

Malign Glioma Tanılı Primer ve/veya Postoperatif Radyoterapi Alan Hastaların Retrospektif Sonuçları ve Farklı Prognostik İndekslerle Karşılaştırılması

Retrospective Results of Malignant Glioma Patients Receiving Primary and/or Postoperative Radiotherapy and Comparison with Different Prognostic Indices

Uz.Dr. İlknur ALSAN ÇETİN,^a
Prof.Dr. Ufuk ABACIOĞLU,^b
Uz.Dr. Züleyha AĞÜN ÇETİNKAYA,^c
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY,^a
Doç.Dr. Meriç ŞENGÖZ^d

^aRadyasyon Onkolojisi AD,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Neolife Tıp Merkezi,
İstanbul
^bRadyasyon Onkolojisi Bölümü,
Erzurum Devlet Hastanesi,
Erzurum
^cRadyoterapi Kliniği,
Kozyatağı Acıbadem Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 12.07.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 16.11.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. İlknur ALSAN ÇETİN
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD, İstanbul
TÜRKİYE/TURKEY
ilknurcet@gmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada malign glioma (MG) tanılı hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerinin farklı indekslerle karşılaştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Malign glioma tanılı primer ve/veya postoperatif radyoterapi (RT) uygulanan 204 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Median takip 9 (1-90) ay, median sağkalım 10 ay, bir yıllık sağkalım %42 idi. Hastaların %16'sı grad III anaplastik astrositoma, %84'ü ise grad IV glioblastoma multiforme idi. Hastaların 59 (%29)'unda cerrahi operasyon stereotaktik biyopsi ile sınırlı iken, 59 (%29)'unda subtotal, 86 (%42)'sında gross total rezeksiyon yapılmıştı. Sağkalımı etkileyen prognostik faktörler tek ve çok değişkenli analizle test edildi. **Bulgular:** Tek değişkenli analizde; histoloji, yaş, RT öncesi Karnofsky performance status (preRT KPS), operasyon öncesi (preoperatif) KPS, semptomların başlama zamanı, nöbet öyküsü, tümörün multisentrik olmaması, cerrahi rezeksiyonun tam olması ve RT dozu sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise histoloji, yaş, semptomların başlama zamanı, cerrahi tip ve RT dozunun bağımsız prognostik faktörler olduğu tespit edildi. Kendi hastalarımızın verilerini Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis sınıflamasına göre sınıflandırdığımızda sağkalım grup 1 ve 3-6 için sırasıyla 70, 13, 11, 8 ve 3 ay; Medical Research Council prognostik indekse göre grup 1-5 için sırasıyla 24, 13, 9, 8 ve 4 ay; ve Dokuz Eylül Üniversitesi prognostik indeksine göre ise grup 1-3 için sırasıyla 13, 7 ve 5 ay idi (log-rank test p<0,0001). **Sonuç:** Malign glioma tanılı hastalarda tedavi seçeneği olarak uygulanan cerrahinin ve/veya radyoterapinin sağkalıma katkısı sınırlıdır. Bu tedavi modaliteleri ile birlikte ek tedavi modalitelerine ihtiyaç vardır. Tedavi kararını belirlemede prognostik gruplamalardan faydalanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gliom; ölüm oranı

ABSTRACT Objective: This study aimed to retrospectively evaluate malignant glioma (MG) patients and compare the prognostic factors with different indices. **Material and Methods:** A total of 204 patients diagnosed as malignant glioma and received primary and/or postoperative radiotherapy (RT) were retrospectively evaluated. Median follow up was nine months (1-90), median survival was 10 months, one-year survival rate was 42%. Of the patients, 16% had grade III anaplastic astrocytoma, 84% had grade IV glioblastoma multiforme. While surgical operation was limited with stereotactic biopsy in 59 (29%) patients, 59 (29%) underwent subtotal and 86 (42%) underwent gross total resection. Prognostic factors affecting survival were tested with univariate and multivariate analyses. **Results:** In univariate analysis, histology, age, preRT Karnofsky performance status (KPS), preoperative KPS, onset time of symptoms, history of seizures, tumor's not being multicentric, complete surgical resection and RT dose were found to be the factors affecting survival. In multivariate analysis, histology, age, onset time of symptoms, surgery type and RT dose were detected as independent prognostic factors. When the data of our patients were classified according to Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis classification, the survival was 70,13,11,8, 3 months for groups 1 and 3-6, respectively; it was 24, 13, 9, 8 and 4 months for groups 1-5, respectively according to Medical Research Council prognostic index; and 13, 7 and 5 months for groups 1-3, respectively according to Dokuz Eylül University prognostic index (long rank test p<0.0001). **Conclusion:** As treatment options, contribution of surgery and/or radiotherapy to survival is limited when applied to patients diagnosed with malignant glioma. Additional treatment modalities are needed in addition to these treatment modalities. Prognostic classifications should be used for determination of the treatment.

Key Words: Glioma; mortality

doi: 10.5336/medsci.2011-25461

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(2):478-84

Malign gliomalı (MG) hastalar kötü prognoza sahiptir.¹⁻⁴ Malign gliomaların standart tedavisi cerrahi ve sonrasında radyoterapidir.^{1,5-7} Sağkalım süresini uzatmak için farklı multimodaliter tedaviler geliştirilmiştir.⁸⁻¹¹ Glioblastomalarda radyoterapi sırasında ve sonrasında tedaviye temozolomid eklenmesi ile istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı elde edilmiştir.¹² Tedavi öncesinde tedavi sonuçlarını tahmin etmek için prognostik faktörler ve sınıflamalar kullanılmaktadır. Yaş, cinsiyet, performans durumu, nörolojik semptomların varlığı ve süresi, tümör çapı ve yeri, orta hat şifitinin varlığı, cerrahinin genişliği ve RT dozu, sıklıkla değerlendirilmiştir.^{2,5,7-21} Curran ve ark.nın yüksek gradlı hastalar için geliştirdikleri RPA sınıflandırmasına göre belirledikleri prognostik faktörler, başka çalışmalarla da test edilmiştir.^{16,19} RPA sınıflamasına dahil edilen prognostik faktörler; yaş, histoloji, Karnofsky Performans Skalası (KPS), mental ve nörolojik status, cerrahinin genişliği ve radyasyon dozudur. MG'lerin diğer prognostik skora sistemini İngiliz beyin tümör çalışma grubu, Medical Research Council (MRC) geliştirmiştir.¹¹ MRC prognostik indeksinde yer alan dört ana değişken ise yaş, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) performans skoru, cerrahinin genişliği ve semptomların çıkış zamanıdır. Ülkemizden Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın çalışmasında bu değişkenler üç gruba ayrılmış olup bu gruplara yaş, histolojik grad, semptomların süresi, nöbet varlığı, operasyon öncesi KPS, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, cerrahinin genişliği ve RT öncesi nörolojik performans statüsü (NPS) dahil edilmiştir.¹⁷ Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı olarak kendi serimizde MG tanısı almış hastalarda prognostik faktörleri belirlemeyi ve bu belirlenen faktörleri literatürdeki mevcut skora sistemleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mart 1997 ile Aralık 2005 tarihleri arasında yüksek gradlı glioma tanılı 81'i kadın 123'ü erkek toplam 204 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara primer veya postoperatif radyoterapi uygu-

landı. Hastaların median yaşı 58 (18-84) yıl, median takibi 9 (1-90) ay idi. Hastaların %16 (33)'sı grad III anaplastik astrositoma, %84'ü ise (171) grad IV glioblastoma multiforme idi. Tüm hastaların cerrahi öncesi bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) ile görüntülenmesi mevcuttu. Hastaların %80'inin erken operasyon sonrası MR'ları çekilmişti. Hastaların performans skorlaması; Karnofsky Performans Skalası (KPS) ve nörolojik performans statüsü (NPS) ile değerlendirildi. Buna göre operasyon öncesi (preoperatif) ve RT öncesi (preRT KPS) skorları median 80 (30-100) idi. Median semptom süresi bir ay (1-120 ay) idi. Hastaların 51 (%25)'inde nöbet öyküsü vardı. Tümör çapı median 4 cm (1-9 cm) ve multisentrik tümör oranı %12 (25) idi. Tümör yerleşimine göre 60 (%30) temporal, 50 (%24) pariyetal, 49 (%24) frontal, 16 (%8) oksipital, ve 29 (%14) diğerleri şeklindeydi. Hastaların 59 (%29)'unda cerrahi operasyon stereotaktik biyopsi ile sınırlı iken, 59 (%29)'unda subtotal, 86 (%42)'sında gross total rezeksiyon yapılmıştı (Tablo 1).

Tüm hastalarda radyoterapi; lineer hızlandırıcı (Saturn 42, GE) ile ve 6MV foton enerjisi kullanılarak uygulandı. Tüm hastalarda radyoterapi sırasında baş sabitleme maskesi kullanıldı. Tedavi alanı tümörün yerleşimine göre geniş alan (PTV1); tümör ve ödem alanına 2 cm, küçük alan (PTV2) ise tümöre 2 cm marj eklenerek belirlendi. Hedef hacim preoperatif beyin BT veya MR ile tespit edildi. Ödem alanı hemisferin 2/3'ünden fazla ise tedavi alanı 'tüm beyin' seçildi. Tedavi alanının belirlenmesinde International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 50 ve 62 kullanılmıştır. Geniş alan 40-46 Gy, küçük alan 14-26 Gy ve total radyoterapi (RT) dozu medianı 60 Gy (6-72 Gy) idi. Hastalar, tüm beyin karşılıklı paralel iki alan, geniş alan karşılıklı iki alan veya üç alandan tedaviye alındı. Her hastaya 1 cm aralıklı aksiyal kesit taraması ile BT simulasyon ve planlama yapıldı. Hastaların tedavi planları 'GE Target 2 planlama sistemi' kullanılarak yapıldı. En uygun izodoz (%95-107) dağılımı olan plan seçildi.

Tedavi sonrası ilk radyolojik kontrol bir buçuk ay sonra yapıldı. Hastalar üç ayda bir klinik kontrol ve altı ayda bir radyolojik korelasyonla değer-

TABLO 1: Hasta ve tedavi özellikleri ve aylara göre sağkalım zamanları.

	Özellikler	Hasta sayısı		Medyan SK (ay)	12 ay	24 ay	36 ay	60 ay	p (univaryan analiz)
		(n)	%		SK oranları (%)	SK oranları (%)	SK oranları(%)	SKoranları(%)	
Cinsiyet	K	81	40	11	40	16	14	11	0,59
	E	123	60	10	37	7	7	7	
Histoloji	Grad III	33	16	31	64	51	45	45	<0,0001
	Grad IV	171	83	9	34	4	2	0	
Yaş	<40	26	13	24	64	39	32	32	<0,0001
	40-60	85	42	13	43	11	11	7	
	≥60	93	45	8	24	0	0	0	
Pre-operatifKPS	<70	56	28	7	23	3	3	3	0,0004
	≥70	148	72	11	46	14	12	11	
Pre-RT KPS	<70	61	30	7	20	5	3	3	0,0085
	≥70	143	70	12	48	13	13	12	
Semptomsüresi	≤3	177	87	9	34	6	4	3	<0,0001
	>3	27	13	18	62	40	40	40	
Nöbet varlığı	Evet	51	25	13	53	26	22	18	0,01
	Hayır	153	75	9	37	4	4	4	
Tümör çapı	<5	117	57	11	42	10	8	8	0,7
	≥5	87	43	9	34	11	11	8	
Multipl	Evet	25	12	7	21	5	5	5	0,04
	Hayır	179	88	11	45	11	10	8	
Lokalizasyon	Frontal	49	24	9	37	11	11	11	0,08
	Parietal	50	25	8	32	3	3	3	
	Temporal	60	29	10	37	8	8	8	
	Oksipital	16	8	11	34	0	0	0	
	Diğerleri	29	14	13	54	29	23	17	
Cerrahi merkezi	Üniversite	146	72	10	39	12	10	9	0,1
	Diğerleri	58	28	10	37	6	6	6	
Cerrahi tipi	Biyopsi	59	29	7	14	3	3	3	<0,0001
	Subtotal	55	28	11	42	5	2	2	
	Total eksizyon	90	43	13	54	21	21	18	
RT alanı	Tüm beyin +boost	21	10	8	32	16	11	11	0,3
	Geniş alan +boost	183	90	11	39	9	9	8	
RT doz	<60 Gy	61	30	6	19	2	0	0	<0,0001
	≥60 Gy	143	70	13	51	19	15	10	

SK: Sağkalım; KPS: Karnofsky performance status; RT: Radyoterapi.

lendirildi. Nörolojik progresyon olması durumunda radyolojik görüntüleme ve gerektiğinde manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) veya beyin Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) gibi metabolik tetkikler yapıldı.

Sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerden yaş, cinsiyet, histoloji, semptomların başlama zamanı, nöbet varlığı, preoperatif ve postoperatif KPS, tümör çapı ve yerleşimi, tümörün multisen-

trik olması, cerrahi tipi ve RT alanlarının sağkalıma etkisi araştırıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler çok değişkenli analizde değerlendirildi.

İstatistiksel çalışma SPSS 10,0 programında yapıldı. Sağkalım süreleri 'Kaplan-Meier' metodu ile ve güvenlik sınırı %95 olarak hesaplanmıştır. Hayatta kalma eğrileri 'Kaplan-Meier' metodu ile çizdirilmiştir. Prognostik indekslerin grupları ile

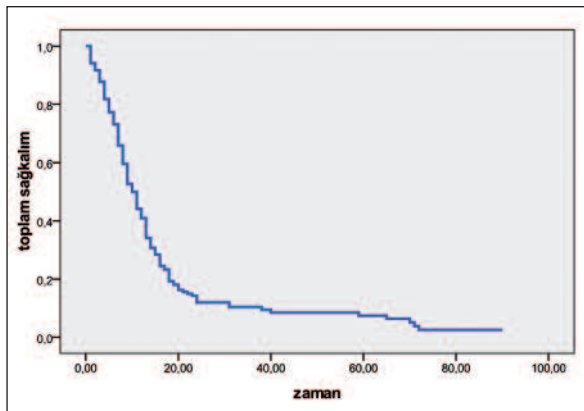
sağkalım eğrileri arasında anlamlılık tek değişkenli analizde log-rank testiyle incelendi. Prognostik faktörlerin tek değişkenli analizinde anlamlı bulunan ya da anlamlılık düzeyine yakın bulunan faktörler Cox regresyon yöntemi kullanılarak değerlendirme yapıldı. Anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ seçildi.

BULGULAR

Hastaların median sağkalımı 10 ay (1-64, median), median takibi 9 (1-90) ay idi. Tüm sağkalım oranları 6, 12, 24, 36 ve 60 ay için sırasıyla %73, %41, %12, %10 ve %7 idi (Şekil 1). Tek değişkenli analizde; grad III histoloji ($p < 0,0001$), genç yaş ($p < 0,0001$), preRT KPS ≥ 70 ($p = 0,0085$), preoperatif KPS ≥ 70 ($p = 0,0004$), semptomların başlama zamanı 3 ay \leq ($p < 0,0001$), nöbet öyküsü olması ($p = 0,01$),

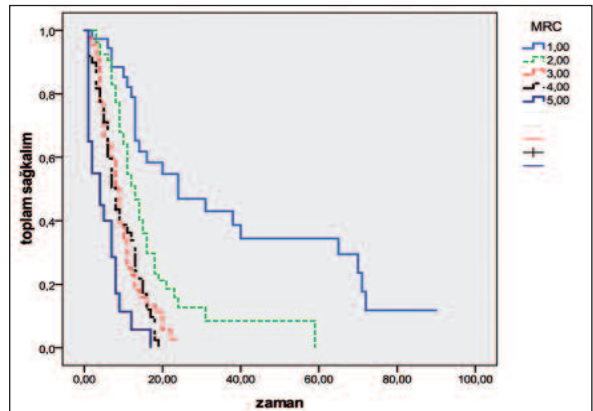
tümörün multisentrik olmaması ($p = 0,04$), cerrahi rezeksiyonun tam olması ($p < 0,0001$) ve RT dozunun ≥ 60 Gy olması ($p < 0,0001$) sağkalımı olumlu yönde etkileyen faktörler olarak bulundu (Tablo 1). Çok değişkenli analizde ise histoloji ($p = 0,01$), yaş ($p < 0,0001$), semptom başlama zamanı ($p = 0,01$), cerrahi tip ($p = 0,02$) ve RT dozunun ($p = 0,0001$) bağımsız prognostik faktörler olduğu tespit edildi.

Tüm hastaların verileri MRC prognostik indekse göre sınıflandırıldığında sağkalımdaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (log-rank test $p < 0,0001$). Grup 1-5 hastalar için median sağkalım sırasıyla 24, 13, 9, 8 ve 4 ay idi. Grup 6'da hastamız yoktu (Şekil 2). Tüm hastaların verileri RPA prognostik indeksine göre değerlendirildiğinde median sağkalım süreleri grup 1 ve 3-6 için sırasıyla 70, 13,



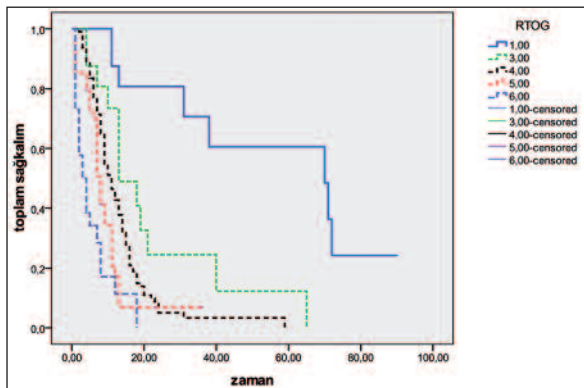
ŞEKİL 1: Aylara göre genel sağkalım eğrisi.

(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



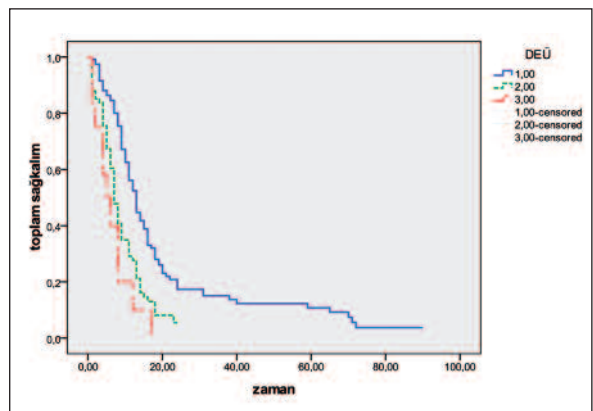
ŞEKİL 2: Hastaların "Medical Research Council" grubuna göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.

(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 3: Hastaların "Radiation Therapy Oncology Group" grubuna göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.

(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 4: Hastaların DEÜ gruplarına göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.

(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

11, 8 ve 3 aydı. Grup 2'de hasta yoktu. (log-rank testi $p<0,0001$) (Şekil 3). Dokuz Eylül Üniversitesinin prognostik skalası ile değerlendirildiğinde ise median sağkalım süreleri grup 1-3 için sırasıyla 13, 7 ve 5 aydı (log-rank test $p<0,0001$) (Şekil 4) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Curran ve ark.nın 1578 hastalarının veri analizi sonucu oluşturulan RPA sınıflamasında altı prognostik grup bulunmaktadır.¹⁶ Prognostik faktörlerden yaş, histoloji, KPS, mental ve nörolojik status, cerrahinin genişliği ve radyasyon dozu dâhil edilmiştir. Geniş cerrahi uygulanması, radyoterapi dozunun 54.4 Gy'nin üzerinde olması, RT ve kemoterapi (KT) uygulanması sağkalımı olumlu etkileyen faktörler olup, bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹⁶ Bizim çalışmamızda histoloji, yaş, semptomların başlama zamanı, cerrahi tip ile 60 Gy ve üzeri RT uygulanması çok değişkenli analizde anlamlı bulundu.

İngiliz beyin tümör çalışma grubunun çalışmasında oluşturulan MRC indeksinde hastalar altı prognostik gruba ayrılmıştır.¹¹ Prognostik faktör-

lerden yaş, KPS, cerrahinin genişliği ve nöbet durumu dâhil edilirken, tümör gradı istatistiksel anlamlı bulunmadığı için prognostik indeks içine dâhil edilmemiştir. Akman ve ark.nın retrospektif analiz sonucu oluşturulan indeksinde hastalar iyi, orta ve kötü olmak üzere üç prognostik gruba ayrılmıştır.¹⁷ MRC indeksine ek olarak prognostik faktörlerden tümör çapı, lokalizasyon, cerrahi ve RT öncesi NPS ayrıca tümör gradı dâhil edilmiştir. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde farklı olarak tümörün multisentrik olmaması sağkalımı olumlu yönde etkileyen bir faktör olarak bulunmuştur.

Prognostik indeksler hasta prognozunu saptamada ve çalışma protokolüne alınacak hastaları belirlemede kullanılır.^{10,21} Mirimanoff ve ark.nın çalışmasında cerrahi sonrası RT ve eş zamanlı temozolomidin eklenmesi ve adjuvan temozolomidin uygulanması sonucu median sağkalım 28 ay olarak bulunmuştur.²⁰ RPA sınıflamasına göre üçüncü ve dördüncü gruplar için median sağkalım, RT ile kombine tedavi karşılaştırıldığında sırasıyla 21/15 ve 16/13 ay, aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Median sağkalım Curran ve ark.nın

TABLO 2: Hastaların prognostik gruplara göre dağılımı ve sağkalım yüzdeleri.

Prognostik grup	Hasta sayısı	MedyanSK Ay	12 ay SK(%)	24 ay SK(%)	36 ay SK(%)	60 ay SK(%)	p
RTOG							
I	18	70	87	80	71	61	
II	-						
III	16	13	73	24	24	10	<0,0001
IV	110	11	43	5	3	0	
V	34	8	17	7	7	7	
VI	26	3	11	0	0	0	
MRC							
I	37	24	79	47	43	34	
II	53	13	51	13	8	0	
III	45	9	23	3	3	3	<0,0001
IV	49	8	34	10	9	9	
V	20	4	6	0	0	0	
DEÜ							
I	118	13	52	17	15	11	
II	74	7	28	5	5	5	<0,0001
III	12	5	10	0	0	0	

SK: Sağkalım, RTOG: , MRC: Medical Research Council, DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi.

çalışmasında 11,3 ay, MRC ve Akman ve ark.nın araştırmasında 11 ay, bizim çalışmamızda ise 10 aydır.^{11,16,17} Üçüncü ve dördüncü hasta grupları için bu süre sırasıyla 13 ve 11 ay olup, bunlar cerrahi ve/veya radyoterapi ile elde edilen sonuçlardır. Son zamanlarda temozolomidin RT ile ve sonrası adjuvan kullanımı standart tedavi olarak kabul edilmektedir.¹² Çalışmamızda median sağkalımın 10 ay olarak bulunması, eski hasta serisilerine, uygulanan tekniklere ve günümüzde standart kabul edilen temozolomidin kullanılmamasına bağlanabilir.

SONUÇ

Malign glioma tanılı hastalarda uygulanan tedavi seçeneklerinden cerrahi ve radyoterapinin bu hastalarda sağkalıma katkısı sınırlıdır. Bu tedavi modalitelerine ek olarak başka tedavi modalitelerine ihtiyaç vardır. Farklı prognostik indekslerde kullanılan prognostik faktörler ve sonuçlar birbirine benzerdir. Hastanın prognozunu saptamak ve tedavi kararını belirlemek için prognostik indekslerden faydalanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983;52(6):997-1007.
- Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, 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(23):1323-9.
- Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, 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(2):239-44.
- Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978;49(3):333-43.
- 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(4):649-52.
- Fine HA. The basis for current treatment recommendations for malignant gliomas. *J Neurooncol* 1994;20(2):111-20.
- Brada M, Sharpe G, Rajan B, Britton J, Wilkins PR, Guerrero D, et al. Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(2):287-92.
- Fulton DS, Urtasun RC, Shin KH, Geggie PH, Thomas H, Muller PJ, et al. Misonidazole combined with hyperfractionation in the management of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(9):1709-12.
- Keim H, Potthoff PC, Schmidt K, Schiebusch M, Neiss A, Trott KR. Survival and quality of life after continuous accelerated radiotherapy of glioblastomas. *Radiother Oncol* 1987;9 (1):21-6.
- Groves MD, Maor MH, Meyers C, Kyritsis AP, Jaeckle KA, Yung WK, 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(1):127-35.
- Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. A Report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *J Neurooncol* 1990; 9(1):47-55.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus con-
- comitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352 (10): 987-96.
- 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(2):338-43.
- A study of the effect of misonidazole in conjunction with radiotherapy for the treatment of grades 3 and 4 astrocytomas. A report from the MRC Working Party on misonidazole in gliomas. *Br J Radiol* 1983;56(669):673-82.
- Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985;56(5):1106-11.
- 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.
- Akman F, Cooper RA, Sen M, Tanriver Y, Kentli S. Validation of the Medical Research Council and a newly developed prognostic index in patients with malignant glioma: how useful are prognostic indices in routine clinical practice? *J Neurooncol* 2002;59(1):39-47.
- Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 1991; 64(4):769-74.

19. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, Jones CU, Simpson JR, et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):51-5.
20. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2563-9.
21. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):509-18.