

İntrakranyal Lezyonlarda Magnetik Rezonans Kılavuzluğunda Stereotaktik Biyopsi ile 310 Vakanın Analizi

Magnetic Resonance Guided Stereotactic Biopsy of Intracranial Lesions: Analysis of 310 Cases

Özgür Kardeş, Emre Durdağ, Soner Çivi, Halil İbrahim Süner, Kadir Tufan

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Beyin ve Sinir Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye

ÖZET

Giriş: Stereotaksik biyopsi nöroonkolojide klinisyeni tanıya götüren önemli bir cerrahi prosedürdür. Derin yerleşimli ve kritik lokalizasyonlu lezyonlarda minimal invaziv olarak tanı elde etmek mümkün hale gelmiştir. Literatürde geniş vaka serileri bulunmaktadır. Bu çalışmamızda 310 vakalık manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kılavuzlu stereotaksik biyopsi deneyimimizin sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Kliniğimizde 2012 -2018 yılları arasında gerçekleştirilen, hedefin belirlenmesi için MRG yöntemi kullanılan, 310 vakanın, yaş ve cinsiyet dağılımları, stereotaktik biyopsi uygulanan lezyonları yerleri, materyallerinin histopatolojik sonuçları, ve gelişen komplikasyonları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca teknik ile ilgili de bilgi verilmiştir.

Bulgular: Lokal anestezi altında stereotaktik çerçevenin takılmasını takiben yapılan MRG ile hesaplamalar sonrası, ameliyathane şartlarında genel anestezi uygulanarak stereotaktik biyopsi işlemi uygulanmıştır. Hastaların ortalama yaşları 57.28 (3-87) olarak saptandı. Hastaların 169'u erkek (%55), 141'i kadını (%45). Lezyonların 184'ünün hemisferik yerleşimli olduğu (%59), en sık saptanan tanının glioblastoma multiforme olduğu (%34.19) görüldü. 8 hastada tanı koyulamadığı görüldü (%2). Toplam 13 olguda komplikasyon geliştiği (%4), 2 hastanın işleme bağlı erken dönemde eksitus olduğu görüldü (%0.6). Hastaların 307'sinde tanı elde edildiği (%99) görüldü.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, tedavi planlaması için kesin histopatolojik sonuçların gerekli olduğu olgularda, MRG kılavuzluğunda uygulanan stereotaktik biyopsi işleminin, düşük komplikasyon oranı ve etkinliği nedeniyle, güvenilir ve uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

ABSTRACT

Objective: Stereotactic biopsy is an important surgical procedure that provides definite diagnosis in brain lesions. It is possible to obtain diagnosis with minimal invasive manner in deeply located and critical localized lesions. There are large case series in the literature. We aimed to present our experience of magnetic resonance (MR) guided 310 stereotactic biopsies in this study.

Method: We retrospectively evaluated age and gender distribution, locations of the lesions, histopathologic results, and complications of 310 cases which MR guided stereotactic biopsied was performed in our clinic between 2012 and 2018. In addition, technical information was also provided.

Results: Stereotactic frame application was performed with local anesthesia and surgical procedure was performed by under general anesthesia. Of 310 patients 169 were male (55%) and were 141 female (45%). Mean age was 57.28 (3-87). 184 of the lesions were hemispheric (59%), and the most common diagnosis was glioblastoma multiforme (34.19%). 8 patients were not diagnosed (2%). Complications developed in 13 cases (4%) and 2 of cases were died in the early phase due to the procedure (0.6%). Histopathological diagnostic success was 99%

Conclusion: The results of our study show that the stereotactic biopsy procedure applied in the MRI guideline is reliable and feasible with low complication rate and high effectiveness in cases where definitive histopathologic results are required for treatment planning.

GİRİŞ

Intrakranial yerleşimli neoplastik veya neoplastik olmayan birçok patoloji, hızla gelişen görüntüleme yöntemlerine rağmen birbirleriyle karışabilmektedir. Gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle intrakranial lezyonların olası tanıları, yüksek olasılıkla tahmin edilebilmesine karşın, tedavi edilebilmeleri için kesin histopatolojik tanılarınin koyulması gerekmektedir.

Histopatolojik kesin tanı çoğunlukla değişik yöntemlerle yapılacak bir cerrahi müdahale veya beyin omurilik sıvısının (bos) incelemesiyle sağlanmaktadır. Her ne kadar kranial nöro-onkolojinin temelinde, kafa içi basıncı düşürecek ve nöral yapılara olan baskıyı giderecek şekilde uygulanan, lezyonların eksizyonu çeren cerrahi girişimler olsa da bazı özel durumlarda minimal invaziv yöntemlerle alınacak biyopsiler de kesin tanıya gidilmesinde oldukça önemli rol oynamaktadırlar.

Günümüzde derin yerleşimli, beyin fonksiyonel olarak değerli bölgeleri ile ilişkili lezyonlarda stereotaktik yöntemler kullanılarak minimal invaziv olarak biyopsi alınması mümkündür. Stereotaktik yöntemle, hedeflenen lezyonun uzaysal yerleşiminin üç boyutlu olarak tespiti yapıp, cerrahi girişim veya biyopsi amacıyla kullanılacak cerrahi aletlere yön gösteren bir kılavuzla, güvenilir bir biçimde, fonksiyonel anlamda önemli dokulara mümkün olan en az hasarla patolojik alana ulaşılır. (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13).

Bu çalışmamızda 2012-2018 yılları arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Beyin Cerrahi kliniğinde değerlendirilerek, magnetik rezonans görüntüleme eşliğinde stereotaksik biyopsi yapılan 310 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelenmiş ve lezyonların yerleşim yerleri, yaş ve cinsiyet dağılımı, biyopsi işlemi sonrası kesin tanıları ve işleme bağlı geliştiyse komplikasyonlarla ilgili verileri değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

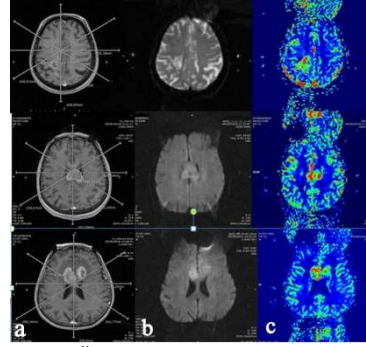
Hasta seçimi

Biyopsi kararı verilirken aşağıdaki kriterlere uygun lezyonları olan hastalar seçildi:

- Açık cerrahi ile kabul edilemeyecek nörolojik defisit oluşturabileceği duyu- motor korteks veya bazal ganglionlar gibi fonksiyonel olarak kritik olan alanlardaki lezyonlar,
- Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya MRG de iyi tanımlanamayan lezyonlar,
- Metastaz ve neoplastik olmayan diğer lezyonlar arasında ayırımı yapılamadığı çoğul lezyonlar,
- Tümör reküransi ile radyonekroz arasında ayırıcı tanı yapılmasını gerektiren lezyonlar,
- Germ hücreli tümörler ve lenfomalar gibi radyosensitif olduğu düşünülen lezyonlar,
- Enfeksiyon, enfarktüs, organize hematoma ve demiyelinizan hastalık gibi non-neoplastik kökenli olduğu düşünülen lezyonlar,
- Radyocerrahi aday hastalarda, topografik sınırların belirlenmesine ve histolojik bilgiye gerek duyulan lezyonlar

Stereotaktik İşlem

- **Hazırlık:** Tüm olgularda biyopsi işlemi Leksell Stereotaktik Sistem (Elekta Instrument AB, İsveç) kullanılarak yapıldı (14). Dört adet vida ile taban çerçevesi hasta kafasına oturur pozisyonda iken sabitlendi. Vida yerleri için lokal anestetik olarak %2'lik lidocain HCl (Aritmal, Biosel, Türkiye) frontalde 2 cc, oksipitalde 4cc olarak subperiostal ve cilt altına uygulandı. Ardından hasta kafası çerçeve ile birlikte mrmasasına bir adaptör aracılığıyla tespit edildi. Kontrastlı, kontrastsız çekimlerle birlikte gerekliliği halinde difüzyon ve perfüzyon da dahil, hedef lezyonun tüm sınırlarını kapsayacak şekilde 3 mm kalınlığında aksiyal kesitler alındı. Kesitler üzerinden kartezyen-koordinat sistemi kullanılarak hesaplamalar gerçekleştirildi (Şekil 1 a,b,c).



Şekil 1: Üç olgunun MR incelemeleri üzerinden yapılan planlamaları
a: Kontrastlı T1 incelemeleri üzerinden yapılan planlamalar
b: Difüzyon incelemesi
c: Prefüzyon incelemesi

- **Profilaksi:** İşlemden yarım saat önce hastalara olası enfeksiyon profilaksisi için intravenöz antibiyotik yapıldı.
- **Anestezi:** Biyopsi işlemi için genel anestezi tercih edildi. Bunun nedeni genel anestezi altında iken hastaların hemodinamik olarak daha stabil olması ve dolayısıyla operasyon lojundaki kanama riskini azaltmasıdır. Ayrıca per-operatif epileptik nöbet aktivitesini de engellemektedir. Frozen incelemede yapılan olgularda histopatolojik boyama ve inceleme nedeniyle uzayan olgularda hasta konforu da korunmuş olmaktadır.
- **Cerrahi Prosedür:** Yüzeysel lezyonlarda hedefe en yakın noktaya, derin yerleşimli lezyonlarda ise aynı taraftan en uygun bölgeye burr-hole açıldı. Doku örnekleri Backlund 1.05 mm çaplı spiral iğne ve / veya Sedan 2.5 mm çaplı yan pencere kanülü (Elekta Instrument AB, İsveç) ile alındı. Yaklaşık 1 mm kalınlığında, 10 mm uzunluğunda örnekler elde edildi. Kistik lezyonların ve apselerin ponksiyonu için 1.05 mm çaplı aspirasyon kanülü (Elekta Instrument AB, İsveç) kullanıldı.
- **Biyopsi öncesi ön tanıları:** Radyolojik görüntüleme çalışmalarının en az bir radyoloji uzmanı tarafından onaylanmış raporları ve olguların klinik durumları birlikte değerlendirildi.
- **Histopatolojik değerlendirme:** Alınan biyopsi materyalinin patolojik olup olmadığı konusunda şüpheye düşülen tüm olgularda işlem esnasında frozen çalışması yapılarak örneklemenin patolojik dokudan yapıldığından emin olundu. Frozen değerlendirmesinde patolojik doku izlenememesi durumunda örneklem sayısı , hedef bölgenin 0.5 cm proksimal ve distaline doğru çok odaklı yapılarak arttırıldı. Elde edilen tüm doku örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda fiske edilerek patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji laboratuvarında parafin kesitler alınarak hematoksilen eozin ve gerekliliği halinde immünohistokimyasal boyamalar ile incelendi.
- **Takip:** Tüm hastalara işlem sonrasında olası komplikasyonların değerlendirilmesi için, klinik şüphe halinde erken dönemde, olmaması halinde ise ilk 12 saatte kontrol bbt çekildi. Vital , nörolojik ve radyolojik olarak ek sorun tespit edilmeyen hastalar işlemi takip eden gün taburcu edildi.

Verilerin incelenmesi.

Hastaların verileri hastanemiz dijital işletim sistemindeki bilgilerden, radyolojik görüntülemeleri de PACs sisteminden retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR

Hastaların yaşları incelendiğinde 3-87 arasında değiştiği görüldü. Ortalama yaş 57.28 idi. Hastaların yaş dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların cinsiyetleri incelendiğinde 169'inin erkek (%55) , 141'inin (%45) kadın olduğu görüldü. Toplam 310 olguya biyopsi işlemi uygulandığı görüldü.

Tablo 1: Olguların yaşlara göre dağılımı

Yaş dağılımı	Sayı	(%)
1-9	3	0.9
10-19	14	4.5
20-29	28	9.5
30-39	34	10.9
40-49	42	13.5
50-59	61	19.6
60-69	81	26.1
70-79	39	12.5
80-89	8	2.5
Toplam	310	100

Lezyonların 184'ü hemisferik yerleşimli, 92'si derin yerleşimli, 34'ü ise yaygın yerleşime sahipti. 265 olguda tümöral lezyon, 45 olguda tümör dışı lezyon tespit edildi. Tümöral lezyonların yerleşim yerlerine göre sıralanması Tablo 2'de gösterilmiştir. Yönlendirici tanı konulamayan 8 olgu oldu (normal glial doku, nekroz, fibrin). Histopatolojik incelemelere ait ayrıntılar ve yüzdeleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Lezyonların yerleşimlerine göre sınıflandırılması

Yerleşim yeri	Sayı	(%)
Hemisferik		
Frontal	45	14.5
Frontotemporal	7	2.3
Frontoparyetal	14	4.5
Temporal	32	10.3
Temporoparyetal	29	9.3
Paryetal	35	11.3
Paryetooksipital	5	1.6
Oksipital	17	5.5
	184	59.3
Derin yerleşimli		
Talamus	47	15.2
Korpus-kallozum	18	5.8
Bazal ganglion	20	6.5
Pineal	5	1.6
Beyin sapı	2	0.6
	92	29.7
Yaygın		
	34	11
Toplam	310	100

Tablo 3: WHO sınıflamasına göre stereotaktik biyopsi histopatolojik sonuçları

	Sayı	(%)
Tümöral Lezyonlar		
Diffüz astrositom (grade II)	29	9.35
Anaplastik astrositom (grade III)	37	11.9
Glioblastoma multiforme(grade IV)	106	34.19
Subependimal dev hücreli	1	0.32
Pilositikastrozitom (grade I)	2	0.65
Oligodendrogliom (grade II)	5	1.61
Oligoastrozitom	2	0.65
Anaplastik oligoastrozitom	1	0.32
Ependimoma (grade II)	1	0.32
Anaplastik ependimoma (grade III)	1	0.32
Medulloblastom	1	0.32
Germ hücreli tümör	5	1.61
Hipofiz adenomu	1	0.32
Lenfoma(b)	35	11.29
Lenfoma(t)	2	0.65
Metastaz	33	10.64
Menengioma	1	0.32
Sınıflandırılmayan malign tümörler	2	0.65
	265	85.5
Non-tümöral Lezyonlar		
Apse	6	1.94
Nekrotizan granülatöz kazeifikasyon	2	0.65
Reaktif gliozis	19	6.13
Nekroz	5	1.61
Demyelinizan hastalık	3	0.98
Lenfosit infiltrasyonu	2	0.65
Hematom	4	1.29
İnfarkt	1	0.32
Tanı konulamayan, (Normal glial doku- fibrin)	3	0.96
	45	14.5
Toplam	310	100

Post-operatif kanama dışında komplikasyon görülmedi. Olguların 6'sında klinik bulgu veren serebral hematoma gelişti, 3 hasta medikal tedavi ile iyileşirken 3 hastaya cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanan 2 hasta yoğun bakım izleminde hayatını kaybetti (Tablo 4).

Tablo 4: Komplikasyonlar

	Sayı	%	Tedavi	Sonuç
Tüm komplikasyon	13	4	-	-
Kanama	6	1.9	3 olgu cerrahi	2 eksitus 1 olguda klinik düzelme
Yeni nörolojik defisit	6	1.9	3 olgu cerrahi 3olgu konservatif	3 olgu medikal tedavi ve Ftr ile klinik düzelme +
Epileptik nöbet	0	0	-	-
Enfeksiyon	0	0	-	-
BOS Fistülü	1	0,3	Primer sütür	Şifa

TARTIŞMA

Intrakranial lezyonların tedavisi çoğunlukla lezyonların histopatolojik olarak tiplendirmesiyle mümkün olmaktadır (15). Nöroonkolojinin temelinde pek çok patoloji için temel tedavi kitlenin fonksiyonel bölgeleri koruyarak eksizyonudur. Böylece tanı ve tedavi için önemli bir adım atılmış olmaktadır. Ancak beyin fonksiyonel bölgelerine yerleşmiş veya derin yerleşimli lezyonlarda, lezyon yer ve adeti olarak inoperabl olarak düşünülen hastalarda stereotaksik biyopsi önemli bir girişimdir. Bu girişimle minimal invaziv olarak lezyon veya lezyonlardan biyopsi almak mümkün hale gelmiştir (1,2).

Tablo 2 ve 3'de biyopsi alınan lezyonların yerleri ve biyopsi sonuçları listelenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde lezyon yeri dağılımının ve patoloji çeşitliliğinin çok olması kliniğimizin MR kılavuzluğunda stereotaksik biyopsi konusunda sayılı merkezlerden biri olmasına bağlanmıştır. Bu açıdan referans kliniklerden biri olması nedeniyle de vaka çeşitliliği artmaktadır.

Stereotaksik biyopsi uygulamalarında tartışılması gereken iki önemli konu prosedürün güvenliği ve prosedürün etkinliğidir. Bunu kavramak için komplikasyonlar ve girişimin histopatolojik tanılandırmadaki başarısı incelenmelidir.

Stereotaktik biyopsi işlemi sonucu en sık karşılaşılan komplikasyonlar: kanama, yeni nörolojik defisit, epileptik nöbet ve yara yeri problemleri (enfeksiyon, bos fistül gibi) dir. Bu komplikasyonlardan enfeksiyon hariç diğerleri hemen işlem sırasında veya takiben 24 saat içerisinde görülebilen majör morbidite veya mortalite sebepleridir. En sık görülen morbidite ve mortalite sebebi, bizimde tespit ettiğimiz üzere kanamadır (11,12). İşlemlerimize bağlı olarak görülen komplikasyonlar Tablo 4'de gösterilmiştir. Girişimler genel anestezi altında yapıldığından, olgularımızın hiçbirinde peroperatif epileptik nöbet izlenmediği görülmüştür.

Olguların operasyon sonrası 12. saatte çekilen BBT ile radyolojik olarak kontrol edilmişlerdir. Her ne kadar tüm seride sadece 6 (%1,9) hastada nörolojik bozulmaya neden olacak hemoraji gelişmiş olsa da, 3 hastanın cerrahi olarak tedavi edildiği ve 2'sinin (%0,6) eksizusla sonuçlandırıldığı görülmüştür. Kanamaya bağlı komplikasyonların oranı diğer serilerle kıyaslandığında çok değildir (8). Ancak kliniğimizde stereotaksi hesaplamaları kartezyen-koordinat sistemine göre manuel olarak yapıldığından, giriş trasesinde boyunca yer alan vasküler yapıların değerlendirilmesi ayrıntılı yapılamamaktadır. Bu nedenle olası bir büyüyen hematoma saptanması açısından, klinik durumlarından bağımsız olarak tüm olguların postoperatif bilgisayarlı beyin tomografisi ile kontrol değerlendirilmelerinin yapılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür (16,17). Ayrıca MRG kılavuzluğunda yapılan hedeflemede, perfüzyon artışının yüksek olduğu neovaskülarize alanların seçilmesinin olası bir kanamaya zemin hazırlayabileceği düşünülmüş olup bu da rutin BBT kontrolünü gerekli kılmıştır.

Hiçbir hastada biyopsi alanına uyan enfeksiyon ile karşılaşılmadı, ancak tek bir olguda yara yerinden erken dönemde beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı geliştiği izlendi (%0,3) ve primer sütürasyonla onarımı yapıldı. Preoperatif tek doz iv antibiyotik uygulamasının ve sterilizasyon kurallarına uygun saha temizliğinin yapılmasının enfeksiyon riskini önlemek için yeterli olduğu düşünülmüştür.

İşlemin histopatolojik tanı sağlamadaki başarısı incelendiğinde 310 hastanın 3'ünde tanıya gidilemediği görülmüştür (%0,96). Bu değerler diğer serilerle de benzeşmektedir. MR kılavuzluğunda yapılan stereotaktik biyopsi işleminde, Diffüzyon, perfüzyon ve spektroskop gibi ileri MR inceleme yöntemlerinden yararlanılması, hedef patolojik dokunun tespitine yardımcı olarak, tanısız başarının artmasında büyük rol oynamaktadır (10, 11). Görüntülemelerde yüksek kontrast tutan yerler dışında, perfüzyon artışı olan, difüzyon kısıtlaması gösteren ve yüksek CH/NAA oranına sahip patolojik alanların hedeflenmesi, bazı spesifik nörolojik hastalıklar dışında, tümör dokusunu etrafında oluşabilecek, reaktif gliozis- tümör dışı lezyondan ayırt etmeyi sağlar. Bu nedenle MR kılavuzluğunda stereotaksik biyopsi yardımcı MR sekanslarının da kullanımı ile birlikte tanı olasılığını daha da arttırmaktadır. Ayrıca MR kullanımı ile yoğun vaskülarize lezyonlar fark edilebilmekte ve hangi vakalarda stereotaksik biyopsiden kaçınmamız konusunda bizi aydınlatmaktadır. Bizim deneyimimiz de literatürü desteklemektedir.

Kalıcı komplikasyon oranının ve mortalitenin düşük olması, tanısız değerinin yüksek olması, genel ve nörolojik durumu kötü veya cerrahi çıkarım düşünülmeyen hastalarda uygulanabilir olması nedeniyle stereotaktik biyopsi tercih edilen bir tanı yöntemidir. Mevcut bulgularımız da bunu desteklemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Apuzzo ML, Chandrasoma PT, Cohen D, Zee CS, Zelman V: Computed imaging stereotaxy: Experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery* 1987;20: 930-7.
2. Barlas O, Bayındır Ç, Can M, İdrisoğlu HA, Savaş A, Miyandoabci S: Image guided stereotactic biopsy of brain tumors. A study of 211 cases. *Med Bull Istanbul* 1994;27:64-9.
3. Bernstein M, Parrent AG: Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg* 1994;81: 165-8.
4. Chandrasoma PT, Smith MM, Apuzzo ML: Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimen. *Neurosurgery* 1989;24: 160-5.
5. Chernov M, Muragaki Y, Taira T, Iseki H: H-MRS-guided stereotactic brain biopsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012;90: 63-5.
6. Dammers R, Schouten JW, Haitsma IK, Vincent AJPE, Kros JM, Dirven CMF: Towards improving the safety and diagnostic yield of stereotactic biopsy in a single centre. *Acta Neurochir* 2010;152: 1915-21.
7. Erşahin M, Karaarslan N, Gürbüz MS, Hakan T, Berkman MZ, Ekinci O, Denizli N, Aker FV: The safety and diagnostic value of frame-based and CT-guided stereotactic brain biopsy technique. *Turk Neurosurg* 2011;21: 582-90.
8. Hall WA: The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer* 1998;82: 1749-55.
9. Heper AO, Erden E, Savas A, Ceyhan K, Erden I, Akyar S, Kanpolat Y: An analysis of stereotactic biopsy of brain tumors and nonneoplastic lesions: A prospective clinicopathologic study. *Surg Neurol* 2005;64: 82-8.
10. Kickengereder P, Willeit P, Simon T, Ruge M: Diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for brainstem tumors: A systematic review and analysis of 1480 cases. *Neurosurg* 2013;72: 873-82.
11. Krieger MD, Chandrasoma PT, Zee CS, Apuzzo ML: Role of stereotactic biopsy in the diagnosis and management of brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1998;14: 13-25.
12. Savaş A: Beyin biyopsisi-Stereotaktik cerrahi tekniği. *Temel Nöroşirürji*, Cilt 1, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2010: 1999-2003
13. Waters JD, Gonda DD, Reddy H, Kasper EM, Warnke PC, Chen CC: Diagnostic yield of stereotactic needle biopsies of subcubic centimeter intracranial lesions. *Surg Neurol Int* 2013; 4 Suppl 3: 176-81.
14. Leksell L: A stereotaxic apparatus for intracerebral neurosurgery. *Acta Chir Scand* 9:229-253, 1949
15. Zhang QJ, Wang WH, Wei XP, Yu YG: Safety and efficacy of frameless stereotactic brain biopsy techniques. *Chin Med Sci J*. 2013;28:113-6.
16. Kulkarni AV, Guha A, Lozano A, Bernstein M: Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 1998;89: 31-5.
17. Ostertag CB, Mennel HD, Kiessling M: Stereotactic biopsy of brain tumors. *Surg Neurol* 1980;14: 275-83.