

Factores pronósticos de supervivencia en pacientes mexicanos con glioblastoma multiforme

Ricardo Hernández-Reyna,¹
 Roberto Medellín-Sánchez,¹
 Ricardo M. Cerda-Flores,²
 Ana Laura Calderón-Garcidueñas³

RESUMEN

Objetivo: se revisaron los factores pre y transoperatorios que influyen en la supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme.

Métodos: se estudiaron todos los pacientes con este tumor entre 2000 y 2006. Se evaluaron las manifestaciones clínicas y el material histológico. La supervivencia posoperatoria se clasificó en menor y mayor de ocho meses, y se asoció con tipo de resección, grado de vascularización, grado de edema cerebral durante el transoperatorio y al Karnofsky preoperatorio.

Resultados: se estudiaron 120 (75 hombres). La edad osciló entre siete y 85 años; cuatro pacientes menores de 16 años (3.3 %) y 15 (12.5 %) de 70 años o más. La cefalea fue la manifestación más frecuente. Del total, 40 pacientes presentaron hemiparesia y seis, parestesias. De 120 tumores, 65 (54 %) se localizaron en el hemisferio derecho y 30 (25 %) en el izquierdo. La bilateralidad hemisférica (7 %) involucró lóbulos frontales. Histológicamente, 1.6 % de los tumores tuvieron componente sarcomatoso; 35 % de los pacientes vivió menos de ocho meses después del diagnóstico.

Conclusiones: la evaluación preoperatoria de Karnofsky y el edema transoperatorio son factores pronósticos de supervivencia.

SUMMARY

Objective: to study the pre- and transoperative factors that influence patients' survival with GM.

Methods: clinical and pathological records of all confirmed cases of GM diagnosed between 2000 and 2006 were included. Postoperative survival was divided in less or more than 8 months. χ^2 test was used.

Results: one hundred and twenty patients (45 women and 75 men) were studied. Age range was from 7 to 85 years, 3.3 % were 16 years old or younger and 12.5 % were 70 years old or older. Headache was the most frequent complain, 40 patients developed hemiparesia and 6 had parestesias. Predominance of white matter hemispheric lesions was observed: right hemispheric tumors 65 (54 %), left lesions 30 (25 %) and bilateral tumors 7 %. Histologically, 1.6 % of GM had a sarcomatous component; 35 % of patients survived less than 8 months. A difference between patients survival was the preoperative Karnofsky Performance Scale Score and the degree of cerebral edema during the surgical procedure.

Conclusions: pre-operative Karnofsky evaluation and edema during the surgical procedure were significant prognostic factors for survival.

¹Departamento de Neurocirugía

²Departamento de Genética de Poblaciones y Bioinformática, Centro de Investigación Biomédica del Noreste

³Departamento de Neuropatología

Autores 1 y 2, Hospital de Especialidades 25

Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León

Comunicación con:
 Ana Laura Calderón-Garcidueñas.
 Correo electrónico:
 acald911@hotmail.com

Introducción

Desde la introducción del concepto de gliomas por Virchow en 1864,¹ se ha enriquecido el conocimiento acerca de los gliomas en general y del glioblastoma multiforme en particular.

Entre los tumores primarios del sistema nervioso central, el glioblastoma multiforme es el glioma más frecuente y maligno en adultos; representa 12 a 15 % de las neoplasias intracraneales y 50 a 60 % de los tumores astrocíticos. Es responsable de 12 mil muer-

tes anuales en Estados Unidos y la supervivencia promedio de pacientes con esta patología es de 8.5 meses.² En Europa y Estados Unidos, la incidencia es de dos a tres casos nuevos anuales por 100 mil habitantes. En México, en 2002 fallecieron 58 612 personas por cáncer, lo que correspondió a 12.7 % del total de defunciones en ese año y a una tasa de 52.7 % por 100 mil habitantes. Durante 2002 se identificaron 1547 pacientes fallecidos por tumores de sistema nervioso central, que correspondieron a 2.64 % del total de defunciones, para una tasa de 1.5 por 100 mil habi-

Palabras clave

glioblastoma
 astrocitoma
 neoplasias
 tasa de supervivencia

Key words

glioblastoma
 astrocytoma
 neoplasms
 survival rate

tantes. En ese mismo año se registraron 1426 casos nuevos de neoplasias encefálicas, que representaron 1.32 % del total de neoplasias malignas registradas ese año.³ En nuestro país, el glioblastoma multiforme constituye cerca de 30 % de los gliomas y 9 % de las neoplasias intracraneales,⁴ con supervivencia media de 16 meses.⁴

Aunque puede afectar a niños, en general se observa en pacientes mayores de 50 años y la incidencia se incrementa con la edad. Es más frecuente en hombres. Es más común en mujeres blancas (1.5-1) que en afroamericanas, latinas y asiáticas. El glioblastoma multiforme suele ser supratentorial, uni o bilateral y puede ser multicéntrico. La sintomatología depende de la localización tumoral.⁵

El conocimiento de la genética de los glioblastomas multiformes incluye la descripción de mutaciones, sobreexpresión y pérdidas cromosómicas en diferentes genes, incluyendo p53,⁶ el receptor del factor de crecimiento epidérmico,⁷ MDM2,⁸ el gen del factor de crecimiento alfa derivado de plaquetas,⁹ el gen PTEN,¹⁰ el gen p16,¹¹ CXCR4 y CHEK2.^{12,13} Además, las células tumorales producen diferentes factores angiogénicos, citocinas y factores de crecimiento como el de crecimiento endotelial vascular, interleucina 8 (IL8) y del crecimiento fibroblástico.¹⁴ Todas estas características contribuyen a su naturaleza agresiva y progresiva, con pobre respuesta a los tratamientos convencionales con cirugía, quimio o radioterapia.

Se ha observado discreta supervivencia en pacientes con glioblastoma multiforme con volumen tumoral inferior a 10 cm³ tratados con quimioterapia. Algunos protocolos terapéuticos que han prolongado la supervivencia incluyen nimustatina, carboplatino, vincristina e interferón beta combinados con radioterapia.¹⁵ El uso de temozolamida más radioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme ha ocasionado mayor supervivencia que la radioterapia sola (14.6 *versus* 12.1 meses).^{16,17}

En pacientes con lesiones quísticas y recidivas tumorales se ha utilizado braquiterapia con Surgifoam® y mitoxantrona intracavitaria, con baja toxicidad y buena tolerancia.¹⁸⁻²⁰ Estudios experimentales en ratas con glioblastoma multiforme han demostrado que el clotrimazol (el cual inhibe al citocromo p450 y favorece el movimiento intracelular de calcio y potasio) incrementa la acción del cisplatino.²¹

En la siguiente investigación revisamos los casos de glioblastoma multiforme en un hospital de referencia del Noreste de México, analizamos la presentación y manifestaciones clínicas y los factores que influyen en la supervivencia.

Métodos

Estudio transversal analítico, retrolectivo, en el que se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme diagnosticados entre enero de 2000 y diciembre de 2006 en el Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León. Se incluyeron los pacientes operados que contaban con expediente (clínico y radiológico) y biopsia disponibles para su evaluación. Se registraron las manifestaciones clínicas, la localización de la lesión, porcentaje de resección, grado de vascularización del tumor y edema transoperatorio. Se determinó edad, síntoma o signo clínico de inicio, puntuaciones de Karnofsky pre y posoperatoria y el tratamiento. La supervivencia posoperatoria se clasificó como 1 cuando fue menor de ocho meses y como 2 cuando fue mayor a ese tiempo, en función de la supervivencia promedio informada en algunas series.²¹ Todos los pacientes tuvieron seguimiento mensual en el hospital durante los primeros seis meses y bimensual el resto del primer año, después fueron remitidos (con cita abierta de ser necesario) a sus clínicas correspondientes.

Respecto a la localización del tumor, se determinó el sitio y la lateralidad de la lesión.²¹ En cuanto al porcentaje de resección, se consideró total cuando se removió más de 90 % de la neoplasia, subtotal cuando osciló entre 60 y 80 %, parcial con menos de 60 % y biopsia cuando se tomó exclusivamente tejido para diagnóstico histológico. El edema cerebral transoperatorio se evaluó durante el acto quirúrgico y se clasificó como ausente, moderado y severo con herniación. La vascularización

Cuadro I

Manifestaciones clínicas en pacientes con glioblastoma multiforme

	Pacientes		Hombre		Mujer	
	n	%	n	%	n	%
Cefalea	60	50.0	35	29.2	25	20.8
Crisis convulsivas	20	16.6	14	11.7	6	5.0
Funciones mentales superiores alteradas	54	45.0	30	25.0	24	20.0
Focalización	46	38.3	28	23.3	18	15.0
Alteraciones visuales	8	6.6	6	5.0	2	1.7
Lateropulsión de la marcha	1	0.8	1	0.8	0	0.0

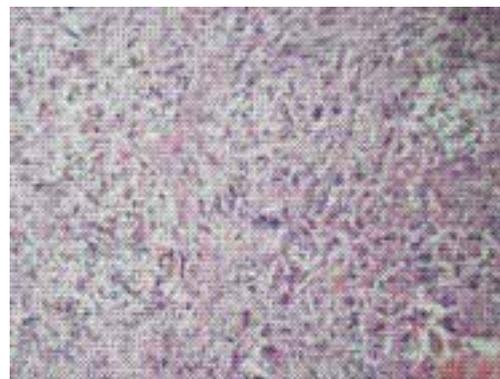


Figura 1. Corte histológico que muestra zona de transición entre el componente sarcomatoso y el componente glial pleomórfico (hematoxilina-eosina 400x)

tumoral se clasificó como escasa (menor o semejante al parénquima normal con congestión ausente o mínima), moderada (estados intermedios con tumores con congestión evidente) e intensa (vasos macroscópicamente anormales en número y morfología, vasos tortuosos, alta concentración de vasos por área de parénquima). Histológicamente, la lesión se clasificó como maligna de acuerdo con los parámetros establecidos por Kernohan y se aplicaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Desde el punto de vista imagenológico, se analizaron los estudios de la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear de cerebro. Se consideró tumor quístico cuando 50 % o más del volumen correspondía a líquido. Se determinó la extensión de la necrosis y el comportamiento con el medio de contraste. Se utilizó el paquete estadístico RxC con 50 mil simulacros (<http://www.marksgeneticsoftware.net/>), para determinar la asociación de la supervivencia con las variables independientes: tipo de resección, grado de vascularización, grado de edema cerebral durante el transoperatorio y el Karnofsky preoperatorio.

Resultados

Entre 2000 y 2006, 120 pacientes (45 mujeres y 75 hombres) con glioblastoma multiforme fueron diagnosticados y tratados en el Hospital de Especialidades 25. El rango de edad fue de siete a 85 años, cuatro pacientes menores de 16 años (3.3 %) y 15 (12.5 %) de 70 o más años. Las manifestaciones clínicas se describen en el cuadro I. El tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico osciló entre 15 días y 12 meses. La cefalea constituyó la manifestación más frecuente. Cuarenta pacientes presentaron hemiparesia y seis, parestesias. Los pacientes con alteraciones visuales refirieron únicamente disminución de la agudeza visual. La cefalea y la alteración de las funciones mentales superiores fueron comunes en hombres y mujeres, sin embargo, las crisis convulsivas y las alteraciones visuales fueron más comunes en los hombres.

Desde el punto de vista histológico, todos los glioblastomas multiformes fueron clásicos, con los criterios de anaplasia, pleomorfismo, necrosis en pseudopalizada y proliferación endovascular, sin embargo, en dos pacientes se observó un componente fusocelular maligno con alto índice mitótico y positivo para vimentina con la técnica de inmunohistoquímica, lo que se interpretó como componente sarcomatoso (figura 1).

Las localizaciones tumorales más frecuentes se muestran en el cuadro II. Del total de 120 tumores, 65 (54 %) tuvieron localización en sustancia blanca del hemisferio derecho y 30 (25 %) del izquierdo. La bilateralidad hemisférica se dio a expensas de la localización frontal. Dieciséis tumores se encontraban en áreas elocuentes, 39 cerca de áreas elocuentes y 65 en zonas no elocuentes.

Desde el punto de vista de imagen, 24 (20 %) pacientes presentaron lesiones quísticas de *novo* y en 21 (17.5 %) se observaron zonas extensas de necrosis (50 % o más del tejido tumoral). En general se observaron lesiones heterogéneas que se reforzaban en la periferia tras la administración del medio de contraste (figura 2).

Se realizó resección total en 19 pacientes, resección subtotal en 80, parcial en 18 y únicamente biopsia en tres. Durante el acto quirúrgico, 70 % (84 pacientes) de los pacientes cursó con edema

Hernández-Reyna R et al.
Supervivencia en glioblastoma

Cuadro II
Localización anatómica del glioblastoma multiforme según lateralidad

Localización del tumor	Lateralidad				Bilateral		Total	
	Derecha		Izquierda		n	%	n	%
Frontal	28	23.3	13	10.8	8	6.7	49	40.8
Parietal	10	8.3	8	6.7	0		18	15.0
Temporal	26	1.7	7	5.8	0		33	27.5
Occipital	1	0.8	2	1.7	0		3	2.5
GB	2	1.7	2	1.7	0		4	3.3
Tálamo	1	0.8	1	0.8			2	1.7
Otras	8	6.7	2	1.7	1	0.8	11	9.2
Total	76	63.3	35	29.2	9	7.5	120	100.0

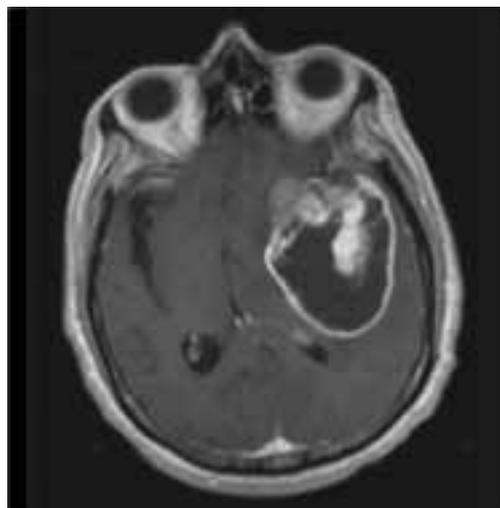


Figura 2. Estudio de resonancia magnética nuclear con contraste que muestra lesión heterogénea con intenso reforzamiento periférico

Hernández-Reyna R et al.
Supervivencia en glioblastoma

moderado, 18.3 % sin edema y en 11.7 % se observó edema severo con herniación cerebral. El grado de vascularización al momento de la cirugía se consideró leve en 13 pacientes (10.8 %), moderada en 77 (64.1 %) y severa en 30 (25 %). La evaluación de Karnofsky fue mayor de 80 en 78 pacientes (65 %).

En cuanto al tratamiento, además del procedimiento quirúrgico 70 pacientes (58.3 %) recibieron radioterapia con dosis de 45 Gy en 25 fracciones, 15 (12.5 %) radioterapia y quimioterapia con temozolamida. En tres además del tratamiento quirúrgico se administró quimioterapia sin radioterapia. Treinta y dos pacientes (26.6 %) no fueron considerados candidatos a radioterapia debido al deterioro neurológico avanzado en el momento de la valoración oncológica.

Todos los pacientes entre 20 y 60 años de edad con Karnofsky preoperatorio de 80 o mayor sobrevivieron más de ocho meses. De los cuatro pacientes menores de 16 años, solamente uno tuvo Karnofsky menor de 80 y falleció antes de los ocho

meses posteriores al diagnóstico. El 6.6 % del total sobrevivió más de 18 meses. Los diferentes factores que pueden influir en la supervivencia de los pacientes con glioblastomas multiformes se resumen en el cuadro III.

No se observó diferencia significativa entre los pacientes con supervivencia mayor o menor de ocho meses respecto al tipo de resección y grado de vascularización, pero sí en cuanto a la valoración preoperatoria del Karnofsky y al grado de edema cerebral durante el transoperatorio, que se mantuvo independientemente del sexo del paciente (datos no presentados).

Discusión

El Hospital de Especialidades 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, recibe pacientes de ocho estados de la República mexicana. Durante el periodo analizado, mensualmente se atendieron uno o dos pacientes con glioblastoma multiforme. Fue evidente el franco predominio del tumor en hombres, lo cual coincide con informes previos, incluso en la etapa infantil.²² Las manifestaciones clínicas asociadas fueron variadas, sin embargo, 50 % de los pacientes indicó cefalea, en general dolor opresivo. De acuerdo con la literatura, incluso en pacientes con cefalea crónica previa es evidente un cambio en el tipo, intensidad y presentación de la cefalea asociada con el tumor; en general, en tumores infratentoriales es más frecuentemente el dolor localizado.²³

La transformación sarcomatosa del glioblastoma multiforme es ampliamente conocida y se origina de una misma clona neoplásica.^{24,25} En nuestra serie, solo 1.6 % presentó esta transformación, proporción más baja que la referida en otras series (2.4-4.9 %). La evolución de este tipo de glioblastoma multiforme es rápida, con supervivencia inferior a los ocho meses, como sucedió en nuestros pacientes.²⁶

La localización tumoral es un factor que influye en el pronóstico y opciones terapéuticas. En nuestra serie, la más frecuente fue la frontal, seguida por la temporal, con involucro predominantemente de sustancia blanca hemisférica, lo que coincide con algunas series.²⁷ También fue evidente el franco predominio de lesiones en el hemisferio derecho.

Los diferentes informes coinciden en que el glioblastoma multiforme quístico tiene mejor pronóstico que el no quístico, debido básicamente a menor infiltración hacia el parénquima adyacente,

Cuadro III
Características clínicas en pacientes con glioblastoma multiforme

	Supervivencia				Total	
	> 8 meses		< 8 meses		n	%
	n	%	n	%		
Tipos de resección						
Total	11	9.2	8	6.7	19	15.8
Subtotal	56	46.7	24	20.0	80	66.7
Parcial	10	8.3	8	6.7	18	15.0
Biopsia	1	0.8	2	1.7	3	2.5
Probabilidad = 0.295						
Edema transoperatorio						
Sin	18	15.0	4	3.3	22	18.3
Moderado	57	47.5	27	22.5	84	79.0
Severo con herniación	3	2.5	11	9.2	14	11.7
Probabilidad = 0.001						
Vascularización de la lesión						
Escasa	10	8.3	3	2.5	13	10.8
Moderada	53	44.2	24	20.0	77	64.2
Intensa	15	12.5	15	12.5	30	25.0
Probabilidad = 0.134						
Valoración Karnofsky preoperatoria						
> 80	66	55.0	17	14.2	83	69.2
< 80	12	10.0	25	20.8	37	30.8
Probabilidad = 0.0000001						

con una tasa de supervivencia a dos años de 50 % comparada con 17 % en el no quístico.²⁸ En nuestra serie, 20 % fue de naturaleza quística; todos los pacientes sobrevivieron más de ocho meses, con excepción de aquel con componente sarcomatoso.

En cuanto al grado de resección, la mayoría de nuestros pacientes tuvo resección subtotal. Aunque persiste la controversia de si la extensión de la resección influye en el pronóstico,^{29,30} este parámetro no fue estadísticamente significativo en la supervivencia mayor o menor de ocho meses. De las otras variables estudiadas, únicamente el edema transoperatorio y la valoración de Karnofsky preoperatoria tuvieron impacto en la supervivencia. Esto es lógico, pues un mayor deterioro neurológico preoperatorio traduce una enfermedad más avanzada, generalmente acompañada de grados variables de edema cerebral. Por otro lado, el edema cerebral transoperatorio severo con herniación es un factor de mal pronóstico, con escasa respuesta al tratamiento médico y aumento de la morbilidad y mortalidad.

Se ha observado que el grado de edema preoperatorio influye en la supervivencia.³¹ La extensión del edema en glioblastoma multiforme varía ampliamente. En la tercera parte de los pacientes, es menor al tamaño del tumor, en otro tercio es igual y en el resto excede el tamaño del glioblastoma multiforme. La formación de edema alrededor del tumor es el resultado de la alteración de la barrera hematoencefálica generada por la secreción de sustancias vasoactivas tumorales y la angiogénesis propia de la neoplasia.³² Para crecer, el tumor estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos, especialmente mediante la producción del factor de crecimiento endotelial. Sin embargo, los vasos resultantes son estructural y funcionalmente anormales y contribuyen al microambiente hostil (baja tensión de oxígeno y alta presión de fluido intersticial), que selecciona un fenotipo más maligno con incremento en la morbilidad y mortalidad.³³

El 35 % de los pacientes tuvo supervivencia menor de ocho meses. En este grupo se encontraban los pacientes con mayor deterioro neurológico al momento del ingreso y una proporción significativa no recibió radioterapia debido a esta condición.

Existen algunas estrategias nuevas que han prolongado la supervivencia y algunas otras son prometedoras. La combinación de temozolomida y radioterapia o radioterapia seguida por este medicamento se recomienda para pacientes entre 18 y 70 años de edad, con diagnóstico de glioblastoma multiforme y que estén en condiciones de some-

terse a este tratamiento.³⁴ La combinación de viroterapia y radioterapia tienen acciones sinérgicas.³⁵ Las estrategias antiangiogénicas parecen prometedoras. Algunas investigaciones sugieren que el bloqueo de la señalización de DLL4/Notch y de las vías del factor de crecimiento endotelial vascular pueden ser útiles en el tratamiento de esta neoplasia,³⁶ sin embargo, hasta el momento y a pesar de los avances en el conocimiento de la biología del glioblastoma multiforme y del tratamiento quirúrgico agresivo, la radioterapia y la quimioterapia, esta entidad continúa siendo una neoplasia que irremediamente causa la muerte.

Referencias

1. Yasargil MG. Legacy of microneurosurgery: memoirs, lessons, and axioms. *Neurosurgery* 1999;45(5):1025-1092.
2. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985; 56(5):1106-1111.
3. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México, 2002. México: Secretaría de Salud; 2003.
4. López-González MA, Sotelo J. Brain tumors in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma. *Surg Neurol* 2000;53(2):157-162.
5. Mineo JF, Quintin-Roue I, Lucas B, Buburusan V, Besson G. Glioblastomas: clinical study and search for prognostic factors. *Neurochirurgie* 2002;48(6):500-509.
6. Bouvier-Labit C, Chinot O, Ochi C, Gambarelli D, Dufour H, Figarella-Branger D. Prognostic significance of Ki67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24 (5):381-388.
7. Von Deimling A, Louis DN, von Ammon K, Petersen I, Hoell T, Chung RY, et al. Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1992; 77(2):295-301.
8. Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kouzelis K, Hadjiyannakis M, Priftis A, Stamoulis G, et al. MDM2 and p53 expression in gliomas: a multivariate survival analysis including proliferation markers and epidermal growth factor receptor. *Br J Cancer* 1997;75(9):1269-1278.
9. Ekstrand AJ, Sugawa N, James CD, Collins VP. Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(10):4309-4313.
10. Duerr EM, Rollbrocker B, Hayashi Y, Peters N, Meyer-Puttlitz B, Louis DN, et al. PTEN mutations in gliomas and glioneuronal tumors. *Oncogene* 1998;16 (17):2259-2264.
11. Nalabothula N, Lakka SS, Dinh DH, Gujrati M, Olivero WC, Rao JS. Sense p16 and antisense uPAR bicistronic construct inhibits angiogenesis and induces glioma cell death. *Int J Oncol* 2007;30(3):669-678.
12. Bian XW, Yang SX, Chen JH, Ping YF, Zhou XD, Wang QL, et al. Preferential expression of chemokine receptor CXCR4 by highly malignant human gliomas and its association with poor patient survival. *Neurosurgery* 2007;61(3): 570-579.
13. Simon M, Ludwig M, Fimmers R, Mahlberg R, Müller-Erkwoh A, Köster G, et al. Variant of the CHEK2 gene as a prognostic marker in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2006;59(5):1078-1085.

14. Hotfilder M, Knupfer H, Mohlenkamp G, Pennekamp P, Knupfers M, Van Gool S, et al. Interferon-gamma increases IL-6 production in human glioblastoma cell lines. *Anticancer Res* 2000;20 (6B):4445-4450.
15. Aoki T, Takahashi JA, Ueba T, Oya N, Hiraoka M, Matsui K, et al. Phase II study of nimustine, carboplatin, vincristine, and interferon-B with radiotherapy for glioblastoma multiforme: experience of the Kyoto Neuro-Oncology Group. *J Neurosurg* 2006;105(3): 385-391.
16. Hau P, Koch D, Hundsberger T, Marg E, Bauer B, Rudolph R, Rauch M, et al. Safety and feasibility of longterm temozolomide treatment in patients with highgrade glioma. *Neurology* 2007;68(9):688-690.
17. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoom MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-996.
18. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 356(15):1527-1535.
19. Ferroli P, Broggi M, Franzini A, Maccagnano E, Lamperti M, Boiardi A, et al. Surgifoam and mitoxantrone in the glioblastoma multiforme postresection cavity: the first step of locoregional chemotherapy through an ad hoc-placed catheter: technical note. *Neurosurgery* 2006;59(2):E4 33-434.
20. Gabayan A, Green S, Sanan A. GliaSite brachytherapy for treatment of recurrent malignant gliomas: a retrospective multi-institutional analysis. *Neurosurgery* 2006; 58(4):701-709.
21. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney 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):190-198.
22. Ulutin C, Fayda M, Aksu G, Cetinayak O, Kuzhan O, Ors F, et al. Primary glioblastoma multiforme in younger patients: a singleinstitution experience. *Tumori* 2006;92(5):407-411.
23. Schankin CJ, Ferrari U, Reinisch VM, Birnbaum T, Goldbrunner R, Straube A. Characteristics of brain tumor-associated headache. *Cephalalgia* 2007;27 (8):904-911.
24. Alatakis S, Stuckey S, Siu K, McLean C. Gliosarcoma with osteosarcomatous differentiation: review of radiological and pathological features. *J Clin Neurosci* 2004;11(6):650-656.
25. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, Scheithauer BW, Jenkins RB, Wang CH, et al. Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results. *J Neurosurg* 1998;89(3):425-430.
26. Borota OC, Scheie D, Bjerkhagen B, Jacobsen EA, Skullerud K. Gliosarcoma with liposarcomatous component, bone infiltration and extracranial growth. *Clin Neuropathol* 2006;25(4): 200-203.
27. Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol* 2007; 9(3):319-325.
28. Utsuki S, Oka H, Suzuki S, Shimizu S, Tanizaki Y, Kondo K, et al. Pathological and clinical features of cystic and noncystic glioblastomas. *Brain Tumor Pathol* 2006;23(1):29-34.
29. Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, Ramírez C, Maurage CA, Blond S, et al. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients. *Acta Neurochir* 2007;149(3):245-252.
30. Jeremi B, Grulici D, Samardzi M, Antunovi V, Joksimovi M, Djuri LJ, et al. The effect of extent of tumor resection on the outcome of combined therapy in patients with glioblastoma multiforme. *Srp Arh Celok Lek* 1997;125(3-4):93-98.
31. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(10):2466-2474.
32. Stashuk GA, Balkanov AS. The comparison of glioblastoma and its surrounding edema by MRI of brain. *Vestn Rentgenol Radiol* 2006;(3):19-23.
33. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(8):610-622.
34. Perry J, Laperriere N, Zuraw L, Chambers A, Spithoff K, Cairncross JG, et al. Adjuvant chemotherapy for adults with malignant glioma: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2007;34(4):402-410.
35. Liu C, Sarkaria JN, Petell CA, Paraskevaku G, Zollman PJ, Schroeder M, et al. Combination of measles virus virotherapy and radiation therapy has synergistic activity in the treatment of glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2007;13(23):7155-7165.
36. Li JL, Sainson RC, Shi W, Leek R, Harrington LS, Preusser M, et al. Delta-like 4 Notch ligand regulates tumor angiogenesis, improves tumor vascular function, and promotes tumor growth in vivo. *Cancer Res* 2007;67(23):11244-11253.