Managementul glioamelor de grad mic

R. Soffietti,[1] B. Baumbert,[2] L. Bello,[3] A. von Deimling,[4] H. Duffau,[5] M. Frénay,[6] W. Grisold,[7] R. Grant ,[8] F. Graus[9] , K.. Hoang-Xuan, [10]M. Klein, [12] J. Rees, [13] T. Siegal, [14] A. Smits,[15] R. Stupp [16] și W. Wick [4]

[1]Spitalul Universitar San Giovanni Battista, Torino, Italia; [2]Centrul Universitar Maastricht, Olanda; [3]Universitatea din Milano, Milano, Italia; [4]Universitatea din Heidelberg, Germania; [5]Spitalul Gui de Chauliac, Montpellier, Franța; [6]Centrul Antoine Lacassagne, Nisa, Franța; [7]Spitalul Kaiser Franz Josef, Viena, Austria; [8]Western General Hospital, Edinburg, Marea Britanie; [9]Spitalul Clinic, Barcelona, Spania; [10]Grupul Spitalier Pitié-Salpêtriere, Paris, Franța; [11]Centrul Medical Universitar VU, Amsterdam, Olanda; [12]Univeristatea Umeå, Umeå, Suedia; [13]Spitalul Național de Neurologie și Neurochirurgie, Londra, Marea Britanie; [14]Spitalul Universitar Evreisesc Hadassah, Iersusalim, Israel; [15]Spitalul Universitar, Uppsala, Suedia; [16]Universitatea și Spitalul Universitar, Laussane, Elveția.

Generalități

Glioamele de grad mic (GGM) reprezintă un grup de tumori cu caracteristici clinice, histologice și moleculare diferite. Aceste ghidurile abordează tumori cerebrale emisferice difuz infiltrative, de gradul II conform OMS, la adult. Nu sunt abordate tumorile de trunchi cerebral și cele cerebeloase, care sunt rare și pun probleme particulare de management.

GGM reprezintă 30% din totalul glioamelor și afectează pacienți mai tineri spre deosebire de glioamele de grad înalt. GGM sunt localizate în apropierea, sau chiar în zone esențiale, precum- ariile cerebrale motorii, ale limbajului, vizuospațiale și cele implicate în memorie [1]. Ratele de supraviețuire generală sau fără progresie la 5 ani variază în studiile randomizate de la 58% la 72% și respectiv de la 37% la 55%.

Pacienții cu GGM pot supraviețui aproape 20 de ani [2], dar tumorile continuă să crească [3,4] și tind să progreseze către un grad mai mare, conducând către dizabilitate neurologică și în final la deces. Tratamentul optim al pacienților cu GGM este încă controversat [5].

Strategii de căutare

Au fost studiate următoarele baze de date: Biblioteca Cochrane (până în prezent), Medline-Ovid (din ianuarie 1966 până în prezent), Medline-ProQuest, Medline-EIFL, EMBASE-Ovid (din ianuarie 1990 până în prezent), CancerNet și Science Citation Index (ISI). Au fost utilizate atât cuvinte cheie specifice și precise, cât și combinații de cuvinte cheie, dar și publicații în limba oricărei țări care este reprezentată în Grupul de lucru. Cercetarea s-a încheiat în iunie 2009.

Metode utilizate pentru a atinge un consens

Comisia a acoperit toate domeniile de expertiză din neurooncologie (e.g. neurochirurgi, neurologi, neuropatologi, oncologi medicali și specializați în radioterapie și un expert în studii clinice). Valoarea științifică a lucrărilor adunate din literatură a fost evaluată și stadializată conform ghidurilor și recomandărilor EFNS [6]. Dovezile de clasă I au provenit din studii

clinice prospective, randomizate, bine controlate. Dovezile de clasă II au rezultat din studii prospective, inclusiv observaționale, studii de cohortă și caz-control; dovezile de clasa III au fost obținute din studii retrospective; și dovezile de clasă IV au provenit din serii de cazuri necontrolate, raportări de cazuri și opinii ale experților. În ceea ce privește recomandările, cele de nivel A au necesitat cel puțin un studiu de clasă I sau două studii consistente de clasă II, cele de nivel B cel puțin un studiu de clasă II sau dovezi evidente din studii de clasă III. În ceea ce privește patogeneza și genetica, clasificarea dovezilor a fost limitată la cele mai importante aspecte în termeni de prognostic, în timp ce trăsăturile clinice și IRM-ul clasic au fost evaluate fără a li se specifica importanța. Când au fost insuficiente dovezi pentru nivelurile A-C, recomandarea s-a făcut conform practicii curente dacă toți membrii Grupului de lucru au ajuns la un consens. Analiza rezultatelor și stabilirea recomandărilor s-a realizat după ce diferențele de orice fel au fost rezolvate prin discuții.

Analiza dovezilor

Patogeneză și genetică

Clasificarea OMS [7] recunoște astrocitoame de gradul II, oligodendroglioame și oligoastrocitoame (Clasă I).Trăsăturile morfologice sunt cele care diferențiază astrocitoamele de oligodendroglioame. Aplicarea acelorași elemente de diagnostic morfologic ridică însă dificultăți în diferențierea oligoastrocitoamelor de astrocitoame sau oligodendroglioame. Acest fapt se datorează, pe de o parte continuumului elementelor de diagostic histologic comune între aceste tipuri de tumori , iar pe de altă parte cantității de obicei reduse de țesut bioptic examinat anatomopatologic - ca urmare a tehnicilor chirurgicale moderne de prelevare sau datorită folosirii ţesutului prelevat în scop științific. Aceasta contribuie la existenta unei probleme a mostrelor de țesut și împiedică OMS-ul să ofere o recomandare în funcție de cantitatea de țesut cu diferenţiere astrocitară sau oligodendroglială, necesar pentru diagnosticul oligoastrocitomului.

Astrocitoamele difuze conțin variante fibrilare, gemistocitice și protoplasmice. Astrocitomul fibrilar este cel mai frecvent. Este important de identificat astrocitomul gemistocitic deoarece are o probabilitate mai mare să se transforme malign. Astrocitomul fibrilar este format dintr-o populație celulară uniformă, cu atipii nucleare moderate, organizate într-o matrice tumorală fibrilară fină. Semnul patognomonic pentru varianta gemistocitică este reprezentat de aspectul celular cu citoplasmă eozinofilă balonizată și nuclei excentrici care ocupă mai mult de 20% din celula tumorală. Activitatea mitotică în astrocitoamele de grad II conform OMS este foarte scăzută; mitozele izolate nu ar trebui să conducă la diagnosticul de astrocitom anaplazic; dar mitozele obținute în urma biopsiei stereotaxice trebuie să ridice suspiciunea de anaplazie. Indexul de marcare Ki-67/MIB-1 în astrocitoamele difuze este în mod obișnuit mai mic de 4 %. Necroza tumorală, proliferarea vasculară, tromboza vasculară și activitatea mitotică crescută nu sunt compatibile cu astrocitoamele difuze de gradul II OMS. Cel mai bun marker imunohistochimic este GFAP, care se exprimă atât în celulele tumorale cât și în prelungirile astrocitare. Modificările moleculare tipice pentru astrocitoamele difuze sunt mutațiile TP53 în 50% dintre cazuri; astrocitoamele gemistocitice poartă mutația TP53 în mai mult de 80% dintre cazuri, în timp ce deleția combinată 1p/19q este rară [8]. Mutațiile somatice ale genei IDH1 au fost raportate la 75% dintre astrocitoame [9].

Oligodendroglioamele sunt moderat celulare și prezintă halou perinuclear (așa-zisul ‘ou prăjit’sau pattern în ‘fagure de miere’).Ocazional se identifică celule tumorale cu citoplasmă redusă, intens eozinofilică și sunt numite ‘mini-gemistocite’.Oligodendroglioamele prezintă o rețea densă de capilare și conțin frecvent calcificări. Mitozele ocazionale și un index de marcare Ki-67/MIB-1 de pană la 5% sunt compatibile cu oligodendroglioamele de grad II după OMS. Nu există marker imunohistochimic specific pentru oligodendroglioame. Semnul molecular patognomonic pentru oligodendroglioame este deleția combinată a 1p/19q care se întâlnește la 80% dintre aceste tumori [10] (Clasă II), în timp ce mutațiile TP53 se întâlnesc la doar 5%. Mutațiile somatice IDH1 sunt prezente la 80% dintre oligodendroglioame [9].

Oligoastrocitoamele trebuie diagnosticate în funcție de componentele astrocitice și oligodendrogliale, dar interferența diagnostică pentru oligoastrocitoame rămâne ridicată [11]. Majoritatea oligoastrocitoamelor poartă deleția 1p/19 sau mutația TP53, existând tendința ca aceste anomalii să fie prezente în ambele compartimente tumorale [12]. Până la 80% dintre oligoastrocitoame poartă mutația somatică la IDH1. Atât modificările genetice (e.g., deleția 1p/19q) cât și epigenetice (MGMT și metilarea promoterului RAASF1A) par să fie importante în geneza glioamelor și răspunsul/rezistența la radioterapie și chimioterapie [13].

Manifestări clinice

Crizele convulsive reprezintă manifestarea cea mai frecventă; ele pot fi parțiale sau generalizate. Apar la peste 90% dintre pacienți și sunt intractabile la 50%. Crizele epileptice sunt asociate mai frecvent cu tumorile corticale, în mod special frontale, temporale și insulare/parainsulare, și cu tumorile oligodendrogliale [14]. Nu există o asociere clară între severitatea epilepsiei și evoluția tumorii. Deficitele focale neurologice sunt neobișnuite, apărând după mulți ani. Hipertensiunea intracraniană este rară la pacienții cu tumori supratentoriale și este adesea întânită la cei cu tumori de fosă posterioară și tumori intraventriculare. Poate să apară hemoragie intratumorală.

Neuroimagistica clasică și avansată

IRM-ul clasic este util în diagnosticul diferențial, în biopsia ghidată și în rezecție, la stabilirea planului pentru radioterapie și pentru monitorizarea răspunsului la tratament [15]. GGM sunt vizualizate ca mase lezionale în hiposemnal în secvențele T1-ponderate și ca hipersemnal în cele T2-ponderate și FLAIR. De obicei, nu prind priză de contrast; atunci când aceast lucru se întâmplă poate indica prezența unei arii focale cu transformare într-un grad mai înalt, deși unele tumori, în particular oligodendroglioamele prezintă prindere parcelară de contrast, ceea ce rămâne constant de-a lungul timpului.

Utilizarea tehnicilor avansate de imagistică poate crește acuratețea diagnosticului [16,17] (Clasă II-III). Spectroscopia prin rezonanța magnetică (SRM) evaluează metaboliții importanți din tesutul tumoral. Spectrul tipic în cazul GGM constă în nivel crescut de colină, ceea ce semnifică un turn-over membranar crescut, și nivel scăzut de N-acetilaspartat, semnificând pierderi neuronale; modificări similare ca spectru pot fi întâlnite și în leziuni non-neoplazice. Stadializarea glioamelor nu este posibilă doar prin spectroscopie, deoarece există

o suprapunere considerabilă între glioamele de grad mic și cele de grad înalt. Prezența lactatului și a lipidelor este asociată cu activitate proliferativă mai crescută și o evoluție mai agresivă[18]. SRM este utilă în ghidarea unei biopsii către o zonă cu activitate intensă, dar nu în monitorizarea longitudinală [19].

IRM-ul de susceptibiliate dinamică cu contrast (DSC-IRM) permite măsurarea volumului sangvin cerebral relativ (rCBV) care se corelează cu vascularizaţia la nivel histologic. Creșterea rCBV în GGM prezice transformarea în tumoră cu malignitate crescută înainte ca aceasta să înceapă să capteze gadolinium [20]; totuși aceste observații sunt limitate la astrocitoame, deoarece oligodendroglioamele au rCBV semnificativ mai crescut [21].

Imagistica dinamică cu contrast crescut (DCE-IRM) măsoară permeabilitatea barierei hemato-encefalice prin metoda coeficientului de transfer, K^{trans}, care se află în legătură cu stadiul tumoral, deși corelația nu este la fel de valabilă ca cea pentru rCBV [22]. În ceea ce privește imagistica cu secvenţă de difuzie (dWI), valorile ADC sunt mai scăzute și mai variabile la oligodendroglioame în comparație cu astrocitoamele [23]. Nu există nicio corelație între ADC și colină [24].

IRM-ul cantitativ în cazul oligodendroglioamelor cu pierderea heterozigotismului cromozomului 1p/19q evidențiază un semnal T1 și T2 mai heterogen, cu margini slab diferențiate și rCBV mai crescut decât la tumorile fără modificări cromozomiale [25, 26].

Imagistica PET

PET cu[18F]-fluorodeoxiglucoză (FDG) are valoare limitată doarece GGM captează mai puțin FDG în comparație cu cortexul normal. Utilitatea FDG-PET se limitează la depistarea transformării maligne a astrocitoamelor (Clasă III) [27] și la diferențierea între necroza datorată iradierii şi recidiva tumorală (Clasă II) [28].

PET cu 11C-metionină (MET) este folosit cel mai adesea iar captarea de MET se corelează cu activitatea proliferativă a celulelor tumorale. Captarea MET-PET de bază în țesutul cerebral normal este mai redusă decât a FDG-PET, oferind un contrast bun al tumorii captante și delimitarea GGM [29]. GGM cu componentă oligodendroglială are o captare MET mai mare.

PET cu MET este util în diferențierea GGM de leziunile netumorale (Clasă II) [30], în ghidarea biopsiilor stereotaxice (Clasă II) [31], în definirea preoperatorie a volumului tumoral (Clasă II) [29] și în monitorizarea răspunsului la tratament (Clasa III) [32].

Dintre trasorii nou utilizați, 18F-fluoro-L-timidina este un marker de proliferare, acesta pătrunde în țesutul cerebral dacă există afectarea barierei hemato-encefalice, astfel că utilitatea lui este limitată [33].

Factori de prognostic

Vârsta de peste 40 de ani, şi prezenţa deficitelor preoperatorii sunt factori de prognostic prost (Clasă 1) [34, 35].

În ceea ce priveşte descoperirile imagistice, tumorile mai mari şi tumorile ce depăşesc linia mediană se corelează cu supravieţuire scurtă generală şi fără progresie (Clasă II) [34]. Ratele

de creştere sunt invers corelate cu supravieţuirea (Clasă III) [4]. Există raportări controversate dacă priza de contrast este asociată cu un prognostic prost [36, 37].

Un CBV mic [38] şi o recaptare scăzută a 11C-MET [39] se corelează cu o supravieţuire generală mai lungă şi fără progresie (Clasa a III-a).

Oligodendroglioamele au prognostic mai bun decât astrocitoamele, pe când oligoastrocitoamele au prognostic intermediar (Clasa I).

Pierderea 1p (cu sau fără pierderea 19q) este un factor de prognostic favorabil (Clasă II) [40, 41, 42]. Metilarea promotorului MGMT ar putea să prezică un timp mai scurt până la progresie la pacienţii netrataţi. [43], în timp ce prezice supravieţuirea fără progresie şi supravieţuirea generală mai lungă la pacienţii care primesc terapie cu temozolomidă (Clasă III) [44].

Mutaţia IDH1 a codonului 132 a fost sugerată recent ca un factor de prognostic favorabil independent [45].

Tratamentul antiepileptic

Nu există lucrări despre medicamentele antiepileptice (AED) la pacienţii cu glioame de grad scăzut şi crize. Nivelul de evidenţă este puternic pentru tratamentul crizelor în general.

La pacienţii cu crize unice, tratamentul cu antiepileptice iniţiat precoce întârzie apariţia crizelor recurente, comparativ cu tratamentul iniţiat tardiv, fără diferenţe în ce priveşte calitatea vieţii sau a complicaţiilor grave (Clasă I) [46].

Pacienţii fără un istoric de crize nu au nici un beneficiu de pe urma tratamentului profilactic [47, 48, 49] (Clasă I). Carbamazepina, fenitoina şi valproatul au clasă I de evidenţă a eficieţei [50]. Lamotrigina, gabapentina, oxcarbamazepina şi topiramatul s-au arătat echivalente carbamazepinei, fenitoinei şi valproatului [51]. În studiul SANAD lamotrigina a fost superioară carbamazepinei, gabapentinului şi topiramatului [52]. Valproatul poate potenţa hematotoxicitatea post-chimioterapie

Antiepilepticele inductoare enzimatice interacţionează cu unii agenţi chimioterapici (nitrosourea, paclitaxel, ciclofosfamida, topotecan, irinotecan, thiotepa, agenţi moleculari), fiind asociate cu niveluri sanguine scăzute şi toxicitate scăzută pentru măduva osoasă (Clasă II) [47].

Chirurgia

Chirurgia este necesară pentru a furniza ţesut pentru diferenţierea tipurilor histologice, gradarea malignităţii şi evaluarea statusului molecular al tumorilor. Mai mult, există scenarii care pun problema diagnosticului diferenţial între glioamele de grad redus şi leziuni non neoplazice (demielinizări, inflamaţie sau infecţie), şi astfel verificarea histologică este obligatorie.

Rezecţia totală ameliorează controlul crizelor, în particular la pacienţii cu un istoric lung de epilepsie şi tumori insulare (Clasa II) [14].

Utilizarea tehnicilor de cartografiere cerebrală (brain-mapping) creşte procentul de pacienţi la care se obţine rezecţia totată sau subtotală şi reduce deficitele permanente post-operatorii (Clasa II) [53, 54, 55].

Chirurgia cu pacientul în stare de veghe este o procedură bine tolerată şi poate: 1) să sporească indicaţiile de rezecţie în ariile elocvente; 2) identifică structurile cruciale pentru funcţiile cerebrale, în special pentru limbaj, atât la nivel cortical cât şi subcortical; şi 3) să optimizeze extensia rezecţiei, îndepărtarea gliomului fiind făcută corespunzător limitelor funcţionale (Clasa III) [55]. Chirurgia cu pacientul în stare de veghe a sporit siguranţa re-intervenţiei chirurgicale datorită mecanismelor de plasticitate cerebrală. Efectul extinderii indicaţiilor intervenţiei chirurgicale asupra supravieţuirii generale şi a celei fără progresie este încă neclar întrucât nu există studii randomizate care să se preocupe în special de acest lucru. Există o tendinţă generală pentru majoritatea articolelor publicate recent [56, 57] să sprijine rezecţiile extensive bazate pe impresia intraoperatorie a chirurgului (clasă II). Un punct critic este definirea precisă a rezecţiei totale, care pentru majoritatea GGM care nu captează contrast implică înlăturarea tuturor regiunilor hiperintense în secvenţele T2 sau FLAIR, şi acest lucru nu poate fi determinat decât prin compararea volumelor tumorale preoperatorii şi postoperatorii pe IRM. Aceasta a fost făcută doar în câteva studii, şi toate au arătat că rezecţia totală sau subtotală scade incidenţa recurenţei şi riscul de transformare malignă, şi ameliorează supravieţuirea fără progresie şi cea generală (clasă III) [54, 58]. Totuşi, chiar şi cu chirurgia ghidată-IRM, rezecţia totală este obţinută în nu mai mult de 36% dintre pacienţi [59].

Raportul iniţial al RTOG 9802 [60], care a urmărit postoperator pacienţii cu vârsta ≤ 40 ani şi rezecţie completă, a raportat o supravieţuire la 5 ani de 93%, dar 52% dintre pacienţi au prezentat evoluţie în 5 ani şi au avut nevoie de radioterapie de salvare. (clasa II).

Momentul operaţiei este controversat la pacienţii tineri, care se prezintă cu criză izolată (bine controlată medicamentos) şi cu tumori mici. Morbiditatea chirurgicală potenţială poate compromite statusul funcţional de altfel intact şi unii autori susţin amanarea intervenţiei chirurgicale, în favoarea controlului radiografic („politica aşteaptă-şi-observă”) [61, 62], în special pentru tumorile oligodendrogliale [63]. Riscul amânării intervenţiei chirurgicale este acela de a manageria mai târziu o masă tumorală mai mare, care poate suferi transformare anaplazică.

Radioterapia

Patru studii randomizate de fază III au fost efectuate până în prezent (Tabelul 15.1).

EORTC 22845 [57, 64] a investigat rolul momentului la care se iniţiază radioterapia (RT). Deşi supravieţuirea fără evoluţie a fost demonstrată la pacienţii trataţi precoce cu radioterapie, aceasta nu s-a tradus în îmbunătăţirea supravieţuirii pe termen lung (Clasă I). Pe lângă prelungirea timpului de progresie e tumorii, radioterapia are alte câteva efecte potenţial benefice cum ar fi controlul simptomatologiei, în particular controlul crizelor epileptice [65].

Două studii randomizate au investigat doze diferite de radiaţii. Studiile EORTC 22844 şi NCCTG nu au arătat nici un avantaj pentru doze mari versus doze mici (Clasă I) [66, 67]. Dacă sunt folosite doze mari, se observă creşterea toxicităţii, cu o incidenţă la 2 ani a necrozei

de iradiere de 2.5% [66] sau niveluri de funcţionalitate mai reduse, privind calitatea vieţii, în special pentru fatigabilitate, insomnie şi funcţia emoţională [68].

RTOG 9802 a comparat radioterapia singură cu RT + PCV [69]. Cum două treimi din pacienţii din braţul cu radioterapie care au progresat au primit chimioterapie, acest studiu poate fi considerat un studiu ce compară chimioterapia precoce versus chimioterapia în caz de progresie. Supravieţuirea fără progresie a fost ameliorată dar nu şi supravieţuirea generală (Clasă I). Cu toate acestea, la 2 ani, adăugarea PCV la RT a conferit un avantaj semnificativ al supravieţuirii generale şi supravieţuirii fără progresie, şi un risc mai redus de mortalitate cu 48% şi al progresiei cu 55%, sugerând un beneficiu tardiv al chimioterapiei. Toxicitatea de gradul 3-4 a fost mai mare la pacienţii care au primit RT+PCV (67% vs. 9%) (Clasă I).

Pacienţii trataţi cu radioterapie ‚whole brain' au prezentat o incidenţă crescută a leuco-encefalopatiei şi a tulburărilor cognitive în comparaţie cu pacienţii trataţi cu radioterapie focală (Clasa II) [70]. În studiile care au folosit standardele moderne de radioterapie, s-au observat efecte mai puţin negative asupra cogniţiei (Clasă II) [71, 72, 73], deşi datele recente referitoare la pacienţii care au avut o perioadă de urmărire neuropsihologică medie de 12 ani şi care nu au prezentat o progresie a tumorii, sugerează că pacienţii fără radioterapie îşi menţin statusul cognitiv, pe când pacienţii care fac radioterapie prezintă o agravare şi a funcţiilor de execuţie, precum şi a vitezei de procesare a informaţiilor [74].

Tabelul 15.1 Studii de faza a II-a pentru radioterapie şi chiimoterapie pentru glioamele grad redus

Studiu	Braţe de tratament/ Nr.Pacienţi	Supravieţuirea fără progresie la 5 ani (valoarea lui P)		Supravieţuirea generală la 5 ani (valoarea lui P)	
EORTC 22845	S (157)	37%		66%	
	S + RT (154)	44%	P = 0.02	63%	NS
EORTC 22844	S +RT 45 Gy (171)	47%		58%	
	S + RT 59.4 Gy	50%	NS	59%	NS
NCCTG	S + RT 50.4 Gy	55%		72%	
	S + RT 64.8 Gy	52%	NS	64%	NS
RTOG 94 02	S + RT (125)	46%		63%	
	S + RT + PCV (126)	63%	P = 0.005	72%	NS

Chimioterapia

Utilitatea chimioterapiei pentru pacienţii care prezintă evoluţie după chirurgie sau radioterapie este bine stabilită (Clasă II), cu mai multe date disponibile pentru tumorile oligodendrogliale. PCV (procarbazină, CCNU şi vincristină) şi temozolomida (TMZ) au rate obiective de răspuns la CT/IRM (45-62%) şi durată a răspunsului (10-24 de luni) similare, cu un profil de toxicitate ce favorizează temozolamida în termeni de tolerabilitate (mielotoxicitate redusă) şi intensitate mai mare a dozei [75, 76, 77, 78, 79]. Rata de răspuns a tumorilor captante, posibil reflectând o patologie de grad înalt, este mai mare decât a tumorilor necaptante. Un beneficiu clinic (ex. reducerea frecvenţei crizelor şi ameliorarea deficitelor neurologice) este des observat la pacienţii cu răspuns radiologic şi la unii pacienţi cu boală stabilă.

Chimioterapia (PCV sau TMZ) ca tratament iniţial după chirurgie a fost investigată la pacieţii cu risc înalt (cei cu rezecţie incompletă, crize persistente şi evoluţie pe CT sau IRM). Toate studiile au nivel de evidenţă de Clasă II [80, 81, 82, 83]. În general lipsesc răspunsurile complete, cu prevalenţa răspunsurilor minore faţă de cele parţiale (în total 53%), iar scăderea maximă în dimensiuni a tumorii poate fi întârziată cu până la 24-30 de luni. Pacienţii, la care există posibilitatea de răspuns, au tumori oligodendrogliale simptomatice/în creştere, dar şi tumorile mixte sau astrocitice pot răspunde la chmioterapie. Majoritatea pacienţilor cu crize au un beneficiu clinic, chiar în absenţa modificărilor radiologice. Evaluarea răspunsului prin IRM convenţional (secvenţă T2 şi/sau FLAIR) este dificilă la tumorile necaptante. Chimioterapia cu nitrozuree poate fi un tratament iniţial eficient pentru astrocitoamele nerezecabile (Clasă IV) [84].

Rata de răspuns după chimioterapie este mai ridicată şi durata răspunsului este mai lungă la pacienţii cu pierdere de 1p/19q decât la cei cu 1p/19q intact [83] (Clasa III).

Dozele reduse de TMZ pe o perioadă mai lungă oferă potenţiale avantaje faţă de doze standard, în special la tumorile nemetilate (Clasă III) [85], însă toxicitatea poate să crească [86]. Chimioterapia preoperatorie poate să reducă extensia/gradul de infiltrare al tumorii şi astfel să faciliteze rezecţia chirurgicală (Clasă IV) [87].

Deficite neurocognitive

Deficitele neurocognitive la pacienţii cu GGM pot fi cauzate de tumora însăşi, de epilepsia secundară, de tratament sau stresul psihologic. Declinul cognitiv, care poate în cele din urmă să conducă la demenţă, afectează negativ calitatea vieţii şi starea de bine a pacientului. În consecinţă, funcţia neurocognitivă este din ce în ce mai mult încorporată ca măsură secundară de prognostic în studiile clinice efectuate la pacienţi cu GGM. În literatură, prognosticul neurocognitiv a fost evaluat sistematic într-un număr redus de studii, cu un număr relativ mic de pacienţi (Clasă II).

În ceea ce priveşte efectele tumorii, Tucha şi colab. (2000) [88] au descoperit deficite neurocognitive precum alterarea funcţiilor executive, atenţiei şi memoriei la 91% dintre pacienţi înainte de intervenţia chirurgicală. Pacienţii cu gliom sunt predispuşi la deficite neurocognitive globale, spre deosebire de pacienţii cu accident vascular cerebral, care tind sa aibe deficite specifice legate de localizarea leziunii. Pacienţii cu tumoră în emisferul dominant au mai multe probleme de memorie dar şi o atenţie, fluenţă verbală şi memorare verbală mai scăzută decât cei cu tumori non-dominante [89] şi este puţin probabil ca acestea să se amelioreze după intervenţi chirurgicală [90].

Datorită reducerii masei tumorale, chirurgia este mai benefică sau cel puţin nu agravează funcţia neurocognitivă (Clasă II). Cu toate acestea, chirurgia poate genera deficite neurocognitive focale tranzitorii [55].

Severitatea deficitelor neurocognitive după radioterapie variază de la perturbări minore ale atenţiei sau memoriei până la demenţă (Clasă II). O urmărire a studiului lui Klein şi colab. (2003) [74] a demonstrat că există o relaţie între statusul neurocognitiv şi atrofia cerebrală şi leucoencefalopatie, iar anomaliile radiologice se agravează doar la grupul iradiat. Efectele secundare neurocognitive ale antiepilepticelor se pot adăuga tulburărilor anterioare datorate

chirurgiei sau radioterapiei (Clasa II). Antiepilepticele mai vechi (fenobarbitalul, fenitoinul, carbamazepina, acidul valproic) pot altera funcţia neurocognitivă prin afectarea atenţiei şi memoriei [91]. Dintre noile antiepileptice, gabapentinul, lamotrigina şi levetiracetamul au mai puţine efecte adverse, în timp ce topiramatul este asociat cu cel mai mare risc de afectare neurocognitivă [92].

Un studiu randomizat a arătat că reabilitarea cognitivă are efect salutar atât pe afectările cognitive pe termen scurt şi lung cât şi pe fatigabilitatea mentală (Clasă II) [93].

Recomandări

1. Astrocitoamele, oligodendroglioamele şi oligoastrocitoamele sunt diagnosticate folosind criteriile morfologice în conformitate cu clasificarea OMS (Nivel A).
2. Pierderea combinată de 1p/19q este un marker favorabil pentru diagnosticul de oligodendrogliom sau oligoastrocitom (Nivel B)
3. IRM cu substanţă de contrast este "standardul de aur" pentru monitorizarea GGM după operaţie: o examinare IRM la fiecare 6 luni poate fi suficientă, în afară de cazul în care medicul are o altă opinie (indicaţie de bună practică medicală)
4. SRM este utilă în diferenţierea GGR de leziuni netumorale, în evaluarea preoperatorie a extinderii tumorii şi ghidarea biopsiilor stereotaxice (Nivel C)
5. DSC-IRM poate fi folosit pentru urmărirea pacienţilor pentru a evalua riscul de transformare malignă (Nivel C)
6. PET cu FDG este util în detectarea transformării maligne a astrocitoamelor (nivel C) şi pentru diferenţierea între necroza de iradiere şi recidiva tumorală (Nivel B)
7. PET cu MET este util pentru diferenţierea GGM de leziunile netumorale (Nivel B), ghidajul biopsiilor stereotaxice (Nivel B), evaluarea pre-tratament (Nivel B) şi monitorizarea tratamentului (Nivel C).
8. Antiepilepticele nu trebuie folosite în scop profilactic înaintea apariţiei crizelor epileptice (nivel A).
9. Antiepilepticele trebuie folosite după prima criză.
10. Antiepilepticele trebuie individualizate în conformitate cu tipul crizei, co-medicaţia, comorbidităţile şi preferinţele pacientului (indicaţie de bună practică medicală).
11. La pacienţii care au nevoie de chimioterapie, sunt preferate medicamentele antiepileptice care nu sunt inductoare enzimatice (Nivel B).
12. Rezecţia chirurgicală reprezintă prima opţiune de tratament, având ca scop rezecţia maximală a masei tumorale ori de câte ori este posibil, cu reducerea morbidităţii postoperatorii (Nivel B). Identificarea ariilor cerebrale elocvente, care trebuie conservate în timpul operaţiei, se realizează prin intermediul modalităţilor neuroimagistice preoperatorii (fIRM, tractografie) şi tehnici de cartografiere cerebrală intraoperatorii (Nivel B), iar intervenţia chirurgicală cu pacientul în stare de veghe ar putea îmbunătăţi rezultatele (Nivel C).
13. Când operaţia nu este fezabilă datorită localizării tumorii, extensiei sau comorbidităţilor, o biopsie (stereotaxică sau deschisă) ar trebui efectuată pentru a obţine un diagnostic histologic (indicaţie de bună practică medicală)
14. Pentru pacienţii cu prognostic nefavorabil (vârsta înaintată, cu rezecţie incompletă sau fără rezecţie, simptome neurologice existente) tratamentul adjuvant este indicat în

orice moment (Nivel B), cel mai frecvent fiind folosită radioterapia (indicaţie de bună practică medicală)

15. O doză totală de 50.4-54 Gy în fracţiuni de 1.8 Gy reprezintă standardul actual de tratament (Nivel A). Tehnicile moderne de radioterapie (administrare conformă a dozei sau tehnici de intensitate-modulată) sunt de preferat (nivel B)
16. Pacienţii tineri (<40 de ani) cu rezecţie (aproape-) completă, şi cu componentă oligodendroglială au un prognostic mai favorabil, şi pot fi evaluaţi după intervenţia chirurgicală (Nivel B), dar urmărirea riguroasă este necesară (indicaţie de bună practică medicală)
17. Chimioterapia este o opţiune pentru pacientii cu recurenţă după chirurgie şi radioterapie (Nivel B)
18. Chimioterapia reprezintă o opţiune ca tratament iniţial la pacienţii cu tumoră reziduală de dimensiuni crescute după intervenţia chirurgicală sau tumori nerezecabile pentru a întârzia riscul de neurotoxicitate tardivă datorat radioterapiei cu câmp larg, în special când este prezentă pierderea 1p/19q (Nivel B)
19. Testele neuropsihologice efectuate la momentul diagnosticului şi în timpul urmăririi pot fi utile, fiind selectate corespunzător contextului clinic (indicaţie de bună practică medicală). Testele neuropsihologice trebuie să conţină materiale şi metode de aplicare standardizate, date normative publicate, fiabilitate moderat-înaltă pentru testare-retestare, timp scurt de efectuare (30-40 de minute) şi să poată înregistra modificarile în timp.
20. Reabilitarea cognitivă poate fi de folos (nivel B)

Bibliografie

1. Duffau, L, Capelle, L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer* 2004; 100:2622-6.
2. Claus, EB, Black, PM. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program, 1973-2001. *Cancer* 2006; 106:1358-63.
3. Mandonnet, E, Delattre, JY, Tanguy, ML, *et al.* Continuous growth of mean tumour diameter in a subset of grade H gliomas. Ann *Neurol* 2003; 53:524-8.
4. Rees, J, Watt, H, Jager, HR, *et al.* Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol* 2009; 72:54-64.
5. Schiff, D, Brown, PD, Giannini, C. Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology* 2007; 69:1366-73.
6. Brainin, M, Barnes, M, Baron, JC, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neural* 2004; 11:577-81.
7. Louis, D, Ohgaki, H, Wiestler, 0, Cavenee, W (eds). *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*, 4th edn, 2007; IARC, Lyon.
8. Okamoto, Y, Di Patre, PL, Burkhard, C, *et al.* Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 2004; 108:49-56.
9. Balsa, J, Meyer, J, Mueller, W, *et al.* Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumours. *Acta Neuropathol* 2008; 116:597-602.
10. Kraus, TA, Koopmann, J, Kaskel, P, *et al.* Shared allelic losses on chromosomes 1p and 19q suggest a common origin of oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neuropath Exp Neural* 1995; 54:91-5.

11. Coons, SW, Johnson, PC, Scheithauer, BW, *et al.* Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 1997; 79:1381-93.
12. Maintz, D, Fiedler, K, Koopmann, J, *et al.* Molecular genetic evidence for subtypes of oligoastrocytomas. *J Neuropathol Exp Neural* 1997; 56:1098-104.
13. Lorente, A, Mueller, W, Urdangarin, E, *et al.* RASSF1A, BLU, NORE1A, PTEN and MGMT expression and promoter methylation in gliomas and glioma cell lines and evidence of deregulated expression of de novo DNMTs. *Brain Pathol* 2009; 19:279-92.
14. Chang, EF, Potts, MB, Keles, GE, *et al.* Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. J *Neurosurg* 2008; 108:227-35.
15. Sanders, WP, Chistoforidis, GA. Imaging of low-grade primary brain tumours, in *The Practical Management of Low-Grade Primary Brain Tumours* (eds JP Rock, ML Rosenblum, EG Shaw, IG Cairncross), 1999; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 5-32.
16. Law, M, Yang, S, Wang, H, *et all* Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *ARM* Am *j Neuroradiol* 2003; 24:1989-98.
17. Zonari, P, Baraldi, P, Crisi, G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 2007; 49:795-803.
18. Guillevin, R, Menuel, C, Duffau, H, *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. J *Neurooncol* 2008; 87:181-7.
19. Reijneveld, JC, van der Grond, J, Ramos, LM, *et al.* Proton MRS imaging in the follow-up of patients with suspected low-grade gliomas. *Neuroradiology* 2005; 47:887-91.
20. Danchaivijitr, N, Waldman, AD, Tozer, DJ, *et al.* Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology* 2008; 247:170-8.
21. Cha, S, Tihan, T, Crawfoed, F, *et al.* Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:266-73.
22. Law, M, Yang, S, Babb, IS, *et al.* Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AMR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 746-55.
23. Khayal, IS, McKnight, TR, McGue, C, *et* at. Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy of newly diagnosed grade II gliomas. *NMR Blamed* 2009; 22:449-55.
24. Khayal, IS, Crawford, FW, Saraswathy, S. Relationship between choline and apparent diffusion coefficient in patients with gliomas. J *Magn Reson Imaging* 2008; 27: 718-25.
25. Jenkinson, MD, du Plessis, DG, Smith, TS, *et* al. Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: correlation with MRI features. *Brain* 2006; 129:1884-91.
26. Brown, R, Zlatescu, M, Sijben, A, *et al.* The use of magnetic resonance imaging to noninvasively detect genetic signatures in oligodendroglioma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2357-62.
27. Di Chiro, G, Brooks, RA. PET-FDG of untreated and treated cerebral gliomas. *iNucl Med* 1988; 29:421-3.
28. Minn, H. PET and SPECT in low-grade gliomas. *Eur JRadial* 2005; 56:171-8.
29. Kaschten, B, Stevenaert, A, Sadzot, B, et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-I 1-methionine. *J Nucl Med* 1998; 39:778-85.
30. Herholz, K, Holzer, T, Bauer, B, *et al.* 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998; 50:1316-22.
31. Pirotte, B, Goldman, S, Massager, *N, et al.* Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas. *J Nucl Med* 2004; 45:1293-8.
32. Nuutinen, J, Sonninen, P, Lehikoinen, P. Radiotherapy treatment planning and long-term followup with [(11)C] methionine PET in patients with low-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:43-52.
33. Jacobs, AH, Thomas, A, Kracht, LW, *et al.* 18F-fluoro-L-thymidine and 11C-methylmethionine as markers of increased transport and proliferation in brain tumours. *Nucl Med* 2005; 46:1948-58.
34. Pignatti, F, van den Bent, MJ, Curran, D, *et al.* Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. J *Clin Oncol* 2002; 20:2076-84.

35. Lebrun, C, Fontaine, D, Ramaioli, A, *et al.* Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 2004; 62: 1783-7.
36. PaRad, J, Capelle, L, Taillandier, L, *et of* Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2009; 11:176-82.
37. Chaichana, KL, McGirt, MJ, Niranjan, A. Prognostic significance of contrast-enhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res* 2009; 31:931-9.
38. Law, M, Young, RJ, Babb, JS, *et al.* Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2008; 247: 490-8.
39. Ribom, D, Eriksson, A, Hartman, M, *et al.* Positron emission tomography (11)C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* 2001; 92:1541-9.
40. Smith, IS, Perry; A, Borell, TI, *et al.* Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J* Clin *Oncol* 2000; 18:636-45.
41. Kujas, M, Lejeune, J, Benouaich-Amiel, A, *et al* Chromosome 1p loss: a favorable prognostic factor in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 2005; 58:322-6.
42. Weller, M, Berger, H, Hartmann, C, *et al.* Combined 1 p/19q loss in oligodendroglial tumours: predictive or prognostic biomarker? *Clin Cancer Res* 2007; 13:6933-7.
43. Komine, C, Watanabe, T, Katayama, *Y, et al.* Promoter hypermethylation of the DNA repair gene 06-methyl-guanine-DNA methyltransferase is an independent predictor of shortened progression free survival in patients with low-grade diffuse astrocytomas. *Brain Pathol* 2003; 13: 176-84.
44. Everhard, 5, Kaioshi, G, Criniere, E, *et al* MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neural* 2006; 60:740-3.
45. Sanson, M, Marie, Y, Paris, S, *et al.* Isocitrate dehydrogenase codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. J *Clin Oncol* 2009; 27:4150-4.
46. Marson, A, Jacoby, A, Johnson, A, *et al.* Immediate *versus* deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2007-13.
47. Glantz, Ml, Cole, BF, Forsyth, PA, *et al.* Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumours. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54:1886-93.
48. Perry, J, Zinman, L, Chambers, A, *et al.* The use of prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumours - a systematic review. Curr *Oncology* 2006; 13:222-9.
49. Tremont-Lukas, IW, Ratilal, BO, Armstrong, T, *et al.* Anti-epileptic drugs for preventing seizures in patients with brain tumours (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2, Art No C0004424.
50. ILAE Treatment Guidelines. Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial mono-therapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47:1094-120.
51. Wilby, J, Kainth, A, Hawkins, N, *et al.* Clinical effectiveness, tolerability and cost effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-157.
52. Marson, AG, Appleton, R, Baker, GA, *et al.* A randomised controlled trial examining the longerterm outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 2007; 11:1-134.
53. Bello, L, Gallucci, M, Fava, M, *et* al. Intraoperative subcoi ti-cal language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery* 2007; 60: 67-80.
54. Smith, JS, Chang, EF, Lamborn, KR, *et al.* Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26:1338-45.
55. Duffau, H. Surgery of low-grade gliomas: towards a functional neurooncology. Curr *Opin Oncol* 2009; 21:543-9.
56. Keles, GE, Lamborn, KR, Berger, MS. Low grade hemispheric gliomas in adults: *a* critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001; 95:735-45.
57. Karim, AB, Afra, 0, Cornu, P, *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.
58. 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: 1784-91.

59. Claus, EB, Horlacher, A, Hsu, L, *et al.* Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005; 103: 1227-33.
60. Shaw, EG, Berkey, B, Coons, SW, *et* al. Recurrence following neurosurgeon-determined grosstotal resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008; 109:835-41.
61. Recht, LD, Lew, R, Smith, TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neural* 1992; 31:431-6.
62. Reijneveld, 1C, Sitskoorn, MM, Klein, *M, et al.* Cognitive status and quality of life in patients with suspected versus proven low-grade gliomas. *Neurology* 2001; 56:618-23.
63. Olson, JD, Riedel, E, DeAngelis, LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 2000; 54:1442-8.
64. van den Bent, MJ, Afra, D, de Witte, 0, *et al.* EORTC Radiotherapy and Brain Tumour Groups and the UK Medical Research Council. 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.
65. Soffietti, R, Borgognone, M, Ducati, A, *et* a/. Efficacy of radiation therapy on seizures in low-grade astrocytomas. *Neuro-Oncol* 2005; 7:389. (suppl. World Congress of NeuroOncology, Ediburgh, 2005).
66. Shaw, E, Arusell, 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; 20:2267-76.
67. Karim, AB, Maat, B, Hatlevoll, R, *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.
68. 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 randomised phase HI trial on dose response (EORTC trial 22844). *Eur J Cancer* 1998; 34: 1902-9.
69. Shaw, EG, Wang, M, Coons, SW, *et al.* Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: radiation therapy (RT) versus RT procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low-grade gliomas (LGG). *J* Clin *Oncol* 2008; 26:90s, 2006.
70. Surma-aho, 0, Niernela, M, Vilkki, J, *et al.* Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001; 56:1285-90.
71. Taphoorn, MJ, Schiphorst, AK, Snoek, FJ, *et al.* Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 1994; 36: 48-54.
72. Klein, M, Heimans, JJ, Aaronson, NE, *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.
73. Laack, NN, Brown, PD., Ivnik, RJ, *et al.* Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Phys* 2005; 63:1175-83.
74. Douw, L, Klein, M, Fagel, SS, *et al.* Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 810-18.
75. Soffietti, R, Ruda, R., Bradac, GB, Schiffer, D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 1998; 43:1066-73.
76. van den Bent, MJ, Eros, JM, Heimans, JJ, *et al.* Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology* 1998; 51:1140-5.
77. van den Bent, MJ, Taphoorn, MJ, Brandes, AA, *et al. Phase* II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumours: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group Study 26971.1 *Clin Oncol* 2003; 21: 2525-8.
78. Pace, A, Vidiri, A, Galie, E, *et ad.* Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003; 14:1722-6.
79. Quinn, JA, Reardon, DA, Friedman, AH, *et al.* Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. J *Clin Oncol* 2003; 21:646-51.

80. Brada, M, Viviers, L, Abson, C, *et al.* Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003; 14:1715-21.
81. Buckner, JC, Gesme, D, Jr, O'Fallon, JR, *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,
82. Hoang-Xuan, K, Capelle, L, Kujas, M, *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-S.
83. Kaloshi, G, Benouaich-Amiel, A, Diakite, F, *et al.* Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of Ip/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007; 68: 1831-6.
84. Frenay, MP, Fontaine, D, Vandenbos, F, *et al.* First-line nitrosourea-based chemotherapy in symptomatic nonresectabie supratentorial pure low-grade astrocytomas. Eur *J Neurol* 2005; 12:685-90.
85. Kesari, S, Schiff, D, Drappatz, J, *et al.* Phase II study of protracted daily temozolomide for lowgrade gliomas in adults. *Clin Cancer Res* 2009; 15:330-7.
86. Tosoni, A, Franceschi, E, Ermani, M, *et al.* Temozolomide three weeks on and one week off as first-line therapy for patients with recurrent or progressive low-grade gliomas. *Neurooncol* 2008; 89:179-85.
87. Duffau, H, Taillandier, L, Capelle, L. Radical surgery after chemotherapy: a new therapeutic strategy to envision in grade II glioma. J *Neurooncol* 2006; 80:171-6
88. Tucha, 0, Smely, C, Preier, M, Lange, KW, Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumours. *Neurosurgery* 2000; 47:324-33.
89. Hahn, CA, Dunn, RH, Logue, PE, *et al,* Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumours. *Int J RadiatOncol Biol Phys* 2003; 55:992-9.
90. Yoshii, Y, Tominaga, D, Sugimoto, *K, et al.* Cognitive function of patients with brain tumour in pre- and postoperative stage. *Surgical Neurol* 2008; 69:51-61
91. Meador, KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002; 58:21-6.
92. Meador, KJ. Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2006; 68:63-7.
93. Gehring, K, Sitskoorn, MM, Goody, CM, *et al.* Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *I Clin Oncol* 2009; 27: 3712-22.