



**Glioblastoma recidivante: Experiencia en dos centros de alta complejidad
neuroquirúrgica 2013-2021.**

Autor:

Luis David Beltrán Osorio

Director

Dr. William Mauricio Riveros Castillo

Dr. Mario Fernando Rodriguez Saavedra

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Neurocirugía

Bogotá - Colombia

2024

**Evaluación de la resección de glioblastoma multiforme recidivante y su
impacto en la sobrevida y calidad de vida. Experiencia en dos centros de
alta complejidad neuroquirúrgica.**

Autor

Luis David Beltrán Osorio

Tutores

Dr. William Mauricio Riveros Castillo

Dr. Mario Fernando Rodriguez Saavedra

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Neurocirugía

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2024

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Servicio Neurocirugía

Título de la investigación: Evaluación de la resección de glioblastoma multiforme recidivante y su impacto en la sobrevida y calidad de vida. Experiencia en dos centros de alta complejidad neuroquirúrgica.

Instituciones participantes: Hospital Universitario mayor Mederi y Hospital universitario de la Samaritana

Tipo de investigación: Serie de casos

Investigador principal: Luis David Beltrán Osorio

Investigadores asociados: Residentes de Neurocirugía

Asesor clínico o temático: Dr. William Mauricio Riveros Castillo y Dr. Mario Fernando Rodríguez Saavedra

Asesor metodológico: Ana María Pedraza Flechas

1	Contenido	
1.	Introducción	7
1.1	<i>Planteamiento del problema</i>	7
1.2	<i>Justificación</i>	7
2.	Marco Teórico	8
3.	Pregunta de investigación	12
4.	Objetivos	12
4.1	<i>Objetivo general</i>	12
4.2	<i>Objetivos específicos</i>	12
5.	Metodología	13
6.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i>	13
6.2	<i>Población y muestra</i>	13
6.3	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	13
6.3.1	<i>Criterios de inclusión</i>	13
6.3.2	<i>Criterios de exclusión</i>	13
6.4	<i>Tamaño de muestra</i>	14
6.5	<i>Muestreo</i>	14
6.6	<i>Definición y operacionalización de variables</i>	14
6.6.1	<i>Definiciones</i>	14
6.6.2	<i>Operacionalización de variables</i>	15
6.7	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	17
6.8	<i>Plan análisis de datos</i>	18
6.9	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	18
6.	Aspectos éticos	19
7.1	<i>Equipo de investigación</i>	20
7.	Resultados y discusión	22
8.	Conclusiones	31
9.	Referencias	32

Resumen

Antecedente: El Glioblastoma es el tumor primario más agresivo del sistema nervioso central, con una recurrencia casi universal a pesar del manejo multimodal que se encuentra actualmente. Este artículo tiene como objetivo evaluar el papel que juega la reintervención quirúrgica en la recidiva tumoral y como impacta en la supervivencia. No hay muchos estudios en la población colombiana ni latinoamericana que evalúe este tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de una serie de casos de 40 pacientes desde el 2013 al 2021 en dos hospitales de alta complejidad en Colombia. Se evaluaron factores que contribuyeron a la mejoría de la supervivencia como el tamaño de la resección quirúrgica, el estado funcional del paciente al momento del diagnóstico, manejo coadyuvante post cirugía y se definió el tiempo de supervivencia global de los pacientes reintervenidos.

Resultados: La mediana de supervivencia fue de 19,5 meses en pacientes que fueron llevados a reintervención. La reintervención no resultó en deterioro del estado funcional de los pacientes medido por la escala funcional de Karnofsky. El uso de bevacizumab estuvo asociado a un mejor pronóstico de supervivencia.

Conclusión: En nuestra muestra se presentó la mayor supervivencia y el menor número de complicaciones, en los sujetos con resección total y con uso asociado de terapia adyuvante.

Abstract:

Background: Glioblastoma is the most aggressive primary tumor of the central nervous system, with almost universal recurrence despite the multimodal management currently available. This article aims to evaluate the role of surgical reintervention that plays in tumor recurrence and as an impact on overall survival. There are not many studies in the Colombian or Latin American population that evaluate this treatment.

Methods: A retrospective study was carried out on 40 patients from 2013 to 2021 in two high-complexity hospitals in Colombia. Factors that contributed to the improvement in survival were evaluated, such as the size of the surgical resection, the patient's functional status at the time of diagnosis, and post-surgery adjuvant management, and the overall survival of reoperated patients was defined.

Results: The median survival was 19.5 months in patients who underwent to surgical reintervention. This Reintervention did not result in deterioration of the patient's functional status as measured by the Karnofsky functional scale. The use of bevacizumab was associated with a better survival prognosis.

Conclusion: In our observed sample, the highest survival and the lowest number of complications occurred in subjects with total resection and with associated use of adjuvant therapy.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

El glioblastoma multiforme representa el tumor maligno más frecuente en adultos que a pesar del manejo multimodal que incluye resección quirúrgica amplia, radioterapia y quimioterapia en casos individualizados, la recurrencia del tumor siempre está presente en la mayoría de los casos(1,3). El manejo de la recurrencia de este tumor sigue siendo un tema controversial (2,3), puesto que el manejo con nueva resección quirúrgica, más terapia adyuvante se ofrece como manera de prolongar sobrevida, mantener una calidad de vida aceptable y dilatar aparición de nuevos síntomas (4,5,6); el beneficio de esta opción terapéutica sobre el manejo no quirúrgico no es del todo claro.

1.2 Justificación

El glioblastoma multiforme es un tumor que no tiene curación con una alta tasa de recidiva y que conlleva a gran discapacidad y deterioro progresivo en la calidad de vida de los pacientes. Dado que la recidiva tiene una alta probabilidad se ha cuestionado el beneficio de la reintervención de esta recidiva. Hay pocos estudios comparando la sobrevida y la calidad de vida de pacientes que han sido llevados a una reintervención por recidiva tumoral y pacientes a quienes se decidió realizar manejo con otros manejos no quirúrgicos. Dentro de esto estudios pequeñas series muestran beneficio en favor de realizar reintervenciones (7,8), sin embargo, esto no se ha demostrado en series más grandes. (9,10). Con este estudio se pretende aportar a la literatura nacional y mundial sobre el estado actual del manejo de la recurrencia del glioblastoma multiforme, evaluar si hay factores que modifiquen o no a la sobrevida y/o calidad de vida en los pacientes. Por otra parte, no hay estudios sobre la población colombiana respecto a la recurrencia de este tipo de tumores, una información útil para el inicio de otros estudios que mejoren el pronóstico de la enfermedad.

2. Marco Teórico

El glioblastoma es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente en adultos siendo aproximadamente el 60% de los tumores de sistema nervioso central (11) y uno de los más agresivos en tratar con un pobre pronóstico a pesar de que actualmente se dispone de múltiples terapias en contra de este tumor. Los pacientes tienen una mediana de supervivencia de aproximadamente 14 a 15 meses desde su diagnóstico (12,13). Su incidencia se encuentra estimada en menos de 10 por cien mil habitantes (13), tiene un pico de incidencia entre los 55 y 64 años (14,15) y siendo la razón del 2,5% de muertes debido a cáncer.

Dentro del tratamiento de esta patología se encuentra la resección quirúrgica para tumores accesibles (tumores que no generen mayor daño neurológico al reseccarlos) en conjunto con radioterapia y quimioterapia.

Según la Organización Mundial de la Salud en 2007 se clasificó para el glioblastoma multiforme como grado IV dentro de los tumores de sistema nervioso central, siendo este el más alto y agresivos. Sin embargo, con el advenimiento de pruebas moleculares y subtipificación genética en 2021 la OMS clasificó al glioblastoma multiforme en los siguientes subtipos:

- GBM, tipo IDH-wild type (cerca del 90% de los casos) es el más frecuentemente encontrado.
- GBM, NOS, reservado para tumores donde el estudio de mutación IDH no se puede realizar (16).

Con la nueva clasificación por parte de la OMS se excluye la mutación de IDH1 que antiguamente se ha mostrado mejor pronóstico y aumento de supervivencia (17), clasificándolo como Astrocitoma IDH mutado

Además de este marcador genético, se pueden observar otras aberraciones y expresiones genéticas de EGFR, NF1 y PDGFRA/IDH1 lo cual definiría al tumor otros subtipos moleculares como: Clásico (perdida de cromosoma 10 y mutación de TP53 e IDH1), Proneural (expresión de PDGFR e IDH) y neural, el cual es muy similar a los marcadores astrocitarios y oligodendrocíticos (16)

Factores asociados a la aparición del glioblastoma multiforme son radiación previa, menor susceptibilidad a enfermedades alérgicas y factores inmunogénicos (18). No hay evidencia que demuestre asociaciones entre el consumo de cigarrillo, consumo de alcohol o exposición a compuestos con nitratos (19)

Este tumor tiene una sobrevida aproximada de 3 meses en pacientes sin tratamiento (20). La cirugía continúa como un importante componente en el manejo multimodal del GBM, funcionando no solo como confirmación diagnóstica, sino también por su efecto citorreductor y descompresivo logrando una mayor sobrevida en paciente a quien se le puede realizar resección completa de la masa (21). Seguida de la resección quirúrgica, la combinación de radioterapia más temozolamida como agente quimioterapéutico ha mostrado prolongar la supervivencia comparado con el uso único de radioterapia (22).

A diferencia del glioblastoma recién diagnosticado que tiene un tratamiento estandarizado y ampliamente aceptado, el manejo de la recidiva tumoral no se encuentra ampliamente estandarizado. Además, el diagnóstico puramente imagenológico puede ser dificultoso por la aparición de otros fenómenos como la radionecrosis, pseudoprogresión y pseudorespuesta.

A pesar del manejo multimodal (cirugía, radioquimioterapia), estudios muestran todavía que pacientes presentan sobrevida libre de progresión con medianas de 6.9 meses con mediana de sobrevida de 14.6 meses. (22,23). La recurrencia del tumor luego de un periodo de remisión completa es universal en este tipo de tumor. Las opciones de tratamiento para la recurrencia incluyen reoperación, re-irradiación o la utilización de otros agentes quimioterapéuticos como lomustina, bevacizumab o combinación de otras terapias (24), dando un pronóstico de sobrevida estimada en 9 meses y solo un tercio de los pacientes sobreviven después de 1 año (25). El

deterioro neurológico eventualmente será progresivo e inevitablemente llevará la muerte, siendo el objetivo de estas terapias prolongar y preservar una calidad de vida adecuada por el mayor tiempo que sea posible.

Una vez diagnosticado la recidiva tumoral, la mejor opción de tratamiento sigue siendo la resección quirúrgica, no solo para mejorar los síntomas producidos por el efecto de masa de la lesión, sino que también funciona para disminuir el tamaño de manera rápida y drástica, toma de nuevas muestras para estudios moleculares, reduce la necesidad de esteroides (26). Cabe resaltar que la reintervención no está exenta de complicaciones, dentro de las más importantes puede ser el empeoramiento del déficit neurológico ya sea temporal o un déficit permanente que empeore la calidad de vida del paciente.

Muchos estudios presentan mejores resultados al reintervenir los pacientes con recidiva comparándolos con poblaciones que no se operaron. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hay un sesgo de selección inherente, ya que usualmente se tiende a escoger a los pacientes jóvenes y que tengan mejor escala de Karnofsky (<70%) (27) y por ende podrían tener mejores resultados. Por ejemplo, en un estudio realizado por Chen et al. Describieron 65 pacientes con recurrencias, de los cuales 20 fueron reoperados con sobrevida de 13,5 meses a comparación de los 5,8 meses del grupo no operado. Sin embargo, la escala de Karnofsky fue mayor en el grupo quirúrgico (28). En una serie de pacientes publicado por Tully et al describieron 204 pacientes de los cuales el 245 fueron reoperados por recurrencia y evidenciaron una mejoría en la sobrevida de 20,1 meses comparado con 9 meses de pacientes que no fueron operados. En esta serie los pacientes escogidos a cirugía de recidiva eran más jóvenes, tenían un tamaño inicial de tumor menor y una mayor extensión de resección (más del 50%) en la primera cirugía. Por otra parte, los pacientes reoperados tenían mayor porcentaje de haber finalizado la terapia adyuvante. (29).

Recientemente se publicó un estudio prospectivo por Mukherjee et al (1) donde demostraron que la reintervención confiere una pequeña pero significativo beneficio sobre la supervivencia y calidad de vida en los sobre los pacientes no intervenidos con recidiva tumoral. También hacen énfasis en factores asociados a un mejor

pronóstico como lo es una edad menor (definida como <60 años), escala de capacidad funcional Karnofsky >80%, extensión de la resección mayor al 95% metilación del promotor MGMT. A pesar de haber múltiples series reportadas como las anteriores, no hay estudios aleatorizados que permitan mostrar mejor evidencia acerca del beneficio de la reintervención quirúrgica.

En Colombia no hay estudios con grandes series que evidencien la sobrevida de pacientes que hayan sido reintervenidos por recurrencia de Glioblastoma multiforme. Solo hay un reporte de una serie de casos donde muestran 7 pacientes de los cuales 4 pacientes fueron reintervenidos con una sobrevida mediana de 6 años, sin embargo, no hay mayores datos en esta serie de casos (30). Por esta razón es muy importante la realización de estudio, conocer el estado actual del tratamiento de la recurrencia con una serie de pacientes mayor que permita evaluar de mejor manera la sobrevida, evaluar calidad de vida posterior a la resección y evaluar factores que puedan estar asociado a mejor o peor resultado

3. Pregunta de investigación

¿Cuánto es el tiempo de sobrevida de los pacientes con recidiva de Glioblastoma multiforme atendidos en el Hospital Universitario Mayor Mederi y en el Hospital Universitario de la Samaritana, entre el 1 enero de 2013 y el 31 de diciembre del año 2021?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir las características clínicas y el tiempo de sobrevida del paciente con glioblastoma multiforme con recidiva tumoral y de los pacientes que se decidió manejo atendidos en dos instituciones de alta complejidad neuroquirúrgica de Colombia, entre el año 2013 y 2021.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma y recidiva tumoral atendidos en el Hospital Universitario Mayor Mederi y en el Hospital Universitario de la Samaritana, entre el 1 enero de 2010 y el 31 de diciembre del año 2022
2. Caracterizar la localización tumoral más frecuente de glioblastoma, el nivel de déficit neurológico, medido con la escala de Glasgow, y la funcionalidad de la población de estudio medida con la escala de Karnofsky
3. Describir el manejo médico y/o quirúrgico de los pacientes de estudio y el tiempo de sobrevida de estos.
4. Identificar las complicaciones asociadas que presentaron los pacientes ante la reintervención quirúrgica.

5. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio descripción de cohorte

6.2 Población y muestra

Población: Pacientes adultos con diagnóstico de glioblastoma recidivante atendidos en la ciudad de Bogotá

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de Glioblastoma multiforme en el Hospital Universitario Mayor Méderi y Hospital Universitario de la Samaritana con evidencia de recidiva tumoral entre enero del 2013 y diciembre del 2021

6.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes adulto mayor de 18 año con diagnóstico de glioblastoma multiforme a quien se le realizó resección quirúrgica en otra institución, ya que no se sabe generalmente la extensión de resección quirúrgica ni hay datos de la descripción quirúrgica de la intervención anterior

6.4 Tamaño de muestra

Este tipo de estudio no busca probar asociaciones y teniendo en cuenta la baja frecuencia de pacientes que cumplen los criterios de selección el estudio, no se calculó tamaño de muestra. Se incluyó a la totalidad de pacientes con glioblastoma y evidencia de recidiva tumoral en el periodo de estudio en las instituciones mencionadas.

6.5 Muestreo

Muestreo no probabilístico, por conveniencia, en el que se incluyeron todos los pacientes según criterio de inclusión en el periodo de estudio estipulado.

6.6 Definición y operacionalización de variables

6.6.1 Definiciones:

6.6.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad al momento de reintervención	Edad en años	Cuantitativa	continua	18 a 99 años
Sexo	Sexo reportado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Masculino o femenino
Glasgow de ingreso de reintervención	Clasificación	Cualitativa	ordinal	1 a 15
Escala de Rankin modificada al ingreso	Grado de discapacidad	Cualitativa	Ordinal	1 a 5
Karnofky al ingreso antes de primera resección.	Grado de discapacidad	Cuantitativa	Continua	De 0% a 100%
Hemisferio localizado el tumor	Lugar del tumor según su hemisferio	Cualitativo	Nominal	Izquierdo o derecho
Localización del tumor	Lugar del tumor en parénquima cerebral.	Cualitativo	Nominal	Frontal, parietal, occipital, temporal.
Terapia coadyuvante con radioterapia + quimioterapia después de la primera resección.	Manejo coadyuvante luego de cirugía	Cualitativo	Nominal	Quimioterapia, radioterapia, quimioterapia + radioterapia.

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Tiempo de diagnóstico de recidiva tumoral desde primera cirugía	Tiempo transcurrido	Cuantitativo	Continuo	Tiempo en meses
Tamaño de resección de primera cirugía	Cantidad de tumor resecado	Cuantitativo	Continuo	Porcentaje resecado. 0%-100%
Karnofsky al momento de detección de recidiva tumoral.	Escala para evaluar capacidad funcional del paciente	Cuantitativo	Continuo	De 0% a 100%
Extensión de resección en reintervención	Cantidad de tumor resecado	Cuantitativo	Continuo	Porcentaje resecado. 0% -100%
Glasgow al egreso de segunda resección quirúrgica	Escala para evaluar estado de egreso del paciente	Cualitativa	ordinal	0 a 15
Karnofsky en cita de control	Escala para evaluar capacidad funcional del paciente	Cualitativa	Ordinal	De 0% a 100%
Manejo coadyuvante después de segunda resección	Necesidad de quimioterapia y/o radioterapia	Cualitativo	Nominal	-Quimioterapia -radioterapia, -quimioterapia + radioterapia.
Sobrevida luego de recidiva tumoral	Meses de supervivencia	Cuantitativo	Continuo	Tiempo en meses

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	luego de resección			
Complicaciones presentadas luego de primera cirugía	Tipo de complicaciones asociadas a la intervención	Cualitativo	Nominal	Convulsiones, Déficit motor, Déficit Visual, Infección, Fistula de líquido cefalorraquídeo, Dehiscencia de herida quirúrgica
Complicaciones presentadas luego de reintervención	Tipo de complicaciones asociadas a la intervención	Cualitativo	Nominal	Convulsiones, Déficit motor, Déficit Visual, Infección, Fistula de líquido cefalorraquídeo, Dehiscencia de herida quirúrgica
Fecha de primera intervención quirúrgica.	Fecha de primera resección de cirugía	Cuantitativo	Continuo	Fecha: día/mes/año
Fecha de segunda reintervención quirúrgica	Fecha de segunda resección de cirugía	cuantitativo	Continuo	Fecha: día/mes/año

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Para la recolección de datos se revisó la base de datos del servicio y se seleccionaron los casos que cumplieron los criterios de inclusión presentados en

el estudio. El investigador principal revisó la información de los casos seleccionados y se tabularon en un archivo de Excel el cual se guardará bajo clave en un computador oficial. Para evaluar el tiempo de sobrevida se consultó cada caso en la plataforma del Ministerio de Salud y Protección Social, ADRES (Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud): <https://www.adres.gov.co/>. Una vez finalizada la recolección de la información, estos datos fueron anonimizados. Los análisis de datos se realizaron con el software estadístico STATA 15.0.

6.8 Plan análisis de datos

Se describirán las características de las variables descritas en la tabla 1, utilizando frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describirán utilizando medianas y rango intercuartílico. Se calculará la mediana de sobrevida de los pacientes desde el diagnóstico de recidiva hasta el último control que se tenga del paciente, o la información registrada en la última consulta de la plataforma adres (<https://www.adres.gov.co/>). Las diferencias entre las variables categóricas se evaluarán con prueba estadística de chi cuadrado. La estimación de sobrevida se estimará utilizando curva de Kaplan Meier, y la comparación entre las características de los pacientes será evaluada con prueba de Mantel-Cox (*log-Rank test*).

6.9 Alcances y límites de la investigación

Dentro de los límites de este estudio, así como los encontrados en la literatura se encuentra el sesgo de supervivencia, puesto que los pacientes que se llevan

a resección de recidiva tumoral, generalmente se encuentra en mejores condiciones clínicas lo cual puede llevaría a que los resultados del estudio solo sean extrapolables a los pacientes con mejor pronóstico. La complejidad del centro del estudio y el tipo de población atendida, también podría representar un sesgo de selección en estudio.

En este estudio puede haber pérdida de información en seguimiento de los pacientes, aunque es poco probable dado que los centros escogidos para el estudio son centros de referencia en neuro-oncología. La información del estudio se recolectó de forma retrospectiva, únicamente de las historias clínicas de los pacientes; lo cual podría llevar a un sesgo de clasificación. Sin embargo, en caso de presentarse, sería no diferencial ya que el registro inadecuado de la misma no estaría relacionado con el desarrollo del estudio.

6. Aspectos éticos

Dentro del equipo de investigación se encuentra el tutor académico que es también coinvestigador, el cual lleva muchos años de experiencia en el manejo de pacientes con glioblastoma multiforme, además de ser el coordinador académico del programa de neurocirugía de la Universidad del Rosario y jefe del servicio de neurocirugía de los hospitales universitarios mayor Mederi y Samaritana. El asesor metodológico asociado a la Universidad del Rosario tiene la experiencia y disponibilidad suficiente para realizar los ajustes estadísticos necesarios para que el estudio se realice con la mayor rigurosidad posible.

El presente estudio es una investigación sin riesgo. Se utilizó información de las historias clínicas para la recolección de datos y de la plataforma pública Adres (Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud). No se realizó ningún tipo de intervención en los pacientes y la población sujeta a investigación no es considerada como vulnerable. No se realizó ningún tipo de discriminación porque se incluyó a toda la población con diagnóstico de glioblastoma multiforme recidivante independiente su seguridad social (variable

no evaluada y no considerada), raza, lugar de procedencia u otro tipo de características. Se mantuvo el anonimato de los pacientes en todo momento. Este proyecto se realizó en dos Hospitales Universitarios afiliados como Hospitales base de la Universidad del Rosario como lo son: el Hospital Mayor Mederi y el Hospital Universitario de la Samaritana. Se aprobó la recolección de datos por el comité de ética en la fecha 29 de abril del 2021 y con numero de aprobación 05-2021

Los datos fueron usados con fines académicos y científicos, respetando la privacidad y confidencialidad de estos. No se tomaron nombres ni datos de ubicación de pacientes solo los pertinentes al estudio. Los datos fueron recopilados en una base de datos de tipo hoja de Excel, especializado y estos fueron salvaguardados por el investigador principal.

El principal objetivo de esta investigación fue proporcionar una ayuda con sustento epidemiológico y estadístico para la toma de decisión de un tema que todavía es controversial: Reintervenir a un paciente con glioblastoma multiforme recidivante. Este estudio es un soporte para ampliar el conocimiento y la investigación este campo y la toma de la decisión que puede conllevar a mejorar la sobrevida de estos pacientes y su calidad de vida.

Una vez creado el producto, se reconoce como autores a los investigadores principales, así como los asesores metodológicos y personal involucrado en la recolección de datos. También se hace reconocimiento explícito a los centros hospitalarios y a la Universidad del Rosario.

7.1 Equipo de investigación

Breve trayectoria y rol de cada investigador

Dr. William Mauricio Riveros Castillo – Asesor clínico y temático (Coinvestigador) – Análisis de resultados

Neurocirujano graduado de la Universidad Juan N. Corpas – Hospital Universitario de la Samaritana

Máster en Oncología Neurológica.

Director del centro de investigaciones y educación en neurocirugía CIEN

Jefe del servicio de neurocirugía hospital Universitario Mayor Mederi y Hospital Universitario de la Samaritana

Par Académico del CNA (Consejo Nacional de Acreditación del Ministerio de Educación Nacional)

Miembro del Consejo de Acreditación y Re-certificación en Neurocirugía (CAR) de la ACNCx

Miembro de la AANS (American Association of Neurological Surgeons)

Miembro de la Asociación Colombiana de Neurocirugía.

Dr. Mario Rodríguez Saavedra – Asesor clínico y temático (Coinvestigador) – Análisis de resultados

Neurocirujano graduado de la Universidad Juan N. Corpas

Neurocirujano del hospital Mayor Mederi y Hospital Universitario Samaritana

Dra. Ana María Pedraza Flechas – Asesora epidemiológica y metodológica – Análisis de resultados

Médica Universidad Nacional

Especialista en epidemiología Universidad del Bosque

Magister en Salud Pública

Doctorado en ciencias biomédicas

Epidemióloga en el Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

Dr. Luis David Beltrán Osorio – Investigador principal, recolección datos, análisis de resultados

Médico Universidad Icesi

Residencia de Neurocirugía Universidad del Rosario

7. Resultados y discusión

Se incluyeron un total de 40 pacientes dentro del estudio, el 80% de ellos de sexo masculino, con una mediana de edad de 54.5 años (RIQ 47-63.5)

Variable			
		mediana	RIQ
Edad al momento de reintervención		54.5	47.0-63.5
		n	p
Sexo			
	Mujer	8	20.00%
	Hombre	32	80.00%

Tab. 1 Descripción de la edad y sexo de la muestra

La mediana de tiempo de diagnóstico de recurrencia desde la primera cirugía fue de 8 meses

La localización más frecuente del tumor en nuestra muestra ha sido en el lóbulo frontal (40%), seguido del lóbulo temporal (27.5%) Los pacientes con resecciones en el lóbulo temporal presentaron medianas de sobrevida mayores (27 meses RIQ 18-35) versus paciente con compromiso tumoral localizado en otros lóbulos (tab 2)

Localización del tumor	N	Mediana de sobrevida	RIQ de sobrevida
Frontal	16	16.5	12.5-28.5
Temporal	11	27	18-35
Parietal	6	18.5	14-24
Occipital	4	17	14-19.5

Insular 3 21 20-27

Tab 2 Localización del tumor en la muestra

Este resultado también es visible realizando en la curva de Kaplan-Meier, mostrando mejores tasas en los tumores localizados en región temporal; sin embargo, este análisis no es estadísticamente significativo. (Fig 1.)

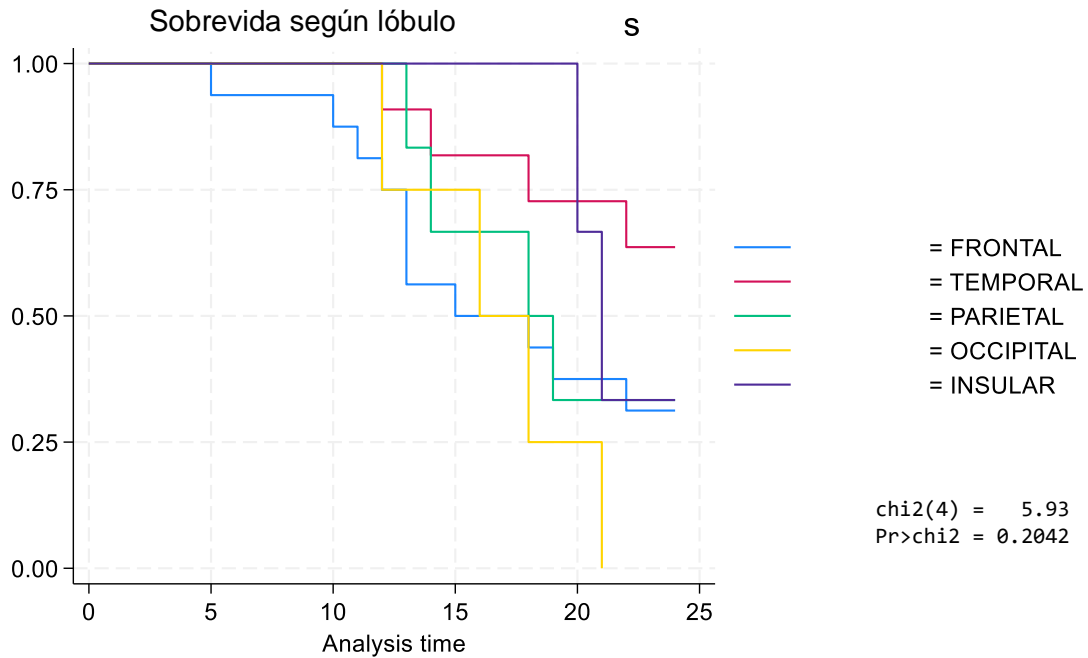


Fig 1 Análisis de Sobrevida según la localización del tumor

Los pacientes seleccionados para reintervención quirúrgica presentan mejores puntajes en escalas de funcionalidad. La mayoría de los pacientes obtuvieron un puntaje en la escala de coma de Glasgow de 15 (77.5%), el 52.5% presentaron un Rankin modificado de 2, definido como una discapacidad leve, donde el paciente no puede realizar actividades anteriores a su enfermedad, pero puede cuidar sus propios asuntos. En el momento de la reintervención, el 60% de los pacientes presenta un puntaje en la escala funcional de Karnofsky de 80, indicando un buen estado de funcionalidad en aquellos seleccionados a reintervención quirúrgica. (Tab 3).

Variable	n	%
----------	---	---

Variable			
Glasgow de ingreso de reintervención			
13	1	2.50%	
14	8	20.00%	
15	31	77.50%	
Escala de Rankin modificada al ingreso			
1	19	47.50%	
2	21	52.50%	
Karnofky al ingreso antes de primera resección			
60	1	2.5%	
70	13	32.5%	
80	17	42.5%	
90	9	22.5%	
Hemisferio localizado el tumor			
Derecho	30	75.00%	
Izquierdo	10	25.00%	
Localización del tumor			
Frontal	16	40.00%	
Temporal	11	27.50%	
Parietal	6	15.00%	
Occipital	4	10.00%	
Insular	3	7.50%	
Terapia coadyuvante con radioterapia + quimioterapia después de la primera resección.			
Protocolo STUPP	40	100.00%	
	Median	RIQ	
Tiempo de diagnóstico de recidiva tumoral desde primera cirugía (meses)	8	5.0-11.0	
Sobrevida luego de la reintervención quirúrgica	11	5.5-18.0	
	n	%	
Tamaño de resección de primera cirugía			
Parcial	4	10.00%	
Total	24	60.00%	
Subtotal	12	30.00%	
Karnofsky al momento de detección de recidiva tumoral.			
70	4	10%	
80	24	60%	
90	12	30%	
Extensión de resección en reintervención			
Parcial	1	2.50%	
Total	22	55.00%	
Subtotal	17	42.50%	

Variable		
Escala de Glasgow en el primer mes de control post resección de recidiva		
13	1	2.50%
14	10	25.00%
15	29	72.50%
Karnofsky en última cita de control disponible		
60	2	5%
70	10	25%
80	23	57.5%
90	5	12.5%
Coadyuvancia luego de la recidiva		
NO	17	42.50%
SI	23	57.50%
Complicaciones presentadas luego de primera cirugía		
Hemiparesia derecha		
hemiparesia derecha	1	2.5%
Meningitis	1	2.5%
Otra	4	10%
Ninguna	34	85%
Complicaciones luego de la Reintervención		
Abulia	1	2.5
Convulsiones	1	2.5
Hemiparesia	3	7.5
Hemiparesia izq	5	12.5
Hemiplejia		
derecha	1	2.5
Hemiplejia izq	3	7.5
Infeccion	1	2.5
Niinguna	25	62.5

Tab 3 Características de la población en el estudio

En la curva de Kaplan-Meier, se evidencia que los pacientes con recidiva tumoral y mejor estado funcional (KPS >80) presentan mayores tasas de sobrevida. Fig. 3

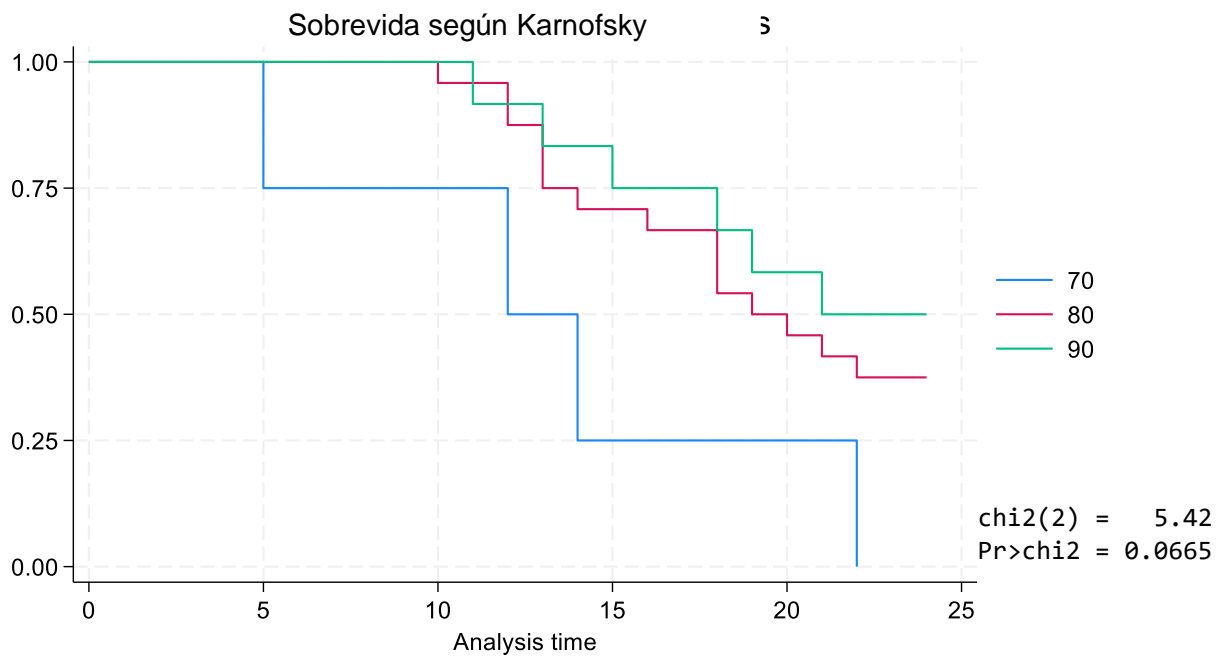


Fig. 2 Análisis de sobrevida por Kaplan-Meier según escala de funcionalidad de Karnofsky

De igual manera, se evidenció una mediana de sobrevida mayor en pacientes con puntaje de Karnofsky entre 80 y 90 (19,5 y 22,5 meses respectivamente) versus pacientes con puntaje de Karnofsky de 70 (13 meses). Tab 4

Puntaje de KPS	N	Mediana de sobrevida	RIQ de sobrevida
70	4	13	8.5-18
80	24	19.5	13.5-27.5
90	12	22.5	16.5-28.5

Tab 4 Mediana de sobrevida según escala de funcionalidad de Karnofsky

Se evidenció que la resección total de la recidiva tumoral fue lograda en el 55% de los pacientes y subtotal en el 42.5%. Tab 3

Realizando un análisis de supervivencia con prueba Kaplan-Meier, se evidenció que la extensión de resección quirúrgica está asociada a una mayor supervivencia, con una prueba de Log-Rank que muestra una significancia estadística de este resultado (Fig 3.)

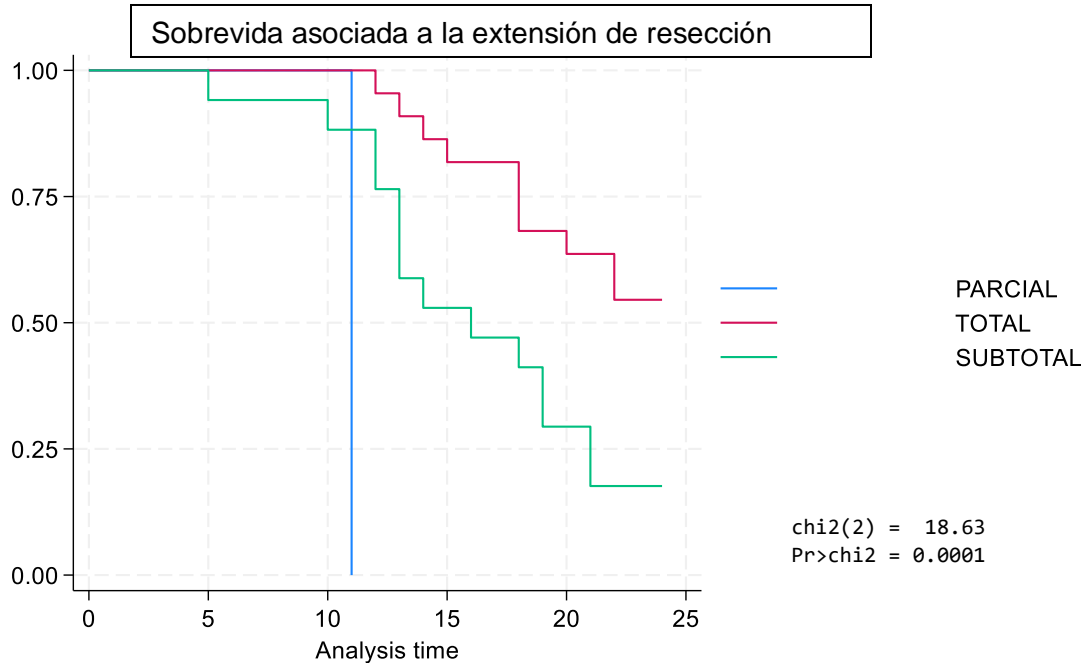


Fig. 3 Análisis de supervivencia por Kaplan Meier según la extensión de resección

Adicional a este resultado, se encontró que la mediana de supervivencia para la resección quirúrgica total es de 24 meses (RIQ 18-34 meses) y subtotal de 16 meses (RIQ 13-22). Tab 5.

Tamaño de Resección	N	Mediana de supervivencia	RIQ de supervivencia
Parcial	1	11	
TOTAL	22	24	18-34
Subtotal	17	16	13-21

Tab 5. Mediana de supervivencia según extensión de resección

Posterior a la resección quirúrgica, el 72,5% de los pacientes presentaban un Glasgow de 15 puntos. Dentro de las complicaciones presentadas, se evidenció

algún tipo de hemiparesia en el 20% de los pacientes, síntomas que mejoraron documentando un Karnofsky de 80 y 90 en el último seguimiento en el 52.5% y el 12.5% respectivamente

Dentro de nuestra serie de casos, 57.5% de los pacientes recibieron tratamiento complementario con Bevacizumab posterior a la resección quirúrgica de la recidiva tumoral, mostrando un aumento en la mediana de sobrevida de 22 meses (RIQ 18-30) comparada con los que no recibieron adyuvancia (mediana de 15 meses) tab 6. Realizando una tabla de supervivencia se encuentra que el uso de terapia coadyuvante posterior a segunda resección está relacionado con un aumento en la supervivencia, con una significancia estadística (P: 0,03). FIG 4

Uso de Bevacizumab	N	Mediana de sobrevida	RIQ de sobrevida
No	17	15	13-21
Si	23	22	18-30

Tab 6. Mediana de sobrevida según uso de Terapia Coadyuvante

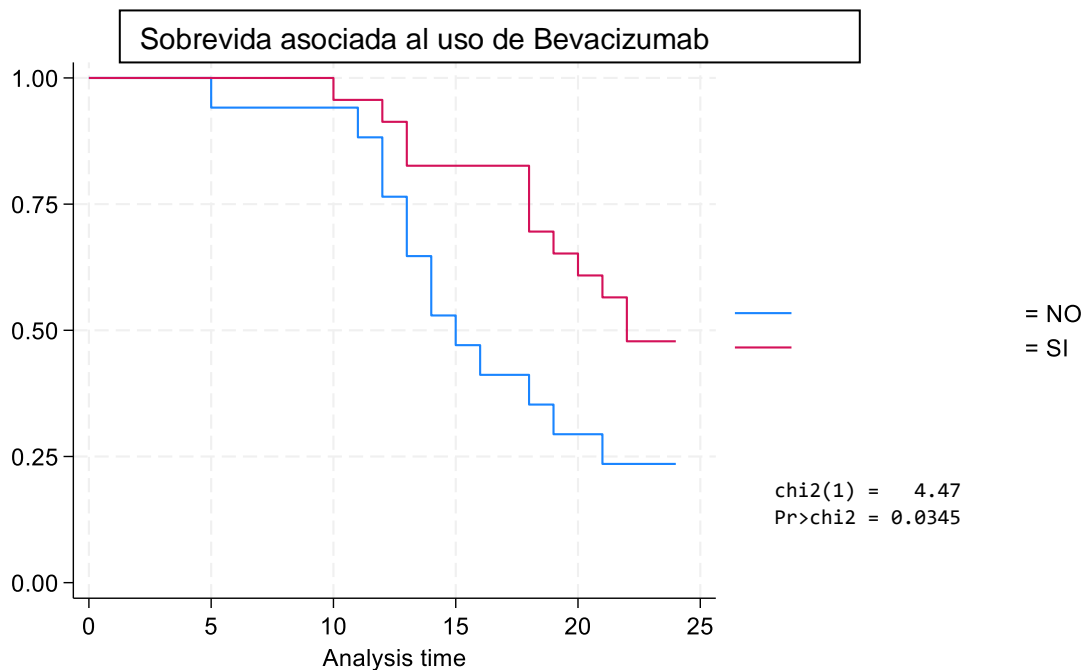


Fig 4. Análisis de sobrevida por método de Kaplan-Meier según el uso de Bevacizumab

Con estas intervenciones se logró una mediana de 19,5 meses (RIQ 5-120 meses) de sobrevida total.

Discusión

Existen pocos factores conocidos controlables que afectan el tratamiento y el pronóstico en los pacientes con glioblastoma, uno de ellos es la resección quirúrgica máxima y segura. Propiamente indicada la cirugía, puede tener un efecto importante en la expectativa de vida del paciente con bajas tasas de complicaciones. Literatura reporta que mediana de sobrevida de los pacientes que fueron sometidos a una segunda reintervención se encuentra entre los 7-12.4 meses (44-45). En nuestro estudio se observó una sobrevida total de los pacientes reintervenidos de 19.5 meses asemejándose a estudios reportados en la literatura y sobrevida mucho mayores con una muestra de pacientes mayores que estudios previos realizados en Colombia y Latinoamérica (30).

Los paciente seleccionados presentaron una mediana de 54.5 años comparable con la literatura (31), lo cual muestra una clara tendencia a la escogencia de pacientes mas jóvenes por su menor tasa de morbilidades, haciendo que el riesgo perioperatorio sea menor, recuperaciones mas rápidas y aumento en su expectativa de vida.

En nuestro estudio se evaluó el tiempo de diagnóstico de la recidiva desde la primera cirugía la cual fueron 8 meses, lo cual esto se encuentra dentro de los rangos descritos en la literatura (32). Este rango también se debe entre otras razones, a que la oportunidad de tratamiento complementario con radio y quimioterapia en nuestra muestra estudiada ha sido eficaz, lo que dilata la aparición de la recidiva comparada a la literatura.

La localización del tumor dentro del encéfalo juega un rol importante, ya que dependiendo de esta, se puede o no realizar una resección quirúrgica más amplia con menores tasas de complicaciones neurológicas que podrían afectar la sobrevida de los pacientes(32). Los paciente con lesiones en el lóbulo temporal presentaron medianas de sobrevida mayores (27 meses) en comparación a otros lóbulos, e incluso realizando análisis de sobrevida de Kaplan Meier aun cuando no sea estadísticamente significativo; muestra una tendencia a demostrar mejores tasas de sobrevida en localizaciones donde los déficit neurológicos postquirúrgicos no sean tan marcados como si lo serían por ejemplo en los lóbulos parietales.

Uno de los principales criterios de elegibilidad para la resección quirúrgica de recidivas tumorales es el estado clínico del paciente, como se observó en nuestro estudio; donde la mayoría de pacientes tenían un excelente estado clínico, y una escala funcional con discapacidades leves, los cuales estos podrían ofrecerles mayores tiempo de sobrevida, sin embargo este criterio también puede generar riesgo de selección, haciendo muy difícil la realización de estudios aleatorizados. Dentro de estos resultados se corrobora que entre mayor sea la funcionalidad de los pacientes previos a la resección, la sobrevida puede ser mayor. Se ha demostrado en múltiples estudios que adicional a la extensión de la resección de la lesión, el puntaje en la escala de Karnofsky (KPS) por encima de 70 tienen mayor sobrevida y mejores resultados funcionales postoperatorios. (33-36)

La extensión de la resección ha sido definida de manera global como total cuando se alcanza una resección total del área del tumor con realce del contraste, subtotal

entre el 80-95% y parcial cuando es menor del 79% al realizar seguimiento con resonancia magnética (5). Nuestra muestra analizada evidenció que las resecciones totales de la recidiva tumoral están asociadas a una mayor sobrevida con significancia estadística clara comparable con estudios donde también se ha concluido que la resección quirúrgica total aumenta la sobrevida total de los pacientes con Glioblastoma recidivante (38,39).

Boiardi et al, reportó una sobrevida de 16,2 meses para pacientes que recibieron resección quirúrgica total versus 9 meses para los pacientes con resección quirúrgica subtotal (6)

Adicional a esto, se encontró por Ringel et al (41) una mayor mediana de sobrevida luego de reintervención quirúrgica (11.9 meses) comparándolo con segunda línea de quimioterapia únicamente (4.5 – 10.8 meses)

Dentro de los riesgos esperables de la reintervención quirúrgicas están las complicaciones asociadas tales como déficit neurológico adicional o de novo, infecciones, convulsiones entre otras que puedan afectar la recuperación, retrasar el inicio de tratamientos complementarios que, junto con la resección quirúrgica aumentan la sobrevida de los pacientes con glioblastoma. Se evidenció en nuestro estudio, algún tipo de hemiparesia en el 20% de los pacientes, síntomas que mejoraron documentando un Karnofsky de 80 y 90 en el último seguimiento en el 52.5% y el 12.5% respectivamente. Este tipo de complicaciones deben balancearse con el beneficio de la reintervención quirúrgica, ya que, en estudios previos, se reportaron tasas de complicaciones de hasta el 22% en los procedimientos posteriores (42).

Una de las principales razones por las que se logran mayores resecciones con menores tasas de complicaciones se pueden deber a las mejoras en los usos de tecnologías como neuromonitoreo intraoperatorio y/o neuro navegación, mejoría en la selección de los pacientes y la realización de cirugías con paciente despierto que ayudan a realizar resecciones amplias y totales, con disminución de riesgos de complicaciones serias post quirúrgicas que puedan afectar en el pronóstico vital y funcional del paciente en una enfermedad con pobre expectativa de vida desde el momento del primer diagnóstico.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal específico que actúa contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF), que ha demostrado ser fundamental en el crecimiento tumoral del Glioblastoma. Estudios aleatorizados demostraron un aumento en la sobrevida de 9,2 meses al ser usado como tratamiento complementario en pacientes recidivantes. (43)

Dentro de nuestra serie de casos, 57.5% de los pacientes recibieron tratamiento complementario con Bevacizumab posterior a la resección quirúrgica de la recidiva tumoral, mostrando un aumento en la mediana de sobrevida de 22 meses (RIQ 18-

30) comparada con los que no recibieron adyuvancia (mediana de 15 meses), con una significancia estadística.

Una de las limitaciones mas importantes encontradas en nuestro estudio es la falta de accesibilidad a estudios moleculares más específicos como lo es el estudio de la metilación de gen promotor MGMT, gen ATRX entre otros que han demostrado su valía en predecir la respuesta a tratamientos oncoespecificos así mismo como la sobrevida según el perfil molecular(46). Otra limitación encontrada en nuestro estudio son las fallas en el seguimiento de los pacientes tanto por la parte del seguimiento del equipo quirúrgico como el seguimiento por el equipo oncológico, esto debido a las características propia del sistema de salud que podría generar cierto conflicto en el control y acceso oportuno a las atenciones necesarias en esta enfermedad.

8. Conclusiones

El Glioblastoma sigue siendo una enfermedad de mal pronóstico funcional pese a los nuevos tratamientos adyuvantes que mejoran la sobrevida en estos pacientes. Con este estudio de mayor casuística en Latinoamérica y Colombia, en nuestra muestra estudiada se observó mayor sobrevida en los sujetos que se llevaron a resección total y el uso de terapia coadyuvante asociada con significancia estadística. No se observaron mayores tasas de complicaciones asociadas a la reintervención quirúrgica ni deterioro en su funcionalidad en los seguimientos posteriores al tratamiento quirúrgico. Adicionalmente con estos resultados se afirma la necesidad de seleccionar adecuadamente al paciente para guiar identificación de estrategias optimas de tratamientos así como permitir el acceso a tratamientos de segunda línea que junto con la resección quirúrgica demostraron aumentar la sobrevida.

Sin embargo, se deberían realizar estudios prospectivos adicionales que ayuden a la decisión de manejo en estos pacientes.

9. Referencias

1. Mukherjee S, Wood J, Liaquat I, Stapleton SR, Martin AJ. Craniotomy for recurrent glioblastoma: Is it justified? A comparative cohort study with outcomes over 10 years. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Feb 21];188:105568. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846719303646>
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Mar 10 [cited 2020 Mar 30];352(10):987–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>
3. Vaz-Salgado MA, Villamayor M, Albarrán V, Alía V, Sotoca P, Chamorro J, et al. Recurrent Glioblastoma: A Review of the Treatment Options. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Aug 26;15(17):4279. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/17/4279>
4. Robin AM, Lee I, Kalkanis SN. Reoperation for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2017;28(3):407–28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1042368017300190>
5. Karschnia P, Vogelbaum MA, van den Bent M, Cahill DP, Bello L, Narita Y, et al. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021 May;149:23–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.002>
6. Boiardi A, Silvani A, Eoli M, Lamperti E, Salmaggi A, Gaviani P, et al. Treatment of recurrent glioblastoma: can local delivery of mitoxantrone improve survival? *J Neurooncol* [Internet]. 2008 May 19;88(1):105–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-008-9540-6>
7. Kalita O, Kazda T, Reguli S, Jancalek R, Fadrus P, Slachta M, et al. Effects

of Reoperation Timing on Survival among Recurrent Glioblastoma Patients: A Retrospective Multicentric Descriptive Study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Apr 28;15(9):2530. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/9/2530>

2. S.M. Chang, N.A. Butowski, P.K. Sneed, I.V. Garner, Standard treatment and experimental targeted drug therapy for recurrent glioblastoma multiforme, *Neurosurg. Focus* 20 (2006) E4.
3. M. Ammirati, J.H. Galicich, E. Arbit, Y. Liao, Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas, *Neurosurgery* 21 (1987) 607–614.
4. E. Archavlis, N. Tselis, G. Birn, P. Ulrich, D. Baltas, N. Zamboglou, Survival analysis of HDR brachytherapy versus reoperation versus temozolomide alone: a retrospective cohort analysis of recurrent glioblastoma multiforme, *BMJ Open* 15 (2013) 3.
5. G.M. Barbagallo, M.D. Jenkinson, A.R. Brodbelt, Recurrent glioblastoma multiforme, when should we reoperate? *Br. J. Neurosurg.* 22 (2008) 452–455.
6. F.G. Barker 2nd, S.M. Chang, P.H. Gutin, et al., Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme, *Neurosurgery* 42 (1998) 709–720.
7. Guyotat, F. Signorelli, D. Frappaz, G. Madarassy, A.C. Ricci, P. Bret, is reoperation for recurrence of glioblastoma justified? *Oncol. Rep.* 7 (2000) 899–904.
8. G.R. Harsh 4th, V.A. Levin, P.H. Gutin, M. Seager, P. Silver, C.B. Wilson, Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma, *Neurosurgery* 21 (1987) 615–621.
9. P. De Bonis, A. Fiorentino, C. Anile, et al., The impact of repeated surgery and adjuvant therapy on survival for patients with recurrent glioblastoma, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115 (2013) 883–886.
10. M.E. Sughrue, T. Sheean, P.A. Bonney, A.J. Maurer, C. Teo, Aggressive

repeat surgery for focally recurrent primary glioblastoma: outcomes and theoretical framework, *Neurosurg. Focus* 38 (2015) E11

11. Rock K, McArdle O, Forde P, Dunne M, Fitzpatrick D, O'Neill B, et al. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme - The validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: Has a more radical approach improved survival? *Br J Radiol.* 2012;85(1017):729–33.
12. Ohka F, Natsume A, Wakabayashi T. Current trends in targeted therapies for glioblastoma multiforme. *Neurol Res Int.* 2012;2012.
13. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Oct 1;23(10):1985–96.
14. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol.* 2013;15(Suppl):2ii–56
15. Chakrabarti I, Cockburn M, Cozen W, Wang YP, Preston-Martin S. A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974–1999. *Cancer.* 2005; 104:2798–06. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21539>
16. TAMIMI AF, JUWEID M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: *Glioblastoma.* Codon Publications; 2017. p. 143–53.
17. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma [Internet]. Vol. 19, *Clinical Cancer Research.* 2013 [cited 2020 Mar 30]. p. 764–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23209033>
18. Wrensch W, Fisher JL, Schwartzbaum A, Bondy M, Berger M, Aldape KD. Molecular epidemiology of gliomas in adults. *Neurosurgical*

Focus. 2005;19(5):1–1

19. Hoschberg F, Toniolo P, Cole P, Scalcman M. Nonoccupational risk indicators of glioblastoma in adults. *J Neuroincol*. 1999; 8:55–60.
20. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2020 Mar 30];13(9):916–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877848>
21. EXTENT OF RESECTION AND SURVIVAL IN GLIOBLASTOMA MULTIFORME: IDENTIFICATION OF AND ADJUSTMENT FOR BIAS. *Neurosurgery* [Internet]. 2008 Mar 1;62(3):564–76. Available from: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317304.31579.17>
22. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Mar 10 [cited 2020 Mar 30];352(10):987–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>
23. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459–66. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#)
24. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma— Are we there yet? *Neuro Oncol*. 2013;15(1):4–27.
25. Nava F, Tramacere I, Fittipaldo A, Bruzzone MG, Dimeco F, Fariselli L, et al. Survival effect of first- and second-line treatments for patients with primary glioblastoma: A cohort study from a prospective registry, 1997–2010. *Neuro Oncol*. 2014;16(5):719–27

26. Tosoni A, Franceschi E, Poggi R, Brandes AA. Relapsed glioblastoma: Treatment strategies for initial and subsequent recurrences. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(9):49
27. Roy S, Lahiri D, Maji T, Biswas J. Recurrent Glioblastoma: Where we stand [retracted in: *South Asian J Cancer.* 2017 Oct-Dec;6(4):153]. *South Asian J Cancer.* 2015;4(4):163–173. doi:10.4103/2278-330X.175953
28. Chen MW, Morsy AA, Liang S, Ng WH. Re-do craniotomy for recurrent grade IV glioblastomas: Impact and outcomes from the National Neuroscience Institute Singapore. *World Neurosurg.* 2016;87:439–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.051>
29. Tully PA, Gogos AJ, Love C, Liew D, Drummond KJ, Morokoff AP. Reoperation for recurrent glioblastoma and its association with survival benefit. *Neurosurgery.* 2016;79(5):678–89. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0000000000001338>
30. Gonzalez F, Castro C, Castro O, Olaya N, Penagos PJ, Zubieta C, Melo G. Glioblastoma multiforme: actualidad en marcadores biomoleculares como factores de pronóstico a propósito de una serie de casos con sobrevivencia mayor a 2 años en el Instituto Nacional de Cancerología. INC- Colombia. 2014. Scielo Colombia. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v30n4/v30n4a08.pdf>
31. Vaz-Salgado MA, Villamayor M, Albarrán V, Alía V, Sotoca P, Chamorro J, et al. Recurrent Glioblastoma: A Review of the Treatment Options. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Aug 26;15(17):4279. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/17/4279>
32. Robin AM, Lee I, Kalkanis SN. Reoperation for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2017;28(3):407–28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1042368017300190>
33. Rubin M.C., Sagberg L.M., Jakola A.S., Solheim O. Primary versus Recurrent Surgery for Glioblastoma-a Prospective Cohort Study. *Acta*

34. Park J.K., Hodges T., Arko L., Shen M., Dello Iacono D., McNabb A., Olsen Bailey N., Kreisl T.N., Iwamoto F.M., Sul J., et al. Scale to Predict Survival after Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:[3838–3843](#). doi: 10.1200/JCO.2010.30.0582.
35. Sastry R.A., Shankar G.M., Gerstner E.R., Curry W.T. The Impact of Surgery on Survival after Progression of Glioblastoma: A Retrospective Cohort Analysis of a Contemporary Patient Population. *J. Clin. Neurosci.* 2018; 53:41–47. doi: 10.1016/j.jocn.2018.04.004.
36. Karschnia P, Vogelbaum MA, van den Bent M, Cahill DP, Bello L, Narita Y, et al. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021 May;149:23–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.002>
37. Furtak J, Kwiatkowski A, Śledzińska P, Bebyn M, Krajewski S, Szyłberg T, et al. Survival after reoperation for recurrent glioblastoma multiforme: A prospective study. *Surg Oncol* [Internet]. 2022 Jun;42(March 2022):101771. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960740422000640>
38. Robin AM, Lee I, Kalkanis SN. Reoperation for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2017 Jul;28(3):407–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2017.02.007>
39. Boiardi A, Silvani A, Eoli M, Lamperti E, Salmaggi A, Gaviani P, et al. Treatment of recurrent glioblastoma: can local delivery of mitoxantrone improve survival? *J Neurooncol* [Internet]. 2008 May 19;88(1):105–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-008-9540-6>
40. Ringel F, Pape H, Sabel M, et al; SN1 study group. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro-oncol* 2016;18(01):96–104

41. Hoover JM, Nwojo M, Puffer R, Mandrekar J, Meyer FB, Parney IF. Surgical outcomes in recurrent glioma: clinical article. *J Neuro- surg* 2013;118(06):1224–1231
42. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., Mikkelsen T., Schiff D., Abrey L.E., Yung W.K.A., Paleologos N., Nicholas M.K., Jensen R., et al. Bevacizumab Alone and in Combination with Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:[4733–4740](#).
doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721.
43. Barker FG, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, et al. Survival and Functional Status after Resection of Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Neurosurgery* [Internet]. 1998 Apr 1;42(4):709–19. Available from: <http://journals.lww.com/00006123-199804000-00013>
44. Ringel F, Pape H, Sabel M, Krex D, Bock HC, Misch M, et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro Oncol* [Internet]. 2016 Jan;18(1):96–104. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/nov145>
45. van Linde ME, Brahm CG, de Witt Hamer PC, Reijneveld JC, Bruynzeel AME, Vandertop WP, et al. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis. *J Neurooncol* [Internet]. 2017 Oct 20;135(1):183–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-017-2564-z>