

POSTOPERATİF RADYOTERAPİ UYGULANAN MALİN GLİOMLARDA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER: 106 OLGU

PROGNOSTIC FACTORS IN THE PATIENTS WITH MALIGN GLIOMA IRRADIATED POSTOPERATIVELY: 106 CASES

Arif Bülent ARAS
Mustafa ESASSOLAK
Ayfer HAYDAROĞLU
Ali ÖLMEZOĞLU
Armağan ARICAN
Serdar ÖZKÖK
Yavuz ANACAK

SUMMARY

Postoperative radiotherapy was applied to 106 cases of malignant glioma who referred to our department between January 1990 and December 1993. Forty-one of the patients were female and 65 were male. Mean age was 45.8. Histologically 57 of the cases were anaplastic astrocytoma (AA) and 49 were glioblastoma multiforme (GM). Forty-three cases were resected subtotally, 60 were resected totally and only biopsy was done in 3 cases. Postoperative radiotherapy was given as daily fractions of 1.8 Gy. Following 45 Gy to the whole brain the treatment fields were shrunk and the doses were 41.5% and 16.5% respectively for the whole group, 57.8% and 28.0% for AA, 22.4% and 2.4% for GM. When prognostic factors that would effect the duration of survival were evaluated with univariant analysis, it was found that histologic type ($p<0.0001$) and age ($p=0.018$) effected survival while sex ($p=0.638$) and operation type ($p=0.425$) had no significant effect. Multivariant analysis showed that histologic type ($p<0.0001$) and age ($p=0.052$) were independent prognostic factors.

(Key Words: High Grade Glioma, Irradiation, Brain Tumor.)

ÖZET

Ocak 1990 - Aralık 1993 tarihleri arasında malin gliom tanısıyla merkezimize başvuran 106 tip olguya postoperatif radyoterapi uygulanmıştır. Olguların 41'i kadın 65'i erkek olup yaş ortalaması 45.8 bulunmuştur. Histopatolojik olarak 57'si anaplastik astrositom (AA), 49'u glioblastoma multiforme (GM) olan olguların 3'ü biyopsi, 43'ü subtotal rezeksiyon, 60'ı total rezeksiyon sonrası başvurmuştur. Postoperatif radyoterapi, 1.8 Gy fraksiyonlarla 45 Gy'lik tüm

Radyasyon Onkolojisi ABD (Prof.Dr.A Haydaroğlu, ABD Başk., Yard.Doç.Dr.A.B Aras, Yard.Doç.Dr.M Esasçolak, Uz.Dr.S Özkök, Uz.Dr.Y Anacak, Dr.A Ölmezoğlu)
Ege Tıp Fakültesi 35100 Bornova - İZMİR

Yazışma: Yard.Doç.Dr.A.B Aras

beyin ışınlanmasını takiben, küçültülen sahadan total dozu 59.4 - 63 Gy'e yükseltecek şekilde uygulanmıştır. Ortalama sağkalım süresi tüm grup için 11 ay, AA ve GM içinse sırasıyla 14 ay ve 9 ay olarak bulunmuştur. 12 ve 24 aylık sağkalım oranları tüm gurup için %41.5 ve %16.5 AA için %57.8 ve %28.0 GM içinse %22.4 ve %2.4 olarak belirlenmiştir.

Sağkalım süresini etkileyebilecek prgnostik faktörler tek değişkenli analizlerle incelendiğinde histolojik tip ($p<0.0001$) ve yaşın ($p=0.018$) sağkalıma etkili olduğu, cinsiyet ($p=0.638$) ve operasyon tipininse ($p=0.425$) etkili olmadığı görülmüştür. Çok değişkenli analizlerde ise histolojik tip ($p<0.0001$) ve yaş ($p=0.052$) bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

(Anahtar Sözcükler: İradiyasyon, Beyin Tümörü, Yüksek Dereceli Gliom.)

Santral sinir sistemi primer malignitelerinin büyük bir kısmı tek odaklıdır. Etkin lokal ve sistemik tedavi yöntemleri ile uzun süreli yaşam veya tam iyileşme şansı vardır. Ancak malin gliomlar (Anaplastik astrositom -AA-, Glioblastome multiforme-GM-) santral sinir sisteminin diğer tümörleri gibi davranmazlar (1). Derin invazyon yapma eğiliminde olan malin gliomların, kritik bölgelere uzanımları nedeniyle, nörolojik hasar vermeksizin, total olarak çıkarılmaları oldukça zordur (2). Bu nedenle anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme de tedavi yaklaşımı cerrahi eksizyona ek olarak postoperatif radyoterapiye içermekte ve bu yaklaşımla sağkalım avantajı sağlanabileceği bildirilmektedir (3-11).

Bu çalışmada; anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme tanısıyla postoperatif radyoterapi uygulanan olgularımız retrospektif olarak incelenmiş ve histoloji, operasyon tipi, yaş, gibi prognostik faktörlerin değerlendirilmesi yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Malin gliom tanısıyla Ocak 1990-Aralık 1993 tarihleri arasında merkezimize postoperatif radyoterapi amacıyla başvuran ve tedavilerini tamamlayan 106 olgu retrospektif olarak değerlendirilmek üzere çalışma kapsamına alınmıştır.

Radyoterapi öncesi tüm olguların nörolojik bakıları yapılarak, preoperatif kontrastlı bilgisayarlı tomografi, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve akciğer gra-

fileri incelenmiştir. Radyoterapi öncesi bilgisayarlı tomografisi elde edilebilen ve operasyon tipi cerrahi gözlem ile kontrastlı tomografi kesitlerine göre belirlenen olgu sayısı 24 olup tüm olguların %22.6'sını (24/106) oluşturmaktadır. Postoperatif, radyoterapi öncesi bilgisayarlı tomografi elde edemediğimiz olgularımızda ise (%77.4) operasyon tipi cerrahi gözleme göre belirlenmiştir. Histopatolojik incelemelerde Dumas-Duport dereceleme sistemi dışında derecelenmiş malin gliomlu olgular derece III ise anaplastik astrositom, derece IV ise glioblastoma multiforme olarak kabul edilip, değerlendirilmeye alınmıştır.

Radyoterapi postoperatif 3. haftadan sonra günlük 1.8 Gy fraksiyonlarla haftada 5 gün olacak şekilde Kobalt-60 yada 6 Mv lineer hızlandırıcı ile uygulanmıştır. Olguların tümü, tüm beyini kapsayan karşılıklı paralel sahalardan 45 Gy'i takiben preoperatif ve (elde edilebilmişse) postoperatif bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans incelemeleri eşliğinde primer tümör ve peritümöral ödemi 2-3 cm geçecek şekilde düzenlenen alanlardan boost dozu almış, toplam tümör dozu 59.4-63 Gy'e tamamlanmıştır. Tüm olgulara radyoterapinin başlangıcından itibaren 4 haftada bitecek şekilde 10-16 mg deksametazon verilmiş ve bu uygulamaya, klinik bulgulara göre gereken olgularda, radyoterapi sonrası 2. haftaya kadar devam edilmiştir. Tedavi sonrası olgular 1. aydaki ilk kontrolden sonra 3 aylık aralıklarla takibe alınmış, kontrollerine gelmeyen olgulara mektup

yazılmış ve yanıt alınamayanlar ölü kabul edilmiştir. İstatistiksel analizlerde, kategorik değişkenlere ait oranlar arası fark χ^2 testi, bağımsız guruplara ait ortalamalar arasındaki fark ise "t" testi ile değerlendirilmiştir. Sağkalım oran ve süreleri tedavi başlangıcından itibaren Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanıp, çizdirilmiştir. Tek değişkenli sağkalım farkı hesaplamalarında Mantel Logrank testi, zamana bağlı çok değişkenli analizlerde ise Cox'un Regresyon Modeli kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $\alpha=0.005$ olarak kabul edilmiştir.

SONUÇ VE BULGULAR

Malin glioma postoperatif radyoterapi uyguladığımız 106 olguya ait bazı özellikler Tablo 1 de gösterilmiştir.

TABLO 1: Hasta Özellikleri

	S	%
Yaş		
Ortalama	45.8	
Sınırlar	18-70	
Cins		
Kadın	41	(38.7)
Erkek	65	(61.3)
Histoloji		
AA	57	(53.8)
GM	49	(46.2)
Operasyon		
Biyopsi	3	(2.8)
Subtotal	43	(40.6)
Total	60	(56.6)

AA: Anaplastik astrositom

GM: Glioblastoma multiforme

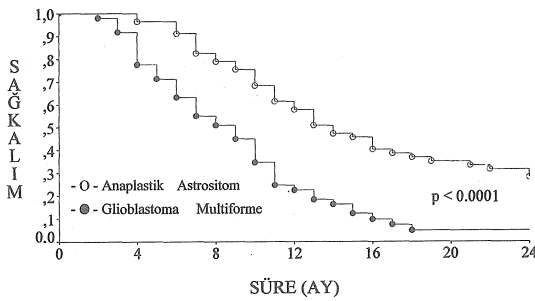
Tüm grupta ortalama sağkalım süresi 11 ay olup 12 ve 24 aylık sağkalım oranları sırasıyla %41.5 ve %16.5 olarak bulunmuş-

TABLO 2: Sağkalımı Etkilemeyen Prognostik Faktörler

Değişken	Olgu sayısı	Sağkalım		Tekdeğişkenli Logrank p değeri	Çok değişkenli p değeri
		Ort.(ay)	12 ay (%)		
Histolojik tip					
AA	57	14	57.8	28.0	p<0.0001
GM	49	9	22.4	2.4	p<0.0001
Yaş					
<40	37	13	51.0	27.3	p=0.018
40	69	10	36.2	10.8	p=0.052
Cins					
Kadın	41	11	43.9	21.9	p+0.638
Erkek	65	10	40.0	17.8	p=0.911
Operasyon					
Subtotal	43	10	38.5	13.5	p+0.425
Total	60	11	44.3	15.8	p=0.426

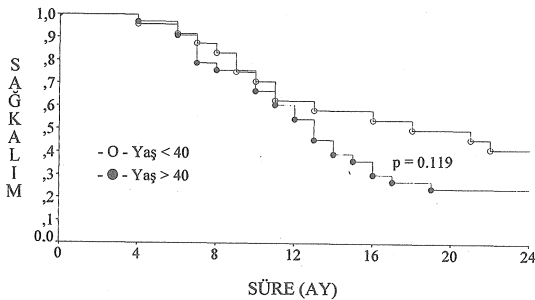
AA: Anaplastik astrositom GM: Glioblastoma multiforme

tur. Olgular prognostik faktör olabileceği düşünülen subgruplara ait olgu sayıları, ortalama, sağkalım süreleri, 12-24 aylık sağkalım oranları ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 2 de belirtilmiştir. Çok değişkenli analizlerde en önemli bağımsız prognostik faktör olarak belirlenen histolojik tiplere göre, anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme arasında yapılan karşılaştırma ve sağkalım eğrileri Şekil 1 de gösterilmiştir.

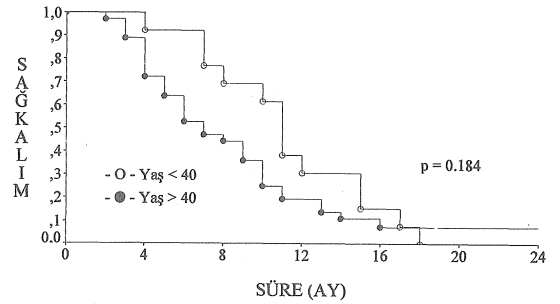


Şekil 1 : Histopatolojiye göre total sağkalım

Yaş tüm malin gliomlu olgularda sağkalım farkı oluşturan bir faktör olup (yaş <math>< 40</math> ile yaş > 40 için ve



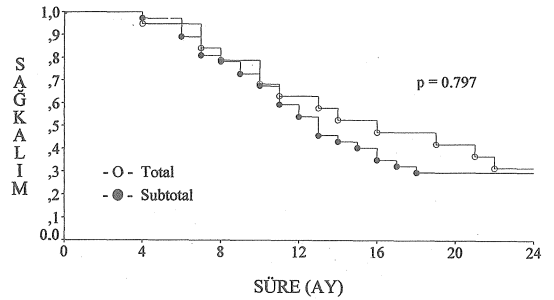
Şekil 2: Anaplastik Astrositomda yaşa göre sağkalım



Şekil 3: Glioblastoma Multiformede yaşa göre sağkalım

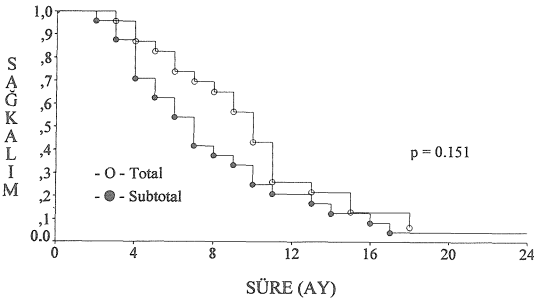
lunmuş, ortalamalar arası "t" testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir (

Cinsine göre sağkalım oran ve süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir (



Şekil 4: Anaplastik Astrositomda operasyona göre sağkalım

Tüm grupta total ve subtotal operasyonlu olgularda sağkalım farkı belirlenememiş olup (



Şekil 5: Glioblastoma Multiforme'de operasyona göre sağkalım

TARTIŞMA

Malin gliomlarda postoperatif radyoterapinin sağkalım sürelerini anlamlı ölçüde arttırdığı Brain Tumor Study Group'un bir çalışmasında Walker ve arkadaşları (11) tarafından 1978'de bildirilmiştir. Daha sonra Kolker ve arkadaşları (12) beyin dokusunun tolerans dozlarına kadar çıkıldığında sağkalım süresinde artış elde edildiğini göstermiştir. Bu çalışmalardan sonra değişik araştırmacılara total doz, fraksiyonasyon değişiklikleri yaparak yada radyoterapiye kemoterapiyi kombine ederek uyguladıkları protokollerde sağkalıma anlamlı katkı sağlanmadığını bildirmişlerdir (1,5,7,9,11,13,14,15,16). Malin gliomlarda değişik tedavi protokolleri sonucu elde edilen ortalama sağkalım süresinin 7-16 ay, 12 ve 24 aylık sağkalım oranlarının ise sırasıyla %30-55 ve %10-30 arasında değiştiği bildirilmektedir (6,13,14,16-18). Tedavi ettiğimiz malin gliomlu 106 olguda elde edilen ortalama sağkalım süresi 11 ay, 12 ve 24 aylık sağkalım oranları ise %41.5 ve %16.5 olarak bulunmuş, bu sonuçların yalnızca radyoterapi uygulananlar ile diğer tedavi protokolleri denene olgulardan çok farklı olmadığı görülmüştür.

Lokal yinelemelerin yaklaşık %80 oranında primer tümör ya da komşuluğundaki ilk 2 cm içinde gözlendiği bildirilen malin gliomlarda tüm beyin ya da lokal tedavi sahalarının kullanılmasının sağkalımı etkilemediği hatta lokal sahaların kullanılmasının daha etkili olabileceği bildirilmektedir (2,5,

9,19,20,21,22) İlk 45 Gy'i tüm beyin ışınlanması şeklinde uyguladığımız 106 malin gliomlu olguda elde edilen sağkalım süre ve oranlarının lokal tedavi sahaları kullanan diğer araştırmacıların bulguları ile farklılık göstermediği belirlenmiş ve merkezimizde de lokal tedavi sahaları kullanılmaya başlanmıştır.

Malin gliomlarda histolojik tip en önemli bağımsız prognostik faktör olarak bildirilmektedir (1,4,6,9,23). İncelediğimiz 106 olguluk seride de anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme arasındaki sağkalım farkı tek ve çok değişkenli analizlerde $p < 0.0001$ düzeyinde belirlenmiştir.

Olguları değişik yaş gruplarına ayırarak inceleyen pek çok araştırmacı yaşı önemli bir prognostik faktör olarak bildirmektedir (4,5,7,9,24,25). Yaşın ilerlemesiyle sağkalım arasındaki ters ilişkinin, yaşla birlikte hastaların direncinin azalması, tümör malinitesinin artması yada her ikisinin yarattığı bir sonuç olarak gelişebileceği belirtilmektedir (4,24). Kırk yaşın üzerindeki ve altındaki olgularımızın sağkalımları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmiş ($p = 0.018$) olup, yaş çok değişkenli analizlerde histolojik tipin yanısıra bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur ($p = 0.052$) Olgular anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde, değişik histolojik tipteki olguların sağkalımına yaşın etkisinin istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadığı fakat anlamlı olmaya eğilim gösterdiği bulunmuş, bununla gurubun bölünmesi sonucu olgu sayısını azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Burger ve arkadaşları (4) 1440 olguluk serilerinde yaş ortalamasını anaplastik astrositom için 46, glioblastoma multiforme içinse 56 olarak bildirmektedir. Olgularımız içindedeki glioblastoma multiforme'li olguların yaş ortalamasının anaplastik astrositomlu olgularınkinden anlamlı şekilde yüksek oluşu buna paralellik göstermektedir.

Kadın olgulardaki yaş ortalamasını er-

keklere göre düşük olması ($p=0.036$) ve yine kadın olgular arasında anaplastik astrositom histolojisinin daha fazla izlenmesi ($\chi^2 p=0.115$), bu olguların sağkalımını etkileyebileceği izlenimi doğurmakla birlikte tek ve çok değişkenli analizlerde, diğer pek çok araştırmacının bildirdiği gibi (6,7,10) cins ayrımının sağkalıma etkili olmadığı tarafımızdan da belirlenmiştir.

Malin gliomlarda tümörün postoperatif boyutunun preoperatif boyutundan daha önemli olduğu ve sağkalım süresinin operasyon şekline bağlı olarak değiştiği pek çok çalışmada belirtilmektedir (7,26). Ammirati ve arkadaşları (27) total rezeksiyon uygulanan olgulara radyoterapi ilavesiyle 22 aylık bir ortalama sağkalım süresi elde ettiklerini, bu sürenin tümörün subtotal çıkarılması halinde 11 aya düştüğünü belirtmişlerdir. Glioblastoma multiformeli olguların çoğunlukta olduğu başka bir çalışmada ise cerrahinin genişliği ile sağkalım süresi arasında bir ilişkinin bulunduğu, 18 aylık sağkalım süresinin biyopsi, subtotal ve total rezeksiyonlu olgularda sırasıyla %15, %25 ve %34 olarak tespit edildiği, ortalama sağkalım sürelerinde aynı sırayla 6.8 ay, 9.8 ay ve 12 ay olduğu belirtilmiştir (5). Çeşitli nedenlerle pek çoğunda postoperatif erken dönem bilgisayarlı tomografi incelemesi elde edilemediğinden operasyon tipinin belirlenmesi yalnızca cerrahi gözleme göre yapılmış olan olgularımızda subtotal rezeksiyonla 10 aylık ortalama sağkalım süresi elde edilirken, total rezeksiyonla bu süre 11 ay olarak bulunmuştur. Histolojik ayırım yapıp değerlendirildiğinde, anaplastik astrositomlu olgularımızda subtotal ve total rezeksiyon sonrası elde edilen ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 13 ay ve 16 ay olarak hesaplanmış aynı süreler glioblastoma multiforme'li olgularımızda ise sırasıyla 7 ay ve 10 ay olarak bu-

lunmuştur. Bu verileri göre guruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlı düzeyler ulaşmamakla birlikte, özellikle glioblastoma multiforme tanılı olgularda operasyon tipinin sağkalıma etkili olma eğilimi gösterdiği ve ortalama sağkalım sürelerinin total rezeksiyonlu olgularda daha uzun olduğu belirlenmiştir ($p=0.151$). Farkın istatistiksel anlamlı düzeylere ulaşmamakla birlikte, özellikle glioblastoma multiforme tanılı olgularda operasyon tipinin sağkalıma etkili olma eğilimi gösterdiği ve ortalama sağkalım sürelerinin total rezeksiyonlu olgularda daha uzun olduğu belirlenmiştir ($p+0.151$). Farkın istatistiksel anlamlı düzeylere ulaşmaması olguların çoğunda operasyon sonrası - radyoterapi öncesi kontrastlı bilgisayarlı tomografi kesitlerinin elde edilememesi sonucu, operasyon tipinin yalnızca cerrahi gözleme dayanarak belirlenmesine bağlanmıştır.

Randomize çalışmalarda radyoterapi sonrası kemoterapi uygulayan araştırmacıların çoğu azda olsa sağkalım avantajı sağladıklarını bildirmektedir (6,7,8,11,21,25). Kemoterapi uygulanmış olgu sayısı karşılaştırma yapmak için yeterli olmayan bu çalışmanın sonuçları kemoterapinin prognoza etkisi bakımından değerlendirilememiştir.

Malin gliomlarda postoperatif tedavi modeli olarak bugüne kadar denenmiş değişik doz şemalı radyoterapi, radyokemoterapi yada radyoduyarlaştırıcıların kullanıldığı portokollerin kabul edilebilir toksisite oranlarıyla klasik radyoterapiye belirgin bir üstünlük sağlayamadığı bildirilmekte olup (10,12-16), histolojik tip ve yaşın en önemli prognostik faktörler olarak belirlendiği çalışmamızda klasik radyoterapi ile elde edilen sağkalım süre ve oranları buna paralellik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Mornex F, Nayel H, Taillander L. Radiation therapy for malignant astrocytomas in adults. *Radiotherapy and Oncology* 1993 ; 27 : 181-91.
2. Hochberg FH, Pruitt A. Assumption in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980 ; 30 : 907-11.
3. Bloom HV. Combined modality therapy for intracranial tumors. *Cancer* 1975 ; 35 : 111-20.
4. Burger PC, Vogel S, Green SB, Strike TA. Glioblastom multiforme and anaplastic astrocytoma. *Cancer* 1985 ; 56 : 1106-11.
5. Chag Ch, Horton V, Schoenfeld D, Salazar O. et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 1983 ; 52 : 997-1007.
6. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993 ; 71 : 2585-97.
7. Payne DG, Simpson WV, Koen C, Platts ME. Malignant astrocytoma: Hyperfractionated and standart radiotherapy with chemotherapy in a randomised prospective clinical trial. *Cancer* 1982 ; 50 : 2301-6.
8. Roosen N, Kiwit VCW, Lins E, Schürmer M, Bock WJ. Adjuvant intraarterial chemotherapy with nimustine in the management of World Health Organization grade IV gliomas of the brain. *Cancer* 1989 ; 64 : 1984-94.
9. Sheline GE. Radiotherapy, for high grade gliomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1990 ; 18 : 793-803.
10. Sheline GE. Radiation therap, for intracranial tumors. *Cancer* 1977 ; 39 : 873-81.
11. Walker Md, Alexander E, Hunt We et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in teh treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1978 ; 49 : 333-43.
12. Kolker JD, Halpern HJ, Krishnasamy S et al. Instantmix whole brain photon with neutron boost radiotherapy for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 409-14.
13. Fulton DS, Urtasun RC, Shin KH et al. Misonidazole combined with hyperfractionation in the management of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984 ; 10 : 1709-12.
14. Keim H, Potthoff PC, Schmidt K et al. Survival and quality of life after continous accelerated radiotherapy of glioblastomas. *Radiotherapy and Oncology* 1987 ; 9 : 21-26.
15. Kurtman C, Çelebioğlu B, Çakmak A ve ark. Yetişkin hastalarda beynin yüksek gradlı astrositomlarında hiperfraksiyone radyoterapi. *Türk Onkoloji Dergisi* 1994 ; 9 (3-4) : 28-30.
16. Shin KH, Muller PV, Geggie PHS. Superfractionation radiation therapy in the treatment of malignant astrocytoma. *Cancer* 1983 ; 52 : 2040-43.
17. Green SB, Byar DP, Walker MD et al. Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat.* 1983 ; 67 : 121-32.
18. Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K et al. Postoperative radiotherapy and radiotherapy combined with CCNU chemotherapy for treatment of brain gliomas. *J Neurooncol* 1988 ; 6 : 285-91.
19. Deutsch M, Green SB, Strike Ta et al. Results of a randomised trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiütherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy and following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 ; 16 : 1389-97.
20. Levin VA, Silver P., Hannigan J et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine and vincristine over BCNU for anaplastic gliomas: NCDG. 6G 61 final repar. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 18 : 321-32.
21. Shapiro WR, Green SB, Burger PC et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma: Brain Tumor Cooperative Group. *J Neurosurg* 1989 ; 71 : 1-9.
22. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Klalkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989.
23. Schiffer D, Chio A, Giordona MT, Leone M, Soffietti R. Prognostic value of histologic factors in adult cerebral astrocytoma. *Cancer* 1988 ; 61 : 1386-93.
24. Burger PC- Green SB. Patient age, histologic features and lenght of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987 ; 59 : 1617-25.
25. Walker MD, Green SB, Byar DP et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Eng J Med* 1980 ; 303 : 1323-9.
26. Wood J, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant glioma: A computed tomographic scan study by the brain tumor cooperative group. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 338-44.
27. Ammirati M, Golicich J, Arbit E, Liao Y. Resperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987 ; 21 : 607-12.