

Transición a Radioterapia Tridimensional con escalada de dosis: Impacto en los Gliomas de alto grado.

Transition to three-dimensional radiotherapy with dose scale: Impact on high-grade Gliomas.

Ivonne Chon Rivas¹, José Alert Silva^{1*}, Daysi Chi Ramírez¹, Ramón Del Castillo Bahí¹, Rodolfo Alfonso La Guardia¹, Ramón Ropero Toirac¹, Ceferina Rodríguez Vilorio¹, Aixa Ulloa Balmaseda¹, Roberto León González¹.

1. Departamento de Radioterapia del Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana-Cuba.

***Correspondencia:**

jalert@infomed.sld.cu

Teléfono [537] 838 2590.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 63

Recibido: 11 Diciembre 2015

Aceptado: 28 Noviembre 2016

Publicado: 31 Marzo 2017

Membrete bibliográfico:

Chon R, Alert J, Chi D, Del Castillo R, Alfonso R, Ropero R, et al. Transición a Radioterapia Tridimensional con escalada de dosis: Impacto en los Gliomas de alto grado. Rev. Oncol. Ecu 2017;27(1):55-65.

Resumen

Introducción: La radioterapia externa con dosis altas, ha incrementado el efecto terapéutico en Gliomas Anaplásicos. El propósito de nuestro estudio fue demostrar la eficacia de la radioterapia conformada tridimensional con altas dosis en estos pacientes.

Métodos: Estudio retrospectivo-prospectivo y descriptivo realizado en 45 pacientes adultos con diagnóstico de Glioma de alto grado supratentorial, índice de Karnofsky ≥ 70 , sin previa quimioterapia o inmunoterapia; con exéresis quirúrgica y radioterapia postoperatoria estándar bidimensional ó conformada tridimensional en el Instituto de Oncología de Cuba del 2004-2007. Se excluyeron los casos no operados. Se utilizó Kaplan Meier y regresión de Cox entre las variables.

Resultados: La edad promedio fue 55 años, relación sexo hombre/mujer fue 27/18 y el Glioblastoma resultó la histología más frecuente. Predominó la exéresis subtotal del tumor y radioterapia postoperatoria con dosis entre 60-70 Gy. La supervivencia fue mayor en pacientes con mejor pronóstico, resección tumoral total y radioterapia con altas dosis. La supervivencia global fue de 13 meses y la media (Kaplan-Meier) fue significativamente mejor en los pacientes con dosis altas de radioterapia tridimensional (16 vs 9 meses) $P < 0.001$. La supervivencia a 1 y 2 años, fue del 51 % y 28 % respectivamente en el grupo de altas dosis, así como del 28 % y 16 % respectivamente en el grupo de dosis estándar, sin evidenciarse un incremento en las toxicidades.

Conclusiones: La intensificación de la radioterapia local con escalada de dosis es recomendable para los pacientes con Gliomas de alto grado y factores pronósticos favorables.

Palabras claves: GLIOMAS, RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL, ALTAS DOSIS, SUPERVIVENCIA.

Copyright Chon et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Abstract

Introduction: High-dose with external beam radiotherapy has been shown to enhance the radiation effect in anaplastic gliomas. The aim of this trial is to report on the efficacy of 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) for patients with intracranial malignant gliomas.

Methods: A retrospective-prospective and descriptive study was made from 45 patients with supratentorial high-grade gliomas, Karnofsky performance scale ≥ 70 , no previous chemotherapy/immunotherapy treatment, who received postoperative 2D standard or 3D-CRT at the Oncology Institute of Cuba from 2004-2007.

Results: The median age of patients was 55 years, gender (M/F:27/18). Glioblastoma histology, subtotal resection, and postoperative radiotherapy (60-70Gy) were the most frequently. The survival time was much better in patients who were better prognosis, gross total resection and high-dose 3D-CRT postoperatively. The overall survival was 13 months and the estimated median survival (Kaplan-Meier) was better in high-dose group (16 vs 9 months), and the 1 and 2 years survival rates were 51 % & 28 %, respectively for 3D-CRT group; and 28 % & 16 % for 2D-RT. No significant treatment toxicities were observed.

Conclusions: Intensification of local radiotherapy with dose escalation is feasible for patients with high-grade gliomas and good prognostic factors.

Key Words: GLIOMAS-3D CONFORMAL RADIOTHERAPY, SURVIVAL, HIGH DOSE.

Introducción

Los Gliomas de alto grado, tienen una alta incidencia entre los tumores del sistema nervioso, sus opciones de tratamiento incluyen la resección quirúrgica y la radioterapia, la cual ha demostrado beneficios en la supervivencia en estudios randomizados [1]. La planificación de radioterapia ha transitado de forma progresiva desde las técnicas Standard Bidimensionales (RTP-2D) a las más novedosas con alta tecnología Tridimensionales Conformadas (RTP-3D) cuyo objetivo es el incremento de la dosis administrada al tumor, minimizando la dosis en los órganos sanos, reduciendo los efectos adversos, con incremento en la expectativa de vida. Actualmente, es práctica estándar en países desarrollados para el tratamiento radical [2]. El pronóstico de estos pacientes está determinado por el estado general, edad, y grado histológico [3]. La radioterapia postoperatoria disminuye el fallo terapéutico local (elimina la actividad tumoral residual a la cirugía y evita o retarda la recurrencia tumoral) logrando una supervivencia media de 9 - 12 meses [4].

La RTP-3D, permite una distribución más precisa de la dosis de radiación, dentro de un área tumoral definida por estudios de imágenes: Tomografía Computarizada (TC), Resonancia Magnética (RM) [5]. Muchos tumores pueden ser potencialmente curados, con dosis de radioterapia acorde a la variedad histológica; sin embargo, la dosis tumoral total es limitada por la tolerancia de órganos de riesgo peritumorales que dependen de la dosis total y por fracción, volumen irradiado, sensibilidad innata, y enfermedades crónicas [6]. Existe evidencia relacionada con la resección total tumoral y la prolongación de la supervivencia. Es frecuente el tumor residual postoperatorio, que seguida de radioterapia,

resulta en supervivencia a 3 años del 55% para el Astrocitoma Anaplásico (AA). En el Glioblastoma Multiforme (GBM), la supervivencia media es de 12 meses y del 10 % a los 2 años [7, 8]. Para la técnica de radiación se recomienda el uso de campos parciales, considerando los estudios de Hochberg y Pruitt [9] en 35 pacientes con TC dentro de los 2 meses previos a la autopsia. Sus resultados mostraron patrones de recurrencias locales dentro de los 2 cm de margen al lecho tumoral inicial en el 78 % de los casos, y de un 56 % en el margen de 1 cm o menos del volumen tumoral inicial. La dosis tumoral estándar es 60 Gy (en 30 - 33 fracciones), pues los beneficios con dosis mayores aún no han sido demostrados [10, 11].

El propósito de este estudio fue comparar los efectos de la escalación de dosis con RTP-3D vs RTP-2D con dosis convencionales, estimar la sobrevida global y de forma secundaria evaluar la toxicidad de la radioterapia según la técnica utilizada.

Materiales y Métodos

En el Instituto de Oncología de La Habana se realizó un estudio retrospectivo-prospectivo del 2004-2007. El universo lo constituyeron los pacientes con Glioma de Alto Grado Supratentorial, (AA- grado III y GBM-grado IV); con criterios de inclusión: Edad >18 años y ≤65 años; exéresis tumoral previa; ausencia de quimioterapia o inmunoterapia; índice de Karnofsky ≥ 70; indicación de radioterapia postoperatoria. El tipo de muestreo fue causal (no probabilístico) de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el período de estudio.

Se establecieron 2 grupos de tratamiento:

Grupo 1: pacientes con tratamiento estándar con dosis total de 60Gy (2 Gy x 5 días/semana durante 6 semanas. El volumen de tratamiento incluyó el tumor y edema peritumoral con 3 - 4 cm de margen, con campos locales de RTP-2D (equipo Co 60).

Grupo 2: pacientes, con altas dosis 66 - 70 Gy (2 Gy x 5 días/semana durante 7 semanas, con campos locales de RTP-3D, planificados con fusión de TC-RM. Los volúmenes fueron: Tumoral Grueso (GTV) tumor inicial y edema peritumoral, GTV-boost volumen de realce-contraste; Tumoral Clínico (CTV) 2 - 3 cm margen alrededor del GTV; Target de Planificación (PTV) se adicionó 1 cm al CTV; Órganos Riesgo de Planificación (PRV) según la Comisión Internacional de Unidades en Radiaciones (ICRU) [12].

La Radioterapia Convencional Dimensional (2D-RT) tuvo las siguientes características:

- El simulador fue convencional (Geometría del haz determinada por simulación fluoroscópica).
- La inmovilización fue realizada con cinta Velcro en un soporte para la cabeza.
- El sistema de planificación del tratamiento en 2D: fue el Theraplan Plus ®.
- El equipo de tratamiento (Co 60) fue Theratronics Phoenix®. Los campos de tratamiento, fueron determinados basados en referencias óseas. Se consideró como volumen blanco o target, el tumor (o lecho quirúrgico) y tejido peritumoral. Se obtuvo una información

limitada en relación a la distribución de las isodosas (dosis mínima y máxima recibida en el tumor y los tejidos normales).

- El plan de evaluación, consistió solamente en el examen de una o muy pocas imágenes transversales.

- La verificación del tratamiento, se realizó comparando las placas portales con las placas del simulador.

La radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT) tuvo las siguientes características:

- Tomografía computarizada multicortes.

- Inmovilización: Máscaras termodeformables.

- Sistema de planificación del tratamiento en 3D: Basado en imágenes en 3D: Theraplan Plus (Advanced) y PrecisePLAN V. 2.12 ®

- La verificación del tratamiento, se realizó comparando las radiografías con reconstrucción digital (DRR), obtenidas según los datos de la tomografía en 3D; con las imágenes portales, adquiridas en el equipo de tratamiento Acelerador Lineal, mediante un dispositivo de imágenes portales electrónicas (EPID®).

- Equipo de Tratamiento: 2 Aceleradores Lineales (con sistema de multiláminas y el sistema "Elekta Precise Linacs" (MLC & EPID ®).

Seguimiento: Los pacientes fueron monitorizados semanalmente, durante la radioterapia (detección de toxicidades agudas) y se les administró corticoesteroides, según requerimientos.

Métodos estadísticos: Para variables cualitativas se utilizaron medidas de resúmenes (porcentajes, cifras absolutas) y para las cuantitativas, la media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza (IC) 95%. Se aplicó Chi cuadrado corregido para tablas de contingencia de variables de interés y regresión de Cox en análisis multifactorial. Las funciones de supervivencia por el método Kaplan-Meier y contrastadas con el test Long Rank. El nivel de significación para las estadísticas inferenciales fue ≤ 0.05 (P basada en Likelihood Ratio Test). La información se resumió en tablas y gráficos. El análisis de datos por el software SPSS 11.5

Resultados

Características de los pacientes:

Se incluyeron 23 pacientes en el grupo 3D y 22 pacientes en el grupo 2D. Pacientes adultos con Gliomas (AA en 15 pacientes=34 % y GBM en 30=66 %). La edad media fue de 55 años.

Las características y factores pronósticos, fueron similares en los 2 grupos de tratamiento (**Tabla 1**). Exéresis quirúrgica: Total en 42 % y subtotal en 58 % de pacientes. El seguimiento promedio fue 14.1 meses (5.2 - 27.8 meses). Ningún caso fue perdido del seguimiento.

Tabla 1. Pacientes con Gliomas Malignos. INOR.2004-2007. Distribución en 2 grupos de tratamiento:

Características	Grupo: RTP-3D n=23	Grupo: RTP-2D n=22	P
Sexo Masculino	18 (78.3 %)	9 (40.9 %)	0.012*
Edad media (mín - máx.)	55(39-65)	55 (45-65)	0.99
KPS (%) Media (mín-máx)	90(70-100)	80 (70-100)	0.85
Radioterapia			
Dosis media (mín-máx)	68.4 (66-70 Gy)	60 Gy	<0.001*
Histología			
GBM	15 (65.2 %)	15 (68.2 %)	0.54
AA	8 (34.8 %)	7 (31.8 %)	
Extensión de resección			
Macroscópica total	10	9	0.55
Macroscópica parcial	13	13	

KPS: Índice Karnofsky; GBM: Glioblastoma; AA: Astrocitoma Anaplásico; RTP-3D: Radioterapia Tridimensional; RTP-2D: Radioterapia Bidimensional.

Análisis de la supervivencia:

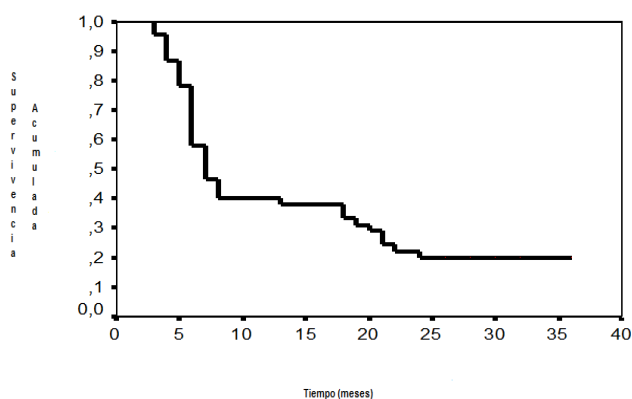
La supervivencia global fue 13 meses (**Figura 1**) y la media (Método Kaplan-Meier) resultó significativamente mejor (16 meses) con RTP-3D versus 9 meses en brazo 1 (RTP-2D) $P<0.0001$. La supervivencia a 1 y 2 años, fue 51 % y 28 % respectivamente, en grupo de altas dosis RTP-3D, así como 28 % y 16 % respectivamente con RTP-2D (**Figura 2**). En el análisis de Regresión de Cox, las mujeres tuvieron mejor supervivencia y la edad e histología no mostraron valor pronóstico diferencial, lo cual pudiera deberse al pequeño número de casos incluidos. La resección total y la RTP-3D, mostraron un efecto favorable, con mayores índices de supervivencia (**Tabla 2**).

Tabla 2. Regresión de Cox. Factores Pronósticos en Pacientes con Gliomas. INOR.2004-2007

	<i>P</i>	Exp (B)	IC 95 %	
			LI	LS
Sexo Femenino	0.004*	0.218	0.077	0.614
Edad (39-50)	0.259			
Edad (51-60)	0.327	2.016	0.496	8.203
Edad (≥61)	0.130	3.306	0.703	15.561
AA	0.820	0.894	0.341	2.343
Cirugía Total	<0.0001*	0.110	0.035	0.349
RTP-3D	<0.0001*	0.085	0.031	0.239

AA: Astrocitoma Anaplásico; IC: Intervalo de Confianza; LI: límite inferior; LS: límite superior; RTP-3D: Radioterapia Tridimensional

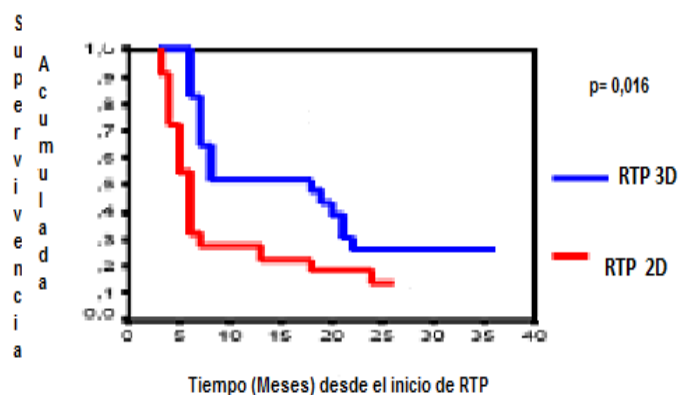
Figura 1. Supervivencia Global de pacientes con Gliomas Malignos. INOR.2004-2007.



Cumplimiento del tratamiento:

Todos los pacientes recibieron la dosis total de radioterapia planificada. No se reportaron interrupciones del tratamiento. Las complicaciones agudas del tratamiento se presentan en la **figura 3**, en la cual la cefalea y la náusea de mediana intensidad tuvieron similar distribución en ambos grupos y fueron los síntomas de radiotoxicidad aguda más prevalentes.

Figura 2. Supervivencia según Radioterapia 2D vs 3D en pacientes con Gliomas Malignos. INOR. 2004-2007.

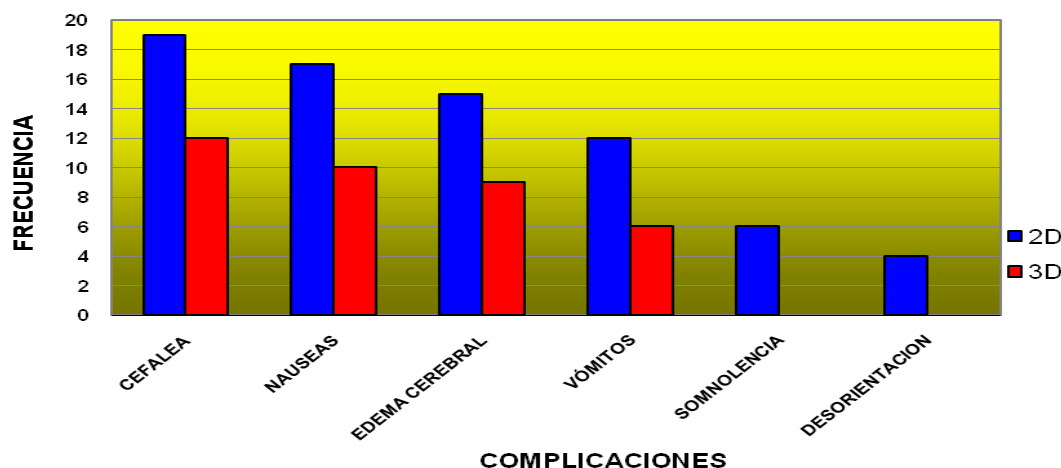


RTP-2D: Media=10 (IC 95 % 6,13).

RTP-3D: Media=18 (IC 95 % 13, 23)

RTP: Radioterapia. 3D: Tridimensional 2D: Bidimensional.

Figura 3. Complicaciones en pacientes que recibieron Radioterapia 2D vs 3D. INOR.2004-2007.



3D: Radioterapia Tridimensional 2D: Radioterapia Bidimensional.

Discusión

En el presente estudio, la administración de RTP-3D postoperatoria resultó un tratamiento seguro, debido a que los 23 casos incluidos en este brazo de tratamiento completaron la dosis total alta planificada, con escasos y moderados efectos adversos, y ventajas en la supervivencia para pacientes con factores de buen pronóstico. En pacientes con Gliomas

Malignos, la radioterapia postoperatoria (60 Gy), adiciona 3 - 6 meses a la supervivencia global, en varios estudios randomizados [8]. La relación dosis-respuesta [13] fue confirmada por el "Medical Research Council Brain Tumour [14], con mejor supervivencia en pacientes tratados con 60 Gy comparados con <60 Gy.

La mayoría de las series reportan la recurrencia tumoral dentro del área de irradiación, a pesar de regímenes de escalada de dosis. Un incremento significativo en la supervivencia con dosis >60 Gy no ha sido demostrado [10, 13, 15, 16]. La supervivencia global de los pacientes con Gliomas Malignos es 9 - 12 meses, pero un subgrupo con pronóstico favorable (Astrocitoma Anaplásico joven, buen estado funcional, resección total y altas dosis de RTP-3D), logran una supervivencia de 16 - 18 meses [3, 7, 14]. Chan et al [17], estudió 34 pacientes con Gliomas-Alto Grado, tratados con radioterapia tridimensional (dosis de 90 Gy), resultando en supervivencia media de 11.7 meses y a 1 y 2 años de 47.1 % y 12.9 % respectivamente.

En contraste, el estudio retrospectivo de Tanaka et al [18], sugirió una ventaja para la RTP-3D en altas dosis, con significativo incremento en la supervivencia: GBM ($P=0.014$) y AA ($P=0.011$). La supervivencia media en pacientes con GBM fue 16.2 meses para el grupo de dosis mayores (80-90 Gy) en comparación a los 12.4 meses en el grupo de menor dosis (60 Gy). Los resultados de ambos autores sugieren la necesidad de incrementar el número de investigaciones encaminadas al estudio de una escalada de dosis, con las novedosas tecnologías tridimensionales que permiten la administración de mayores dosis tumorocidas, sin la limitante de dosis que habitualmente ofrecen los órganos de riesgo.

Conclusiones

Los resultados presentados en este estudio indican que la intensificación de la radioterapia local postoperatoria, es factible para pacientes con Gliomas Malignos y factores de buen pronóstico. Las altas dosis de RTP-3D fueron bien toleradas y no se registraron efectos adversos severos. Esta posibilidad de escalar dosis, incrementa la supervivencia.

Agradecimientos

Se reconoce a las personas que participaron indirectamente en el estudio tales como los pacientes, personal técnico y otras en general del Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana-Cuba.

Información adicional

Abreviaturas

AA: Astrocitoma Anaplásico.

CI: Intervalo de Confianza.
EPID: Imágenes portables electrónicas.
GBM: Glioblastoma.
KPS: Índice de Karnofsky.
RTP-3D: Radioterapia Tridimensional.
RTP-2D: Radioterapia Bidimensional.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos para la presente investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

ICR, JAS, RDCB, CRV, AUB, realizaron la idea de investigación, diseño, recolección de datos y el análisis crítico del artículo. DCR y RLG realizaron la compilación de datos, y participaron en la escritura académica. RALG realizó los estudios de Física Médica, y participó en el diseño de la investigación. RRT, realizó el análisis estadístico, preparación de tablas y gráficos, interpretación de los datos en la discusión. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

El estudio fue aprobado por el comité local, el consentimiento informado para participación en el estudio para cada paciente fue en forma escrita y firmada.

Consentimiento para publicación

Se obtuvo el consentimiento firmado para publicación de los datos en el presente estudio por parte de los participantes.

Información de los autores

Ivonne Chon Rivas, Especialista en Oncología-Radioterápica del Departamento de Radioterapia. Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. Cuba.

José Alert Silva, Especialista en Oncología-Radioterápica del Departamento de Radioterapia. Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. Cuba.

Daysi Chi Ramírez, Especialista en Neuro-Oncología del Departamento de Radioterapia. Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. Cuba.

Ramón Del Castillo Bahí, Especialista en Oncología-Radioterápica del Departamento de Radioterapia. Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. Cuba.

Rodolfo Alfonso La Guardia, Doctor en Física Médica, del Departamento de Radioterapia. Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. Cuba.

Ramón Roper Toirac, Especialista en Bioestadística del Departamento de Radioterapia. Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. Cuba.

Ceferina Rodríguez Vilorio, Especialista en Oncología-Radioterápica del Departamento de Radioterapia. Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. Cuba.

Aixa Ulloa Balmaseda, Especialista en Oncología-Radioterápica del Departamento de Radioterapia. Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana. Cuba.

Roberto León González, Especialista en Neuro-Oncología del Departamento de Radioterapia. Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana-Cuba.

Revisiones por pares

Acceda a la revisión de pares académicos en el siguiente enlace:
<https://publons.com/review/2785677/>

Referencias

1. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer: Principles and practice of oncology. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
2. Khan, Faiz M. Treatment planning in radiation oncology, 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. Tortosa A, Viñolas N, Villa S, Verger E, Gil J, Brell M, et al. Prognostic implication of clinical, radiologic, and pathologic features in patients with anaplastic gliomas. Cancer 2003; 97:1063-1071.
4. Reardon DA, Wen PY. Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents. Oncologist. 2006; 11(2):152-164.
5. Ten Haken RK, Thornton AF Jr, Sandler HM, La Vigne ML, QuintDJ, Frass B, et al. A quantitative

Abreviaturas en la referencias

DOI: Digital Object Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

- assessment of the addition of MRI to CT-based, 3D treatment planning of brain tumors. *J Radiother Oncol* 1992; 25(2):121-133.
6. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109-122.
 7. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:704-10.
 8. Van Den Bent, M J. Adjuvant treatment of high grade gliomas. *Ann Oncol*. 17: 186-190, 2006.
 9. Hochberg F, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of Glioblastoma. *Neurology* 1980,30(9):907-11.
 10. Jansen EP, Dewit LG, Van Herk M, Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant gliomas of the brain. *Radiother Oncol*. 2000; 56: 151-6.
 11. Bleeahan NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 1991;64: 769-74.
 12. International Atomic Energy Agency. Transition from 2D Radiotherapy to 3D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy, IAEA, Vienna.2008.
 13. 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(10):1725-1731.
 14. MRC Brain Tumour Working Party. Prognostic factors for high grade malignant gliomas: development of a prognostic index. *J Neurooncol* 1990; 9: 47-55.
 15. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
 16. Oppitz U, Maessen D. 3D recurrence patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. *Radioth. Oncol* 1999;53(1):53-57.
 17. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1635-1642.
 18. Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, Tago M, Todo T. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison. *Lancet Oncol* 2005; 6(12): 953-960.