

PENGOBATAN GLIOBLASTOMA MULTIFORME SAAT INI DAN MASA DEPAN: LITERATURE REVIEW

Anggela

Program Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro
No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia
*anggela Fauzi18@gmail.com

ABSTRAK

Glioblastoma multiforme (GBM) ditandai dengan pertumbuhan yang cepat dan invasi yang difasilitasi oleh migrasi sel dan degradasi matriks ekstraseluler. Meskipun GBM adalah tumor langka dengan insiden secara global kurang dari 10 per 100.000 orang, prognosinya yang buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 14-15 bulan setelah diagnosis menjadikannya masalah kesehatan yang penting. Pasien yang terdiagnosis GBM memiliki presentasi klinis yang muncul akibat mekanisme langsung (primer) dan mekanisme tidak langsung (sekunder) karena peningkatan tekanan intrakranial. Saat ini, metode diagnostik untuk mendeteksi GBM mengandalkan tes neurologis dan metode neuroimaging. Segera setelah ditemukan adanya tumor pada sistem saraf otak maka dilakukan pembedahan sebagai bentuk terapi dan diagnosis histopatologis. Tujuan untuk meninjau mengenai tatalaksana terkini dari GBM dan memaksimalkan tingkat pemulihan, meminimalisir efek samping dan memperpanjang angka harapan hidup pasien. Penelitian ini merupakan tinjauan literatur. Database online utama (Perpustakaan Cochrane, PubMed, dan Science Direct) dicari menggunakan kata kunci berikut (“GBM” ATAU “glioblastoma multiforme”) DAN (“treatment) dan dipersempit lebih jauh ke jurnal yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir. Perawatan khusus untuk glioblastoma melibatkan reseksi bedah massa tumor, diikuti dengan perawatan radioterapi dan kemoterapi.

Kata kunci: glioblastoma multiforme; neuroimaging; reseksi bedah

CURRENT AND FUTURE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) is characterized by rapid growth and invasion which is facilitated by cell migration and degradation of the extracellular matrix. Although GBM is a rare tumor with a global incidence of less than 10 per 100,000 people, its poor prognosis with survival rates 14-15 months after diagnosis makes it an important health problem. Patients diagnosed with GBM have clinical presentations that arise from direct (primary) and indirect (secondary) mechanisms due to increased intracranial pressure. Currently, diagnostic methods for detecting GBM rely on neurological tests and neuroimaging methods. As soon as a tumor was found in the brain's nervous system, surgery was performed as a form of therapy and histopathological diagnosis. Aims to review the current management of GBM and maximize recovery rates, minimize side effects and extend patient life expectancy. This research is a literature review. Major online databases (Cochrane Libraries, PubMed, and Science Direct) were searched using the following keywords (“GBM” OR “glioblastoma multiforme”) AND (“treatment) and narrowed down further to journals published within the last 10 years. Specific treatment for glioblastoma involves surgical resection of the tumor mass, followed by radiotherapy and chemotherapy.

Keywords: glioblastoma multiforme; neuroimaging; surgical resection

PENDAHULUAN

Glioblastoma adalah jenis kanker agresif yang dapat terjadi di otak atau sumsum tulang belakang. Glioblastoma terbentuk dari sel yang disebut astrosit yang menunjang sel saraf. Glioblastoma multiforme (GBM) adalah tumor otak primer ganas yang paling umum, dengan insiden 3,19 kasus per 100.000 orang dalam setahun (Batash et al., 2017), dan usia rata-rata diagnosis adalah 64 tahun. Insiden lebih tinggi pada pria dan individu ras kulit putih dan etnis

non-Hispanik (Thakkar et al., 2014). Secara etiologi, beberapa faktor risiko terkait yang mengarah pada berkembangnya GBM. Faktor-faktor tersebut meliputi genetik dan lingkungan. Faktor risiko lingkungan meliputi paparan radiasi pengion terapeutik dan faktor-faktor seperti vinil klorida atau pestisida, merokok, penyulingan minyak bumi atau pekerjaan produksi dan pekerjaan di manufaktur karet sintetis. Sebagian besar faktor risiko bersifat sporadis, dan tidak ada faktor risiko spesifik teridentifikasi yang menyebabkan GBM (Omuro & DeAngelis, 2013; Thakkar et al., 2014).

Akibat faktor-faktor risiko tersebut ada beberapa terapi yang dapat digunakan untuk mengatasi GBM. Terapi konvensional glioblastoma yang baru didiagnosis biasanya melibatkan pendekatan empat rangkaian meliputi reseksi tumor. Setelah pembedahan, radioterapi ajuvan diberikan bersamaan dengan kemoterapi pemeliharaan biasanya temozolamide (TMZ), serta terapi *Tumor Treating Fields Treatment* (TTF) modalitas pengobatan kanker yang menggunakan medan listrik bolak-balik frekuensi menengah (~100-500 kHz) dan intensitas rendah (1-3 V/cm) untuk mengganggu pembelahan sel (Lukas et al., 2019; Elif Ozdemir-Kaynak et al., 2018; Wenger et al., 2018).

Dari keseluruhan terapi GBM, terapi pembedahan merupakan modalitas awal yang dilakukan setelah pasien terdiagnosis GBM melalui *neuroimaging* sekaligus tatalaksana standar untuk glioblastoma. Pendekatan ini mencakup pertimbangan reseksi bedah secara luas pada jaringan tumor meskipun seluruh tumor tidak dapat diangkat. Reseksi tumor bila memungkinkan harus mengikuti agresivitas glioblastoma yang ditandai dengan infiltrasi ke jaringan sekitarnya dan vaskularisasi tumor yang luas. Reseksi maksimal yang dilakukan bertujuan untuk menghilangkan efek massa, mencapai *cytoreduction*, dan menyediakan jaringan yang memadai untuk mendiagnosis tumor secara histologis dan molekuler (Jakola et al., 2012; Omuro & DeAngelis, 2013).

Berdasarkan literatur, GBM yang tidak ditatalaksana pembedahan atau non-pembedahan memiliki prognosis yang sangat buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pada 4-5% kasus, dan kelangsungan hidup 2 tahun pada 26-33%. Secara keseluruhan rata-rata keberlangsungan hidup selama 15 bulan (Batash et al., 2017; Thakkar et al., 2014). Sebagian besar pasien meninggal kurang dari satu tahun sejak tanggal didiagnosis (Alifieris & Trafalis, 2015; Witthayanuwat et al., 2018). Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah untuk mengetahui tatalaksana yang tepat untuk pasien yang didiagnosis dengan glioblastoma multiforme dan meningkatkan persentasi prognosis dari penyakit supaya angka harapan hidup pasien dapat meningkat. Meskipun diketahui bahwa GBM memiliki prognosis yang buruk, namun tidak sedikit penelitian telah menyoroti pentingnya memaksimalkan pengangkatan tumor untuk meningkatkan harapan hidup pasien GBM (Jakola et al., 2012).

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan literatur. Database online utama (Perpustakaan Cochrane, PubMed, dan Science Direct) dicari menggunakan kata kunci berikut (“GBM” ATAU “glioblastoma multiforme”) DAN (“treatment) dan dipersempit lebih jauh ke jurnal yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebuah studi mengenai angka kesintasan pasien GBM yang dilakukan pada tahun 2013 menunjukkan bahwa nilai tengah kesintasan pasien yang menggunakan kemoterapi temozolamide disertai dengan radioterapi paska pembedahan menunjukkan angka yang lebih

tinggi (38,2%) dibandingkan dengan kelompok yang hanya menggunakan radioterapi pasca pembedahan (17,2%) ($p < 0,001$) (Witthayanuwat et al., 2018).

Tinjauan sistematis lainnya oleh Shiyu Liu menguatkan pernyataan bahwa temozolamide sebagai modalitas pengobatan terbaru pada GBM yang dapat digunakan sebagai terapi adjuvant dari pembedahan dan radioterapi. Saat ini, pengobatan utama untuk pasien GBM adalah protokol Stupp klasik [14], yang meliputi eksisi bedah terbesar, RT dikombinasikan dengan kemoterapi, dan kemoterapi adjuvan dengan temozolamide (TMZ) selama 6-12 program. Teknologi radiasi dasar meliputi RT konvensional, RT konformal tiga dimensi, RT termodulasi intensitas, dan RT stereotactik. Dosis radiasi fraksionasi konvensional adalah 54–60 Gy/1,8–2 Gy/30–33f. TMZ adalah rezim kemoterapi umum dengan dosis 75 mg/m², yang diberikan setiap hari (7 hari/minggu). Selama fase pemeliharaan, pasien GBM menerima TMZ dengan dosis 150-200 mg/m² setiap hari, lima kali setiap 28 hari (Liu et al., 2021)

Glioblastoma multiforme (GBM) adalah tumor otak ganas agresif yang paling umum. Jenis tumor ini muncul dari kelompok jaringan neuroepitel otak yaitu astrocytoma, yang bersifat heterogen dan termasuk dalam keluarga kanker besar astrocytoma yang paling berbahaya yaitu astrocytoma grade IV. Jenis tumor ganas ini muncul dari sel glial-astrocytoma yang memiliki peranan penunjang sistem saraf. (Sasmita et al., 2018) Gambaran histopatologis menunjukkan adanya nekrosis dan proliferasi endotel, yang menghasilkan penetapan grade IV, grade tertinggi dalam klasifikasi tumor otak oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) (Wirsching et al., 2016). Menurut klasifikasi WHO, astrocytoma secara histologis dan klinis diklasifikasikan menjadi empat jenis: astrocytoma pilositik, astrocytoma difus, astrocytoma anaplastik, dan glioblastoma multiforme. Astrocytoma pilositik dan astrocytoma difus ditandai dengan tingkat pertumbuhan yang relatif rendah, sedangkan untuk astrocytoma anaplastik dan glioblastoma multiforme ditandai dengan proliferasi umum yang tidak terkontrol, penetrasi jaringan difus, dan neurodegenerasi (Cao et al., 2017; Wirsching et al., 2016).

Meskipun GBM adalah tumor langka dengan insiden global kurang dari 10 per 100.000 orang, prognosinya yang buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 14-15 bulan setelah diagnosis menjadikannya masalah kesehatan masyarakat yang penting (Hanif et al., 2017; Thakkar et al., 2014). Glioma ganas adalah penyebab utama ketiga kematian akibat kanker pada orang berusia antara 15 hingga 34 tahun, terhitung 2,5% dari angka kematian akibat kanker global. Di antara glioma, glioblastoma multiforme mewakili 50%, dengan insiden maksimum pada pasien berusia lebih dari 65 tahun (Lombardi et al., 2015; Mallick et al., 2016).

Glioblastoma multiforme memiliki serangkaian perubahan yang sangat luas, baik genetik maupun epigenetik, yang menghasilkan sejumlah besar subkelompok mutasi, beberapa di antaranya memiliki peran yang besar dalam kelangsungan hidup pasien yang independen terhadap respons pengobatan. Semua komponen tersebut tidak hanya mewakili siklus tertutup tetapi juga relevan dengan perilaku biologis tumor dan resistensi terhadap pengobatan karena mereka membentuk perilaku patobiologis dan perjalanan klinis (Stoyanov et al., 2018). Meskipun penelitian ekstensif, asal seluler glioblastoma dan mekanisme patofisiologi gliomagenesis tetap tidak pasti. Penelitian tentang sel asal glioblastoma sering melibatkan penargetan populasi sel prekursor yang berbeda dalam model tikus transgenik dan mengeksplorasi efek dari intervensi ini pada perkembangan glioma (Lukas et al., 2019; Sasmita et al., 2018; Stoyanov et al., 2018).

Presentasi klinis GBM biasanya terkait dengan aspek fungsional dari area otak yang terlibat. Tumor di daerah tertentu menyebabkan gejala yang jelas seperti kelemahan terus-menerus, mati rasa, kehilangan penglihatan, atau perubahan bahasa. Dengan gejala tersebut, ukuran tumor pada pencitraan cenderung lebih kecil. Terkadang gejala dapat berkembang dengan cepat, yang mungkin disalahartikan sebagai stroke (Omuro & DeAngelis, 2013). Tumor di area lain otak dapat menyebabkan gejala yang lebih halus seperti disfungsi eksekutif, gangguan mood, kelelahan, dan gangguan memori ringan. Tumor tersebut sering berpusat di lobus frontal, lobus temporal, atau corpus callosum dan cenderung lebih besar setelah ditemukan. Kejang hanya terjadi pada sebagian kecil pasien yang baru didiagnosis dengan GBM (sekitar 25%) dan biasanya mudah dikendalikan dengan antikonvulsan selama perjalanan penyakit (Alexander & Cloughesy, 2017). Lebih dari setengah pasien dengan GBM biasanya datang dengan riwayat klinis singkat yang berkisar antara 3-6 bulan, namun jika tumor berkembang dari astrositoma derajat rendah, riwayat klinis dapat berlangsung selama beberapa tahun (Hanif et al., 2017).

Pasien dengan GBM dapat hadir dengan tanda dan gejala yang berbeda, yang dihasilkan oleh tiga mekanisme yaitu: A.) Efek langsung yaitu kerusakan jaringan otak akibat nekrosis yang menimbulkan gejala seperti defisit saraf fokal (40-60%) dan gangguan kognitif. Tanda dan gejala yang ditimbulkan oleh keganasan tergantung pada daerah otak yang terkena tumor. Misalnya, pasien yang menunjukkan masalah pendengaran dan penglihatan menunjukkan bahwa tumor terletak di area lobus temporal, sedangkan 20-40% pasien datang dengan perubahan kepribadian sebagai konsekuensi dari tumor yang terletak di lobus frontal, sehingga mengganggu fungsi kognitif. Jika tumornya besar dengan massa yang signifikan dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam gaya berjalan dan inkontinensia. B.) Dengan efek sekunder dari peningkatan tekanan intrakranial, yang merupakan konsekuensi langsung dari peningkatan bertahap dalam ukuran tumor dan peningkatan edema di sekitar tumor, yang menyebabkan pergeseran isi intrakranial, mengakibatkan sakit kepala yang merupakan ciri khas pada 30-50% pasien GBM. Sakit kepala biasanya terlokalisasi secara unilateral dengan tingkat keparahan yang progresif dan tidak memiliki pola nyeri yang spesifik. Sakit kepala ini juga dapat dikaitkan dengan muntah dan edema papil, yang sekarang jarang terlihat karena deteksi penyakit pada tahap lebih awal. C.) Tergantung pada lokasi tumor, 20-40% kasus juga dapat muncul dengan kejang biasanya dengan onset fokal, yang dapat berupa kejang parsial sederhana, parsial kompleks, atau umum (Alexander & Cloughesy, 2017; Hanif et al., 2017; Omuro & DeAngelis, 2013).

Manifestasi klinis yang muncul kebanyakan muncul akibat mekanisme desak ruang, sehingga dari manifestasi tersebut dapat diarahkan untuk mendiagnosis tumor intracranial. Salah satu masalah utama penanganan glioblastoma terkait dengan strategi diagnostik dianggap masih kurang efektif. Saat ini, metode diagnostik utama untuk mendeteksi glioma mengandalkan tes neurologis dan metode neuroimaging, yang dilakukan ketika penyakit sudah pada stadium lanjut (Mondal et al., 2017; Posti et al., 2015). Selama 20 tahun terakhir, magnetic resonance imaging (MRI) telah menjadi standar dalam pencitraan tumor otak untuk menentukan batas lesi termasuk ukuran, bentuk, dan lokasi tumor. Namun, ada sejumlah perkembangan MRI yang muncul dengan potensi untuk memberikan lebih banyak detail tentang perubahan struktural yang membedakan subtype glioma tingkat tinggi. Misalnya, pencitraan berbobot difusi tingkat lanjut dapat membedakan populasi jaringan lunak berdasarkan kepadatan seluler, sehingga membedakan GBM dari limfoma ganas (Carlsson et al., 2014).

Biasanya apabila setelah terbukti adanya masa tumor otak pada hasil pemeriksaan MRI, tatalaksana akan segera dilakukan. Standar perawatan saat ini untuk pasien glioma tingkat tinggi tidak hanya mencakup manajemen terapeutik (yaitu terapi anti-tumor), tetapi juga termasuk memberikan perawatan suportif yang efektif kepada pasien. Perawatan suportif yang efektif memerlukan pengelolaan berbagai tanda dan gejala penyakit, yang terdiri dari pengelolaan edema serebral, kejang, gangguan saluran pencernaan, osteoporosis, tromboemboli vena, gangguan kognitif dan gangguan mood (Mrugala, 2013; Omuro & DeAngelis, 2013). Gejala neurologis berkurang secara signifikan pada pemberian kortikosteroid, namun karena efek sampingnya yang substansial; biasanya diturunkan secara bertahap pada awal rejimen pengobatan. Dekسامetason, biasanya merupakan kortikosteroid pilihan pada pasien ini karena aktivitas mineralokortikoidnya yang rendah. Pada pasien dengan kejang, Levetiracetam sering diresepkan karena profil toksisitasnya yang rendah dan tidak ada interaksi obat dengan obat dengan agen kemoterapi. Manajemen terapeutik spesifik melibatkan pembedahan/reseksi bedah tumor bersama dengan radiasi dan terapi adjuvant temozolomide (TMZ) secara bersamaan (Mrugala, 2013).

Pendekatan awal standar untuk sebagian besar tumor SSP primer adalah reseksi bedah aman maksimal, yang memungkinkan diagnosis histologis yang akurat, genotipe tumor, dan pengurangan volume tumor (Tan et al., 2020). Perawatan khas untuk glioblastoma melibatkan reseksi bedah massa tumor, diikuti dengan perawatan radioterapi dan kemoterapi. Namun, terapi semacam itu sering terbukti tidak efektif, mengingat tingginya tingkat kekambuhan, munculnya resistensi tumor secara umum dari waktu ke waktu, ditambah dengan kerusakan neurologis pasien yang serius (E. Ozdemir-Kaynak et al., 2018).

Luasnya reseksi bedah tergantung pada lokasi dan kefasihan area otak yang terlibat. GBM adalah tumor lokal yang sangat invasif yang tidak dapat disembuhkan sepenuhnya dengan pembedahan dan kekambuhan terjadi pada sekitar 80% kasus biasanya dalam 2-3 cm dari batas lesi asli. Namun, dalam kasus pasien baru diagnostik, tingkat reseksi bedah memegang nilai prognostik, tetapi sekali lagi tumor yang berada di situs seperti korteks fasih, batang otak atau ganglia basal tidak dapat menerima intervensi bedah dan pasien ini biasanya memiliki prognosis yang lebih buruk (Mrugala, 2013; E. Ozdemir-Kaynak et al., 2018).

Terlepas dari radikalitasnya, reseksi bedah glioblastoma seringkali tidak memadai, mengingat adanya sisa fokus mikroskopis yang sering, menyebabkan kekambuhan atau bahkan kekambuhan penyakit (Wilson et al., 2014). Ini terutama karena pertumbuhan infiltratif mereka, serta kemampuan proliferasif mereka yang tinggi. Namun, banyak penelitian telah menyoroti pentingnya memaksimalkan pengangkatan tumor untuk meningkatkan harapan hidup pasien glioblastoma multiforme (GBM). Faktanya, sangat penting untuk menghilangkan massa tumor hingga batas dengan jaringan sehat di sekitarnya, agar memiliki efek menguntungkan pada tingkat kelangsungan hidup pasien (Lara-Velazquez et al., 2017; Opoku-Darko et al., 2018). Namun, bahkan reseksi tumor radikal tidak meyakinkan karena sering diikuti dengan kekambuhan penyakit (Silantsev et al., 2019).

Prognosis pasien dewasa dengan GBM tetap buruk; namun, reseksi bedah lengkap dan perawatan adjuvan meningkatkan kelangsungan hidup bebas perkembangan dan secara keseluruhan (Ahmadloo et al., 2013). Lebih tepatnya, penulis melaporkan ukuran efek dalam dimensi pengurangan kelangsungan hidup sebesar 10 minggu per 4 minggu penundaan atau 11 minggu per 6 minggu penundaan. Studi yang sama mengukur peningkatan risiko kematian sebesar 2% untuk setiap hari keterlambatan atau sebesar 8,9% untuk setiap minggu

keterlambatan sampai dimulainya radioterapi (Seidlitz et al., 2015). Kelangsungan hidup keseluruhan pada GBM biasanya kurang dari 12 bulan dan kelangsungan hidup jangka panjang jarang terjadi. Saat ini, reseksi bedah optimal yang aman diikuti dengan radioterapi adjuvan dan kemoterapi dianggap sebagai pendekatan pengobatan standar untuk pasien dengan GBM. Namun, meskipun ada kemajuan dalam 3 dekade terakhir, hasilnya tetap buruk (Ahmadloo et al., 2013).

SIMPULAN

Glioblastoma multiforme (GBM) adalah tumor otak ganas dengan prognosis yang buruk, namun dengan modalitas tatalaksana saat ini berupa reseksi tumor luas dikombinasikan dengan radioterapi dan agen kemoterapi dapat meningkatkan angka kesintasan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmadloo, N., Kani, A.-A., Mohammadianpanah, M., Nasrolahi, H., Omidvari, S., Mosalaei, A., & Ansari, M. (2013). Treatment outcome and prognostic factors of adult glioblastoma multiforme. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 25(1), 21-30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jnci.2012.11.001>
- Alexander, B. M., & Cloughesy, T. F. (2017). Adult Glioblastoma. *J Clin Oncol*, 35(21), 2402-2409. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.0119>
- Alifieris, C., & Trafalis, D. T. (2015). Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther*, 152, 63-82. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.005>
- Batash, R., Asna, N., Schaffer, P., Francis, N., & Schaffer, M. (2017). Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review. *Curr Med Chem*, 24(27), 3002-3009. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170516123206>
- Cao, H., Wang, F., & Li, X.-J. (2017). Future Strategies on Glioma Research: From Big Data to the Clinic. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 15(4), 263-265. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.07.001>
- Carlsson, S. K., Brothers, S. P., & Wahlestedt, C. (2014). Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med*, 6(11), 1359-1370. <https://doi.org/10.15252/emmm.201302627>
- Hanif, F., Muzaffar, K., Perveen, K., Malhi, S. M., & Simjee, S. U. (2017). Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 18(1), 3-9. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3>
- Jakola, A. S., Myrmet, K. S., Kloster, R., Torp, S. H., Lindal, S., Unsgård, G., & Solheim, O. (2012). Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Jama*, 308(18), 1881-1888. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.12807>
- Lara-Velazquez, M., Al-Kharboosh, R., Jeanneret, S., Vazquez-Ramos, C., Mahato, D., Tavanaiepour, D., Rahmathulla, G., & Quinones-Hinojosa, A. (2017). Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. *Brain Sci*, 7(12). <https://doi.org/10.3390/brainsci7120166>

- Liu, S., Shi, W., Zhao, Q., Zheng, Z., Liu, Z., Meng, L., Dong, L., & Jiang, X. (2021). Progress and prospect in tumor treating fields treatment of glioblastoma. *Biomed Pharmacother*, *141*, 111810. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111810>
- Lombardi, G., Corona, G., Bellu, L., Della Puppa, A., Pambuku, A., Fiduccia, P., Bertorelle, R., Gardiman, M. P., D'Avella, D., Toffoli, G., & Zagonel, V. (2015). Diagnostic value of plasma and urinary 2-hydroxyglutarate to identify patients with isocitrate dehydrogenase-mutated glioma. *Oncologist*, *20*(5), 562-567. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0266>
- Lukas, R. V., Wainwright, D. A., Ladomersky, E., Sachdev, S., Sonabend, A. M., & Stupp, R. (2019). Newly Diagnosed Glioblastoma: A Review on Clinical Management. *Oncology (Williston Park)*, *33*(3), 91-100.
- Mallick, S., Benson, R., Hakim, A., & Rath, G. K. (2016). Management of glioblastoma after recurrence: A changing paradigm. *J Egypt Natl Canc Inst*, *28*(4), 199-210. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2016.07.001>
- Mondal, A., Kumari Singh, D., Panda, S., & Shiras, A. (2017). Extracellular Vesicles As Modulators of Tumor Microenvironment and Disease Progression in Glioma. *Front Oncol*, *7*, 144. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00144>
- Mrugala, M. M. (2013). Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. *Discov Med*, *15*(83), 221-230.
- Omuro, A., & DeAngelis, L. M. (2013). Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *Jama*, *310*(17), 1842-1850. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280319>
- Opoku-Darko, M., Amuah, J. E., & Kelly, J. J. P. (2018). Surgical Resection of Anterior and Posterior Butterfly Glioblastoma. *World Neurosurg*, *110*, e612-e620. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.059>
- Ozdemir-Kaynak, E., Qutub, A. A., & Yesil-Celiktas, O. (2018). Advances in Glioblastoma Multiforme Treatment: New Models for Nanoparticle Therapy [Review]. *Frontiers in Physiology*, *9*(170). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00170>
- Ozdemir-Kaynak, E., Qutub, A. A., & Yesil-Celiktas, O. (2018). Advances in Glioblastoma Multiforme Treatment: New Models for Nanoparticle Therapy. *Front Physiol*, *9*, 170. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00170>
- Posti, J. P., Bori, M., Kauko, T., Sankinen, M., Nordberg, J., Rahi, M., Frantzén, J., Vuorinen, V., & Sipilä, J. O. (2015). Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurol Scand*, *131*(2), 88-93. <https://doi.org/10.1111/ane.12285>
- Sasmita, A. O., Wong, Y. P., & Ling, A. P. K. (2018). Biomarkers and therapeutic advances in glioblastoma multiforme. *Asia Pac J Clin Oncol*, *14*(1), 40-51. <https://doi.org/10.1111/ajco.12756>
- Seidlitz, A., Siepmann, T., Löck, S., Juratli, T., Baumann, M., & Krause, M. (2015). Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on

- treatment outcome in glioblastoma multiforme. *Radiation Oncology*, 10(1), 172. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0478-5>
- Silantyev, A. S., Falzone, L., Libra, M., Gurina, O. I., Kardashova, K. S., Nikolouzakis, T. K., Nosyrev, A. E., Sutton, C. W., Mitsias, P. D., & Tsatsakis, A. (2019). Current and Future Trends on Diagnosis and Prognosis of Glioblastoma: From Molecular Biology to Proteomics. *Cells*, 8(8), 863. <https://doi.org/10.3390/cells8080863>
- Stoyanov, G. S., Dzhenkov, D., Ghenev, P., Iliev, B., Enchev, Y., & Tonchev, A. B. (2018). Cell biology of glioblastoma multiforme: from basic science to diagnosis and treatment. *Med Oncol*, 35(3), 27. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1083-x>
- Tan, A. C., Ashley, D. M., López, G. Y., Malinzak, M., Friedman, H. S., & Khasraw, M. (2020). Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin*, 70(4), 299-312. <https://doi.org/10.3322/caac.21613>
- Thakkar, J. P., Dolecek, T. A., Horbinski, C., Ostrom, Q. T., Lightner, D. D., Barnholtz-Sloan, J. S., & Villano, J. L. (2014). Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23(10), 1985-1996. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-14-0275>
- Wenger, C., Miranda, P. C., Salvador, R., Thielscher, A., Bomzon, Z., Giladi, M., Mrugala, M. M., & Korshoej, A. R. (2018). A Review on Tumor-Treating Fields (TTFields): Clinical Implications Inferred From Computational Modeling. *IEEE Rev Biomed Eng*, 11, 195-207. <https://doi.org/10.1109/rbme.2017.2765282>
- Wilson, T. A., Karajannis, M. A., & Harter, D. H. (2014). Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surgical neurology international*, 5, 64-64. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.132138>
- Wirsching, H. G., Galanis, E., & Weller, M. (2016). Glioblastoma. *Handb Clin Neurol*, 134, 381-397. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802997-8.00023-2>
- Witthayanuwat, S., Pesee, M., Supaadirek, C., Supakalin, N., Thamronganantasakul, K., & Krusun, S. (2018). Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19(9), 2613-2617. <https://doi.org/10.22034/apjcp.2018.19.9.2613>