

Yüksek gradlı glial tümörlerde radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörler: Ankara Onkoloji Hastanesi'nin beş yıllık deneyimi

High-grade glial tumors, survival & prognostic factors;
5-year experience from Ankara Oncology Hospital

Süheyla AYTAÇ ARSLAN, Yıldız YÜKSELEN GÜNEY, Muzaffer Bedri ALTUNDAĞ, Hayati ABANUZ,
Gülçin ERTAŞ, Erdal DEMİR, Sema DURMUŞ DÜZGÜN, Bektaş KAYA

S.B. Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

AMAÇ

Yüksek gradlı glial tümör tanısıyla adjuvan radyoterapi alan hastaların demografik özelliklerinin, genel sağkalımlarının ve prognoza etki eden faktörlerinin incelenmesi.

OBJECTIVES

The aim of this study is to evaluate high-grade glioma patients treated with adjuvant radiotherapy in terms of demographics, overall survival and prognostic factors.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2003-Aralık 2007 tarihleri arasında yüksek gradlı glial tümör tanısıyla radyoterapi uygulanan 128 (81 erkek, 47 kadın) erişkin hasta verileri geriye dönük olarak incelendi. Patolojik tanı almış hastalar %98 oranındaydı ve bu hastaların %46'sına (n=58) total eksizyon, %34'üne (n=43) subtotal eksizyon ve %14'üne (n=18) biyopsi yapıldı. Grad 3 hastalarda ortalama yaş 46, grad 4 hastalarda ortalama yaş 53 olarak bulundu. KPS \leq 70 olan hastalar %40 (n=50) oranındaydı. Temozolamid, GBM tanılı hastaların 16'sında eş zamanlı, 14'ünde adjuvan olarak verildi.

METHODS

Records of 128 (81 male, 47 female) adult patients with high-grade glioma treated with radiotherapy between January 2003-December 2007 were retrospectively reviewed. Of these cohorts, 98% had pathologically confirmed subtypes and among those, 46% (n=58) underwent total exision, 34% (n=43) underwent subtotal exision and 14% (n=18) biopsied. Median age was 46 for grade 3 tumors and was 53 for grade 4. KPS was \leq 70 for 40%. Sixteen GBM patients received concurrent, 14 received adjuvant TMZ.

BULGULAR

Ortalama takip süresi 12 ay (1-80) olan tüm hasta grubunda bir ve üç yıllık genel sağkalım sırasıyla %44.5 ve %15.3'tü. Grad 3 hastalarda ortalama sağkalım 21 ay, grad 4 hastalarda ortalama sağkalım dokuz aydı. Yaşın 50'nin altında olması (p=0.002), biyopsiye oranla total ve subtotal rezeksiyon yapılmış olması (p<0.001) ve cerrahi öncesi KPS'nin 70'in üstünde olması (p<0.001) iyi prognostik özellik taşıyordu. Temozolamidin eş zamanlı ve/veya adjuvan verilmesi grad 4-GBM tanılı hastalarda sağkalımı önemli oranda pozitif etkilemişti (p=0.02 ve p<0.001).

RESULTS

For a median follow-up of 12 (1-80) months, 1 and 3-year overall survival for the entire group were 44.5% and 15.3% respectively. Median survival was 21 months for grade 3 and 9 months for grade 4. Age \leq 50 (p=0.002), biopsy versus total and subtotal resection (p<0.001), preoperative KPS >70 (p<0.001) were statistically significant good prognosticators. Concurrent and/or adjuvant use of temozolamide had positive impact on survival of grade 4-GBM patients (p=0.02 and p<0.001).

SONUÇ

Çalışmamızda yaş, rezeksiyon genişliği ve KPS sağkalıma etki eden faktörler olarak bulunmuştur. Eş zamanlı ve/veya adjuvan temozolamid az sayıda GBM tanılı hastada kullanılmış olsa da bu hastalarda sağkalım üzerine olumlu katkı sağladı.

CONCLUSION

In our series, KPS, resection type and age were found to be the most significant prognostic factors. Despite the use in small number of GBM patients, concurrent and/or adjuvant TMZ, positively affected survival.

Anahtar sözcükler: Beyin tümörü; radyoterapi; prognostik faktörler.

Key words: Brain tumor; radiotherapy; prognostic factors.

İletişim (Correspondence): Dr. Süheyla AYTAÇ ARSLAN. S.B. Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Turkey.
Tel: +90 - 312 - 508 40 00 e-posta (e-mail): saytac1@yahoo.com

© 2014 Onkoloji Derneği - © 2014 Association of Oncology.

Nöroepitelyal kökenli tümörler, primer beyin tümörlerinin yaklaşık olarak yarısını oluşturur. Bunların 3/4'ü yüksek (Dünya Sağlık Örgütü grad 3&4) graddir. Yüksek gradlı gliyal (YGG) tümörler, santral sinir sisteminin en sık görülen primer tümörleridir. Yetişkinlerde görülen histolojik tipler çoğunlukla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) grad 3 anaplastik astrositom (AA) ve DSÖ grad 4 glioblastome multiformedir (GBM).^[1] Genel olarak erkekler daha sık etkilenir. Her yaşta görülebilmekle beraber 4. dekat sonrası sıklığı artmaktadır.^[2] Çoğunlukla supratentorial lokalizasyonda ve frontal lob yerleşimi görülür.^[3] Hereditör bazı genetik sendromlar suçlanmakla birlikte bunlar ancak gliomların %5'ini oluşturur.^[2]

Glioma tedavisindeki yeni yaklaşımlara rağmen malign gliomlarda sonuçlar hala istenilen seviyede değildir. Günümüzde ortalanca genel sağkalım DSÖ grad 3 hastalarda üç yıl, grad 4 hastalarda 16-18 aydır ve bu oranlar 20 yıl öncesinden çok farklı değildir.^[4,5]

Bu çalışmada amaç, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkoloji Kliniği'nde radyoterapi uygulanan YGG tümürlü hastaların genel özelliklerini ve sağkalım sürelerini ve buna etki eden faktörleri geriye dönük olarak incelemek, sonuçları literatürle kıyaslamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2003-Aralık 2007 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde YGG tümör tanısıyla radyoterapi (RT) alan 184 erişkin hasta verileri geriye dönük olarak incelendi. İstatistiksel analizler son durum bilgisine ulaşılan 128 hasta ile yapıldı. Erkek hasta sayısı 81 (%63), kadın hasta sayısı 47 (%36); erkek/kadın oranı:1.72'ydi. Hastaların yaş aralığı 18-82 arasında değişmekte, grad 3 hastalarda ortalanca yaş 46, grad 4 hastalarda ortalanca yaş 53 olarak bulundu. Patolojik tanı almış hastalar %98 oranındaydı ve gradı belirlenen hastaların 95'i (%76) grad 4, 23'ü grad 3 (%18) olarak bulundu.

Hastaların %46'sına total eksizyon, %34'üne subtotal eksizyon ve %14'üne biyopsi yapıldı. KPS \leq 70 olan hastalar %40, KPS $>$ 70 olan hastalar %60 oranındaydı. Olguların yaklaşık

%14'üne eş zamanlı ve/veya adjuvan kemoterapi (temozolamid&PCV [prokarbazin, CCNU, vinkristin]) verildi. Cerrahi ve radyoterapi başlangıcı arasında geçen süre grad 3 olgularda ortalanca beş hafta ve grad 4 olgularda ortalanca dört haftaydı.

Radyoterapi

Tedaviye alınan tüm hastalar termoplastik maske kullanılarak sabitlendi. RT genellikle lokalize alanlardan iki faz halinde 2B-teknik ile uygulandı. Birinci fazda ameliyat öncesi manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanılarak tümör ve ödem alanına 2.5 cm margin, ikinci fazda ise tümöre 1.5 cm marjin verilerek ek doz uygulandı. Hastalara günlük fraksiyon başına 2-3 Gy dozlarda, haftada beş gün ortalanca 60 Gy (18-66) tedavi verildi.

Kemoterapi

Grad 4 GBM tanılı hastaların ortalama %17'sine RT ile eş zamanlı (75 mg/m²) ve/veya adjuvan (150 mg/m²) temozolamid uygulanırken, grade 3 hastalara bir hasta hariç (Anaplastik Oligodendrogliom: iki kür PCV) sadece RT uygulandı.

İstatistik

Hastaların demografik özellikleri, sağkalım süreleri, sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler ve RT zamanlaması analiz edildi. Sağkalım, patolojik tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre esas alınarak hesaplandı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortalanca (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

Kategorik değişkenlerin (yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi tümör boyutu, cerrahi şekli, grad ve KPS, eş zamanlı ve/veya adjuvan temozolamid kullanılması sağkalıma etki etmesi muhtemel prognostik faktörler olarak incelendi) genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Risk faktörlerine ilişkin kaba sağkalım, bir-üç ve beş yıllık sağkalım

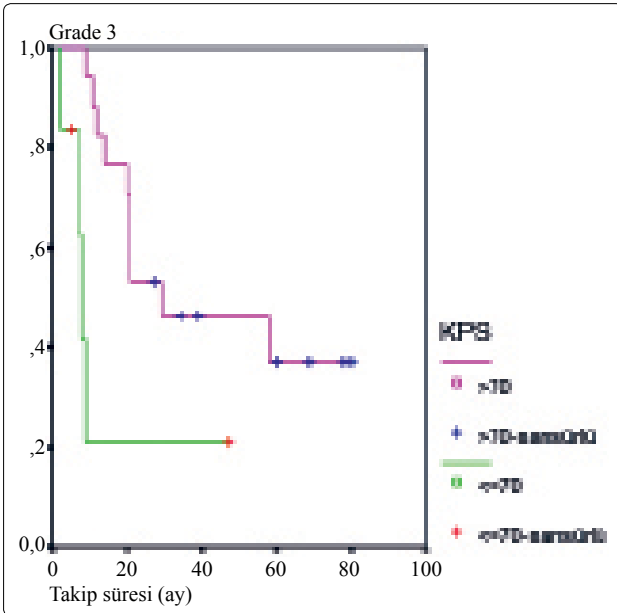
ve ortalama beklenen yaşam süresi ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı.

Sürekli değişkenlerin (radyoterapi başlangıç zamanı) genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı ise Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazards Regresyon Analizi ile değerlendirildi. Değişkenlere ait Rölatif Risk ve %95 güven aralığı hesaplandı.

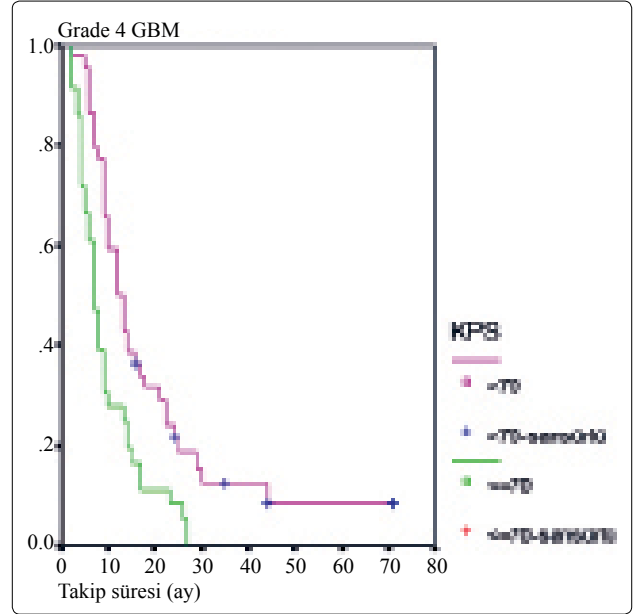
$P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sağkalım analizlerine son durum bilgisine ulaşılan 128 hasta dahil edildi. Takip süresi ortanca 12 (1-80) aydı. Tüm hasta grubunda bir ve üç yıllık genel sağkalım sırasıyla %44.5 ve %15.3 ortanca 12 aydı. Grad 3 hastalarda ortanca sağkalım 21 ay, grad 4 hastalarda ortanca sağkalım dokuz aydı. Bu gruplar için performans skoruna göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri Şekil 1 ve 2'de görülmektedir. Yaşın 50'nin altında olması ($p=0.002$), biyopsiye oranla total ve subtotal rezeksiyon yapılmış olması ($p < 0.001$) ve cerrahi öncesi KPS'nin 70'in üstünde olması ($p < 0.001$) iyi prognostik özellik taşımaktaydı. Cinsiyet ve tümör çapı sağkalımda etkili faktör değildi. Temozolamidin RT ile eş zamanlı ve/veya adjuvan verilmesi grad 4 GBM ta-



Şekil 1. Grad 3 hastalarda genel sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrisi.



Şekil 2. GBM hastalarında genel sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrisi.

nılı hastalarda sağkalımı olumlu etkiledi ($p=0.02$ ve $p < 0.001$). Hastalara ait özellikler ve genel sağkalıma etkileri Tablo 1'de görülmektedir. Çalışmamızda tanı ile RT başlangıcı arasında geçen süre ortanca beş hafta olarak bulundu ve bu süre genel sağkalım üzerinde grad 3 ve grad 4 alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Yüksek gradlı Glial tümörlerin tedavisinde günümüzde cerrahi, kemoradyoterapi ve adjuvan KT standart metoddur.^[6] Yakın zamanda bu disiplinlerde elde edilen tüm gelişmelere rağmen tedavi başarısı istenilen düzeyde olmayıp, genel sağkalım halen oldukça kısadır. Sağkalım süresi üç yılı aşan kişi sayısının oldukça az olması ve bu sürecin hasta ve yakınları için oldukça zorlu geçmesi, bu alanda yoğun çalışmalar yapılmasına neden olmuştur.^[7]

Curran ve ark. Radiation Therapy Oncology Group'un (RTOG) üç büyük randomize çalışmasının verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada YGG tümörleri benzer sağkalım özelliklerine göre altı prognostik gruba (RPA: Recursive Partitioning Analysis) ayırmışlar ve buna göre ortanca sağkalım oranları 4.3-58.6 ay arasında değişen hasta grupları oluşmuştur.^[8] Bizim çalışmamızda hastaların bir

Tablo 1

Olgulara ait özellikler ve sağkalıma etkileri

Değişkenler	N	1-Yıllık	3-Yıllık	5-Yıllık	p
Yaş					
≤50	71	57.3	19.7	16.9	0.002
>50	57	28.6	10.4	5.2	
Cinsiyet					
Erkek	81	48.2	16.7	11.7	0.322
Kadın	47	38.3	11.5	11.5	
Cerrahi şekli					
Total eksizyon	58	55.2	19.9	9.9	<0.001
Subtotal eksizyon	43	40	14	14	
Biyopsi	18	16	0	0	
Tümör çapı					
<3 cm	6	33	0	0	0.614
3-5 cm	51	51	15.5	10.3	
>5 cm	56	45.7	18.3	13.7	
KPS					
≤70	52	25.8	2	–	<0.001
>70	69	60.9	26.8	19.6	
TMZ (eş zamanlı)					
Kullanan	16	66.7	–	–	0.022
Kullanmayan	70	32.9	4.3	4.3	
TMZ (adjuvan)					
Kullanan	14	91.7	27.8	27.8	<0.001
Kullanmayan	72	30.6	2.9	–	

Tablo 2

Çeşitli durumlara göre tanı ile RT arasında geçen sürenin genel sağkalım üzerindeki etkisi

Değişkenler	Hayatta	Eksitus	p	RR(%95 GA)
Grad 3	6.9±6.9	5.3±1.7	0.565	0.957(0.823-1.112)
Grad 4	5.7±5.1	5.6±3.5	0.224	0.965(0.910-1.022)
YGG	6.1±5.5	5.5±3.2	0.222	0.968(0.919-1.020)

kısımında eş zamanlı TMZ kullanılmıştı, yaklaşık 3/4'ü grad 4'dü ve ortanca sağkalım 12 aydı.

Yüksek-gradlı glial tümörlerde; yaş, performans durumu, semptom süresi, mental durum, tümör gradı ve histolojisi, cerrahi rezeksiyon genişliği, sağkalımı etkileyen faktörlerdir.^[9-12] Genç yaş ve yüksek KPS skorunun tedavi öncesi olumlu prognostik faktör olduğu bizim çalışmamızda istatistiksel olarak kanıtlandı.

Son yıllarda cerrahi tekniklerin gelişmesiyle birlikte daha agresif rezeksiyonlar daha güvenli olarak yapılabilmekte, buna rağmen hastalığın infiltratif seyirinden dolayı rezeksiyon genişliği %98'i ancak bulabilmektedir.^[13,14] Ekstensif rezeksiyonun prognozla ilişkili olduğuna dair sayısız data olmasına rağmen, sağkalımı artırdığına ait birinci sınıf kanıt yoktur.^[4,13] Cerrahi, semptomlu ve nörolojik fayda, net patolojik tanı ve moleküler analiz için

gerekli dokunun elde edilmesi açısından şarttır.^[4] Hasta grubumuzda artmış rezeksiyonun sağkalıma faydası olduğu gözlenmiş; bir, üç, beş yıllık genel sağkalım sırasıyla total eksizyon ile %55, %19.9, %9.9 subtotal eksizyon ile %40.8, %14, %14 yalnızca biyopsi ile %16, %0, %0 olarak bulunmuştur (p<0.001).

Anaplastik oligodendrogliomlar (AO), daha iyi prognoz ve kemoterapiye karşı hassasiyetleriyle aynı histolojik grada sahip astrositomlardan ayrılırlar. Bu gruba yalnız RT ve RT+KT (PCV) verilerek yapılan iki büyük randomize çalışmada KT verilmesi genel sağkalım açısından fayda sağlamadı.^[15,16] Bunlardan biri olan çok merkezli Alman çalışmasında TMZ ve PCV'nin aynı derecede etkin oldukları fakat TMZ'nin daha az toksik olduğu sonucuna varıldı. Diğer çalışmadan çıkarılan bir başka sonuç ise, 1p/19q delesyonu olan AO ve anaplastik oligoastrositomlu hastalarda PCV+RT kombinasyonunun genel sağkalımı artırdığıydı. Bu kimselerde 1p/19q delesyonu hem prognostik hem de prediktifti.^[17] Çalışmamızda AO'lu bir hastaya progresyon nedeniyle PCV başlanmış, ancak sadece iki kür verilebilmiştir.

Temozolamid, antitümör etkiye sahip imidazotetrazin alkilleyici ajandır. Sitotoksik etkisi DNA'yı alkilleyebilme (metilasyon) özelliğine bağlıdır ve bu etki çoğunlukla guanin rezidivlerindeki O-6 ve N-7 pozisyonunda olur. Metilasyon DNA'yı hasarlandırarak tümör hücrelerinin ölümüne yol açar. Bazı tümör hücreleri O-6 metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) enzimi salgılayarak hasarlanan DNA'yı tamir ederler. Bu nedenle tümörde MGMT proteininin varlığı ilaç cevabını zayıflatan bir faktördür.

Glioblastome Multiforme; artmış nükleer atipi, mitotik aktivite, vasküler proliferasyon ve nekrozla karakterli DSÖ grad 4 gliomdur. Ameliyat sonrası RT otuz yılı aşkın süredir GBM tedavisinde standart tedavi olarak kullanılmaktadır.^[18] Farklı çalışmalarda değişiklik gösterse de; yaş, ameliyat öncesi KPS, rezeksiyon genişliği, motor defisit varlığı, MGMT geninin metilasyon durumu, cinsiyet en yaygın olarak dile getirilen prognostik faktörlerdir.^[18-21]

Stupp ve ark. 2005 yılında EORTC ve NCIC işbirliği ile yapılan faz 3 çalışmanın sonucunu yayınladılar.^[6] Patolojik olarak konfirme edilmiş, GBM tanılı 573 hasta cerrahi sonrası iki gruba ayrıldı. Birinci gruba sadece RT, ikinci gruba ise RT+TMZ verildi. Ortanca genel sağkalım RT kolunda 12 ay, RT+TMZ kolunda 14.6 aydı. Bu oranlar iki yılda %10-%26 olarak açıklandı. Sağkalım faydası RT+TMZ kolunda beşinci yılda da artarak devam etmişti. Bu çalışmada yer alan hastalar çoğunlukla iyi ve/veya orta performans durumuna sahip ve geniş tümör rezeksiyonu yapılmış kişilerdi. İleri yaş hastalar çalışma dışında bırakılmışlardı. Tersine, bizim çalışmamızda RT kliniğine başvuran heterojen karakterde bir grup sözkonusuydu; Temozolamid, GBM tanılı hastaların sadece %16-%18.6'sında uygulanmıştı ve tüm YG grubunda ortanca yaşam süresi 12 ay, eş zamanlı ve adjuvan TMZ kullanımı sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı pozitif katkı sağlamıştı. İleri yaş hastaların (>60) randomize edildiği Nordic grubunun çalışmasında da hastalar üç grup da incelendi. Bir gruba tek başına TMZ, diğer gruba hipofraksiyone RT ve üçüncü gruba da standart RT uygulandı. Sağkalım, özellikle 70 yaş üstü hastalarda belirgin olmak üzere TMZ ve hipofraksiyone RT kollarında daha uzundu.^[22]

Malign gliomlardaki kötü prognoz klinisyenleri yeni arayışlara yönlendirmiştir. Son yıllarda GBM tanılı hastalarda rezeksiyon sırasında operasyon kavitesine Gliadel (Karmustin, BCNU polimeri) yerleştirilmektedir. Teorik olarak sistemik kemotoksisite olmaksızın lokal KT konsantrasyonu sağlar. Günümüzde operasyon sonrası kemoradyoterapi (Stupp rejimi) standart tedavi olmasına rağmen, bu rejimle rezeksiyon ile RT arasında kalan yaklaşık üç haftalık sürede tümör kavitesine sitotoksik ajan gitmemektedir. Ameliyatta Gliadel+ Stupp rejimi ile hem bu açığın kapatılması hem de MGMT modülasyonu ile TMZ gibi alkile edici ajanların kemoresistansı önlenebilir. McGirt ve ark. tarafından bu protokol ile tedavi edilen 33 hastada medyan sağkalım yaklaşık 20.7 ay ve iki yıllık sağkalım %36 bulunmuştur.^[23] Bu sağkalım avantajı başka geriye dönük çalışmalarda da ortaya konmuştur.^[24] Lokal ve sistemik tedavi kombinasyonu umut verici görünmekle birlikte standart olarak uygulanabilmesi için daha fazla ileriye yönelik

çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda rezeksiyon ile RT arasında geçen süre ortanca dört hafta olup, sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir.

SONUÇ

Ankara Onkoloji Hastanesi deneyiminde YGG tümörlü hastalar da genel sağkalım ve prognozla ilişkili faktörler açısından sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- 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(2):97-109. [CrossRef](#)
- Polednak AP, Flannery JT. Brain, other central nervous system, and eye cancer. *Cancer* 1995;75(1 Suppl):330-7. [CrossRef](#)
- Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. Lyon France, International Agency For Research on Cancer 1998:12-78.
- Pang BC, Wan WH, Lee CK, Khu KJ, Ng WH. The role of surgery in high-grade glioma--is surgical resection justified? A review of the current knowledge. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(5):358-63.
- Kim YH, Park CK, Cho WH, Kim IA, Moon S, Choe G, et al. Temozolomide during and after radiation therapy for WHO grade III gliomas: preliminary report of a prospective multicenter study. *J Neurooncol* 2011;103(3):503-12. [CrossRef](#)
- 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(10):987-96. [CrossRef](#)
- Nieder C, Astner ST, Grosu AL. Glioblastoma research 2006-2010: pattern of citation and systematic review of highly cited articles. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114(9):1207-10. [CrossRef](#)
- Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(9):704-10. [CrossRef](#)
- Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol* 2003;30(6 Suppl 19):10-4. [CrossRef](#)
- Stupp R, Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C. Anaplastic astrocytoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63(1):72-80. [CrossRef](#)
- Casartelli G, Dorcaratto A, Ravetti JL, Sola S, Vitali A, Merlo DF, et al. Survival of high grade glioma patients depends on their age at diagnosis. *Cancer Biol Ther* 2009;8(18):1719-21. [CrossRef](#)
- Würschmidt F, Bünemann H, Heilmann HP. Prognostic factors in high-grade malignant glioma. A multivariate analysis of 76 cases with postoperative radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1995;171(6):315-21.
- Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics* 2009;6(3):478-86. [CrossRef](#)
- Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD007294.
- Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 94021, Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, 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* 2006;24(18):2707-14.
- 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* 2009;27(35):5874-80. [CrossRef](#)
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31:337-43. [CrossRef](#)
- Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64(3):259-73. [CrossRef](#)
- Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(8):1061-83. [CrossRef](#)
- Chaichana K, Parker S, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. A proposed classification system that projects outcomes based on preoperative variables for adult patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2010;112(5):997-1004. [CrossRef](#)
- Li SW, Qiu XG, Chen BS, Zhang W, Ren H, Wang ZC, et al. Prognostic factors influencing clinical outcomes of glioblastoma multiforme. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(11):1245-9.
- Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):916-26. [CrossRef](#)
- McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, Chaichana KL,

Attenello FJ, Olivi A, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. J Neurosurg 2009;110(3):583-8. [CrossRef](#)
24. Miglierini P, Boucekoua M, Rousseau B, Hieu PD,

Malhaire JP, Pradier O. Impact of the per-operative application of GLIADEL wafers (BCNU, carmustine) in combination with temozolomide and radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme: efficacy and toxicity. Clin Neurol Neurosurg 2012;114(9):1222-5.