

# Opciones terapéuticas del astrocitoma de bajo grado supratentorial en el adulto

Ricardo Prat Acín, Inmaculada Galeano Senabre

## RESUMEN

**Objetivo:** los astrocitomas de bajo grado supratentoriales en el adulto precisan de un tratamiento multidisciplinario. La presente revisión analiza el papel relativo de la radioterapia, cirugía y quimioterapia en su tratamiento. **Resultados:** se analiza la posible utilización de quimioterapia en primera línea tras cirugía en el tratamiento de estos tumores y la utilización de temozolamida comparada con las pautas habituales de quimioterapia. La cirugía en sus versiones diagnósticas y terapéuticas sigue teniendo un papel fundamental en el tratamiento de estos tumores. Se analiza el impacto en el momento de la cirugía, precoz o diferida y del grado de resección en la evolución. El papel de la radioterapia convencional o intersticial es estudiado, incluyendo la utilización de radioterapia precoz tras cirugía o tras constatar progresión de la enfermedad. También se detallan sus eventuales efectos secundarios y limitaciones. Dentro del abordaje multidisciplinar que la patología precisa, se estudia la utilización conjunta de los tres tipos de tratamiento, analizando su impacto en el pronóstico, y utilización en los diferentes subgrupos de pacientes; el orden al momento de su utilización así como sus limitaciones. **Conclusiones:** la supervivencia de los pacientes adultos con astrocitoma de bajo grado supratentorial aumenta en grupos de pacientes determinados que pueden beneficiarse del uso combinado de radioterapia, quimioterapia y cirugía.

Recibido: 25 abril 2007. Aceptado: 16 mayo 2007.

Servicio de Neurocirugía Hospital La Fe Valencia. Correspondencia: Ricardo Prat Acín. Servicio de Neurocirugía Hospital La Fe Valencia. Pº Alameda 64, 10º pta 47 46023 Valencia. E-mail: ricprat@ono.com

**Palabras clave:** astrocitoma, quimioterapia, astrocitoma de bajo grado, radioterapia.

## SUPRATENTORIAL LOW GRADE ASTROCYTOMA IN THE ADULT: THERAPEUTIC OPTIONS

### ABSTRACT

**Introduction:** supratentorial low grade astrocytoma in the adult requires multidisciplinary treatment. Our revision analyzes the role of radiotherapy, surgery and chemotherapy in its treatment and defines their timing. **Discussion:** possible use of chemotherapy as first alternative after surgery of supratentorial low grade astrocytomas is analyzed. Efficacy of temozolomide is compared with other chemotherapy modalities. Surgery, including biopsy alone, cytoreductive surgery or radical surgery still plays a fundamental role in these tumors treatment. Early surgery versus delayed surgery and their pros and cons are analyzed as well as the degree of resection and their overall impact on outcome. The role of conventional and interstitial radiotherapy is studied, including early radiotherapy after surgery or after recurrence of the tumor. Side effects of radiotherapy are included in the revision focusing on its limitations. The multidisciplinary approach is explained, studying the combined use of the three therapeutic options, analyzing their influence on outcome, their use in different groups of patients, timing and limitations of their use. **Conclusions:** survival rate of adult patients presenting supratentorial low grade astrocytoma increases in selected patients who may benefit from the combined use of chemotherapy, surgery and radiotherapy.

**Key words:** astrocytoma, chemotherapy, low grade glioma, radiotherapy.

Los gliomas de bajo grado son lesiones infiltrativas grado II de la OMS, que se suponen en un 11% de los tumores primarios del sistema nervioso central. Los subtipos histológicos más comunes incluyen los astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas mixtos. Los astrocitomas de bajo grado suponen de un 5 al 10% de los astrocitomas, siendo más infrecuentes que los de grado III o IV<sup>1</sup>.

La historia natural del astrocitoma de bajo grado no está del todo establecida. No se han identificado marcadores biológicos que identifiquen a los pacientes que se encuentran con riesgo de transformación maligna; sin embargo, se conoce que son tumores infiltrativos capaces de sufrir transformación anaplásica hasta de un 79% de los pacientes<sup>2</sup>. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con gliomas grado II de la OMS tratados durante la era de la tomografía computada TC permanece inalterado, aunque se han alcanzado resultados divergentes con supervivencia a los 10 años que oscilan entre el 20 y el 70%<sup>3-11</sup>.

Existen sesgos en los estudios por los pobremente definidos criterios de selección tales como la histología (con inclusión de oligodendrogliomas o astrocitomas pilocíticos) localización (inclusión de tumores infratentoriales), edad (incluyendo niños) y el tratamiento aplicado.

El momento de la cirugía, el grado de resección y la necesidad de radioterapia continúan siendo materia de discusión a pesar de los estudios retrospectivos.

Aunque la cirugía sigue siendo la herramienta inicial en el tratamiento de estos tumores, y después de la cirugía los pacientes con astrocitomas de bajo grado pueden vivir varios años sin síntomas (una media de 2 a 4 años hasta su recidiva), hasta un 50% de los astrocitomas de bajo grado recidivan como tumores malignos entre 31 y 56 meses tras su intervención quirúrgica<sup>12</sup>.

Se considera fundamental la radicalidad en la exéresis y la mayor parte de los autores coinciden en la correlación entre el grado de resección tras la cirugía y la supervivencia de los pacientes con astrocitoma de bajo grado<sup>12,13</sup>. Sin embargo, existe controversia sobre el beneficio y los efectos secundarios de la radioterapia posquirúrgica precoz<sup>14,15</sup>.

## OBJETIVO

En la presente revisión se analiza el papel de la quimioterapia, cirugía y radioterapia en sus diversas modalidades en el tratamiento de los astrocitomas de

bajo grado.

## Desarrollo de la quimioterapia

Existe escasa experiencia sobre la quimioterapia en los pacientes con astrocitoma grado II. La quimioterapia viene usándose con buena respuesta en los oligodendrogliomas anaplásicos<sup>16</sup> y grado II<sup>17-19</sup>, por ello un número cada vez mayor de tumores neuroepiteliales grado II han sido tratados con quimioterapia aunque por lo general se ha reservado su uso para los pacientes sin respuesta a la cirugía y radioterapia.

Las primeras experiencias efectivas en la quimioterapia y en tumores gliales grado II emplearon nitrosureas dentro del tratamiento PCV (procarbina, CCNU y vincristina)<sup>17,18,20</sup>.

La temozolomida (TM<sup>2</sup>) se ha utilizado como un agente alquilante oral bien tolerado en el tratamiento del glioma maligno (glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico)<sup>20-22</sup> obteniendo respuesta al tratamiento de un 35% de los pacientes con astrocitomas anaplásico (OMS grado III)<sup>21</sup>, y el 6 al 8% en los tumores grado IV (glioblastoma multiforme)<sup>21,22</sup>. Esta efectividad sugiere una tendencia hacia una mayor eficacia en los tumores de bajo grado, que han sido tratados nitrosureas<sup>23</sup>. Sobre las bases de la buena tolerancia y la potencial eficacia en los tumores de bajo grado se ha evaluado la temozolamida como tratamiento primario (sin radioterapia) tras la cirugía en los pacientes con tumores gliales grado II (incluidos los oligodendrogliomas grado II) en un estudio con mayor corte de pacientes en fase II de un sólo brazo<sup>24</sup>. Pese a que los resultados en términos de tasa de supervivencia fueron decepcionantes, este hecho puede justificarse por la selección de pacientes. Sí se apreció un mayor control de las crisis epilépticas sin explicación convincente. En relación con la evaluación de la calidad de vida se apreció correlación con la mejoría de la imagen durante el tratamiento. La reducción del tamaño tumoral en la secuencia *flair*, fue un hallazgo alentador, no obstante lento, lo que justifica la necesidad de estudios a largo plazo para confirmar su eficacia.

La quimioterapia se ha utilizado conjuntamente con la radioterapia en un estudio randomizado<sup>25</sup> sin una clara mejoría en la supervivencia. Sin embargo, si fue un factor de buen pronóstico en la supervivencia en dos estudios retrospectivos<sup>10, 26</sup>.

Existen estudios con tasas de respuesta excelente tras la administración de temozolamida entre un 47 y un 61%<sup>27,28</sup>, en pacientes con gliomas de bajo grado de carácter progresivo. En estos estudios se aprecia un alto porcentaje de tumores con hiperseñal

tras la administración de gadolinio, lo que sugiere un mayor porcentaje de pacientes con un mayor grado histológico, y por tanto una respuesta similar a la observada en pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos. Del conjunto de estudios se desprendería que la temozolamida no debería considerarse como tratamiento de primera línea tras cirugía en pacientes con astrocitomas grado II de la Organización Mundial de Salud (OMS), pero es indudable que tiene un efecto en los pacientes con gliomas grado II de la OMS desde el punto de vista tanto clínico como de imagen. Existen estudios específicamente dedicados al estudio de las lesiones oligodendroastrocitarias de bajo grado sin resalte tras la administración de gadolinio en la RM tratadas con PCV que muestran una respuesta parcial del 25%<sup>29</sup>.

Por tanto una posible superioridad de PCV sobre TMZ debería ser evaluada en un estudio prospectivo que incluyera el efecto de la toxicidad porque la tasa de hematotoxicidad grave en los estudios con TMZ ronda el 8% comparada con el 46 al 75% de los pacientes en tratamiento previo con PCV<sup>26,30</sup>.

Además de su perfil de seguridad, una ventaja teórica de TMZ sobre PCV es la ausencia de toxicidad acumulativa que permitiría una administración más prolongada hecho importante en las lesiones de bajo grado.

Existen estudios que sugieren el interés del uso inicial de TMZ en pacientes con oligoastrocitomas de bajo grado sobre todo en aquellos con delecciones de cromosoma 1 p<sup>31</sup>.

## CIRUGÍA

Las posibilidades de tratamiento quirúrgico de los astrocitomas de bajo grado incluyen la cirugía precoz con resección, biopsia y cirugía diferida.

Los medios diagnósticos disponibles que ponen de manifiesto de forma precoz los astrocitomas de bajo grado, suscitan la cuestión de si la cirugía en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos incrementaría la supervivencia y la calidad de vida, dado el curso relativamente benigno de la patología y el riesgo de daño neurológico posquirúrgico.

El hecho de que en la mayoría de los pacientes la cirugía radical es un factor pronóstico favorable<sup>15,32-37</sup> se utiliza a menudo a favor de la cirugía precoz. Sin embargo, los dos estudios retrospectivos que han considerado específicamente el tema de la terapia diferida no mostraron claras diferencias, ni en la supervivencia, ni en la tasa de transformación maligna entre

la cirugía precoz o tardía<sup>38,39</sup>.

Comparando los pacientes intervenidos inmediatamente tras su diagnóstico o de forma diferida por epilepsia rebelde a tratamiento o por aparición de un déficit neurológico, no se apreciaron claras diferencias entre ambos grupos de tratamiento<sup>40</sup>.

Los argumentos utilizados para diferir la cirugía son: rechazo del paciente a la cirugía, no existencia de déficit neurológico, existencia de una extensa y difusa hipodensidad en la imagen, y lesión localizada en áreas elocuentes. Las razones para decidir la cirugía después del control inicial son: decisión del paciente, crisis incontrolables, aparición de déficit neurológico, progresión del tumor en la imagen y sangrado intratumoral.

Los argumentos a favor de la cirugía precoz son deseo del paciente, necesidad de verificación de la naturaleza de la lesión, captación de contraste en la imagen y localización favorable para la cirugía.

Se aprecia como, normalmente a los pacientes intervenidos de forma precoz que suelen ser jóvenes (33 a 41 años), con lesiones en hemisferio derecho y tienen resecciones más extensas; sin embargo, no se objetiva de forma significativa una mayor supervivencia en este grupo. Prácticamente todos los estudios identifican la edad como factor pronóstico: la cirugía radical suele ser más efectiva en pacientes jóvenes<sup>2,32</sup>, los pacientes de menos de 20 años presentan una supervivencia a los 5 años del 80%, entre 20 y 40 años del 50 y del 30% en pacientes de más de 40 años. El grado de resección es otro factor pronóstico favorable en la mayor parte de los estudios, aunque no existen muchos estudios con imagen posoperatoria, y la estimación del cirujano es con frecuencia de limitada precisión. Factores como tamaño, localización profunda o en área elocuente, edad del paciente y su estado neurológico condicionan el grado de resección. En otras series, pese a la mínima resectividad o realización sólo de biopsia, los resultados positivos se explican por la juventud de los pacientes<sup>41</sup>.

La radioterapia es identificada como un factor beneficioso en el pronóstico tras cirugía, principalmente en pacientes de más edad<sup>2,32,42</sup> y sólo en pacientes con resecciones parciales<sup>43,44</sup>.

El síntoma inicial epilepsia está asociado con buen pronóstico tras cirugía, incluso por encima de la edad<sup>40</sup> este hecho ha sido reconocido en numerosas series en lo que respecta al astrocitoma anaplásico<sup>45-48</sup>. van Veelen, et al<sup>40</sup> identifican a estos pacientes como un grupo diferenciado del astrocitoma de bajo grado. Si coincide con edad joven y no presenta déficit neurológico, este grupo de pacientes plantea el dile-

ma de la cirugía precoz o tardía. Sin embargo, la mayor parte de estos pacientes parecen tener en la mayor parte de los casos prolongada y buena calidad de vida, con la epilepsia como único síntoma incluso sin cirugía.

Pese a que ha sido establecido que la cirugía con resección amplia se asocia a una mayor supervivencia<sup>32</sup>, este hecho no debe confundirse con la cirugía precoz. Van Veelen, *et al* en su estudio, no se aprecian diferencias en la supervivencia en el grupo de pacientes intervenidos de forma precoz y tardía desde el momento del diagnóstico en la TC.

Concluyen que la práctica de cirugía diferida en función de la evolución es una alternativa segura en el grupo de pacientes con epilepsia como única sintomatología.

En este mismo estudio se establece que para el grupo de más de 40 años sería más seguro una aproximación más agresiva. En estos pacientes el pronóstico es peor y pese a que no se benefician en exceso de la cirugía radical, se benefician más que los pacientes jóvenes del tratamiento con radioterapia. Además en torno a la mitad de las lesiones que no se realzan con los medios de contraste en pacientes de más de 45 años presentan lesiones grado III o IV<sup>49</sup>.

Los astrocitomas de bajo grado en pacientes de más edad deben ser considerados como lesiones que pueden progresar de forma rápida a lesiones de alto grado de malignidad sin que existan manifestaciones clínicas.

La edad se correlaciona con la progresión a la anaplasia en astrocitomas de bajo grado con una mediana de tiempo de progresión de 28 meses en pacientes con una media de edad de 38.3 años<sup>50</sup>. Sin embargo, McCormack, *et al* muestran un tiempo de progresión de 54 meses<sup>51</sup>, y Vertosick, *et al*, de 60 meses<sup>41</sup>.

Las limitaciones del diagnóstico y de la transformación anaplásica afectan la validez de los datos. Analizamos incluso los pacientes con lesiones no captantes, o aquellos a los que se les practicó una segunda biopsia de control, persiste la asociación con la edad incluso es difícil el concretar el inicio de la enfermedad dado que no conocemos el tiempo entre la aparición de los síntomas y la transformación tumoral.

Existen varias posibles explicaciones para la asociación entre edad y transformación anaplásica: la reducción de la eficacia de los mecanismos de reparación de ADN con la edad<sup>52</sup>, un efecto de acortamiento telomérico con la edad<sup>53</sup>, y la posibilidad de que las células puedan adquirir mutaciones que

promuevan una rápida progresión una vez que la transformación se produce<sup>52</sup>.

Los astrocitomas de bajo grado en pacientes mayores deben interpretarse como lesiones que pueden progresar con rapidez a tumores grado IV. En estos pacientes un seguimiento más estrecho y un tratamiento más precoz podría estar indicado<sup>39,50</sup>.

En los pacientes jóvenes, con mejor pronóstico, el efecto de la radioterapia no está establecido y la asociación entre lesiones sin realce y astrocitomas de bajo grado (ABG) es muy alta. En este caso, la verificación mediante biopsia, no altera la estrategia de tratamiento y el control clínico e imagen está justificado<sup>54</sup>.

## RADIOTERAPIA

El objetivo de la radioterapia es destruir los nidos de células anaplásicas que pueden estar presentes en los astrocitomas de bajo grado; sin embargo, la mayor parte de las recomendaciones sobre el uso de la radioterapia esta basado en datos clínicos retrospectivos, con muestras heterogéneas de pacientes. Un estudio prospectivo comparando el efecto de diferentes dosis de radioterapia no consiguió establecer una correlación entre dosis y supervivencia de pacientes con astrocitomas de bajo grado<sup>4</sup>.

En la mayor parte de los casos, la radioterapia de los pacientes con tumor cerebral se asocia con irradiación del tejido cerebral adyacente y distante, por tanto los efectos secundarios de la radioterapia deben ser evaluados. Algunos autores han propuesto que una complicación grave de la radioterapia es el déficit cognitivo, este hecho ha sido rechazado por otros<sup>55</sup>. La radioterapia posquirúrgica se ha usado con frecuencia en el manejo de estos pacientes, sobre todo en adultos, aunque se ha convertido en un aspecto controvertido en la literatura<sup>56,57</sup>.

### Radioterapia intersticial

El objetivo del implante radioactivo de sustancias como el I 125 es tratar un determinado volumen tumoral sin afectar al tejido adyacente. Puede alcanzar dosis mayores que decrecen en la periferia del tumor y estas dosis se aplican de forma constante obteniendo un mejor efecto biológico y un menor riesgo<sup>58</sup>. Además su utilización no limita el uso de radioterapia externa ni el reimplante<sup>59</sup>.

Con su uso<sup>32,60,61</sup>, la supervivencia de los pacientes a los 10 años se sitúa del 21 al 37% de los pacientes estos no habían sufrido progresión de la enfermedad. A los 15 años las cifras alcanzan del 14 al 26% respectivamente. Otros estudios informan de supervivencias



del 21 al 18% a los 10 y 15 años. Se aprecia una estabilización de la patología transcurridos 5 años. No obstante, existe progresión del tumor y mortalidad relacionada con el tumor incluso transcurridos 15 años del tratamiento. Los pacientes con edades superiores a los 35 años y con volumen tumoral superior a los 20cc presentaron de forma significativa un mayor riesgo de malignización.

Una de las limitaciones de la técnica es que incrementa la frecuencia de efectos secundarios por encima de un diámetro mayor de 3.5 cm. Dado que en promedio un tercio de los pacientes presentan un volumen superior en el momento del tratamiento la necesidad de cirugía citorreductora se plantea como relevante. Por otra parte la cirugía en áreas elocuentes podría complementarse con radioterapia intersticial. De esta forma un abordaje combinado supone la mejor opción en un alto porcentaje de casos. Las complicaciones por el tratamiento intersticial se aprecian dentro de los dos primeros años, no apreciándose efectos a largo plazo.

#### *Radioterapia convencional*

La radioterapia precoz tras cirugía de gliomas de bajo grado aumenta el periodo libre de progresión sin afectar a la supervivencia. A los 5 años de la radioterapia (RT) precoz el 55% de los pacientes no presentan progresión frente al 35% de los pacientes tratados de forma expectante. Los pacientes no tratados con radioterapia precoz, son tratados cuando aparece la recidiva o el tumor progresa. Se ha observado como la supervivencia tras la progresión del tumor es mayor en pacientes tratados en ese momento que en los tratados con radioterapia precoz<sup>62</sup>.

Desde el punto de vista de la calidad de vida, diversos estudios han mostrado que los pacientes con control del crecimiento del tumor tienen mejor calidad de vida y estado cognitivo que aquellos con progresión del tumor<sup>63</sup>. Sin embargo, no parece evidente una diferencia entre los pacientes tratados de forma precoz o de forma expectante salvo en el mejor control de las crisis epilépticas en el grupo de pacientes irradiados.

La propia RT puede contribuir a la disfunción cognitiva, afectando la calidad de vida de los pacientes, este hecho justificaría el retraso de su utilización si no existe un claro beneficio de su uso<sup>26,64</sup>. Sin embargo, diversos estudios con análisis psicológicos han venido a cuestionar este hecho siempre que se utilizaron fracciones inferiores o iguales a 2Gy<sup>65-67</sup>.

Se desestima la posibilidad de transformación maligna de los gliomas de bajo grado tras RT precoz:

los datos obtenidos en segunda cirugía no mostraron una mayor incidencia de transformación maligna en los pacientes radiotratados<sup>63</sup>.

Estudios randomizados han demostrado que no existe beneficio en la administración de dosis altas de radioterapia, observándose menor supervivencia y ligera mayor neurotoxicidad y que la irradiación entre 45 y 54Gy del área del tumor con un margen de 1 a 2 cm es dosis suficiente<sup>4,5</sup>.

La RT precoz tras cirugía subtotal de astrocitomas grado II incrementa el período libre de progresión y la supervivencia; sin embargo, no se aprecia beneficio en los pacientes con resección completa, por lo que podría reservarse su uso hasta el momento de la progresión de la tumoración<sup>68</sup>. Tras cirugía lo más radical posible, pero con resto tumoral, la radioterapia precoz puede indicarse en un alto número de pacientes. En los pacientes jóvenes, con crisis epilépticas como única sintomatología y con resección amplia la radioterapia puede demorarse hasta el momento de la progresión.

#### *Radiocirugía*

Por lo que respecta al uso de la radiocirugía en el tratamiento de los astrocitomas de bajo grado, su uso todavía es limitado y no está indicado como tratamiento de primera línea, dado que no supera el tratamiento convencional<sup>69</sup>. Sin embargo, ha demostrado ser un tratamiento seguro y debe ser considerado en el tratamiento de recidivas o lesiones residuales en localizaciones elocuentes<sup>70,71</sup>. Su limitación más frecuente suele ser el volumen lesional que exigiría de tratamiento citorreductor previo para permitir su uso efectivo<sup>72</sup>.

## **CONCLUSIONES**

La utilización de quimioterapia tras cirugía en los astrocitomas de bajo grado ha obtenido resultados decepcionantes hasta la fecha, aunque la buena tolerancia de temozolamida y su utilidad en lesiones gliales de bajo grado, hacen preciso su estudio en pacientes seleccionados.

La cirugía con resección amplia asocia una mayor supervivencia, este hecho no debe confundirse con la cirugía precoz. La práctica de cirugía diferida en función de la evolución es una alternativa segura en el grupo de pacientes jóvenes con epilepsia como única sintomatología. Los astrocitomas de bajo grado en pacientes mayores o con lesiones captantes deben interpretarse como lesiones que pueden progresar

rápidez a tumores grado IV. En estos pacientes un seguimiento más estrecho y un tratamiento más precoz podría estar indicado.

La radioterapia convencional precoz tras cirugía subtotal de astrocitomas grado II incrementa el periodo libre de progresión y la supervivencia; sin embargo, no se aprecia beneficio en los pacientes con resección completa, por lo que podría reservarse su uso hasta el momento de la progresión de la tumoración. Tras cirugía lo más radical posible, pero con resto tumoral, la radioterapia precoz puede indicarse en un alto número de pacientes. La radiocirugía en una alternativa en el tratamiento de recidivas o lesiones residuales en localizaciones elocuentes con pequeño volumen.

## REFERENCIAS

1. Perry A. Pathology of low-grade gliomas: an update of emerging concepts. *Neuro-oncology* 2003; 5: 168-78.
2. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Gilbertson DT, O'Fallon JR, et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989; 70: 853-61.
3. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleeher N, Schraub S, De Witte O, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 316-24.
4. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549-56.
5. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267-76.
6. Kreth FW, Faist M, Warnke PC, Rossner R, Volk B, Ostertag CB. Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1995; 82: 418-29.
7. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Volk B, Ostertag CB. Supratentorial World Health Organization grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas. A new pattern of prognostic factors. *Cancer* 1997; 79: 370-9.
8. Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a population-based study of 993 patients in whom patients were diagnosed between 1970-1993. *J Neurosurg* 2003; 99: 854-62.
9. Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, Rossi GF. Prognostic factors in low grade (WHO Grade 2) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 291-6.
10. Lote K, Egeland T, Hager B, Stenwig B, Skullerud K, Berg-Johnsen J, et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3129-40.
11. Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stiit L, MacDonald D, et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1294-301.
12. Morantz RA. The management of the patient with a low-grade cerebral astrocytoma. In Morantz RA, Walsh JW, eds. *Brain tumors*. New York: Marcel Dekker; 1994. 387-415.
13. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Balosso J, Minne JF, et al. Radiation therapy with or without surgery in the management of low-grade brain astrocytomas. A retrospective study of 120 patients. *Bull Cancer Radiother* 1995; 82: 388-95.
14. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET).
15. North CA, North RB, Epstein JA, Piantadosi S, Wharam MD. Low-grade cerebral astrocytomas. Survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer* 1990; 66:6-14.
16. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2013-21.
17. Glass J, Hochberg FH, Gruber ML. The treatment of oligodendrogliomas and mixed oligodendroglioma astrocytomas and PCV chemotherapy. *J Neurosurg* 1992; 76:741-5.
18. Peterson K, Paleologos N, Forsyth P, Macdonald DR, Cairncross JG. Salvage chemotherapy for oligodendroglioma. *J Neurosurg* 1996; 85: 597-601.
19. Mason W, Krol G, DeAngelis L. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 1996; 46: 203-7.
20. Yung W, Prados M, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2762-71.
21. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83: 588-93.
22. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R. Multicenter phase II trial of Temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001; 12: 259-66.
23. Rajan B, Ross G, Lim CC, Ashley S, Goode D, Triash D et al. Survival in patients with recurrent glioma as a measure of treatment efficacy: prognostic factors following nitrosourea chemotherapy. *Eur J Cancer* 1994; 12: 1809-15.
24. Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Annals of Oncology* 2003; 14: 1715-21.
25. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, Eltringham JR, Morantz RA, Schulman SF, et al. A randomized trial of radio-therapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg* 1993; 78: 909-14.
26. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 2000; 54: 1442-8.
27. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 646-51.
28. Pace A, Vidiri A, Galie E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003; 14: 1722-6.
29. Soffietti R, Ruda R, Borgognone M, Schiffer D. Chemotherapy with PCV for low grade nonenhancing oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurology* 1999; 52: A423-4 (abstr).
30. Buckner JC, Gesme D, O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and

- vincristine as initial therapy for patients with low grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003; 21: 251-5.
31. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3133-8.
  32. Laws ER, Taylor WF, Clifton MB, Okazaki H. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1984; 61: 665-73.
  33. Soffietti R, Chio A, Giordana MT, Vasario E, Schiffer D. Prognostic factors in well differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurgery* 1989; 24: 686-92.
  34. Medbery CA, Straus KL, Steinberg SM, Cotelingam JD, Fisher WS. Low-grade astrocytomas: treatment results and prognostic variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 837-41.
  35. Piepmeier JM. Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1987; 67: 177-81.
  36. Miralbell R, Balart J, Matias-Guiu X, Molet J, Ariza A, Craven-Bartle J. Radiotherapy for supratentorial low-grade gliomas: results and prognostic factors with special focus on tumour volume parameters. *Radiother Oncol* 1993; 27: 112-6.
  37. Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ et al. Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer* 1994; 73: 1937-45.
  38. Smith DF, Hutton JL, Sandemann D, Foy PM, Shaw MD, Williams IR et al. The prognosis of primary intracerebral tumours presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:915-20.
  39. Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 1992;31:431-6.
  40. Van Veelen MLC, Avesta CJJ, Kros JM, van Putten W, Vecht Ch. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, differentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:581-7.
  41. Vertosick FT, Selker RG, Arewa VC. Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computer tomography. *Neurosurgery* 1991;28:496-501.
  42. Garcia DM, Fulling KH, Marks JE. The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer* 1985; 55: 919-27.
  43. Fazekas JT. Treatment of grades I and II brain astrocytomas. The role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2: 661-6.
  44. Leibel SA, Sheline GE, Ware WM, Boldrey EB, Nielsen SL. The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. *Cancer* 1975; 35: 1551-7.
  45. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, Leventhal CM, Mahaley MS Jr, Mealey J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1987; 24: 686-91.
  46. Winger MJ, MacDonald DR, Cairncross JG. Supratentorial anaplastic gliomas in adults: the prognostic importance of the extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 1989;71:487-93.
  47. MRC Brain Tumour Working Party. Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. *J Neuro-oncol* 1990; 9: 47-55.
  48. Scott GM, Gibberd FB. Epilepsy and other factors in the prognosis of gliomas. *Acta Neurol Scand* 1980; 61: 227-39.
  49. Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA. Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology* 1988; 38: 1371-4.
  50. Shafgat S, Hedley-Whyte ET, Henson JW. Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma. *Neurology* 1999; 52: 867-9.
  51. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults-1977-1988. *Neurosurgery* 1992; 31: 636-42.
  52. Evans DA, Burbach JP, van Leeuwen FW. Somatic mutations in the brain : relationship to aging? *Mutat Res* 1995; 338: 173-82.
  53. Holt SE, Shay JW, Wright WE. Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. *Nature Biotech* 1996;14:836-9.
  54. Vecht CJ. Effect of age on treatment decisions in low grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1256-64.
  55. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 983-98.
  56. Cairncross JG, Laperriere NJ. Low-grade glioma. To treat or not to treat? *Arch Neurol* 1989; 46:1238-9.
  57. Shaw EG. Low-grade gliomas: To treat or not to treat? A radiation oncologist's viewpoint. *Arch Neurol* 1990; 47: 1138-40.
  58. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Birg W, Volk B, Ostertag CB. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. *Radiother Oncol* 1997; 43: 253-60.
  59. Kreth FW, Faist M, Grau S, Ostertag CB. Interstitial (125)I radio-surgery of supratentorial de novo WHO Grade 2 astrocytoma and oligoastrocytoma in adults: long-term results and prognostic factors. *Cancer* 2006;106:1372-81.
  60. Plathow C, Schulz-Ertner D, Thilman C, Zuna I, Lichy M, Weber MA, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in low-grade astrocytomas: long-term outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 996-1003.
  61. Mehrkens JH, Kreth FW, Muacevic A, Ostertag CB. Long term course of WHO grade 2 astrocytomas of the Insula of Reil after 1-125 interstitial irradiation. *J Neurol* 2004; 251: 1455-64.
  62. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 985-90.
  63. Osoba D, Brada M, Yung WKA, Prados M. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1481-91.
  64. Taphoorn MJ, Schiphorst AK, Snoek FJ, Lindeboom J, Wolbers JG, Karim AB et al. Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 1994; 36: 48-54.
  65. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002;360:1361-8.
  66. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, O'Neill BP, Brown CA et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-

- mental state examination. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2519-24.
67. Laack N, Brown P. Neurocognitive function after radiotherapy (RT) for supratentorial low-grade gliomas (LGG): results of a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 134 (abstr).
68. Hanzely Z, Polgar C, Fodor J, Brucher JM, Vitanovics D, Mangel LC, et al. Role of early radiotherapy in the treatment of supratentorial WHO Grade II astrocytomas: long-term results of 97 patients. *J Neurooncol* 2003; 63: 305-12.
69. Roberge D, Souhami L, Olivier A, Leblanc R, Podgorsak E. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: long-term follow-up. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5: 1-8.
70. Heppner PA, Sheehan JP, Steiner LE. Gamma knife surgery for low grade gliomas. *Neurosurgery* 2005; 57: 1132-9.
71. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8863-9.
72. Hadjipanayis CG, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. The role of stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. *Neurosurg Focus* 2003;14:15.