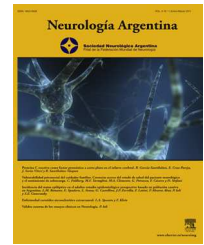


Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo especial

Los «tiempos» —timing— en Neurooncología



Ignacio Casas Parera*, Alejandra Báez, Alejandra Gonzalez Roffo, Valeria Kuchkaryan, José Máximo Barros, Mario Javier Halfon, Nicolás Martínez Tamborini, Guillermo Larrarte, Yamila Blumenkrantz, Paula De Robles, Jorge Luis Igirio Gamero, José Gabriel Tafur Canabal, Néstor Banfi, Victoria Campanucci, Álvaro Campero, Carlos Lozano, Wither Luis Figueroa y Pablo Hurevich

Grupo de Trabajo de Neurooncología, Sociedad Neurológica Argentina, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de marzo de 2014

Aceptado el 27 de mayo de 2014

On-line el 3 de julio de 2014

Palabras clave:

Retraso en el tratamiento
Recomendaciones
Radioterapia
Neurocirugía
Tiempo de espera
Gliomas de alto grado

Keywords:

Delay in treatment
Guidelines
Radiotherapy
Neurosurgery
Waiting time
High grade gliomas

R E S U M E N

Los cambios generados en los últimos años en el tratamiento de pacientes con tumores primarios del SNC nos obligan a considerar seriamente el «timing» o «los tiempos» en los que estos tratamientos son instaurados. A su vez, es aceptado el concepto que, para maximizar la efectividad del tratamiento de los pacientes con cáncer, este debiera ser comenzado lo antes posible. Entre los factores que intervienen en la determinación de este «tiempo» se menciona la complejidad que tiene la evaluación de estos pacientes antes de iniciar los tratamientos. El objetivo del siguiente trabajo, a partir de una revisión sistemática de la literatura, es desarrollar recomendaciones en cuanto a la distribución de los tiempos desde la primera evaluación del paciente hasta la instauración del tratamiento. Este trabajo está dirigido a los profesionales comprometidos en la evaluación y tratamiento de los pacientes con tumores primarios del SNC.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Timing in Neuro-Oncology

A B S T R A C T

The changes generated in recent years concerning the treatment of patients with primary CNS tumors require us to seriously consider the timing in which these treatments are administered. In turn, it is accepted the concept which holds that in order to maximize effectiveness in the treatment of cancer patients, such treatment should be started as soon as possible. Among the factors involved in determining this «timing», it is mentioned the complexity implied in the evaluation of these patients prior to the beginning of a treatment. From a systematic review of the literature, the purpose of the following paper is to develop

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignaciocasasparera@yahoo.com (I. Casas Parera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.05.005>

1853-0028/© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

recommendations regarding timing since the patient's first evaluation to the administration of a treatment. This paper is aimed at those professionals involved in the evaluation and treatment of patients with primary CNS tumors.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los cambios generados en los últimos años en el tratamiento de pacientes con tumores primarios del SNC provocaron una mayor atención hacia estos pacientes y la necesidad de un tratamiento adecuado a cada caso. Esto último significa tener presente no solo el tipo histológico y grado, sino también los tiempos para implementar los tratamientos, entre otras variables. El *timing* o «los tiempos» parecen ser relevantes, especialmente en los pacientes con tumores de alto grado de la serie glial.

Es esperable observar los efectos deletéreos de un pobre control tumoral en aquellas neoplasias con corto tiempo de duplicación celular, por ejemplo el glioblastoma, y las consecuencias negativas de un inicio retrasado de la radioterapia¹.

Para el presente trabajo se ha efectuado una búsqueda sistemática de los trabajos que mencionan los tiempos de espera en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con tumores de la serie glial de alto grado. La búsqueda se efectuó en PubMed, MeSH Database y Journals in NCBI Databases, sin límite en cuanto al año de su publicación.

Antecedentes

Para tumores de otras estirpes celulares, el inicio «en tiempo» del tratamiento radiante tiene un impacto significativo en la sobrevida de los pacientes. Como ejemplo, para los carcinomas, un corto intervalo entre la cirugía y el inicio de la radioterapia (RT) incrementa la probabilidad de control local. Un retraso en el inicio de la RT se asocia a un peor pronóstico. Esto último, también sería atribuido al residuo tumoral posquirúrgico. Estudios clínicos y experimentales indican que luego de la exéresis quirúrgica, células clonogénicas aceleran su proliferación como una respuesta reparadora por diferentes mecanismos como son: a) el reclutamiento de células quiescentes; b) una respuesta inmune supresora, y c) la liberación local de factores de crecimiento²⁻⁶.

El glioblastoma es el tumor primario maligno más frecuente en adultos. Hasta hace unos años, el tratamiento estándar consistía en la mayor resección neuroquirúrgica posible, sin el agregado de morbilidad, seguido de RT. En los últimos años, la quimioterapia con temozolomida fue incorporada como tratamiento estándar en pacientes con tumores de alto grado. Habitualmente, la RT/quimioterapia comienza entre la segunda y cuarta semanas luego de la cirugía, pero el tiempo óptimo para el inicio de la misma es desconocido⁷.

Los estudios aleatorizados han demostrado en forma consistente el valor de la RT como parte indispensable del tratamiento de los glioblastomas. En la medida en que la

evidencia emergente mostró la RT como tratamiento estándar, se puso mayor atención en optimizar este tratamiento. Asimismo, en general es aceptado el concepto de que para maximizar el tratamiento de los pacientes con cáncer, este debiera ser comenzado lo antes posible⁸. Como el retraso sería un aspecto desfavorable en pacientes con tumores con tiempo de duplicación corto, los pacientes con tumores de rápido crecimiento como el glioblastoma teóricamente son los más vulnerables y con consecuencias negativas por el inicio retrasado de la RT^{9,10}. Este retraso afecta negativamente a los pacientes al permitir el crecimiento tumoral, favorecer la persistencia de síntomas y ser causa de estrés psicológico.

Son muchos los factores que pueden intervenir hasta el comienzo efectivo de la RT. Entre estos, podemos mencionar la demora en la realización de la consulta con el radioterapeuta, limitaciones en los recursos y personal, complicaciones posoperatorias, el tiempo comprometido en la búsqueda de una segunda opinión y la pérdida de turnos¹¹.

Algunos de los factores que pueden llevar a retrasar la decisión de la RT pueden ser la masa residual posquirúrgica, el tamaño del tumor, comorbilidades, complicaciones posoperatorias y un puntaje bajo en la escala de Karnofsky (tabla 1)¹¹.

La mejor evidencia indica que la sobrevida media en pacientes con glioblastoma es de 14,6 meses⁷. Tres estudios aleatorizados fase 3 demostraron la importancia de la RT en los glioblastomas; se duplicó la sobrevida y la mayoría de estos pacientes recibieron la RT entre la segunda y la sexta semanas posquirúrgicas¹²⁻¹⁴.

¿Por qué empezar tempranamente con la RT? Empíricamente, no solo por el aspecto psicológico del paciente, sino también desde el punto de vista biológico del tumor¹⁵. El retraso en el tratamiento puede ser especialmente contraproducente en aquellos tumores de rápido crecimiento y en aquellos estimulados a proliferar luego de la neurocirugía resectiva¹⁶⁻¹⁹.

Uno de los primeros trabajos respecto de los tiempos para la RT en pacientes con tumores gliales de alto grado fue el de Do et al.²⁰. Se estudió el efecto que provocaba el retraso del tratamiento radiante en la sobrevida de pacientes con gliomas grados III y IV. Todos los pacientes recibieron ≥ 50 Gy, con un boost (refuerzo o sobreimpresión) en el lecho tumoral hasta completar 60/66 Gy, con un margen de 3 cm alrededor de la masa que realizaba con el contraste intravenoso. Tomaron como variables de tiempo 2 esperas:

1. Tiempo entre la cirugía/biopsia hasta el comienzo de la RT.
2. Tiempo de presentación al departamento de radioterapia y el comienzo del tratamiento radiante propiamente dicho.

Tabla 1 – Escala de Karnofsky

Actividades	Puntuación	Equivalente físico
Normal, sin quejas, faltan indicios de enfermedad.	100	
Lleva a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves	90	Capaz de trabajo y actividades normales, sin necesidad de cuidados especiales
Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad	80	
Capaz de cuidarse, incapaz de actividad normal o trabajo activo	70	No apto para el trabajo. Capaz de vivir en la casa, satisfacer la mayoría de sus necesidades. Necesita una ayuda de importancia variable
Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades	60	
Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente	50	
Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales	40	Incapaz de satisfacer sus necesidades, necesita asistencia equivalente a la de un hospital. La enfermedad puede agravarse rápidamente
Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo	30	
Gravemente enfermo, tratamiento activo necesario	20	
Moribundo irreversible	10	
Muerte	0	Muerte

El 73% de los pacientes recibió cirugía resectiva subtotal o total (para grados/porcentajes de resección ver cita Martínez Tamborini et al.). Para los pacientes que solo fueron a biopsia, los tiempos de espera entre esta y el inicio de RT y desde el ingreso al departamento de radioterapia y el inicio de la RT fueron 32 y 21 días, respectivamente; para los pacientes que recibieron cirugía resectiva subtotal los tiempos fueron de 25 y 13 días, y de 17 y 9 días para los que recibieron resección total. En los pacientes con una puntuación baja en la escala de Karnofsky o aquellos con biopsia, no se vio reducida la sobrevida. Respecto del tiempo de espera, este estudio fue el primero que demostró una asociación significativa entre mayor tiempo de espera desde el ingreso al departamento de radioterapia y el comienzo del tratamiento radiante, con una reducción en la sobrevida global. El riesgo de muerte se incrementó un 2% por día de espera. Este estudio no incluyó escalas de calidad de vida aplicadas al tiempo de sobrevida^{20,21}.

Los glioblastomas pueden tener un abordaje neuroquirúrgico con resección en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la resección quirúrgica puede no ser el tratamiento apropiado para todos los pacientes. En los pacientes con tumores en áreas elocuentes o en la profundidad de los hemisferios cerebrales, cercanos o en la línea media, o aquellos tumores extensos o multicéntricos, o pacientes con un Karnofsky bajo, la biopsia estereotáctica sería la intervención neuroquirúrgica más apropiada. La cifra de glioblastomas «no resecables» llega hasta un 40% de todos los pacientes. Consecuentemente, de una u otra forma, se obtiene material para el diagnóstico neuropatológico y el tratamiento a seguir. Entre los pacientes con glioblastoma, aquellos con tumores irresecables son los que tendrán peor pronóstico^{21,22}. Sin embargo, y con el advenimiento de la quimioterapia con fármacos alquilantes, se observó un incremento en la sobrevida de uno y 2 años^{23,24}.

Cabe mencionar que hacia finales de los años '90 y comienzos del 2000, la temozolomida fue utilizada en el momento de recurrencia o recaída tumoral, o luego de completar la RT²⁵.

En el estudio de Fazeny-Dörner et al. se incorporaron pacientes con glioblastoma no resecable²². Hasta el año 1996, el tratamiento radiante era aplicado dentro de las 6 semanas de la biopsia estereotáctica. Desde 1997, los pacientes comenzaron a recibir tratamiento combinado de RT y quimioterapia (CCNU [lomustina] 100 mg/m² cada 6-8 semanas) comenzando entre 10 y 14 días posteriores a la biopsia estereotáctica. La RT fue administrada durante 6-7 semanas. Los pacientes que recibieron tratamiento combinado tuvieron una sobrevida significativamente más prolongada que los que recibieron RT únicamente. Por un lado, los pacientes con glioblastomas sin neurocirugía resectiva presentaron una evolución poco favorable, pero por el otro se observó una sobrevida significativamente más prolongada cuando se asoció el tratamiento combinado de RT/quimioterapia iniciado con un intervalo mínimo luego de la biopsia estereotáctica. En este estudio, el inicio temprano del tratamiento combinado de RT/quimioterapia posterior a la biopsia estereotáctica pareció contribuir a una mayor sobrevida, y sería un factor importante, especialmente en aquellos tumores de rápido crecimiento. La pérdida del beneficio de sobrevida en pacientes que recibieron solo RT parece estar relacionado con su inicio tardío con un intervalo entre 5-6 semanas luego de la biopsia estereotáctica. Este inicio tardío de la RT empeoraría el pronóstico en los pacientes con glioblastoma²². A todos los pacientes se les efectuó el diagnóstico histopatológico con biopsia estereotáctica y en todos los casos hubo una revisión neuropatológica central²².

El concepto de revisión diagnóstica es de suma importancia, ya que nosotros hemos encontrado discordancia diagnóstica histopatológica en un 21% de los casos²⁶. Esta discrepancia diagnóstica puede variar de un 6 a un 43%, de acuerdo con a los centros²⁷⁻³⁰. Las revisiones diagnósticas histopatológicas permitieron modificar significativamente el tratamiento en el 19% de los pacientes con discordancia diagnóstica²⁶.

A pesar de que se han realizado progresos significativos en las neuroimágenes para la aproximación diagnóstica de las

masas tumorales en el SNC, esto no ha sido trasladado a la subtipificación por grados en los gliomas. Kunz et al. encontraron, basados en las imágenes prequirúrgicas, que un 45% de los casos con sospecha de gliomas grado II eran grado III o glioblastoma^{31,32}. Estos focos de alto grado pudieron ser identificados con ¹⁸F-1-tirosina y su correlato con la histopatología. En nuestro país, esto podría llevarse a cabo con trazadores como ¹¹C-metionina o ¹⁸F-colina³³.

Irwin et al. realizaron un estudio donde se incorporaron a pacientes con astrocitomas grado III y IV. Los pacientes con factores de buen pronóstico típicamente recibían RT con un margen de 3 cm fuera del lecho tumoral en dosis de 60 Gy en 30 fracciones. Algunos pacientes con factores pronósticos pobres recibieron una dosis total menor y con menos fraccionamiento. El tiempo de espera a la RT fue definido como el tiempo desde el día de la cirugía al primer día de la RT. Este tiempo promedio fue de 5 semanas. La edad no influyó en el tiempo de espera, pero este último se vio incrementado en aquellos pacientes con un mayor Karnofsky. También encontraron que, por cada semana de demora en la RT luego de la cirugía, el paciente tenía un 8,9% menos de chance de estar vivo, cualquiera sea el período posterior de sobrevida. Expresado de otra manera, cada día de demora incrementaba el riesgo de muerte en un 1,2%. Se asumió que luego de la segunda semana posoperatoria, el inicio del tratamiento radiante debiera tener lugar en el lapso más corto posible³⁴.

En el trabajo de Burnet et al., el tiempo fue medido desde la fecha de la primera consulta oncológica, y observaron un declinar en el tiempo de sobrevida cuando esta demora era mayor a 40 días³⁵.

En el estudio de Blumenthal et al., los pacientes que recibieron RT precozmente (≤ 2 semanas) tuvieron una peor evolución, pero debe tenerse en cuenta que estos pacientes tenían un Karnofsky bajo, un peor cuadro neurológico, solamente tuvieron biopsia de la masa tumoral, y un peor resultado en el análisis recursivo (*recursive partitioning analysis*). Sin embargo, al realizar el análisis multivariado sobre la relación entre el retraso en la RT y la progresión tumoral «precoz», la distribución entre los grupos precoz y tardío (> 4 semanas) resultó semejante. Así, los autores concluyen que el retraso en el inicio de la RT por sí solo sigue siendo un factor pronóstico positivo (léase mejor). Pero debe aclararse que este intervalo entre la cirugía y el inicio de la RT fue ≤ 6 semanas¹⁰.

No podemos dejar de mencionar una variable a tener presente, que es la percepción del médico que lleva a un tratamiento más expeditivo en aquellos pacientes que se presentan particularmente vulnerables (entiéndase muy jóvenes o añosos, pacientes sufrientes por los efectos directos del tumor, y/o trastornos psicológicos por el diagnóstico y la espera de un tratamiento o «cura», etc.).

Otro aspecto a tener en cuenta es el efecto deletéreo que podría tener una RT precoz en el «cerebro posquirúrgico». Estudios en modelos experimentales para examinar la neurocirugía seguida de RT en distintas etapas, sugieren que el inicio temprano de la RT, esto es entre la primera y la segunda semana luego de la cirugía comparada con la espera de 3 semanas o más podría resultar en un mayor daño tisular³⁶. Asimismo, la hipoxia secundaria a la manipulación quirúrgica

y el edema en el período posoperatorio inmediato podrían disminuir la radiosensibilidad¹⁰. Debe recordarse que la cicatrización de la craneotomía se obtiene habitualmente para la tercera semana posquirúrgica, pudiendo extenderse hasta la sexta semana³⁷.

Recientemente, Noel et al. estudiaron los tiempos en pacientes entre los 18 y 70 años de edad con glioblastoma. No encontraron diferencias significativas entre distintos grupos con diferente espera a la RT ($\leq 2-4$, > 5 , 6 , 7 , ≥ 8 semanas). Sin embargo, encontraron factores pronósticos favorables independientes para la sobrevida y estos fueron la edad y el tipo de cirugía. La mediana de tiempo de espera entre el primer síntoma y el inicio de la RT fue de 77 días, entre la cirugía y la RT 41 días, entre el diagnóstico histopatológico y la RT 36 días, entre la reunión de un equipo multidisciplinario y la RT 31 días, y entre la tomografía para la marcación y la RT 12 días. Este estudio francés tiene sus limitaciones, tales como ser un estudio retrospectivo, falta de información en el Karnofsky, tamaño tumoral, calidad de vida y toxicidad, con especial referencia a los primeros³⁸.

Un concepto que debiera ser suprimido es la percepción negativa de los médicos en general sobre el paciente añoso con un tumor cerebral. Un estudio reciente, aleatorizado y controlado, estableció la eficacia del tratamiento radiante para aquellos pacientes añosos ≥ 70 años y con diagnóstico de glioblastoma¹⁴.

Lai et al. estudiaron un grupo de pacientes con edades ≥ 65 años con diagnóstico de glioblastoma. Se evaluó si el intervalo desde la neurocirugía hasta el inicio del tratamiento radiante era un factor determinante para la sobrevida. Se incluyeron solo los casos que iniciaron RT dentro de los 90 días posneurocirugía. Además, se determinó el intervalo en días de la cirugía a la RT craneal. Cabe mencionar que el 77% tuvo una cirugía resectiva. En la quinta semana posquirúrgica, el 93% de los pacientes que tuvieron craneotomía había comenzado la RT, mientras que el 85% del grupo que fue a biopsia únicamente inició tratamiento radiante entre la primera y la tercera semanas. Dentro del grupo de pacientes que fueron a resección tumoral, el análisis univariado demostró que el comienzo de la RT 22 días después de la craneotomía fue beneficioso en términos de sobrevida. El tiempo medio para el comienzo de la RT fue menor para el grupo con biopsia estereotáctica. En este estudio se encontró que el inicio de la RT dentro de las 6 semanas luego de la cirugía a cielo abierto o la biopsia estereotáctica fue equivalente en términos de sobrevida en la población añosa con glioblastoma. Se hace énfasis que esta conclusión puede únicamente generalizarse para todos aquellos casos que comenzaron RT dentro de las 6 semanas¹¹.

También un estudio retrospectivo del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) encontró que los pacientes adultos con glioblastoma, irradiados luego de la cuarta semana del posoperatorio, tuvieron una ventaja en la sobrevida estadísticamente significativa con respecto al grupo ≤ 2 semanas¹⁰.

El grupo francés de Neurooncología intentó responder sobre la eficacia de la RT en pacientes ≥ 70 años con astrocitomas grado III y IV diagnosticados *de novo* y con un Karnofsky ≥ 70 . En este estudio, el inicio del tratamiento radiante debía comenzar dentro de las 4 semanas del posoperatorio. El 48%

de los pacientes tuvieron neurocirugía resectiva. Se administraron fracciones de 1,8 Gy durante 5 semanas hasta un total de 50 Gy, con un margen de 2 cm del volumen que reforzaba con el gadolinio. Este estudio demostró que el tratamiento radiante adicionado a otras terapias (neurocirugía, corticoides, etc.) prolongó el período de sobrevida sin afectar la calidad de vida de los pacientes¹⁴.

En otro estudio sobre pacientes añosos y glioblastoma, un curso abreviado de RT en 15 fracciones de 2,7 Gy hasta un total de 40 Gy resultó en una sobrevida media similar a los que recibieron un curso completo de RT hasta 60 Gy. No se observó una reducción en la calidad de vida en relación a la salud o problemas cognitivos³⁹. Es más, con este esquema acertado de RT, se estudió el tratamiento concomitante con temozolomida, observándose un beneficio clínico, con un margen de seguridad y tolerabilidad aceptable en pacientes de edad avanzada o estado funcional deficiente^{40,41}.

En este grupo etario de pacientes existen varios factores que pueden influir en los tiempos de tratamientos: enfermedades concomitantes, preocupación por la toxicidad de los tratamientos, preferencias del paciente y/o de los familiares, así como una actitud reacia del médico a indicar los tratamientos⁴². Algunas de estas barreras deben ser superadas. La RT aumenta el tiempo de sobrevida en los pacientes añosos, especialmente en aquellos con una puntuación alto en el Karnofsky al comenzar el tratamiento¹⁴. De acuerdo con el estado clínico general, la puntuación en la escala de Karnofsky y las expectativas personales de cada paciente, es lícito adecuar un tratamiento de RT estándar o abreviado según sea el caso.

El tratamiento concomitante de RT y temozolomida en los pacientes añosos sigue en controversia. La combinación de ambos tratamientos, en caso de ser tolerada, podría agregar un beneficio en términos de sobrevida para este grupo etario^{43,44}.

Consideraciones radiobiológicas

En la curva Gompertz, el remanente de una tumorectomía se ubica en la sección menor de crecimiento más rápido⁴⁵. Este modelo, no validado en tumores cerebrales, predice que con el tiempo el tumor crece, disminuye la velocidad de crecimiento y la radiosensibilidad cae. De acuerdo con este modelo, sería razonable comenzar la RT lo antes posible luego del posoperatorio, cuando las células se reproducen más rápidamente. Otra razón sería el tamaño del tumor; los glioblastomas están entre los tumores sólidos de más rápido crecimiento, con un tiempo medio de duplicación celular estimado en 17 días^{46,47}. Asimismo, en los glioblastomas es reconocida la relación entre la extensión de la resección (y por ello el volumen tumoral residual al tiempo de la RT) y la sobrevida⁴⁸⁻⁵⁰. Otra razón para comenzar tempranamente la RT es la característica de proliferación del glioblastoma, que infiltra difusamente tejido cerebral normal con la chance de escape de células tumorales al tratamiento radiante⁵¹.

Los gliomas tienen áreas hipóxicas extensas⁵². La hipoxia afecta al comportamiento intrínseco del tumor y su respuesta al tratamiento. Esta hipoxia activa el *hypoxia-inducible factor 1-alpha* y vías relacionadas, haciendo a las células gliomatosas intrínsecamente más agresivas, inhibiendo su diferenciación y promoviendo la angiogénesis⁵³. La hipoxia

está asociada a la radiorresistencia⁵⁴. La hipoxia puede ser iatrogénica; las heridas neuroquirúrgicas son frecuentemente hipóxicas debido a la disrupción de los vasos⁵⁵. A medida que se produce la cicatrización y la revascularización, estos bolsones hipóxicos se reoxigenarán. El tiempo de resolución de esta herida hipóxica posquirúrgica todavía no ha sido determinado¹⁵. Por otra parte, la cicatrización de heridas y sus mediadores en los fluidos dentro del lecho quirúrgico o los factores de crecimiento aumentan significativamente el crecimiento del tumor residual. La combinación de los factores de crecimiento tumoral beta y de crecimiento fibroblástico básico incrementa el crecimiento del tumor a un nivel cercano al que ocurre con los fluidos iniciales en la herida. La respuesta inflamatoria provocada por mediadores para la cicatrización de heridas podría ser un mecanismo importante en el crecimiento del tumor después de la cirugía resectiva^{6,56}.

Los glioblastomas están caracterizados por una alta tasa mitótica, proliferación microvascular y necrosis⁵⁷. Los glioblastomas *de novo* o primarios son más frecuentes en los pacientes añosos, y estos tumores están caracterizados típicamente por la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 10, una sobreexpresión o mutación de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, y alteración o pérdida de la proteína supresora tumoral⁵⁸⁻⁶³. Los glioblastomas secundarios se desarrollan más lentamente a partir de tumores de bajo grado; característicamente, se observan en pacientes más jóvenes. Las alteraciones genéticas incluyen mutación de TP 53 o la sobreexpresión de los receptores alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas⁶⁴. De acuerdo con las guías canadienses y en nuestra experiencia, los glioblastomas de reciente diagnóstico deben ser tratados quirúrgicamente con la mayor resección tumoral, RT posoperatoria (60 Gy, en fracciones de 2 Gy) con temozolomida concomitante 75 mg/m² y continuar con temozolomida como adyuvancia^{65,66}.

Como se ha mencionado, los distintos tratamientos, comenzando por la resección quirúrgica y la RT/quimioterapia, no tienen efectos curativos pero prolongan la sobrevida⁶⁷. La eficacia de estos tratamientos depende de varios factores, tales como localización del tumor, el tamaño, la tasa de crecimiento (proliferación celular) y tasa de difusión (movilidad celular). Los trabajos de Kelly et al., Swanson et al. y Woodward et al. demostraron por qué la recurrencia tumoral no puede ser de otra forma que multifocal; la difusión celular es el principal componente del crecimiento tumoral en los gliomas. Quedan interrogantes que comienzan a responderse, como cuándo comenzó el tumor, cuán rápido es su crecimiento y cuánto de este se encuentra fuera de lo que puede ser detectado con las actuales neuroimágenes⁶⁸⁻⁷⁰.

La extensión de la resección tumoral y el tiempo que lleva el diagnóstico son 2 factores relacionados con el tratamiento y la sobrevida; esta última, tanto en el período desde el diagnóstico como posterior al año de éste⁷¹.

Otras consideraciones

El tiempo de espera prolongado podría causar ansiedad tanto en los pacientes como en los médicos, que podrían mostrar

preocupación sobre la progresión tumoral y el inicio del tratamiento radiante. La complejidad que tiene la evaluación de los pacientes antes de iniciar los tratamientos también contribuye a este problema. Retrasos cortos pero secuenciales en los estudios por neuroimágenes pretratamiento y/o consultas con otros especialistas pueden aumentar considerablemente los tiempos de espera en general para el inicio de la RT¹. El argumento para una reducción en los tiempos de inicio de tratamiento también contempla factores radiobiológicos^{15,38}.

El glioblastoma tiene un tiempo de duplicación corto y la posibilidad de un control local disminuye cuanto mayor es el tamaño tumoral^{72,73}. Luego de la cirugía, la cavidad residual se encoge en las próximas 4 semanas posquirúrgicas⁷⁴. Comenzar la RT antes de este tiempo puede aumentar el volumen de tejido cerebral irradiado con aumento en la morbilidad y limitando la potencial mejoría en la sobrevida. Esto fue demostrado experimentalmente en ratas cuando se iniciaba RT tempranamente³⁶. Además el cerebro posquirúrgico se encuentra edematoso, y esto contribuye a la hipoxia que, a su vez, reduce la radiosensibilidad del tumor; por esto no se recomienda irradiar dentro de las 2 semanas posquirúrgicas¹⁰.

Dadas las limitaciones en los sistemas de salud, los médicos podrían «elegir» acelerar el inicio del tratamiento para aquellos pacientes con tumores más avanzados cuando las circunstancias no permiten tratar a todos los pacientes con los mismos tiempos. En el trabajo de Do et al., los pacientes con tumores de alto grado y de mayor tamaño fueron tratados más tempranamente. La misma actitud médica se mantuvo hacia pacientes más añosos, aquellos con menor resección tumoral y los que presentaban un puntaje bajo en la escala de Karnofsky²⁰. En el trabajo de Irwing et al., los pacientes con un Karnofsky bajo tenían menos tiempo de espera a la RT. Noel et al. observaron que a mayor edad, menor tiempo de espera, y a mayor resección tumoral, mayor tiempo de espera. Estos autores aseveran fallas metodológicas en sus trabajos y por esto recomiendan iniciar RT entre la tercera y sexta semanas posquirúrgicas³⁸.

Debe tenerse precaución con la radiocirugía en el tratamiento de los tumores gliales de alto grado. Aquellos pacientes que fueron tratados con un boost de radiocirugía presentaron con más frecuencia necrosis inducida por radiación y edema cerebral persistente^{75,76}.

El RTOG sugiere un inicio relativamente rápido del tratamiento radiante como criterio de elección para participar en estudios de fase 3 (tiempo máximo de espera: 6 semanas)⁷⁷.

El retraso posterior a la cirugía hasta el inicio de la RT está asociado a una reducción en la sobrevida. Estos hallazgos enfatizan la importancia de minimizar las demoras en todos los pasos de este proceso, incluyendo un diagnóstico histopatológico rápido y una temprana y concreta comunicación entre los neurocirujanos y el resto del equipo neurooncológico. Muy probablemente, en la gran mayoría de los casos, el tiempo de demora fue determinado casi exclusivamente por la lista de espera para la RT³⁴. Los tiempos de espera prolongados hasta el inicio de la RT son una fuente de ansiedad para los pacientes y profesionales de la salud

por la razonable creencia que esta demora tendría un efecto perjudicial sobre el control tumoral¹⁰.

Habría 3 formas para compensar el tiempo de espera:

- Reducir la lista de espera.
- Incrementar la dosis total.
- Usar un fraccionamiento mayor.

Aplicando el punto b, existiría un mayor riesgo de necrosis, y respecto al punto c, no demostró mayor beneficio. Posiblemente, la mejor estrategia sería la reducción del tiempo de espera otorgando prioridad a los pacientes con gliomas grado III/IV²⁰.

Recomendaciones (nivel de evidencia clase IV, recomendación C)

Todos estos datos preliminares indican que un tiempo corto entre la neurocirugía y la RT/quimioterapia sería beneficioso, pero este beneficio se perdería si el inicio del tratamiento se demora más allá de las 6 semanas. Si la neurocirugía fue a cielo abierto, no se recomienda comenzar el tratamiento antes de la segunda semana posquirúrgica.

A pesar de las variadas metodologías de estudio y las diferentes poblaciones, los datos actuales indican que un período de espera moderado entre 3 y 6 semanas posquirúrgico sería seguro e inclusive hasta beneficioso. Por el contrario, no hay evidencia que justifique esperar más allá de las 6 semanas poscirugía.

El puntaje en la escala de Karnofsky no necesariamente debe influir en las recomendaciones que se mencionan, ya que algunos pacientes con un puntaje bajo pueden responder a una neurocirugía resectiva subtotal o total seguida de RT/quimioterapia. A su vez, el médico no debe dilatar los tratamientos en los pacientes con un puntaje alto en la escala de Karnofsky.

Los «tiempos» que a continuación se recomiendan (nivel de evidencia tipo IV, recomendación tipo C, véase el [anexo 1 como material adicional online](#)), surgen de una discusión sobre los antecedentes bibliográficos y su análisis, como también de la experiencia acumulada por integrantes del grupo.

Tiempos

- Entre la primera imagen sospechosa de tumor y la neurocirugía: 7 a 14 días (puede variar de acuerdo con el cuadro clínico del paciente).
- Entre la neurocirugía y el diagnóstico histopatológico: 7 a 14 días.
- Entre la neurocirugía con craneotomía y el inicio de la RT: 21 a 42 días. Idealmente entre la tercera y la cuarta semanas.
- Entre la neurocirugía con biopsia esterotáctica y el inicio de la RT: 7 a 14 días.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.neuarg.2014.05.005](https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.05.005).

BIBLIOGRAFÍA

- Mackillop WJ. Killing time: The consequences of delays in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2007;84:1-4.
- Cividalli A, Creton G, Ceciarelli L, Strigari L, Tirindelli Danesi D, Benassi M. Influence of time interval between surgery and radiotherapy on tumor regrowth. *J Exp Clin Cancer Res.* 2005;24:109-16.
- Peters LJ, Withers HR. Applying radiobiological principles to combined modality treatment for head and neck cancer. The time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:831-6.
- Retski M, Demicheli R, Hrushesky W. Breast cancer screening: Controversies and future directions. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:1-8.
- Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer.* 1999;80:880-8.
- Hofer SO, Molema G, Hermes RA, Wanebo HJ, Reicher JS, Hoekstra HJ. The effect of surgical wounding on tumour development. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:231-43.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
- Ky GK, Adjei AA. Principles of chemotherapy. En: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, Kinsella T, Pass HI, Schiller JH, et al, editores. *Oncology: An evidence based approach.* New York: Springer; 2006. p. 14-6.
- Glioma Meta-Analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD003913.
- 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.* 2009;27:733-9.
- Lai R, Hershman DL, Doan T, Neugut AI. The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro-Oncology.* 2010;12:190-8.
- Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: A prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer.* 1981;47:649-52.
- Walker MD, Alexander Jr E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley Jr MS, Mealey Jr J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978;49:333-43.
- Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527-35.
- Lawrence YR, Blumenthal DT, Matcayevsky D, Kanner AA, Bokstein F, Corn BW. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: How important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol.* 2011;105:1-7.
- Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost. *Lancet Oncol.* 2003;4:760-8.
- Demicheli R, Valagussa P, Bonadonna G. Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases? *Br J Cancer.* 2001;85:490-2.
- Fisher B, Gunduz N, Coyle J, Rudock C, Saffer E. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res.* 1989;49:1996-2001.
- Oliver RT. Does surgery disseminate or accelerate cancer? *Lancet.* 1995;346:1506-7.
- Do V, Gebiski V, Barton MB. The effect of waiting for radiotherapy for grade II/IV gliomas. *Radiother Oncol.* 2000;57:131-6.
- Martínez Tamborini N, Báez A, Casas Parera I, Halfon MJ, Báez M, Blumenkrantz Y, et al., Grupo de Trabajo de Neurooncología de la Sociedad Neurológica Argentina. Tumores gliales del sistema nervioso: planificación y porcentaje de resección. *Neurol Arg.* 2013;5:129-32.
- Fazeny-Dörner B, Wenzel C, Veitl M, Piribauer M, Rössler K, Dieckmann K. Survival and prognostic factors of patients with unresectable glioblastoma multiforme. *Anticancer Drugs.* 2003;14:305-12.
- De Angelis LM, Burger PC, Green SB, Cairncross JG. Malignant glioma: Who benefits from adjuvant chemotherapy? *Ann Neurol.* 1998;44:691-5.
- Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med.* 1980;303:1323-9.
- Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000;83:588-93.
- Kuchkaryan V, Gonzalez Roffo MA, Báez A, Báez M, Igirio Gamero JL, Tafur Canabal JG, et al. Histopathologic diagnostic review in a cohort of patients with primary central nervous system (CNS) tumors in a University Institute. *AAN Meeting, P07017.* 2013.
- Bruner JM, Inouye L, Fuller GN, Langford LA. Diagnostic discrepancies and their clinical impact in a neuropathology referral practice. *Cancer.* 1997;79:796-803.
- Van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: A clinician's perspective. *Acta Neuropathol.* 2010;120:297-304.
- Mittler MA, Walters BC, Stopa EG. Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J Neurosurg.* 1996;85:1091-4.
- Brat DJ, Prayson RA, Ryken TC, Olson JJ. Diagnosis of malignant glioma: Role of neuropathology. *J Neurooncol.* 2008;89:287-311.
- Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, et al. Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol.* 2011;13:307-16.
- 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.* 2007;114:97-109.
- Casas Parera I, Igirio Gamero JL, Blumenkrantz Y, Bruno G, Báez A, Tafur Canabal JG, et al. Utilidad de 11C-Metionina PET/CT en Neurooncología. *Medicina (B Aires).* 2013;73:201-6.
- Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol.* 2007;85:339-43.
- Burnet NG, Jena R, Jefferies SJ, Stenning SP, Kirkby NF. Mathematical modeling of survival of glioblastoma patients suggests a role for radiotherapy dose escalation and predicts poorer outcome after delay to start treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18:93-103.

36. Peker S, Abacioglu U, Sun I, Yuksel M, Pamir MN. Irradiation after surgically induced brain injury in the rat: Timing in relation to severity of radiation damage. *J Neurooncol.* 2004;70:17-21.
37. Langford P, Wolfer R, Danks RA. Wound healing after craniotomy: A randomized trial comparing scalp clips to artery forceps for scalp hemostasis. *J Neurosurg.* 2009;111:1175-8.
38. Noel G, Huchet A, Feuvret L, Maire JP, Verrelle P, le Rhun E, et al. Waiting times before initiation of radiotherapy might not affect outcomes for patients with glioblastoma: A French retrospective analysis of patients treated in the era of concomitant temozolomide and radiotherapy. *J Neurooncol.* 2012;109:167-75.
39. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: A prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:1583-8.
40. Reingold M, Lassman AB, Chan TA, Yamada Y, Gutin PH, Beal K. Abbreviated course of radiation therapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma in patients of advanced age or poor functional status. *J Neurooncol.* 2012;110:369-74.
41. Chinot O-L, Barrie M, Frauger E, Dufour H, Figarella-Branger D, Palmari J, et al. Study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer.* 2004;100:2208-14.
42. Yee KW, Pater JL, Pho L, Zee B, Siu LL. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: Why age is a barrier? *J Clin Oncol.* 2003;21:1618-23.
43. Brandes AA, Vastola F, Basso U, Berti F, Pinna G, Rotilio A, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer.* 2003;97:657-62.
44. Combs SE, Wagner J, Bischof M, Welzel T, Wagner F, Debus J, et al. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:987-92.
45. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res.* 1988;48 Pt 1:7067-71.
46. Hoshino T, Ito S, Asai A, Shibuya M, Prados MD, Dodson BA, et al. Cell kinetic analysis of human brain tumors by in situ double labelling with bromodeoxyuridine and iododeoxyuridine. *Int J Cancer.* 1992;50:1-5.
47. Wang CH, Rockhill JK, Mrugala M, Peacock DL, Lai A, Jusenius K, et al. Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model. *Cancer Res.* 2009;69:9133-40.
48. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: Prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008;9:29-38.
49. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008;62:564-76.
50. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: A computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1988;6:338-43.
51. Burger PC, Dubois PJ, Schold Jr SC, Smith Jr KR, Odom GL, Crafts DC, et al. Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1983;58:159-69.
52. Fortin B, Goldberg MS, Mayo NE, Valois MF, Scott SC, Hanley J. Waiting time for radiation therapy in breast cancer patients in Quebec from 1992 to 1998: A study of surgically treated breast cancer patients in Quebec documents and helps to explain increased waiting times for radiation therapy. *Health Policy.* 2006;1:152-67.
53. Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ.* 2008;15:678-85.
54. Murray D, Mirzayans R, Scott AL, Allalunis-Turner MJ. Influence of oxygen on the radiosensitivity of human glioma cell lines. *Am J Clin Oncol.* 2003;26:e169-77.
55. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg.* 2003;186:259-63.
56. Hofer SOP, Shroyer D, Reichner JS, Hoekstra HJ, Wanebo HJ. Wound-induced tumor progression. A probable role in recurrence after tumor resection. *Arch Surg.* 1998;133:383-9.
57. Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR, Tse VC. Recurrent glioblastoma multiforme: A review of natural history and management options. *Neurosurg Focus.* 2006;20:E5.
58. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001;344:114-23.
59. Wooten EC, Fults D, Duggirala R, Williams K, Kyritsis AP, Bondy ML, et al. A study of loss of heterozygosity at 70 loci in anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme with implications for tumor evolution. *Neuro Oncol.* 1999;1:169-76.
60. Rasheed BK, McLendon RE, Friedman HS, Friedman AH, Fuchs HE, Bigner DD, et al. Chromosome 10 deletion mapping in human gliomas: A common deletion region in 10q25. *Oncogene.* 1995;10:2243-6.
61. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol.* 1996;6:217-24.
62. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64:479-89.
63. Biernat W, Tohma Y, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Alterations of cell cycle regulatory genes in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* 1997;94:303-9.
64. Hermanson M, Funa K, Koopmann J, Maintz D, Waha A, Westermarck B, et al. Association of loss of heterozygosity on chromosome 17p with high platelet derived growth factor alpha receptor expression in human malignant gliomas. *Cancer Res.* 1996;56:164-71.
65. Easaw JC, Mason W, Perry J, Laperrière N, Eisenstat DD, del Maestro R, et al. Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Curr Oncol.* 2011;18:e126-36.
66. Neurooncología. En: Kirchuk R, Zerga M, editores. Pautas en Oncología. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires: Estilos Gráficos S.A. Edición; 2012. p. 493-519.
67. Murray JD. Glioblastoma brain tumours: Estimating the time from brain tumour initiation and resolution of a patient survival anomaly after similar treatment protocols. *J Biol Dyn.* 2012;6 Suppl 2:118-27.
68. Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg.* 1987;66:865-74.
69. Swanson KR, Alvord EC, Murray JD. Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. *Br J Cancer.* 2002;86:14-8.
70. Woodward DE, Cook J, Tracqui P, Cruywagen GC, Murray JD, Alvord EC. A mathematical model of glioma growth: The effect of extent of surgical resection. *Cell Prolif.* 1996;29:269-88.

71. Johnson DR, Ma DJ, Buckner JC, Hammack JE. Conditional probability of long-term survival in glioblastoma. *Cancer*. 2012;118:5608-13.
72. Taghian A, Ramsay J, Allalunis-Turner J, Budach W, Gioioso D, Pardo F, et al. Intrinsic radiation sensitivity may not be the major determinant of the poor clinical outcome of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:243-9.
73. Mackillop WJ, Bates JH, O'Sullivan B, Withers HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:243-50.
74. Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Tohyama N, Kojima T, Sakaida T, et al. Brain deformation after surgery of glioblastoma. Should we take MRI for planning of irradiation? *Radiother Oncol*. 2010;96:S256 [abstract 708].
75. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:47-55.
76. Burnet NG, Jena R, Jefferies SJ, Stenning SP, Kirkby NF. Mathematical modelling of survival of glioblastoma patients suggests a role for radiotherapy dose escalation and predicts poorer outcome after delay to start treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006; 18:93-103. Comment on: Meral R. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006; 18:578-9.
77. Official Web site of the RTOG (www.rtog.org).