

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **ESTADO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA COMO OBJETIVOS NO TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA**

Cátia Filipa Araújo e Silva

**M**

2020



# **ESTADO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA COMO OBJETIVOS NO TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Cátia Filipa Araújo e Silva**

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: [catia\\_silva95@hotmail.com](mailto:catia_silva95@hotmail.com)

## **Orientador: Doutor Alfredo Luís Graça Barreira Soares Calheiros**

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Neurocirurgia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Docente externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: [director.neurocirurgia@chporto.min-saude.pt](mailto:director.neurocirurgia@chporto.min-saude.pt)

## **Coorientador: Professor Doutor Manuel Jorge Maia Pereira Correia**

Assistente Hospitalar Graduado Sénior do Serviço de Neurologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: [mcorreia.neurologia@chporto.min-saude.pt](mailto:mcorreia.neurologia@chporto.min-saude.pt)

Porto, junho de 2020

Cátia Silva

## Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Alfredo Calheiros, e coorientador Prof. Dr. Manuel Correia, pela disponibilidade e por terem aceitado fazer parte deste desafio.

À Dra. Carolina Noronha pela vontade ávida de trazer descobertas inovadoras à comunidade científica, muito agradeço por todo o trabalho, dedicação, paciência e tempo gasto na orientação e realização deste trabalho. Foi um privilégio poder trabalhar com alguém com tamanho conhecimento e dedicação e, acima de tudo, com a capacidade inesgotável de acreditar que eu poderia fazer mais e melhor.

À minha mãe e ao meu pai, pelo incansável apoio e pelas muitas (!!!) palavras de conforto.

Aos meus amigos, pelas incontáveis conversas repletas de conselhos, risos e assertividade e, por nunca me deixarem perder a motivação. Um agradecimento muito especial à Carol por ter estado presente durante todo o processo e por saber sempre o que eu precisava de ouvir.

Muito obrigada!

## Resumo

**Introdução:** O glioblastoma é o tumor cerebral maligno primário mais comum no adulto. Comparativamente a outros tumores sistêmicos apresenta uma baixa incidência, no entanto, a mortalidade relativa associada a esta doença permanece extremamente elevada. Além de ser um tumor incurável, a morbidade associada a este tumor impõe frequentemente limitações significativas na independência funcional destes doentes. A recuperação ou manutenção das funções neurológicas e da capacidade de executar as atividades da vida diária, deve ser privilegiada na decisão quanto à abordagem terapêutica destes doentes.

**Objetivos:** Identificar fatores preditores de pior prognóstico vital e funcional numa coorte de doentes com glioblastoma. Avaliar o impacto das complicações cirúrgicas e da dependência dos cuidados de saúde no prognóstico destes doentes. Este estudo tem como finalidade propor uma abordagem padronizada na avaliação dos doentes com glioblastoma que privilegie a qualidade de vida do doente, focando-se na redução da sua dependência dos cuidados de saúde.

**Métodos:** Este estudo corresponde a uma análise retrospectiva de uma coorte de 338 doentes com o diagnóstico neuropatológico de glioblastoma entre 2010 e 2018. Foram obtidos os registos clínicos, radiológicos, patológicos e cirúrgicos através da consulta dos registos médicos eletrónicos através dos programas SClinico e Alert.

**Resultados:** A maioria dos doentes (73%) tinha um Karnofsky Performance Score  $\geq 80$  ao diagnóstico, no entanto, após a intervenção cirúrgica, a média deste score foi globalmente inferior. O estado funcional pré - e pós-operatório correlacionaram-se com a sobrevivência dos doentes. Identificaram-se grupos de doentes com pior prognóstico ao diagnóstico e com menor capacidade de preservar a funcionalidade ao longo da doença, nomeadamente: doentes com idade superior a 75 anos, doentes com alterações do comportamento e da personalidade à apresentação, doentes com tumores multifocais e tumores profundos, doentes submetidos a biopsia e doentes dependentes após a intervenção cirúrgica. As complicações cirúrgicas ocorreram em 32% (n= 94) dos doentes. Doentes que desenvolveram hidrocefalia aguda (n=2) no período pós-operatório ou que tiveram hemorragia intra-operatória registaram sobrevivências inferiores à da amostra geral, embora apenas a hidrocefalia aguda se tenha correlacionado significativamente com pior sobrevivência. Antes da intervenção cirúrgica, 259 doentes recorreram 294 vezes ao serviço de urgência. Durante o seguimento, houve 352 episódios de urgência relacionados com a sintomatologia provocada pelo tumor em 154 doentes.

**Conclusões:** A incapacidade progressiva e a sobrevivência reduzida são características particulares desta neoplasia. O desenvolvimento de estratégias que melhorem a qualidade de vida e prolonguem a independência funcional destes doentes deve ser prioritário.

**Palavras-chave:** Glioblastoma; Tumores cerebrais; Prognóstico; Qualidade de vida; Cuidados Paliativos.

## Abstract

**Background:** Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor in adults. It has a lower incidence and an extremely high mortality rate, in comparison with other tumours. In addition to being an incurable tumor, the morbidity associated with this tumor often imposes significant limitations on the functional independence of these patients. The preservation of neurological functions and functionality (necessary to keep the regular daily activities) must be the main focus of the decision-making process.

**Methods:** This study is a retrospective review of 338 patients diagnosed with glioblastoma between 2010 and 2018. Records of clinical, radiographic, pathological, and operative data were obtained from the electronic medical records available in SClínico and Alert.

**Results:** Most patients (73%) had an initial Karnofsky Performance Score  $\geq 80$ . Despite this, this score was globally decreased after surgery. The pre and postoperative functional status were related to patient survival. Age  $\geq 75$  years, behavioral or personality changes at presentation, multifocal and deeper tumours, patients undergoing biopsy and dependent patients after surgical intervention were associated with higher likelihood of worse prognosis and dependence. Surgical complications occurred in 32% (n=94) of patients. Patients who had acute hydrocephalus (n = 2) in the postoperative period or intraoperative hemorrhage had lower survival rates, although only acute hydrocephalus was significantly correlated with worse survival. Before surgery 259 patients attended the emergency department 294 times. After surgery, 154 patients attended the emergency department 352 times.

**Conclusões:** A incapacidade progressiva e a sobrevivência reduzida são características particulares desta neoplasia. O desenvolvimento de estratégias que melhorem a qualidade de vida e prolonguem a independência funcional destes doentes devem ser prioritárias.

**Conclusions:** Progressive disability and reduced survival are characteristics of this brain tumor. The development of strategies that improve the quality of life and prolong the functional independence of these patients should be a priority.

**Key-words:** Glioblastoma; Brain Neoplasms; Prognosis; Quality of life; Palliative Care.

## Lista de Abreviaturas

ATR<sub>X</sub> - *ATP-dependent helicase ATRX*

BN20 - *Brain Cancer Module*

CHUP - *Centro Hospitalar Universitário do Porto*

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

FACT-Br - *Functional Assessment of Cancer Therapy–Brain*

FACT-G - *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*

FLIC - *Functional Living index-cancer*

GBM – *Glioblastoma*

IDH1 - *Isocitrate dehydrogenase 1*

KPS - *Escala de performance de Karnofsky*

LCR – *Líquido cefalorraquidiano*

MDASIBT - *MD Anderson Symptom Inventory-Brain Tumor module*

MGMT - *Methylguanine methyltransferase*

QLQ-C30 - *EORTC Core Quality of Life Questionnaire*

SU - *Serviço de urgência*

WHO - *World Health Organization*



## Índice

Agradecimentos .....	iv
Resumo.....	v
Abstract .....	vii
Lista de Abreviaturas.....	viii
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas .....	xi
Introdução.....	1
Materiais e Métodos.....	5
Resultados.....	6
Caracterização da amostra.....	6
Estado funcional ao diagnóstico .....	6
Estado funcional após a intervenção cirúrgica.....	6
Complicações cirúrgicas .....	7
Estado funcional aos 12 meses .....	9
Sobrevivência .....	9
Evolução da doença de acordo com apresentação clínica.....	10
Evolução da doença de acordo com a idade.....	10
Evolução da doença de acordo com localização .....	11
Idas ao Serviço de Urgência .....	11
Cuidados paliativos .....	12
Discussão.....	14
Cuidados Paliativos .....	19
Conclusão.....	20
Figuras .....	21
Tabelas .....	26
Bibliografia .....	29

## Lista de Figuras

Figura 1 - KPS pós-operatório e intervenção cirúrgica.....	21
Figura 2 - KPS pós-operatório e sobrevivência mediana.....	22
Figura 3 - Sobrevivência dos doentes com hemorragia intraoperatória vs sem hemorragia.....	23
Figura 4- Hidrocefalia pós-operatória e sobrevivência .....	24
Figura 5- Sobrevivência em doentes com idade >75 anos.....	25

## Lista de Tabelas

Tabela I - Complicações cirúrgicas .....	26
Tabela II - Recorrência ao Serviço de Urgência.....	27
Tabela III - Referenciação aos cuidados paliativos.....	28



## Introdução

O glioblastoma (GBM) é o tumor cerebral maligno primário mais comum no adulto, representando 15.1% de todos os tumores cerebrais primários e 46.1% de todos os tumores cerebrais malignos.<sup>(1)</sup> Nos Estados Unidos, em 2012, registaram-se 10,787 novos casos de glioblastoma.<sup>(1)</sup> Comparativamente, também em 2012 as neoplasias mais prevalentes foram a neoplasia da próstata (241,740 novos casos), a neoplasia da mama (226,870 novos casos) e a neoplasia do colon e reto (143,460 novos casos), às quais corresponderam taxas de sobrevivência aos 5 anos de 99%, 90% e 64.3%, respetivamente.<sup>(2)</sup> Apesar da sua baixa incidência, a mortalidade relativa associada ao glioblastoma permanece extremamente elevada, mantendo a sobrevivência média de 15 meses e uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 5.1%.<sup>(1)</sup>

A incidência do GBM aumenta com a idade, com idades médias na sétima década de vida na maioria dos estudos.<sup>(1)</sup> No entanto, apesar da sua maior incidência na população idosa, a maioria dos doentes (70-80%) no momento do diagnóstico mantém capacidade para realizar a sua atividade habitual e laboral ainda que com alguns sinais e sintomas da doença.<sup>(3, 4)</sup>

A apresentação clínica é muito variável. Os tumores cerebrais não são apenas doenças neoplásicas, mas também doenças neurológicas pelo compromisso do sistema nervoso central.<sup>(5)</sup> O crescimento tumoral e, o conseqüente aumento da pressão intracraniana, pode desencadear sintomas gerais como cefaleias, náuseas e vômitos. Por sua vez, a localização e a relação anatómica do tumor com estruturas eloquentes, podem induzir défices neurológicos, entre os quais, a hemiparésia, perda da sensibilidade, alterações visuais e perturbações da linguagem. Aproximadamente um quarto dos doentes tem convulsões como sintoma de apresentação.<sup>(6)</sup> Estas neoplasias condicionam ainda, na maioria dos doentes, alterações das funções cognitivas, nomeadamente da memória, orientação temporo-espacial e funções executivas, que, apesar de subtis, comprometem a sua independência funcional.<sup>(7)</sup>

A escala de performance de Karnofsky (KPS) é amplamente usada para determinar o estado funcional dos doentes oncológicos. Esta escala classifica o estado funcional de 0 a 100, sendo que 0 representa o doente falecido,  $\leq 40$  representa o doente totalmente dependente,  $\geq 80$  representa o doente independente e 100 representa um indivíduo saudável sem sinais de doença.<sup>(8)</sup> Gradualmente, os défices neurológicos adquiridos vão interferindo com a capacidade funcional destes doentes.<sup>(9)</sup>

O tratamento atual para o GBM inclui cirurgia/biópsia para diagnóstico histológico e/ou citorredução tumoral, seguido de esquemas combinados de radioterapia e quimioterapia.<sup>(10)</sup> A cirurgia mantém um papel central na abordagem ao GBM, com aumentos na sobrevivência global descritos entre 4.2 e 10.7 meses quando a remoção cirúrgica é total.<sup>(3, 4, 11)</sup> *Ammirati et al* demonstraram ainda que doentes submetidos a remoção cirúrgica total apresentam, comparativamente a doentes submetidos a remoção cirúrgica subtotal, KPS pós-cirúrgicos superiores (aumento médio de 6.8 vs diminuição média de 2.5) e independência funcional durante mais tempo (185 semanas vs 12.5 semanas).<sup>(11)</sup> Apesar do seu significativo benefício, a intervenção cirúrgica associa-se quer ao aparecimento de défices neurológicos transitórios (7,7%), quer a um aumento dos défices no pós-operatório em 2.9-8.5% dos doentes.<sup>(12, 13)</sup> Estes podem ser consequência do dano direto ao parênquima cerebral, por lesão vascular intraoperatória, ou por dano indireto pela manipulação cirúrgica e aumento do edema cerebral.<sup>(14)</sup> Excluindo os défices neurológicos *de novo*, as complicações cirúrgicas mais frequentemente descritas são fístulas de LCR (líquido cefalorraquidiano), convulsões, hematomas, infeção da ferida cirúrgica, lesão vascular e hidrocefalia pós-operatória.<sup>(15)</sup> Para além de poderem ditar um agravamento do estado funcional, as complicações cirúrgicas podem aumentar a necessidade de recorrência aos cuidados de saúde e interferir com a administração das terapias adjuvantes.<sup>(16)</sup> Assim sendo, é importante ponderar o benefício da remoção cirúrgica com a morbilidade que poderá acarretar e o seu significativo impacto na qualidade de vida e *outcome* dos doentes.<sup>(17)</sup> Para além da cirurgia, a radioterapia pode cursar com o desenvolvimento de défices cognitivos, desde transitórios a uma demência progressiva e leucoencefalopatia, interferindo também com a funcionalidade do doente.<sup>(18, 19)</sup> A realização de quimioterapia durante a radioterapia foi a mais recente adição ao tratamento do GBM em 2005, aumentando significativamente a sobrevivência dos doentes em comparação à realização de radioterapia isolada (Stupp et al 2005).<sup>(20)</sup> A quimioterapia com Temozolamida está sobretudo associada a toxicidade hematológica (leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia), no entanto, sintomas constitucionais (74%), dor (54%) e efeitos gastrointestinais (71%) foram reportados na maioria dos doentes num estudo com 477 doentes.<sup>(21)</sup>

Outros fármacos comumente utilizados no tratamento do GBM incluem os fármacos anti-epilépticos e a corticoterapia. Recentemente, foi revisto por *E.Bergo et al* o impacto destes fármacos nas funções neurocognitivas, concluindo que os anti-epilépticos, particularmente os menos recentes (ácido valpróico, fenitoína e carbamazepina), causam lentidão psicomotora, diminuição da memória de trabalho e declínio cognitivo nos doentes com tumores cerebrais

primários. A corticoterapia é frequentemente usada para controlo sintomático, reduzindo os sintomas por diminuição do edema. Contudo, está também associada quer à alteração da função cognitiva, principalmente da memória declarativa, quer às alterações do humor e da personalidade.<sup>(22)</sup> Para além dos sintomas neurocognitivos, os corticosteroides estão também frequentemente relacionados com o surgimento de hiperglicemia, miopatia, infeções, insónia e aumento ponderal.<sup>(23)</sup>

A finalidade dos tratamentos atuais é o aumento da sobrevivência, porém, apesar do investimento na remoção cirúrgica e tratamentos complementares o GBM permanece um tumor incurável.<sup>(6)</sup> Assim, a redução da morbilidade, através da recuperação ou manutenção das funções neurológicas e da capacidade de executar as atividades da vida diária, deve ser privilegiada na decisão quanto à abordagem terapêutica destes doentes.<sup>(24)</sup>

Vários estudos demonstraram que os doentes diagnosticados com GBM apresentam menor qualidade de vida que outros doentes com neoplasias de prognóstico semelhante.<sup>(24, 25)</sup> O estado da arte atual define a qualidade de vida como sendo o bem-estar pessoal em diferentes domínios, nomeadamente estado funcional e físico e, o bem-estar emocional e psicológico.<sup>(26)</sup> Escalas desenvolvidas ao longo dos últimos anos com o intuito de avaliar e caracterizar a qualidade de vida dos doentes incluem o Functional Living index-cancer (FLIC), EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) ou Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G). Contudo, até ao momento apenas três escalas foram desenvolvidas para avaliar a qualidade de vida em doentes com tumores cerebrais: Brain Cancer Module (BN20), Functional Assessment of Cancer Therapy–Brain (FACT-Br) e MD Anderson Symptom Inventory-Brain Tumor module (MDASIBT).<sup>(22)</sup> A restrição severa das atividades da vida diária, mudanças de personalidade e deterioração física são as principais causas para a redução da qualidade de vida nestes doentes.<sup>(27)</sup> O declínio cognitivo destes doentes pode dificultar o planeamento do fim de vida, sendo por isso essencial planear a abordagem dos cuidados médicos avançados precocemente.<sup>(28)</sup> A abordagem sistematizada e regular da qualidade de vida poderá não só ser útil para esse fim, como também possibilitar o desenvolvimento de intervenções standardizadas que ajudem a preservar a qualidade de vida nestes doentes.<sup>(29)</sup>

Ao longo das últimas décadas, concluiu-se que a idade, a remoção cirúrgica total e as características moleculares do tumor, como a presença de mutações IDH1 (Isocitrate dehydrogenase 1) e a metilação da região promotora do MGMT (Methylguanine methyltransferase), constituem fatores de bom prognóstico.<sup>(30-33)</sup> Um bom estado funcional (KPS≥70) no momento do diagnóstico foi também relacionado com o aumento da sobrevivência em inúmeras séries.<sup>(3, 34-36)</sup> *Allahdini et al* demonstraram que doentes com KPS≥80 ao diagnóstico sobreviviam em média mais 20 semanas do que doentes com KPS inferiores.<sup>(33)</sup> Por sua vez,

*Lacroix et al* também demonstraram que o KPS $\geq$ 80 é um importante fator de prognóstico independente num estudo com 416 doentes.<sup>(4)</sup> Para além de um fator de prognóstico, o KPS pode ser um importante preditor de complicações cirúrgicas regionais e sistémicas.<sup>(13, 16)</sup> Está ainda descrito que um desempenho neurológico inferior após a cirurgia é um fator de mau prognóstico independentemente dos restantes fatores de prognóstico, sugerindo que o KPS pós-cirúrgico possa ser clinicamente relevante e útil como preditor de sobrevivência.<sup>(8, 16, 35)</sup>

Inevitavelmente, a doença progride em cerca 70% dos doentes com GBM durante o primeiro ano.<sup>(20)</sup> Está descrito que uma avaliação precoce pelos cuidados paliativos pode aumentar a qualidade de vida e, simultaneamente, reduzir o desgaste emocional causado pelos sintomas e o número de hospitalizações.<sup>(29, 37)</sup> Um estudo de 2017 demonstrou que o acompanhamento precoce pelos cuidados paliativos, em doentes com carcinoma de não-pequenas células do pulmão, aumentou a sobrevivência média dos mesmos em dois meses, para além de melhorar o humor dos doentes e a sua qualidade de vida.<sup>(38)</sup> À semelhança deste estudo, encontra-se a decorrer um ensaio clínico que tem como objetivo avaliar os efeitos da referenciação precoce aos cuidados paliativos de doentes com glioblastoma.<sup>(39)</sup> A possibilidade de escolher o local da morte, o acesso satisfatório a informação e um controlo sintomático eficiente, são os elementos de maior importância para o bem-estar dos doentes. A exaustão do cuidador é também mais prevalente nos cuidadores de doentes com tumores cerebrais do que nas restantes doenças neoplásicas, sendo importante incluí-los de igual forma neste processo.<sup>(5)</sup> Segundo o último relatório do Observatório Português de Cuidados Paliativos, pelo menos 1,2% da população tem necessidade de cuidados paliativos, o que corresponde a cerca de 720 mil pessoas em 2017. Os dados divulgados permitem ainda concluir que apenas cerca de 10% dos doentes com necessidade conseguem ter acesso a cuidados paliativos.<sup>(40)</sup>

Assim, os objetivos deste projeto focam-se em identificar características da doença que para além de ajudarem a discriminar subgrupos de doentes, possam comprometer a sua qualidade de vida. Variáveis como a alteração do KPS com a intervenção cirúrgica, a taxa de complicações cirúrgicas e a necessidade de recorrer ao SU (Serviço de urgência), entre outros, podem ter impacto na funcionalidade e/ou na qualidade de vida destes doentes. Logo, identificar fatores preditores da independência dos doentes poderá permitir desenvolver estratégias para prolongar a mesma. Este trabalho tem como finalidade propor uma abordagem padronizada após o ato cirúrgico que privilegie a qualidade de vida do doente, focando-se na redução da sua dependência dos cuidados de saúde secundários.



## Materiais e Métodos

Este estudo corresponde a uma análise retrospectiva de uma coorte de 338 doentes com o diagnóstico neuropatológico de glioblastoma (WHO Grade IV glioma) no CHUP (Centro Hospitalar Universitário do Porto) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018. Foram obtidos os registos clínicos, radiológicos, neuropatológicos e cirúrgicos através da consulta dos registos médicos eletrónicos através dos programas SClínico e Alert. A partir destes, foram registados os dados demográficos dos doentes (idade e sexo), os sintomas de apresentação, características radiológicas do tumor, o tipo de intervenção cirúrgica (biopsia vs resseção) e complicações cirúrgicas. Foram ainda documentadas as observações em regime de SU e motivos de observação, a referência aos cuidados paliativos e data de falecimento. Apenas foi considerada a primeira intervenção cirúrgica. A data de diagnóstico foi definida como correspondendo à data da primeira intervenção cirúrgica. A data de falecimento foi determinada a partir dos registos clínicos. Quando não foi possível obter a data de falecimento foi considerada a data do último contacto em consulta de seguimento. Os KPS pré-operatórios foram obtidos através do registo clínico à data da apresentação, KPS pós-operatórios foram obtidos através dos registos nos diários clínicos durante o internamento ou nota de alta e o KPS aos 12 meses através dos registos em consulta. A análise estatística foi feita com recurso ao Software Wizard. As características demográficas dos doentes e as incidências foram analisadas com recurso a estatística descritiva.

## Resultados

### Caracterização da amostra

Neste estudo foram incluídos 338 doentes, 191 (57%) do sexo masculino e 147 (43%) do sexo feminino. A idade média de diagnóstico foi de  $62,58 \pm 1,172$ . À apresentação, cerca de um terço dos doentes tinha défices focais, como alterações motoras (n=58), da linguagem (n=33), sensitivas (n=8) e visuais (n=8). As cefaleias (26%) e as convulsões (19%) foram também apresentações frequentes. Os tumores localizaram-se mais frequentemente no lobo frontal (35%) e temporal (33%), cerca de um terço dos doentes tinha tumores multifocais (n=99). Os tumores encontravam-se predominantemente à direita (54%) e a afetar áreas eloquentes em 44% (n=188) dos casos. Em relação às características moleculares do tumor a maioria apresentava IDH1 sem mutações (96%) e ATRX (74%) não mutado. No momento do último follow-up (março de 2020) apenas 24 doentes se encontravam vivos.

### Estado funcional ao diagnóstico

A maioria dos doentes (73%) tinha um KPS $\geq$ 80 ao diagnóstico, o que demonstra que conservavam a sua independência funcional. Assim, 26,7% (n=90) estava parcialmente dependente ao diagnóstico e, apenas um doente se encontrava totalmente dependente ao diagnóstico (0,3%). Doentes independentes ao diagnóstico (n=247) foram maioritariamente submetidos a remoção tumoral (66%). A localização mais frequente do tumor foi no lobo temporal, ao invés do lobo frontal na amostra geral. Aos 3 meses, 16% (n=39) dos doentes tinha falecido, aumentando para 34% (n=83) aos 6 meses.

Em oposição, os doentes que não eram independentes ao diagnóstico (n=91) realizaram maioritariamente biópsia (63%). Este grupo tinha tumores localizados predominantemente do lado esquerdo (51%), em áreas eloquentes (54%), e uma média de idades superior ( $63,8 \pm 1,897$ ). A sobrevivência foi inferior, com o óbito de quase metade (48%) dos doentes aos 3 meses e 54% (n=49) aos 6 meses.

### Estado funcional após a intervenção cirúrgica

Após a intervenção cirúrgica, a média do KPS foi globalmente inferior, diminuindo de 81 para 78,8. A cirurgia para remoção do tumor foi realizada em 58% (n=197) dos doentes, 22% dos quais realizaram mais do que uma intervenção cirúrgica.

A maioria dos doentes (56%) manteve o KPS, um quarto (n=83) registou um KPS mais baixo (descida média de 19 pontos) e 19% (n=64) aumentou o KPS após a intervenção cirúrgica (subida média de 16 pontos). Globalmente, 11% (n=38) dos doentes perdeu a sua independência funcional e apenas 7% (n=25) conseguiu recuperá-la com a intervenção cirúrgica.

Os doentes submetidos a biópsia (n=141) registaram mais frequentemente descidas do KPS (33%), que foram também mais acentuadas (em média de 26 pontos). Associada a esta descida, 16% (n=23) dos doentes submetidos a biópsia tornou-se funcionalmente dependente, em comparação com apenas 8% (n=15) dos doentes submetidos a remoção cirúrgica do tumor (n=196). O KPS pós-operatório foi significativamente diferente entre os doentes submetidos a biópsia *versus* cirurgia ( $p < 0.001$ ) (Figura 1).

Os doentes que perderam a sua independência funcional após a intervenção cirúrgica (11%), tinham como características o sexo feminino e uma média de idades ao diagnóstico mais alta ( $66,342 \pm 1,788$  anos). Este grupo tinha o tumor localizado mais frequentemente no lobo parietal (29%), com predomínio no hemisfério esquerdo (55%, n=21). Estes doentes foram submetidos significativamente mais vezes a biópsia (61%,  $r=0.160$ ,  $p=0.003$ ). A sua sobrevivência mediana (4,5 meses) foi também significativamente mais baixa ( $p=0.004$ ), sendo que aos 3 meses apenas um terço (n=12) dos doentes permanecia com vida.

Por outro lado, nos doentes que aumentaram o KPS após a intervenção cirúrgica (n=64), a localização tumoral mais prevalente foi no lobo temporal (44%,  $r=0.113$ ,  $p=0.037$ ). A maioria (81%) foi também submetida significativamente mais vezes a remoção cirúrgica do tumor ( $r=0.226$ ,  $p < 0.001$ ). Estes doentes tiveram uma sobrevivência significativamente superior ( $p=0.036$ ), com um aumento de 6 meses em relação aos doentes que diminuíram o KPS após a intervenção cirúrgica (Figura 2).

### Complicações cirúrgicas

A taxa de complicações cirúrgicas foi de 33% (n= 110) (Tabela I). Não houve relação entre a presença de complicações cirúrgicas e uma menor sobrevivência.

Doentes que desenvolveram défices neurológicos no pós-operatório imediato (n=75) tinham tumores em áreas eloquentes em 49% (n=38) dos casos e a maioria foi submetida a remoção tumoral (70%). Apesar da intervenção cirúrgica ter provocado uma maior perda de funcionalidade nestes doentes (22%, n=17), esta complicação não mostrou ter um impacto negativo no KPS aos 12 meses.

Salienta-se que metade (51%) dos doentes, que desenvolveu défices neurológicos no pós-operatório, não tinha tumores em áreas eloquentes (n=39). Os défices neurológicos mais frequentes nestes doentes foram a hemiparesia (n=16) e a hemianopsia (n=6). A maioria tinha lesões no hemisfério direito (69%) e tumores nos lobos frontal (41%) e temporal (33%). Este grupo de doentes apresentou uma média de idades inferior ( $60,75 \pm 4,456$ ) e apenas um quinto apresentava défices focais à apresentação (n=7). Não houve igualmente impacto negativo no KPS 12 meses para estes doentes.

Os doentes com hemorragia no intra-operatório (n=16) tinham uma média de idades superior ( $65,938 \pm 4,835$ ), tendo um quarto destas ocorrido em doentes com uma idade superior a 75 anos. A intervenção cirúrgica nestes doentes foi distribuída igualmente entre remoção tumoral e biopsia. Apesar dos seus KPS pré-cirúrgicos estarem dentro da média (80) da amostra, no pós-operatório o KPS médio destes doentes diminuiu 15 pontos. Ainda que sem significância estatística, a sobrevivência deste grupo foi 4 meses inferior à da amostra geral, existindo para estes doentes o dobro da probabilidade de falecer até aos 3 meses (38% vs 19% amostra) (Figura 3).

Os doentes com convulsões pós-operatórias (n=9), na sua maioria, mantiveram a independência funcional no pós-operatório. Registaram, ao diagnóstico e no período pós-operatório, KPS médios superiores ao da amostra geral. Destes doentes, apenas um terço tinha tido convulsões previamente à intervenção cirúrgica. Destaca-se que 56% destes doentes tinham tumores multifocais (56%).

O desenvolvimento de hidrocefalia aguda (n=2) no período pós-operatório foi a única complicação com impacto no prognóstico, correlacionando-se significativamente com piores sobrevivências ( $p=0.004$ ) (Figura 4).

Os doentes que foram monitorizados durante a intervenção cirúrgica ou fizeram mapeamento por craniotomia acordada (n=15), não registaram um número superior de complicações (hemorragia n=1; convulsões n=0; infeção n=0) quando comparados com a amostra geral.

Por outro lado, doentes em que a intervenção cirúrgica foi guiada por fluorescência (ácido aminolevulínico ou fluoresceína) (n=13) tiveram o dobro dos défices neurológicos após a intervenção cirúrgica (n=6, 46%) em relação à amostra geral (23%). Os tumores deste grupo de doentes, localizavam-se maioritariamente no lobo temporal (50%) e no lobo frontal (33%), com metade dos tumores em áreas não eloquentes (n=3). Não registaram nenhum aumento das restantes complicações (hemorragia n=0; convulsões n=0; infeção n=0).

Alguns grupos de doentes apresentaram uma taxa maior de complicações cirúrgicas em relação à amostra geral. Doentes com tumores em áreas eloquentes tiveram uma taxa de complicações de 36%. As complicações mais frequentes, para além dos défices neurológicos (26%), foram as convulsões (4%) e a infeção cirúrgica (3%). Por sua vez, doentes com tumores multifocais tiveram uma taxa de complicações de 40% e a presença de uma lesão multifocal correlacionou-se significativamente com a presença de hemorragia intra-operatória (défices neurológicos – 23% e hemorragia – 9%,  $r=0.132$ ,  $p=0.015$ ).

### Estado funcional aos 12 meses

Foi obtido o KPS aos 12 meses de 285 doentes (84,3% da amostra total) e a média foi de 72,9 pontos. A maioria dos doentes desta amostra (63%) faleceu durante o primeiro ano após o diagnóstico. Globalmente, aos 12 meses, 46% ( $n=33$ ) eram funcionalmente dependentes e 54% ( $n=39$ ) eram funcionalmente independentes. Entre os doentes dependentes, 70% eram parcialmente dependentes e 30% eram totalmente dependentes.

Todos os doentes com independência funcional aos 12 meses encontravam-se funcionalmente independentes quer ao diagnóstico quer após a intervenção cirúrgica. Por outro lado, apenas 12% dos doentes independentes no momento do diagnóstico estavam dependentes aos 12 meses.

Identificaram-se como fatores preditivos de um melhor estado funcional aos 12 meses idade <65 anos ( $p=0.013$ ) e remoção cirúrgica do tumor ( $p=0.009$ ).

### Sobrevivência

A mediana da sobrevivência dos doentes com GBM desta amostra foi de 9 meses.

De relevo, aos 3 meses 19% dos doentes tinham falecido. A maioria destes doentes (68%) tinha sido submetida a biópsia ( $p<0.001$ ). Destacam-se alguns subgrupos de doentes com maiores percentagens de óbitos nos primeiros 3 meses, nomeadamente, doentes com tumores multifocais (25%,  $p=0.016$ ), com mais de 75 anos (27%,  $p=0.038$ ) ou alterações do comportamento ao diagnóstico (27%), doentes com tumores de localização profunda (32%) e, ainda, doentes que tiveram hemorragia intraoperatória (38%). Adicionalmente, a dependência funcional no período pós-operatório correlacionou-se significativamente com sobrevivência inferior a 3 meses ( $p<0.001$ ). Apenas um quinto dos doentes com sobrevivência inferior a 3 meses foi referenciado aos cuidados paliativos.

Estes subgrupos de doentes registaram também percentagens superiores de óbitos antes dos 6 meses quando comparados com a amostra geral, ainda que apenas a realização de biópsia tumoral se correlacionasse significativamente ( $p < 0.001$ ). Novamente, aos 6 meses, apenas um quinto tinha sido referenciado aos cuidados paliativos.

### Evolução da doença de acordo com apresentação clínica

A evolução da doença de acordo com a apresentação clínica foi variável. No entanto, destacaram-se alguns subgrupos de doentes com uma evolução mais uniforme.

O grupo de doentes com cefaleias como sintoma de apresentação ( $n=89$ ), registou uma média de idades significativamente mais baixa ( $57,607 \pm 2,405$ ) ( $r = -0.272$ ,  $p < 0,001$ ) e tumores no lobo temporal (46%,  $r=0.169$   $p=0.002$ ). Porém, apesar do estado funcional no momento do diagnóstico ( $p=0.002$ ) e pós-operatório ( $p=0.043$ ) ser significativamente superior ao da amostra geral, não se identificou um impacto significativo na sobrevivência global deste grupo de doentes.

As alterações do comportamento e da personalidade foram o sintoma de apresentação em 18% ( $n=60$ ) dos doentes. Estes doentes eram significativamente mais idosos ( $r=0.135$ ,  $p=0.013$ ) e dependentes no momento do diagnóstico ( $p < 0.001$ ). Após a intervenção cirúrgica, 10% dos doentes deste grupo perderam a sua independência funcional, mas, salienta-se que, 20% conseguiu recuperar a independência funcional. Contudo, a sua sobrevivência mediana foi inferior à da população geral da série.

### Evolução da doença de acordo com a idade

Ao diagnóstico, 37% dos doentes encontravam-se na sua sexta década de vida. Aproximadamente um terço dos doentes tinha uma idade inferior a 60 anos e a sua sobrevivência foi 3 meses superior à da amostra geral.

A idade associou-se com pior prognóstico ( $p=0.045$ ) e em particular, doentes com uma idade superior a 75 anos ( $n=41$ ) tiveram um pior prognóstico ( $p=0.018$ , 5 vs 11 meses) (Figura 5). A intervenção cirúrgica mais frequente neste grupo de doentes foi a biópsia (59%). Apesar da média do KPS pré-cirúrgico ser alta (80) e semelhante à média da amostra global, este grupo tornou-se significativamente mais dependente após a intervenção cirúrgica ( $p=0.041$ ).

## Evolução da doença de acordo com localização

A evolução da doença apresentou também diferenças em alguns grupos de doentes de acordo com a localização tumoral.

Doentes com tumores eloquentes apresentaram mais frequentemente défices focais ao diagnóstico, principalmente alterações motoras ( $r=0.118$ ,  $p=0.029$ ) e da linguagem ( $r=0.214$ ,  $p<0.001$ ). Contudo, mais de um terço teve cefaleias (18%) e convulsões (21%) como sintoma de apresentação. Apesar da maioria ter apresentado défices focais ao diagnóstico, o KPS aos 12 meses foi semelhante ao da amostra geral e a sobrevivência superior.

Doentes com tumores multifocais ( $n=99$ ) tiveram uma sobrevivência significativamente inferior (7 meses,  $p=0.001$ ). Também a sobrevivência mediana dos tumores com localização profunda ( $n=19$ ) foi tendencialmente inferior ao da restante população (6 meses,  $p=0.074$ ). Doentes destes subgrupos apresentaram-se ao diagnóstico com um estado funcional mais deteriorado, tendo sido a biopsia a intervenção cirúrgica eleita na maioria dos casos (65% e 95%, respetivamente). Globalmente, em ambos houve um aumento significativo dos doentes dependentes (14%,  $p=0.007$  e 11%,  $p=0.001$ , respetivamente) após a intervenção cirúrgica.

## Idas ao Serviço de Urgência

Antes da intervenção cirúrgica, 259 doentes recorreram 294 vezes ao SU do CHUP (Tabela II). A maioria destes doentes (68%) recorreu uma vez e 8% ( $n=28$ ) pelo menos duas vezes. A cefaleia (22%) e os défices focais (19%) foram os sintomas que mais motivaram estes doentes a dirigir-se ao SU. Os doentes que foram repetidamente ao SU ( $\geq 2$  vezes), tinham uma idade média mais baixa ( $56,75 \pm 2,687$ ), mas um pior estado funcional (KPS 78,2) ao diagnóstico. A sobrevivência deste grupo de doentes foi sobreponível à da restante amostra.

Durante o seguimento e após a intervenção cirúrgica, houve 352 episódios de urgência no CHUP relacionados com a sintomatologia provocada pelo tumor em 154 doentes (Tabela II). A maior parte dos doentes (54%) não recorreu nenhuma vez ao SU do CHUP, 31% ( $n=106$ ) recorreu menos de três vezes e 15% ( $n=48$ ) recorreu pelo menos três vezes. Os doentes que recorreram mais vezes ao SU após a intervenção cirúrgica eram mais novos e tinham um melhor estado funcional.

A infeção da ferida cirúrgica (6%) e a hemorragia cerebral (1%) foram motivos infrequentes. Contrariamente, o agravamento ou aparecimento de novos défices neurológicos foram o motivo

que mais frequentemente levou (46%) os doentes ao SU. Também foi o motivo pelo qual os doentes mais repetidamente recorreram ao SU.

A cefaleia foi o segundo motivo mais frequente (26%) e quase um terço dos doentes teve necessidade de recorrer mais do que uma vez com este sintoma. A grande maioria destes doentes (71%) tinha já recorrido antes do diagnóstico com este sintoma. O mesmo foi observado nos doentes que recorreram ao SU após a intervenção cirúrgica por convulsões (21%): 56% tiveram convulsões no período pré-operatório e 21% dos doentes recorreu ao SU mais do que uma vez no período pós-operatório por este motivo. Assim, em conjunto, estes dois sintomas registaram 166 (47%) episódios de urgência e 53 episódios pelo mesmo motivo.

Os doentes submetidos a biópsia (n=141) foram em média 0.70 vezes ao SU durante o seguimento. Comparativamente aos doentes submetidos a remoção tumoral, estes doentes registaram uma probabilidade de recorrer ao SU por hemorragia da lesão quatro vezes superior.

Por outro lado, os doentes que removeram cirurgicamente o tumor dirigiram-se em média 1.29 vezes ao SU durante o seguimento, a maioria destes doentes (52%) não recorreu nenhuma vez e cerca de 21% recorreram mais do que duas vezes. Este grupo de doentes recorreu quase o dobro das vezes que o grupo de doentes submetidos a biópsia por infeção da loca cirúrgica.

## Cuidados paliativos

A informação referente à referenciação para os cuidados paliativos foi obtida em 250 doentes (74% da amostra total) (Tabela III). A maioria dos doentes (76%) não foi referenciada para os cuidados paliativos.

Independentemente da intervenção cirúrgica, os doentes foram referenciados para os cuidados paliativos em 24% dos casos. Quase metade (44%) dos doentes que após a intervenção cirúrgica perderam a independência funcional, foram referenciados para os cuidados paliativos. Doentes que eram independentes ao diagnóstico e que mantiveram o seu estado funcional após a intervenção cirúrgica foram referenciados 19% das vezes. Doentes idosos (>65 anos) foram referenciados 24% das vezes. Doentes mais novos (<40 anos) têm percentagens superiores (42%) de referenciação, tal como doentes que tiveram mais do que uma complicação cirúrgica (50%). Em particular, doentes que tiveram hemorragia intraoperatória foram referenciados 36% das vezes.

Alguns subgrupos da amostra registaram percentagens inferiores de referenciação. Doentes com tumores em localização profunda ou com alterações do comportamento, tiveram uma taxa



de referência de 10% e 19%, respectivamente. Da mesma forma, doentes com tumores multifocais registaram uma taxa de referência para os cuidados paliativos de 23%.

Tendo em conta a sobrevivência, o grupo de doentes que registou maior percentagem de referência (29%) foi o que teve uma sobrevivência entre os 6 e os 12 meses. Doentes com uma sobrevivência inferior a 3 e 6 meses foram referenciados 26% e 27% das vezes, respectivamente.

## Discussão

As características demográficas (idade, sexo) e clínicas (localização do tumor, KPS ao diagnóstico) desta coorte de doentes vão de encontro ao descrito na literatura.<sup>(3, 4, 8, 10, 13, 24, 35, 36, 41, 42)</sup> A mediana da sobrevivência foi de 9 meses.

Ao longo deste estudo foram identificadas populações de doentes com um pior prognóstico em relação à amostra geral. Em particular, identificámos que doentes com mais de 75 anos, com lesões multifocais ou em localização profunda, bem como doentes com pior estado funcional ao diagnóstico ou cuja apresentação seja por alterações do comportamento/personalidade tiveram pior sobrevivência ou outcome funcional na nossa série.

Segundo a literatura, doentes mais velhos (>60-75 anos) têm pior prognóstico e menor tolerância aos tratamentos em comparação a doentes mais jovens.<sup>(16, 33, 36, 43)</sup> Neste estudo, a idade avançada foi também associada a um pior prognóstico, particularmente em doentes com idade superior a 75 anos. Importa salientar que a mediana da sobrevivência nestes doentes foi de apenas 5 meses, realçando a necessidade de privilegiar a qualidade de vida e a manutenção da funcionalidade nestes doentes. De facto, apesar do estado funcional ao diagnóstico ser semelhante ao da restante amostra, observou-se uma significativa redução do estado funcional nestes doentes logo no período pós-operatório. Este dado realça a importância de ponderar criteriosamente a intervenção cirúrgica nestes doentes, uma vez que o estado funcional pré-operatório poderá não ser um indicador fiável para a probabilidade de conseguir completar os tratamentos complementares.

Neste estudo, os doentes com alterações do comportamento e da personalidade à apresentação eram significativamente mais idosos e dependentes ao diagnóstico. Curiosamente, apesar da sua idade avançada poder justificar valores de KPS mais baixos, os doentes desta amostra com idade avançada (>75 anos) registaram valores de KPS dentro da média da amostra. Após a intervenção cirúrgica, até um quinto destes doentes melhorou o seu estado funcional e, entre os doentes vivos aos 12 meses, a maioria encontrou-se funcionalmente independente. Contudo, este grupo demonstrou uma sobrevivência significativamente inferior à da restantes amostra. Estes doentes registaram uma sobrevivência mediana de 8 meses, no entanto, foram referenciados apenas em 19% dos casos, abaixo da média da amostra geral (24%). A apresentação com alterações do comportamento e personalidade parece identificar um grupo de doentes mais suscetível a um pior prognóstico a longo prazo, apesar da intervenção cirúrgica

ter conseguido alterar o outcome funcional e a longo prazo num pequeno subgrupo destes doentes. A confirmação da existência deste subgrupo num coorte mais alargado e multicêntrico, bem como a identificação das suas características, permitirá melhorar a orientação e decisão terapêutica nestes doentes.

Doentes com tumores multifocais e de localização profunda à apresentação registaram uma sobrevivência inferior à da amostra, 2 e 3 meses, respetivamente. De acordo com a evidência científica prévia, apesar das terapias adjuvantes disponíveis, a sobrevivência destes grupos de doentes mantém-se substancialmente mais baixa.<sup>(43-47)</sup> A complexidade destes tumores e a evolução rápida da doença determinam uma maior probabilidade de que a abordagem cirúrgica eleita seja a biopsia ao invés da remoção tumoral.<sup>(43, 45)</sup> No nosso coorte, independentemente da estratégia cirúrgica, estes grupos de doentes tornaram-se significativamente mais dependentes após a intervenção cirúrgica. Adicionalmente, doentes com tumores multifocais apresentaram uma taxa de complicações superior (40%) e a presença de uma lesão multifocal correlacionou-se significativamente com a presença de hemorragia intra-operatória. A associação de uma maior incidência de hemorragia intra-operatória em tumores multifocais e em biopsias já foi relatada em estudos prévios.<sup>(15, 43)</sup> Identificou-se, nestes doentes, não apenas um pior prognóstico a global como também resultados cirúrgicos desanimadores.

O KPS à apresentação é um dos fatores mais reconhecidos como preditor de sobrevivência nos doentes com GBM.<sup>(8)</sup> Um KPS inferior a 80 está associado a pior prognóstico e menor sobrevivência.<sup>(3, 8, 33-35)</sup> À semelhança do já descrito em inúmeras séries, neste estudo, doentes dependentes (KPS<80) ao diagnóstico tiveram pior sobrevivência. Chambless *et al* demonstraram que o KPS pós-operatório tem elevado valor estatístico enquanto preditor de sobrevivência, potencialmente superior ao do KPS pré-operatório.<sup>(8)</sup> Este achado realça que o momento da avaliação do KPS é também crucial para o seu valor enquanto preditor de sobrevivência e a avaliação do KPS pós-cirúrgico pode ser relevante ao traduzir o estado funcional real do doente imediatamente antes de se instituir o restante plano terapêutico. Na nossa análise, o estado funcional pós-operatório correlacionou-se significativamente com a sobrevivência global, mas não com o estado funcional aos 12 meses. Este dado realça a importância da avaliação do KPS no período pós-operatório, enquanto aponta para a necessidade de uma reavaliação constante destes doentes, uma vez que o período pós-operatório imediato não reflete uma possível alteração transitória do estado funcional pela presença de défices transitórios, o que poderá explicar também a ausência de associação com o estado funcional aos 12 meses.

Durante o seguimento dos doentes desta amostra, verificou-se que a totalidade dos doentes independentes aos 12 meses era independente ao diagnóstico, e manteve-se independente após a intervenção cirúrgica. Identificaram-se como fatores preditivos de um melhor estado funcional aos 12 meses: idade <65 anos e remoção cirúrgica do tumor. Uma vez que aos 12 meses a maioria (63%) dos doentes já tinha falecido, uma avaliação do KPS aos 3 e 6 meses teria sido mais adequada para avaliar a evolução da funcionalidade dos doentes com menor sobrevivência.

A identificação de grupos de doentes mais vulneráveis é crucial e os nossos dados mostram que a qualidade de vida destes doentes deverá ser privilegiada a partir do momento do diagnóstico, apontando ainda para a necessidade de uma reavaliação cuidadosa da qualidade de vida e estado funcional após a intervenção cirúrgica e durante o restante seguimento. A referência a equipas de cuidados paliativos deve ser ponderada desde o diagnóstico e em todos os momentos de reavaliação.

A remoção tumoral tem um papel central na abordagem do glioblastoma. Ammirati *et al* demonstraram que doentes submetidos a remoção tumoral total tiveram maior sobrevivência que doentes submetidos a remoção tumoral parcial.<sup>(11)</sup> Desde então, a evidência científica demonstrou consistentemente um aumento da sobrevivência proporcional ao grau de remoção tumoral.<sup>(4, 11, 41, 42, 48-50)</sup> Durante esta análise, verificou-se que a perda da independência funcional após a intervenção cirúrgica se correlaciona significativamente com uma pior sobrevivência e com a realização de biópsia, estando também de acordo com a evidência científica prévia.<sup>(8, 24, 51, 52)</sup> Ainda que se identifiquem mais frequentemente outros factores de pior prognóstico em doentes submetidos a biópsia, os nossos resultados demonstram inequivocamente uma menor sobrevivência global e um pior estado funcional pós-operatório associado à realização de biópsia tumoral. Acrescenta-se ainda que a redução observada na sobrevivência impediu, na maioria destes doentes, o cumprimento ou mesmo a realização dos tratamentos complementares. A realização deste ato invasivo, e associado a uma taxa de complicações de 26% na nossa série, deverá ser cuidadosamente ponderado, visando privilegiar a qualidade de vida de doentes com esperado pior *outcome*.

O nosso estudo não permitiu identificar o impacto da remoção cirúrgica na qualidade de vida do doente. Futuramente, a reavaliação sistemática da qualidade de vida após a intervenção cirúrgica poderá permitir a identificação de populações de doentes que beneficiem, ou não, de uma intervenção cirúrgica mais agressiva. Permitirá ainda reconhecer a necessidade individual

de cada doente de referência para os cuidados paliativos imediatamente após a intervenção cirúrgica.

Segundo a literatura, a taxa de complicações cirúrgicas pode variar entre os 16-32%. Neste estudo, a taxa de complicações foi de 28%, não tendo sido avaliadas as complicações sistêmicas.<sup>(3, 12, 42, 52-54)</sup> Os défices neurológicos pós-operatórios foram a complicação cirúrgica mais frequente. Doentes com tumores em áreas eloquentes apresentam mais frequentemente défices neurológicos após a intervenção cirúrgica, o que é expectável devido à função que estas áreas desempenham.<sup>(13, 42, 54)</sup> No entanto, neste estudo, metade dos doentes que desenvolveram défices neurológicos, não tinham tumores em áreas eloquentes. Importante ainda acrescentar que apenas uma minoria destes doentes (20%) tinha défices focais à apresentação. Contudo, não houve evidência de que esta complicação cirúrgica influenciasse negativamente a sobrevivência ou o estado funcional aos 12 meses destes doentes, ao contrário do demonstrado pela evidência científica.<sup>(42, 55)</sup> A distinção entre os défices neurológicos transitórios e permanentes no pós-operatório não foi avaliada, o que pode ter condicionado este resultado.

Atualmente, estão disponíveis alguns instrumentos para diminuir a morbilidade da intervenção cirúrgica como a monitorização ou o mapeamento por craniotomia acordada.<sup>(42, 55-57)</sup> Nesta amostra, os doentes nos quais foram utilizadas as técnicas referidas, não registaram um número superior de complicações. Por outro lado, tal como descrito na literatura, doentes em que a intervenção cirúrgica é guiada por fluorescência (ácido aminolevulínico ou fluoresceína), não apresentam menor risco de desenvolver défices neurológicos pós-operatórios.<sup>(57-60)</sup> Na verdade, neste estudo, os doentes em que a intervenção cirúrgica foi guiada por fluorescência registaram o dobro dos défices neurológicos em relação à amostra geral.

A evidência científica prévia demonstrou que as complicações cirúrgicas afetam negativamente a sobrevivência, porém, tal não se verificou nesta amostra.<sup>(12, 16, 54, 55, 60)</sup>

A hemorragia intra-operatória demonstrou um impacto evidente na sobrevivência mediana dos doentes, com uma redução média de 4 meses, ainda que sem significado estatístico. Foi mais comum em lesões multifocais. Nos doentes desta amostra, o desenvolvimento de hidrocefalia aguda (n=2) no período pós-operatório foi a única complicação com redução significativa da sobrevivência.

Neste estudo foi também avaliada a dependência dos cuidados de saúde através do número de idas ao SU do CHUP. Importa salientar que uma grande parte dos doentes pode não ter recorrido ao CHUP por não se encontrar na sua área de residência.

Antes da intervenção cirúrgica, 259 (77%) doentes recorreram 294 vezes ao SU do CHUP. A literatura prévia registou percentagens semelhantes de doentes que recorreram ao SU antes do diagnóstico.<sup>(61-63)</sup> Evidência científica prévia demonstrou que doentes diagnosticados no SU apresentam pior sobrevivência, um dado interpretado com a presença de sintomas agudas a correlacionar-se com a presença de tumores mais agressivos.<sup>(61-63)</sup> Na nossa série, a sobrevivência dos doentes observados no SU no período pré-operatório foi igual à da restante amostra. Porém, não foi possível diferenciar doentes previamente diagnosticados de doentes que obtiveram o diagnóstico no SU.

Durante o seguimento e após a intervenção cirúrgica, houve 352 episódios de urgência no CHUP relacionados com a sintomatologia provocada pelo tumor em 154 doentes. Este achado indica que uma grande percentagem de doentes tem necessidade de recorrer ao SU, sublinhando o impacto desta doença no seu quotidiano. O agravamento ou aparecimento de novos défices neurológicos foram o motivo que mais frequentemente levou os doentes ao SU.

Neste estudo, verificou-se também que comparativamente aos doentes submetidos a remoção tumoral, os doentes submetidos a biópsia registaram uma probabilidade de recorrer ao SU por hemorragia da lesão quatro vezes superior. Este achado vai de encontro ao descrito na literatura, uma vez que, apesar de segura, esta intervenção tem como principal complicação hemorragia da lesão.<sup>(64-66)</sup> Adicionalmente, doentes submetidos a remoção tumoral recorreram quase o dobro das vezes do grupo de doentes submetidos a biópsia por infeção da loca cirúrgica.

Quase metade dos episódios de SU deveram-se a cefaleias e convulsões, e estes sintomas foram motivos de observação repetida no SU em 53 episódios. As convulsões estão associadas a grande morbidade devido ao stress psicológico e perda de independência que causam ao doente.<sup>(67-69)</sup> Portanto, a redução do número de convulsões é um objetivo fundamental para melhorar a qualidade de vida destes doentes.<sup>(70)</sup> Da mesma forma, as cefaleias são um sintoma frequente e persistente a par da evolução da doença, sendo que está descrito que a maioria responde a corticosteroides e analgésicos.<sup>(71)</sup> Apesar de não ter sido determinada a percentagem de episódios de urgência que se converteu em hospitalizações, o número de episódios repetidos revela uma oportunidade para uma melhor orientação destes doentes. A melhor documentação da semiologia e da severidade destes sintomas poderia permitir determinar se a deslocação ao SU poderia ter sido evitada nestes casos, através da educação dos doentes e cuidadores e implementação de linhas de apoio telefónico directas e esquemas de prescrição de medicação em regime de SOS.

## Cuidados Paliativos

A percentagem de doentes referenciados para os cuidados paliativos nesta mostra foi de 24%. Os grupos de doentes que registaram percentagens de referência mais altas foram os doentes que perderam a independência após a intervenção cirúrgica, doentes mais jovens ou que tiveram mais do que uma complicação cirúrgica. Em particular, o nosso estudo permitiu identificar que grupos com piores sobrevivências e estados funcionais não se associaram a maiores taxas de referência aos cuidados paliativos.

Apesar de as taxas de referência serem inferiores às desejáveis, o momento da referência não foi tido em conta no nosso estudo, não sendo possível determinar o impacto da referência na dependência dos cuidados de saúde.

Tendo em conta o que foi descrito, sugere-se a avaliação rigorosa à admissão de doentes que: tenham mais 75 anos, sejam dependentes, se apresentem com alterações do comportamento, tenham tumores multifocais ou em localização profunda. A decisão de realizar biópsia deve ser criteriosamente ponderada, se possível após avaliação da qualidade de vida e do apoio familiar. Após a intervenção cirúrgica, identifica-se um momento de reavaliação: doentes submetidos a biópsia, que se mantenham ou tenham ficado dependentes e com complicações cirúrgicas devem ser reavaliados e a referência para os cuidados paliativos ser ponderada. Dentro das complicações, apesar de apenas a hidrocefalia se correlacionar com a sobrevivência, a hemorragia intra-operatória e a presença de défices neurológicos pós-operatórios impõem uma alteração do estado funcional e do quotidiano dos doentes e seus familiares, mesmo que transitória. Esta alteração deverá ditar um maior apoio a estes doentes no período pós-operatório.

Sugere-se também uma avaliação periódica e sistematizada da qualidade de vida antes e após a intervenção cirúrgica e, posteriormente, a cada 3 meses durante o primeiro ano da doença, juntamente com a reavaliação da necessidade de referência para os cuidados paliativos. Deste modo, será possível compreender as necessidades destes doentes durante o curso da doença e futuramente padronizar uma abordagem que tenha a qualidade de vida como principal objetivo. Em particular, tendo em conta a sobrevivência média dos doentes com glioblastoma, o envolvimento do doente e dos seus familiares é crucial para definir um plano de cuidados individualizado, que permita reduzir o número de observações em regime de SU e de hospitalizações, e que inclua a discussão das diretrizes de cuidados médicos avançados.

Este estudo unicêntrico foi desenhado segundo um modelo retrospectivo mais sujeito a vieses constituindo uma importante limitação desta análise. A documentação do estado funcional dos doentes baseou-se em muitos doentes na avaliação póstuma de registos clínicos enquadrados na escala de KPS, não permitindo uma avaliação funcional objetiva.

## Conclusão

O glioblastoma mantém um prognóstico muito desfavorável. A incapacidade progressiva e a sobrevivência limitada são características inerentes a esta doença. Assim, é urgente e prioritário o desenvolvimento de estratégias que melhorem a qualidade de vida e prolonguem a independência funcional destes doentes. A referenciação aos cuidados paliativos deve ser prioritária.

No nosso estudo, identificamos como grupos vulneráveis a um pior prognóstico e com necessidade de avaliação precoce por equipas de cuidados paliativos doentes que: à admissão tenham mais 75 anos, sejam dependentes, se apresentem com alterações do comportamento, tenham tumores multifocais ou em localização profunda e, após a intervenção cirúrgica, doentes submetidos a biópsia, que se mantenham ou tenham ficado dependentes, ou tenham tido complicações cirúrgicas.

Este estudo conclui a importância da padronização da qualidade de vida enquanto fator prioritário na abordagem dos doentes com glioblastoma.



## Figuras

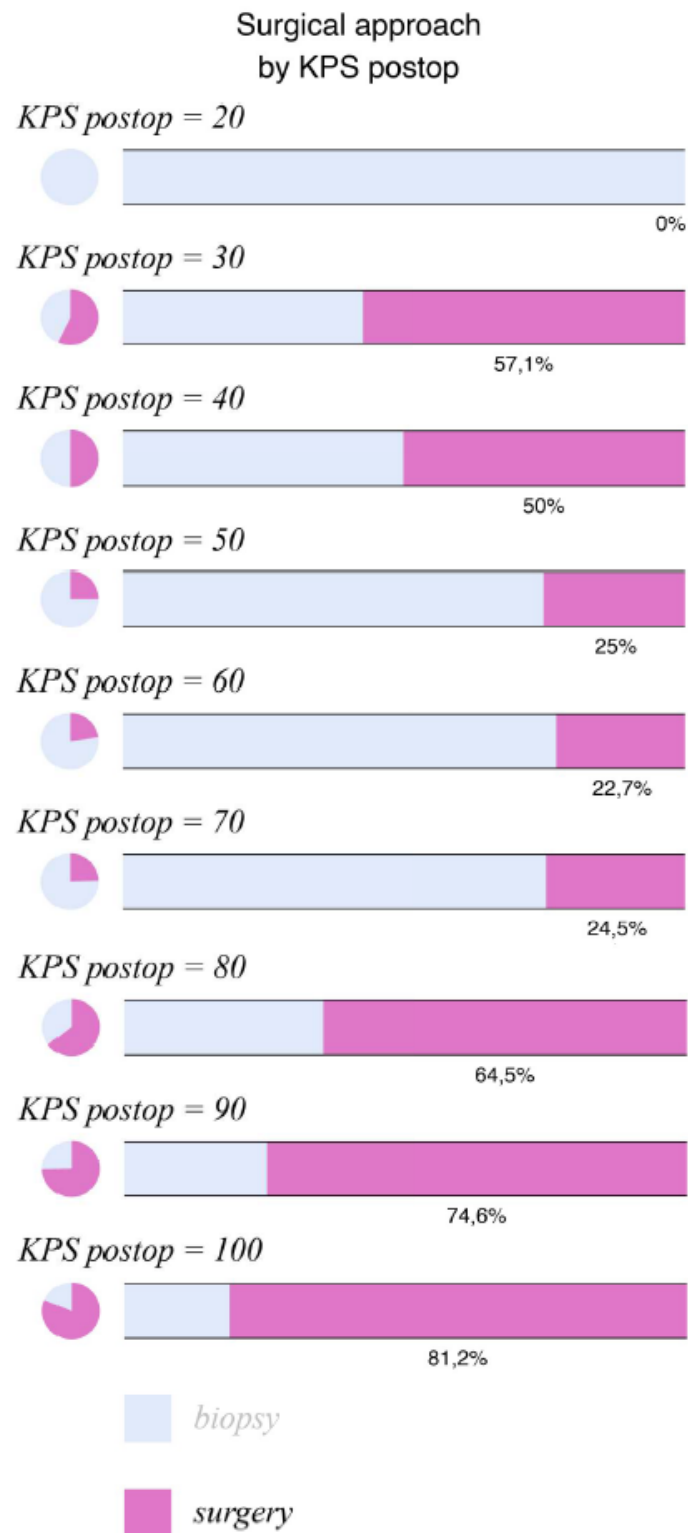


Figura 1 - KPS pós-operatório e intervenção cirúrgica

OS (M)  
by GRUPOS KPS posop

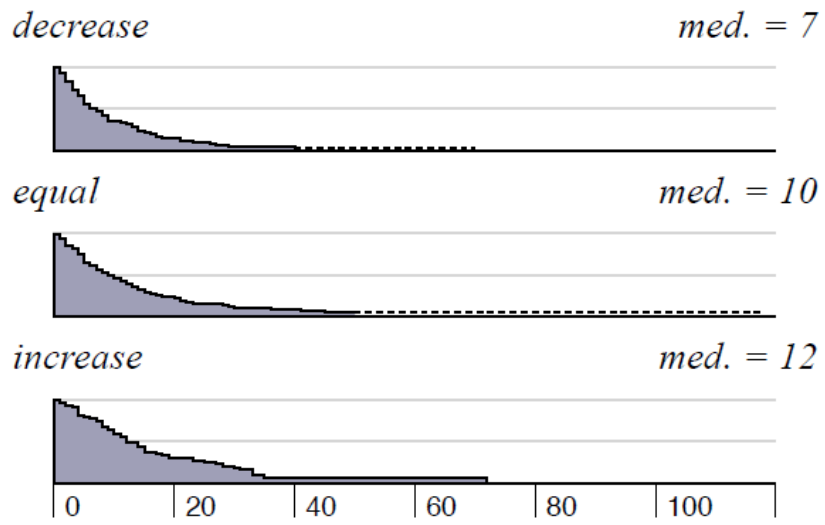


Figura 2 - KPS pós-operatório e sobrevivência mediana

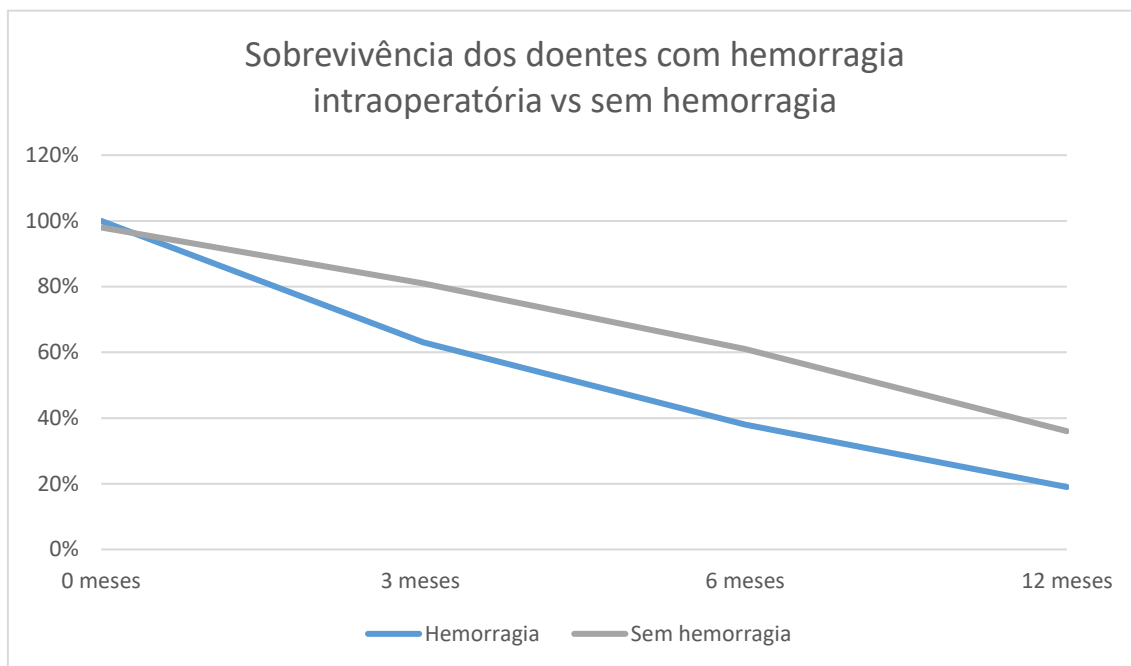


Figura 3 - Sobrevivência dos doentes com hemorragia intraoperatória vs sem hemorragia

# OS (M) by Postop hydrocephalus

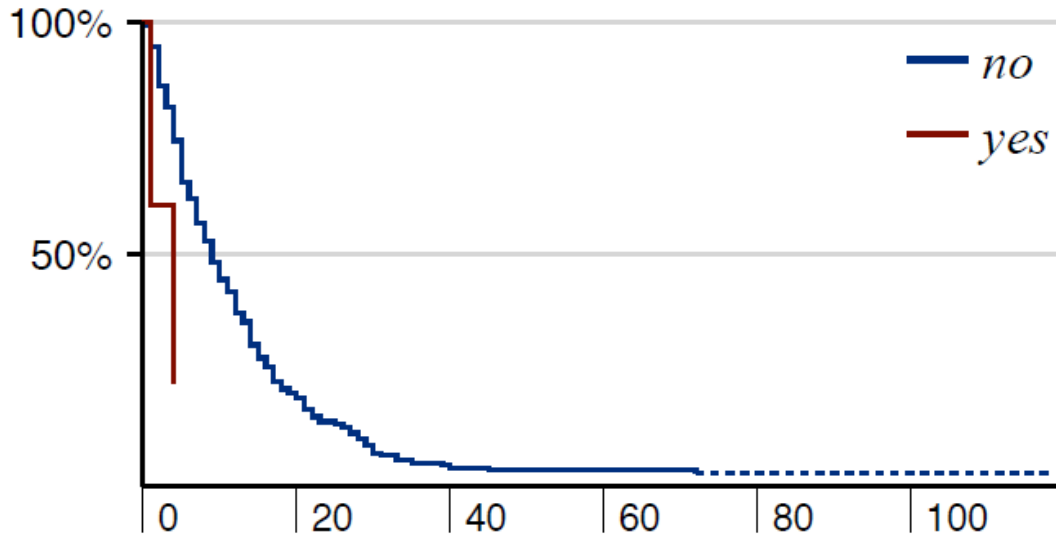


Figura 4- Hidrocefalia pós-operatória e sobrevivência

OS (M)  
by >75 years

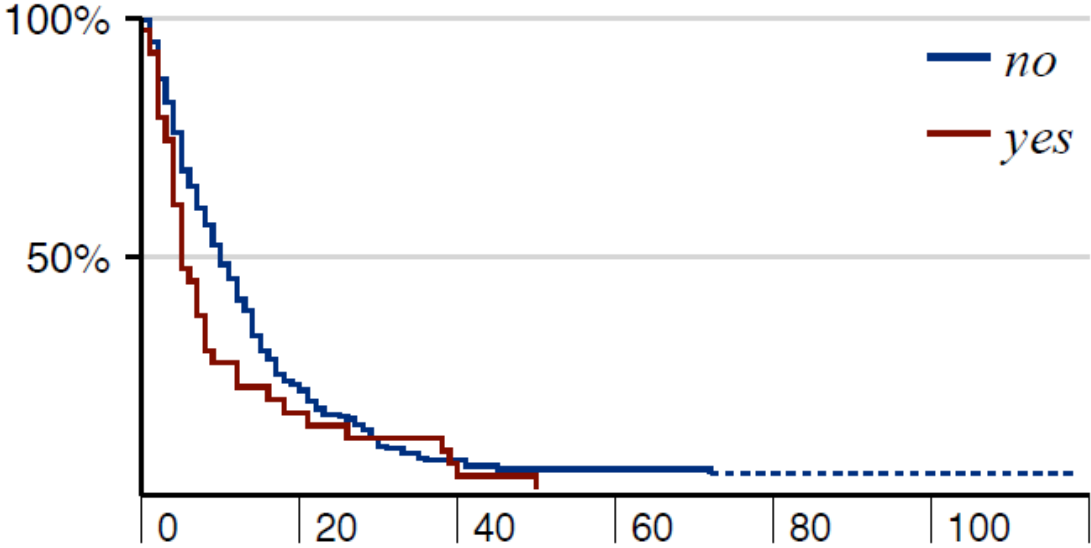


Figura 5- Sobrevivência em doentes com idade >75 anos

## Tabelas

Tabela 1 - Complicações cirúrgicas

		COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS										TOTAL	
		Défices neurológicos		Hemorragia intraoperatória		Convulsões		Infecção pós-cirúrgica		Hidrocefalia			
		Remoção tumoral	Biópsia	Remoção tumoral	Biópsia	Remoção tumoral	Biópsia	Remoção tumoral	Biópsia	Remoção tumoral	Biópsia	73	37
<i>Incidência</i> <i>N (%)</i>		55 (28%)	22 (16%)	8 (4%)	8 (6%)	5 (3%)	4 (3%)	4 (2%)	2 (1%)	1 (0,5%)	1 (0,7%)	37%	26%
		77 (22.8%)		16 (4.7%)		9 (2.7%)		6 (1,8%)		2 (0,6%)		110 (33%)	

Tabela II - Recorrência ao Serviço de Urgência

IDAS AO SERVIÇO DE URGÊNCIA								TOTAL
<i>Antes da intervenção cirúrgica</i> N (%)	Défices focais	Cefaleia	Convulsões	Alterações do comportamento	Alterações da memória	Admissão	Sem informação	294
	62 (21%)	70 (24%)	34 (12%)	15 (5%)	2 (1%)	20 (7%)	91 (31%)	
<i>Após a intervenção cirúrgica</i> N (%)	IDAS AO SERVIÇO DE URGÊNCIA						TOTAL	352
	Défices focais	Cefaleia	Convulsões	Hemorragia	Infecção			
	161 (46%)	91 (26%)	75 (21%)	5 (1%)	20 (6%)			

Tabela III - Referência aos cuidados paliativos

	POPULAÇÕES DA AMOSTRA							
	Tumor em área eloquente	Independentes ao diagnóstico	Tumor multifocal	Não independentes ao diagnóstico	Doentes com alterações do comportamento ao diagnóstico	Doentes com idade >75	Tumor com localização profunda	Hemorragia intraoperatória
<b>DOENTES (n)</b>	149	246	99	91	60	41	19	16
<b>OS (meses)</b>	10	10	7	5	8	5	6	5
<b>REFERENCIAÇÃO PARA CUIDADOS PALIATIVOS (%)</b>	20	15	17	24	15	17	5	31



## Bibliografia

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17 Suppl 4:iv1-iv62.
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220-41.
3. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg.* 2016;124(4):977-88.
4. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. 2001;95(2):190.
5. Giammalva GR, Iacopino DG, Azzarello G, et al. End-of-Life Care in High-Grade Glioma Patients. The Palliative and Supportive Perspective. *Brain Sci.* 2018;8(7).
6. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2016;20(5 Suppl):S2-8.
7. Noll KR, Bradshaw ME, Weinberg JS, Wefel JS. Relationships between neurocognitive functioning, mood, and quality of life in patients with temporal lobe glioma. *Psychooncology.* 2017;26(5):617-24.
8. Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, et al. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2015;121(2):359-64.
9. Gately L, McLachlan SA, Dowling A, Philip J. Life beyond a diagnosis of glioblastoma: a systematic review of the literature. *J Cancer Surviv.* 2017;11(4):447-52.
10. Byun J, Kim YH, Nam SJ, et al. Comparison of Survival Outcomes Between Partial Resection and Biopsy for Primary Glioblastoma: A Propensity Score-Matched Study. *World Neurosurg.* 2019;121:e858-e66.
11. Ammirati M, Vick N, Youlian L, Ivan C, Mikhael M. Effect of the Extent of Surgical Resection on Survival and Quality of Life in Patients with Supratentorial Glioblastomas and Anaplastic Astrocytomas. *Neurosurgery.* 1987;21(2):201-6.
12. Cabantog AM, Bernstein M. Complications of first craniotomy for intra-axial brain tumour. *Can J Neurol Sci.* 1994;21(3):213-8.
13. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery.* 1998;42(5):1044-55; discussion 55-6.
14. Jackson C, Westphal M, Quinones-Hinojosa A. Complications of glioma surgery. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:201-18.
15. Fadul C, Wood J, Thaler H, et al. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology.* 1988;38(9):1374-9.
16. Karsy M, Yoon N, Boettcher L, et al. Surgical treatment of glioblastoma in the elderly: the impact of complications. *J Neurooncol.* 2018;138(1):123-32.
17. Reponen E, Tuominen H, Korja M. Evidence for the use of preoperative risk assessment scores in elective cranial neurosurgery: a systematic review of the literature. *Anesth Analg.* 2014;119(2):420-32.
18. Surma-aho O, Niemelä M, Vilkki J, et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology.* 2001;56(10):1285-90.
19. Vigliani MC, Sichez N, Poisson M, Delattre JY. A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35(3):527-33.

20. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
21. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1521-32.
22. Bergo E, Lombardi G, Guglieri I, et al. Neurocognitive functions and health-related quality of life in glioblastoma patients: a concise review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(1):e12410.
23. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310(17):1842-50.
24. Klein M, Taphoorn MJB, Heimans JJ, et al. Neurobehavioral Status and Health-Related Quality of Life in Newly Diagnosed High-Grade Glioma Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(20):4037-47.
25. Boele FW, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Health-related quality of life of significant others of patients with malignant CNS versus non-CNS tumors: a comparative study. *J Neurooncol*. 2013;115(1):87-94.
26. Aaronson NK. Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncology (Williston Park)*. 1988;2(5):69-76, 64.
27. Sizoo EM, Dirven L, Reijneveld JC, et al. Measuring health-related quality of life in high-grade glioma patients at the end of life using a proxy-reported retrospective questionnaire. *J Neurooncol*. 2014;116(2):283-90.
28. Sizoo EM, Pasmán HR, Buttolo J, et al. Decision-making in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. *Eur J Cancer*. 2012;48(2):226-32.
29. Kuchinad KE, Strowd R, Evans A, Riley WA, Smith TJ. End of life care for glioblastoma patients at a large academic cancer center. *J Neurooncol*. 2017;134(1):75-81.
30. Glioblastoma Brisbane, QLD 4122, Australia: Codon Publications; 2017.
31. Oberheim Bush NA, Hervey-Jumper SL, Berger MS. Management of Glioblastoma, Present and Future. *World Neurosurg*. 2019;131:328-38.
32. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(10):1985-96.
33. Allahdini F, Amirjamshidi A, Reza-Zarei M, Abdollahi M. Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis: does maximal resection of the tumor lengthen the median survival? *World Neurosurgery*. 2010;73(2):128-34.
34. Ulutin C, Fayda M, Aksu G, et al. Primary glioblastoma multiforme in younger patients: a single-institution experience. *Tumori*. 2006;92(5):407-11.
35. Dietterle J, Wende T, Wilhelmy F, et al. The prognostic value of peri-operative neurological performance in glioblastoma patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(2):417-25.
36. Sherrod BA, Gamboa NT, Wilkerson C, et al. Effect of patient age on glioblastoma perioperative treatment costs: a value driven outcome database analysis. *J Neurooncol*. 2019;143(3):465-73.
37. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e330-e40.
38. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733-42.
39. Golla H, Nettekoven C, Bausewein C, et al. Effect of early palliative care for patients with glioblastoma (EPCOG): a randomised phase III clinical trial protocol. *BMJ Open*. 2020;10(1):e034378.
40. Estimaco de doentes, Cobertura e Caracterizaco das Equipas e Profissionais das Equipas de Cuidados. Instituto de Ciências da Sade; 2018.
41. Eriksson M, Kahari J, Vestman A, et al. Improved treatment of glioblastoma - changes in survival over two decades at a single regional Centre. *Acta Oncol*. 2019;58(3):334-41.

42. Rahman M, Abbatematteo J, De Leo EK, et al. The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma. *J Neurosurg.* 2017;127(1):123-31.
43. Tanaka S, Meyer FB, Buckner JC, et al. Presentation, management, and outcome of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *J Neurosurg.* 2013;118(4):786-98.
44. Patil CG, Yi A, Elramsisy A, et al. Prognosis of patients with multifocal glioblastoma: a case-control study. *J Neurosurg.* 2012;117(4):705-11.
45. Haque W, Thong Y, Verma V, et al. Patterns of management and outcomes of unifocal versus multifocal glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2020;74:155-9.
46. Syed M, Liermann J, Verma V, et al. Survival and recurrence patterns of multifocal glioblastoma after radiation therapy. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4229-35.
47. Awad AW, Karsy M, Sanai N, et al. Impact of removed tumor volume and location on patient outcome in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2017;135(1):161-71.
48. Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I, et al. When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved? *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):e257-65.
49. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014;16(1):113-22.
50. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3-8.
51. Chaichana KL, Halthore AN, Parker SL, et al. Factors involved in maintaining prolonged functional independence following supratentorial glioblastoma resection. *Clinical article. J Neurosurg.* 2011;114(3):604-12.
52. Scoccianti S, Magrini SM, Ricardi U, et al. Patterns of care and survival in a retrospective analysis of 1059 patients with glioblastoma multiforme treated between 2002 and 2007: a multicenter study by the Central Nervous System Study Group of Airo (italian Association of Radiation Oncology). *Neurosurgery.* 2010;67(2):446-58.
53. Senders JT, Muskens IS, Cote DJ, et al. Thirty-Day Outcomes After Craniotomy for Primary Malignant Brain Tumors: A National Surgical Quality Improvement Program Analysis. *Neurosurgery.* 2018;83(6):1249-59.
54. Ening G, Osterheld F, Capper D, Schmieder K, Brenke C. Risk factors for glioblastoma therapy associated complications. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;134:55-9.
55. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, et al. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 2009;65(3):463-9; discussion 9-70.
56. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.* 2008;358(1):18-27.
57. Signorelli F, Ruggeri F, Iofrida G, et al. Indications and limits of intraoperative cortico-subcortical mapping in brain tumor surgery: an analysis of 101 consecutive cases. *J Neurosurg Sci.* 2007;51(3):113-27.
58. Hickmann AK, Nadji-Ohl M, Hopf NJ. Feasibility of fluorescence-guided resection of recurrent gliomas using five-aminolevulinic acid: retrospective analysis of surgical and neurological outcome in 58 patients. *J Neurooncol.* 2015;122(1):151-60.
59. Lau D, Hervey-Jumper SL, Chang S, et al. A prospective Phase II clinical trial of 5-aminolevulinic acid to assess the correlation of intraoperative fluorescence intensity and degree of histologic cellularity during resection of high-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2016;124(5):1300-9.
60. Nabavi A, Thurm H, Zountsas B, et al. Five-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resection of recurrent malignant gliomas: a phase ii study. *Neurosurgery.* 2009;65(6):1070-6; discussion 6-7.

61. Snyder H, Robinson K, Shah D, Brennan R, Handrigan M. Signs and symptoms of patients with brain tumors presenting to the emergency department. *J Emerg Med.* 1993;11(3):253-8.
62. Kosmin M, Solda F, Wilson E, et al. The impact of route of diagnosis on survival in patients with glioblastoma. *Br J Neurosurg.* 2018;32(6):628-30.
63. Aggarwal A, Herz N, Campbell P, et al. Diagnostic delay and survival in high-grade gliomas - evidence of the 'waiting time paradox'? *Br J Neurosurg.* 2015;29(4):520-3.
64. Shakal AAS, Mokbel EAH. Hemorrhage after Stereotactic Biopsy from Intra-Axial Brain Lesions: Incidence and Avoidance. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2014;75(03):177-82.
65. Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. 2001;94(4):545.
66. Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. 1994;81(2):165.
67. Rosati A, Tomassini A, Pollo B, et al. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. *J Neurooncol.* 2009;93(3):395-400.
68. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, et al. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol.* 2003;54(4):514-20.
69. Shin JY, Kizilbash SH, Robinson SI, et al. Seizures in patients with primary brain tumors: what is their psychosocial impact? *J Neurooncol.* 2016;128(2):285-91.
70. Wasilewski A, Serventi J, Kamalyan L, Wychowski T, Mohile N. Acute care in glioblastoma: the burden and the consequences. *Neuro-Oncology Practice.* 2017;4(4):248-54.
71. Pace A, Di Lorenzo C, Guariglia L, et al. End of life issues in brain tumor patients. *J Neurooncol.* 2009;91(1):39-43.