



65 Yaş ve Üzeri Tek Odak Glioblastome Multiforme Hastalarında Gross Total Rezeksiyon Uygulanan ve Uygulanmayan Hastalarda Genel Sağ Kalım ve Kemoradyoterapiye Yanıt Farklılıkları

Survival and Treatment Outcome Differences in Glioblastoma Multiforme Patients aged 65 years and over after Gross Total Resection Compared to Patients who did not undergo Gross Total Resection of a Single Lesion

Derya KIVRAK SALİM, Mustafa YILDIZ

Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Derya KIVRAK SALİM
Antalya Eğitim Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Antalya, Türkiye
E-posta: deryakivrak@gmail.com

Geliş tarihi \ Received : 23.11.2018
Kabul tarihi \ Accepted : 19.01.2019
Elektronik yayın tarihi : 15.04.2019
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:
Cite this article as:
Kivrak Salim D, Yıldız M. 65 Yaş ve üzeri tek odak glioblastome multiforme hastalarında gross total rezeksiyon uygulanan ve uygulanmayan hastalarda genel sağ kalım ve kemoradyoterapiye yanıt farklılıkları. Akd Tıp D 2019; 5(2):324-9.

Derya KIVRAK SALİM
ORCID ID: 0000-0003-4107-3460
Mustafa YILDIZ
ORCID ID: 0000-0001-7832-5989

ÖZ

Amaç: Çalışmada, 65 yaş ve üzeri, tek odak glioblastome multiforme tanıli kemoradyoterapi almış hastalarda primer tümörün gross total rezeksiyonu uygulanan ve uygulanmayan gruplarda kemoradyoterapiye yanıtların ve sağ kalımların karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 65 yaş ve üzeri, histolojik olarak kanıtlanmış glioblastome multiforme tanısı olan hastaların tek merkez verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gross total rezeksiyon uygulanmış ve uygulanmamış hastaların radyoterapi eş zamanlı temozolamid tedavilerini tamamlamış olanlar tedavi yanıtları, progresyonsuz sağkalım, rekürrensiz sağkalım ve genel sağ kalım açısından analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 55 hasta dahil edilmiştir. Genel yanıt oranı her iki grupta benzer izlendi (%23,5 vs %23,8, p=0,984). Her iki grupta medyan genel sağkalım 13 ay iken (p=0,645); gross total rezeksiyon uygulanan kolda medyan rekürrensiz sağ kalım 8 ay; gross total rezeksiyon uygulanmayan grupta medyan progresyonsuz sağ kalım 6 aydı. Median tümör çapı her iki grupta da 4 cm idi (p=0,875). Rekürrens veya progresyon sonrası kurtarma tedavisi alabilen hasta oranı benzerdi. Univariate analizde, cinsiyet (HR 1,061 [%95CI 0,589-1,912]; p=0,844), yaş (HR 0,992 [%95CI 0,538-1,831]; p=0,980), tümör çapı (HR 0,740 [%95CI 0,411-1,333]; p=0,316), primerin gross total rezeksiyonu (HR 0,869 [%95CI 0,470-1,607]; p=0,653) genel sağ kalım üzerine etkili izlenmezken, sol beyin tümörlerinde (HR 2,183 [%95CI 1,204-3,957]; p=0,010) genel sağ kalım daha uzun izlendi.

Sonuç: Altmış beş yaş ve üstü tek odak glioblastoma multiforme hastalarında gross total rezeksiyon uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında kemoradyoterapi tedavi yanıt farkı ve genel sağ kalım farkı izlenmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Yaşlı, GBM, Gross total rezeksiyon, Sağ kalım

ABSTRACT

Objective: In this study our aim was to compare treatment and survival outcomes of gross total resection among patients aged 65 years and over with single focus glioblastoma multiforme compared to patients who did not undergo gross total resection.

Material and Methods: Data of patients aged 65 years or over with histologically proven glioblastome multiforme at a single center was retrospectively evaluated. Treatment response outcomes and survivals were analysed in patients who had completed radiotherapy concomitant with temozolomide according to the gross total resection profile.

Results: A total of 55 patients were included in the study. Overall response rates were similar in both

DOI: 10.17954/amj.2019.1755

groups (23.5% vs 23.8, $p=0.984$). Overall survival times were 13 months in both groups ($p=0.645$), median recurrence free survival was 8 months in gross total resected patients while median progression free survival was 6 months in the un-resected group. Median tumor size was 4 cm in both groups ($p=0.875$). The patient ratios who had salvage treatment after recurrence or progression were similar. Univariate analysis demonstrated that sex (HR 1.061 [95%CI 0.589-1.912]; $p = 0.844$), age (HR 0.992 [95%CI 0.538-1.831]; $p = 0.980$), tumor size (HR 0.740 [95%CI 0.411-1.333]; $p = 0.316$), gross total resection of tumor (HR 0.869 [95%CI 0.470-1.607]; $p = 0.653$) had no advantage on overall survival, while left brain tumor location demonstrated improved survival, independently (HR 2.183 [95%CI 1.204-3.957]; $p = 0.010$).

Conclusion: There is no difference in treatment outcomes in gross total resected and unresected groups. There were no differences in overall survivals in both gross total resected and un-resected patients.

Key Words: Elderly, GBM, Gross total resection, Survival

GİRİŞ

Glioblastoma multiforme (GBM) beyinde en sık görülen malign tümördür. Median tanı yaşı 65'dir. Yeni nöronavigasyonlu cerrahi tekniklerin, radyoterapi ve medikal tedavilerin gelişmesine rağmen tedavi yanıtları ve sağ kalım sonuçları kötüdür. Yeni gelişmelere rağmen hastaların %75'i 18 ay içinde kaybedilir (1-5). Yaşlı GBM olguları, cerrahi ve adjuvan tedavileri tolere edemeyecekleri görüşü ve hekimliğin "önce zarar verme" ilkesi gereği eski kanser tedavi çalışmalarına dahil edilmemiştir (3). Dünya popülasyonunda beklenen yaşam sürelerinin uzaması ile yaşlı GBM vakaların görülme oranı da artmış ve tedavi yöntemleri önem kazanmıştır (5). Günümüzde GBM'de standard tedavi maksimal güvenli cerrahi eksizyon sonrası radyoterapi eş zamanlı oral alkilleyici ajan, temozolomid, ve sonrasında 6 ay süre ile temozolomid tedavidir (6). Gross total rezeksiyon (GTR); MR görüntüleme kontrast tutan lezyonun tamamının çıkarılması; genel kabul gören cerrahi tekniktir. Geriatrik grupta daha çok konservatif cerrahiler uygulanarak GTR'den kaçınılmaktadır (4). Son çalışmalarda genç hastalarla benzer olarak yaşlı grupta da GTR'nin fayda sağladığı gösterilmiştir (3-6). Ne yazık ki hastalığın nadir izlenmesi, klinik başvuruadaki farklılıklar, hastaların eşlik eden yandaş hastalıkları, tümörün yerleşim yerine bağlı cerrahi güçlükler ve tümörün moleküler farklılıklar göstermesi standard tedavileri alabilme ve tedavilere yanıtları etkilemektedir. Çalışmada 65 yaş ve üzeri, tek odak glioblastoma multiforme tanıli kemoradyoterapi almış hastalarda primer tümörün gross total rezeksiyonu uygulanan ve uygulanmayan gruplarda kemoradyoterapiye yanıtların ve sağ kalımların (genel sağ kalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS)) karşılaştırması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi'nde retrospektif olarak yürütülmüş ve lokal etik komite tarafından onaylanmıştır (etik kurul no:2018-235). Tanımlayıcı tipte gözlemsel çalışma olup Kasım 2004-Haziran 2018 tarihleri arasında tanı almış ve tedavi edilmiş kriterleri karşılayan 55 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 65 yaş ve üstü, histolojik olarak kanıtlanmış yeni tanı de novo GBM, radyoterapi eş zamanlı temozolomid tedavisini tamamlamış olmak. Dışlama kriterleri: yan etki veya yandaş hastalık sebebiyle kemoradyoterapi (KRT) sırasında tedavilerden birinin veya ikisinin kesilmesi, çok odaklı GBM tanısı veya rekürren hastalık. Çalışmada geriatrik cut-off değerini 65 yaş olarak seçilmesinin sebebi daha önceki kanser tedavi çalışmalarında 65 yaş ve üstünün çalışma dışı bırakılmasıdır. Hastalar GTR uygulanmış ve uygulanmamış olarak iki gruba ayrılarak tedavi yanıt ve sağ kalım karşılaştırmaları yapıldı. GTR uygulanmış kolda rekürrenssiz sağkalım (RFS) ve genel sağ kalım (OS); GTR uygulanmayan ve/veya rezidü hastalık bulunduran kolda progresyonsuz sağkalım (PFS) ve OS analizleri yapıldı.

İstatistik analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı. Veri dağılımı Shapiro-Wilk testi; tanımlayıcı analizler median (min-max) or n(%) olarak gösterildi. Normal dağılımı olmayan iki grup arası farklar Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. OS ve PFS Kaplan-Meier metod ile hesaplandı. Prognostik faktörleri tanımlamak için univariate Cox proportional hazards regression model kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistik anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

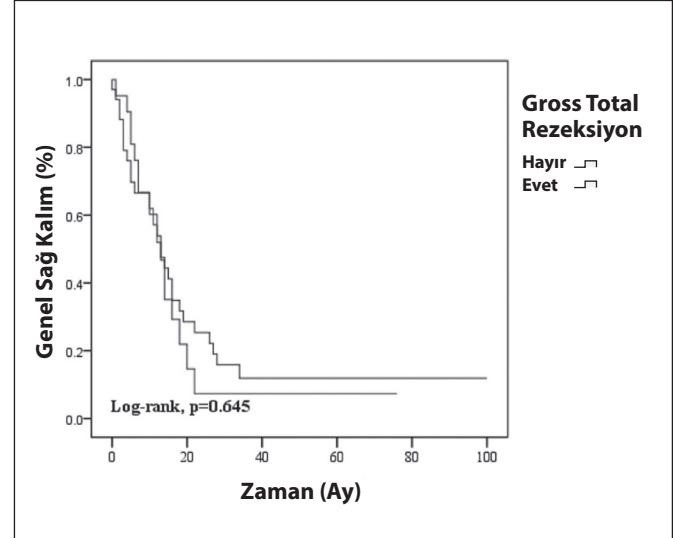
Çalışmaya 55 hasta dahil edilmiş ve demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Her iki grupta da yaş, cinsiyet, primer tümörün median çap değeri ve standard kemoradyoterapi sonrası rekürrens veya progresyonda uygulanan salvage kemoterapi sıklığı benzerdi. GTR uygulanan hastaların %58,8'inin tümörü sağ hemisfer yerleşimli iken GTR uygulanmamış grupta sol hemisfer yerleşimli tümör daha fazla izlendi (%71,4; $p=0,029$). Kemoradyoterapiye genel yanıt her iki grupta benzer izlendi (%23,5 vs %23,8, $p=0,984$) (Tablo II). Her iki grupta medyan genel sağkalım (OS) 13 ay iken ($p=0,645$) (Şekil I); medyan rekürrenssiz sağkalım (RFS) GTR uygulanan kolda 8 ay ve medyan progresyonsuz sağ kalım (PFS) GTR uygulanmayan grupta 6 aydı (Tablo II). İlk yılda GTR'nin

sağ kalıma katkısı izlenmezken median sağkalım süresinden uzun yaşayanlara bakıldığında ikinci yılda GTR uygulanan kolda hastaların %25,4'ünün yaşadığı; GTR uygulanmayan kolda sadece %7,3'ünün yaşadığı saptandı. MR inceleme ile klinik başvuruda preoperatif ölçülmüş median tümör çapları her iki grupta da 4 cm idi ($p=0,875$). Cinsiyet (HR 1,061 [%95CI 0,589-1,912]; $p=0,844$), yaş (HR 0,992 [%95CI 0,538-1,831]; $p=0,980$), tümör çapı (HR 0,740 [%95CI 0,411-1,333]; $p=0,316$), primerin GTR'si (HR 0,869 [%95CI 0,470-1,607]; $p=0,653$) OS üzerine etkili izlenmezken, sol beyin tümörlerinde (HR 2,183 [%95CI 1,204-3,957]; $p=0,010$) OS daha uzun izlendi (Tablo III).

TARTIŞMA

Glioblastome multiforme yaşlanma ile birlikte artan sıklıkta görüldüğünden (7), geriatric yaş grubundaki hastalar için en az yan etki ile en fazla etkili tedavi yaklaşımlarının araştırılması ihtiyaç haline gelmiştir. Yaşlı GBM hastaları ile yapılan çalışmalarda ileri yaş negatif prognostik faktör olarak saptanmış fakat aynı çalışmalarda hastaların %35'i RT veya KT almadığından sağ kalımları beklenenin

altında izlenmiştir (8). SEER analizinde yaşlı popülasyonda GTR'nin cerrahisiz izleme göre genç yaşlı grupta 6 ay, ileri yaşlı grupta 3 ay sağ kalım katkısı gösterilmiştir (3). Daha



Şekil 1: Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım.

Tablo I: Demografik ve klinik özellikler.

	GTR yapılmış (n=34)	GTR yapılmamış (n=21)	p
Yaş , median (aralık)	69,5 (65-86)	68 (65-75)	
>70 yaş hasta (n)	17	7	0,104
Cinsiyet, kadın/erkek, n (%)	16 (47,1)/18 (52,9)	12 (57,1)/9 (42,9)	0,467
Primer tümör lobu, n (%)			
Sağ	20 (58,8)	6 (28,6)	0,029
Sol	14 (41,2)	15 (71,4)	
Primer tümör çapı (cm)			
Median (range)	4 (1,5-7,6)	4 (1-6,5)	0,875
Kurtarma kemoterapi, n (%)	4 (11,8)	4 (19)	0,464

Tablo II: Tedavi yanıt oranları ve sağ kalımlar.

Değişkenler	GTR yapılmış (n=34)	GTR yapılmamış (n=21)	p
Genel yanıt oranı, n (%)	8 (23,5)	5 (23,8)	0,984
Stabil hastalık, n (%)	7 (20,6)	3 (14,3)	0,555
Progrese hastalık, n (%)	19 (55,9)	13 (61,9)	0,660
Tam yanıt, n (%)	6 (17,6)	3 (14,3)	0,741
Parsiyel yanıt, n (%)	2 (5,9)	2 (9,5)	0,610
Genel sağ kalım (OS), median (ay)	13 (8,6-17,4)	13 (10,1-15,9)	0,645
RFS ve PFS, median (ay)	RFS 8 (3,2-12,8)	PFS 6 (2,8-9,2)	-
1-yıllık OS, %	53,9	51,9	-
2-yıllık OS, %	25,4	7,3	-

Genel yanıt oranı= Parsiyel yanıt+ tam yanıt , PFS= Progresyonsuz Sağ Kalım, RFS= Rekürrensiz Sağ Kalım

önce yapılmış çalışmalarda genç popülasyonda olduğu gibi yaşlı popülasyonda da GTR ile OS ve PFS avantajları gösterilmiş; median genel sağ kalım 6 ay ile 14 ay arasında bildirilmiştir (Tablo IV) (2,5,9-13). Bizim çalışmamızda GTR uygulanan grupta mOS literatürle uyumlu bulundu. Fakat GTR uygulanmamış grupta daha önce sunulmuş sürelerden daha uzun sağ kalım izlendi (2,5,9,11). Bunun sebebi olarak da tek odak GBM hastalarını dahil edip multiodak hastalığı dahil etmememiz ve adjuvan KRT tamamlayamayan hastaları dışlamamız olabildiği gibi

adjuvan standard tedavinin GTR'siz de sağ kalım üzerine yeterli etkinlik göstermesi olabilir. Filippini ve ark.nın cerrahi uygulanan 676 hasta ile yaptıkları çalışmada tüm yaş gruplarında 2 yıllık tahmini yaşam şansı %16 olarak bildirilmiş; bizim çalışmamızda 2 yıllık OS, GTR uygulanan grupta %25,4 ve GTR uygulanmayan grupta %7,3 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda daha yüksek olan sağ kalım yüzdesinin sebebi olarak son on yılda cerrahi ve radyoterapi tekniklerindeki yenilikler ile onkolojik salvage tedavilerdeki yenilikler olarak düşünüldü. Filippini ve ark.

Tablo III: Genel sağ kalıma etkili risk faktörleri.

	OS HR(%95CI)	p
Yaş (>70/≤70)	0,992 (0,538-1,831)	0,980
Cinsiyet (E/K)	1,061 (0,589-1,912)	0,844
Tümör çapı (≤4/>4)	0,740 (0,411-1,333)	0,316
Tümör Lokasyonu (sağ/sol)	2,183 (1,204-3,957)	0,010
GTR(Var/yok)	0,869 (0,470-1,607)	0,653

GTR: gross total rezeksiyon

Tablo IV: GTR çalışmaları ve genel sağ kalım karşılaştırılması.

Yazar, Yıl	Hasta sayısı	Tedavi grubu	mOS veya ortalama±SS	p
Noorbakhsh et al. ² (SEER analiz) 2014	8053 hasta 60-74 yaş	GTR	10 ay	<0,0001
		STR	7 ay	
		Rezeksiyon yapılmayan	4 ay	
	3631 hasta >75 yaş	GTR	6 ay	<0,0001
		STR	4 ay	
		Rezeksiyon yapılmayan	3 ay	
Oszvald et al. ⁵ 2012	146 hasta >65 yaş	GTR	17,7±8,1 ay	<0,001
		STR	16,1±9,2 ay	
		Rezeksiyon yapılmayan	4,0±7,1 ay	
Vuorinen et al. ⁹ 2003	30 hasta >65 yaş	GTR	171 gün	0,0346
		Rezeksiyon yapılmayan	85 gün	
Lacroix et al. ¹⁰ 2001	416 hasta Ortalama 53±14 yaş	≥%98 rezeksiyon	13 ay	<0,0001
		<%98 rezeksiyon	8,8 ay	
Babu et al. ¹¹ 2016	120 hasta ≥65 yaş	GTR	14,1 ay	0,038
		STR	9,6 ay	
Kuhnt et al. ¹² 2011	135 hasta Ortalama 58±13 yaş	≥%98 rezeksiyon	14 ay	<0,0001
		<%98 rezeksiyon	9 ay	
Filippini et al. ¹³ 2008	676 hasta medyan 58 yaş (16-81)	GTR	15,2 ay	<0,0001
		STR	11,2 ay	
		Rezeksiyon yapılmayan	6,3 ay	
Kivrak et al. 2018	55 hasta ≥65 yaş	GTR	13 ay	0,645
		Rezeksiyon yapılmayan	13 ay	

GTR: gross total rezeksiyon, **STR:** subtotal rezeksiyon.

tümör lokalizasyonu için tek lob ve çoklu lob tutulumunun sağ kalım üzerinde fark yaratmadığını gösterdi (13). Lacroix ve ark. derin veya yüzeysel yerleşimli tümörlerin prognostik etkisi olmadığını bildirdi (10). Literatürde GBM'in sağ-sol tümör lokasyonu ve sağ kalım ilişkisinin araştırıldığı tek çalışmada, tümör sağ veya sol lob yerleşiminin PFS ve OS üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (14). Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda tümörü sol hemisferde lokalize olan hastalarda OS daha uzun izlendi. Yapılmış çalışmalarda ileri yaşlılık, tümör çapı, rezeksiyon durumu ve genişletilmiş rezeksiyon GBM prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (15,16). Bizim çalışmamızda ise, ileri yaşlılık (>70 yaş), cinsiyet, tümör çapı, GTR durumu prognostik olarak izlenmedi.

Çalışmanın Sınırlılıkları: Çalışmanın retrospektif olması ve az sayıda hastası bir selektif bias olabilir. Çalışmanın retrospektif özelliğinden dolayı gross total rezeksiyondan kemoradyoterapi uygulamasına kadar

geçen süre standardize edilemedi. GTR kolundaki 2 hastada postoperatif rezidü izlenmezken KRT öncesi çekilen MR'da cerrahi odakta nüks saptandığı izlendi. Gerçek yaşam datası olan bu çalışmada asemptomatik bu iki hasta çalışma dışı bırakılmadan GTR kolunda analize dahil edildi. KRT tedavi yanıtı da postoperatif rezidü izlenmeyen MR ile değil, KRT alırken nüksün saptandığı MR ile karşılaştırma yapıldı ve tedavi sonrası parsiyel yanıt izlendi.

SONUÇ

Altmış beş yaş ve üstü tek odak GBM hastalarında GTR uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında tedavi yanıt farkı ve genel sağ kalım farkı izlenmemiştir. GTR yapılan hastalarda daha yüksek 2-yıllık genel sağ kalım oranı saptanmıştır. Literatürde ilk kez sol lob yerleşimli GBM'lerde daha uzun OS gösterilmesi ile GBM'de tümör lokasyonunun sağ kalıma etkisi bildirildi.

KAYNAKLAR

1. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Krucho C. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012;14:v1-v49.
2. Wrwnsch M, Yuriko M, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002; 4:278-99.
3. Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, McCutcheon B, Gonda DD, Schallhorn CS, Talamini MA, Chang DC, Carter BS, Chen CC. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: A SEER-based analysis. *J Neurosurg* 2014; 120:31-9.
4. Young JS, Chmura SJ, Wainwright DA, Yamini B, Peters KB, Lukas RV. Management of glioblastoma in elderly patients. *J Neurol Scis* 2017; 380:250-5.
5. Oszvald A, Güresir E, Setzer M, Vatter H, Senfit C, Seifert V, Franz K. Glioblastoma therapy in elderly and the importance of the extent of resection regardless of age. *J Neurosurg* 2012; 116:357-64.
6. Babu R, Komisarow JM, Agarwal VJ, Rahimpour S, Iyer A, Britt D, Karikari IO, Grossi PM, Thomas S, Friedman AH, Adamson C. Glioblastoma in elderly: The effect of aggressive and modern therapies on survival. *J Neurosurg* 2016; 124:998-1007.
7. Barnholtz-Sloan JS, Williams VL, Maldonado JL, Shahani D, Stockwell HG, Chamberlain M, Sloan AE. Patterns of care and outcomes among elderly individuals with primary malignant astrocytoma. *J Neurosurg* 2008; 108:642-8.
8. Iwamoto FM, Reiner AS, Panageas KS, Elkin EB, Abrey LE. Patterns of care in elderly glioblastoma patients. *Ann Neurol* 2008; 64(6):628-34.
9. Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir* 2003; 145:5-10.
10. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95:190-8.
11. Babu R, Komisarow JM, Agarwal VJ, Rahimpour S, Iyer A, Britt D, Karikari IO, Grossi PM, Thomas S, Friedman AH, Adamson C. Glioblastoma in the elderly: The effect of aggressive and modern therapies on survival. *J Neurosurg* 2016; 124(4):998-1007.
12. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol* 2011; 13:1339-48.

13. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldiroli D, Farina R, Farinotti M, Fariselli L, Finocchiaro G, Giombini S, Pollo B, Savoiardo M, Solero CL, Valsecchi MG. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol* 2008; 10:79-87.
14. Mu L, Wang Y, Wang Y, Zhang H, Shang D, Tan F, Li Y, Chen X. Tumor location and survival outcomes in adult patients with supratentorial glioblastoma by levels of toll-like receptor 9 expression. *World Neurosurg* 2017; 97:279-83.
15. Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A. Glioblastoma: Clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114:840-5.
16. Li SW, Qiu XG, Chen BS, Zhang W, Ren H, Wang ZC, Jiang T. Prognostic factors influencing clinical outcomes of glioblastoma multiforme. *Chin Med J* 2009; 122: 1245-9.