ± associé à une chimiothérapie.	volume tumoral + marge = 45-50 Gy, ± névraque volume tumoral + marge = 55 Gy + névraque volume tumoral + marge (réduction à 45-50 Gy) = 55 Gy
Crâniopharyngiome	± post-opératoire, si récurrence, si exérèse incomplète, rarement exclusive.	volume réduit = 55 Gy
Méningiomes : - sinus caverneux - autre localisation - anaplasique	± exclusive, ± post-opératoire, si récurrence, si exérèse incomplète, post-opératoire.	volume réduit = 45-50 Gy volume tumoral + marge = 50-55 Gy volume tumoral + marge = 55-60 Gy
Adénome hypophysaire	± post-opératoire, si récurrence, si exérèse incomplète, rarement exclusive.	volume réduit = 45-50 Gy
Lymphome cérébral	post-opératoire ou exclusive si inopérable, ± associé à une chimiothérapie.	encéphale en totalité = 35-40 Gy + volume réduit si possible = + 10-15 Gy
Métastase	post-opératoire ou exclusive si inopérable, ± associé à une chimiothérapie.	encéphale en totalité = 30 Gy /séance + volume réduit si possible = + 10-15 Gy

VII. CONCLUSIONS

La nécessité d'une approche multidisciplinaire pour le traitement des tumeurs cérébrales malignes est actuellement bien admise. Aujourd'hui, la radiothérapie se donne les moyens de définir précisément sa cible et quitte les schémas standards d'irradiation à la recherche d'une plus grande efficacité thérapeutique. Dans les tumeurs bénignes, les progrès balistiques récents permettront d'étendre, sans trop d'appréhension, les indications d'une radiothérapie post-opératoire lorsqu'il existe un risque de récurrence. Dans la plupart des cas, la radiothérapie des tumeurs cérébrales est l'affaire de centres spécialisés bien équipés, ayant un accès facile aux moyens d'imagerie moderne et doté d'une équipe solide de radiophysiciens sur laquelle repose la réalisation des techniques sophistiquées d'irradiation.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Bataini JP, Bernier J, Gaboriaud G. Radiothérapie des tumeurs cérébrales primitives. **Encycl. Méd. Chir., Paris, Neurologie, 17300 B10, 9** : 1-6, 1981
- 2 - Cosset JM, Peters LJ, Girinsky T et al : Les tests prédictifs de radiocurabilité. Vers une radiothérapie sur mesure ? **Bull Cancer/Radiother 77** : 83-94, 1990
- 3 - Guthrie BL, Laws Jr. ER : Management of supratentorial low grade gliomas, in Karim ABMF, Laws Jr. ER (eds) : **Glioma : Principles and Practice in Neuro-Oncology**. Berlin Heidelberg : Springer - Verlag 1991, pp 1-16
- 4 - Loeffler JS, Macklis RM, Wen PY et al : Alternative and future strategies in the treatment of malignant gliomas. **Seminars in Radiation Oncology 1** : 69-78, 1991
- 5 - Karim ABMF, Kralendonk JH : Pitfalls and controverses in the treatment of gliomas, in Karim ABMF, Laws Jr. ER (eds) : **Glioma : Principles and Practice in Neuro-Oncology. Berlin Heidelberg** : Springer - Verlag 1991, pp 1-16
- 6 - Karim ABMF, Van der Schuren E, Gonzalez DG et al : Radiotherapy of malignant gliomas, in Karim ABMF, Laws Jr. ER (eds) : **Glioma : Principles and Practice in Neuro-Oncology. Berlin Heidelberg** : Springer - Verlag 1991, pp 121-124
- 7 - Karlsson UL, Brady LW : Primary intracranial neoplasms, in Perez CA, Brady LW (eds) : **Principles and Practice of Radiation Oncology**. Philadelphia : JB Lippincott Company 1987, pp 408-436
- 8 - Recommandation pour un programme d'assurance de qualité en radiothérapie externe. **Bull Cancer/Radiother 79** : 53 -76, 1992
- 9 - Sheline GE, Wara WM, Smith V : Therapeutic irradiation and brain injury. **Int. J Radiat Oncol Biol Phys 6** : 1215-1228, 1980
- 10 - Van der Kogel AJ : Central nervous system radiation injury in small animal models, in PH. Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE (eds) : **Radiation injury to the nervous system**. New York : Raven Press, 1991, pp 91-111