

Erişkin Glioblastoma Multiforme Tanılı Hastalarda Radyoterapi Sonuçları ve Prognostik Faktörler

TREATMENT RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS FOR ADULT PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME AFTER RADIOTHERAPY

Dr. Ufuk ABACIOĞLU, Dr. İlknur ÇETİN, Dr. Züleyha AKGÜN, Dr. Meriç ŞENGÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada glioblastoma multiforme (GBM) tanılı hastaların radyoterapi (RT) sonrası sağkalım oranlarının ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: Mart 1997-Haziran 2003 tarihleri arasında glioblastoma multiforme tanısı ile RT uygulanan 135 hasta değerlendirildi. Medyan yaş 60 (18-80); Kadın/Erkek oranı 53/82 idi. Preoperatif ve preRT KPS skorları medyan 80 (30-100) idi. Medyan semptom süresi 1 aydı (1-84 ay) ve hastaların %27'sinde nöbet öyküsü vardı. Tümör çapı medyan 4 cm (1-9 cm) ve multisentrik tümör oranı %13 idi. Tümör yerleşimi; temporal %28, parietal %27, frontal %23, oksipital %11, diğerleri %11 oranındaydı. Hastaların %30'unda cerrahi stereotaktik biyopsi ile sınırlı iken, %34'ünde subtotal, %36'sında gross total rezeksiyon yapılmıştı. Tüm hastalarda toplam RT dozu medyan 60 Gy (9-72 Gy) idi.

Bulgular: Tüm olgularda medyan sağkalım 9 ay, bir yıllık sağkalım oranı %34 olarak hesaplandı. Tedavi sonrası olguların sadece ikisinde izole alan dışı nüks saptandı. Tek değişkenli analizde; genç yaş ($p=0.0025$), erkek cinsiyet ($p=0.05$), preRT KPS ≥ 70 ($p=0.0003$), preoperatif KPS ≥ 70 ($p=0.0002$), nöbet öyküsü olması ($p=0.02$), tümörün multisentrik olmaması ($p=0.004$), cerrahi rezeksiyonun tam olması ($p<0.0001$), çok değişkenli analizde ise yaş ($p=0.006$), multisentrisite ($p=0.002$) ve preRT KPS ($p<0.0001$) bağımsız prognostik faktörler olarak tesbit edildi.

Sonuç: Glioblastoma multiforme tanılı hastalarda RT sonrası sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler yaş, multisentrisite, preRT KPS ve cinsiyet olarak tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Glioblastoma multiforme, radyoterapi, sağkalım, prognostik faktör.

SUMMARY

Purpose: The aim of this study was to determine the survival rate and prognostic factors in patients with diagnosis of glioblastoma multiforme (GBM) after radiotherapy (RT).

Materials and Methods: 135 patients who were irradiated for the diagnosis of GBM between March 1997 and June 2003 were studied. Median age was 60 years (range, 18-80 years) and the proportion of women to men was 53/82. Median preoperative and preRT KPS scores were both 80 (range, 30-100). Median symptom duration was 1 month (1-84 months) and 27% of patients had a history of seizures. Median tumor diameter was 4 cm (1-9 cm) and the rate of multicentric tumors was 13%. The location of the tumor was temporal in 28%, parietal in 27%, frontal in 23%, occipital in 11% and others in 11%. While the surgery was limited to stereotactic biopsy in 30% of the patients, subtotal resection was performed in 34% of the patients and gross total resection in 36%. Total RT dose was median 60 Gy (range, 9-72 Gy) for all patients.

Results: Median survival time was 9 months and overall survival rate for one year was 34% for all cases. Recurrence outside the irradiation area was demonstrated in only two of the cases after treatment. In univariate analysis; young age ($p=0.0025$), male sexuality ($p=0.05$), preRT KPS ≥ 70 ($p=0.0003$), preoperative KPS ≥ 70 ($p=0.0002$), having history of seizures ($p=0.02$), not being multicentric tumors ($p=0.004$) and complete surgical resection ($p<0.0001$) were determined as factors which correlated with improved overall survival. In multivariate analysis; age ($p=0.006$), multicentricity ($p=0.002$) and preRT KPS ($p<0.0001$) were determined as the independent prognostic factors.

Conclusion: Age, multicentricity, preRT KPS and gender were determined as the independent prognostic factors affecting survival after RT in patients with diagnosis of glioblastoma multiforme.

Keywords: Glioblastoma multiforme, radiotherapy, survival, prognostic factor.

GİRİŞ

Glioblastoma multiforme tanılı hastaların medyan sağkalım süresi 6-12 ay arasında değişmektedir.^(1,2,3) Hastaların standart tedavisi cerrahi ve postoperatif radyoterapidir (RT).^(4,5) Sağkalım süresini uzatmak için farklı multimodalite tedaviler geliştirilmiştir. Yüksek doz RT, adjuvant kemoterapi, alternatif fraksiyon rejimleri, ağır partikül tedavi, RT ile radyoduyarlastırıcı kullanımı, interstisyel braki-terapi, radyocerrahi, sterotaktik fraksiyone RT, yoğunluk ayarlı RT (IMRT) tedavi şekilleridir.⁽⁶⁻⁹⁾

GBM tanılı hastalarda tedavi sonuçlarını etkileyen prognostik faktörler birçok çalışmada araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, performans durumu, nörolojik semptomların varlığı ve süresi, tümör çapı ve yeri, orta hat şifti, cerrahinin genişliği, RT dozu, sıklıkla değerlendirilmiştir.^(2-4,7,9-16) Tedavi öncesi tespit edilen prognostik faktörler hastaların tedavisi açısından yeni klinik çalışmalara yardımcı olabilir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Mart 1997-Haziran 2003 tarihleri arasında glioblastoma multiforme tanısı ile RT uygulanan 135 hasta değerlendirildi. Medyan yaş 60 (18-80), kadın/erkek oranı 53/82 idi. Tüm hastaların cerrahi öncesi BT veya MR'ı mevcuttu. Erken postoperatif MR (24 saat içinde) hastaların büyük bir çoğunluğunda çekilmişti. Hastaların performans skorlaması Karnofsky Performans Statüsü (KPS) ile belirlendi. Preoperatif ve preRT KPS skorları medyan 80 (30-100) idi. Medyan semptom süresi 1 aydı (1-84 ay) ve hastaların 36'sında (%27) nöbet öyküsü vardı. Tümör çapı medyan 4 cm (1-9 cm) ve multisentrik tümör oranı 17 (%13) idi. Tümör yerleşimi; temporal 38 (%28), parietal 37 (%27), frontal 31 (%23), oksipital 14 (%11), diğerleri 14 (%11) oranındaydı. Hastaların 40'ında (%30) cerrahi stereotaktik biyopsi ile sınırlı iken, 46'sında (%34) subtotal, 49'unda (%36) gross total rezeksiyon yapılmıştı.

Radyoterapi 6MV lineer hızlandırıcı (Saturn 42, GE) ile yapıldı. Tüm hastalarda radyoterapi sırasında baş sabitleme maskesi kullanıldı. Alan tümörün yerleşimine göre geniş alan (PTV1); tümör ve ödem alanına 2 cm eklenerek, küçük alan (PTV2) ise tümör ve 2 cm eklenerek belirlendi. Hedef hacim preoperatif beyin BT veya MR ile belirlendi. Geniş alan 40-46 Gy, küçük alandan 14-26 Gy ile total RT dozu medyan 60 Gy (9-72 Gy) idi. Hastalar tüm beyin karşılıklı paralel iki alan, geniş alan karşılıklı iki alan veya 2-3 alandan tedaviye alındı. Her has-

taya 1 cm aralıklı aksiyal kesit taraması ile BT simülasyon ve planlama yapıldı. Hastaların bilgisayarlı planlamasında GE Target 2 planlama sistemi kullanıldı. En uygun izodoz (% 95-107) dağılımı olan plan seçildi. Tüm hastalardan 6'sına adjuvan kemoterapi (KT) uygulandı. 3 hastaya PCV, 2 hastaya temozolomide (sadece biyopsi yapılmış), 1 hastaya Vinkristin uygulandı.

Tedavi sonrası ilk radyolojik kontrol 1.5 ay sonra yapıldı. Hastalar 3 ayda bir klinik kontrol ve 6 ayda bir radyolojik korelasyonla değerlendirildi. Nörolojik progresyon olması durumunda radyolojik görüntüleme ve gerektiğinde MRS veya beyin SPECT gibi metabolik tetkikler yapıldı.

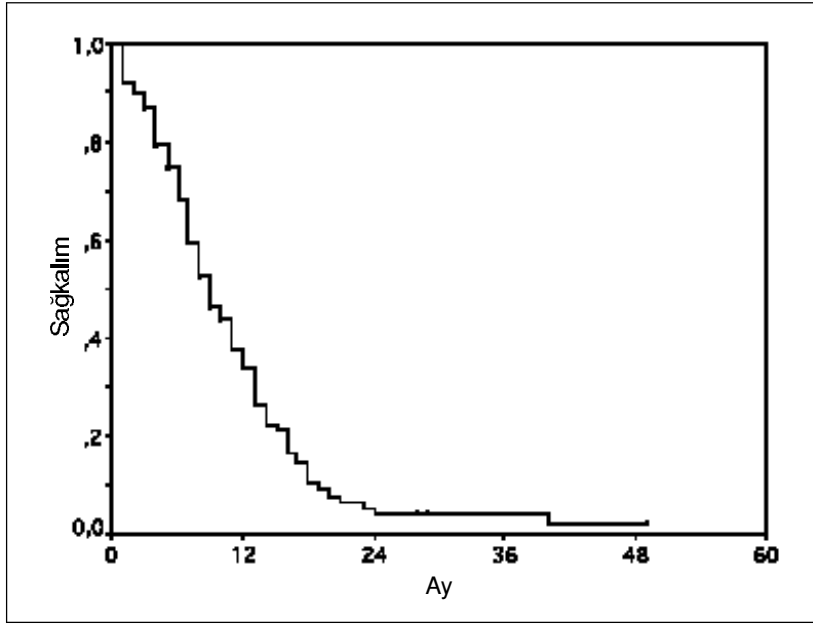
Hasta ve tedaviye bağlı prognostik faktörlerden; yaş, cinsiyet, semptomların başlama zamanı, nöbet varlığı, preoperatif ve postoperatif KPS, tümör çapı ve yerleşimi, multisentrik olması, cerrahi tipi, RT alanının sağkalıma etkisi araştırıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler çok değişkenli analizde değerlendirildi.

Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı ve çizdirildi, gruplar arası farklar log-rank testi ve çok değişkenli analizler Cox regresyon analizi ile hesaplandı (p=0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi).

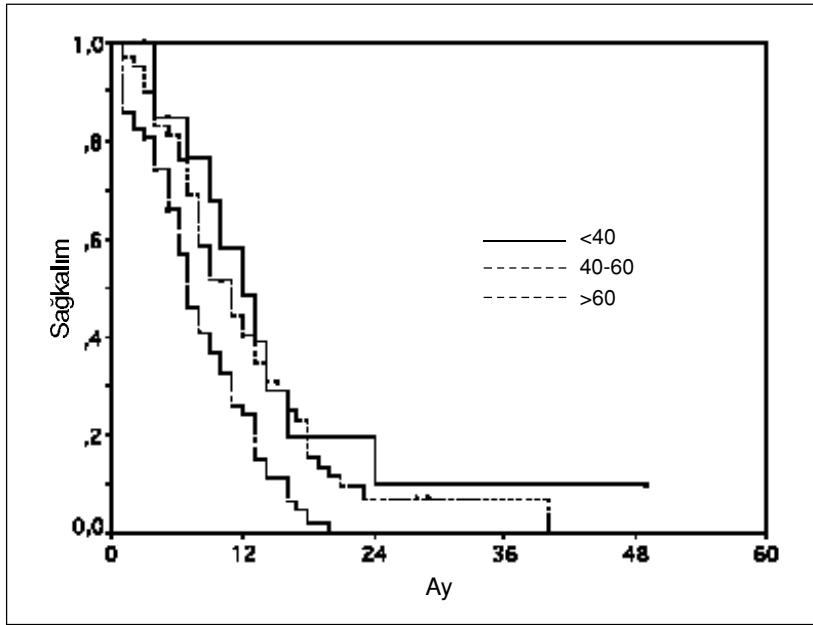
BULGULAR

Tüm olgularda medyan sağkalım süresi 9 ay (%95 güven aralığı 7.3-10.6) ve 12 ve 24 aylık sağkalım oranları %34 ve %4 olarak hesaplandı (Şekil 1). Medyan lokal progresyon süresi 4 ay (0-17) olarak hesaplandı. Progresyon sonrası 7 hastaya ikinci seri RT veya LGK, 3 hastaya operasyon, 8 hastaya KT uygulandı. Tedavi sonrası olguların sadece ikisinde izole alan dışı nüks saptandı. Hastanın birinde sol parietal bölgede tümör nedeniyle tedavi edilmişken bölgesel nüks 2 ay sonra sağ oksipital lobda saptandı. İkinci hastada sağ temporal bölge tedavi almışken 5 ay sonra sağ lateral ventrikülde yeni odak saptandı.

İncelenen prognostik faktörlerin hastalara göre dağılımı, tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 1'de verildi. Erkek hastalarda medyan sağkalım 9 ay (%95 GA 7.1-10.9), kadın hastalarda 7 ay (%95 GA: 5.4-8.6) ve 1 yıllık sağkalım oranları; sırasıyla %39 ve 26 olarak saptandı (p=0.05). Kırk yaş altı hastalarda medyan sağkalım 12 ay (%95 GA: 7.4-16.5), 40-60 yaş arası 11 ay (%95 GA: 8.3-13.7) ve 60 yaş ve üstü ise 7 ay (%95 GA: 5.4-8.6) ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %48,



Şekil 1. Tüm olgularda genel sağkalım eğrisi.



Şekil 2. Yaş sınıflamasına göre sağkalım eğrisi.

%40 ve %24 olarak saptandı ($p=0.0021$) (Şekil 2). Preoperatif KPS 70 altı olan hastalarda medyan sağkalım süresi 7 ay (%95 GA: 5.9-8), 70 ve üzeri olan hastalarda ise 11 ay (%95 GA:8.7-13.2) ve 1 yıllık sağkalım oranları %16 ve %43 olarak hesaplandı. PreRT KPS skorları 70 altı olan hastalarda medyan sağkalım süresi 7 ay (%95 GA: 5.7-8.2), 70 ve üstü olanlarda ise 11 ay (%95 GA: 8.7-13.2) ve 1 yıllık sağkalım oranları %13 ve %44 olarak bulundu

($p=0.0003$) (Şekil 3). Nöbet öyküsü olanlarda medyan sağkalım süresi 11 ay (%95 GA: 6.3-15.6), nöbet öyküsü yok ise 9 ay (%95 GA: 7.7-10.2, SE: 0.6) ve 1 yıllık sağkalım oranları %45 ve %30 olarak hesaplandı. Multisentrik tümör varlığında medyan sağkalım süresi 5 ay (%95 GA: 2.3-7.6), tek lezyon ise 9 ay (%95 GA:7.2-10.7) ve 1 yıllık sağkalım oranları %17 ve %36 olarak bulundu ($p=0.004$) (Şekil 4). Cerrahi şekli sadece biyopsi ise

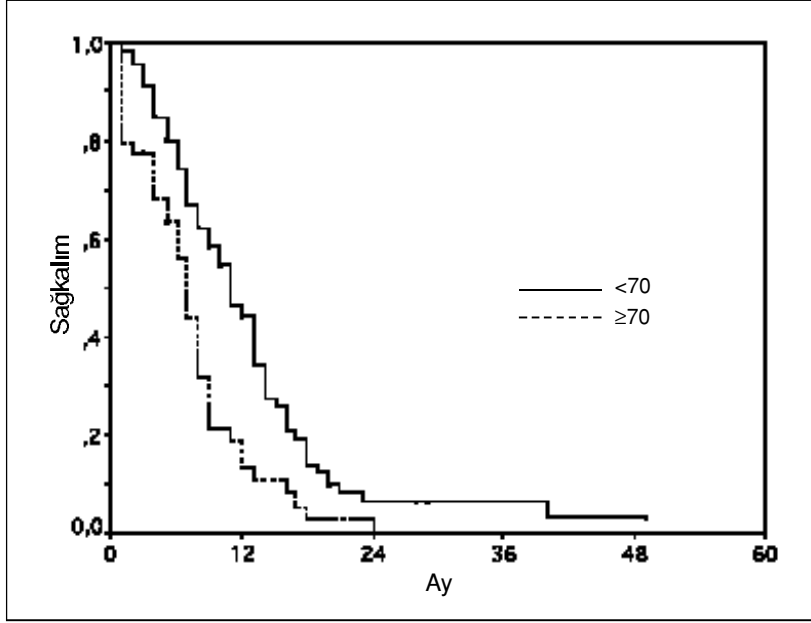
medyan sağkalım süresi 5 ay (%95 GA: 2.6-7.3), cerrahi şekli subtotal ise 10 ay (%95 GA: 6.2-13.7), total eksizyon ise 11 ay (%95 GA: 8.6-13.3) ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla, %12, %38 ve %47 olarak saptandı. Tek değişkenli analizde incelenen diğer prognostik faktör gruplarından tümör çapı, yerleşimi, semptom süresi, RT alanının genel sağkalıma etkili olmadığı görüldü (Tablo 1).

Çok değişkenli analizde ise yaş ($p=0.006$), mul-

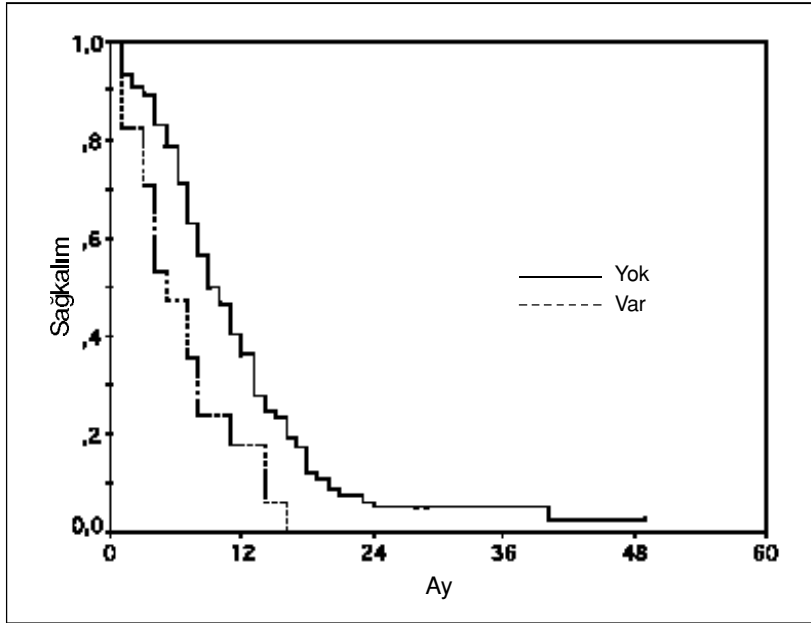
tisentrisite ($p=0.002$) ve preRT KPS'nin ($p<0.0001$) bağımsız prognostik faktörler olduğu tesbit edildi. Cinsiyet anlamlı olma yönünde eğilim göstermekteydi ($p=0.0058$).

TARTIŞMA

Histopatolojik tanısı glioblastoma multiforme olan 135 hastanın retrospektif olarak değerlendiril-



Şekil 3. Pre RT KPS durumuna göre sağkalım eğrisi.



Şekil 4. Multisentrisite durumuna göre sağkalım eğrisi.

Tablo 1. Hasta ve tedaviye ait özelliklerin aylara göre sağkalım yüzdeleri

		Hasta Sayısı	(%)	Medyan Sağkalım Ay	12 ay Sağkalım (%)	24 ay Sağkalım (%)	Tek Değişkenli Analizde p	Çok Değişkenli Analizde P
Hasta Sayısı			135	100	9	34		
Cinsiyet	Kadın	53	39	7	26	3	0.05	0.058
	Erkek	82	61	9	39	5		
Hasta Yaşı	<40	14	10	12	48	10	0.0021	0.006
	40-60	59	44	11	40	7		
	≥60	62	46	7	24	0		
Preop.	<70	44	33	7	16	0	0.0002	0.16
KPS	≥70	91	67	11	43	7		
Pre RT KPS	<70	44	33	7	13	0	0.0003	<0.0001
	≥70	91	67	11	44	7		
Semptom süresi	≤3	122	90	9	33	3	0.2	-
	>3	13	10	11	42	17		
Nöbet öyküsü	Var	36	73	11	45	12	0.02	0.27
	yok	99	27	9	30	2		
Tümör çapı	<5	81	60	10	37	4	0.9	
	≥5	54	40	8	30	5		
Multisentrisite	var	118	13	5	17	0	0.004	0.002
	yok	17	87	9	36	5		
Tümör yerleşimi	frontal	31	23	8	32	5	0.53	-
	parietal	37	27	7	30	3		
	temporal	38	28	10	34	3		
	occipital	14	11	11	34	0		
	diğerleri	15	11	12	45	11		
Cerrahi	Biyopsi	40	30	5	12	3	<0.0001	0.1
	suptotal	46	34	10	38	0		
	total	49	36	11	47	9		
RT alanı	Tüm beyin+boost	18	13	7	24	6	0.53	-
	Geniş alan+boost	117	87	9	35	4		

diği bu çalışmada, standart tedaviler sonrası medyan sağkalım süresi 9 ay olarak bulundu ve bu sonuç literatürle uyumlu idi.^(1,2,5,17)

Tedavi sonuçları üzerine etki eden prognostik faktörler gerek prospektif gerekse de retrospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir. Üç RTOG çalışmasındaki malign gliomlu 1578 hastanın değerlendirildiği ve prognostik faktörlere göre RPA sınıflamasının yapıldığı analizde toplam 6 grup belirlenmiştir.⁽¹⁰⁾ GBM histopatolojisi olan RPA sınıf IV, V ve VI hastalarda medyan sağkalım süreleri sırasıyla 11.1, 8.9 ve 4.6 ay olarak hesaplanmıştır.

Bir çok çalışmada yaş arttıkça sağkalımın azaldığı görülmektedir.^(11,12,15,16) Curran ve ark. hastaların 50 yaş ve üzeri olmasının sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermişlerdir.⁽¹⁰⁾ Chang ve ark.'nın çalışmasında; 60 yaş üstünde 18 aylık sağkalım %8

iken, 40-59 yaş arası %20, 40 yaş altında ise %60 olarak hesaplanmıştır.⁽⁴⁾ Bizim çalışmamızda da 60 yaş ve üstünün hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde sağkalım üzerine olumsuz bir prognostik faktör olduğu tespit edildi.

Bir çok çalışmada düşük KPS değerinin yüksek KPS değerinden daha kötü sağkalım göstergesi olarak bulunmuştur.^(10,11,15,16) Chang ve ark.'nın çalışmasında 18 aylık sağkalım; KPS 70 ve üzerinde %34 iken, KPS 70 altında %13 olarak gösterilmiştir.⁴ Bizim çalışmamızda da hem preop KPS hem de preRT KPS'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Cerrahi rezeksiyon düzeyinin sağkalıma etkisi tartışmalı bir konu olmakla birlikte, bazı çalışmalarda sağkalımın artırılması için geniş cerrahi rezeksiyonun olması gerektiği belirtilmektedir.^(12,18)

RTOG 74-01, 79-18 ve 83-02 çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde, sadece biyopsi yapılan hastalarda anlamlı kötü gidiş saptanmıştır.⁽¹²⁾ Tama yakın rezeksiyon yapıldığında medyan sağkalım 11.3 ay iken, sadece biyopsi yapılanlarda 6.6 ay olarak bulunmuştur. Lacroix ve ark.'nın çalışmasında tümörün %98'den fazlasının çıkarılmasının sağkalım için bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir.⁽¹⁹⁾ Bizim çalışmamızda da cerrahi rezeksiyonun tam olmasının sağkalım için olumlu bir prognostik faktör olduğu tesbit edilmiştir.

Büyük hasta sayılı çalışmalarda nörolojik semptomların varlığının sağkalım için kötü prognostik faktör olduğu bildirilmektedir.^(4,10-14) Nöbet öyküsünün olmasının, nörolojik semptomların 4 aydan uzun süre önce başlamasının iyi prognostik faktör olduğu ve tümör büyüme hızının yavaş olduğunu gösterdiği belirtilmektedir.^(14,20) Bizim çalışmamızda nöbet öyküsünün varlığı tek değişkenli analizde iyi prognostik faktör olarak bulunmuş, ancak çok değişkenli analizde anlamlılık kaybolmuştur.

Bazı çalışmalarda yüksek doz RT uzun yaşam beklentisi için bağımsız faktör bulunurken^(1,21), diğerlerinde 60 Gy ve üzeri RT alan hastalarda sağkalım farkı görülmemiştir.^(4,22-24) Bizim çalışmamızda bazı hastalar hastalık progresyonu sebebiyle tedaviyi tamamlayamadığı için çalışma sonuçlarını yanlış yönde etkilememesi amacıyla prognostik faktör analizine katılmamıştır.

Tümör yerleşiminin prognostik faktör olarak yeri açık değildir. Tümör yerleşiminin değerlendirmeye alındığı bazı çalışmalarda tedavi sonuçlarına etkisi gösterilemezken^(15,25,26), bağımsız prognostik etkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^(12,27) Simpson ve ark.'nın çalışmasında frontal lobda lezyonu olan hastalarda temporal ve parietal lob lezyonlara göre daha iyi sonuçlar gözlenmiştir.⁽¹⁴⁾ Bizim çalışmamızda tümör yerleşiminin sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

Preoperatif tümör çapı da prognostik faktör açısından tartışmalı bir konudur. Tedavi sonuçlarını etkilemediğini gösteren çalışmalar var iken,^(12,16,25) Jeremic ve ark.'na ait iki çalışmada prognostik faktör olduğu bildirilmektedir.^(15,18) Bizim çalışmamızda tümör çapının sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

Cerrahi sonrası radyoterapiye KT eklenmesinin yaşam süresine katkısı tartışmalıdır.^(17,23) Çalışmamızda adjuvan KT alan hasta sayısı az olduğu için analize alınmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca; erkek cinsiyet tek değişkenli analizde sağkalım için iyi prognostik faktör

olarak görülürken, çok değişkenli analizde anlamlılığa yakın bir p değeri elde edilmiştir (p=0.058).

Multisentrisite bir çok çalışmada ayrı bir prognostik faktör olarak incelenmesi de, hasta grubumuzda görülme oranı fazla (%13) olduğundan analize katılmıştır. Tümörün multisentrik olması hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde sağkalımı olumsuz yönde etkilemiştir.

SONUÇ

Glioblastoma multiforme tanılı hastalarda tedavi sonrası sağkalımı etkileyen prognostik faktörler çok değişkenli analizde yaş, multisentrisite, preRT KPS ve cinsiyet olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonuçlarının tatmin edici olmaktan uzak olduğu bu hasta grubunda, sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini artırmak için yeni ajan ve tekniklerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Reni M, Cozzarini C, Ferreri AJM, et al. A retrospective analysis of postradiation chemotherapy in 133 patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Invest* 2000; 18: 510-515.
2. Brada M, Sharpe G, Rajan B, et al. Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; Shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 287-292.
3. Gamburg ES, Regine WF, Patchell RA, et al. The prognostic significance of midline shift at presentation on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1359-1362.
4. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of post-operative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 1983; 52: 997-1007.
5. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, 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: 649-652.
6. Buatti JM, Marcus RB, Mendenhall WM, et al. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 785-792.
7. Fulton DS, Urtasun RC, Shin KH, et al. Misonidasole combined with hyperfractionation in the management of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 1709-1712.
8. Keim H, Potthoff PC, Schmidt K, et al. Survival and quality of life after continuous accelerated radiotherapy of glioblastomas. *Radiother Oncol* 1987; 9: 21-26.

9. Groves MD, Maor MH, Meyers C, et al. A phase II trial of high-dose bromodeoxyuridine with accelerated fractionation radiotherapy followed by procarbazine, lomustine, and vincristine for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 127-135.
10. Curran WJ, Scott CB, Horton J, et al: Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 704-710.
11. Nelson DF, Diener-West M, Weintin AS, et al: A randomized comparison of misonidazole sensitized radiotherapy plus BCNU and radiotherapy plus BCNU for treatment of malignant glioma after surgery: Final report on RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1793-1800.
12. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 239-244.
13. Leibel SAS CB, Pajak TF: The management of malignant gliomas with radiation therapy: Therapeutic results and research strategies. *Semin Radiat Oncol* 1991; 1: 32-49.
14. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Prognostic factors for high grade gliomas: Development of a prognostic index. *J Neurooncol* 1990; 9: 47-55.
15. Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, et al. Concurrent accelerated hyperfractionated radiation therapy and carboplatin/etoposide in patients with malignant glioma: long-term results of a phase II study. *J Neurooncol* 2001; 51: 133-141.
16. Hulshof MCCM, Schimmel EC, Bosch AD, et al. Hypofractionation in glioblastoma multiforme. *Radiother Oncol* 2000; 54: 143-148.
17. Walker MD, Green SB, Byar D, et al. A randomized comparison of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303: 1323-1329.
18. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, et al. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 477-484.
19. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2001; 95: 190-198.
20. Salminen E, Nuutinen JM, Huhtala S. Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1918-1923.
21. Kleinberg L, Wallner K, Malkin MG. Good performance status of long-term disease-free survivors of intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 129-133.
22. Prados MD, Wara WM, Sneed PK, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 71-77.
23. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas: Re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 6: 279-284.
24. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64: 259-273.
25. Kreth FW, Berlis A, Shiropoulou V, et al. The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 1999; 86: 2117-2123.
26. Shinoda J, Sakai N, Murase S, et al. Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol* 2001; 52: 161-171.
27. Jeremic B, Grujicic D, Antunovic V, et al. Accelerated hyperfractionated radiation therapy for malignant glioma. A phase II study. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 449-453.