

GLIOMA SUPRATENTORIAL DE BAIXO GRAU EM ADULTO

Experiência com 23 pacientes operados

José Carlos Lynch¹, Lygia Câmara², Claudia Escosteguy³, Sara Kislakov⁴, Celestino Pereira⁵, Juliano Berteli⁶

RESUMO - Os astrocitomas e oligodendrogliomas supratentoriais dos adultos são tumores infrequentes. Analisamos retrospectivamente 23 pacientes com este tipo de neoplasia que foram operados entre 1986 e 2002. Não ocorreu nenhum óbito no pós-operatório. A sobrevida de 5 e 10 anos de todo o grupo foi 67 e 30% respectivamente, semelhante a outras experiências. Em 14 pacientes obtivemos a remoção completa da lesão (60,8%) e em 9 (39,2%) ocorreu remoção parcial do tumor. No subgrupo da ressecção total do tumor, 89% sobreviveram 5 anos e 45% alcançaram 10 anos de sobrevida, em contraste com o subgrupo da remoção parcial em que somente 35% alcançaram os 5 anos de sobrevida e nenhum, 10 anos. Devido aos efeitos deletérios da radioterapia, nós preferimos prescrevê-la apenas nos casos de recorrência tumoral.

PALVRAS-CHAVE: astrocitomas, extensão da ressecção, gliomas de baixo grau, oligodendrogliomas.

Supratentorial low grade tumors in adults: an experience with 23 surgical cases

ABSTRACT - Low-grade supratentorial astrocytomas and oligodendrogliomas in adults are uncommon tumors of the central nervous system. We analyzed retrospectively 23 patients with this type of neoplasia, who were operated on between 1986 and 2002. There were no post-operative deaths. The survival rate at 5 and 10 years post-surgery for the entire sample was 67 and 30% respectively, similar to other outcomes. With 14 patients we achieved a complete removal of the lesion (60.8%) and with 9 (39.2%) partial removal of the tumor. In the sub-group which underwent total resection of the tumor, 89% survived 5 years and 45% attained 10 years of survival, in contrast with the sub-group that underwent partial removal in which only 35% attained 5 years of survival and none 10 years. Due to the deleterious effects of radiation therapy, we preferred to prescribe it only in cases of tumor recurrence.

KEY WORDS: astrocytomas, extent of resection, low-grade gliomas, oligodendrogliomas.

Os gliomas de baixo grau (GBG) são infrequentes, correspondem de 8 a 15% dos gliomas nos adultos¹⁻⁸. O glioma de baixo grau é uma neoplasia que apresenta prognóstico definitivamente melhor do que o astrocitoma anaplásico e o glioblastoma multiforme. Entretanto, considerá-lo como um tumor benigno seria exagero, visto que em apenas 20 a 39% dos casos a sobrevida ultrapassa 10 anos^{2-4,7-11}.

Alguns autores incluem nesta categoria vários tipos histológicos de gliomas, tais como os astrocitomas pilocíticos, os astrocitomas de células gigantes, os xantocitomas, os ependimomas, os subependimomas, os neurocitomas, os gangliogliomas e os gangliocitomas¹¹⁻¹⁴. Entretanto, a inclusão destes variados tipos histológicos de gliomas dificulta o entendimento do comportamento biológico, comprometendo a definição da

terapêutica mais adequada. Outros autores preferem definir como gliomas de baixo grau, somente o astrocitoma fibrilar (astrocitoma grau 1 e 2 da classificação da Organização Mundial de Saúde, OMS), o oligodendroglioma e os tumores mistos (oligoastrocitoma)^{1,3,5,7,15-22}. Mesmo assim, persistem alguns aspectos controversos, mormente aqueles relacionados com o tratamento.

O intuito deste artigo é relatar a nossa experiência no tratamento de 23 pacientes com gliomas de baixo grau, contribuindo para encontrar a melhor opção terapêutica.

Serviço de Neurocirurgia do Hospital dos Servidores do Estado - Ministério da Saúde, Rio de Janeiro RJ, Brasil: ¹Chefe do Serviço; ²Neuropatologista; ³Chefe do Serviço de Epidemiologia; ⁴Psicóloga; ⁵Neurocirurgião; ⁶Residente.

Recebido 18 Agosto 2003, recebido na forma final 19 Dezembro 2003. Aceito 27 Janeiro 2004.

Dr. José Carlos Lynch - Avenida das Américas 1155/510 - 22631-000 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: cneuroamericas@uol.com.br

MÉTODOS

Entre 1986 e 2002, 23 pacientes com o diagnóstico de glioma de baixo grau (19 pacientes com astrocitoma fibrilar e 4 com oligoastrocitomas) foram operados no Hospital Servidores do Estado e nos Hospitais da Rede D'Or. Os prontuários, os estudos radiológicos e o material histopatológico foram revistos. A sobrevida cumulativa foi estimada através da curva de Kaplan-Meier.

Treze pacientes eram do sexo feminino e 10 do masculino. A idade variou de 16 a 78 anos com a mediana de 29,5 anos.

Os critérios para o diagnóstico de glioma de baixo grau seguiram a classificação da OMS: 1) células diferenciadas em astrocitos ou oligodendrocitos sem anaplasia; 2) ausência de angiogênese com hiperplasia das paredes vasculares; 3) ausência de necrose (Figs 1A e 1B).

RESULTADOS

Dezesseis pacientes (69,5%) apresentaram crise convulsiva como primeira manifestação clínica. Em 4 detectamos diversos graus de paresia (17,7%). Hipertensão intracraniana foi reconhecida em 4 indivíduos (17,3%) e amaurose em duas situações (8,6%). O seguimento variou entre 2,2 a 16 anos, com mediana 5,4 de anos.

O resumo do quadro clínico pode ser observado na Tabela 1.

Todos os 23 pacientes foram submetidos a remoção microcirúrgica das suas lesões. Não ocorreu nenhum óbito cirúrgico.

O objetivo da cirurgia foi, sempre que possível, conseguir a remoção total da lesão. Isto foi obtido em 14 pacientes (60,8%). Entretanto, em 9 (39%) instâncias este objetivo não foi alcançado. Em 5 situações porque o tumor invadia áreas eloqüentes e a remoção subtotal foi deliberadamente planejada no intuito de se preservar funções neurológicas importantes. No caso 22, a remoção parcial foi devida à idade avançada da paciente. Em outras 3 situações, exames de

imagem no pós-operatório, revelaram inesperados resíduos tumorais. Em 7 pacientes, tomografia computadorizada de crânio (TCC) e em 16 pacientes ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidas no pré e no pós-operatório imediato no sentido de se avaliar a extensão da ressecção cirúrgica, e também foram realizadas no acompanhamento ambulatorial, para a observação do comportamento da evolução tumoral (Figs 2 e 3). A sobrevida de 5 e 10 anos de todo o grupo foi 67 e 30% respectivamente. No sub grupo da ressecção total do tumor, 89% sobreviveram 5 anos e 45% alcançaram 10 anos de sobrevida, em contraste com o sub grupo da remoção parcial em que somente 35% alcançaram os 5 anos de sobrevida e nenhum 10 anos. A distribuição do sexo e idade nesta série foi semelhante nos dois grupos. A média de idade no grupo em que ocorreu a remoção total foi 31,9 anos ($\pm 12,9$). No grupo em que se realizou a remoção parcial a média de idade foi 33,5 anos ($\pm 19,6$) sem diferença estatística significativa ($p=0,91$, teste de Mann-Whitney).

A recidiva do glioma aconteceu em 8 pacientes, 5 foram reoperados. Nestes, observamos desdiferenciação, ou seja, o aparecimento de anaplasia em 66,6%, na primeira recidiva. A anaplasia ocorreu entre 2,3 a 6,3 anos.

Onze pacientes vêm sendo acompanhados com um seguimento que varia entre 2,2 a 16 anos, livres de recidiva tumoral.

Os 8 pacientes que apresentaram recidiva tumoral faleceram, em um período que variou de 1,8 a 12 anos após a detecção da primeira recidiva.

Todos os 3 pacientes que atingiram a sobrevida de 10 anos tiveram os seus tumores totalmente removidos (Gráfico 1 e 2). O Gráfico 1 apresenta a sobrevida estimada pós-cirurgia para o grupo total, com seu correspondente intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O Gráfico 2 apresenta a estimativa da sobrevida segundo o tipo de cirurgia. A diferença entre as curvas alcançou

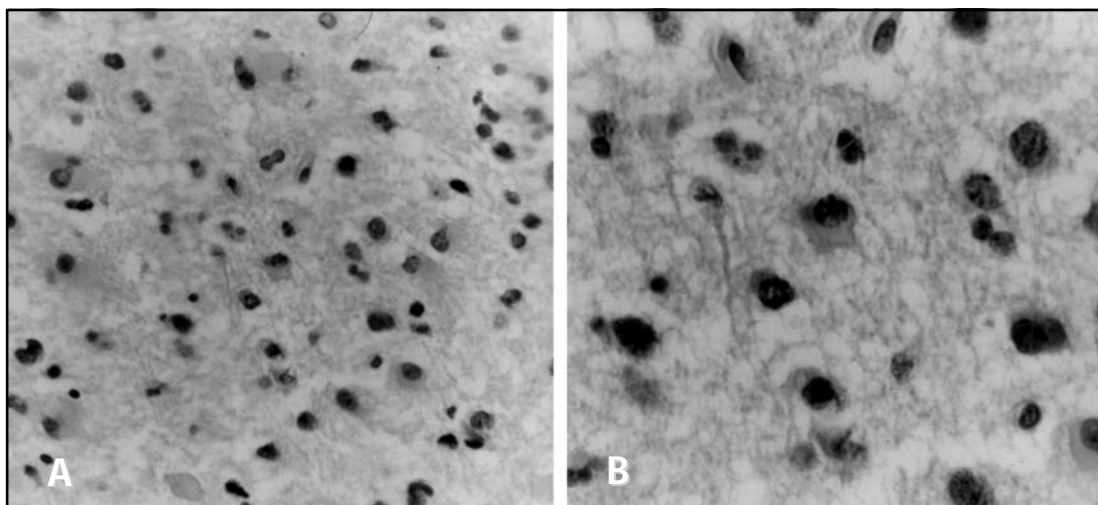


Fig 1. Paciente 6. A. Densidade celular com moderado aumento e atipias nucleares. (HE. 20x). B. Aumento da densidade celular. Ocasionais células do tipo astrocísticas gemistocísticas.

Tabela 1. Dados clínicos de 23 pacientes com glioma de baixo grau.

Nº	Idade/Sexo	Sint	Sinais	Cirurgia	Histol	Recidiva	Sobrevida	Óbito
1	40/f	cc	par br	total	astro	3,3a	12a	sim
2	35/m	hic	hic	total	oligo	n	16a	não
3	16/f	hic	hic	total	astro	n	7,3a	não
4	29/f	cc	ex nor	total	astro	2,3a	4,3a	sim
5	30/f	cc	ex nor	subtotal	astro	4a	7,2a	sim
6	35/f	cc	par cru	total	astro	6,3a	7,3a	sim
7	16/m	cc	ex nor	total	astro	n	14a	não
8	27/m	cc	ex nor	subtotal	astro	n	4,8a	sim
9	36/f	ceg	amaur	subtotal	astro	n	3,3a	não
10	22/f	cc	ex nor	subtotal	astro	n	5,7a	não
11	18/m	hic	hic	subtotal	astro	1,8a	2,2a	sim
12	28/m	cc	ex nor	total	misto	n	5,5a	não
13	54/m	par	hemi par	subtotal	misto	n	4,3a	não
14	38/m	cc	ex nor	total	astro	n	3,4a	não
15	16/f	hic	hic	total	astro	n	6,6a	não
16	23/f	cc	ex nor	total	astro	n	3,4a	não
17	39/m	hic	hic	subtotal	astro	1,8a	2,2a	sim
18	18/m	cc	ex nor	subtotal	astro	2,6a	2,6a	sim
19	42/m	cc	ex nor	total	misto	n	2,2a	não
20	64/f	cc	hemipar	total	astro	n	4,6a	não
21	27/f	Ceg/cc	amaur	total	astro	n	2,6a	sim
22	37/f	cc	ex nor	total	astro	2,8a	3,8a	não
23	78/f	cc	ex nor	subtotal	misto	n	2,3a	não

Sint, sintomas; histol, histologia; ceg, cegueira; cc, crise convulsiva; hic, hipertensão intracraniana; amaur, amaurose; par, paresia; ex nor, exame normal; br, braquial; cru, crural; astro, astrocitoma; oligo, oligodendroglioma.

significância estatística ($p=0,001$).

DISCUSSÃO

Os gliomas de baixo grau ocorrem preferencialmente em adultos jovens^{1,7,9,16,18,19,21}. Este dado foi confirmado no nosso material. Encontramos mediana de 29,5 anos.

Crise convulsiva como primeira manifestação clínica é freqüente. Ocorre entre 42 a 94,5% das vezes^{2,6,11,16,18,20,21}. No presente estudo, observamos crise convulsiva em 69,5% dos pacientes.

A desdiferenciação, ou seja, a transformação maligna do glioma de baixo grau, ou anaplasia, acontece por mutação celular. Piepmier et al.¹⁷ a observaram em 64,7% dos seus casos. McCormat et al.¹⁹ a detectaram em 86% dos seus pacientes. Laws et al.⁵ em 49% e Vertosick et al.²¹ em 56%. No nosso material observamos 66,6% de anaplasia na primeira recidiva.

O período em que ocorre a desdiferenciação varia de 3,7 a 7,5 anos^{10,11,19-21}. Na nossa experiência, detectamos anaplasia com o tempo médio de 3,7 anos.

O tratamento dos gliomas de baixo grau é controverso^{1,7,10,15,17-21}. Bampoe et al.¹, Recht¹¹ e Machado. et al.⁶

crêem que pacientes jovens, que apresentem somente crise convulsiva, sem efeito de massa, podem ser observados até o que surjam sintomas neurológicos, quando então estaria indicado o tratamento cirúrgico. A observação seria apenas uma estratégia temporária. Indicam a cirurgia quando ocorre hipertensão intracraniana, déficit focal ou edema vasogênico. Alguns autores, não observaram diferença na sobrevida, independentemente se a remoção cirúrgica do tumor havia sido total, parcial, ou realizada biópsia^{7,11,21,22}.

Entretanto, Laws ER et al.⁵ analisaram minuciosamente 461 pacientes com astrocitomas supratentorial tratados em um período de 60 anos. Concluíram que a remoção total da lesão estava diretamente relacionada com o aumento da sobrevida.

Berger et al.²⁰, Salzman²³ e outros^{2,4,7,8,10,16-18,19,24,25} concluíram que a remoção total do tumor, além de poder curar o paciente, aumenta a sobrevida, prolonga o intervalo livre de recorrência tumoral, e propicia a redução da dosagem dos esteroides, e anticonvulsivantes.

Quando se planeja a remoção total de um tumor de baixo grau deve-se levar em conta a relação do tumor com as áreas funcionais importantes. O emprego pré-operatório da ressonância magnética funcional (RMF), da tomografia por emissão de pró-

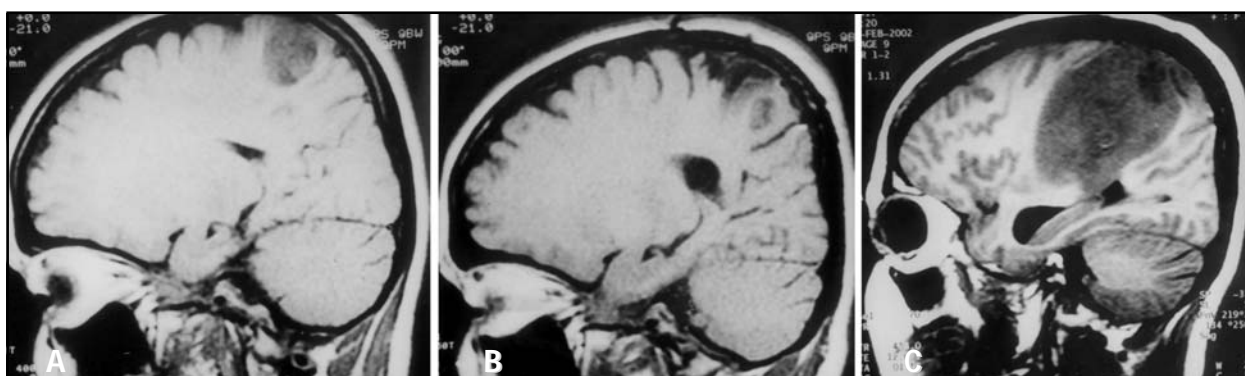


Fig 2. Paciente 6. A, RMN em T1 com gadolínio revela lesão na região fronto-parietal direita B, Histopatologia: astrocitoma. RMN em T1 com gadolínio no pós-operatório confirma ressecção radical da lesão. C, RMN em T1 com gadolínio 6 anos após a cirurgia identifica volumosa recorrência tumoral. Histopatologia: glioblastoma multiforme.



Fig 3. Paciente 12. A, RMN em T1 com gadolínio revela tumor isoíntenso na região frontal esquerda. Histopatologia: tumor misto. B, RMN no pós-operatório mostra ressecção tumoral total e captação linear do contraste. C, RMN pós-operatório, 4 anos após a cirurgia confirma a remoção completa da lesão. Não há captação do contraste.

tons (PET) e da eletrocorticografia transoperatória informa ao cirurgião os locais a serem preservados durante o procedimento cirúrgico. O emprego do microscópio cirúrgico, com a melhora da iluminação e magnificação permite observar as mudanças na textura, cor e vascularidade do tecido tumoral, aumentando a precisão da ressecção cirúrgica, evitando-se o surgimento de seqüelas, ou seja, deve-se obter o máximo de remoção tumoral sem o comprometimento das funções neurológicas^{3,6,9,14,17,18,20,26,27}.

A mortalidade cirúrgica dos gliomas cerebrais é baixa, situa-se entre 0 a 5%^{5,10,16,17,20,23}. Na nossa casuística, não ocorreu nenhum óbito cirúrgico. Observamos que nos nossos pacientes em que foi realizada a remoção total do tumor, a sobrevida foi maior do que naqueles onde se realizou remoção parcial. Os três pacientes que ultrapassaram 10 anos de sobrevida tiveram as suas lesões totalmente removidas. A RMN é um método mais sensível do que a TCC, tanto para o diagnóstico como na avaliação pós-operatória dos resíduos tumorais. Nesta série, 7 indivíduos foram avaliados no pós-operatório, apenas através da TCC, o que poderia comprometer a exata avaliação da remoção tumoral nestes casos. Entretanto dos 7 pacientes avaliados somente pela TCC, apenas em dois deles foi deter-

minado que a remoção cirúrgica havia sido completa, nos outros 5 a TCC diagnosticou a remoção parcial. É importante frisar que os pacientes em melhores condições clínicas, aqueles com tumores mais acessíveis e menos invasivos são geralmente escolhidos para as cirurgias radicais¹⁰. A idade é um dos fatores importantes ao se discutir o prognóstico oncológico. Em relação aos gliomas, os pacientes jovens tendem a evoluir melhor que os idosos^{1,2,5,7,8,16,17}. O tamanho desta série é reduzido para se proceder à análise multivariada, entretanto em relação à idade e sexo, observa-se que a distribuição para os dois grupos de ressecção foi homogênea.

Oito indivíduos sobreviveram além de cinco anos; destes, em 6 a lesão havia sido radicalmente removida. Somente dois pacientes que alcançaram este marco tiveram as lesões parcialmente eliminadas. Podemos observar as curvas de sobrevida dos nossos pacientes nos Gráficos 1 e 2, que foram construídas pelo método de Kaplan-Meier. O método de Kaplan-Meier é uma técnica de análise de sobrevida que permite o ajuste das estimativas para diferentes períodos de acompanhamento. Embora o objetivo desta análise seja o de se avaliar a sobrevida em 5 e 10 anos, os pacientes com acompanhamento de menor tempo contribuem apenas com o

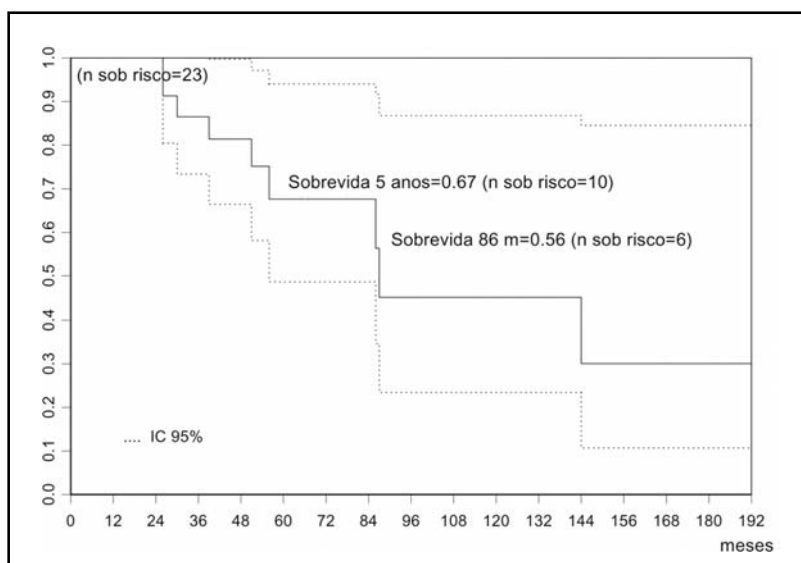


Gráfico 1. Sobrevida cumulativa pós-cirurgia GBG (curva de Kaplan-Meier).

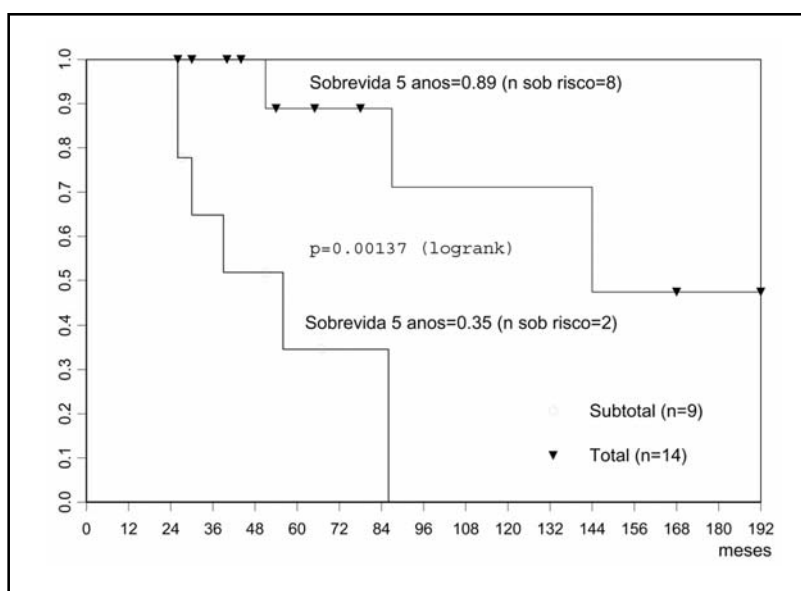


Gráfico 2. Sobrevida cumulativa segundo tipo de cirurgia (curva de Kaplan-Meier).

período de sobrevida e, portanto, deve-se incluir toda a experiência conhecida.

Nos tumores profundos, usualmente se recorre à biópsia estereotáxica e radioterapia^{2,9,10,19}.

A radioterapia, convencional, intersticial ou radiocirurgia, vem sendo utilizada como tratamento adjuvante nos GBG. Shaw et al.²², e outros^{3,9,15,19,20,21,28} a reconhecem como tratamento eficaz, que aumenta a sobrevida dos pacientes a ela submetidos. Acreditam que os GBG são moderadamente radiosensíveis e a recomendam nos casos de remoção parcial do tumor ou recidiva.

Recentemente, estudos prospectivos e multicêntricos

provaram que a radioterapia não prolonga a sobrevida, mesmo quando empregada em doses elevadas, podendo provocar importantes alterações cognitivas e radionecrose²⁹⁻³³. O regime de radioterapia empregado em nossos pacientes foi muito variável, o que nos impede de chegarmos a uma conclusão. Não a indicamos quando a remoção tumoral é completa, preferimos prescrevê-la somente nos casos de recidiva tumoral.

A quimioterapia não apresenta resposta adequada, deve-se limitar aos casos de transformação maligna de oligodendrogliomas^{4,6,11,34-36}.

CONCLUSÕES

A mortalidade cirúrgica dos GBG é baixa. A remoção

cirúrgica radical aumenta a sobrevida e o intervalo livre de doença e pode curar o paciente.

A ressecção cirúrgica deve preservar áreas eloqüentes, no sentido de se evitar seqüelas neurológicas.

O valor da radioterapia é questionável. Deve-se reservá-la para os casos de recidiva tumoral.

REFERÊNCIAS

- Bampoe JO, Bauman G, Cairncross G, Bernstein M. Adult low-grade gliomas: natural history, prognostic factors and timing of treatment. In Rock SP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross JG. (eds). The practical management of low-grade primary brain tumors. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999:135-148.
- Bernstein M. Low-grade gliomas: In Search of evidence-based treatment. *Clin Neurosurg* 1996;44:315-330.
- Corrêa CF. Radioterapia intersticial para o tratamento dos tumores encefálicos. *Arq Bras Neurocir* 2002;21:8-40.
- Eyre HJ, Crowley JJ, Jeannette J, et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg* 1993;78:909-914.
- Laws ER, Taylor WF, Clifton MB, Okazaki H. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1984;61:665-673.
- Machado S, Aguiar LR, Pádua A, Francisco AN, Marques RAM. Gliomas de Baixo Grau. In Pereira CU, Aguiar PHP, Ramina R (eds.) Tópicos em neurocirurgia. Rio de Janeiro: Revinter 2001;73-81.
- Medbery CA, Straus KL, Steinberg SM, Cotelinga MJD, Fisher WS. Low-Grade astrocytomas: treatment results and prognostic variables. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988;15:837-841.
- Piepmeyer J. Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1987;67:177-181.
- Lunsford LD, Niransan A. The rationale for radical surgery for fibrillary astrocytomas. *clin neurosurg* 2000;48:20-36.
- 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.
- Recht LD. Low-grade glioma. Up to date 2002;10:1-14.
- Sanders WP, Christoforidis GA. Imaging of low-grade primary brain Tumors In Rock JP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross JG (eds). The practical management of low-grade primary brain tumors. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999:5-31.
- Gutierrez JA. Classification and pathobiology of low-grade glial and glioneural Neoplasms. In Rock JP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross JG (eds). The practical management of low-grade primary brain tumors. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999:33-67.
- Rock JP, Naftzger ME, Rosenblum ML. Surgery for adult low-grade primary brain tumor. In Rock JP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross JG (eds). The Practical management of low-grade primary brain tumors. Philadelphia, Williams: & Wilkins, 1999;71-79.
- Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, et al. Supratentorial low-grade astrocytoma: correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 1993;72:190-195.
- Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 1993;32:554-559.
- Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996;38:872-879.
- Piepmeyer J. Criteria for patient selection: low-grade gliomas. *Clin Neurosurg* 1996;44:51-62.
- McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults - 1977-1988. *Neurosurgery* 1992;31:636-642.
- Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low-grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994;74:1784-1791.
- Vertosick FT, Selker RG, Arena VC. Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 1991;28:496-501.
- Shaw EG, Dumas-Duport C, Scheithauer BW, et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989;70:853-861.
- Salzman M. Radical surgery for low-grade glioma. *Clin Neurosurg* 1988;36:353-366.
- Morantz RA. Comments. *Neurosurgery* 1991;28:501.
- Zulch KJ. Brain tumors, their biology and pathology. New York: Spinger, 1965:129-140.
- Atlas SW, Howard RS, Maldjian J, et al. Functional magnetic resonance imaging of regional brain activity in patients with intracerebral gliomas: findings and implications for clinical management. *Neurosurgery* 1996;38:329-338.
- Derlon JM, Petit-Taboué MC, Chapon F, et al. The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: a positron emission tomography study using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-L-methylmethionine. *Neurosurgery* 1997;40:276-88.
- Bauman G, Pahapill P, Macdonald D, Fisher B, Leighton C, Cairncross G. Low-grade glioma: a measuring radiographic response to radiotherapy. *Can J Neurol Sci* 1999;26:18-22.
- Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:316-24.
- Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomized phase III trial on dose response. *Eur J Cancer* 1998;34:1902-1909.
- Mansur DB, Hekmatpanah J, Wollman R, et al. Low-grade gliomas treated with adjuvant radiation therapy in the modern imaging era. *Am J Clin Oncol* 2000;23:222-226.
- Surma-Aho O, Niemela M, Vilkki J, et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001;56:1285-1290.
- Shaw E, arussell R, Scheithauer B, 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;20:2267-2276.
- Lesser GJ. Chemotherapy of low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2001;11:138-144.
- Lote K, Egeland T, Hager B, et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:3129-3140.
- Sakata K, Hareyama M, Komae T, et al. Supratentorial astrocytomas and oligodendrogliomas treated in the MRI era. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:240-245.