

Indicaciones de Stupp en Astrocitomas Grado IV vs Esquemas Hipofraccionados

Sonia García Cabezas
Oncología Radioterápica
H. U. "Reina Sofía" Córdoba
26 de septiembre 2024

ORGANIZA:
SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Descarga la APP CONGRESO SEOR en



#CONGRESOSEOR24

XXII Congreso Nacional

SEOR 2024

Hacia un horizonte **+IN**tegrador
teractivo
teligente

25 - 27 SEPTIEMBRE | OVIEDO
PALACIO DE EXPOSICIONES
Y CONGRESOS





Definición de Astrocitoma Grado IV



Glioblastoma Multiforme

Neuro-Oncology

23(8), 1231–1251, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab106 | Advance Access date 29 June 2021

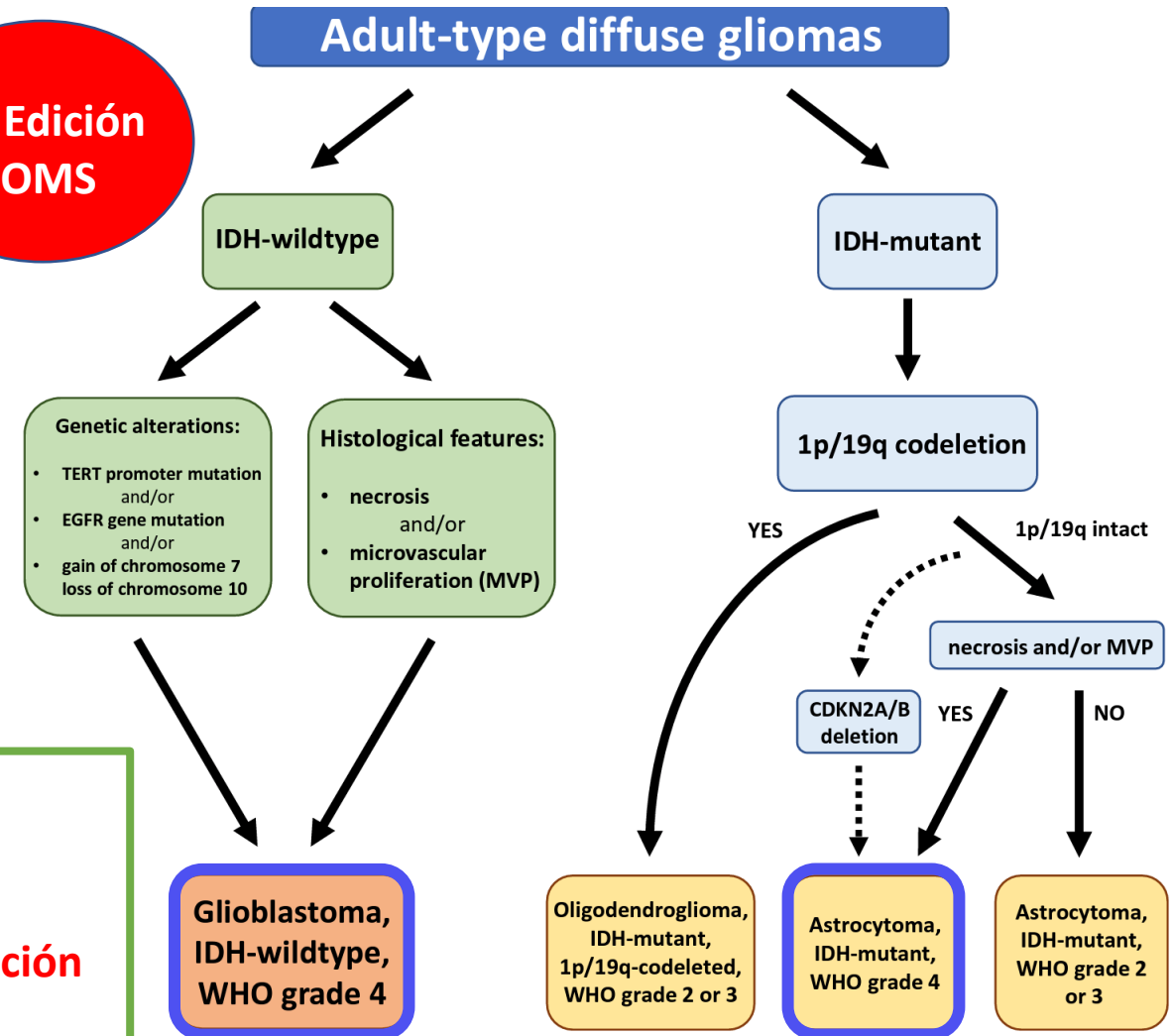
The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

David N. Louis, Arie Perry, Pieter Wesseling, Daniel J. Brat, Ian A. Cree, Dominique Figarella-Branger, Cynthia Hawkins, H. K. Ng, Stefan M. Pfister, Guido Reifenberger, Riccardo Soffietti, Andreas von Deimling, and David W. Ellison

Cambio a un esquema de **clasificación principalmente molecular.**

- Ahora el **GBM es IDH-wildtype**, pero previamente incluía cualquier estado de IDH.
- Ahora el **Astrocitoma grado 4 es IDH-mutado sin codelección de 1p/19q con necrosis y/o proliferación microvascular**

5ª Edición
OMS



Introducción



GBM → Tumor primario maligno cerebral **más frecuente**
SG media: 12-15 meses. Aumentan con edad y ♂

Astrocitomas IDH mutados Grado 4 → **Poco comunes** en adultos y suelen ocurrir en pacientes más jóvenes.

Pérez Segura P. et al., CTO 2023



2024

Panorama desolador

Phase III Trial of Concomitant and
Adjuvant Temozolomide and
Radiotherapy for Newly Diagnosed
Glioblastoma Multiforme
EORTC 26981-22992

Roger Stupp, et al.
Wellington, New Zealand, G
Manoff

Tumor and Radiotherapy
Clinical Trials Group

Los pacientes > 70 años
no fueron incluidos en el ensayo

2005

➔ Pocos avances en
supervivencia

Tratamiento
estándar



Cirugía máxima segura
+ RT (60 Gy en 30 fx) + QT concomitante con TMZ
+ Adyuvante (x 6 ciclos)

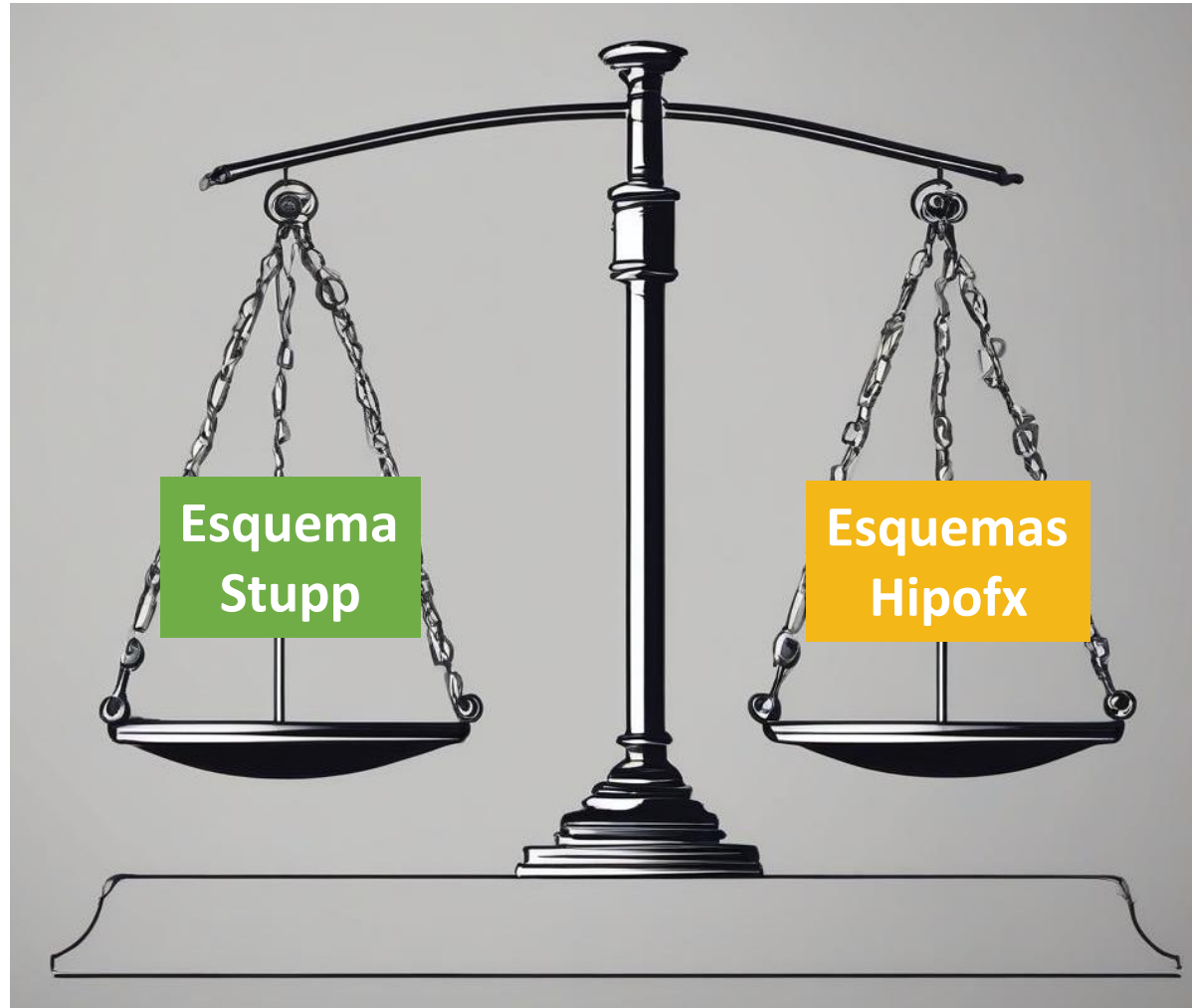
Stupp, R. et al. N. Engl. J. Med. 2005

EN LA ACTUALIDAD, LA TENDENCIA...

Mejor pronóstico




≤ 70 años
IK ≥ 70



Peor pronóstico



>70 años
IK <70

An illustration of an elderly man with white hair and glasses, wearing a brown jacket and grey trousers, sitting on a wooden park bench. He is looking down with a thoughtful expression. The background shows a park with trees and a body of water.

LA MAYORÍA DE ESTUDIOS CON HIPOFRACCIONAMIENTO SE HAN CENTRADO EN EL PACIENTE ANCIANO Y/O FRÁGIL

Acortamiento del tiempo de tratamiento



Abbreviated Course of Radiation Therapy in **Older** Patients With Glioblastoma Multiforme: A Prospective Randomized Clinical Trial

W. Roa, P.M.A. Brasher, G. Bauman, M. Anthes, E. Bruera, A. Chan, B. Fisher, D. Fulton, S. Gulavita, C. Hao, S. Husain, A. Murtha, K. Petruk, D. Stewart, P. Tai, R. Urtasun, J.G. Cairncross, and P. Forsyth

PRIMER ESTUDIO ALEATORIZADO

**Esquema
Normofx
(60 Gy, 30 fx)**

Esquema

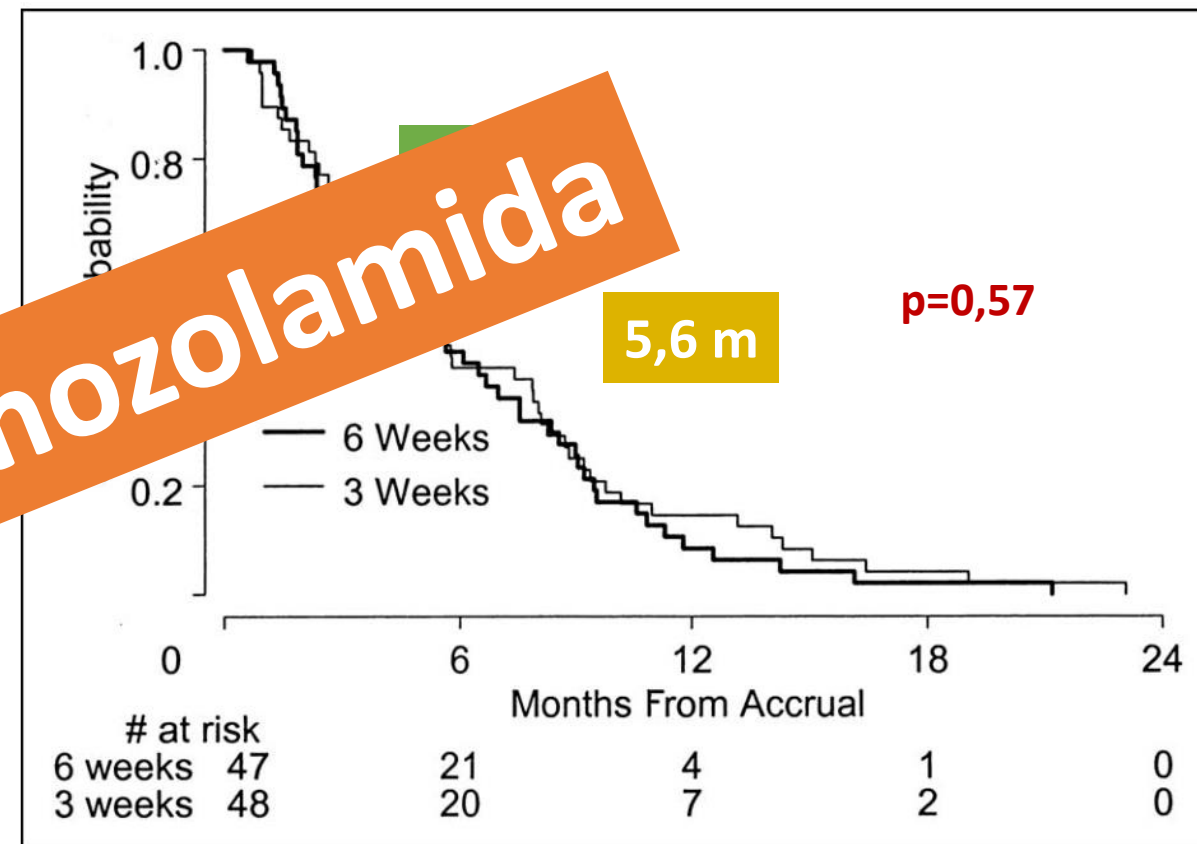
Era Pre-Temozolamida

NO DIFERENCIAS EN SG

N=100 ≥ 60 años

1996 and 2001 IK 50–100
Mediana 70

2004



Roa et al. JCO 2004

Standard (60 Gy) or Short-Course (40 Gy) Irradiation Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for **Elderly** Patients With Glioblastoma: A Propensity-Matched Analysis

Giuseppe Minniti, MD, PhD,^{*,†} Claudia Scaringi, MD,^{*} Gaetano Lanzetta, MD,[†] Irene Terrenato, PhD,[‡] Vincenzo Esposito, MD,[†] Antonella Arcella, PhD,[†] Andrea Pace, MD,[§] Felice Giangaspero, MD,[†] Alessandro Bozzao, MD,^{||} and Riccardo Maurizi Enrici, MD^{*}

N=243

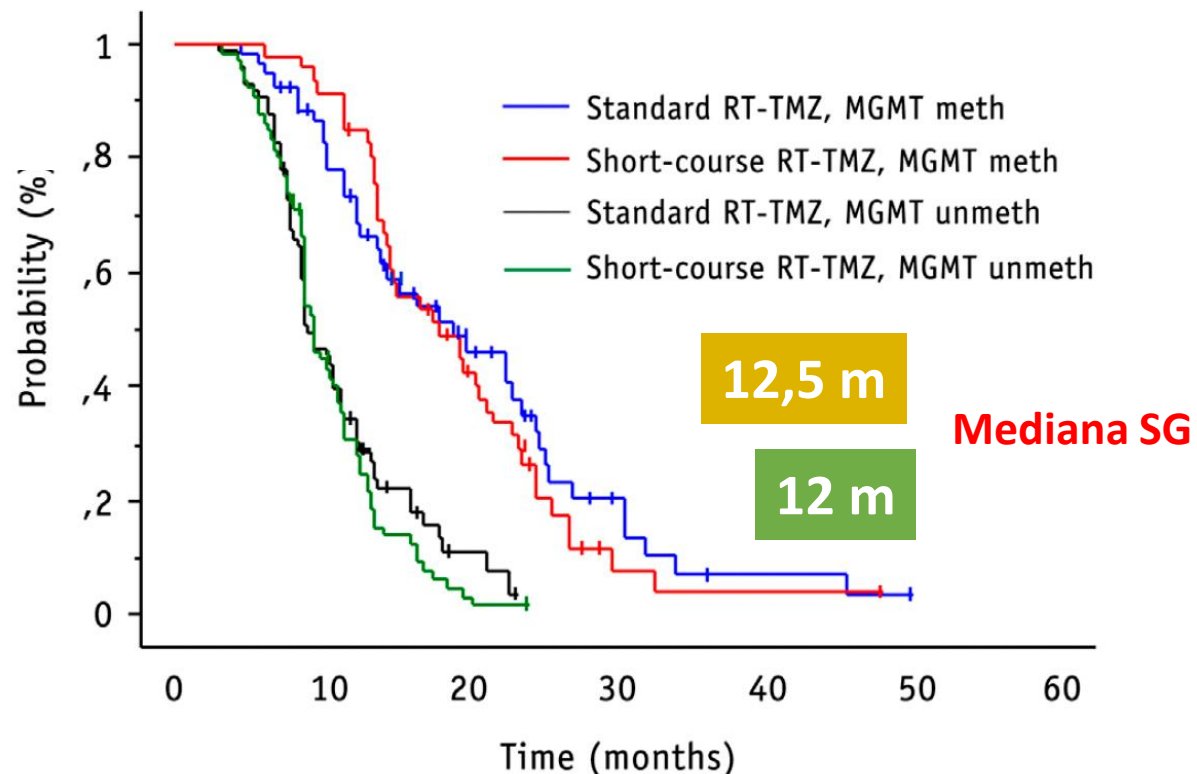
≥ 65 años

IK ≥ 60

2015

2004 and 2013

Retrospectivo



**Esquema
Normofx
(60 Gy, 30 fx)**

127

**Esquemas
Hipofx
(40 Gy, 15 fx)**

116

+ TMZ conco y adyuvante

NO DIFERENCIAS EN SG

Minniti et al. IJROBP2015



Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial

Annika Malmström, Bjørn Henning Grønberg, Christine Marosi, Roger Stupp, Didier Frappaz, Henrik Schultz, Ufuk Abacioglu, Björn Tavelin, Benoit Lhermitte, Monika E Hegi, Johan Rosell, Roger Henriksson, for the Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG)

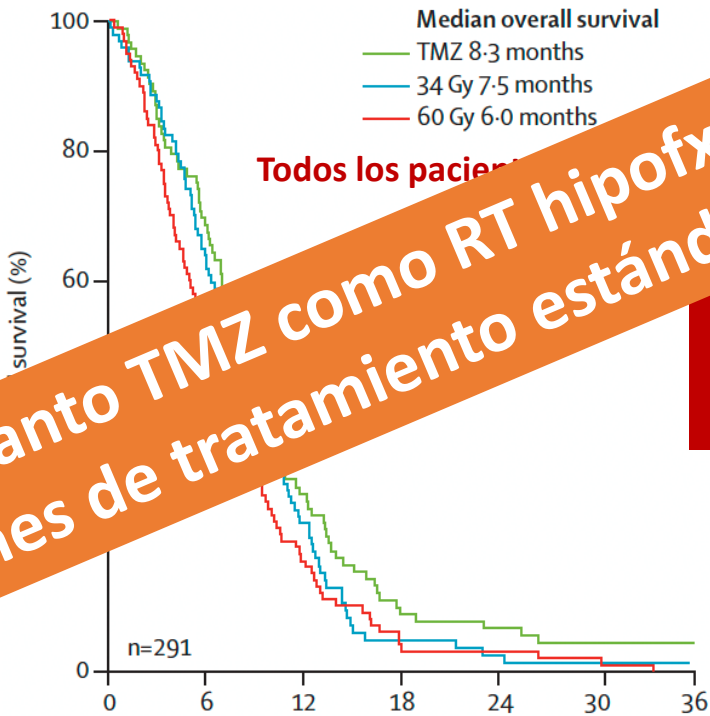
N= 291
> 60 años

2012

Esquema Normofx (60 Gy, 30 fx)

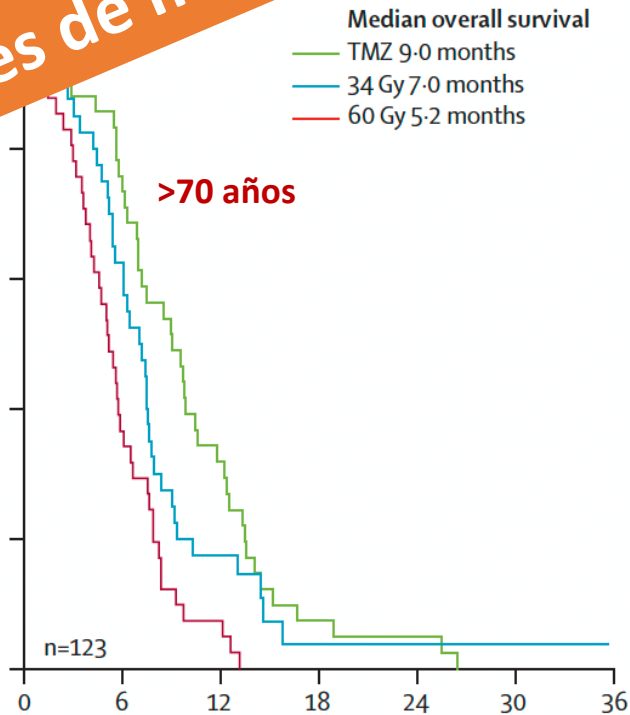
Esquemas Hipofx (34 Gy, 10 fx)

Temozolomida
excepcional



Tanto TMZ como RT hipofx deben considerarse opciones de tratamiento estándar en pacientes de mayores

El estándar se asoció con peores resultados



2015

International Atomic Energy Agency Randomized Phase III
Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients
With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme

N=98

Wilson Roa, Lucyna Kepka, Narendra Kumar, Valery Sinaika, Juliana Matiello, Darejan Lomidze,
Dalenda Hentati, Douglas Guedes de Castro, Katarzyna Dyttus-Cebulok, Suzanne Drodge, Sunita Ghosh,
Branislav Jeremić, Eduardo Rosenblatt, and Elena Fidarova

≥ 65 años IK: 50–90
Media: 70 años (66% ≤ 70)

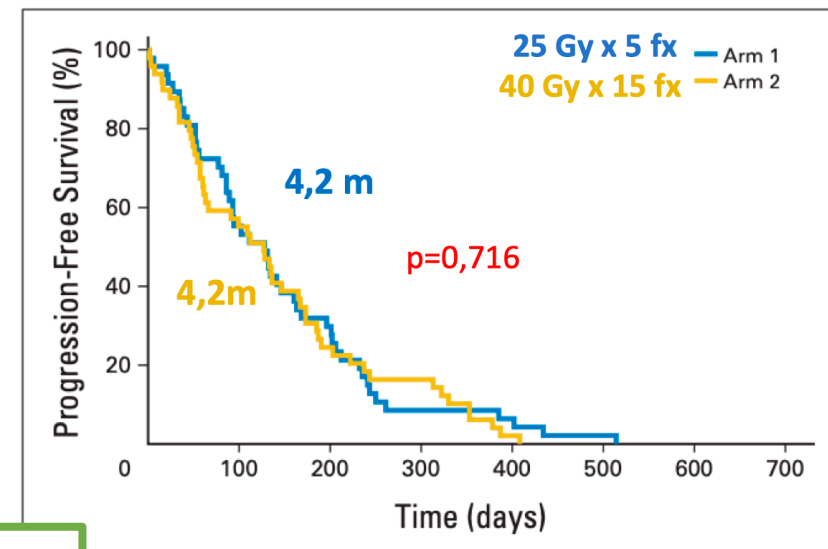
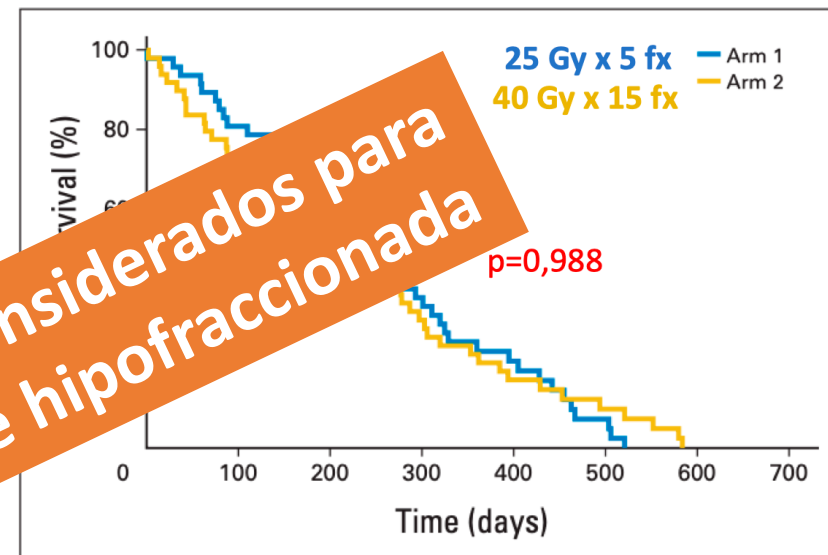
Esquema
Ultrahipofraccionado
(25 Gy x 5 fx)

(40 Gy x 15 fx)

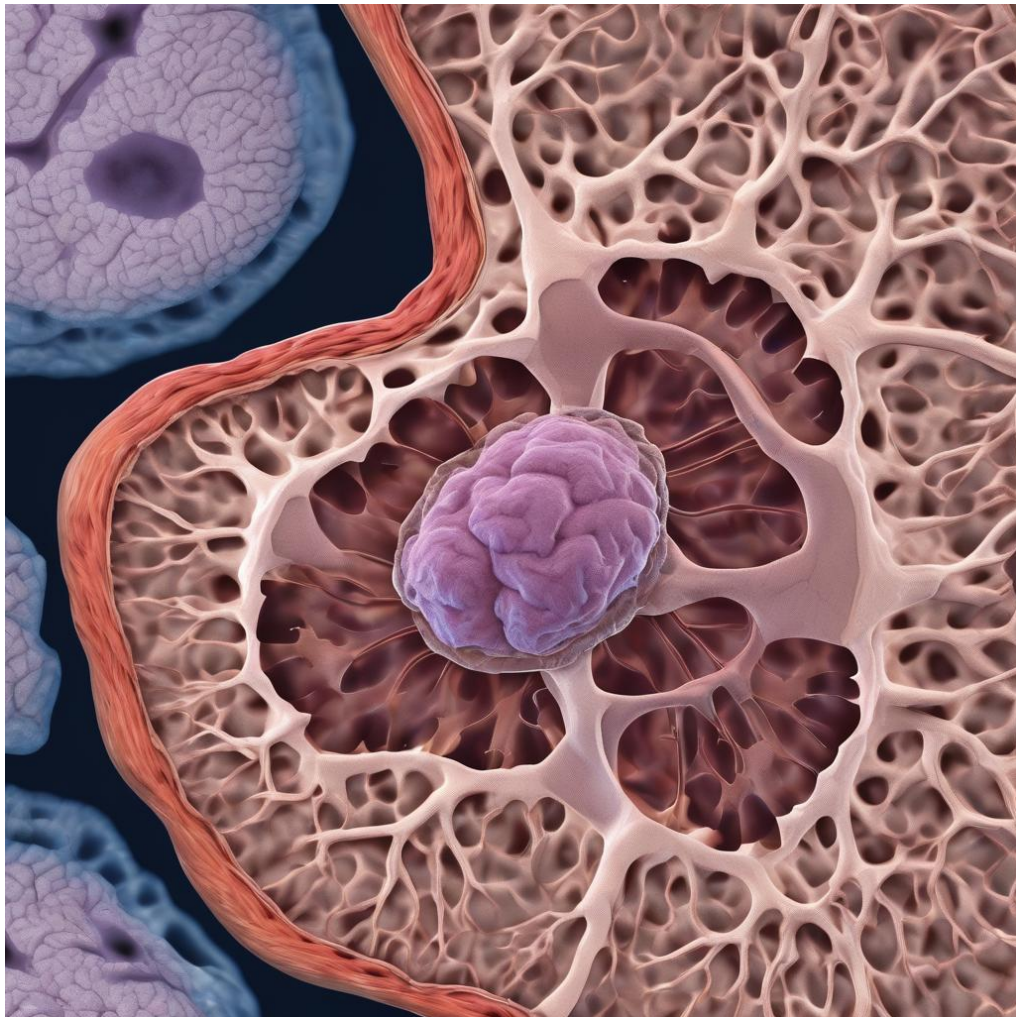
NO EFECTOS ADVERSOS EN SG ni SLP

2017

Análisis post-hoc en ≥ 65 años y IK 50-70 obtiene mismos resultados



Roa et al. JCO 2015
Guedes de Castro et al, IJROBP2017



¿Mejorarían los resultados asociando
Temozolamida a los esquemas
hipofraccionados?

ORIGINAL ARTICLE

Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma

James R. Perry, M.D., Normand Laperriere, M.D.,

Esquemas
Hipofx
(40 Gy, 15 fx)

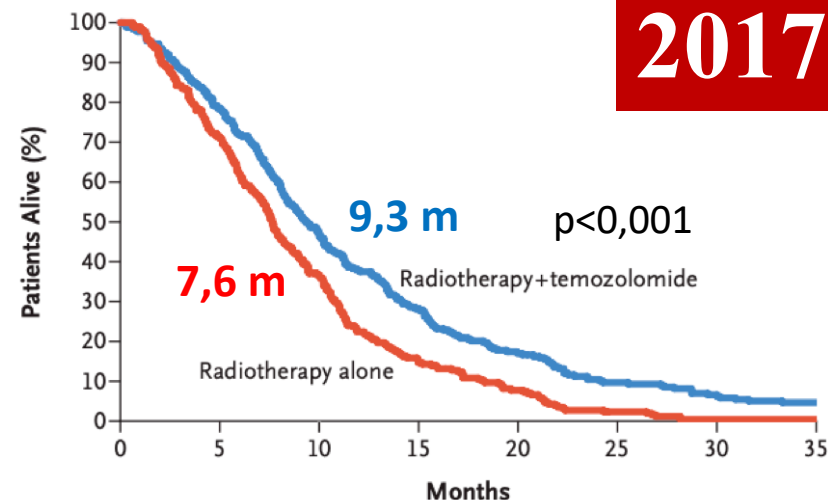
CON Temozolamida

SIN Temozolamida

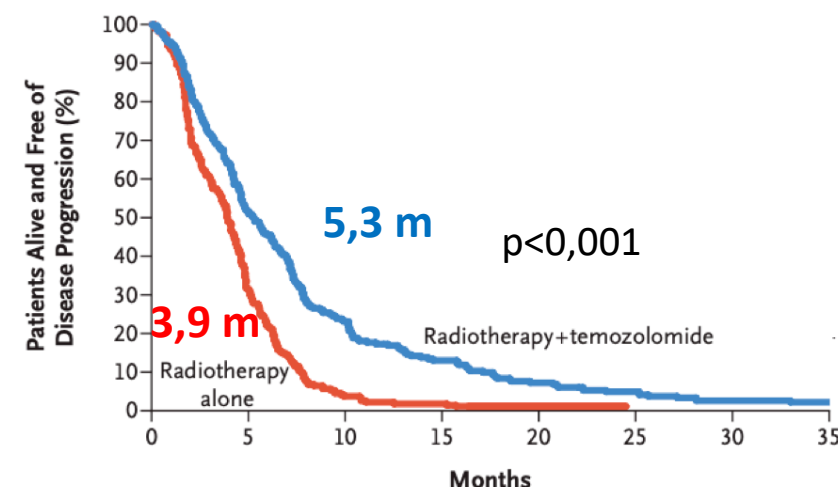
N= 562 Mediana 73 años

MEJOR SG y SLP con TMZ, SIN DIFERENCIAS en QoL

Overall Survival



Progression-free Survival



Perry et al. NEJM 2017

A Randomized Study of Short Course (One Week) Radiation Therapy with or without Temozolomide in Elderly and/or Frail Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM)

Subhash Thakur^{1*}, Narendra Kumar¹, Pravin Salunke², Chirag Ahuja³, Renu Madan¹

N=71

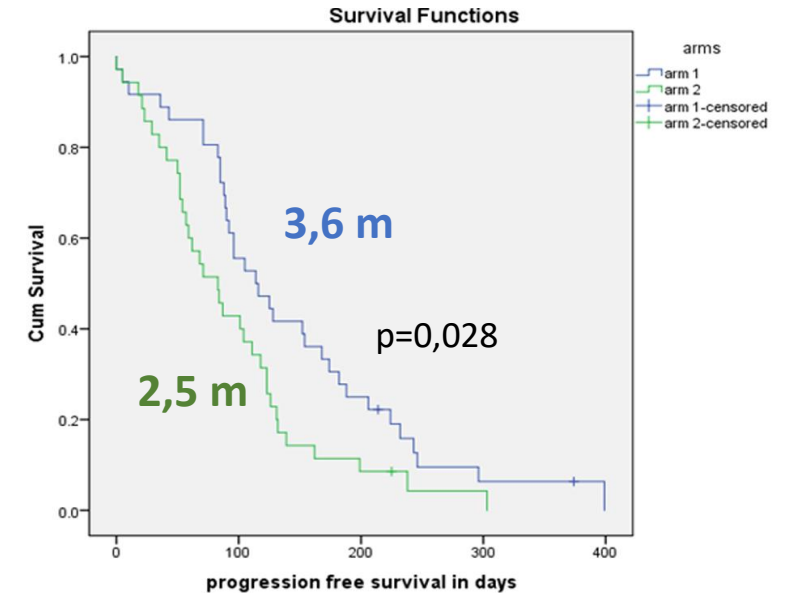
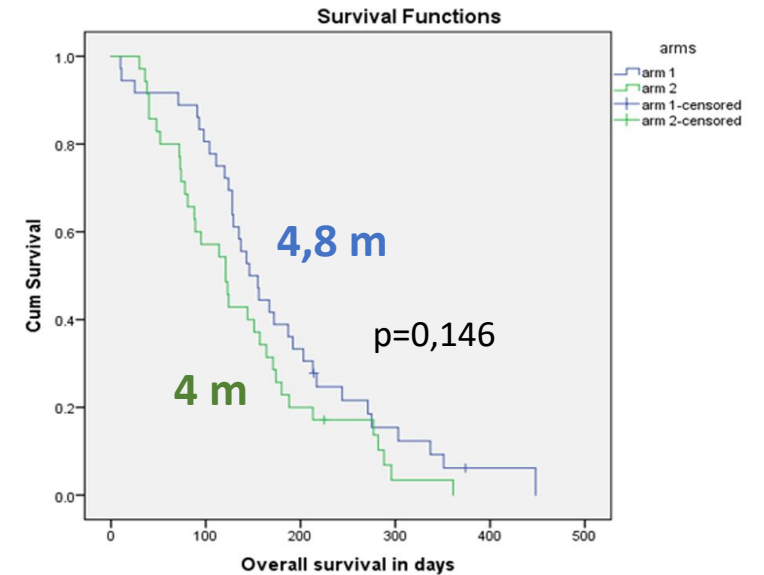
Esquema
Ultrahipofx
(25 Gy, 5 fx)

CON Temozolamida

SIN Temozolamida

MEJOR SLP con TMZ, SIN DIFERENCIAS EN QoL

Tendencia creciente en SG



Thakur S et al Asian Pac J Cancer Prev, 2022

2019

Efficacy and Safety of Hypofractionated Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Systematic Review and Meta-Analysis

Guixiang Liao^{1†}, Zhihong Zhao^{2†}, Hongli Yang¹ and Xianming Li¹

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

2021

Hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed elderly glioblastoma patients: A systematic review and network meta-analysis

Suely Maymone de Melo^{1,2,3☯*}, Gustavo Nader Marta^{4☯}, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca^{5‡}, Camila Bertini Martins^{6‡}, Orestis Efthimiou^{7‡}, Rachel Riera^{8,9☯}

- Eficacia y seguridad del hipofx similares en supervivencia y efectos secundarios.
- El hipofx no mejora la supervivencia en >70 años.


LIMITACIONES

STUDY PROTOCOL

Open Access



A randomized **phase III** study of short-course radiotherapy combined with Temozolomide in **elderly** patients with newly diagnosed glioblastoma; Japan clinical oncology group study JCOG1910 (AgedGlio-PIII)

Yoshiki Arakawa^{1*} , Keita Sasaki², Yohei Mineharu¹, Megumi Uto³, Takashi Mizowaki^{3*}, Junki Mizusawa², Yuta Sekino², Tomohiro Ono³, Hidefumi Aoyama⁴, Kaishi Satomi⁵, Koichi Ichimura⁶, Manabu Kinoshita⁷, Makoto Ohno⁸, Yoshinori Ito⁹, Ryo Nishikawa¹⁰, Haruhiko Fukuda², Yasumasa Nishimura¹¹, Yoshitaka Narita⁸ and Brain Tumor Study Group and Radiation Therapy Study Group of the Japan Clinical Oncology Group

ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD

N=270

>70 años

1:1

**Esquema
Normofx
(25 Gy, 5 fx)**

**Esquemas
Hipofx
(40 Gy, 15 fx)**

+ TMZ conco y adyuvante

¿Todos los pacientes “ancianos” deberían tratarse con estos esquemas hipofraccionados?

¿Qué se define como “anciano”?

EDAD
BIOLÓGICA



EDAD
CRONOLÓGICA

La BED de los esquemas hipofx es significativamente inferior a la del fraccionamiento convencional de 60 Gy en 30 fx



Existen diferencias en la biología tumoral en pacientes de edad avanzada

2015

Predictors of survival and effect of short (40 Gy) or standard-course (60 Gy) irradiation plus concomitant temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a multicenter retrospective study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology)

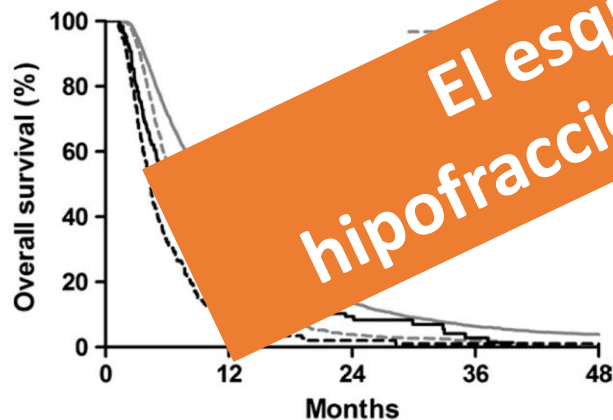
Giuseppe Lombardi¹ · Andrea Pace² · Francesco Pasqualetti³ · Simona Rizzato⁴ · Marina Faedi⁵ · Elena Anghileri⁶ · Elisa Nicolotto⁷ · Elena Bazzoli^{8,9} · Luisa Bellu¹ · Veronica Villani² · Alessandra Fabi¹⁰ · Patrizia Ferrazza³ · Lorena Gurrieri⁴ · Monia Dall'Agata¹¹ · Marica Eoli⁶ · Alessandro Della Puppa¹² · Ardi Pambuku¹ · Domenico D'Avella¹³ · Franco Berti¹⁴ · Roberta Rudà⁷ · Vittorina Zagonel¹

Cancer Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Hypofractionated short-course radiotherapy in elderly patients with glioblastoma multiforme: an analysis of the National Cancer Database

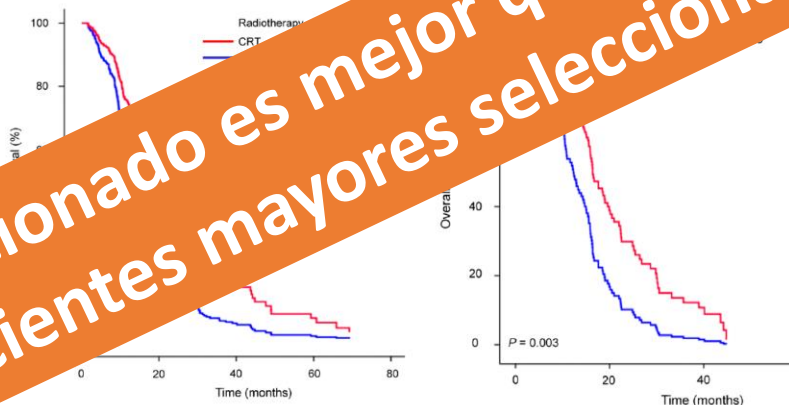
Kimberley S. Mak¹ , Ankit Agarwal, Muhammad M. Qureshi & Minh Tam Truong
Boston Medical Center, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts



2020

Chemoradiation in elderly patients with glioblastoma from the multi-institutional GBM-moIRPA cohort: is short-course radiotherapy enough or is it a matter of selection?

Chan Woo Wee^{1,2} · Il Han Kim^{2,3} · Chul-Ke Park^{3,4} · Nalee Kim⁵ · Do Hoon Lim⁷ · Do-Hyun Nam⁸ · In Ah Kim^{2,3,9} · Chae-Yong Sung-Hwan Kim^{1,3}



El esquema normofraccionado es mejor que el hipofraccionamiento en pacientes mayores seleccionados

scientific reports

OPEN

Standard 6-week chemoradiation for elderly patients with newly diagnosed glioblastoma

Loïc Vaugier^{1,2,3} · Loïc Ah-Thiane¹ · Maud Aumont¹ · Emmanuel Jouglar¹ · Mario Campone² · Camille Colliard² · Ludovic Doucet² · Jean-Sébastien Frenel² · Carole Gourmelon² · Marie Robert² · Stéphane-André Martin³ · Tanguy Riem³ · Vincent Roualdès³ · Loïc Campion^{4,5} & Augustin Mervoyer¹

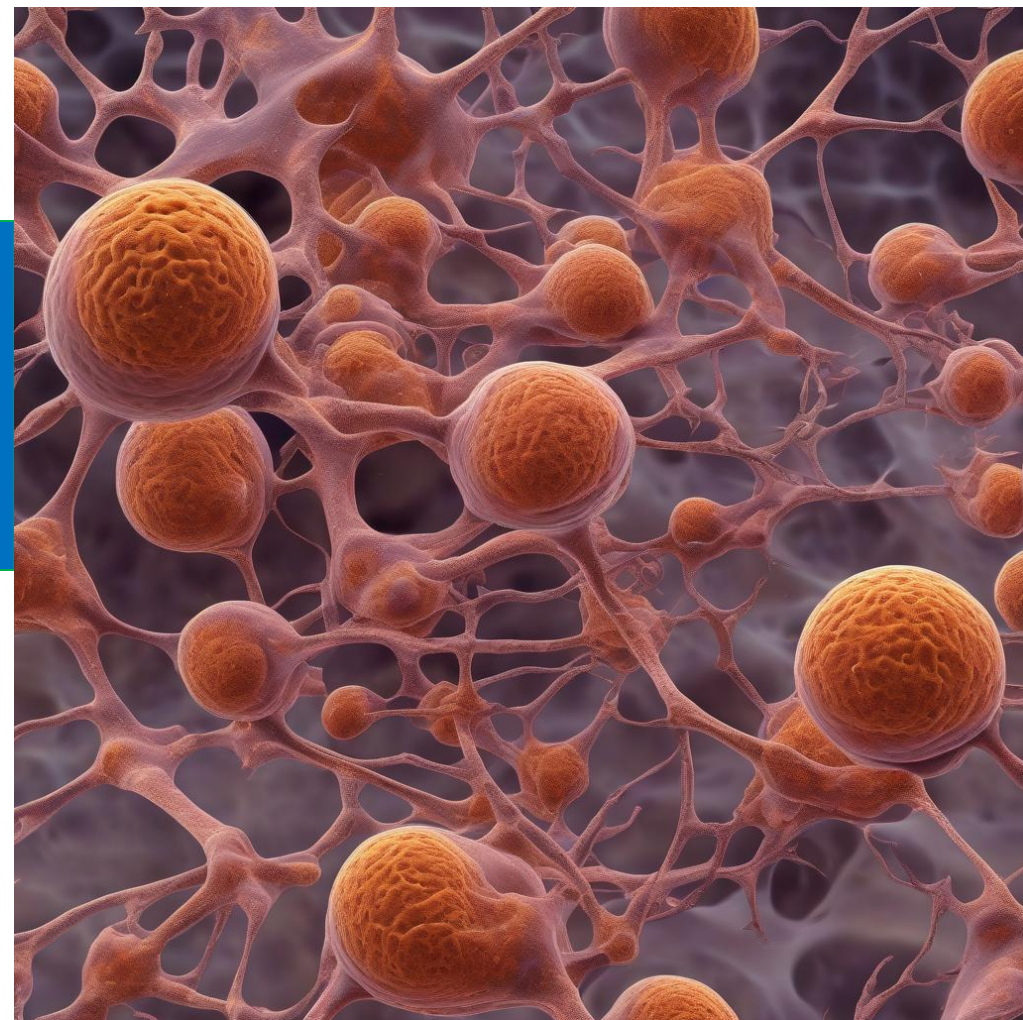
 Check for updates

2021



“Old” does not necessarily
mean “worse”

¿Mejorarían los resultados con
esquemas hipofraccionados más dosis
biológica efectiva?

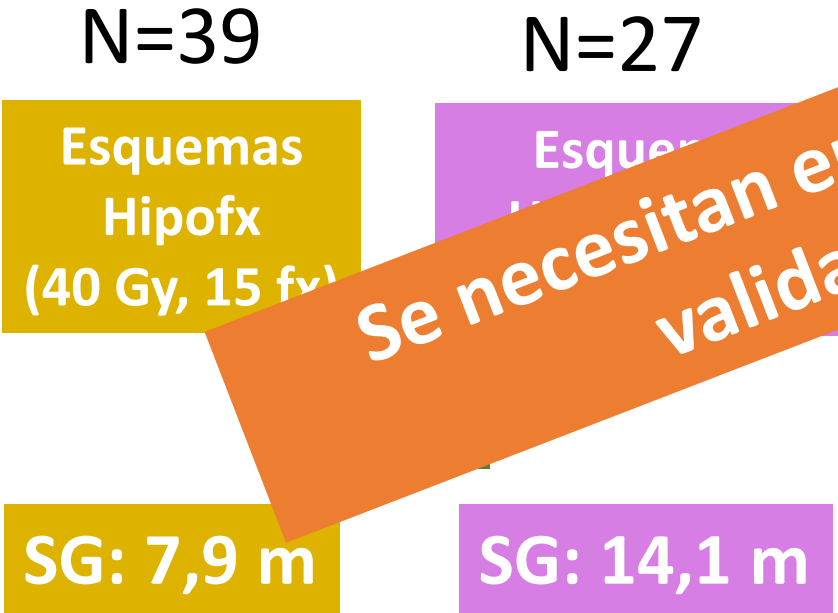


Accelerated hypofractionated radiation for elderly or frail patients with a newly diagnosed glioblastoma: A pooled analysis of patient-level data from 4 prospective trials

2022

N=62
años
(66%)

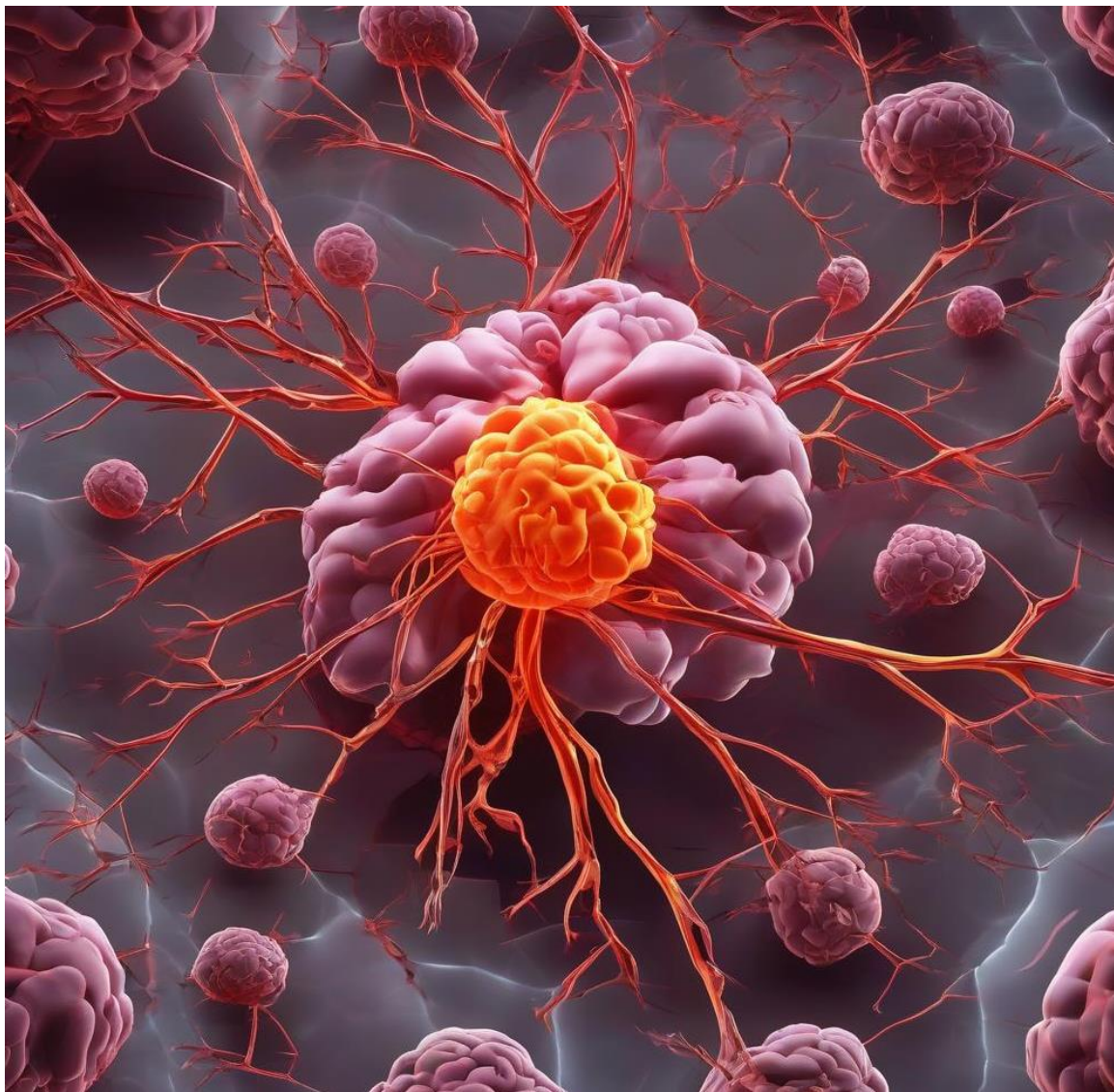
Haley K. Perlow, MD¹; Rahul N. Prasad, MD¹; Mike Yang, BS²; Brett Klamer, MS³; Jennifer Matsui, PhD²; Livia Marrazzo, PhD⁴; Beatrice Detti, MD⁵; Marta Scorsetti, MD⁶; Elena Clerici, MD⁶; Andrea Arnett, MD, PhD¹; Sasha Beyer, MD, PhD¹; Mario Ammirati, MD⁷; Arnab Chakravarti, MD¹; Raju R. Raval, MD, DPhil¹; Paul D. Brown, MD, PhD¹; Pierina Navarria, MD⁶; Silvia Scoccianti, MD⁵; John C. Grecula, MD¹; and Joshua D. Palmer, MD, PhD¹



Se necesitan ensayos aleatorizados para validar estos resultados

			Median KPS	Median OS, mo	Radiation Dose and Fractionation
		72	70	8.4	5250 cGy/15 fractions
	30	75	60	8.0	5250 cGy/15 fractions
Perlow, 2022 ^{15 a}	20	69	70	10.6	4005 cGy/15 fractions with SIB to 5250 cGy
Scoccianti, 2018 ¹⁴	7	69	80	11.6	5250 cGy/15 fractions with SIB to 6750 cGy

Perlow et al. Cancer 2022



En pacientes más jóvenes y con buen estado general, el hipofraccionamiento no se ha investigado adecuadamente

ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD

2021

N=133

Esquema
Normofx
(60 Gy, 30 fx)

1:1

Esquema
Hipofx acel
(60 Gy, 20 fx)

+ TMZ conco y adyuvante

SG 11 m

SG 14,4 m

Mediana seguimiento: 18,7 m

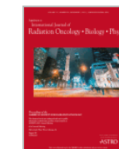
Edad: 18-70 años

ECOG: 0-2

NO DIFERENCIAS EN SG, efectos 2ª ni QoL



International Journal of Radiation
Oncology*Biophysics
Volume 111, Issue 3, Supplement, 1 November 2021, Page S24



45

A Randomized Trial of Short-Course Versus Conventional Radiotherapy With Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Patients 18 to 70 Years of Age With Glioblastoma

S.I. Patel¹, J. Amanie¹, A.D. Murtha¹, L. Rowe¹, J. Easaw², K. Young³, L.J. Vos⁴, S. Ghosh⁵, W. Roa¹

ASTRO 63rd Annual Meeting
Volume 111, Issue 3, Supplement, Pages e27-e638 (1 November 2021)

RESEARCH

2023



Hypo-fractionated accelerated radiotherapy with concurrent and maintenance temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: updated results from phase II HART-GBM trial

Supriya Mallick¹ · Subhash Gupta¹ · Adila Amariyil¹ · Haresh Kunhiparambath¹ · M. A. Lavira¹ · Hari Krishna Raju Sagiraju² · Pramod Kumar Julka¹ · Dayanand Sharma¹ · Goura Kiran Kumar¹

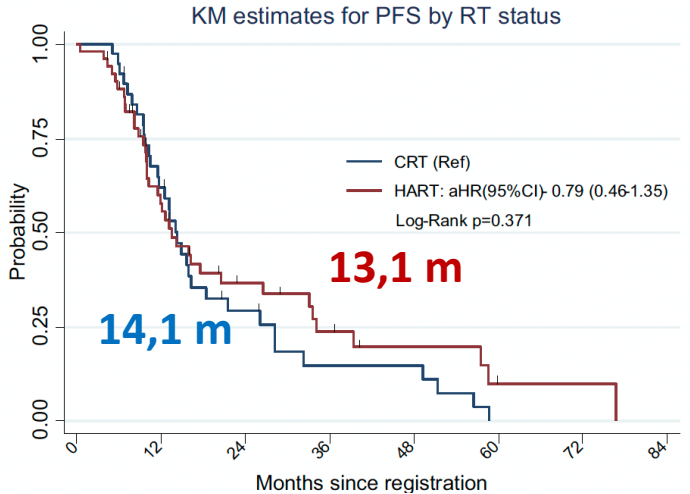
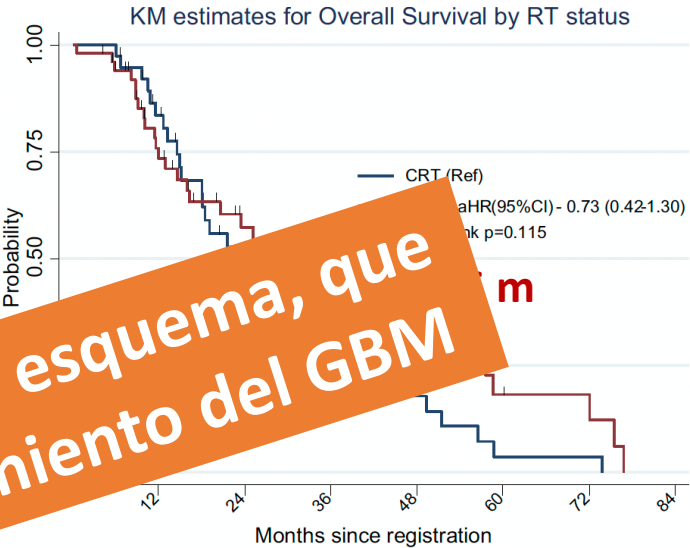
N=83

Esquema Normofraccionado (60 Gy/30 fx)

+ TMZ conco y adyuvante

Se requieren ensayos fase III para validar más este esquema, que podría convertirse en el nuevo estándar de tratamiento del GBM

SG 5 años:
18,4% HART vs 3,8% en CRT.
No estadísticamente significativa.



NO DIFERENCIAS EN SG ni SLP

Mallick et al, Journal of Neuro-Oncology, 2023

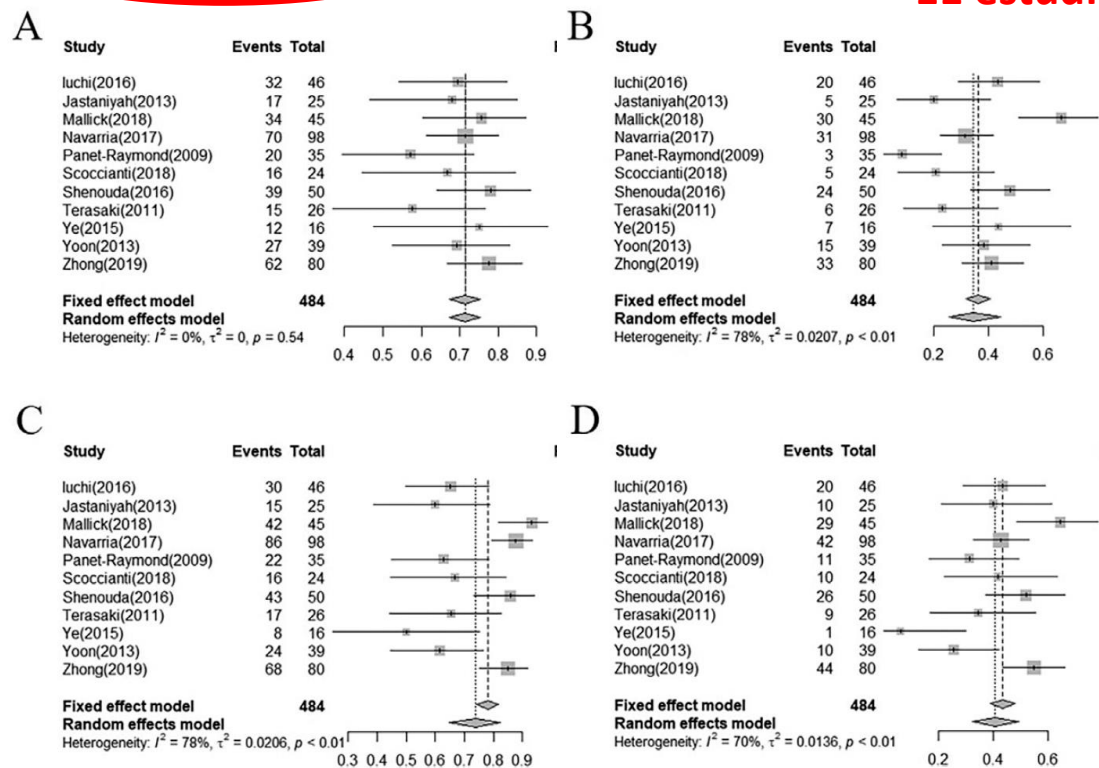
Review article

The efficacy of hypofractionated radiotherapy (HFRT) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma:

A meta-analysis

11 estudios

1er Metanálisis en evaluar la RT hipofx sin restricciones de edad

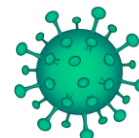


La RT hipox (esquema de BED alto) podría prolongar la SLP

El riesgo de toxicidad fue aceptable con un BED alto adecuado.

En comparación con la radioterapia convencional, el hipofx tiende a mejorar el pronóstico del GBM

Guo L. et al. Cancer/Radiothérapie 2021



2022

Moderately hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy with temozolomide for young and fit patients with glioblastoma: an institutional experience and meta-analysis of literature

Phoebe Chidley¹ · Mihir Shanker^{2,3} · Claire Phillips^{4,9} · Neda Haghighi^{4,5} · Mark B. Pinkham^{2,3} · James R. Whittle^{6,7,8,9} · Joseph Sia^{4,9}

Mediana edad: **58 años**

Mayoría IK: **80-90**

N=41

Esquema Normofx (60 Gy, 30 fx)

26

Esquema Hipofx acel (50 Gy, 20 fx)

15

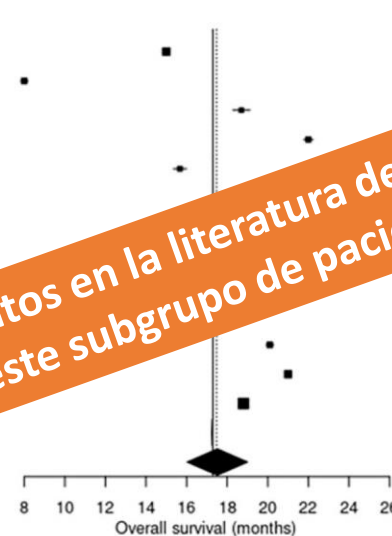
NO DIFERENCIAS EN SG ni SLP

- Pacientes con GBM o glioma de alto grado “de novo”.
- Edad media <65 años y buen estado funcional
- Utilización de Hipofx moderado (> 2 Gy/fx y ≤ 5 Gy/fx)
- Comunicación de SG y/o SLP.

15 estudios

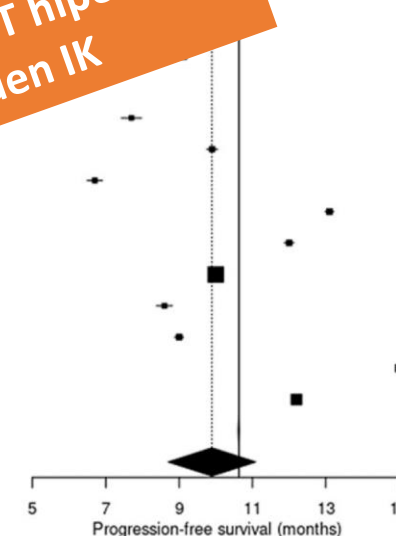
Study	n
Azoulay 2015	86
Azoulay 2015	43
Chidley 2022	19
Guler 2019	35
Jastaniyah 2013	25
Mallick 2018	45
Massaccesi 2013	40
Navarra 2018	267
Patel 2021	24
Scoccianti 2018	24
Tsien 2011	42
Zhong 2019	80
Zschaec 2018	156

Fixed effect model
Random effects model
Heterogeneity: $I^2=99.96\%$, $p<0.001$



Study	n
Azoulay 2015	86
Azoulay 2015	43
Chidley 2022	19
Guler 2019	35
Jastaniyah 2013	25
Mallick 2018	45
Massaccesi 2013	40
Navarra 2018	267
Patel 2021	24
Scoccianti 2018	24
Tsien 2011	42
Zhong 2019	80
Zschaec 2018	156

Fixed effect model
Random effects model
Heterogeneity: $I^2=99.97\%$, $p<0.001$



No hay datos en la literatura de una SG inferior con RT hipofx en este subgrupo de pacientes jóvenes y con buen IK



¿Qué hacemos entonces con
nuestros pacientes?

CONOCER EL PRONÓSTICO

HERRAMIENTAS DE AYUDA

REVIEW

Nomograms for prognostic risk assessment in glioblastoma multiforme: Applications and limitations

Revisa 35 estudios

Hong Zheng¹ | Taoning Yan¹ | Yunsong Han¹ | Qiang Wan
Guosen Zhang¹ | Lu Zhang¹ | Wan Zhu³ | Longxiang Xie¹

<https://bioinfo.henu.edu.cn/nom/NomList.jsp>

CNSgbm

Welcome to CNSgbm!

CNSgbm (Consensus Nomogram Spectrum for Glioblastoma) provides convenient and intuitive prognostic assessments for patients with GBM.

4 nomogramas

Sex-Specific Individualized Prediction of Glioblastoma Survival

This nomogram calculates sex-specific survival probabilities for an individual based on their characteristics. Select values that correspond to the patient to view corresponding 12-month, 18-month and 24-month predicted survival probabilities.

Sex
Male

Age of Diagnosis
18-20 63 85

Karnofsky Performance Status
90

Extent of Resection
Total or Gross total Resection

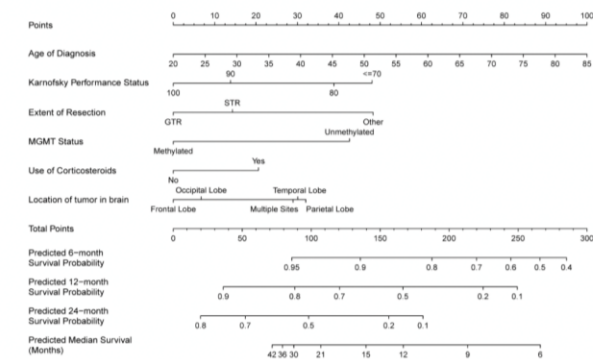
MGMT Methylation
Unmethylated

Use of Corticosteroids
No

Location of Tumor in Brain
Frontal Lobe

Expected Survival Probabilities

Total Points	123
Predicted 6-Month Survival Probability:	0.91
Predicted 12-Month Survival Probability:	0.69
Predicted 24-Month Survival Probability:	0.38
Predicted Median Survival in Months	18



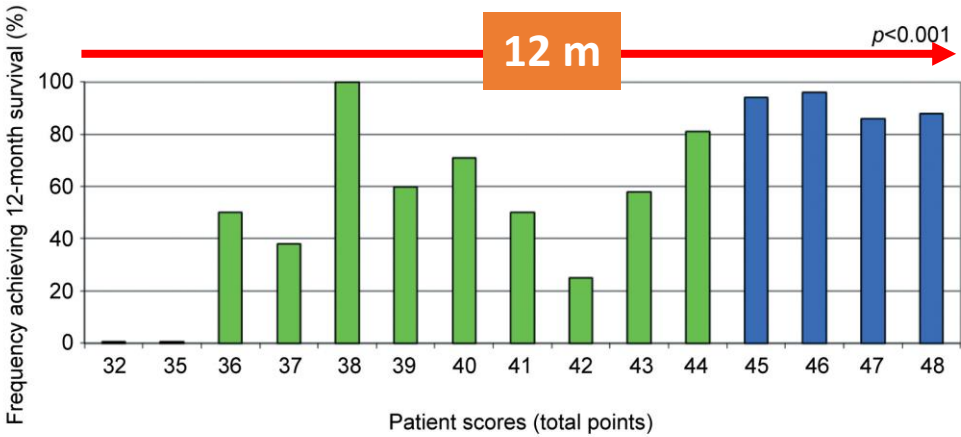
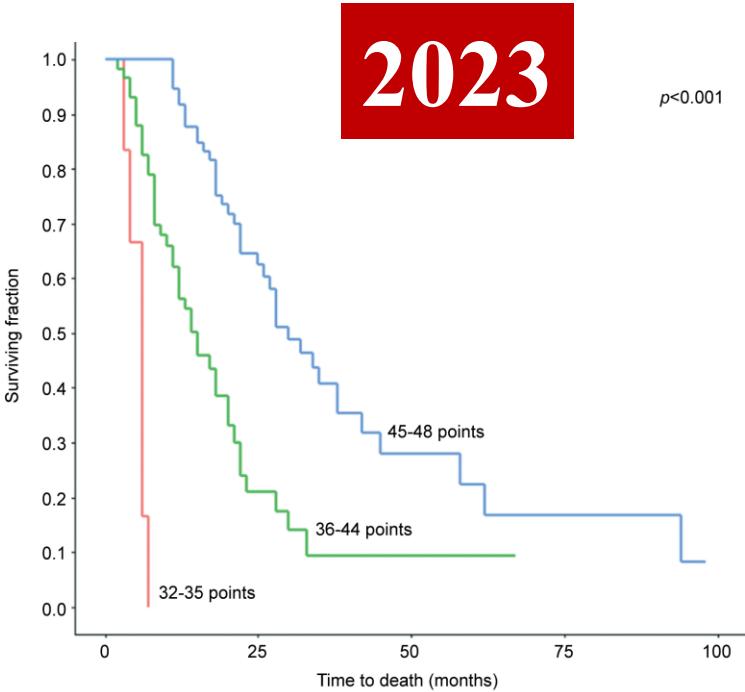
Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy

OKSANA ZEMSKOVA^{1,2}, NATHAN Y. YU³, PETER TRILLENBERG⁴,
MATTEO M. BON SANTO⁵, JAN LEPPERT⁵ and DIRK RADES¹

N= 167

Prognostic factor		12-Month OS-rate, %	Points scored
Nº de lesiones	1	79	
	≥2	40	
Tamaño	≤40 mm	79	8
	>40 mm		6
Karnofsky	≤80		6
	≥90		8
Metilación del promotor MGMT	No	69	7
	Yes	77	8
Extensión de la resección		82	8
		80	8
Quimioterapia	Post-surgery on	43	4
	No	13	1
	Yes	75	8

No INCLUYE LA EDAD



EN EL FUTURO??? ...

Mejor pronóstico



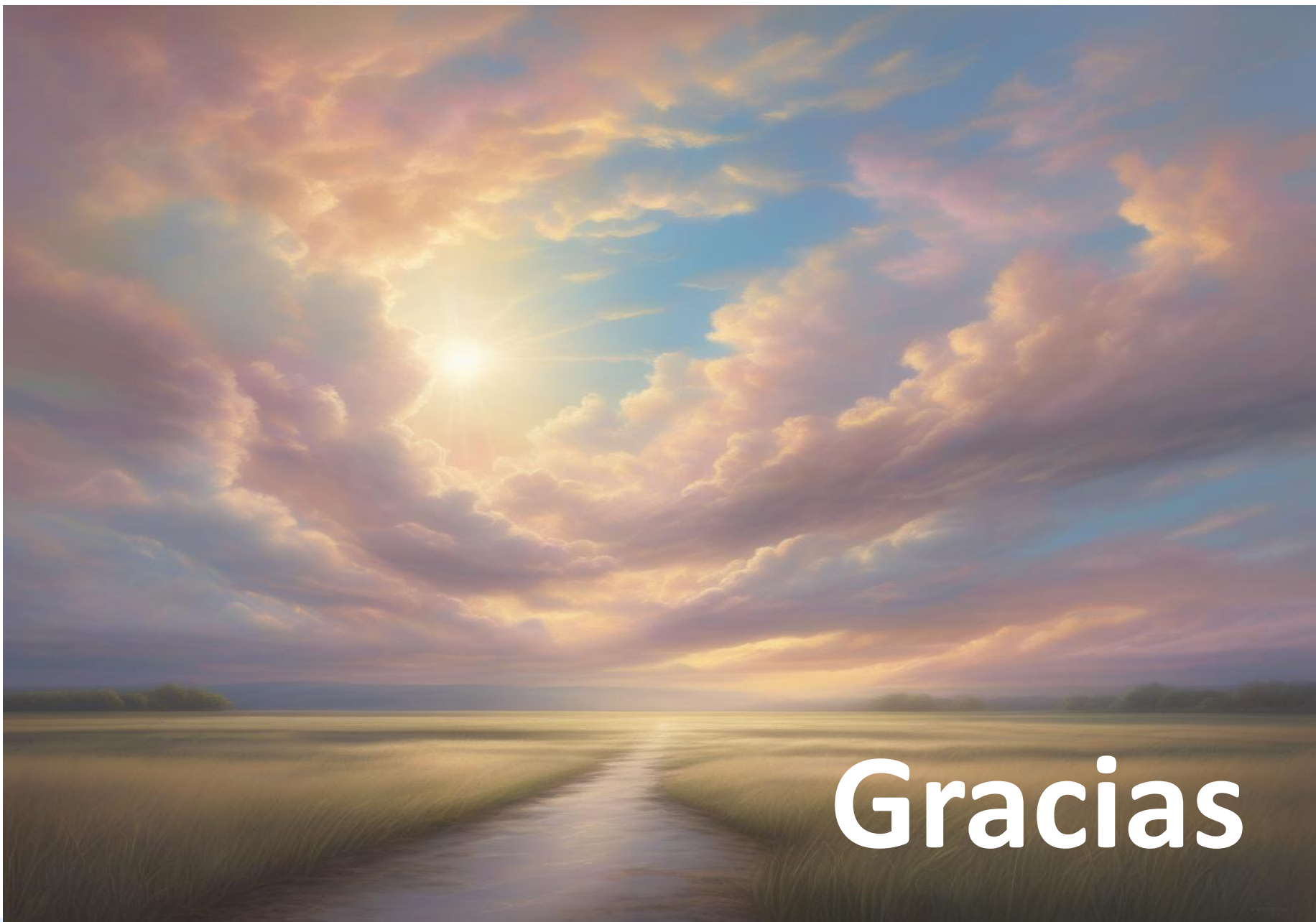
Peor pronóstico





Take home message

- Desde el ensayo de Stupp, el **pronóstico** de los pacientes con **Astrocitomas G4** sigue siendo **muy pobre**.
- Aunque la RT **hipofx** con TMZ tras cirugía es el tratamiento recomendado para pacientes de **edad avanzada y pobre IK**, varias cuestiones siguen sin resolverse. **Debe explorarse la dosis y fraccionamiento óptimos**, particularmente en combinación con temozolomida.
- El esquema **normofx** es el estándar para **pacientes jóvenes con buen estado general**. No obstante, el **hipofx con dosis biológicas isoefectivas no se ha estudiado adecuadamente**.
- Los ensayos clínicos deberían de evaluar la **eficacia de la RT hipofx**, explorando el **esquema óptimo en todas las edades**.
- Con una **comprensión más profunda de la biología** de los gliomas de alto grado y ensayos bien diseñados, **el futuro es personalizar y optimizar** el tratamiento de estos pacientes.



Gracias