

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V12190734

Termoablation af hjernetumorer

Irena Jankovic¹, Jiri Bartek², Margret Jensdottir², Frantz Rom Poulsen³, Christian Bonde Pedersen³, Bjarne Winther Kristensen⁴, Tine Schytte⁵, Thomas Lund Andersen⁶, Louise Langhorn⁷, Ole Graumann⁸, Willy Krone⁸ & Bo Halle³

1) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 2) Neurokirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset, 3) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, 5) Onkologisk Afdeling Odense Universitetshospital, 6) Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 7) Biomedicinsk Laboratorium, Syddansk Universitet, 8) Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V12190734

HOVEDBUDSKABER

- Termoablation findes i to former, varme (laserinduceret termoterapi (LITT)) og kulde (kryoablation).
- LITT er godkendt i både Europa og USA til behandling af hjernetumorer. Kryoablation er ikke godkendt til behandling af hjernetumorer, men benyttes til bl.a. nyretumorer.
- LITT tilbydes i Europa og Skandinavien. P.t. dog ikke i Danmark.

I Danmark er der omkring 1.600 nye tilfælde af primære hjernetumorer årligt [1] og 3.500 nye tilfælde af sekundære hjernetumorer, metastaser [2], dvs. i alt over 5.000 nye tilfælde af hjernetumorer årligt. Qua bedre og mere effektiv behandling af cancer generelt må en stigning i antallet af langtidsoverlevende med metastaser til hjernen imødeses.

Standardbehandlingen af patienter med primære hjernetumorer består af kirurgisk fjernelse af tumoren efterfulgt af strålebehandling og kemoterapi [3]. Patienter med hjernemetastaser kan behandles med kirurgisk fjernelse efterfulgt af strålebehandling eller udelukkende strålebehandling ved små eller inoperable tumorer [4]. Kirurgi forudsætter, at patienten ikke har en betydeligt svækket performansstatus og/eller betydelig komorbiditet. Således er kirurgisk fjernelse af primære eller sekundære hjernetumorer ikke muligt hos ca. 30% af patienterne [5]. Derfor er nye og mindre invasive metoder til traditionel kirurgisk behandling af hjernetumorer interessante.

En lovende behandling er termoablation. Termoablation er en minimalt invasiv procedure, hvor en tynd nål bruges til varme- eller frysebehandling mhp. destruktion af tumorvæv [6].

Varmebehandling er for nylig indført som behandlingstilbud til udvalgte patienter med hjernetumorer på Karolinska Universitetssygehuset i Stockholm som det første sted i Norden [7], og den norske hjernetumorförening har rejst krav om, at behandlingen indføres i Norge. Teknikken er endnu ikke indført i Danmark. Denne artikel har til formål at beskrive behandlingsmetoden og den nuværende evidens på området.



Laserinduceret termoterapi af en patient med hjernetumor på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

TERMOABLATION

Termoablation er en metode, hvor der via en tynd nål induceres enten hypotermi, kryoablation ($< -20\text{ }^{\circ}\text{C}$), eller hypertermi, varmeablation ($> 42\text{ }^{\circ}\text{C}$) i væv, der ønskes destrueret, f.eks. tumorvæv. Ved at inducere hypo- eller hypertermi forårsages der vævsskade. Procedurens minimalt invasive natur gør den egnet til behandling af hjernetumorer på sværttilgængelige steder og til behandling af patienter, der ikke tåler større kirurgiske indgreb, eller hvor andre behandlingsmetoder har fejlet [8, 9]. Brugen af hypotermi til behandling af patienter med kræft har været kendt siden 1850, hvor metoden blev brugt til behandling af bl.a. livmoderhalskræft [6]. Hypertermi kan bl.a. opnås ved laserinduceret termoterapi (LITT) og radiofrekvensablation (RFA). LITT blev første gang brugt til behandling af patienter med hjernetumorer i 1966 [9]. RFA er tidligere forsøgt brugt til behandling af hjernetumorer. Pga. manglende egnet billeddiagnostik til at følge RFA-læsionens og temperaturens udvikling intrakranielt er metoden endnu ikke egnet til hjernetumorbehandling [10]. I dag benyttes termoablation i Danmark bl.a. til behandling af mindre tumorer i nyrer, prostata og lever [11, 12], men endnu ikke til behandling af

Hjernetumorer har været kendt siden 1850, hvor metoden blev brugt til behandling af bl.a. livmoderhalskræft [6]. Hypertermi kan bl.a. opnås ved laserinduceret termoterapi (LITT) og radiofrekvensablation (RFA). LITT blev første gang brugt til behandling af patienter med hjernetumorer i 1966 [9]. RFA er tidligere forsøgt brugt til behandling af hjernetumorer. Pga. manglende egnet billeddiagnostik til at følge RFA-læsionens og temperaturens udvikling intrakranielt er metoden endnu ikke egnet til hjernetumorbehandling [10]. I dag benyttes termoablation i Danmark bl.a. til behandling af mindre tumorer i nyrer, prostata og lever [11, 12], men endnu ikke til behandling af hjernetumorer.

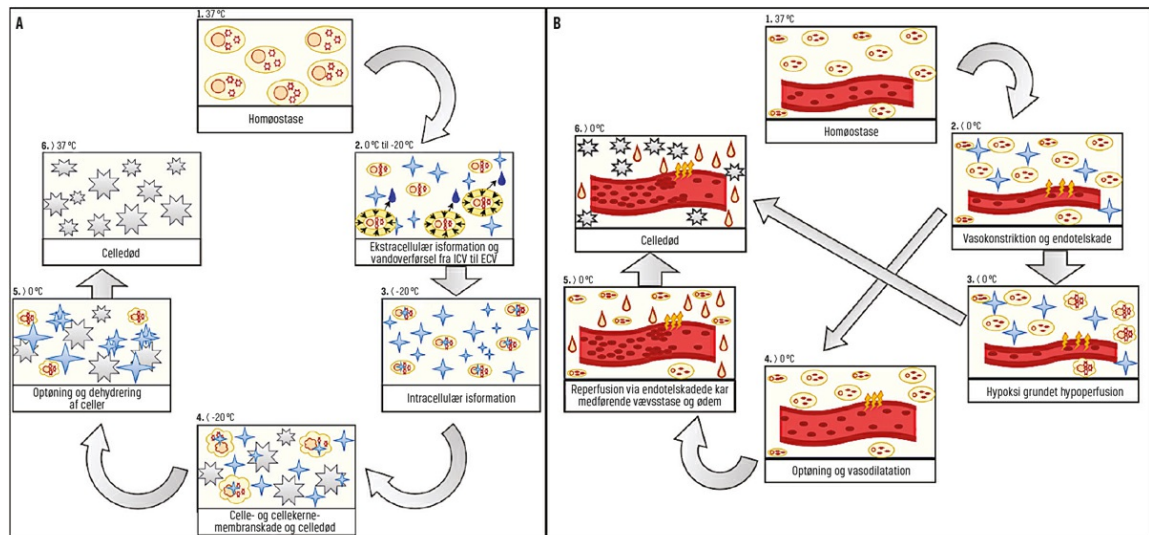
KRYOABLATION

Kryoablation blev først anvendt i 1850, hvor *James Arnott* beskrev brugen af saltopløsninger med knust is til behandling af bryst-, hud- og livmoderhalskræft [6]. Der skulle dog gå mere end 100 år, før den moderne kryobehandling begyndte at tage form. Dette skete ved introduktionen af flydende nitrogen som kryogen (vævsnedkølede medium) og udviklingen af automatiserede kryoapparater [6, 8]. Flydende nitrogen har sine ulemper, hvoraf den største er probens størrelse. Nitrogenprober skal være minimum 3,5 mm i diameter, hvilket gør dem mindre egnede til brug i følsomme områder som f.eks. hjernen. I 1960'erne blev brugen af argongas første gang beskrevet [8]. Argon er fortsat det foretrukne kryogen til kryoablation pga. muligheden for at bruge mindre nåle og muligheden for hurtigere at nå en lavere temperatur end f.eks. med kuldioxid [13].

Til placering af kryonålen i det ønskede område og monitorering af iskuglens udbredelse kan man benytte ultralydskanning, CT eller MR-skanning. De to sidstnævnte er egnede til intrakranial brug. Celleskaden ved kryoablation inddeles i direkte og indirekte celleskade (**Figur 1**). Den direkte celleskade er et resultat af iskrystalformation, først ekstracellulært (0 til -20°C), hvilket fører til intracellulær dehydrering, og senere intracellulært ($< -20^{\circ}\text{C}$). Efter frysningen tør iskuglen enten passivt eller aktivt, inden der igen fryses [14, 15]. Den optimale fryse-tø-fryse-cyklus er ikke entydigt fastlagt, men der er bred enighed om, at cyklussen skal gennemføres mindst to gange [8, 15]. Den vigtigste mekanisme for celleskade ved kryoablation menes at være den indirekte celleskade, der sker som følge af karskader, hvilket resulterer i hypoksi og heraf afledt celledød. Trombose i små kar ses efter 3-4 timer og i større arterier efter et døgn [6].

Kryoablation har ved visse patologier vist sig at være effektiv og er samtidig en minimalt invasiv behandling. Sidstnævnte gør den egnet til patienter, der ikke kan tilbydes kemoterapi eller kirurgi pga. dårlig performancestatus og/eller komorbiditet [14, 15]. Kryobehandling er i USA standardbehandling af benign prostatahyperplasi og prostatacancer [12]. I Danmark og det øvrige Europa bruges kryoablation bl.a. til behandling af små nyretumorer [11].

FIGUR 1 / Celleskade ved frysning (kryoablation). Ved frysning sker der celledød umiddelbart (direkte) og forsinket (indirekte). Den indirekte celledød menes at være den vigtigste. **A. Direkte celledød.** 1) Inden kryoablation påbegyndes er der 37 °C og homøostase. 2) Ved nedkøling til under frysepunktet dannes iskrystaller i ekstracellulærvæsken (ECV), hvilket øger osmolariteten i ECV. Dette fører til diffusion af vand fra intracellulærvæsken (ICV) til ECV, hvorved cellerne dehydreres. 3) Ved yderligere nedkøling (< -20 °C) dannes intracellulære iskrystaller. 4) Dette fører til celleruptur. 5) Efter aktiv frysning lægges typisk en tøfase ind. Herved smelter de små ekstracellulære iskrystaller sammen til store krystaller. Dette fører til yderligere dehydrering af cellerne. 6) Cellerne dør således af både dehydrering og intracellulær iskrystalformation, der sprænger cellerne. **B. Indirekte celledød.** 1) Inden kryoablation påbegyndes, er der 37 °C og homøostase. 2) Frysning medfører endotelskade og vasokonstriktion. 3) Vasokonstriktionen medfører nedsat blodgennemstrømning og dermed vævshypoksi. 4) I tøfasen dilaterer karrene op igen. 5) Pga. den kraftige reperfusion og den påførte endotelskade opstår ekstravasation medførende stase og ødem i vævet. 6) Celledød sker dermed pga. hypoksi, ødem og stase i vævet.



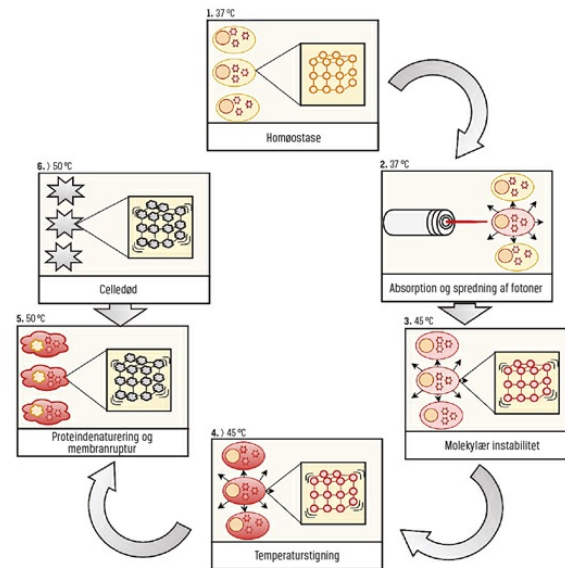
ECV = ekstracellulærvæske, ICV = intracellulærvæske.

Brugen af kryoablation til behandling af hjernetumorer blev første gang kort beskrevet af *Temple Fay* i 1959 [16]. Siden har kun få forsøgt at efterprøve kryoablation som behandlingsmulighed ved hjernetumorer [17, 18], og der foreligger således kun meget få nyere studier om kryoterapi ved hjernetumorer. Årsagen hertil er ikke oplagt, og det må formodes, at teknikken over tid udvikles til intrakranial brug.

VARMEABLATION

LITT er som kryoablation en minimalt invasiv procedure. Metoden blev første gang brugt til behandling af hjernetumorer i 1966 [9]. Som ved kryoablation udføres proceduren ved indføring af en tynd nål i det væv, der ønskes behandlet. Virkningsmekanismen består i udsendelse af fotoner, der absorberes direkte i vævet og spredes til det omkringliggende væv. Begge dele forårsager varmeudvikling, der leder til proteindenaturering, opløsning af cellemembraner og celledød (**Figur 2**) [9, 19]. Der sigtes efter at opnå 50 °C i periferien af det behandlede område [20]. Temperaturmonitorering er vigtig, da for hurtig opvarmning skaber dampdannelse og forkulning, hvilket kan føre til stigning i det intrakraniale tryk ved behandling af intrakraniale tumorer [21].

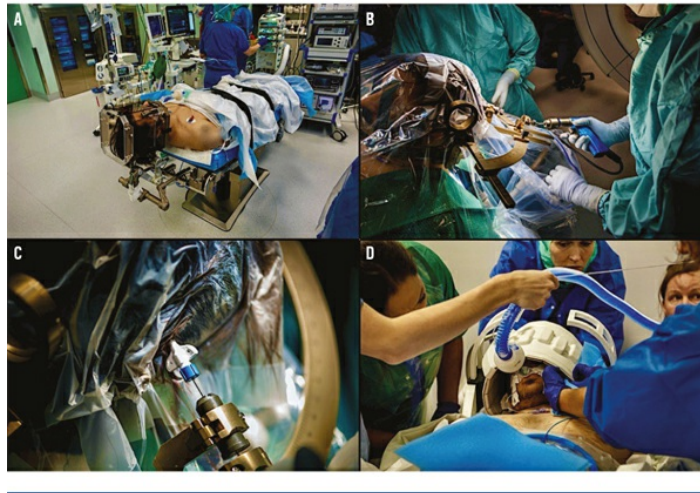
FIGUR 2 / Celleskade ved opvarmning. Ved laserinduceret termoterapi (LITT) benyttes nonioniserende stråling til at forårsage celledød. 1) Inden LITT påbegyndes, er der 37 °C og homeostase. 2) Ved behandling med laser udsendes fotoner, der først absorberes i de ramte celler og dernæst spredes til omkringliggende celler. 3) Fotonabsorptionen fører til molekylær instabilitet og energiodskillelse. 4) Energiodskillelsen øger temperaturen i vævet. 5) En temperaturstigning til ca. 50 °C vil føre til proteindenaturering og skade på cellemembraner. 6) Temperaturer på over 50 °C fører til celledød.



Proceduren og udstyret er blevet udviklet gennem tiden, og særligt siden 1990'erne, hvor det blev muligt at monitorere temperaturudviklingen med MR-termografi [22], er teknikken i større omfang blevet brugt i klinikken. I 2007 blev det første kommercielle LITT-system Visualase godkendt af Food and Drug Administration (FDA) [23], og i 2009 blev det andet tilgængelige system på markedet, NeuroBlate, FDA-godkendt. Kun Visualase er blevet CE-mærket i 2018 og således godkendt til brug i Europa (**Figur 3**).

På trods af, at LITT er tilgængelig og godkendt til brug i Europa, foreligger der endnu ikke resultater fra randomiserede undersøgelser [24].

FIGUR 3 / Laserinduceret termoterapi på Karolinska Universitetssygehus i Stockholm. Patientens hoved påsættes en stereotaktisk ramme – i dette tilfælde modellen Leksell (A) og der foretages en tredimensionel fluoroskopi med en O-arm for lokalisering af rammen. Ved fusionering med præoperative CT- og magnetisk resonans (MR)-skanningsbilleder er stereotaktisk placering af laserproben mulig, hvor beregnede koordinater lokaliserer punktet på kraniet hvor et 3,2 mm borehul anlægges (B). Igennem denne åbning indføres selve laserproben, og korrekt placering i tumoren verificeres med intraoperativ tredimensionel fluoroskopi (C). Patienten flyttes herefter til MR-skanneren, hvor en fleksibel MR-spole lægges rundt om patientens hoved med den indsatte laserprobe (D). Patienten kan nu gennemgå selve behandlingen, der styres ved hjælp af konsollen, der ud over at styre selve laserproben også viser MR-termografibilleder i realtid, således at behandlingen kan justeres efter behov.



DISKUSSION

Diagnosen ondartet primær hjernetumor er i dag oftest forbundet med en dårlig prognose på trods af en flerstrengt behandling bestående af kirurgi samt kemo- og/eller stråleterapi. Kirurgisk behandling kræver, at patienten har en god performancestatus [3, 4], og at tumoren er tilgængelig for kirurgi [5]. Dette udelukker en del patienter. Stråleterapi er mindre invasiv end kirurgi og samtidig effektivt. Den kan som grundregel kun gives én gang mod samme område af hjernen, hvorfor der ved tumorrecidiv ofte ikke kan genbehandles. Termoablation i form af kryoablation eller LITT kan anvendes hos patienter med sværttilgængelige eller stråleresistente hjernetumorer. Ved begge metoder har der gennem tiden været nogle af de samme udfordringer, som har bestået i manglende billedvejledning til stereotaktisk placering af proben og manglende mulighed for at følge læsionens udbredelse under proceduren. CT og MR-termografi har gjort det muligt at placere proben præcist. MR-termografi har yderligere gjort det muligt at følge læsionens udbredelse og temperatur i forbindelse med selve proceduren [8, 21].

I et russisk studie fra 2018 beskrives en serie med 88 patienter, der havde lav- og højgradsgliomer og blev behandlet med MR-vejledt kryoablation i perioden 1998-2013 [14]. 4,5% fik et intracerebralt hæmatom under proceduren, og en af dem døde, 2,3% fik svært hjerneødem, og 4,5% fik infektion. Komplikationsmæssigt er det nær niveauet for en stereotaktisk hjernebiopsi [25]. Der ses dog en neurologisk morbiditetsrate på 42%, hvilket er sammenligneligt med morbiditetsraten ved kirurgisk resektion af tumorer i funktionelt vigtige områder af hjernen. Kun

i 8% af tilfældene var tabet af neurologisk funktion permanent [14]. Medianoverlevelsen i studiet var 12,4 mdr. for patienter med glioblastom (GBM) [14]. For patienter, der havde GBM og kunne modtage fuld førstelinjebehandling, var medianoverlevelsen 14,6 mdr. [26]. Patienter, der havde GBM og udelukkende fik foretaget en stereotaktisk biopsi til histologisk verificering efterfulgt af radiokemoterapi, havde en medianoverlevelse på 9,4 mdr. [26], hvilket var kortere end hos de kryoablaterede. Kryoablation kan derfor være en mulig behandling hos patienter, der ikke tåler kirurgi.

I et retrospektivt studie fra 2018 blev resultaterne for 54 patienter, der havde GBM og blev behandlet med LITT, opgjort. I alt 47 var tidligere blevet behandlet, og 17 fik LITT som initial behandling. LITT blev udført pga. mangel på anden behandling og efter patienternes egne ønsker. Medianoverlevelsen var her 11,5 mdr. [27]. Sammenlignet med medianoverlevelsen på 11,8 mdr. efter konventionel GBM-behandling for recidiv og 9,4 mdr. efter stereotaktisk biopsi og radiokemoterapi [26] var der ingen gevinst for radiokemoterapi. Da der ikke var tale om et randomiseret studie, og gruppen var heterogen, er det dog vanskeligt at foretage en meningsfuld sammenligning med historiske kontrolpersoner.

Den rapporterede komplikationsrate for LITT svinger fra 5,7% [28] helt op til 12-16,7% [29]. Dette gør det vanskeligt at afgøre, om komplikationsraten ved LITT er lavere end ved kraniotomi (13,7%) og radiokemoterapi (13-14%) [29]. I et review fra 2016 blev komplikationsraten og medianoverlevelsen ved stereotaktisk strålebehandling (SRS) sammenlignet med det tilsvarende ved LITT til behandling af stråleresistente hjernemetastaser. Ved LITT var medianoverlevelsen 9-19,8 mdr., ved SRS var den 3-12 mdr., afhængigt af primærtumorens type [30].

Komplikationsraterne var Dermed tyder dette studie på, at LITT muligvis er mere effektiv end SRS til behandling af hjernemetastaser med sammenlignelige komplikationsrater.

KONKLUSION

På baggrund af den gennemgåede litteratur kan det konkluderes, at kryoablationsteknikken er tilgængelig, hvad angår apparatur og billeddiagnostisk vejledning under proceduren. Dog findes der ikke kommercielt udstyr, der er godkendt til brug i hjernen. På nuværende tidspunkt er der ikke tilstrækkelig evidens for brugen af kryoablation til behandling af patienter med primære eller sekundære hjernetumorer, hverken generelt eller hos udvalgte undergrupper. Det vil kræve en dedikeret forskningsindsats i samarbejde med industrien at få kryoablation testet og udstyret færdigudviklet til behandling af hjernetumorer.

Til LITT findes der to kommercielle produkter, og brug i klinikken understøttes til en vis grad i litteraturen. Der foreligger dog endnu ikke en højere grad af evidens for, at anvendelsen af LITT er bedre end konventionel behandling. Der er behov for prospektive og randomiserede studier for at afklare LITT's plads i behandlingen af hjernetumorer, særligt behandling af dybtplacerede og kirurgisk vanskeligt tilgængelige hjernetumorer, sammenlignet med de nugældende og konventionelle standardbehandlinger. Termoablation er en lovende behandling, der ikke har en

øget komplikationsfrekvens, hos de patienter, der ikke tåler kirurgi.

KORRESPONDANCE: *Bo Halle*. E-mail: bo.halle@rsyd.dk

ANTAGET: 13. maj 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. juli 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: *Ola Lundström*, Karolinska Universitetssjukhuset, takkes for billederne til Figur 3 og blikfangsbilledet.

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Thermal ablation of brain tumours

Irena Jankovic, Jiri Bartek, Margret Jensdottir, Frantz Rom Poulsen, Christian Bonde Pedersen, Bjarne Winther Kristensen, Tine Schytte, Thomas Lund Andersen, Luoise Langhorn, Ole Graumann, Willy Krone & Bo Halle

Ugeskr Læger 2020;182:V12190734

The diagnosis of a malignant brain tumour is often associated with a poor prognosis. Current treatment is surgical resection followed by radio-chemotherapy. Surgical resection is most favourable in relation to survival time. Unfortunately, many patients are not suitable for surgical resection, due to inoperable tumour location or the patients' poor state. Minimally invasive thermal ablation may pose an interesting new treatment alternative. In this review, we describe the evolution, the underlying physiology and the clinical applications of cryo- and laser-induced thermal therapy of primary and secondary brain tumours.

English Summary body

LITTERATUR

1. NORDCAN. Kræftstatistik: nøgletal og figurer. Association of the Nordic Cancer Registeris, 2019.
2. Brennum J, Kosteljanetz M, Roed HM. Hjernemetastaser. Ugeskr Læger 2002;164:3522-6.
3. Laursen R, Skjøth-Rasmussen J, Cortnum S et al. Gliomer hos voksne. Dansk Neuroonkologisk Gruppe, 2018:100.
4. Nationale kliniske retningslinjer for behandling af hjernemetastaser. Sundhedsstyrelsen, 2018:68.
5. Hansen S, Madsen M, Engberg H et al. Årsrapport 2018. DNOG, 2019:1-93.
6. Theodorescu D. Cancer cryotherapy: evolution and biology. Rev Urol 2004;6(suppl 4):S9-S19.
7. Karolinska Universitetssjukhuset. Karolinska universitetssjukhuset först i norden med att använda laserbehandling av hjärntumör 2019. <https://news.cision.com/se/karolinska-universitetssjukhuset/r/karolinska-universitetssjukhuset-forst-i-norden-med-att-anvanda-laserbehandling->

- av-hjarntumor,c2923542 (5. nov 2019).
8. Gage AA. History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol* 1998;14:99-109.
 9. Lagman C, Chung LK, Pelargos PE et al. Laser neurosurgery: a systematic analysis of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapies. *J Clin Neurosci* 2017;36:20-6.
 10. Bredlau AL, McCrackin MA, Motamarry A et al. Thermal therapy approaches for treatment of brain tumors in animals and humans. *Crit Rev Biomed Eng* 2016;44:443-57.
 11. Donskov F, Larsen EH, von der Maase H. Behandling af nyrecancer. *Sammenslutningen af Kræftafdelinger*, 2007.
 12. Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2008;180:1993-2004.
 13. Surtees B, Young S, Hu Y et al. Validation of a low-cost, carbon dioxide-based cryoablation system for percutaneous tumor ablation. *PLoS One* 2019;14:e0207107.
 14. Martynov BV, Kholyavin AI, Nizkovolos VB et al. Stereotactic cryodestruction of gliomas. *Prog Neurol Surg* 2018;32:27-38.
 15. Li C, Wu L, Song J et al. MR imaging-guided cryoablation of metastatic brain tumours: initial experience in six patients. *Eur Radiol* 2010;20:404-9.
 16. Fay T. Early experiences with local and generalized refrigeration of the human brain. *J Neurosurg* 1959;16:239-59.
 17. Rowbotham GF, Haigh AL, Leslie WG. Cooling cannula for use in the treatment of cerebral neoplasms. *Lancet* 1959;1:12-5.
 18. Cooper IS, Stellar S. Cryogenic freezing of brain tumors for excision or destruction in situ. *J Neurosurg* 1963;20:921-30.
 19. Ashraf O, Patel NV, Hanft S, Danish SF. Laser-induced thermal therapy in neuro-oncology: a review. *World Neurosurg* 2018;112:166-77.
 20. Patel PD, Patel NV, Davidson C et al. The Role of MRgLITT in overcoming the challenges in managing infield recurrence after radiation for brain metastasis. *Neurosurgery* 2016;79(suppl 1):S40-S58.
 21. Silva D, Sharma M, Juthani R et al. Magnetic resonance thermometry and laser interstitial thermal therapy for brain tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2017;28:525-33.
 22. Ivan ME, Mohammadi AM, De Deugd N et al. Laser Ablation of Newly Diagnosed malignant gliomas: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2016;79(suppl 1):S17-S23.
 23. Mohammadi AM, Hawasli AH, Rodriguez A et al. The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-to-access high-grade gliomas: a multicenter study. *Cancer Med* 2014;3:971-9.
 24. Williams D, Loshak H. Laser interstitial thermal therapy for epilepsy and/or brain tumours: a review of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *CADTH Rapid Response Reports* 2019;1.0:27.
 25. Chen CC, Hsu PW, Wu TWE et al. Stereotactic brain biopsy: single center retrospective analysis of complications. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:835-9.
 26. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
 27. Kamath AA, Friedman DD, Akbari SHA et al. Glioblastoma treated with magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy: safety, efficacy, and outcomes. *Neurosurgery* 2018;84:836-43.
 28. Barnett GH, Voigt JD, Alhuwalia MS. A systematic review and meta-analysis of studies examining the use of

brain laser interstitial thermal therapy versus craniotomy for the treatment of high-grade tumors in or near areas of eloquence: an examination of the extent of resection and major complication rates associated with each type of surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2016;94:164-73.

29. Sharma M, Balasubramanian S, Silva D et al. Laser interstitial thermal therapy in the management of brain metastasis and radiation necrosis after radiosurgery: an overview. *Expert Rev Neurother* 2016;16:223-32.
30. Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD006121.