

# Radiotherapie bei Gliomen

## Ihre Bedeutung im interdisziplinären Therapiekonzept

Die Behandlung von Patienten mit Gliom erfolgt operativ, radioonkologisch und medikamentös. Indikationsstellung und Durchführung der Radiotherapie sollten Alter und Allgemeinzustand des Betroffenen berücksichtigen. Die postoperative Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von bis zu 60 Gy ist eine wichtige etablierte Massnahme bei Grad-III/IV-Tumoren. Bei den niedriggradigen Gliomen (WHO-Grad II) besteht die Indikation zu einer Radiotherapie mit 45 bis 54 Gy in der Regel bei einem Progress nach Operation oder bei Inoperabilität.

LUDWIG PLASSWILM

### Gliome Grad III/IV

Seit fast 30 Jahren ist die Strahlentherapie neben dem neurochirurgischen Eingriff die Standardtherapie des Glioblastoms. Da sich die überwiegende Zahl dieser Gliome primär unifokal ausbreitet, kommt der lokalen Kontrolle des Tumorwachstums eine besondere Bedeutung zu. Die postoperative Strahlentherapie verlängert die Überlebenszeit der Patienten. Unverändert sind heute noch die Ergebnisse von Walker aus dem Jahr 1979 gültig, nach denen die postoperative Strahlentherapie eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit von vier bis fünf auf zirka neun bis zehn Monate erreichen kann (1). Da viele der Glioblastompatienten älter als 70 Jahre sind, stellt gerade die Behandlung dieser Gruppe eine besondere Herausforderung dar.

### Bestrahlungsplanung

Besondere Sorgfalt gilt der exakten und reproduzierbaren Lagerung der Patienten über alle Phasen der Bestrahlungsplanung und deren Durchführung. Individuell angepasste Maskenfixationssysteme erhöhen die Positionierungsgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der geplanten Bestrahlungsvolumina über die komplette Behandlungsdauer. Die medizinische und physikalische Bestrahlungsplanung hat die Aufgabe, durch eine optimale Dosisverteilung eine effektive Dosisbelastung im Bereich der Primärtumorregion zu gewährleisten und dabei die unerwünschten strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen an den umgebenden Normalgeweben auf das unumgängliche Mass zu begrenzen.

### Zielvolumendefinition

Ursprünglich wurde die Strahlentherapie bei malignen Gliomen als Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Mehrere Phase-II-Studien konnten jedoch belegen, dass konformierende Bestrahlungstechniken mit Erfassung der erweiterten Tumorregion vergleichbare Ergebnisse erzielen und gleichzeitig aufgrund der Volumenreduktion zu weniger unerwünschten Nebenwirkungen führen (2). Die Ganzhirnbestrahlung ist damit heute als Behandlungskonzept obsolet. Für die technische Realisierung der Strahlentherapie muss die Anatomie des zu erfassenden Zielvolumens bekannt sein. Dies geschieht durch Anfertigen eines sogenannten Planungscomputertomogramms des Patienten. Das Zielvolumen der Radiotherapie entspricht der erweiterten Primärtumorregion (s.o.) und wird anhand der prä- und postoperativen Schnittbilddiagnostik und aufgrund der Informationen aus dem Operationsbericht und der Histologiebeschreibung festgelegt. Das Vorgehen

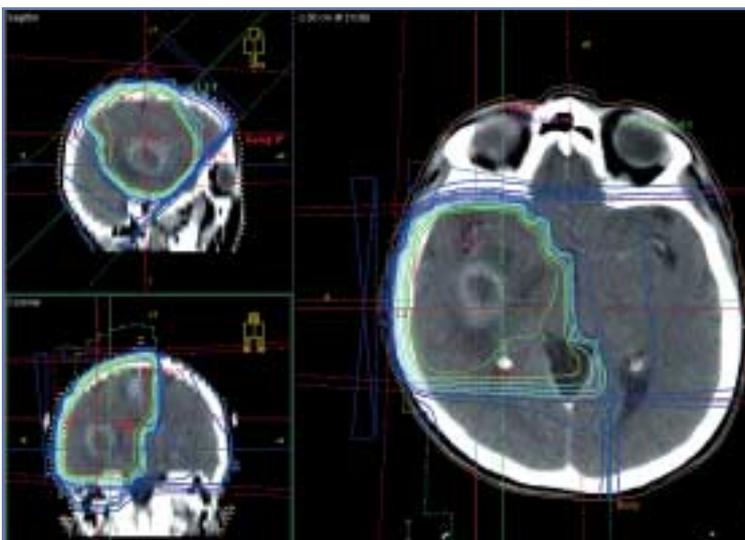


Abbildung: Beispiel einer dreidimensional konformal geplanten Dosisverteilung. Innere grüne Linie entspricht der 100%-Isodose  
Äussere blaue Linie entspricht der 10%-Isodose

bei der Zielvolumendefinition, und die Angaben zur Dosispezifikation erfolgen nach Richtlinien der ICRU (International Commission on Radiation Units).

**Räumliche (dreidimensionale konformale) Dosisverteilung**

Nach der Zielvolumendefinition erfolgt die CT-gestützte dreidimensionale Anpassung der Isodosenverteilung an das Zielvolumen. Mithilfe moderner Bestrahlungsplanungssysteme werden Bestrahlungstechniken generiert, die im definierten Zielvolumen eine homogene Dosisverteilung erreichen und daneben ein Überschreiten von Toleranzdosen in den Risikostrukturen des umgebenden Normalgewebes (z.B. Hirnstamm, Chiasma opticum, zervikales Rückenmark, Nervus opticus, Augenlinse) vermeiden helfen (vgl. *Abbildung*).

**Fraktionierung (zeitliche Dosisverteilung) und Dosierung der Radiotherapie**

Die zeitliche Dosisverteilung wird durch die Fraktionierung realisiert. Dabei wird die Gesamtdosis der Bestrahlung in eine bestimmte Zahl von Einzeldosen aufgeteilt. Bei der Radiotherapie hoch maligner Gliome sollte eine Gesamtdosis von zirka 60 Gy (mit täglichen Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy über 6 Wochen) zumindest bei Patienten, die jünger als 65 bis 70 Jahre sind, nicht unterschritten werden (1, 3). Bei Patienten mit einer sehr ungünstigen Prognose, insbesondere einem schlechten Allgemeinzustand (niedriger Karnofsky-Index), werden auch sogenannte hypofraktionierte Konzepte mit Einzeldosen von beispielsweise 3,0 Gy bis zu Gesamtdosen von 36 bis 45 Gy favorisiert (sofern in den Zentren überhaupt die Indikation zur Radiotherapie gestellt wird).

Da die Überlebenszeiten mit malignem Gliom trotz der hier beschriebenen postoperativen konventionell fraktionierten Bestrahlung begrenzt bleiben, wurde geprüft, ob eine dosisintensivierte (z.B. hyperfraktionierte) Strahlentherapie (Applikation von 2 Bestrahlungsfraktionen pro Tag) eine Verbesserung der Heilungschancen erreichen kann. Eine solche Dosisescalations-Phase-II-Studie mit Gesamtdosen von 61,4, 71,2 und 80 Gy (siehe *Tabelle*) konnte keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit errei-

Tabella:

Autor/Studie	Anzahl Patienten	Gesamtdosis/ Fraktionierung	Medianes Überleben
Fulton et al., 1992	100	61,4 Gy	46 Wochen
	73	71,2 Gy	38 Wochen
	107	80,0 Gy (3 x 0,89 Gy/Tag)	45 Wochen (n.s.)
Werner-Wasik et al., 1996 (RTOG 8302)	78	64,8 Gy	11,4 Monate
	158	72,0 Gy	12,7 Monate
	86	76,8 Gy	12,0 Monate
	120	81,6 Gy (2 x 1,2 Gy/Tag + BCNU)	11,7 Monate (n.s.)

chen (4). Auch in einer US-amerikanischen Studie mit Gesamtdosen von 64,8, 72,0, 76,8 und 81,6 Gy bei zweimal täglicher Bestrahlung mit jeweils 1,2 Gy konnte kein relevanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden (5). Daten einer Dosisescalationsstudie, durchgeführt unter Anwendung einer zeitgemässen dreidimensional konformalen Technik, zeigen auch bei Bestrahlung mit 90 Gy ein medianes Überleben von zwölf Monaten (6). Somit finden sich bis anhin keine Daten für eine Dosisescalation der Strahlentherapie ausserhalb von Studien.

**Radiotherapie älterer Patienten**

Die postoperative Bestrahlung gehört, zumindest nach den Ergebnissen einer prospektiv randomisierten Studie der Association of French-Speaking Neuro-Oncologists, auch bei älteren Patienten zum Behandlungskonzept (7). Patienten im Alter von 70 Jahren oder älter wurden postoperativ randomisiert zur Bestrahlung (bis zu einer Gesamtdosis von ca. 50 Gy bei 1,80 Gy pro Tag) und «best supportive care» oder in der zweiten Gruppe zu einer alleinigen «best supportive care-Strategie». Bei der bestrahlten Gruppe betrug das mediane Überleben 29 Wochen (versus 17 Wochen für die nicht bestrahlten Patienten). Das optimale Dosis- und Fraktionierungskonzept für diese älteren Patienten ist jedoch noch nicht geklärt. Nach einer US-amerikanischen randomisierten Studie sind auch hypofraktionierte Konzepte bei diesen Patienten wirksam (8).

**Adjuvante Radiochemotherapie**

In den letzten Jahren hat sich die adjuvante Chemotherapie zusätzlich zur Strahlentherapie bei Patienten mit einem Gliom Grad IV immer mehr im klini-

schen Alltag durchgesetzt. Es liegen Ergebnisse verschiedener prospektiver Untersuchungen vor, die den Stellenwert einer zusätzlichen Chemotherapie geprüft haben. In der Studie des britischen Medical Research Council war die zusätzliche Gabe von Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV-Schema) wirkungslos mit einem medianen Überleben von 9,5 versus 10 Monate (9). In der NOA-01-Studie (neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft) lag die mediane Überlebenszeit (Patienten mit Karnofsky-Index > 60%) nach einer Radio- plus Chemotherapie (ACNU/VM-26) bei 17,3 Monaten (10). Die Studie von EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) und dem kanadischen NCI (NCIC, National Cancer Institut of Canada) zur Rolle der adjuvanten simultanen Radiochemotherapie und anschliessenden Erhaltungstherapie mit Temozolomid beim Glioblastoma multiforme zeigte einen signifikanten Vorteil für die kombinierte Behandlung. Durch diese kombinierte Therapie konnte eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 12,1 auf 14,6 Monate und der Zwei-Jahres-Überlebensrate von 10 auf 27% erreicht werden (11). Hämatologische Grad-3- oder -4-Toxizitäten traten bei 7% der kombiniert behandelten Patienten auf. Diese Art der Kombinationsbehandlung gilt heute als Standard. Einzelheiten, speziell auch der molekularbiologischen Grundlagen zur Temozolomid-Therapie, werden detailliert in diesem Heft im Beitrag von Hofer und Stupp (S. 26 ff) dargestellt.

**Rezidivtherapie bei malignen Gliomen**

Die Diagnose eines möglichen Rezidivs nach Operation und Bestrahlung ist auch mit modernen bildgebenden Verfahren

schwierig hinsichtlich der Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe und posttherapeutischer Entzündung oder Nekrose. Allgemeingültige Empfehlungen zur Rezidivtherapie kann es derzeit aufgrund der in der Regel erheblich variierenden individuellen klinischen Konstellationen nicht geben. Möglich ist eine erneute Operation mit Resektion und histologischer Sicherung des Rezidivs. Erfolgte initial noch keine Radiotherapie, muss die Indikation zur Bestrahlung nun sicher geklärt werden. Bei strahlentherapeutischer Vorbehandlung kann im Einzelfall geprüft werden, ob bei umschriebenen nicht resektablen oder inkomplett resezierten Gliomrezidiven eine erneute Strahlentherapie – zum Beispiel in stereotaktischer Konformationstechnik und bei Anwendung eines hypofraktionierten Dosierungskonzepts – durchgeführt werden kann.

### WHO-Grad-III-Tumoren

Im Vergleich zu den Grad-IV-Tumoren ist die Prognose bei dieser Erkrankungsform günstiger: Gerechnet wird mit zirka zwei bis über fünf Jahren medianem Überleben, je nach histologischem Subtyp und Prognosefaktoren.

Beim *anaplastischen Astrozytom* sollte sich postoperativ eine weitere Behandlung, standardmässig in Form einer Strahlentherapie, anschliessen. Die Radiotherapie dieser Grad-III-Tumoren entspricht hinsichtlich Dosierung und Zielvolumen den Empfehlungen der oben beschriebenen Grad-IV-Tumoren. Häufig wird bei Patienten mit dieser Diagnose ebenfalls die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie gestellt. Eindeutig gesicherte Daten zum möglichen zusätzlichen Nutzen dieser Kombination, basierend auf Phase-III-Studien und vergleichbar dem Glioblastom, liegen für die Therapie des anaplastischen Astrozytoms jedoch nicht vor. Eine Metaanalyse beschreibt aber einen möglichen Vorteil der Chemotherapie auch beim anaplastischen Astrozytom, zumindest im Sinne einer Subgruppenanalyse (12).

Ob eine zusätzliche Chemotherapie damit simultan zur Bestrahlung eingesetzt werden soll oder erst bei einem möglichen späteren Progress, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Beschrieben wird auch, dass insbesondere Tumore mit oligodendroglialer Komponente, *anaplastische Oligoastrozytome* und *anaplastische Oligodendrogliome*, eher von einer Chemotherapie profitieren könnten (13). In der Primärtherapie wird gerade bei jüngeren Patienten auch eine Chemotherapie, meist nach dem PCV-Schema (Procarbazin, CCNU und Vincristin), alternativ Temozolomid, gegeben. Ob eine sequenziell kombinierte Radiochemotherapie in der Primärbehandlung einer alleinigen Strahlentherapie als adjuvante Behandlung nach Operation überlegen ist, ist aber auch bei diesen histologischen Subtypen nicht gesichert. Die im Jahr 2006 vorgestellten Ergebnisse einer US-amerikanischen randomisierten Studie zeigten zwar eine deutliche Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit durch die zusätzliche Gabe von Procarbazin, CCNU und Vincristin. Das Gesamtüberleben (Median 4,9 vs. 4,7 Jahre) konnte jedoch nicht verlängert werden (14). Die Radiotherapie begann bis sechs Wochen nach Abschluss der postoperativen Chemotherapie und erfolgte bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 Gy (1,8 Gy täglich). Die alleinige Radiotherapie wurde postoperativ begonnen. 80% der initial ausschliesslich mit einer Radiotherapie behandelten Patienten erhielten aber bei Progress eine Chemotherapie. Ein vergleichbares Ergebnis zeigten auch die Daten einer grossen europäischen Studie (15). In dieser Studie war lediglich die Reihenfolge von RT und Chemotherapie postoperativ getauscht. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Die Rolle von Temozolomid oder PCV versus Radiotherapie sowie die Sequenz der einzelnen Therapiekomponenten wurde auch im Rahmen der prospektiv randomisierten deutschen NOA-04-Studie (Patientenrekrutierung abgeschlossen, Auswertung noch nicht vorliegend) untersucht.

Nach der aktuellen Datenlage kann bei diesen histologischen Subtypen zurzeit auch weiterhin die Indikation zur alleinigen postoperativen Radiotherapie gestellt werden, mit der Möglichkeit zur Systemtherapie bei Progress respektive Rezidiv der Erkrankung. Bei Progression oder Rezidiv kann allgemein, je nach Vorbehandlung, von Chemotherapie zu

Strahlentherapie gewechselt werden oder vice versa.

### Niedrig maligne Gliome

(*Oligodendrogliome und Oligoastrozytome des WHO-Grads II*)

Das Vorliegen einer oligodendroglialen Tumorkomponente im Vergleich zu den rein astrozytären Tumoren des gleichen Malignitätsgrades bedingt eine bessere Prognose. Evidenzbasierte Standards, die sich im Rahmen von Phase-III-Studien etablieren konnten, lassen sich bei den histologisch vielfältigen niedriggradigen malignen Gliomen (WHO-Grad II) derzeit nicht eindeutig formulieren. Die möglichen Therapieoptionen reichen von einer rein abwartenden Haltung, besonders für asymptomatische Patienten jünger als 40 Jahre, über die alleinige Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie bis hin zur Operation mit zusätzlicher, nachfolgender Bestrahlung oder Chemotherapie.

Hinsichtlich der radioonkologischen Indikationsstellung ist von besonderem klinischem Interesse die Frage nach dem Zeitpunkt zum Beginn einer Radiotherapie. Soll diese direkt nach einer Operation oder erst später bei Progress respektive im Rezidiv stattfinden? Die zweite wichtige Frage bezieht sich auf die Dosisverordnung der Bestrahlung.

In der EORTC-Studie 22845 wurden insgesamt 311 Patienten randomisiert hinsichtlich der direkt postoperativen Radiotherapie versus eine Bestrahlung erst bei späterem Tumorprogress (16). Die Bestrahlung erfolgte jeweils mit einer Gesamtdosis von 54 Gy (1,80 Gy täglich fraktioniert über 6 Wochen). Die direkte Bestrahlung führte zu einem besseren progressionsfreien Überleben; das Gesamtüberleben war aber in beiden Patientengruppen gleich (Median 7,4 vs. 7,2 Jahre).

Die Frage der Gesamtdosis einer Strahlentherapie wurde im Rahmen der EORTC-Studie 22844 untersucht (17). 379 Patienten wurden randomisiert behandelt hinsichtlich einer postoperativen Bestrahlung mit 59,4 Gy versus 45 Gy Gesamtdosis (täglich 1,80 Gy). Es fand sich kein signifikanter Überlebensvorteil für die höher dosiert bestrahlten Patienten. Eine US-amerikanische Studie fand ein vergleichbares Ergebnis. 203 Patienten

wurden randomisiert entweder mit 64,8 Gy oder 50,4 Gy bestrahlt. Das Fünf-Jahres-Überleben war nicht signifikant verschieden und lag bei 72 versus 64% (18). Als Fazit aus diesen grossen Studien werden heute Patienten mit dieser Erkrankungsform in der Regel erst bei Progress nach Operation (bzw. im Rezidivfall) oder bei Inoperabilität mit einer Gesamtdosis von 45 bis maximal 54 Gy (täglich einmal 1,80 Gy) bestrahlt.

Die Chemotherapie ist möglicherweise eine Ergänzung oder auch Alternative zur Bestrahlung. Daten grosser Studien der EORTC und aus den USA sollen hier Klarheit verschaffen (siehe Beitrag von Hofer und Stupp in diesem Heft).

### Mögliche Nebenwirkungen einer Radiotherapie des ZNS

Sowohl als Folge der Therapie als auch durch die Erkrankung selbst kann es zu neurologischen Defiziten bei den betroffenen Patienten kommen. Nebenwirkungen, die durch die Bestrahlung auftreten können, sind zum Beispiel die Ausbildung eines Hirnödems, Nausea und Emesis, Haarausfall, Dermatitis, Otitis media, neurokognitive Einschränkungen, Somnolenz, Leukenzephalopathie und Hirnnekrose. Die Wahrscheinlichkeit solcher für die Lebensqualität schwerwiegenden unerwünschten Effekte ist abhängig vom Dosiskonzept der Bestrahlung (Einzeldosis, Gesamtdosis) und der Grösse des bestrahlten Volumens an gesundem Hirngewebe. Die erwähnten Studien zur Frage der optimierten Radiotherapieschemata waren von grossem Nutzen für die heutigen Therapieentscheidungen.

### Fazit

Die postoperative konventionell fraktionierte Strahlentherapie der Tumorregion bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 60 Gy ist unverändert fester Therapiebestandteil der Behandlung von Grad-III/IV-Gliomen. Dosisescalationen zeigten bisher keinen Überlebensvorteil. Auch bei älteren Patienten mit gutem Allgemeinzustand gehört die Bestrahlung zum Therapiekonzept. Beim Glioblastom (WHO-Grad IV) konnte sich nach den Ergebnissen der EORTC-Studie Temozolomid zusätzlich zur Strahlenthera-

pie etablieren. Heute offene Fragen betreffen vor allem

- ▲ die optimale Therapie der vielen älteren Patienten
- ▲ Möglichkeiten der Rezidivtherapie sowie
- ▲ die optimierte Sequenz der etablierten Radiochemotherapie.

Bei Grad-III-Tumoren kann weiterhin auch die Indikation der alleinigen postoperativen Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gy gestellt werden, mit der Möglichkeit der Systemtherapie bei Progress. Bei den niedriggradigen Gliomen (WHO-Grad II) besteht die Indikation einer Radiotherapie mit 45 bis 54 Gy in der Regel erst bei einem Progress oder bei Inoperabilität. Insgesamt erfordern Diagnose und Therapie der Gliome ein interdisziplinär abgestimmtes Vorgehen, das Allgemeinzustand und Alter der betroffenen Patientinnen und Patienten berücksichtigt. ▲



PD Dr. med. Ludwig Plasswilm  
Chefarzt Radioonkologie  
(ab 1.3.2008)  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacher Str. 95  
9007 St. Gallen  
E-Mail:  
ludwig.plasswilm@kssg.ch

### Quellen:

1. Walker MD, Strike TA, Sheline GE.: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1725.
2. Jansen EPM, Dewit LGH, et al.: Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol* 2000; 56: 151-56.
3. Medical Research Council Brain Tumour Working Party: A Medical Research Council Trial of two radiotherapy doses in the treatment of grade 3 and 4 astrocytomas. *Br J Cancer* 1991; 64: 769-74.
4. Fulton DS, Urtason RC, et al.: Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. *J. Neuro-Oncol* 1992; 14: 63-72.
5. Werner-Wasik M, Scott CB, et al.: Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. *RTOG Study 83-02. Cancer* 1996; 77: 1535-43.
6. Chan JL, Lee SW, Fraass BA et al.: Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1635-1642.
7. Keime-Guibert F, Chinot O, et al.: Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med* 2007; 356: 1527.

8. Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al.: Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1583.
9. Medical Research Council trial: Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 509-18.
10. Weller M, Müller B, Koch R, et al.: Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3276-84.
11. Stupp R, Mason WP, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987.
12. Stewart LA, et al.: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-18.
13. Brandes AA, Tosoni A, et al.: Efficacy and feasibility of standard procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligo-astrocytoma recurrent after radiotherapy: A Phase II study. *Cancer* 2004; 101: 2079-85.
14. Cairncross JG, et al.: Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy (RT) versus RT alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma (RTOG 9402): an intergroup trial by the RTOG, NCCTG, SWOG, NCI CTG and ECOG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2707-14.
15. van den Bent MJ, et al.: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligo-astrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer a phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2715-22.
16. van den Bent MJ, Afra D, 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.
17. Karim AB, Maat B, 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.
18. Shaw E, Arusell 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.