KISEP Clinical Researches J Korean Neurosurg Soc(Supplement Ⅱ) 30 : S221-S227, 2001

성인에서 천막상부, 두개엽에 위치한 원발성 교모세포종의 치료에서 종양 절제의 역할

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경외과학교실
이종주 · 안재성 · 전상룡 · 김정훈 · 나영신 · 김창진 · 이정교 · 권병덕

= Abstract =

The Role of Surgical Resection in the Treatment of Newly-Diagnosed Supratentorial Lobar Glioblastoma in Adults

Jong Joo Rhee, M.D., Jae Sung Ahn, M.D., Sang Ryong Jeon, M.D., Jeong Hoon Kim, M.D., Young Shin Ra, M.D., Chang Jin Kim, M.D., Jung Kyo Lee, M.D., Byung Duk Kwun, M.D.

Department of Neurological Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Objective : The therapeutic impact of tumor resection in glioblastomas is poorly defined and still questionable. Therefore, we conducted the current study to verify the role of tumor resection in the treatment of these highly malignant tumors.

Methods : A retrospective study was performed(1990 - 1999) to compare the treatment results of surgical resection plus radiotherapy(130 patients) with those of stereotactic biopsy plus radiotherapy(19 patients) in glioblastomas. Only adult patients with supratentorial, de novo glioblastoma located in one lobe were included. Survival time/rate was analysed with Kaplan - Meier method, and prognostic variables were obtained from the univariate log - rank test and the multivariate Cox's proportional hazards model.

Results : The resection group and the biopsy group did not differ in terms of age, gender, duration of symptoms, presenting symptoms, tumor location, tumor side, tumor size, and the frequency of midline shift. Patients in the biopsy group more often were found to have worse preoperative Karnofsky performance status(KPS)(p=0.001). On univariate analysis, age, KPS, and tumor side were associated with survival(p=0.0053, 0.0001, and 0.0331 respectively). Median survival time and 1 - year survival rate were also statistically improved by tumor resection ; resection group - 13 months and 61.2%, and biopsy group - 8 months and 19.7%, respectively(p=0.0001). In patients with midline shift of the tumor, resection was highly effective comparing to biopsy(p=0.0001), but in patients without midline shift, external beam radiation alone was as effective as tumor resection(p=0.0605). Other prognostic variables did not affect survival. On multivariate analysis after variable selection, survival was independently associated with KPS(p=0.001), but not the surgical resection(p=0.2837). Even in biopsy group with midline shift of the tumor, survival rate was not different from that seen after tumor resection(p=0.3505).

Conclusions : Radiotherapy alone was as effective as tumor resection plus radiotherapy in patients without midline shift of the tumor. Although there was not statistically significant, tumor resection looked like effective in patients with midline shift. For supratentorial, lobar glioblastoma patients without mass effect of the tumor, biopsy with radiotherapy is one of rational treatment strategies. We consider that tumor resection should be performed in patients with pre-treatment midline shift.

KEY WORDS : Glioblastomas · Resection · Biopsy · Midline Shift · Radiotherapy.

서 론

원발성 교모세포종(de novo glioblastomas)에서 적극적인 종양 절제와 함께 방사선 치료를 시행한 경우와 정위적 생검(stereotactic biopsy) 시행 후에 방사선 치료를 시행한 경우의 비교에서 그 치료 성적은 정확히 규명되지 않았으며, 따라서 여전히 의심적이다[12)16)]. 지금까지의 여러 후향적 연구들은 서로 다른 결과들을 보였으며, 이러한 결과의 다양성 때문에 교모세포종에 있어서 종양 절제의 의미를 해석하는데 있어 많은 어려움이 있다[1-5)7)8)12-14)18-20)22)23)]. 많은 후향적 연구 보고에서 환자, 치료 관련 자료 및 치료 전 여러 요인들의 이질성으로 인하여 종양 절제 수술의 효과를 일괄적으로 이야기하기는 힘들 것으로 사료되며, 예상대로 여러 문헌들에서 종양의 완전 절제, 불완전 절제, 혹은 정위적 생검 등의 효과는 일치하지 않는다[1-5)7)8)12-14)16)18-20)22)23)]. 일반적으로 정위적 생검을 시행 받은 환자들은 대부분 고령이며, 수술 전 Karnofsky perfomance status(KPS)가 좋지 않고, 심부 위치(deep-seated) 종양이기 때문에 좀 더 좋지 않은 결과를 보인다[5)6)8)10)13)]. 따라서 교모세포종 환자에서 정확하게 종양 절제의 의미를 결정하기 위해서는 동일한 치료 전 조건들을 갖는 것이 가장 중요하다고 생각한다. 동질성을 갖는 교모세포종 환자 집단에서 적극적인 종양 절제의 의미를 결정하기 위하여 저자들은 성인에서의 천막상부(supratentorial), 두개엽(lobar)에 위치한 원발성 교모세포종을 가지는 환자들만을 대상으로 하여 적극적인 종양 절제후 방사선 치료를 시행 받은 환자들과 정위적 생검 후에 방사선 치료를 시행 받은 환자들의 치료 결과를 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

후향적 연구로, 1990년부터 1999년 사이에 성인에서 천막상부, 단일 병소의 두개엽에 위치한 원발성 교모세포종을 가진 환자로 본과에서 수술적 절제 및 방사선 치료를 시행받은 130예와 정위적 생검 후 방사선 치료를 시행 받은 19예의 치료 결과를 분석 비교하였다. 모든 교모세포종의 조직병리학적 진단은 World Health Organization(WHO)의 범주에 의하여 확정하였으며[11)], 모든 환자에서 조직병리학적 재조사를 시행하였다. 가능한 동질적인 환자 집단을 만들기 위해 1) 이전에 기록된 저등급 신경교종(low-grade glioma)의 병력이 있는 경우, 2) 종양 재발로 재수술을 받은 경우, 3) 두개엽이 아닌 심부 위치(deep seated) 종양인 경우, 4) 다양상 치료(즉, 추가적 항암 치료)를 시행 받은 경우, 5) 두개 이상의 병소를 갖은 경우의 환자들은 제외하였다. 수술 절제의 경우, 수술장에서의 육안적(macroscopic)인 수술 소견상 및 수술 후 종양의 절제 정도를 정확히 판단하기 위해 시행한 CT 또는 MRI의 조영 증강 영상상 종양 절제가 95% 이상인 것을 완전 절제(complete resection)로 분류하였으며, 나머지를 부분 절제(partial resection)로 분류하였다. 부분 대 완전(partial vs. complete)의 절제의 정도에 따른 추가적 분류는 다양한 종양 절제의 정도와 치료 전 인자들 사이의 복잡한 상호 작용 때문에 최종 예후 모델(final prognostic model)에서는 시행하지 않았다. 방사선 치료의 경우, 모든 환자들은 한계 조사(limited-field), 고식적 분획(conventionally fractionated) 방사선 치료를 시행 받았으며, 방사선 치료를 완전히 끝내지 못한 환자들은 제외하였다. 다음의 예후에 영향을 미칠 수 있는 여러 인자들을 분석하여 저자들이 연구하고자 하는 최종 예후 모델을 구하였다 ; 종양 절제 혹은 생검 시의 환자 연령(<60 vs. ≥60), 성별(male vs. female), KPS(≥90 vs. 80 vs. 70 vs. ≤60), 증상 발현 기간(≤4weeks vs. >4weeks), 증상 발현 당시 증세(seizure vs. others), 종양 위치(frontal vs. others), 종양 편위(left vs. right), 종양 크기(≤4cm vs. >4cm), 중심 전위(≥5mm)(yes vs. no). 통계적 분석은 두 집단 사이의 치료 전 매개 변수를 Chi-square test로, 생존 기간 및 생존율은 Kaplan-Meier method로, 예후적 변수는 univariate log-rank test 및 multivariate Cox 's proportional hazard model로 각각 검정하였으며, 통계적 유의성은 p value<0.05로 정의하였다.

결 과

비교하고자 한 두 군(종양 절제 후 방사선 치료를 시행한 군 vs. 정위적 생검 후 방사선 치료를 시행한 군) 사이에서 연령, 성별, 증상 발현 기간, 증상 발현 당시 증세, 종양 위치, 종양 편위, 종양 크기, 중심 전위의 유무 등의 다양한 치료 전 예후적 변수들은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않아 비교적 동질적인 환자 집단임을 알 수 있었다. 다만 생검을 시행한 치료 군에서 수술 전 좋지 않은 KPS를 보였다(p=0.001)(Table 1). Table 2는 예후를 결정지을 수 있는 여러 변수들에 대한 단일변수 모델(univariate model)과 다변수 모델(multivariate model)의 확률치(probability values)를 각각 정리하였다. 단일변수 분석상, 중간 생존 기간과 1년 생존율은 종양 절제 집단에서 각각 13개월/61.2%, 생검 집단에서는 8개월/19.7%를 보

Table 1. Distribution of pretreatment clinical and radiologic parameters

Parameter	Resection Group (130 patients)	Biopsy Group (19 patients)	Chi-square p-value
Age(yrs)(<60/≥60)	97/33	14/5	1.000
Gender(males/females)	78/52	13/6	0.482
KPS*(≥90/80/70/≤60)	42/53/26/9	1/4/10/4	0.001
Symptom duration(≤4wk/>4wk)	53/77	10/9	0.328
Symptoma at presentation(seizure/other)	52/78	7/12	0.793
Tumor location(frontal/others)	47/83	3/16	0.079
Tumor side(left/right)	54/76	12/7	0.076
Tumor size(≥4cm/<4cm)	70/60	7/12	0.166
Midline shift(yes/no)	57/73	7/12	0.565

* : Karnofsky performance status

Table 2. Probability values for the variables considered in the Cox's proportional hazard model in 149 patients with glioblastomas

Variable	Univariate model** p-value	Multivariate model*** p-value
Age(yrs)	0.0053	0.2161
Gender	0.0799	0.1860
KPS*	0.0001	0.0001
Symptom duration	0.0507	0.3367
Symptoma at presentation	0.0785	0.9747
Tumor location	0.0643	0.3808
Tumor side	0.0331	0.0688
Tumor size	0.3260	na
Midline shift	0.2502	na
Resection vs. biopsy	0.0001	0.2837
Resection vs. biopsy of tumors with midline shift	0.0001	0.3505
Resection vs. biopsy of tumors without midline shift	0.0605	0.8298
In midline shift(+) : resection vs. biopsy	0.0001	0.4778
In midline shift(-) : resection vs. biopsy	0.0242	0.2706

* : Karnofsky performance status
** : Log lank test
*** : Cox' proportional hazard model
na : not applicable

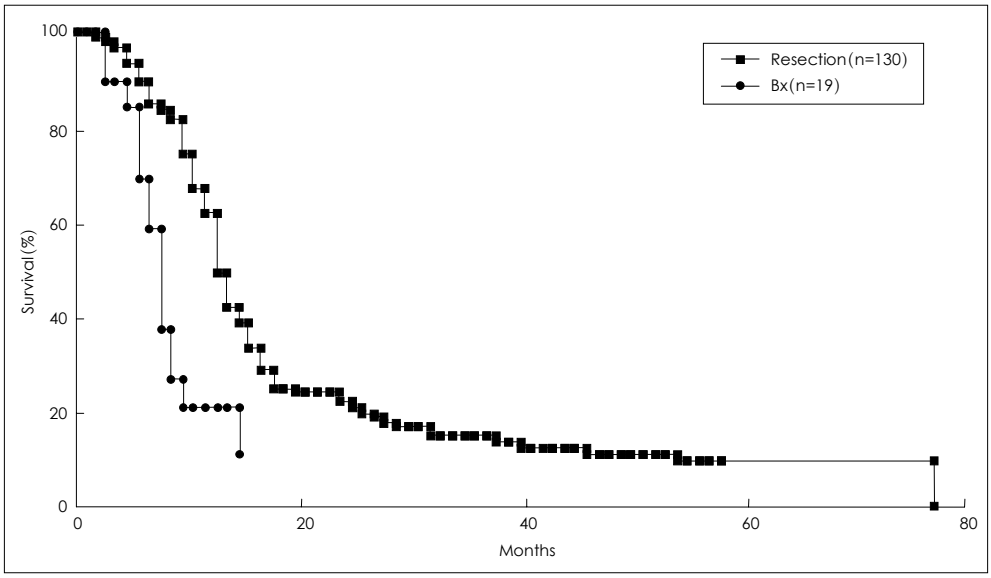

Fig. 1. Graph showing cumulative survival rates of patients with glioblastoma after tumor resection plus radiation therapy(130 patients ; square) and after stereotactic biopsy plus radiation therapy(19 patients ; round). The median survival times were 13 months and 8 months for the resection group and the biopsy group, respectively. The tumor resection significantly improved survival on univariate analysis(p=0.0001), but not on multivariate analysis(p=0.2837).

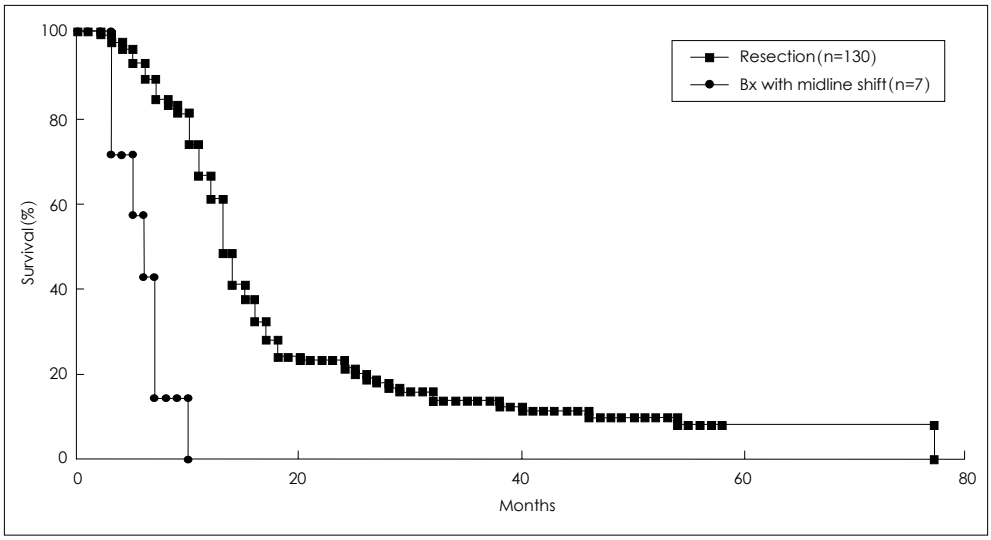

Fig. 2. Graph showing cumulative survival rates of patients with glioblastoma after tumor resection plus radiation therapy(130 patients ; square) and patients with glioblastoma with midline shift of the tumor after stereotactic biopsy plus radiation therapy(7 patients ; round). The median survival times were 13 months and 6 months for the resection group and the biopsy group, respectively. The tumor resection significantly improved survival on univariate analysis (p=0.0001), but not on multivariate analysis(p=0.3505).

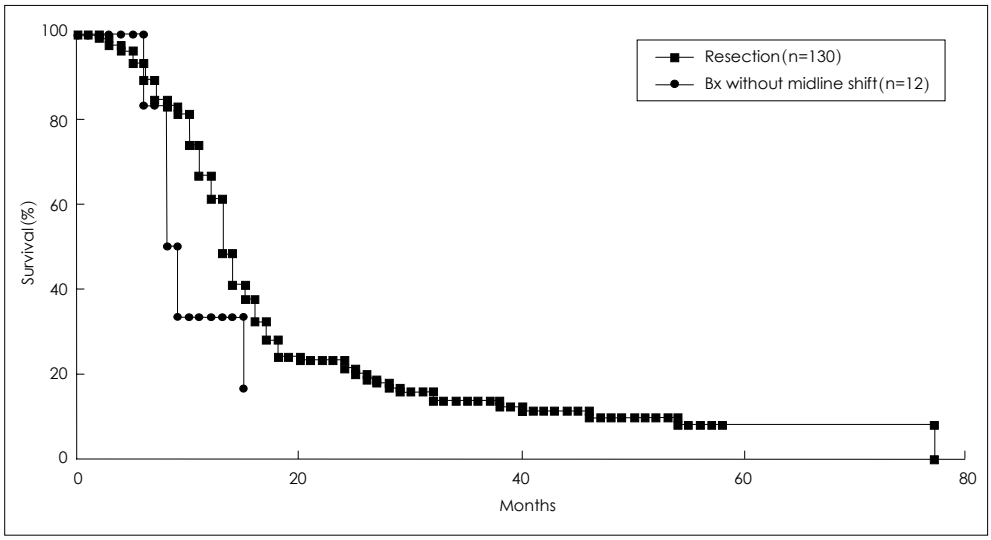

Fig. 3. Graph showing cumulative survival rates of patients with glioblastoma after tumor resection plus radiation therapy(130 patients ; square) and patients with glioblastoma without midline shift of the tumor after stereotactic biopsy plus radiation therapy(12 patients ; round). The median survival times were 13 months and 8.5 months for the resection group and the biopsy group, respectively. The difference was not statistically significant on univariate and multivariate analysis(p= 0.0605 and 0.8298, respectively).

여, 종양 절제가 생존 기간을 통계적으로 유의하게 향상시켰다(p=0.0001)(Fig. 1). 종양 절제 집단과 중심 전위가 있는 교모세포종에서의 생검 집단의 중간 생존 기간과 1년 생존율은 각각 13개월/61.2%, 6개월/0%로 종양 절제 집단에서 역시 생존율이 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.0001)(Fig. 2). 그러나, 종양 절제 집단과 중심 전위가 없는 교모세포종에서의 생검 집단의 중간 생존 기간과 1년 생존율은 각각 13개월/61.2%, 8.5개월/33.3%로 두 군간에 생존율의 차이는 동계학적으로 의미가 없어 이 경우 생검이 종양 절제만큼의 비슷한 치료 성적을 보였다(p=0.0605)(Fig. 3). 단일변수 분석에서 또한 연령, KPS, 종양 편위의 확률치가 각각 0.0053, 0.0001, 0.0331로 생존(survival)과 관련을 보였으며, 이 중 KPS가 단일변수 분석에서 가장 강력한 예후 인자(prognositc factor)였다. 그러나, 다변수 분석을 시행한 결과 KPS만이 생존에 독립적으로 관련을 갖았을 뿐(p=0.0001), 수술적 종양 절제는 생존율에 유의한 영향을 미치지 못했다(p=0.2837). 또한 종양의 중심 전위가 있는 생검 집단에서도 종양 절제를 시행한 집단과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.3505). 결과적으로, 단일변수 분석에서는 수술이 생존에 의미 있는 것처럼 보였으나 다변량 분석에서는 수술이 생존에 의미를 부여하지는 못하였다.

고 찰

많은 후향적 연구 보고에서 환자, 치료 관련 자료 및 치료 전 여러 요인들의 이질성으로 인하여 종양 절제 수술의 의미를 정확히 평가하기는 힘들며, 예상대로 많은 문헌들에

서도 종양의 완전 절제, 불완전 절제, 혹은 정위적 생검 등의 효과에 대해 일치하지는 않았다[1-5)7)8)12-14)16)18-20)22)23)]. Albert 등[1)]과 Taizo 등[19)]은 불완전 종양 절제(아전 절제 또는 부분 절제)를 시행 받은 환자들에서 완전 종양 절제를 시행 받은 환자들과 비교하여 더 높은 사망의 위험성을 보였다고 보고하였으며, Mattew 등[14)]도 종양의 완전 절제만이 유의한 생존을 향상시켰고 아전 절제는 생검과 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. Devaux 등[8)]도 또한 종양 절제보다 생검 이후의 결과가 유의하게 더 좋지 않았다고 보고하였고, Winger 등[22)]도 종양 절제와 생검 후의 비교할 만한 생존율의 차이를 기술하였다. Daneyemez 등[7)] 또한 다변량 분석에서 수술 전 KPS 및 종양 절제의 정도가 수술 후의 생존과 연관된 가장 중요한 인자이며, 광범위한 종양 절제가 천막상부 교모세포종에서 삶의 질(quality of life)과 연장에 중요함을 보였다고 보고하였으며, Kreth 등[13)]도 공간-점유 병소(space-occupying lesion)인 경우에는 새로운 신경학적 장애의 원인이 되지 않는다면 적극적인 종양 절제 및 방사선 치료를 시행해야 한다고 주장하였다. Patrick 등[17)], Kallio's 등[9)], McLendon 등[15)] 및 Whittle 등[21)]의 연구에서도 65세 이상의 고령인 교모세포종 환자라 할 지라도 적극적인 종양 절제가 생검보다 생존에 유의한 결과를 보였다고 보고하였다. 하지만 이와는 반대로, Kowalcuk 등[12)]은 육안의 완전(gross total) 종양 절제가 치료 후 생존율에 있어 어떠한 유용한 영향도 발견할 수 없었다고 보고하였다. 마찬가지로, Simpson 등[18)]도 완전 혹은 불완전 종양 절제 후에도 거의 일치된 생존을 보인다고 보고하였다. 이처럼 각각의 저자들에 따라 상반된 결론을 가져온 이유로는 상기의 연구들에서 모두 적은 수의 표본 크기를 가지며, 각각의 종양에 대해 WHO 등급 3, 4(WHO Grade III and IV)를 고려하지 않았고, 동일하지 않은(uncontrolled) 수술적 치료 및 고식적 치료의 개념(concepts)을 가지며, 치료의 전반적 효과(overall effects)에만 치중하였고, 잔여 종양(residual tumor)에 대한 수술자의 주관적인 평가들 때문에 종양 절제(open surgery)의 효과에 대해 각 문헌에서 상반된 결론들을 가져왔다고 저자들은 생각하며, 따라서 비교 분석하고자 하는 환자들의 집단은 모든 알려진 치료 전 요소들을 고려하여 동질적이어야 한다고 생각한다.

몇몇 저자들은[5)13)] 수술 전 여러 예후 인자들 중의 하나인 중심 전위와 종양 절제의 효과와의 관계를 간과하게 되면 종양 절제가 예후에 미칠 수 있는 영향력을 심각하게 과소평가 할 수 있다고 주장하였고, 이에 예후 인자 분석에서 중심 전위의 유무에 따른 종양 절제 및 생검의 치료 성적을 집중 분석하였다. Kreth 등[13)]은 천막상부, 두개엽에 위치한 원발성 교모세포종 환자들에서 종양 절제 및 방사선 치료 후의 전반적인 중간 생존 기간은 방사선 치료 단독 보다 유의하게 더 길지 않았으며, 중심 전위 없이 종양의 적당한 종괴 효과(mass effect)를 보이는 경우에서 생검 후 단독 방사선 치료의 시행은 종양 절제 후 방사선 치료를 시행한 경우와 유사한 치료 효과를 보였다고 보고하였다. 그러나, 중심 전위를 보이는 환자에서 생검 후보다 종양 절제 후에 더 나은 결과를 보여, 심한 종괴 효과가 있는 천막상부, 두개엽에 위치한 교모세포종의 경우 적극적인 종양 절제를 주장하였다. Coffey 등[5)]은 심부 또는 정중 위치의 종양과 중요한 위치에 있는 두개엽 종양에서는 적극적인 종양 절제보다는 정위적 생검 후의 방사선 치료 및 비 수술적 보조 치료(adjuvant therapy)가 신경 기능을 유지하면서 생존을 연장시키는 합리적 치료 범주라고 주장하였다. 이들은 또한 Kreth 등[13)]의 주장과 같이 외선 방사선(external beam radiation)과 함께 정위적 생검은 종괴 효과를 보이지 않는 교모세포종의 경우에서 합당한 치료의 범주라 할 수 있지만, 중심 전위가 있는 천막상부, 두개엽에 위치한 교모세포종의 경우 적극적인 미세 수술적(microsurgical) 종양 절제를 강력히 추천하였다. 저자들의 경우에서는 종양의 중심 전위 유무에 따른 생검 및 종양 절제의 치료 성적에 있어 별 차이가 없었으나 이는 제한된 환자 수 때문으로 생각되며, 향후 보다 많은 동일한 조건들을 갖는 교모세포종 환자들을 대상으로 전향적인 연구(prospective study)가 필요하다고 생각한다.

저자들은 치료 성적을 고려할 때 항상 수술 또는 생검 직후의 KPS 점수, 방사선 치료 동안의 KPS 점수, 방사선 치료 종결 시점의 KPS 점수 등의 수술 후 임상적 경과 즉, 삶의 질이 반드시 고려되어야 한다고 생각한다. 만일 KPS의 호전, 안정, 그리고 악화의 빈도(frequency)가 종양 절제와 생검의 양 집단의 환자들에서 거의 동일하다면, 종양 절제가 모든 경우에서 KPS의 호전을 위해 필요 조건(prerequisite)은 아니라고 생각한다. 병원에서 소요되는 수술 후 기간을 포함하여, 수술을 위해 필요한 상당히 오랜 기간을 고려한다면, 그리고 신체적(physical) 측면에서의 삶의 질을 고려한다면, 생검 후의 방사선 치료가 종괴 효과가 심하지 않은 교모세포종의 경우 가치있는 대안적 치료의 하나가 될 수 있다고 생각한다. 저자들의 경우 중심 전위가 있는, 즉 종괴 효과가 심한 교모세포종 환자에서 생검과 적극적인 종양 절제의 사이의 생존율에 있어 비록 통계학적으로 별 차이가 없었으나 이는 적은 수의 환자 때문으로 생각되며, 수술 직후의 KPS 점수, 방사선 치료 동안의 KPS

점수, 방사선 치료 종결 시점의 KPS 점수 등의 수술 후 임상적 경과를 고려한다면 중심 전위가 있는 천막상부, 두개엽에 위치한 원발성 교모세포종은 적극적인 종양 절제술이 필요하다고 생각한다.

아직까지 교모세포종에 있어 종양의 완전 절제, 불완전 절제, 혹은 정위적 생검 등의 효과에 대해 일치하지는 않는다[1-5)7)8)12-14)16)18-20)22)23)]. 저자들은 천막상부, 두개엽에 위치한 원발성 교모세포종에 있어서 수술 정도를 결정할 때 여러 예후 인자들을 충분히 고려하여 완전 절제, 불완전 절제, 혹은 정위적 생검 등의 방법을 신중히 결정해야 한다고 생각하며 어느 경우이건 종양 절제 효과(efficacy of tumor resection)의 지나친 과대 평가(overestimate)나 과소 평가(underestimate)는 피해야 한다고 생각한다.

결 론

종양의 중심 전위가 없는 교모세포종 환자에서 생검 및 추가적 방사선 치료는 적극적인 종양 절제 및 추가적 방사선 치료와 생존율에 있어 유사한 성적을 보여, 종양의 종괴 효과가 없는 천막상부의 두개엽 교모세포종에 있어서 생검 및 추가적 방사선 치료가 합당한 치료 범주의 하나라 생각해 볼 수 있다. 종양의 중심 전위가 있는 환자에서 종양 절제와 생검 사이의 생존율의 차이에 있어 비록 통계적인 유의성은 없지만, 종양 절제가 생검보다는 치료 후 삶의 질을 생각할 때 보다 더 효과적이라 생각되며, 따라서 종양 절제는 치료 전 중심 전위가 있는 교모세포종에서는 적극적으로 시행되어야 한다고 생각한다.

● 논문접수일 : 2001년 8월 27일
● 심사완료일 : 2001년 11월 21일
● 책임저자 : 김 정 훈
138-736 서울 송파구 풍납동 388-1
울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경외과학교실
전화 : 02) 2224-3550, 3559, 전송 : 02) 476-6738
E-mail : jhkim1@amc.seoul.kr

References

1) Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams H-P, Kunze S : *Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma : objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. Neurosurgery 34 : 45-61, 1994*
2) Ammirati M, Vick N, Liao Y, Ciric I, Mikhael M : *Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. Neurosurgery 21 : 201-206, 1987*
3) Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, et al : *Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradeble polymer of chemotherapy for recurrent gliomas. Lancet 345 : 1008-1012, 1995*
4) Ciric I, Ammirati M, Vick NAa, Mikahael MA : *Supratentorial gliomas : surgical considerations and immediate postoperative results. Neurosurgery 21 : 21-26, 1989*
5) Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH : *Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. Neurosurgery 22 : 465-473, 1988*
6) 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 85 : 704-710, 1993*
7) Daneyemez M, Gezen F, Canakci Z, Kahraman S : *Radical surgery and reoperation in supratentorial malignant glial tumors. Minim Invas. Neurosurg 41 : 209-213, 1998*
8) Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ : *Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. J Neurosurg 78 : 767-775, 1993*
9) Kallio M : *Therapy and survival of adult patients with intracranial glioma in a defined population. Acta Neurol Scand 81 : 541-549, 1990*
10) Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LS : *The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma : with particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer 1 : 634-656, 1948*
11) Kleihues P : *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System, ed 1. Lyon : IARCPress, 2000, pp9-52*
12) Kowalcuk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G III, Erickson RK, Hekmatpanah J, et al : *Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. Neurosurgery 41 : 1028-1038, 1997*
13) Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB : *Surgical resection and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. J Neurosurg 78 : 762-766, 1993*
14) Matthew RQ, Nicholas F, Jeseph CM, Beth S, Stacey L, Amr E : *Vlaue of surgical intervention in the treatment of glioma. Stereotact Funct Neurosurg 65 : 171-175, 1995*
15) McLendon RE, Robinson JS Jr, Chambers DB, Grufferman S, Burger PC : *The glioblastoma multiforme in Georgia, 1977-1981. Cancer 56 : 894-897, 1985*
16) Nazzarro JM, Neuwelt EA : *The role of surgery in the management of supuratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. J Neurosurg 73 : 331-344, 1990*
17) Patrick JK, Cathy H : *The limited value of cytoreductive surgery in elderly patients with malignant gliomas. Neurosurgery 34 : 62-67, 1994*
18) 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 26 : 239-244, 1993

19) Taizo Ni, Kiyoshi S : *Prognositic implication of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. Cancer 75 : 2727-2731, 1995*

20) Vecht CJ, Avezaat CJJ, van Putten WLJ, Eijkenboom WMH, Stefanko SZ : *The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. Are-trospective analysis in 243 patients. J Neurol Neurosurg Phychol 53 : 466-471, 1990*

21) Whittle IR, Denholm SW, Gregor A : *Management of patients aged over 60 years with supratentorial glioma : Lessons from an audit. Surg Neurol 36 : 106-111, 1991*

22) Winger MJ, Mcdonald DR, Cairncross JG : *Supratentorial anaplastic gliomas in adults. J Neurosurg 71 : 487-493, 1989*

23) Wood JR, Green SB, Shapiro WR : *The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas. J Clin Oncol 6 : 338-343, 1988*