

Factores asociados a sobrevida a un año en pacientes postoperatorios de glioblastoma

Factors associated with one-year survival in post-operative glioblastoma patients

Gerardo del C. Palacios-Saucedo^{1*}, Juan J. Padilla-Martínez², Alejandra G. Dávila-Gaytán², Celia G. Herrera-Rivera¹, José M. Vázquez-Guillén³, Lydia G. Rivera-Morales³, José R. Cortés-Cárdenas² y Cristina Rodríguez-Padilla³

¹División de Investigación en Salud; Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey; ²Departamento de Neurocirugía, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey; ³Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza. Nuevo León, México

Resumen

Objetivo: Identificar los factores asociados a la sobrevida a un año en pacientes postoperatorios de glioblastoma en un hospital del noreste de México. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se incluyeron pacientes operados de glioblastoma entre 2016 y 2019. Se obtuvo la información sobre factores clínicos y quirúrgicos, se calculó la sobrevida mediante análisis de Kaplan-Meier. El análisis descriptivo se realizó con medianas y rangos, y el inferencial con prueba de χ^2 , Fisher, t de Student, razón de momios e intervalo de confianza al 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. **Resultados:** Se incluyeron 62 pacientes con glioblastoma, 27 (43.5%) mujeres y 35 (56.5%) hombres, mediana de edad de 56 años (rango: 6-83). La mediana de sobrevida fue de 3.6 meses (1-52), 45 (72.6%) sobrevivieron menos de 12 meses. Los factores asociados a mayor sobrevida fueron: administración de tratamiento adyuvante ($p < 0.001$), mejor estado funcional ($p = 0.001$) y ausencia de complicaciones posquirúrgicas ($p = 0.034$). **Conclusiones:** La mayoría de los pacientes con glioblastoma sobreviven menos de 12 meses y los factores más fuertemente asociados a mayor sobrevida son administración de tratamiento adyuvante, mejor estado funcional del paciente y ausencia de complicaciones posquirúrgicas.

Palabras clave: Glioblastoma. Sobrevida. Pronóstico.

Abstract

Objective: To identify factors associated with one-year survival in postoperative glioblastoma patients at a hospital in northeastern Mexico. **Material and methods:** Nested case-control study. Patients operated on for glioblastoma between 2016-2019 were included. Information about clinical and surgical factors was obtained, survival was calculated by Kaplan-Meier analysis. Descriptive analysis was performed with medians and ranges, and inferential analysis with χ^2 , Fisher and Student t test, odds ratio and 95% confidence interval. A value of $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** Sixty-two patients with glioblastoma were included, 27 (43.5%) women and 35 (56.5%) men, median age 56 years (range: 6-83). Median survival was 3.6 months (1-52), 45 (72.6%) survived less than 12 months. The factors associated with a higher survival were administration of adjuvant treatment ($p < 0.001$), better functional status ($p = 0.001$), and absence of post-

*Correspondencia:

Gerardo del C. Palacios-Saucedo

E-mail: gerardo.palacios@imss.gob.mx

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 08-02-2021

Fecha de aceptación: 12-07-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000130

Cir Cir. 2023;91(3):397-402

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

surgical complications ($p = 0.034$). Conclusions: Most patients with glioblastoma survive less than 12 months and the factors most strongly associated with longer survival are administration of adjuvant treatment, better functional status of the patient and absence of post-surgical complications.

Keywords: Glioblastoma. Survival. Prognosis.

Introducción

Los glioblastomas (GBM) comprenden el 48% de todos los tumores malignos del sistema nervioso central¹. La sobrevida descrita posterior a la cirugía es ≥ 36 meses²⁻⁶; sin embargo, a pesar del tratamiento agresivo, la recurrencia del GBM es inevitable y la tasa de supervivencia a cinco años continúa siendo inferior al 10%⁷⁻¹⁰. Diversos factores afectan el pronóstico de los GBM, como los parámetros clínicos y biológicos del paciente, las características del tumor y el tratamiento recibido¹¹.

La terapia estándar actual para GBM de reciente diagnóstico consiste en la resección máxima del tumor más el esquema Stupp¹². Este paradigma de tratamiento ha mejorado la supervivencia media de 12.1 meses a 14.6 meses¹³. Aun así, al menos el 50% de los pacientes con GBM son resistentes al tratamiento con temozolamida (TMZ)¹⁴. La administración extendida del esquema TMZ hasta 12 ciclos ha mostrado mejorar la sobrevida libre de progresión de 12.8 a 16.8 meses¹⁵. La cirugía es la modalidad más importante para establecer el diagnóstico y mejorar el pronóstico del paciente según su estado funcional previo a la intervención, el grado de resección es el principal factor del que depende la sobrevida¹⁶⁻¹⁸. A pesar de los enfoques multimodales de tratamiento, la tasa de recurrencia en GBM es casi del 100%¹⁹. A lo largo de los años, las innovaciones en oncología neuroquirúrgica han llevado a crear estrategias para obtener una citorreducción máxima preservando las vías funcionales²⁰. Aun así, los avances en el estudio de la patogénesis del GBM y las nuevas terapias desarrolladas para combatir la enfermedad no han mejorado significativamente el pronóstico ni la sobrevida de esta²¹⁻²⁴. Múltiples mecanismos contribuyen a la ineficacia del tratamiento: la resección quirúrgica total, es casi imposible debido a su localización y a la naturaleza infiltrativa de la enfermedad; el uso de radioterapia fraccionada se restringe debido al potencial daño del tejido cerebral normal, y la barrera hematoencefálica bloquea a la mayoría de las drogas usadas en quimioterapia. En este estudio se evaluaron factores clínicos asociados a la sobrevida de

pacientes con GBM, lo que podría permitir identificar potenciales estrategias que mejoren la atención y el manejo de esta patología.

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte (observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico) en las instalaciones de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los casos fueron definidos como pacientes postoperados de GBM que fallecieron antes de un año después de la cirugía y como controles a aquellos que continuaron con vida posterior a un año de la cirugía. Se incluyeron pacientes operados entre 2016 y 2019 de ambos sexos, de cualquier edad. Se excluyeron pacientes que no contaban con expediente clínico, que no contaban con seguimiento postoperatorio y en los que no se encontraron descritas las características tumorales en el expediente clínico. Se eliminaron aquellos pacientes en los que no se pudo conocer la sobrevida durante por lo menos un mes después de la cirugía por falta de notas en el expediente.

Se incluyeron 62 pacientes, el muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se estimó la sobrevida en meses a partir del momento de la cirugía hasta el final del seguimiento, se obtuvo la edad y sexo, así como los síntomas de presentación por los que se llegó al diagnóstico de GBM y las comorbilidades que los pacientes presentaban. En cuanto a las características del tumor, se analizaron el volumen, la localización y el grado de desplazamiento de la línea media. Se analizó también el grado de resección quirúrgica que se clasificó en total, subtotal y parcial de acuerdo con el porcentaje de resección: 100%, 90 a $< 100\%$ y $< 90\%$, respectivamente. Se evaluaron las complicaciones quirúrgicas, la recidiva y necesidad de reintervención, así como el estado funcional posterior a la cirugía de acuerdo con la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y el tratamiento adyuvante recibido.

Se buscó en las bases de datos del servicio de patología a los pacientes con diagnóstico de GBM

atendidos de 2016 a 2019, y se seleccionaron los casos confirmados por dos anatomopatólogos, así como los que cumplían con los criterios de selección. Se recolectaron los expedientes físicos y electrónicos de cada paciente y se construyó una base de datos en Excel con todas las variables que analizar.

Se calculó la sobrevida a un año de cada paciente y así se dividió a los pacientes en casos y controles. Para el análisis descriptivo de los resultados se utilizaron medianas y rango. Para el análisis inferencial se utilizó la prueba de χ^2 , de Fisher, y t de Student y se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$. Se realizó el cálculo de la sobrevida a un año mediante el análisis de Kaplan-Meier, se midió la magnitud de la asociación con la razón de momios (RM) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

El presente estudio fue sometido a evaluación por el comité local de ética en investigación y por el comité local de investigación. Los procedimientos que se realizaron se apegaron a las normas éticas y reglamentos institucionales, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud y a la Declaración de Helsinki. Este estudio se clasificó como investigación sin riesgo. Se guardó la confidencialidad de todos los participantes al no ser registrados sus nombres, números de seguridad social ni algún otro dato que pudiera identificarlos. Además la base de datos fue resguardada por los investigadores. Al haber sido una investigación sin riesgo y de carácter retrospectivo no se requirió la obtención del consentimiento informado.

Resultados

Se incluyeron 62 pacientes con GBM confirmado, 27 (43.5%) mujeres y 35 (56.5%) hombres, con una mediana de edad de 56 años (rango: 6-83). Presentaron comorbilidades 34 pacientes (54.8%). La mediana de tiempo entre la aparición de los síntomas y el tratamiento quirúrgico fue de 3 meses (1-42) (Tabla 1). Los síntomas que presentaron los pacientes fueron crisis convulsivas 19 (30.6%), cefalea 58 (93.5%), alteraciones en el nivel de conciencia 43 (69.4%), déficit sensitivo-motor 46 (74.2%), afasia 18 (29%), alteraciones visuales 9 (14.5%), afección de pares craneales 2 (3.2%), síndrome cerebeloso e incontinencia urinaria 1 (1.6%).

El tumor se localizó en hemisferio cerebral derecho en 32 (52%), en hemisferio izquierdo 26 (42%), en estructuras de la línea media 3 (5%) y en hemisferio derecho y cerebelo 1 (2%). Cincuenta (81%) desplazaban

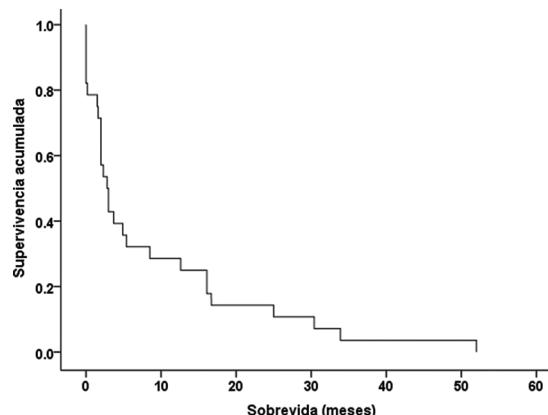


Figura 1. Curva de sobrevida global en meses de 62 pacientes postoperados de glioblastoma en un hospital de tercer nivel de atención del noreste de México.

la línea media más de 5 mm y 12 (19%) menos de 5 mm. La mediana de volumen tumoral en centímetros cúbicos fue de 39.8 (6-132). Se realizó una resección quirúrgica parcial en 30 pacientes (48%), subtotal en 25 (40%) y total en 7 (11%); se reportaron complicaciones posquirúrgicas en 15 (24%), siendo la más frecuente el edema cerebral severo que se reportó en 7 (11%) pacientes, el resto de complicaciones fueron: infección en 4 (6%), fístula de LCR en 2 (3%), hemorragia y dehiscencia de herida quirúrgica en 1 (2%). Del total de pacientes intervenidos recidivaron 24 (39%) y fueron reintervenidos 19 (31%). De acuerdo con la clasificación de ECOG posquirúrgica, un paciente (2%) presentó grado 0, 13 (21%) grado 1, 6 (10%) grado 2, 17 (27%) grado 3 y 25 (40%) grado 4.

El tratamiento adyuvante se administró en 32 pacientes, recibieron radioterapia 6 (10%), quimioterapia 3 (5%) y ambas 23 (37%), los 30 restantes no recibieron tratamiento debido a que 17 (27%) abandonaron el seguimiento, 9 (14.5%) se encontraban en condiciones clínicas que lo contraindicaban (complicaciones posquirúrgicas, epilepsia de difícil control, ECOG 4, entre otros), 2 (3%) por falta de insumos terapéuticos y 2 (3%) no aceptaron el tratamiento. La mediana de sobrevida de los 60 pacientes fue de 3.6 meses (< 1-52). Solo 17 (27%) pacientes sobrevivieron más de 12 meses (Fig. 1).

De los 45 pacientes que no sobrevivieron más de 12 meses, 19 (42%) fueron mujeres y 26 (58%) hombres (RM: 0.82; IC95%: 0.26-2.52; $p = 0.779$), y se dividieron en dos grupos de edad, 20 (44%) mayores de 60 años y 25 (56%) menores de 60 (RM: 1.46; IC95%: 0.46-4.65; $p = 0.575$). La comorbilidades se

Tabla 1. Características clínicas, quirúrgicas y tumorales de 62 pacientes con glioblastoma clasificados con base en si sobrevivieron o no más de 12 meses después de la resección quirúrgica

	Total (n = 62)	Sobrevida		RM (IC95%)	p
		< 12 meses (n = 45)	≥ 12 meses (n = 17)		
Sexo					
Femenino	27 (43.5%)	19 (42%)	8 (47%)	0.820 (0.26-2.52)	0.779
Masculino	35 (56.5%)	26 (58%)	9 (53%)		
Edad					
≥ 60 años	26 (42%)	20 (44%)	6 (35%)	1.46 (0.46-4.65)	0.575
< 60 años	36 (58%)	25 (56%)	11 (65%)		
Comorbilidades	34 (55%)	28 (62%)	6 (35%)	1.35 (0.96-1.89)	0.086
Localización del tumor					
Supratentorial	59 (95%)	42 (93%)	17 (100%)	0.71 (0.60-0.83)	0.555
Estructuras de línea media	3 (5%)	3 (7%)	-		
Desplazamiento de línea media					
≥ 5 mm	50 (81%)	38 (84%)	12 (71%)	1.30 (0.78-2.15)	0.283
< 5 mm	12 (19%)	7 (16%)	5 (29%)		
Grado de resección					
Parcial (< 90%)	30 (48.3%)	25 (55.5%)	5 (29.4%)	3 (0.90-9.9)	0.059
Subtotal (≥ 90%)	25 (40.3%)	17 (37.7%)	8 (47%)	0.68 (0.22-2.1)	0.351
Total (100%)	7 (11%)	3 (5%)	4 (6%)	0.23 (0.04-1.17)	0.082
Complicaciones posquirúrgicas	15 (24%)	14 (31%)	1 (6%)	1.41 (1.10-1.81)	0.034
Recidiva tumoral	24 (39%)	11 (24%)	13 (76%)	0.51 (0.32-0.80)	< 0.001
Reintervención quirúrgica	19 (31%)	13 (29%)	6 (35%)	0.91 (0.64-1.30)	0.759
Tratamiento adyuvante	32 (52%)	16 (36%)	16 (94%)	1.93 (1.35-2.75)	< 0.001
ECOG					
0-2	20 (32%)	9 (20%)	11 (65%)	1.90 (1.15-3.14)	0.001
3-5	42 (68%)	36 (80%)	6 (35%)		

Los resultados se muestran en frecuencias absolutas (porcentajes).

RM: razón de momios; IC95%: índice de confianza al 95%; ECOG: Escala del Eastern Cooperative Oncology Group.

presentaron en 28 (62%) pacientes (RM: 1.35; IC95%: 0.96-1.89; p = 0.086); las más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2 (29%), hipertensión arterial sistémica (24%) y arritmias cardíacas (4%). En cuanto a la presentación clínica, el síntoma que se asoció a menor sobrevida, ya que se observó en 36 (80%) de los pacientes, fue el deterioro neurológico (RM: 1.76; IC95%: 1.08-2.89; p = 0.005). Otros síntomas fueron cefalea (93%), déficit sensitivo-motor (78%) y afasia (31%). La localización que predominó fue la región supratentorial (RM: 0.71; IC95%: 0.60-0.83; p = 0.555). El desplazamiento de la línea media fue mayor de 5 mm en 38 (84%) pacientes y menor de 5 mm en siete (16%) (RM: 1.30; IC95%: 0.78-2.15; p = 0.283). El grado de resección quirúrgica de la lesión fue parcial y subtotal en 42 (68%) pacientes, total en tres (5%) (RM: 1.78; IC95%: 0.74-4.24; p = 0.082). Presentaron complicaciones posquirúrgicas 14 (31%)

(RM: 1.41; IC95%: 1.10-1.81; p = 0.048), recidivaron 11 (24%) (RM: 0.51; IC95%: 0.32-0.80; p < 0.001) y se reintervinieron 13 (29%) (RM: 0.91; IC95%: 0.64-1.30; p = 0.759); de estos últimos, siete se reintervinieron por recidiva y el resto por complicaciones posquirúrgicas. El tratamiento adyuvante (radioterapia, quimioterapia o ambas) fue administrado a 16 (36%) pacientes y 29 (64%) no recibieron (RM: 1.93; IC95%: 1.35-2.75; p < 0.001). El grado de ECOG posquirúrgico menor de tres (0-2 grados) se presentó en 9 (14.5%) e igual o mayor a tres (3-5 grados) en 36 (58%) (RM: 1.90; IC95%: 1.15-3.14; p = 0.001).

Discusión

A pesar de las innovaciones estratégicas en el tratamiento del GBM, la sobrevida reportada es generalmente menor a los 36 meses²⁻⁶ y la tasa de

recurrencia es casi del 100%¹⁹. Debido a esto, se sigue estudiando esta patología en búsqueda de potenciales factores clínicos, radiológicos, tumorales, genéticos y estrategias en el tratamiento que permitan mejorar el pronóstico y sobrevida de esta patología.

Según la literatura, la incidencia de los tumores gliales malignos es mayor en el sexo masculino, sin embargo no hay diferencia en el pronóstico en cuanto al sexo, lo que concuerda con las observaciones en el presente estudio. Se encontró predisposición por el sexo masculino en los pacientes que sobrevivieron menos de 12 meses, sin embargo no se encontró un valor significativo de *p* en el análisis multivariante entre el sexo y la sobrevida. Gorlia et al. contradicen lo anterior, ya que reportan que el sexo masculino se asocia a menor sobrevida respecto del femenino²⁵.

En estudios recientes la edad al momento del diagnóstico es un importante factor pronóstico de la enfermedad, ya que se ha observado que el tiempo de sobrevida es significativamente mayor en pacientes jóvenes¹⁶. A mayor edad se presentan más comorbilidades, baja inmunocompetencia y resistencia a la terapia adyuvante, lo que hace que adultos mayores tengan un peor pronóstico. En el presente estudio no se encontró asociación significativa entre la edad y la sobrevida. La presencia de comorbilidades asociada a menor sobrevida tuvo un valor de *p* cercano a ser significativo.

El estado funcional prequirúrgico y posquirúrgico ha demostrado ser un factor pronóstico en la sobrevida de los pacientes con GBM¹⁶. En este estudio se encontró una asociación significativa entre el deterioro neurológico preoperatorio y la sobrevida, así como entre la escala ECOG posquirúrgica y la sobrevida. Por otra parte, se evaluó el desplazamiento de la línea media y no se encontró asociación con la sobrevida, a pesar de que se ha reportado que el efecto de masa y el edema producido por la lesión contribuyen a una evolución negativa¹⁶.

La localización tumoral es un factor que influye en la sobrevida, cuando se encuentra en áreas elocuentes la resección es limitada, lo cual produce un estado funcional posquirúrgico menor, así como un necesidad de reintervención quirúrgica^{16,25}. En el presente estudio no se encontró asociación entre la localización y el pronóstico. Buckner et al. encontraron que la extensión de la resección fue el factor más importante para predecir la sobrevida²⁶. Lacroix et al. encontraron una correlación significativa entre la

resección agresiva (98% o más del volumen tumoral total) y un buen pronóstico¹⁶.

La resección total macroscópica de gliomas de alto grado y gliomas de bajo grado aumenta la tasa de sobrevida media en un 200 y 160% respectivamente, en comparación con las tasas de sobrevida de los pacientes sometidos a una resección subtotal. La extirpación completa del GBM es una tarea inalcanzable, debido a células microscópicas infiltrativas residuales, la resección del 90% de la lesión sin comprometer las vías funcionales del paciente es un objetivo realista deseado de todo neurocirujano²⁷. Chaichana et al.²⁸ en 259 pacientes con GBM encontraron que a mayor grado de resección, mayor sobrevida (RM: 0.992; IC95%: 0.988-0.998; *p* = 0.0007), y que el porcentaje mínimo de resección asociado a una mayor sobrevida fue > 70% (RM: 0.631; IC95%: 0.462-0.875; *p* = 0.0006). En el presente estudio la mayoría de los pacientes con resección parcial no sobrevivió más de 12 meses, contrario a lo observado en los pacientes con resección subtotal y total, aunque la diferencia se acercó al valor de significancia estadística. En pocos pacientes se logró la resección total del tumor, y aunque en la mayoría la resección fue parcial, el porcentaje de resección en estos casos fue muy variable, lo cual puede estar relacionado con limitaciones tecnológicas de la unidad médica en donde fue realizado el estudio.

A pesar de los enfoques de tratamiento multimodales, la tasa de recurrencia a un año en GBM es casi del 100%¹⁹, en este estudio recidivaron el 39% de los pacientes, lo cual pudiera deberse a que la tasa de sobrevida mayor a 12 meses fue baja. El tratamiento adyuvante consiste en la administración de radioterapia fraccionada y quimioterapia con TMZ¹², esta ha mejorado la supervivencia media de los pacientes¹³⁻¹⁵. A los pacientes incluidos en el presente estudio se les administró el esquema Stupp, algunos recibieron quimioterapia extendida. Se encontró una asociación significativa entre la administración de terapia adyuvante y la sobrevida, incluso en aquellos que solo recibieron una modalidad, radioterapia o quimioterapia.

Actualmente no existe un tratamiento estandarizado para pacientes con GBM recurrente. Los pacientes sometidos a una segunda, tercera o cuarta intervención muestran una sobrevida mejorada de 15, 22 y 26 meses, respectivamente²⁹. En este estudio no se encontró asociación significativa entre la reintervención quirúrgica y la sobrevida, y la mayoría de las reintervenciones fueron por complicaciones posquirúrgicas y no por recidiva de la enfermedad.

Conclusiones

La mayoría de los pacientes con GBM sobrevivieron menos de 12 meses y los factores más fuertemente asociados a mayor sobrevida fueron la administración de tratamiento adyuvante, mejor estado funcional del paciente y ausencia de complicaciones posquirúrgicas. Los factores que se acercaron a valores de significancia estadística fueron la resección quirúrgica total y la ausencia de comorbilidades. Una de las limitaciones del estudio fue el tamaño de la muestra limitado, lo cual es posible que comprometiera la significancia estadística de algunas variables, como parece haber ocurrido con el grado de resección asociado a la sobrevida. Los resultados del presente estudio recalcan la importancia del inicio temprano del tratamiento adyuvante, la necesidad de contar con el equipo adecuado para el manejo quirúrgico y la necesidad de realizar estudios de investigación prospectivos con un mayor número de pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019;21:v1-v100.
- Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013;155(2):462.
- Lara-Velazquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, Vazquez-Ramos C, Mahato D, Tavariaiepour D, et al. Advances in brain tumor surgery for glioblastoma in adults. *Brain Sci.* 2017;7(12):116.
- Barbus S, Tews B, Karra D, Hahn M, Radlwimmer B, Delhomme N, et al. Differential retinoic acid signaling in tumors of long- and short-term glioblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(7):598-601.
- Reifenberger G, Weber RG, Riehmer V, Kaulich K, Wilscher E, Wirth H, et al. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1822-31.
- Peng S, Dhruv H, Armstrong B, Salgia B, Legendre C, Kiefer J, et al. Integrated genomic analysis of survival outliers in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2017;19(6):833-44.
- Eyüpoglu IV, Buchfelder M, Savaskan NE. Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(3):141-51.
- Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):395-403.
- Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, et al. Novel, improved grading system(S) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018;136(1):153-66.
- Cudappa VA, Robel S, Watkins S, Sontheimer H. A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(7):455-65.
- Theeler BJ, Gilbert MR. Advances in the treatment of newly diagnosed glioblastoma. *BMC Med.* 2015;13(1):1-11.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
- Amelot A, De Cremoux P, Quillien V, Polivka M, Adle-Biassette H, Lehmann-Che J, et al. IDH-mutation is a weak predictor of long-term survival in glioblastoma patients. *PLoS One.* 2015;10(7):1-13.
- Rivera AL, Pelloski CE, Gilbert MR, Colman H, Cruz CD La, Sulman EP, et al. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(2):116-21.
- Bhandari M, Gandhi AK, Devnani B, Kumar P, Sharma DN, Julka PK. Comparative study of adjuvant temozolamide six cycles versus extended 12 cycles in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(5):XC04-XC08.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95(2):190-8.
- Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: Clinical article. *J Neurosurg.* 2012;117(6):1032-8.
- Esenaru CI, ReFaey K, Garcia O, Raghuraman G, Quinones-Hinojosa A. Volumetric analysis of extent of resection, survival, and surgical outcomes for insular gliomas. *World Neurosurg.* 2017;103:265-74.
- Olar A, Aldape KD. Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment. *J Pathol.* 2014;232(2):165-77.
- Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(4):284.
- Esenaru CI, Eguia F, ReFaey K, Garcia O, Rodriguez FJ, Chaichana K, et al. Comparative volumetric analysis of the extent of resection of molecularly and histologically distinct low grade gliomas and its role on survival. *J Neurooncol.* 2017;134(1):65-74.
- Moore G, Peyton W. The clinical use of fluorescein in neurosurgery: the localization of. *J Neurosurg.* 1948;5(4):392-8.
- Murray KJ. Improved surgical resection of human brain tumors: Part 1. A preliminary study. *Surg Neurol.* 1982;17(5):316-9.
- Senders JT, Muskens IS, Schnoor R, Karhade AV, Cote DJ, Smith TR, et al. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(1):151-67.
- Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):29-38.
- Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003;30(6 Suppl. 19):10-4.
- McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma: Clinical article. *J Neurosurg.* 2009;110(1):156-62.
- Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pasqual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014;16(1):113-22.
- Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, Gallia GL, Blakeley J, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: Prolonging survival. *J Neurosurg.* 2013;118(4):812-20.