

2025
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ

ACTUALITAȚI IN DELIMITAREA
GLIOBLASTOMULUI CEREBRAL,
CORELAȚII HISTOPATOLOGICE,
NEUROIMAGISTICE, TERAPEUTICE ȘI
PROGNOSTICE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Coordonator Științific:
PROF. DR. MSC. ALEXANDRU VLAD CIUREA

Doctorand
DR. ONCIUL RĂZVAN

2025

CUPRINS

A. Partea Generală.....	3
Capitolul 1 – Considerații generale despre glioblastom	3
1.1 Definiție	3
1.2 Scurt istoric.....	3
1.3 Clasificare WHO	3
1.4 Incidență.....	4
1.5 Factori etiologici	4
1.6 Gradare	4
Capitolul 2 – Aspecte clinice, histopatologice și de diagnostic.....	4
2.1 Aspecte clinice	4
2.2 Anatomie patologică	5
2.3 Diagnostic neuroimagistic	5
Capitolul 3 – Tratamentul glioblastomului.....	5
3.1 Obiectivele tratamentului	5
3.2 Aspecte neurochirurgicale	6
3.3 Radioterapia	6
3.4 Chimioterapie	6
3.5 Prognostic.....	6
Capitolul 4: Analiza retrospectivă a evoluției clinice și a supraviețuirii la pacienții cu glioblastom în contextul oncologic românesc	7
4.1. Introducere.....	7
4.2. Pacienți și metode	9
4.3. Rezultate.....	10
4.4. Discuții.....	12
4.5. Concluzii	14
Capitolul 5. Predicția supraviețuirii globale la pacienții cu glioblastom utilizând algoritmi de învățare automată: corelații între eficiența terapeutică și prognosticul clinic	15
5.2. Pacienți și metode	16

5.3. Rezultate.....	16
5.4. Discuții.....	18
5.5. Concluzii	20
Bibliografie Selectivă:	21

A. Partea Generală

Capitolul 1 – Considerații generale despre glioblastom

1.1 Definiție

Glioblastomul (GB), conform clasificării OMS 2021, este o tumoră astrocitară difuză de grad IV, IDH-wildtype, recunoscută pentru agresivitatea biologică și prognosticul extrem de rezervat. Diagnosticul poate fi stabilit prin criterii histopatologice (necroză palisadată și proliferare microvasculară) sau prin prezența unor modificări moleculare definitorii precum: amplificarea EGFR, mutația promotorului TERT și semnătura cromozomială +7/–10. Lipsa mutației IDH diferențiază aceste tumori de astrocitoamele IDH-mutant grad 4, anterior clasificate drept glioblastoame secundare. Histopatologic, GB este marcat de hipercelularitate, atipii nucleare, mitoze frecvente și necroză centrală, fiind tumorile cerebrale cele mai frecvente și agresive la adulți, cu supraviețuire medie sub 15 luni în ciuda tratamentului multimodal.(1)

1.2 Scurt istoric

Primele descrieri ale gliomelor aparțin lui Virchow (1863), urmate de cele ale lui Byrom Bramwell (1888), care remarcă caracterul infiltrativ și lipsa delimitării de țesutul cerebral normal. Termenul „glioblastom multiform” este introdus în 1914 de Mallory, și popularizat de Bailey și Cushing. În 1940, Scherer descrie „structurile secundare” (modele infiltrative perivascular, perineuronal, subpial) și teoria progresiei din tumori cu grad redus de malignitate, teorie confirmată ulterior genetic.(2)

1.3 Clasificare WHO

Clasificarea OMS 2021 utilizează un sistem stratificat:

- Diagnosticul integrat (molecular + histologic)
- Diagnosticul histologic
- Gradul OMS

- Informații moleculare adiționale

Această clasificare renunță la termenii „anaplazic” și „glioblastom mutant IDH”, redefinind entitățile după profilul genetic. Tumorile cu mutație IDH sunt clasificate drept astrocitoame grad 2–4, iar cele fără mutație – drept glioblastom IDH-wildtype. Anomaliile genetice (EGFR, TERT, +7/–10) pot încadra o tumoră aparent de grad scăzut în grad IV. Subtipurile histologice de glioblastom includ: forma cu celule gigant, gliosarcomul și forma epitelioidă.(3)

1.4 Incidență

GB reprezintă 12–20% din totalul tumorilor intracraniene și 50–60% din cele astrocitare. Incidența este de 2–4 cazuri la 100.000 locuitori/an, relativ uniformă global, cu discrepante influențate de calitatea sistemului de sănătate.(4)

1.5 Factori etiologici

Etiologia rămâne neclară, însă singurul factor confirmat este radioterapia cerebrală, în special la vârste fragede. Sunt suspectate și infecții virale (CMV, SV40) și expunerea la clorura de polivinil. Factori de risc includ vârsta >50 ani, sexul masculin, rasa caucaziană, istoric de astrocitom și sindroame genetice precum: Li-Fraumeni (TP53), Von Hippel-Lindau (gena VHL), Turcot (asociere cu polipoză colonică).(5)

1.6 Gradare

Cele mai utilizate sisteme sunt WHO și St. Anne-Mayo, bazate pe criterii histologice: atipii nucleare, mitoze, necroză, proliferare vasculară. În sistemul WHO, gradul IV (glioblastom) este definit prin prezența a ≥3 criterii, cu accent pe datele moleculare. OMS 2021 reafirmă că glioblastomul este exclusiv de grad 4, IDH-wildtype.(6)

Capitolul 2 – Aspecte clinice, histopatologice și de diagnostic

2.1 Aspecte clinice

Simptomatologia este dominată de hipertensiune intracraniană (cefalee, greață, vărsături) și deficite neurologice focale în funcție de localizare. Debutul poate fi acut, mimând un AVC, sau subacut cu crize epileptice, tulburări de comportament, pareze. Hemipareza progresivă este cel mai frecvent semn. La pacienții cu evoluție lentă, semnele de disfuncție cognitivă și sindroamele cerebrale se intensifică.(7)

Scoruri de performanță:

- **Karnofsky (KPS):** gradarea funcționalității între 100 (normal) și 0 (deces).
- **ECOG/WHO/Zubrod:** scor 0–5, echivalent cu Karnofsky, utilizat pentru evaluarea stării generale.

2.2 Anatomie patologică

Macroscopic:

Tumora apare infiltrativă, cu zone întinse de necroză (80–90%) și hemoragii, contrastând cu porțiunea periferică gri-lucioasă. Frecvent se localizează frontal, uneori în trunchiul cerebral sau cerebel. Dimensiunile mari generează efect de masă, devierea liniei mediane și blocarea LCR.(8)

Microscopic:

Histologic, glioblastomul este extrem de pleomorf, cu astrocite anaplastice, multinucleate, cu activitate mitotică și necroză centrală. Prezența necrozei înconjurată de pseudopalisade tumorale și proliferare microvasculară este esențială. Imunohistochimia relevă pozitivitate pentru GFAP. Mecanismele patogenice includ hipoxie, secreție de VEGF și stări protrombotice cu tromboză locală.(9)

Recidiva:

Celulele tumorale infiltrează la distanță, subpial, perineuronal și perivascular, creând structurile Scherer. Sunt identificate celule „guerilla” la >3 cm de focarul principal, cu tendință de migrare hipoxie-indusă.(10)

2.3 Diagnostic neuroimagic

Tomografie computerizată (CT):

Prezintă o imagine hipodensă cu captare inelară de contrast și edem peritumoral extins. Difícil de diferențiat de abcese, AVCh sau leziuni demielinizante.

Rezonanță magnetică nucleară (IRM):

Gold standardul în diagnostic, oferă detalii despre necroză, captare de contrast (inel tumoral), edem vasogenic și infiltrare prin corpul calos. Spectroscopia RMN ajută la diferențierea între tumori low vs high-grade. Imaginile T1 evidențiază inelul tumoral, iar cele T2 extind zona de semnal în edem.(11)

Capitolul 3 – Tratamentul glioblastomului

3.1 Obiectivele tratamentului

Tratamentul glioblastomului este multimodal, incluzând chirurgia, radioterapia și chimioterapia, având ca obiectiv principal prelungirea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții. Datorită infiltrativității tumorii și rezistenței la tratamente, abordarea terapeutică este dificilă. Se urmărește reducerea efectului de masă, ameliorarea simptomelor, eliminarea celulelor tumorale rezistente și sensibilizarea la terapii adjuvante. Sprijinul psihologic, recuperarea funcțională și implicarea pacientului în procesul terapeutic sunt esențiale.(12)

3.2 Aspecte neurochirurgicale

Chirurgia are un rol-cheie în diagnostic și citoreducție. Rezecția chirurgicală extensivă corelează cu supraviețuire crescută, însă este rareori completă din cauza localizării tumorii în zone elocvente. Imagistica preoperatorie (IRM, tractografie, PET) și tehnologiile moderne (neuronavigație, ecografie intraoperatorie, 5-ALA fluorescent) ajută la maximizarea rezecției și minimizarea riscurilor. În unele cazuri se practică craniotomii stereotactice sau rezecții ghidate funcțional.(13)

Argumente pro: scăderea presiunii intracraniene, reversibilitatea deficitului neurologic, creșterea eficienței terapiilor adjuvante.

Contra: imposibilitatea rezecției totale, risc de complicații sau noi deficite neurologice, potențială diseminare tumorală.

3.3 Radioterapia

Radioterapia postoperatorie crește supraviețuirea de la 3–4 la 7–12 luni. Aceasta afectează ADN-ul celular prin radiații ionizante, distrugând celulele tumorale reziduale. Se utilizează tehnici moderne precum IMRT și radioterapia conformațională, pentru a limita iradierea structurilor sensibile. Doza standard este de 60 Gy în 30 fracții, 5 zile pe săptămână. Răspunsul este evaluat imagistic, însă eficiența este limitată de radio-rezistența indusă de hipoxia tumorală.(14)

3.4 Chimioterapia

Temozolomida (TMZ), introdusă în 2005, este tratamentul standard în combinație cu radioterapia și ulterior ca monoterapie. Studiile au arătat o creștere semnificativă a supraviețuirii (14,6 luni vs 12,1 luni) și a calității vieții. TMZ traversează bariera hemato-encefalică și are o bună tolerabilitate, dar eficiența sa este influențată de statusul genei MGMT. Alte opțiuni includ: nitrozureele (BCNU), protocolul PCV, carboplatina, etopozidul, irinotecanul și agenți complementari (tamoxifen, celecoxib). Se explorează terapii noi precum vectorii nanotehnologici.(15)

3.5 Prognostic

Glioblastomul are un prognostic sumbru, cu o supraviețuire medie de sub un an în ciuda terapiei intensive. Fără tratament, durata medie este de 3 luni. Doar <2% dintre pacienți devin „long-term survivors” (>3 ani). Prognosticul depinde de: vârstă, scor Karnofsky, gradul de rezecție, metilarea MGMT, răspunsul la chimio/radioterapie și localizarea tumorii.(7,16)

Factori de prognostic favorabil:

- Vârstă <50 ani
- Scor KPS >70
- Rezecție cvasitotală
- Metilare MGMT
- Tumori în zone neelocvente
- Interval lung până la recidivă

Factori de prognostic nefavorabil:

- Tumori cu anaplazie severă, necroză extinsă
- Vârstă înaintată
- Biopsie exclusivă sau rezecție limitată
- Recidivă rapidă
- Localizare în arii elocvente

Capitolul 4: Analiza retrospectivă a evoluției clinice și a supraviețuirii la pacienții cu glioblastom în contextul oncologic românesc

4.1. Introducere

4.1.1.1 Context general și importanța temei

Glioblastomul (GBM) este una dintre cele mai agresive tumori cerebrale maligne, având o supraviețuire medie post-diagnostic de aproximativ 15 luni, chiar și în condițiile aplicării tratamentului standard multimodal (chirurgie, radioterapie, chimioterapie). Conform OMS 2021, forma IDH-wildtype este considerată forma canonică de glioblastom. Incidența este mai crescută la bărbați și la pacienți caucazieni.(17)

Factorii de risc implicați includ expunerea la radiații ionizante, compuși toxici (clorura de vinil), și, posibil, infecții virale oncogene. Costurile tratamentului sunt ridicate, iar protocolul standard (Stupp) presupune rezecție chirurgicală urmată de radioterapie fracționată și administrarea de temozolomid (TMZ).(12)

4.1.1.2 Obstacole și limitări în aplicarea tratamentului

Limitările fundamentale includ:

- Infiltrarea difuză a tumorii ce face imposibilă rezecția completă;

- Heterogenitatea moleculară cu răspuns variabil la tratament;
- Lipsa accesului la testare moleculară și terapii avansate;
- Rezistența la agenți alchilanți (ex. MGMT nemetilat).

4.1.1.3 Nevoia de personalizare și integrare multidisciplinară

Gestionarea GBM necesită personalizare și colaborare interdisciplinară. Planificarea intervențiilor, selecția pacienților pentru terapii adjuvante, și integrarea noilor teste moleculare trebuie realizate de echipe mixte (neurochirurgi, oncologi, radioterapeuți, geneticieni etc.).

4.1.2 Limitări și particularități ale contextului național

În România, tratamentul adjuvant este frecvent întârziat din cauza:

- Fragmentării circuitului pacientului între spitale;
- Supraaglomerării centrelor oncologice;
- Lipsa de infrastructură și personal;

Această întârziere transformă terapia adjuvantă într-una de "salvare" cu efect suboptimal asupra supraviețuirii. OS medie în cohorta studiată a fost de 9 luni, iar PFS de 5,3 luni, considerabil mai reduse comparativ cu alte sisteme.

4.1.3 Ipoteza de lucru

O rezecție chirurgicală extinsă combinată cu inițierea promptă a terapiei adjuvante (conform protocolului Stupp) poate îmbunătăți semnificativ supraviețuirea. Integrarea markerilor moleculari (MGMT, EGFR) permite personalizarea tratamentului și stratificarea pacienților.

4.1.4 Obiective specifice

1. Caracterizarea demografică și clinică a pacienților;
2. Evaluarea impactului MGMT și EGFR asupra OS și PFS;
3. Corelarea scorului KPS cu evoluția postoperatorie;
4. Analiza rolului intervențiilor repetate asupra supraviețuirii;
5. Identificarea obstacolelor sistemice în inițierea tratamentului;
6. Compararea cu datele internaționale relevante.

4.2. Pacienți și metode

Designul studiului și criteriile de selecție

Studiul retrospectiv desfășurat între 2012–2024 a fost realizat în cadrul Departamentului de Neurochirurgie al Spitalului Universitar de Urgență din București, având un caracter mono-centric. Scopul principal a fost evaluarea influenței factorilor clinici, chirurgicali și moleculari asupra supraviețuirii globale (OS) și fără progresie (PFS) la pacienții diagnosticați cu glioblastom IDH-wildtype.

Criterii de includere:

- Vârsta ≥ 20 ani;
- Confirmare histopatologică de glioblastom IDH-wildtype;
- Istoric de intervenție neurochirurgicală curativă sau paliativă;
- Prezența datelor complete de urmărire postoperatorie.

După aplicarea acestor criterii, cohorta finală a inclus **144 de pacienți**. Au fost excluse cazurile cu astrocitoame sau alte neoplazii gliale.

Date clinico-demografice colectate

Pentru fiecare pacient, au fost analizate variabile precum:

- Sexul și vârsta;
- Localizarea și lateralitatea tumorii;
- Scorul Karnofsky preoperator;
- Statusul molecular: MGMT (metilat/nemetilat), EGFR (amplificat/normal);
- Intervenții chirurgicale primare și secundare;
- Administrarea terapiei adjuvante (chimio/radioterapie);
- Supraviețuirea globală și fără progresie.

Evaluările preoperatorii au inclus investigații imagistice (IRM cu contrast), analize paraclinice și consult interdisciplinar. Pentru planificarea intervenției, s-au utilizat microscopul operator și neuronavigația. Din motive financiare, nu s-au folosit fluorescență cu 5-ALA și monitorizare neurofiziologică.

Tehnică chirurgicală și management postoperator

Intervențiile au fost realizate prin craniotomii minime, cu rezecție „piecemeal” sub control microscopic. Obiectivul a fost obținerea unei **rezecții macroscopice complete (GTR)** acolo unde era fezabil, fără a compromite funcția neurologică.

Postoperator, fiecare pacient a fost:

- Monitorizat în secția ATI;
- Reevaluat imagistic (CT la 48h);
- Direcționat spre serviciul de oncologie pentru inițierea tratamentului adjuvant (conform protocolului Stupp, acolo unde era posibil).

4.3. Rezultate

Caracteristici generale ale cohortelor studiate

Dintr-un total inițial de 157 pacienți tratați chirurgical pentru suspiciune de glioblastom între 2012–2024, doar 144 cazuri (91,7%) au fost confirmate ca glioblastom IDH-wildtype. Celelalte 13 (8,2%) au fost excluse, fiind diagnosticate ca astrocitoame.

Tipul intervențiilor chirurgicale

Dintre cei 144 pacienți incluși, 135 (93,7%) au beneficiat de rezecție totală macroscopică, iar 9 au fost supuși doar unei biopsii chirurgicale, probabil din cauza localizării tumorale sau a stării clinice.

Distribuția pe sexe și vârste

Raportul bărbați/femei a fost de 0,8:1 (64 bărbați vs. 80 femei), contrar datelor internaționale. Vârsta a variat între 30–82 ani, cu o medie de 60,7 ani și o mediană de 61, cele mai frecvente vârste fiind în decadele 6 și 7.

Localizarea tumorilor

Lobul frontal a fost cel mai frecvent afectat (31,9%), urmat de localizările multilobulare (26,3%) și alte zone (lobii temporal, parietal, occipital).

Lateralitatea tumorilor

Leziunile au fost localizate predominant în emisferul drept (51,3%), urmate de stângul (43,7%) și doar 4,8% au avut afectare bilaterală.

Statusul molecular: metilarea MGMT

Promotorul MGMT a fost metilat în 31,9% din cazuri, indicând un potențial răspuns favorabil la tratamentul cu temozolomid.

Statusul molecular: amplificarea EGFR

Amplificarea EGFR a fost prezentă la 52,7% dintre pacienți, fiind asociată cu o evoluție mai agresivă și un prognostic mai rezervat.

Administrarea chimioterapiei

Un număr de 105 pacienți (72,9%) au primit tratament cu temozolomid, în timp ce restul de 39 (27,1%) nu au beneficiat de chimioterapie.

Administrarea radioterapiei

Radioterapia standard a fost administrată la 116 pacienți (80,5%), în timp ce 28 pacienți nu au efectuat acest tratament, cel mai probabil din cauza accesului limitat la servicii specializate.

Impactul tratamentului combinat

Tratamentul combinat (chimioterapie + radioterapie) a dus la o supraviețuire generală semnificativ mai mare conform analizelor Kaplan-Meier și log-rank test, susținând eficiența abordării multimodale.

Corelația statusului MGMT cu supraviețuirea

Pacienții cu promotor MGMT metilat au avut un OS superior, indiferent de tipul de tratament adjuvant ($p < 0,005$), ceea ce confirmă valoarea predictivă a acestui marker.

Corelația amplificării EGFR cu supraviețuirea

Amplificarea EGFR s-a corelat negativ cu supraviețuirea. Pacienții fără această modificare genetică au avut un OS mai bun ($p < 0,005$), indiferent de tratament.

Supraviețuirea în funcție de tipul de tratament

Tratamentul combinat a oferit cele mai bune rezultate ($p < 0,005$). Și tratamentele unice (chimioterapie sau radioterapie) au avut un impact pozitiv semnificativ asupra OS comparativ cu lipsa tratamentului.

Distribuția scorului Karnofsky Performance Status (KPS)

Majoritatea pacienților au avut scoruri KPS în zona 80–100 (34%) sau sub 70 (65%). Această variabilitate a influențat semnificativ prognosticul și selecția pentru tratamentele adjuvante.

Recidive tumorale și intervenții chirurgicale repetate

15 pacienți (10,4%) au necesitat reintervenție chirurgicală, cu o medie PFS de 5,87 luni și OS de 10,8 luni. Aceste date sugerează valoarea chirurgiei de tip „salvage” în cazuri selecționate.

Supraviețuirea fără progresie (PFS)

Media PFS a fost de 5,3 luni, cu o mediană de 5 luni, iar majoritatea pacienților au progresat în mai puțin de 6 luni de la tratament.

Supraviețuirea globală (OS)

OS a avut o medie de 9 luni și o mediană de 8,5 luni, semnificativ mai redusă decât media internațională (~15 luni).

Compararea cu literatura internațională

Scăderea supraviețuirii globale este atribuită întârzierilor în inițierea tratamentelor, absenței unei integrări postoperatorii eficiente și limitărilor sistemice în infrastructura locală oncologică.

4.4. Discuții

Studiul evidențiază o discrepanță semnificativă între rezultatele obținute la nivel local și cele raportate în literatura internațională, în special în privința supraviețuirii globale (OS) și supraviețuirii fără progresie (PFS). Media OS de 9 luni în cohorta analizată este sub media internațională, frecvent estimată la 15 luni în cazul implementării corecte a protocolului Stupp. Cauzele acestor diferențe nu sunt doar de ordin terapeutic, ci reflectă întârzieri în inițierea tratamentului adjuvant, lipsa integrării interdisciplinare și deficiențe sistemice. Distribuția pe sexe atipică (predominanță feminină) față de media globală (1,6:1 în favoarea bărbaților) adaugă o altă dimensiune contextuală, posibil explicabilă prin factori sociali, culturali sau de acces la serviciile medicale.(5,16,18)

4.4.1. Influența vârstei și a scorului KPS

Vârsta mediană de 61 de ani se aliniază cu datele internaționale. Importanța acestui parametru rămâne majoră în prognostic, întrucât vârsta avansată implică o toleranță scăzută la tratamente. La fel, scorul Karnofsky (KPS) s-a dovedit un predictor solid: pacienții cu KPS $\geq$ 80 au înregistrat supraviețuiri mai bune, ceea ce susține nevoia unei evaluări preoperatorii riguroase și a unei selecții terapeutice diferențiate.(19)

4.4.2. Particularitățile contextului românesc

Printre cele mai relevante observații s-a numărat întârzierea medie de 4–5 luni în inițierea tratamentului adjuvant, care transformă terapia postoperatorie dintr-un demers profilactic

într-unul „salvator”, aplicat pe tumori deja recidivate. Această lipsă de coordonare între neurochirurgie și oncologie contribuie direct la scăderea OS și PFS, marcând o limitare sistemică a sistemului sanitar local.

4.4.3. Importanța metilării promotorului MGMT

Statusul MGMT metilat a fost corelat cu răspuns terapeutic semnificativ mai bun, atât în ceea ce privește OS, cât și PFS. Cu toate acestea, proporția cazurilor metilate (31,9%) este mai mică decât în studiile occidentale (unde ajunge la 45–50%). Această diferență poate influența negativ prognosticul. În plus, testarea MGMT ar trebui să devină practică standard în România, pentru personalizarea tratamentului, în linie cu protocoalele europene și americane.(20)

4.4.4. Rolul amplificării EGFR

Amplificarea EGFR (observată la 52,7% dintre pacienți) s-a asociat cu o supraviețuire globală semnificativ mai redusă, confirmând profilul său agresiv. Lipsa accesului la terapii țintite anti-EGFR în România limitează opțiunile terapeutice. În alte sisteme medicale, inhibitorii EGFR, combinați cu TMZ sau imunoterapie, se află în stadii avansate de testare, cu promisiuni de îmbunătățire a prognosticului pentru acest subset de pacienți.(21)

4.4.5. Necesitatea unei evaluări moleculare complete

Având în vedere heterogenitatea biologică a glioblastomului, evaluarea moleculară completă (MGMT, EGFR, IDH, TERT, ATRX etc.) este esențială pentru o stratificare corectă a riscului și pentru adaptarea tratamentului. Această abordare permite integrarea pacienților în studii clinice și aplicarea de terapii experimentale personalizate, aspect inexistent în practica curentă din multe centre românești.(22)

4.4.6. Chirurgia de tip „salvage”

Reintervențiile chirurgicale au adus beneficii clare în studiul nostru: OS mediu de 10,8 luni și PFS de 5,87 luni la pacienții reoperați. Această strategie trebuie aplicată selectiv, pe baza KPS, localizării tumorale și profilului molecular. Deși riscantă, chirurgia de tip „salvage” poate aduce un avantaj important de supraviețuire, confirmat și în literatura internațională.(23)

4.4.7. Perspective viitoare: biomarkeri și terapii emergente

Utilizarea veziculelor extracelulare (EVs) ca biomarkeri minim invazivi promite revoluționarea monitorizării glioblastomului. Acestea pot permite ajustarea tratamentului în timp real, în funcție de profilul molecular tumoral, și pot reduce necesitatea biopsiilor. Integrarea EVs în practica clinică ar marca un pas esențial spre medicina personalizată.(24)

4.4.8. Terapii experimentale și inovații în tratament

Printre strategiile inovatoare se remarcă:

- **Radioterapia stereotactică (SRT):** tratament local de înaltă precizie pentru recidive.

- **Apatinib + TMZ:** combinație cu efect antiangiogenic și tolerabilitate bună.
- **Checkpoint inhibitors, CAR-T, vaccinuri tumorale:** aflate în faze avansate de testare, aceste terapii pot deschide noi direcții pentru pacienții cu profil molecular agresiv.

Toate acestea converg spre o paradigmă terapeutică personalizată, multimodală, adaptabilă dinamic și ghidată de biomarkeri.(25,26)

4.4.9. Limitările studiului nostru

Printre limitările majore ale studiului se numără:

1. Dimensiunea redusă a cohortelor (144 pacienți).
2. Lipsa accesului la analiza genetică extinsă.
3. Lipsa evaluării KPS postoperator.
4. Deficiențele sistemului: lipsa integrării neurochirurgie-oncologie.
5. Impactul pandemiei COVID-19 asupra accesului la tratament.

Toate acestea subliniază urgența dezvoltării unui model integrat de îngrijire oncologică în România, bazat pe:

- Coordonare interdisciplinară.
- Acces rapid la testare moleculară.
- Introducerea terapiilor moderne și a chirurgiei „salvage”.

4.5. Concluzii

Analiza retrospectivă a celor 144 de pacienți cu glioblastom (GBM) tratați timp de 12 ani în cadrul Spitalului Clinic Universitar de Urgență din București a evidențiat o serie de factori critici implicați în prognosticul și supraviețuirea acestor pacienți. Printre concluziile majore se remarcă importanța scorului funcțional preoperator (KPS) ca indicator predictiv al capacității de a tolera și completa tratamentul multimodal. De asemenea, studiul subliniază rolul esențial al aplicării precoce a tratamentului combinat (chirurgie + radiochimioterapie conform protocolului Stupp), precum și impactul major al statusului molecular — în special al metilării promotorului MGMT și al amplificării EGFR — asupra răspunsului terapeutic.

Supraviețuirea globală medie (OS) de 9 luni și PFS de 5,3 luni sunt inferioare valorilor internaționale, discrepanță atribuită în principal întârzierilor în inițierea tratamentului adjuvant și infrastructurii locale deficitare. Un alt aspect semnificativ a fost confirmarea valorii intervențiilor chirurgicale repetate, în special la pacienții atent selecționați, unde chirurgia de tip „salvage” s-a asociat cu supraviețuire extinsă.

Studiul argumentează convingător necesitatea integrării testării moleculare sistematice în practica curentă, nu doar pentru MGMT și EGFR, ci și pentru alți biomarkeri emergenți. Personalizarea tratamentului, în funcție de profilul genetic și clinic al pacientului, poate transforma traiectoria terapeutică a unei boli altminteri devastatoare. În acest sens, sunt recomandate măsuri urgente: crearea unui circuit medical integrat neurochirurgie–oncologie, formarea unor echipe multidisciplinare (tumor boards), extinderea accesului la testare moleculară de rutină și facilitarea participării la studii clinice.

În același timp, se subliniază potențialul unor inovații promițătoare — cum ar fi biopsia lichidă, monitorizarea prin vezicule extracelulare și terapiile experimentale (SRT, apatinib, imunoterapie) — care ar putea remodela complet managementul glioblastomului în viitor. Reformele sistemice în sănătate, susținute prin politici publice dedicate, sunt esențiale pentru asigurarea accesului echitabil la tratamente moderne și pentru creșterea supraviețuirii în această patologie de mare severitate. Astfel, studiul contribuie nu doar la înțelegerea bolii, ci oferă și o direcție clară pentru optimizarea managementului oncologic în România.

Capitolul 5. Predicția supraviețuirii globale la pacienții cu glioblastom utilizând algoritmi de învățare automată: corelații între eficiența terapeutică și prognosticul clinic

5.1.1. Introducere

Glioblastomul (GBM), cea mai agresivă tumoră cerebrală la adulți, are un prognostic rezervat, cu o supraviețuire medie de aproximativ 15 luni. Variabilitatea biologică ridicată și rezistența terapeutică limitează acuratețea metodelor tradiționale de predicție. În acest context, algoritmi de învățare automată (ML) oferă o alternativă avansată, capabilă să integreze date clinice, moleculare și imagistice pentru estimări personalizate ale supraviețuirii. Radiomica – prin extragerea trăsăturilor IRM – și markerii moleculari precum MGMT și EGFR joacă un rol esențial în rafinarea acestor modele. Algoritmi ensemble precum XGBoost și Random Forest gestionează eficient datele eterogene, oferind predicții robuste. Provocările actuale includ dezechilibrul datelor și interpretabilitatea redusă a modelelor complexe, adresate în acest studiu prin tehnici precum SMOTE, SHAP și LIME, pentru a asigura validitate clinică și transparență decizională. (27)

5.1.2. Ipoteza de lucru

Ipoteza centrală susține că modelele ML, în special cele de tip ensemble, pot depăși performanța metodelor statistice tradiționale în predicția supraviețuirii la pacienții cu GBM. Obiectivele principale ale studiului includ: (1) construirea unui set de date echilibrat cu variabile clinico-moleculare relevante, (2) preprocesarea riguroasă a datelor, (3) antrenarea și optimizarea a șase modele ML (XGBoost, RF, ETR, SVM, ANN, KNN), (4) evaluarea performanței prin ROC-AUC și acuratețe, (5) interpretarea predicțiilor prin SHAP pentru transparență și relevanță clinică, și (6)

identificarea factorilor prognostici majori (KPS, MGMT), în scopul personalizării deciziilor terapeutice. Această abordare integrează metode moderne de analiză pentru a sprijini luarea deciziilor în neuro-oncologie.

5.2. Pacienți și metode

Studiul a inclus 135 de pacienți diagnosticați cu glioblastom, selectați riguros dintr-o bază extinsă de date clinice, pentru a include doar cazuri tratate chirurgical și care au beneficiat ulterior de cel puțin o terapie adjuvantă. Variabilele analizate au fost grupate în patru categorii: demografice (vârstă, sex), clinice (KPS, OS), terapeutice (radioterapie, chimioterapie, rezecție) și moleculare (MGMT, EGFR). Supraviețuirea globală a fost discretizată în cinci clase pentru a permite clasificarea multi-clasă.

În etapa de preprocesare, variabilele categorice au fost transformate numeric prin label encoding, iar cele continue au fost normalizate cu metoda MinMax scaling. Setul de date a fost împărțit în subseturi de antrenament și testare, păstrând o distribuție dezechilibrată – cu subreprezentare în clasele superioare de supraviețuire – motiv pentru care s-au aplicat metode de echilibrare precum SMOTE.

Șase modele de învățare automată au fost antrenate și optimizate: XGBoost, Extra Trees, Random Forest, SVM, Rețele Neuronale (ANN) și KNN. Performanța acestora a fost evaluată prin acuratețe și ROC-AUC pe fiecare clasă, cu validare repetată. XGBoost a oferit cele mai bune rezultate, urmat de Extra Trees și Random Forest. Interpretabilitatea modelelor a fost investigată prin SHAP, care a confirmat importanța scorului KPS, a tratamentului radioterapic, a vârstei și a metilării MGMT în predicția supraviețuirii. KNN, în schimb, a avut performanță predictivă și claritate interpretativă reduse.

5.3. Rezultate

Performanța generală a modelelor de învățare automată

Pentru evaluarea capacității algoritmilor ML de a prezice supraviețuirea globală la pacienții cu glioblastom, s-au utilizat două metrice principale: ROC-AUC și acuratețea pe setul de testare. Dintre cele șase modele testate, XGBoost a demonstrat performanțele cele mai ridicate, cu un ROC-AUC mediu de 0,90 și acuratețe de 78%. Extra Trees Regressor a înregistrat același nivel de acuratețe, dar cu o variație mai mare a scorului ROC-AUC ($0,82 \pm 0,19$). Alte modele, precum SVM și Random Forest, au oferit rezultate moderate, în timp ce KNN și ANN au avut performanțe semnificativ mai slabe, subliniind dificultatea lor de a gestiona complexitatea datelor. Această ierarhie este susținută de distribuția scorurilor ROC-AUC.

Performanța XGBoost pe clasele de supraviețuire

Analiza stratificată a modelului XGBoost a arătat o capacitate excelentă de discriminare pentru clasele frecvent reprezentate. Clasa 0 (0–2 luni) a fost clasificată perfect ($AUC = 1,00$), indicând sensibilitate maximă pentru pacienții cu prognostic sever. Clasele 1 (3–8 luni) și 2 (9–18 luni) au avut, de asemenea, scoruri ROC-AUC ridicate (peste 0,85). În schimb, pentru clasele 3 și 4, scorurile AUC au fost mai reduse, reflectând dificultățile inerente dezechilibrului datelor. Modelul a reușit totuși să mențină o performanță robustă și stabilă în identificarea cazurilor cu prognostic variabil.

Performanța altor modele pe clase

Random Forest a confirmat eficiența în clasele inferioare, cu $AUC = 1,00$ pentru clasa 0 și peste 0,80 pentru clasele 1–2, dar a arătat performanță slabă în clasele 3 și 4. În mod surprinzător, KNN a înregistrat $AUC = 0,94$ pentru clasa 4, însă din cauza dimensiunii reduse a eșantionului, rezultatele nu pot fi considerate stabile. KNN a suferit și de inconsistență generală în clasificarea claselor intermediare, ceea ce indică lipsa de adaptabilitate la complexitatea datelor GBM.

Compararea acurateții globale

Figura 5.3.5 a evidențiat superioritatea modelelor ensemble: XGBoost și Extra Trees au obținut cele mai bune acurateți (78%), ANN și Random Forest s-au situat la un nivel intermediar (68% și 66%), iar KNN a înregistrat cel mai scăzut scor (54%). Aceste date confirmă faptul că modelele ensemble oferă nu doar precizie ridicată, ci și o capacitate crescută de generalizare, esențială pentru implementarea în practică.

Matrici de confuzie și comportamentul pe seturile de antrenament și testare

Matricile de confuzie au evidențiat tendința modelelor de a clasifica pacienții în clasele centrale (1 și 2), acestea fiind mai bine reprezentate în date. Modelele XGBoost și Extra Trees au demonstrat cea mai mare acuratețe în aceste clase, însă toate modelele, inclusiv cele performante, au avut dificultăți în clasificarea corectă a claselor 3 și 4. KNN a prezentat numeroase confuzii între clasele învecinate, ceea ce sugerează o lipsă de precizie și aplicabilitate clinică.

Interpretabilitatea modelelor – analiza SHAP

Analiza SHAP a fost aplicată pentru a înțelege importanța fiecărei variabile asupra deciziilor modelelor. Pentru KNN s-a remarcat influența KPS, dar fără o diferențiere clară a celorlalte variabile. În schimb, pentru XGBoost (Figura 5.3.9), SHAP a indicat o ierarhie clară a importanței: KPS > radioterapie > vârstă > MGMT. Extra Trees a reflectat o distribuție similară, confirmând robusta capacitate de interpretare a modelelor ensemble.

Sinteza performanței și recomandări

Rezultatele studiului demonstrează superioritatea clară a modelelor de tip ensemble, în special XGBoost, care a obținut cele mai bune scoruri atât numeric, cât și explicativ. Extra Trees, deși puțin mai variabil, rămâne o opțiune solidă. KNN și ANN s-au dovedit nesatisfăcătoare în fața cerințelor predictive ale unei patologii complexe precum GBM. Modelele performante, interpretabile și stabile precum XGBoost sunt cele mai potrivite pentru aplicații clinice, mai ales când deciziile trebuie justificate în mod transparent.

Limitări și direcții viitoare

Clasificarea pacienților cu supraviețuire îndelungată (clasele 3 și 4) a fost afectată de subreprezentare și heterogenitate. Soluții precum SMOTE, extinderea cohortelor și integrarea de date imagistice ar putea îmbunătăți rezultatele. De asemenea, abordări precum rețele neuronale recurente (RNN) sau transfer learning ar putea aduce valoare adăugată în viitor.

Implicații clinice

Aplicarea ML în predicția supraviețuirii are potențial de a optimiza tratamentul și alocarea resurselor. XGBoost, cu performanța și interpretabilitatea sa, reprezintă un candidat ideal pentru integrarea în sisteme clinice de suport decizional. Extinderea colaborărilor și validarea externă a modelelor sunt pași necesari pentru implementarea durabilă în oncologia de precizie.

5.4. Discuții

5.4.1. Integrarea rezultatelor

Rezultatele studiului confirmă superioritatea modelelor ensemble, în special XGBoost, în predicția supraviețuirii globale la pacienții cu glioblastom. Cu o acuratețe de 78% și un scor ROC-AUC de 0,90, XGBoost a demonstrat robustețe și flexibilitate, depășind algoritmi clasici și adaptându-se eficient la date eterogene. Algoritmul a excelat în discriminarea pacienților cu prognostic sever (clasa 0), oferind oportunități reale pentru optimizarea tratamentului sau orientarea către îngrijiri paliative.

Totodată, modelul a menținut performanță solidă pentru clasele medii (1 și 2), dar a avut dificultăți în clasificarea supraviețuitorilor pe termen lung (clasele 3 și 4), din cauza dezechilibrului numeric. Se recomandă viitor integrarea unor metode precum SMOTE sau GANs pentru corectarea acestor dezechilibre.

Analiza SHAP a confirmat capacitatea XGBoost și Extra Trees de a identifica variabile clinice și moleculare esențiale pentru prognostic, în special scorul KPS, radioterapia, vârsta și metilarea MGMT. Aceste convergențe între predicțiile algoritmice și cunoștințele clinice validează modelele din perspectivă medicală și biologică.(27,28)

5.4.2. Scorul Karnofsky – fundament clinic

Scorul KPS a fost identificat ca principal predictor al supraviețuirii, replicat în toate modelele analizate. El reflectă starea funcțională generală a pacientului și influențează eligibilitatea pentru terapii intensive. Modelele de ML au recunoscut autonom importanța acestui scor, fără intervenție umană, ceea ce sugerează o învățare a relațiilor cauzale și valide biologic.(7)

5.4.3. Radioterapia și MGMT – factori esențiali

Radioterapia postoperatorie a fost al doilea cel mai important predictor în modelele analizate. Toate modelele au asociat-o cu creșterea șanselor de supraviețuire. În paralel, MGMT metilat s-a dovedit un marker puternic al răspunsului pozitiv la temozolomid. Modelele au recunoscut automat semnificația acestor variabile, întărind ideea că pot susține ipoteze clinice deja validate.(29)

5.4.4. Integrarea interpretabilității

Validarea deciziilor predictive prin SHAP asigură nu doar performanță, ci și transparență decizională. Modelele devin astfel instrumente acceptabile în mediul clinic, oferind explicații detaliate și intuitive pentru predicții individuale – un criteriu esențial pentru integrarea AI în oncologia personalizată.(30)

5.4.5. Interpretabilitatea deciziilor algoritmice

SHAP oferă nu doar explicații globale, ci și individualizate – per pacient – ceea ce permite clinicianului să înțeleagă concret de ce un pacient este clasificat într-o anumită categorie. Această granularitate susține comunicarea eficientă cu pacientul și echipa medicală și permite o abordare etică și responsabilă a deciziilor susținute de AI.(31)

5.4.6. Convergențe și diferențe față de alte studii

Modelul XGBoost confirmă tendințele actuale în neuro-oncologie, fiind performant, stabil și interpretabil. Spre deosebire de modelele deep learning, el funcționează eficient pe date tabulare, ușor de obținut, și oferă o transparență superioară. Utilizarea SHAP în acest context devine un avantaj metodologic major, facilitând colaborarea interdisciplinară și aplicarea clinică în echipe multidisciplinare.(32,33)

5.4.7. Limitări metodologice

Cohorta restrânsă (n=135) și dezechilibrul între clase limitează generalizabilitatea rezultatelor. De asemenea, caracterul monocentric reduce validitatea externă, iar lipsa datelor imagistice și multi-omice limitează profunzimea analizei biologice. În plus, designul retrospectiv expune studiul la riscuri metodologice precum bias de selecție și lipsa controlului confuzorilor.

5.4.8. Direcții strategice viitoare

Se conturează patru direcții majore:

1. **Extinderea cohortelor** prin consorții multicentrice;
2. **Integrarea radiomicii și datelor multi-omice** pentru modele multimodale mai precise;
3. **Dezvoltarea de modele secvențiale** pentru predicții longitudinale;
4. **Implementarea practică** sub formă de sistem de suport decizional clinic (CDSS), cu interfață intuitivă, conexiune EHR și explicații SHAP integrate – transformând modelele în instrumente active de personalizare a tratamentului.

5.5. Concluzii

Studiul a demonstrat că modelele de învățare automată, în special XGBoost și Extra Trees, oferă predicții robuste și interpretabile ale supraviețuirii la pacienții cu glioblastom, depășind algoritmi clasici prin acuratețe (până la 78%) și scoruri ROC-AUC ridicate (până la 0,90). XGBoost a excelat în clasificarea pacienților cu prognostic sever, cu un AUC perfect pentru clasa 0 (0–2 luni), iar analiza SHAP a validat relevanța clinică a deciziilor algoritmice, identificând scorul Karnofsky (KPS), radioterapia și MGMT metilat drept cei mai importanți predictorii ai supraviețuirii. Modelele au reflectat învățarea unor relații cauzale reale, nu doar statistice, oferind o ierarhie decizională coerentă din punct de vedere medical. Radioterapia și MGMT au fost recunoscute automat drept factori esențiali de prognostic, confirmând eficiența predicției automate chiar în absența variabilelor imagistice sau multi-omice. SHAP a oferit interpretabilitate atât globală, cât și la nivel de pacient, permițând clinicianului să înțeleagă și să justifice predicțiile algoritmului, un criteriu esențial pentru integrarea acestor instrumente în medicina de precizie. Comparativ cu abordările deep learning, XGBoost oferă performanță similară pe date tabulare, cu avantajul unei implementări mai simple și explicabile. Totuși, studiul are limitări metodologice importante, precum dimensiunea redusă a eșantionului ($n=135$), dezechilibrul claselor și caracterul monocentric, care afectează validitatea externă. De asemenea, lipsa datelor radiomice și omice reduce capacitatea de personalizare avansată. În acest context, se conturează patru direcții strategice de dezvoltare: extinderea cohortelor prin consorții multicentrice, integrarea datelor imagistice și moleculare complexe, utilizarea de modele secvențiale pentru predicții longitudinale și implementarea practică a unui sistem de suport decizional clinic (CDSS), conectat la infrastructura spitalicească și capabil să furnizeze explicații SHAP în timp real. Aceste evoluții pot transforma modelele de ML din simple instrumente algoritmice în mecanisme predictive etice, transparente și direct aplicabile în practica oncologică personalizată.

Bibliografie Selectivă:

1. Davis M. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. Clin J Oncol Nurs. 2016 Oct 1;20(5):S2–8.
2. Agnihotri S, Burrell KE, Wolf A, Jalali S, Hawkins C, Rutka JT, et al. Glioblastoma, a Brief Review of History, Molecular Genetics, Animal Models and Novel Therapeutic Strategies. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2013 Feb;61(1):25–41.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231–51.
4. Pellerino A, Caccese M, Padovan M, Cerretti G, Lombardi G. Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas. Clin Transl Imaging. 2022 Mar 21;10(5):467–75.
5. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: Glioblastoma [Internet]. Codon Publications; 2017 [cited 2025 July 20]. p. 143–53. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/130>
6. Kros JM. Grading of Gliomas: The Road From Eminence to Evidence. J Neuropathol Exp Neurol. 2011 Feb;70(2):101–9.
7. Barz M, Gerhardt J, Bette S, Aftahy AK, Huber T, Combs SE, et al. Prognostic value of tumour volume in patients with a poor Karnofsky performance status scale – a bicentric retrospective study. BMC Neurol [Internet]. 2021 Dec [cited 2025 July 20];21(1). Available from: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-021-02424-0>
8. Alzoubi H, Alsabbah A, Caltabiano R, Broggi G. The Integrated Histopathologic and Molecular Approach to Adult-type Diffuse Astrocytomas: Status of the Art, Based on the 2021 WHO Classification of Central Nervous System Tumors. Oncologie. 2022;24(1):51–63.
9. Brat DJ, Van Meir EG. Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. Lab Invest. 2004 Apr;84(4):397–405.
10. Lu VM, Jue TR, McDonald KL, Rovin RA. The Survival Effect of Repeat Surgery at Glioblastoma Recurrence and its Trend: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018 July;115:453-459.e3.
11. Abd-Elghany AA, Naji AA, Alonazi B, Aldosary H, Alsufayan MA, Alnasser M, et al. Radiological characteristics of glioblastoma multiforme using CT and MRI examination. J Radiat Res Appl Sci. 2019 Jan;12(1):289–93.

12. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987–96.
13. Stark AM, Van De Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A. Glioblastoma: Clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Sept;114(7):840–5.
14. Kurdi M, Alkhotani A, Alsinani T, Alkhayyat S, Katib Y, Jastaniah Z, et al. Effects of Radiotherapy Alone Versus Concomitant Radiotherapy With Temozolomide Chemotherapy on the Outcome of IDH-wildtype Glioblastoma Patients. *Clin Oncol*. 2025 Feb;38:103741.
15. Jia JL, Alshamsan B, Ng TL. Temozolomide Chronotherapy in Glioma: A Systematic Review. *Curr Oncol*. 2023 Feb 4;30(2):1893–902.
16. **Onciul R, Toader C, Glavan LA, Covache-Busuioc RA, Bratu BG, Costin HP, et al. Retrospective Analysis of Glioblastoma Outcomes. *Cureus* [Internet]. 2024 June 16 [cited 2025 July 20]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/259030-retrospective-analysis-of-glioblastoma-outcomes>**
17. **Onciul R, Brehar FM, Toader C, Covache-Busuioc RA, Glavan LA, Bratu BG, et al. Deciphering Glioblastoma: Fundamental and Novel Insights into the Biology and Therapeutic Strategies of Gliomas. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Mar 13;46(3):2402–43.**
18. Ramos-Fresnedo A, Pullen MW, Perez-Vega C, Domingo RA, Akinduro OO, Almeida JP, et al. The survival outcomes of molecular glioblastoma IDH-wildtype: a multicenter study. *J Neurooncol*. 2022 Mar;157(1):177–85.
19. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996 June;32(7):1135–41.
20. Butler M, Pongor L, Su YT, Xi L, Raffeld M, Quezado M, et al. MGMT Status as a Clinical Biomarker in Glioblastoma. *Trends Cancer*. 2020 May;6(5):380–91.
21. Heimberger AB, Suki D, Yang D, Shi W, Aldape K. The natural history of EGFR and EGFRvIII in glioblastoma patients. *J Transl Med* [Internet]. 2005 Dec [cited 2025 July 20];3(1). Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-3-38>
22. Fares J, Wan Y, Mair R, Price SJ. Molecular diversity in isocitrate dehydrogenase-wild-type glioblastoma. *Brain Commun* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 July 20];6(2). Available from: <https://academic.oup.com/braincomms/article/doi/10.1093/braincomms/fcae108/7635732>

23. Woo PYM, Law THP, Lee KKY, Chow JSW, Li LF, Lau SSN, et al. Repeat resection for recurrent glioblastoma in the temozolomide era: a real-world multi-centre study. *Br J Neurosurg*. 2024 Nov;38(6):1381–9.
24. Hallal S, Ebrahimkhani S, Shivalingam B, Graeber MB, Kaufman KL, Buckland ME. The emerging clinical potential of circulating extracellular vesicles for non-invasive glioma diagnosis and disease monitoring. *Brain Tumor Pathol* [Internet]. 2019 Mar 11 [cited 2025 July 20]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10014-019-00335-0>
25. Yaprak G, Isik N, Gemici C, Pekyurek M, Ceylaner Bıçakçı B, Demircioglu F, et al. Stereotactic Radiotherapy in Recurrent Glioblastoma: A Valid Salvage Treatment Option. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2020;98(3):167–75.
26. Ge J, Li C, Xue F, Qi S, Gao Z, Yu C, et al. Apatinib Plus Temozolomide: An Effective Salvage Treatment for Recurrent Glioblastoma. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Feb 4 [cited 2025 July 20];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.601175/full>
27. Karabacak M, Patil S, Gersey ZC, Komotar RJ, Margetis K. Radiomics-Based Machine Learning with Natural Gradient Boosting for Continuous Survival Prediction in Glioblastoma. *Cancers*. 2024 Oct 26;16(21):3614.
- 28. Onciul R, Brehar FM, Dumitru AV, Crivoi C, Covache-Busuioac RA, Serban M, et al. Predicting overall survival in glioblastoma patients using machine learning: an analysis of treatment efficacy and patient prognosis. *Front Oncol* [Internet]. 2025 Apr 9 [cited 2025 July 20];15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2025.1539845/full>**
29. Explainable Artificial Intelligence Method SHAP's Prediction of Risk Factors Associated with Chronic Kidney Disease Combined with Black Box Methods. *J Community Med Public Health Rep* [Internet]. 2023 Nov 13 [cited 2025 July 20]; Available from: https://www.acquaintpublications.com/article/explainable_artificial_intelligence_method_s_haps_prediction_of_risk_factors_associated_with_chronic_kidney_disease_combined_with_black_box_methods
30. Ponce-Bobadilla AV, Schmitt V, Maier CS, Mensing S, Stodtmann S. Practical guide to SHAP analysis: Explaining supervised machine learning model predictions in drug development. *Clin Transl Sci*. 2024 Nov;17(11):e70056.
31. Nohara Y, Matsumoto K, Soejima H, Nakashima N. Explanation of machine learning models using shapley additive explanation and application for real data in hospital. *Comput Methods Programs Biomed*. 2022 Feb;214:106584.
32. Zhang H, Dohopolski M, Stojadinovic S, Schmitt LG, Anand S, Kim H, et al. Multiomics-Based Outcome Prediction in Personalized Ultra-Fractionated Stereotactic Adaptive Radiotherapy (PULSAR). *Cancers*. 2024 Oct 9;16(19):3425.

33. Karabacak M, Jagtiani P, Di L, Shah AH, Komotar RJ, Margetis K. Advancing precision prognostication in neuro-oncology: Machine learning models for data-driven personalized survival predictions in IDH-wildtype glioblastoma. *Neuro-Oncol Adv* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 July 20];6(1). Available from: <https://academic.oup.com/noa/article/doi/10.1093/noajnl/vdae096/7691101>