

Neuro oncología

Manejo de los oligodendrogliomas

Ana Cristina Ayala Villegas. Residente de Neurocirugía, III año, Universidad de Antioquia.

Correo: *anycrisayala@yahoo.es*

León Darío Ortiz Gómez. Neuro-oncólogo, Instituto de Cancerología.

Juan Felipe Nieto Rodríguez. Médico general, Universidad de la Sabana.

Esteban Enrique Preciado Mesa. Residente de Neurocirugía, III año, Universidad de Antioquia.

Los oligodendrogliomas son tumores gliales provenientes de los oligodendrocitos. Tienen un comportamiento menos agresivo que el del resto de tumores pertenecientes a la familia de los gliomas, sin embargo, algunos terminan teniendo un desenlace fatal. En general, son tumores bien diferenciados, difusamente infiltrantes y pueden evolucionar de oligodendrogliomas de bajo grado a oligodendrogliomas anaplásicos, o pueden ser anaplásicos sin precursores. Se localizan principalmente en los hemisferios cerebrales, siendo el lóbulo frontal el más afectado en el 50-65% de los casos, seguidos en orden de frecuencia por el lóbulo temporal, el parietal y el occipital. También se pueden localizar en fosa posterior, ganglios basales, tallo, médula y leptomeninges¹.

EPIDEMIOLOGÍA

Los oligodendrogliomas corresponden aproximadamente al 5-20% de todos los tumores gliales, siendo el 2,5% de los tumores primarios del sistema nervioso central. Tienen un tiempo promedio de supervivencia a los 10 años del 51%, aunque en los oligodendrogliomas anaplásicos este tiempo puede reducirse a 4 años. Se calcula que el tiempo de estabilidad clínica y radiológica de los oligodendrogliomas de bajo grado es de 7 años. Se presentan entre la cuarta y sexta década de la vida y entre mayor sea la edad de presentación, mayor es la probabilidad de que se trate de un oligodendrogliomas anaplásico¹.

CLASIFICACIÓN

Los oligodendrogliomas tienen células que se caracterizan por tener un halo más claro alrededor del núcleo, lo que le da la apariencia de “huevo frito”, además presentan una red de capilares ramificados que también los caracterizan. Para definir un oligodendroglioma como anaplásico (grado III) debe exhibir características de alto grado, como aumento de la densidad celular, mitosis, atipia nuclear, proliferación vascular y necrosis. Si no presentan estas características, se clasifica como oligodendroglioma de bajo grado (grado II).

A partir de la nueva clasificación del 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los oligodendrogliomas deben tener la codeleción 1p/19q. Si se demuestra que un tumor no tiene esta codeleción, independientemente de las características histológicas, no se puede clasificar como oligodendroglioma, y en este caso sería un astrocitoma difuso o un astrocitoma anaplásico. Todos los tumores que tienen documentada la codeleción 1p/19q, usualmente tienen también la mutación isocitrato dehidrogenasa 1 (IDH). Cuando no es posible realizar pruebas genéticas, y el tumor exhibe características histológicas compatibles con oligodendroglioma, se clasifica como oligodendroglioma NOS (es decir, no especificado de otro modo)².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica es similar a la de otras lesiones ocupantes de espacio, y depende en parte de la localización del tumor. Puede presentarse cefalea y otros signos y síntomas de hipertensión endocraneana como náuseas y vómito; también puede haber deterioro cognitivo y cambios en el comportamiento. Hasta dos tercios de los pacientes pueden presentar convulsiones, especialmente cuando son oligodendrogliomas de bajo grado. Aunque como ocurre en todos los gliomas, es raro que los oligodendrogliomas hagan metástasis (aproximadamente 4,2%)³, se puede presentar compromiso leptomeníngeo que se manifiesta con síntomas que reflejan afección a múltiples niveles del sistema nervioso central, ésto es, encefálico, de pares, medular y radicular; asimismo

se han documentado, mucho más infrecuentes, metástasis por fuera del sistema nervioso central, principalmente a nivel óseo en estadios avanzados de la enfermedad⁴.

HALLAZGOS IMAGINOLÓGICOS

En la tomografía axial computarizada (TAC) los oligodendrogliomas son lesiones isodensas o hipodensas, bien demarcadas. En la resonancia magnética (MRI) encontramos una lesión hipointensa en el T1 e hiperintensa en el T2 y en FLAIR. Puede haber realce con la administración del medio de contraste, especialmente si son oligodendrogliomas de alto grado. Hay microcalcificaciones en el 70-90% de los casos y pueden tener degeneración quística en el 20%⁵. (ver imagen 1).

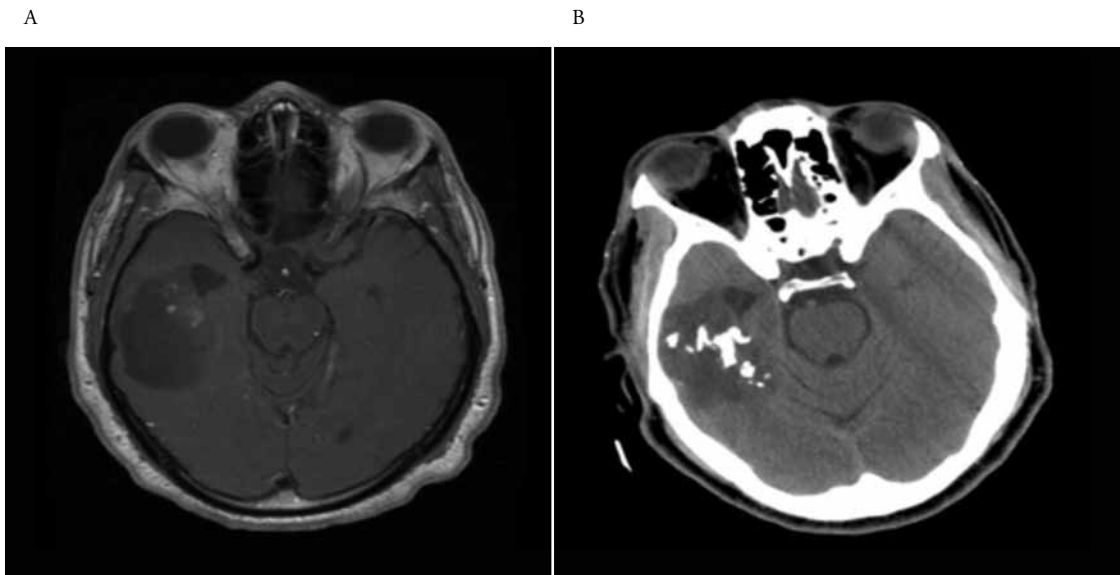


Imagen 1. Lesión temporal derecha. En A, observamos imagen en T1, hipointensa respecto al parénquima. En B la misma lesión pero en TAC de cráneo donde logran apreciarse mejor las calcificaciones.

TRATAMIENTO

Oligodendrogliomas de bajo grado

Debido a que son tumores que tienen una historia menos agresiva, existen áreas de controversia en lo que respecta a su manejo en los siguientes aspectos⁶:

1. Biopsia versus citorreducción amplia.
2. Solo radioterapia.
3. Momento más adecuado para el inicio de la terapia adyuvante.
4. Iniciar con quimioterapia y diferir la radioterapia.

Cirugía

La cirugía es uno de los pilares fundamentales, no sólo porque disminuye el efecto de masa y por lo tanto los síntomas secundarios, sino también porque es la única forma que se tiene de llegar a un diagnóstico.

Cuando son tumores grandes y muy sintomáticos resulta más fácil definir que la intervención quirúrgica debe ser inmediata. Sin embargo cuando son tumores pequeños y no hay síntomas más allá de la epilepsia, existen autores que indican que la intervención quirúrgica puede limitarse a la biopsia para hacer el diagnóstico, y que la resección de la lesión pudiera diferirse. Los que apoyan este abordaje conservador indican que los beneficios clínicos de la resección extendida son limitados para los tumores quimiosensibles como el linfoma primario del SNC y los oligodendrogliomas; se ha visto que los tumores oligodendrogliales son más sensibles a la quimioterapia que los astrocitomas de grados comparables. Existen estudios que indican que la resección completa no se asocia a un aumento de la supervivencia global en pacientes con oligodendrogliomas⁷. Desafortunadamente no se tienen estudios randomizados, disponemos sólo de estudios observacionales, y con la literatura disponible hasta el momento se podría decir que está más soportada la opción de hacer la mayor resección posible desde el momento del diagnóstico⁸. No obstante, conociendo que los oligodendrogliomas son tumores quimiosensibles, la resección agresiva en regiones que generan un riesgo significativo de daño neurológico probablemente debería evitarse.

Con respecto a la epilepsia que es una de las manifestaciones clínicas más constante en estos pacientes, la extensión de la resección parece vincularse con disminución de las convulsiones⁹.

Manejo adyuvante

Existen controversias acerca de si se debería iniciar manejo con radioterapia más quimioterapia inmediatamente posterior a la cirugía. Hay algunas características del tumor y del paciente que pueden

ayudarnos a definir. En el caso de pacientes ≤ 40 años, a los que se les realizó resección completa o incluso parcial de la lesión, con un buen estado funcional (Karnofsky ≥ 70), pudiera optarse por la observación inicial. Por el contrario en el caso de pacientes > 40 años, con enfermedad progresiva, con un tumor mayor de 4-5 cm, o que cruza la línea media, con síntomas neurológicos más allá de la epilepsia, con un pobre estado funcional (Karnofsky ≤ 70), debería optarse por el manejo adyuvante inmediato^{6, 10}.

Una vez se opta por iniciar el manejo adyuvante, viene otro gran interrogante: ¿se puede diferir la radioterapia?, principalmente en esos pacientes que tienen una supervivencia esperada a largo plazo, teniendo presente la quimiosensibilidad de estos tumores y la potencial neurotoxicidad de la radioterapia. El estudio RTOG 9802 realizado en pacientes con gliomas de bajo grado y con criterios de alto riesgo, demostró beneficio del manejo adyuvante combinando radioterapia más quimioterapia con PCV (Procarbazona, CCNU, vincristina) de manera inmediata. En este estudio, la supervivencia global media aumentó de 7,8 años a 13,3 años dando la terapia adyuvante combinada (11). Sin embargo no hubo análisis cognitivo a largo plazo suficiente, ni separación por grupos moleculares (pacientes con codeleción 1p/19q). En el momento hay en curso un estudio que es el EORTC 22033, el cual se está realizando con pacientes con gliomas de bajo grado y factores de riesgo alto, que compara los desenlaces en individuos a los que se les da radioterapia sola, contra aquellos a los que se les da Temozolamida (TMZ) sola. Este estudio hasta el momento ha reportado una sobrevida libre de progresión similar en ambos grupos¹². Se requiere mayor maduración de los datos para conocer el impacto en la sobrevida global, y los resultados en los subgrupos moleculares específicos, en este caso, los resultados en los pacientes con la codeleción 1p/19q, para poder individualizar el manejo.

Tampoco está claro si la TMZ es igual de eficaz que la quimioterapia con PCV, y hasta el momento no

hay ensayos que comparen estos dos regímenes directamente. Ambos regímenes tienen actividad en gliomas de bajo grado, pero sólo se ha demostrado en estudios randomizados que la quimioterapia con PCV mejora la supervivencia en estos pacientes¹¹.

Por esta razón la guía de la Asociación Europea de Neuro-oncología establece que el tratamiento estándar para los oligodendrogliomas, es la radioterapia seguida de quimioterapia con PCV en los casos en los que se considere el manejo adyuvante después de la cirugía¹⁰. A pesar de esto, en nuestro país no está disponible la quimioterapia con PCV de manera cotidiana (estuvo disponible para Colombia en los años 90) y el manejo rutinario es con radioterapia seguida de TMZ.

OLIGODENDROGLIOMAS ANAPLÁSICOS

Se cuestiona:

1. ¿Luego de una citorreducción lo más amplia posible, se puede iniciar quimioterapia y diferir la radioterapia?

Cirugía

Los estudios disponibles favorecen más la máxima resección posible, teniendo siempre presente que la prevención de un nuevo déficit permanente es más importante que la extensión de la resección. Como sucede con la mayoría de los gliomas, estos tumores no se curan mediante cirugía, ya que las células tumorales se infiltran más allá de la lesión. Debe considerarse según la localización del tumor el uso de herramientas como el monitoreo funcional intraoperatorio, el mapeo cortical en paciente despierto, la resonancia magnética funcional, la neuronavegación y la resección tumoral guiada por fluorescencia (5 ALA) (13), entre otros¹⁰.

Manejo adyuvante

Varios estudios han demostrado el beneficio de la radioterapia más quimioterapia sobre la radioterapia sola. Hay dos estudios randomizados, el RTOG

9402 y el EORTC 26961, realizados en pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos, que compararon los resultados en la supervivencia en los pacientes a los que se les daba radioterapia sola versus los pacientes a los que se les daba manejo adyuvante con radioterapia más quimioterapia con PCV. De manera independiente, ambos estudios llegaron a conclusiones similares, se demostró que luego de la cirugía los pacientes con la codeleción 1p/19q tenían una mejor supervivencia global cuando se daba radioterapia más quimioterapia, que cuando se daba radioterapia sola. La supervivencia libre de progresión también favoreció el manejo adyuvante combinado^{14, 15}.

Como se mencionó previamente no hay consenso sobre cuál quimioterapia elegir, PCV o TMZ, sin embargo, como sucede en los oligodendrogliomas de bajo grado, sólo hay estudios aleatorizados con PCV (RTOG 9402 y el EORTC 26961). En el momento está en curso un estudio en pacientes con oligodendrogliomas (confirmados por codeleción 1p/19q) de bajo grado y anaplásicos, asignados aleatoriamente a uno de dos brazos: radioterapia seguida de PCV y radioterapia seguida de TMZ (Estudio CODEL). Se esperan los resultados de este estudio para definir si la quimioterapia debe ser con TMZ o con PCV. Los estudios disponibles hasta el momento apoyan PCV, aunque en nuestro país no esté disponible; los que apoyan TMZ lo hacen basados en que es un medicamento útil en el manejo de otros gliomas de alto grado, en que es fácil de administrar pues tiene presentación oral, y en que al parecer tiene mejor tolerancia que la PCV.

Con respecto a si se pudiera diferir la radioterapia en estos pacientes también hay controversia, aunque menos que con los oligodendrogliomas de bajo grado. El estudio NOA 04 comparó pacientes con gliomas de alto grado a los que se les daba radioterapia sola contra los pacientes a los que se les daba quimioterapia sola con TMZ o con PCV, y encontró que la supervivencia libre de progresión y el tiempo de falla del tratamiento fue similar en

ambos grupos¹⁶. Los resultados de seguimiento a largo plazo tampoco mostraron diferencias en la eficacia entre la TMZ o la PCV inicial frente a la radioterapia sola¹⁷. Sin embargo, algunos indican que la supervivencia global similar después de la radioterapia inicial o la quimioterapia inicial sola, probablemente implique que la radioterapia combinada con la quimioterapia resulte en una mejor supervivencia. Aunque parece que la quimioterapia sola pudiera ser el tratamiento inicial en algunos pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos^{18, 19}, este enfoque no ha sido bien estudiado prospectivamente en comparación con la radioterapia más quimioterapia, y hasta el momento con los estudios disponibles, pasa como con los oligodendrogliomas de bajo grado, la mejor opción es iniciar radioterapia seguida de quimioterapia¹⁰.

¿Cuánto tiempo se debe esperar para iniciar el manejo adyuvante después de la cirugía?

Se recomienda que una vez se decida iniciar manejo adyuvante, se inicie entre las 4-6 semanas posteriores a la cirugía. Parece que el manejo adyuvante temprano (en las primeras 2 semanas), no mejora la sobrevida, y en cambio la hipoxia y el edema por el manejo quirúrgico pueden disminuir la radiosensibilidad, y se puede interferir con el proceso de cicatrización de la herida quirúrgica²⁰.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

Hacer un diagnóstico preciso de la enfermedad recurrente o progresiva a veces no es fácil, pues el tratamiento inicial puede inducir cambios en la imagen que son difíciles de distinguir de la enfermedad progresiva o la recurrencia. Los criterios RANO publicados en 2010, y que remplazan los antiguos criterios de Macdonald, nos ayudan a evaluar la respuesta de los gliomas a la terapia inicial.

El manejo de las recurrencias se debe individualizar y está determinado por la respuesta al tratamiento inicial. También depende del estado funcional pre-

vio, del impacto que se va a tener en la calidad de vida y de las preferencias del paciente.

Ante la recaída si no se ha utilizado quimioterapia puede usarse TMZ o PCV²¹. Si la recaída es luego de quimioterapia puede usarse bevacizumab. Con bevacizumab solo o en combinación con la quimioterapia, no se ha demostrado mejoría en la supervivencia global en pacientes con gliomas de alto grado ni en la recurrencia ni en el manejo inicial²². El bevacizumab se ha demostrado que reduce los requerimientos de esteroides y se ha asociado con evidencia imagenológica de mejoría en la respuesta tumoral.

No se recomienda volver a irradiar en la recurrencia por la neurotoxicidad que genera, sin embargo la reirradiación es posible con técnicas de radiocirugía a volúmenes pequeños²³.

La biopsia puede ser necesaria para distinguir la recurrencia de la radionecrosis. En un paciente con enfermedad recurrente no están firmemente establecidas las indicaciones de hacer una nueva resección. No hay evidencia que sugiera que en los pacientes con gliomas de alto grado, los resultados con la reintervención sean mejores que los resultados con la radiación y/o la quimioterapia sola²⁴, pero hay pacientes que podrían beneficiarse más como los que tienen tumores con efecto de masa importante, sintomáticos, jóvenes, y los que tienen un buen estado funcional previo²⁵.

SEGUIMIENTO

No hay estudios al respecto, se recomienda que se realice resonancia magnética (RM) de cráneo contrastada a todos los pacientes en las primeras 48-72 horas después de la cirugía, o en su defecto, al menos tomografía de cráneo. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recomienda además²³:

- Repetir RM 2-6 semanas después de completar la radioterapia.

- Continuar cada 2-4 meses por 2-3 años y de ahí en adelante menos frecuente en los paciente con gliomas de alto grado.
- Continuar cada 3-6 meses por 5 años y luego anualmente en los pacientes con gliomas de bajo grado.

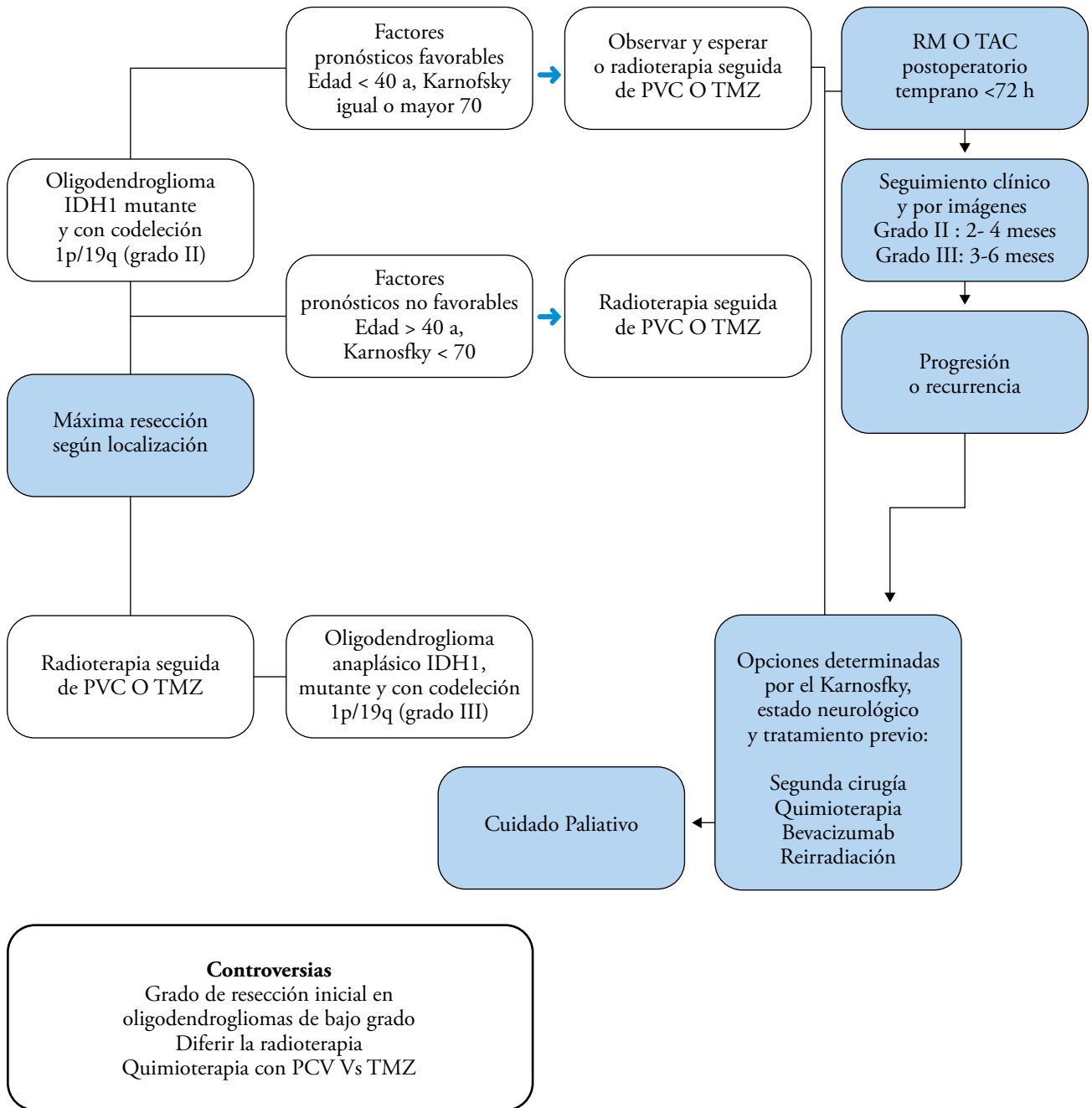


Figura 1. Se resume el manejo de los oligodendrogliomas.

CONSIDERACIONES FINALES

Con respecto al uso de esteroides y de anticonvulsivantes, se recomienda que la dexametasona sea administrada para disminuir el edema a no ser que esté contraindicada o se sospeche linfoma, pero generalmente dosis mayores de 16 mg al día repartidos en 4 dosis iguales no son necesarias²⁶. Los pacientes que ya han presentado convulsiones, deberían manejarse con anticonvulsivantes, sin embargo la evidencia muestra que la profilaxis primaria no reduce el riesgo de una primera convulsión en pacientes con gliomas sin historia de convulsiones²⁷. De todos los anticonvulsivantes, el levetiracetam es el que menos interfiere con la quimioterapia.

Con la nueva tendencia a hacer clasificación y diagnóstico molecular de los tumores cerebrales, sería ideal que parte de la muestra que se toma en cirugía sea criopreservada para futuros estudios de marcadores tumorales.

Muchas de las recomendaciones que se hacen para los oligodendrogliomas se hacen basadas en estudios de gliomas de alto o bajo grado. Se espera que para el futuro se realicen más estudios centrados en subtipos moleculares y no tanto en el grado, pues como se mencionó, los oligodendrogliomas exhiben un comportamiento distinto al de los astrocitomas del mismo grado.

REFERENCIAS

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. 12 de julio de 2007;114(2):97-109.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. junio de 2016;131(6):803-20.
3. Liwnicz BH, Rubinstein LJ. The pathways of extraneural spread in metastasizing gliomas: a report of three cases and critical review of the literature. *Hum Pathol*. julio de 1979;10(4):453-67.
4. Maloney PR, Yamaki VN, Kumar R, Johnson D, Hunt C, Jen-toft ME, et al. Osteosclerosis secondary to metastatic oligodendroglioma. *Rare Tumors [Internet]*. 31 de marzo de 2017 [citado 15 de septiembre de 2017];9(1). Disponible en: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/rt/article/view/6837>.
5. C M, L T, C M. Neurosurgical Management of Gliomas. En: Abujamra AL, editor. *Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors [Internet]*. InTech; 2011 [citado 17 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/diagnostic-techniques-and-surgical-management-of-brain-tumors/neurosurgical-management-of-gliomas>.
6. Pouratian N, Schiff D. Management of Low-Grade Glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. mayo de 2010;10(3):224-31.
7. Alattar AA, Brandel MG, Hirshman BR, Dong X, Carroll KT, Ali MA, et al. Oligodendroglioma resection: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) analysis. *J Neurosurg*. 12 de mayo de 2017;1-8.
8. A Mirza F, Shamim MS. Extent of resection and timing of surgery in adult low grade glioma. *JPMA J Pak Med Assoc*. junio de 2017;67(6):959-61.
9. Bonney PA, Boettcher LB, Burks JD, Baker C, Conner AK, Fujii T, et al. Rates of Seizure Freedom after Surgical Resection of Diffuse Low-Grade Gliomas. *World Neurosurg*. 30 de junio de 2017;
10. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e315-29.
11. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 7 de abril de 2016;374(14):1344-55.
12. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. noviembre de 2016;17(11):1521-32.
13. Hadjipanayis CG, Widhalm G, Stummer W. What is the Surgical Benefit of Utilizing 5-Aminolevulinic Acid for Fluorescence-Guided Surgery of Malignant Gliomas? *Neurosurgery*. noviembre de 2015;77(5):663-73.
14. Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402, Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de junio de 2006;24(18):2707-14.
15. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJB, Bernsen HJJA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but

- not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de junio de 2006;24(18):2715-22.
16. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de diciembre de 2009;27(35):5874-80.
 17. Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro-Oncol*. noviembre de 2016;18(11):1529-37.
 18. Talianky-Aronov A, Bokstein F, Lavon I, Siegal T. Temozolomide treatment for newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas: a clinical efficacy trial. *J Neurooncol*. septiembre de 2006;79(2):153-7.
 19. Abrey LE, Childs BH, Paleologos N, Kaminer L, Rosenfeld S, Salzman D, et al. High-dose chemotherapy with stem cell rescue as initial therapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up. *Neuro-Oncol*. abril de 2006;8(2):183-8.
 20. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Curran WJ, Souhami L, Michalski JM, et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de febrero de 2009;27(5):733-9.
 21. Triebels VHJM, Taphoorn MJB, Brandes AA, Menten J, Frenay M, Tosoni A, et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology*. 14 de septiembre de 2004;63(5):904-6.
 22. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2014;370(8):709-22.
 23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
 24. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery*. noviembre de 1987;21(5):607-14.
 25. Landy HJ, Feun L, Schwade JG, Snodgrass S, Lu Y, Gutman F. Retreatment of intracranial gliomas. *South Med J*. febrero de 1994;87(2):211-4.
 26. Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol Tor Ont*. junio de 2014;21(3):e493-503.
 27. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol*. septiembre de 2012;13(9):e375-382.