

XXII Congreso Nacional

SEOR 2024

Hacia un horizonte + IN integrador
teractivo teligente

25 - 27 SEPTIEMBRE | OVIEDO
PALACIO DE EXPOSICIONES
Y CONGRESOS

Indicaciones de Stupp en Astrocitomas Grado IV vs Esquemas Hipofraccionados

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

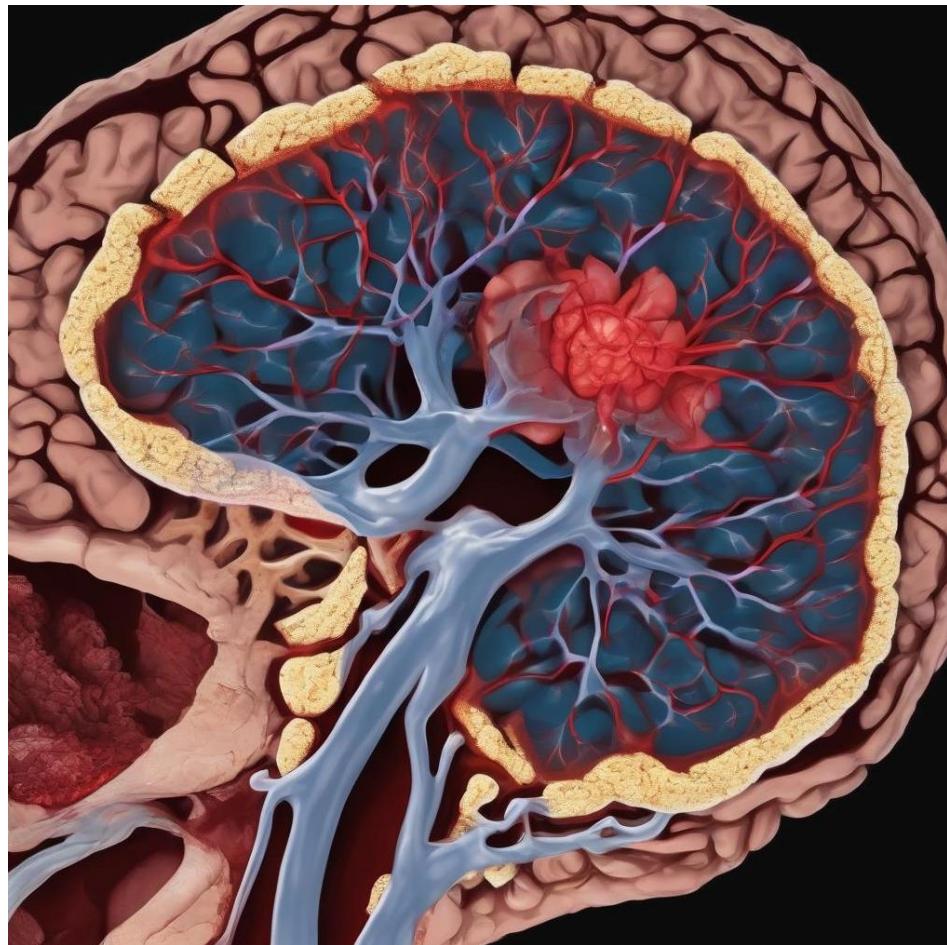
ORGANIZA:

SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Descarga la APP CONGRESO SEOR en



#CONGRESOSEOR24



Definición de Astrocitoma Grado IV



Glioblastoma Multiforme

Neuro-Oncology

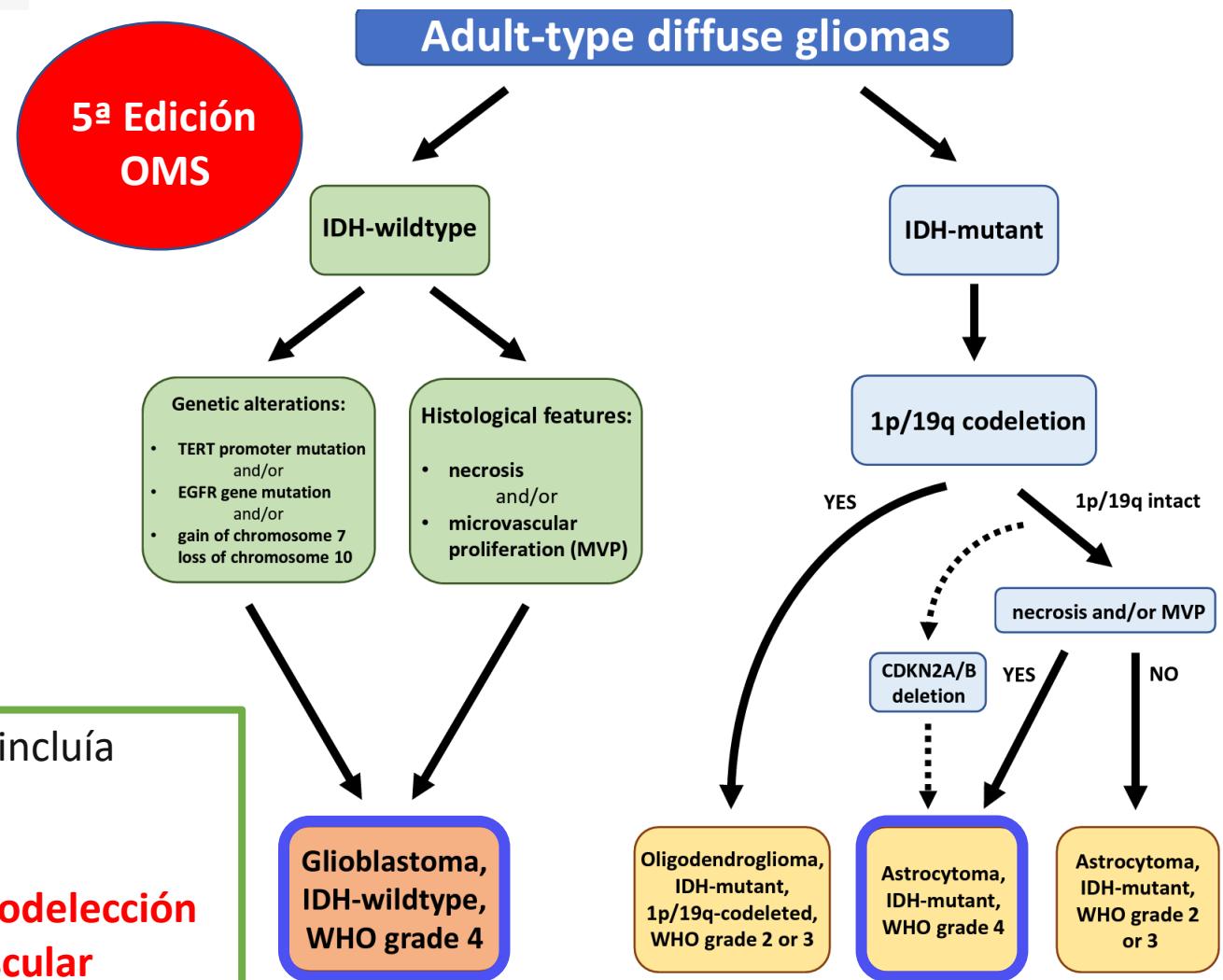
23(8), 1231–1251, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab106 | Advance Access date 29 June 2021

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

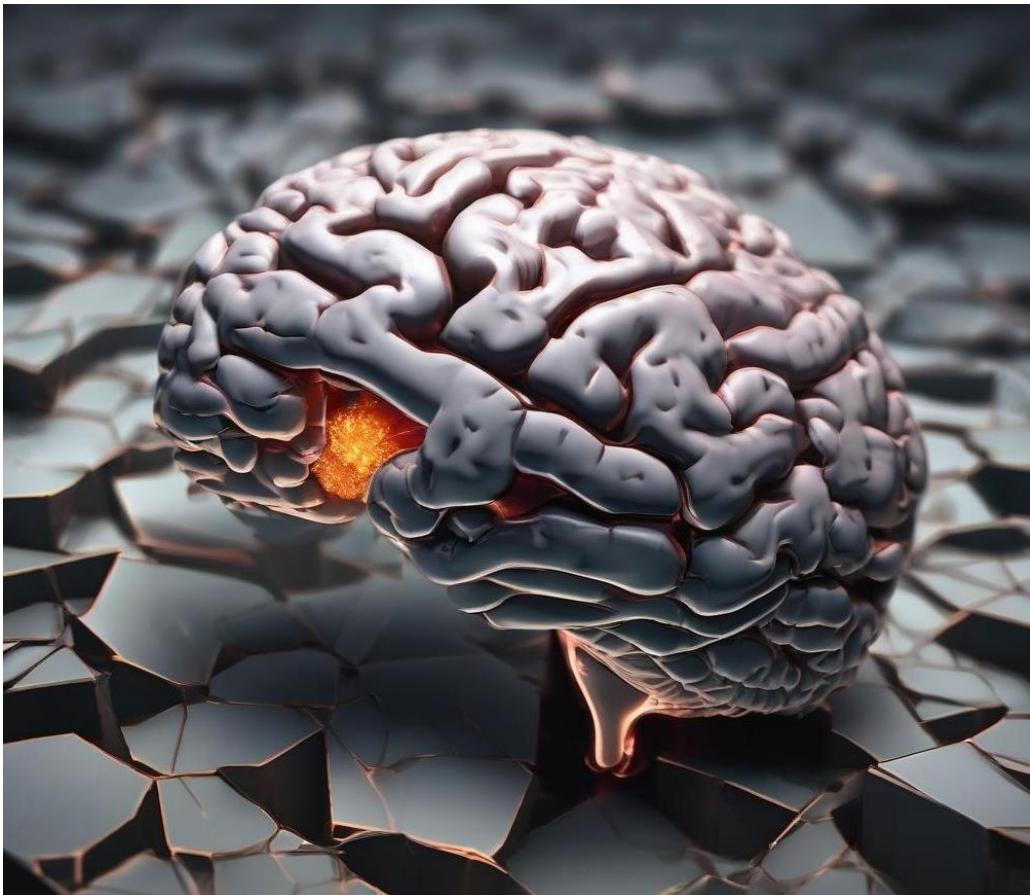
David N. Louis, Arie Perry, Pieter Wesseling¹, Daniel J. Brat², Ian A. Cree, Dominique Figarella-Branger, Cynthia Hawkins, H. K. Ng, Stefan M. Pfister, Guido Reifenberger, Riccardo Soffietti, Andreas von Deimling³ and David W. Ellison

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**



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 26981-22991

Los pacientes se fueron incluidos

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

XXII Congreso Nacional **SEOR2024**

Hacia un horizonte + IN integrador interactivo inteligente

#CONGRESOSEOR24

ORGANIZA:
SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

EN LA ACTUALIDAD, LA TENDENCIA...

Mejor pronóstico

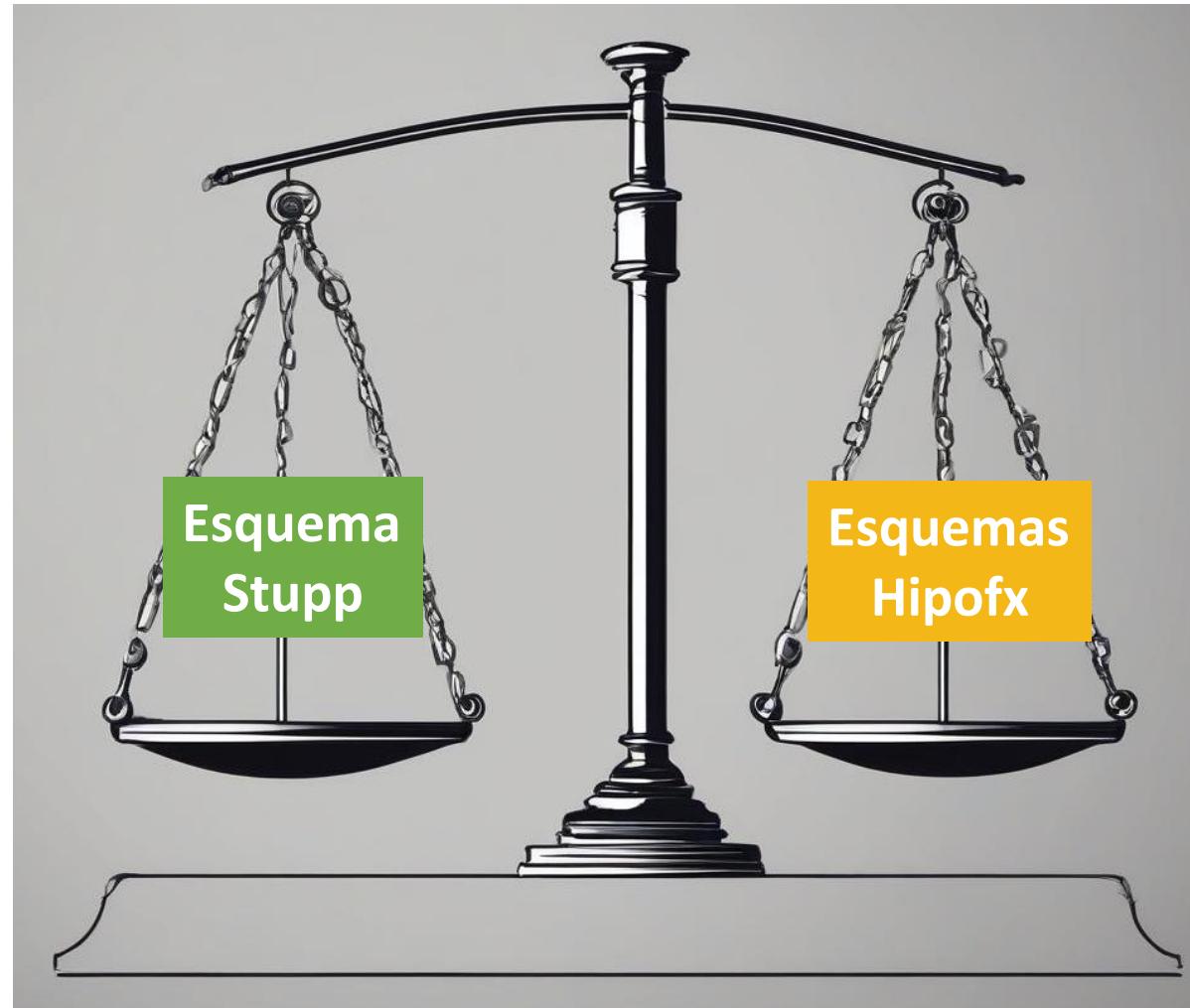


≤ 70 años
IK ≥70

Peor pronóstico



>70 años
IK <70





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

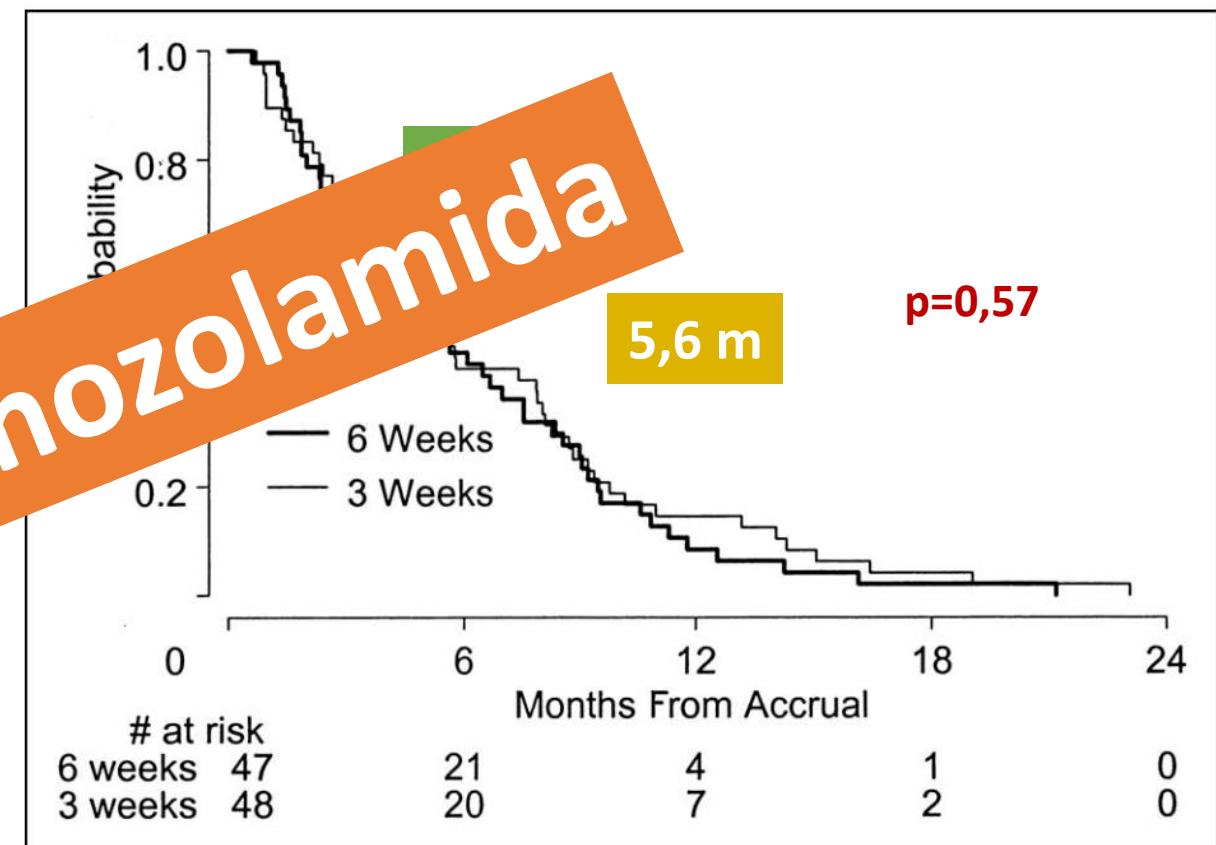
Esquema
Normofx
(60 Gy, 30 fx)

Esquema
Normofx
(60 Gy, 30 fx)

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 *

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

127

+ TMZ concom y adyuvante

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

116

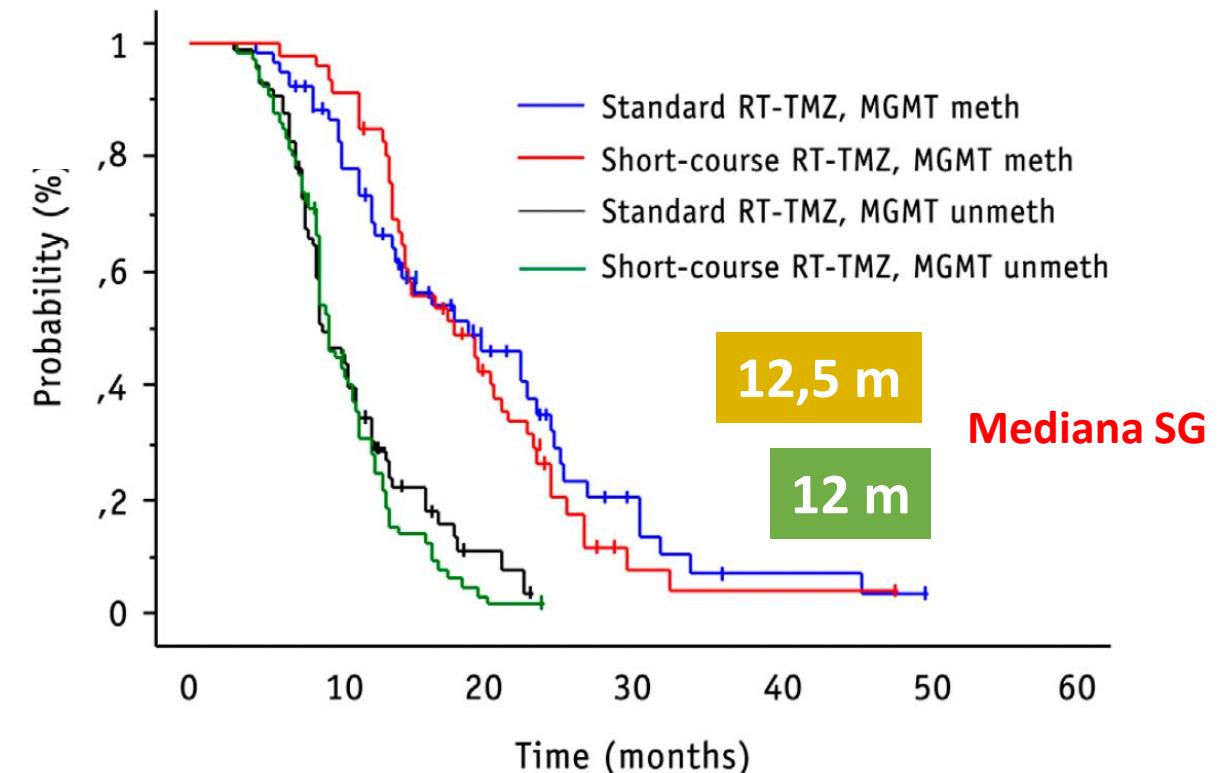
N=243

**≥ 65 años
IK ≥ 60**

2004 and 2013

2015

Retrospectivo



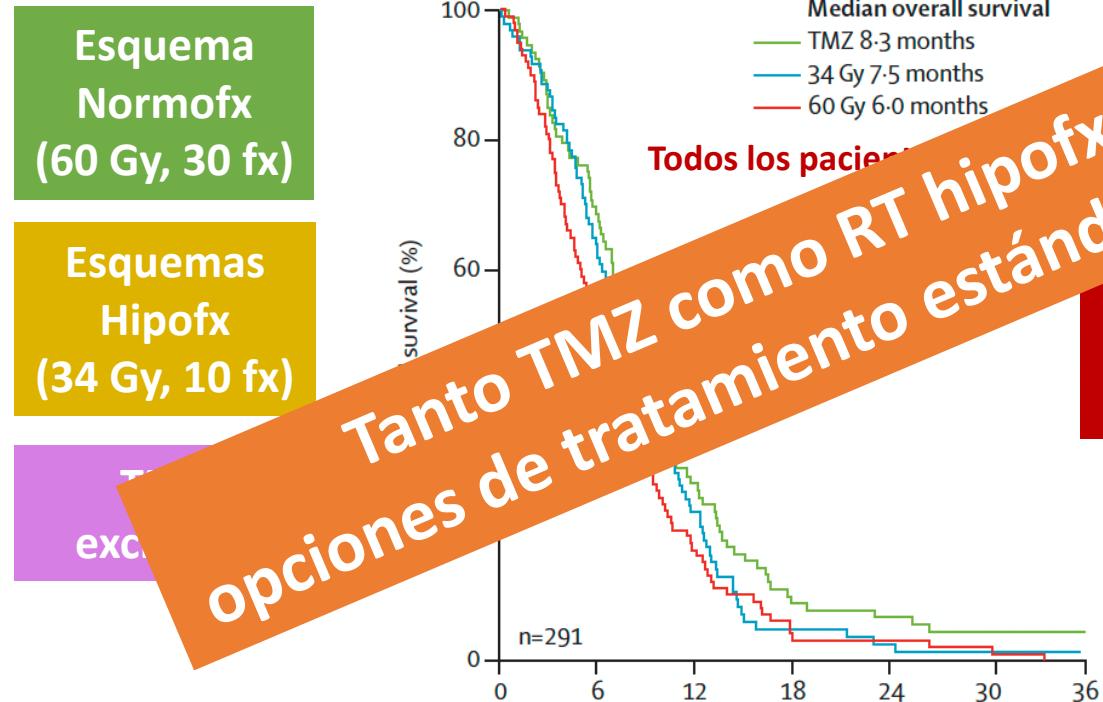
NO DIFERENCIAS EN SG

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, Björn Henning Grönberg, 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)

2012



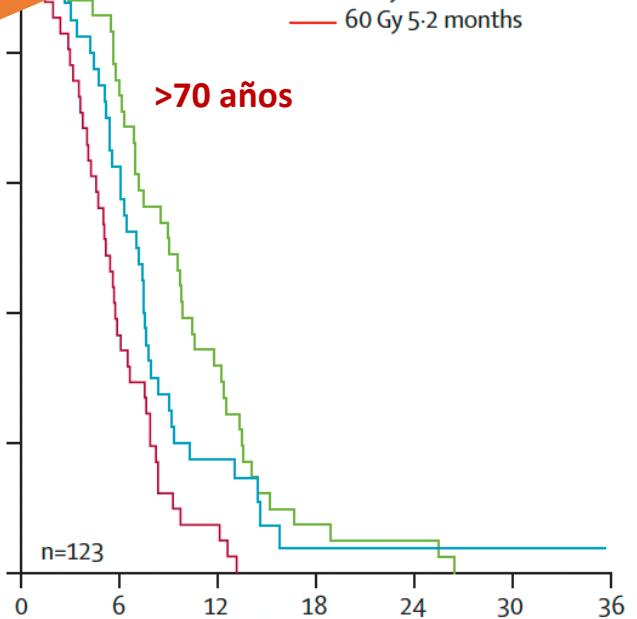
N= 291

> 60 años

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

>70 años

Standard se asoció con peores resultados



N=98

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

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

≥ 65 años
Media: 70 años

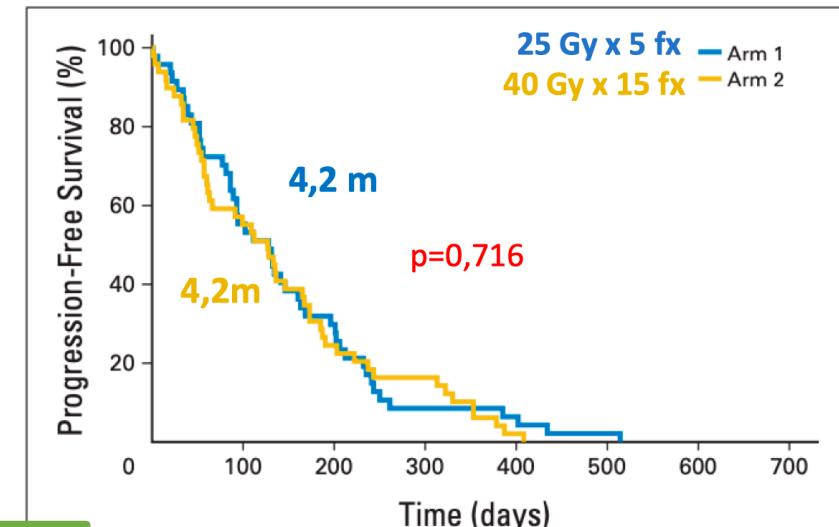
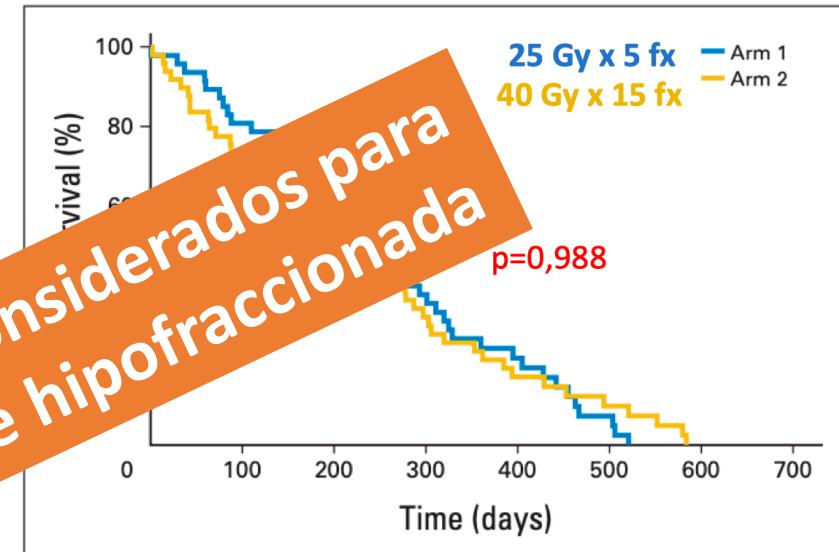
IK: 50–90
(66% ≤ 70)

Esquema
Ultrahipofx
(25 Gy x 5 fx
40 Gy x 15 fx)

NO
DIFERENCIAS EN SG ni SLP

SG: 50–90
(66% ≤ 70)

SLP: 50–90
(66% ≤ 70)



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



¿Mejorarían los resultados asociando Temozolamida a los esquemas hipofraccionados?

XXII Congreso Nacional
SEOR2024

Hacia un horizonte + INtegrador
teractivo teligente

#CONGRESOSEOR24

ORGANIZA:
SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

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)

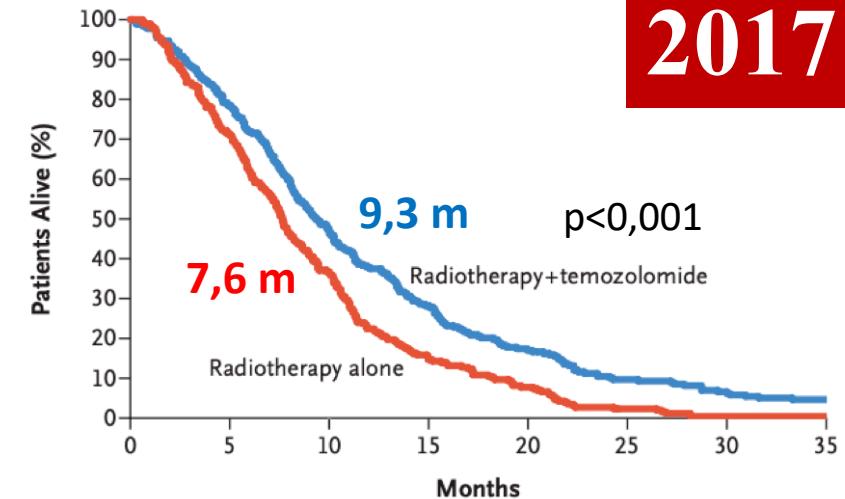
CON Temozolamida

SIN Temozolamida

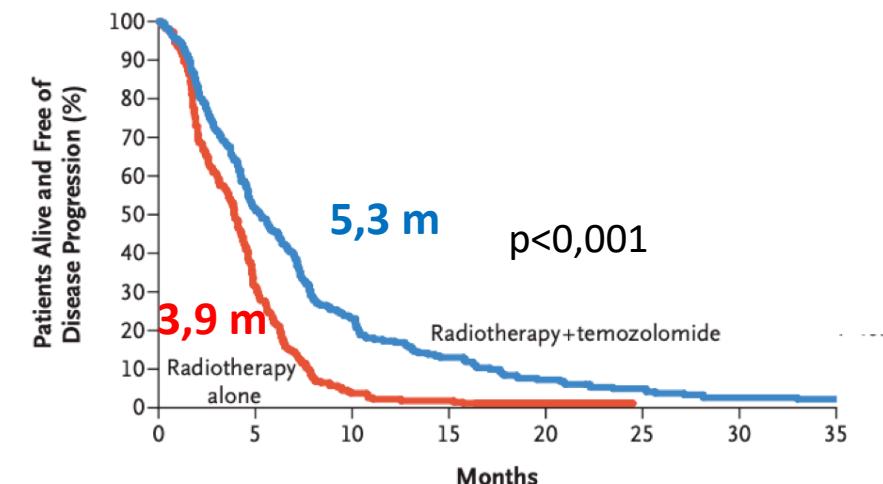
N= 562 **Mediana 73 años**

MEJOR SG y SLP con TMZ, SIN DIFERENCIAS en QoL

Overall Survival



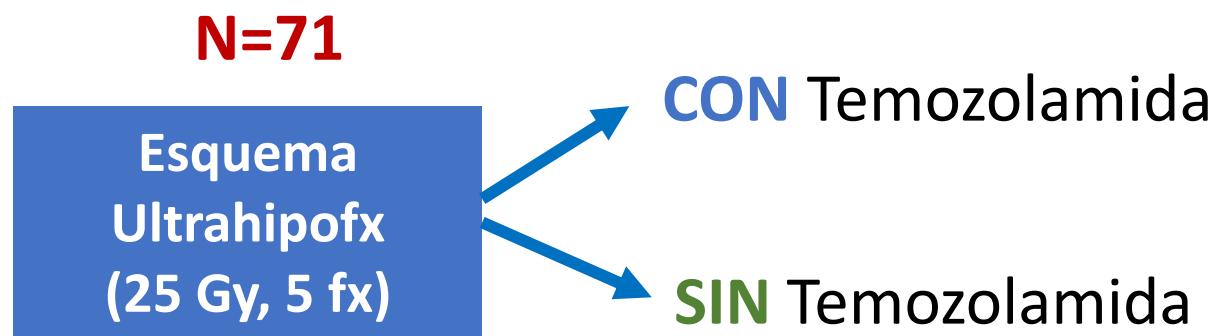
Progression-free Survival



Perry et al. NEJM 2017

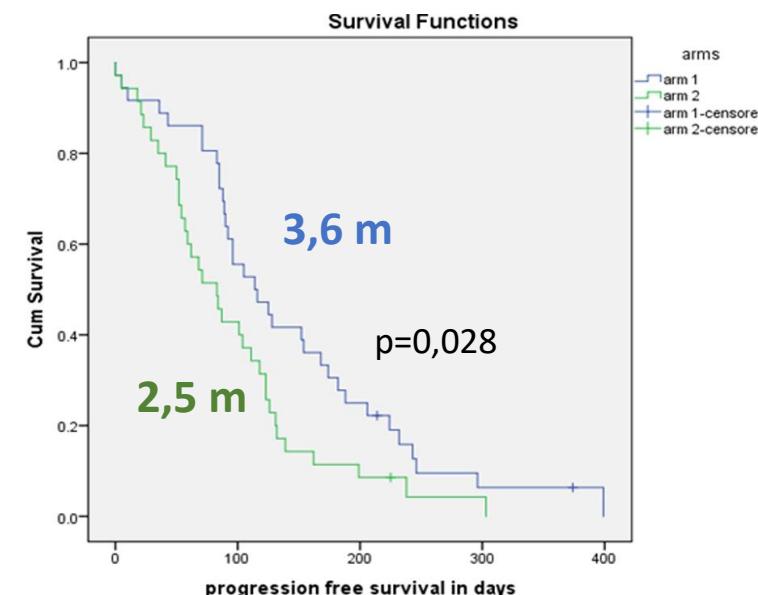
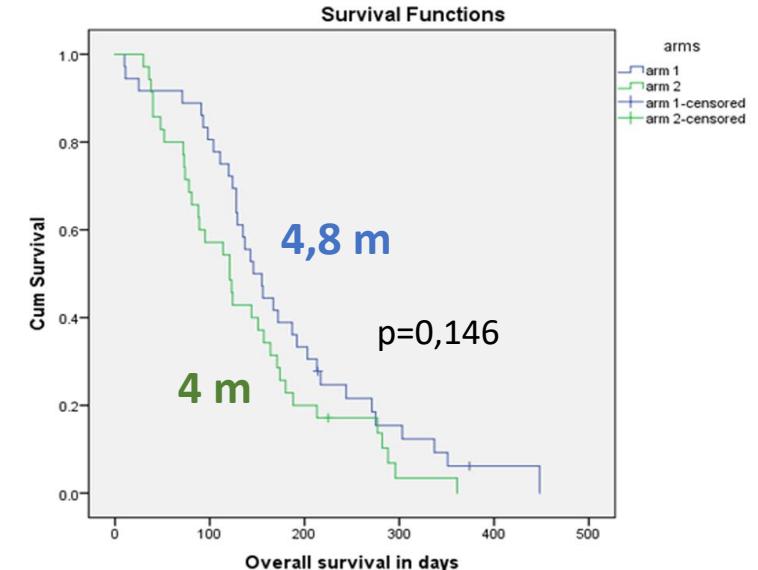
A Randomized Study of Short Course (One Week) Radiation Therapy with or without Temozolamide in Elderly and/or Frail Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM)

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



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*†}, Zihong Zhao ^{2†}, Hongli Yang ¹ and Xianming Li ¹

-Eficacia y seguridad del hipofrx en pacientes con glioblastoma multiforme. -El hipofrx es más efectivo que el pofx similar en mejorar la supervivencia en >70 años.

LIMITACIONES

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†}

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 temozolamide 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 Angileri⁶ · 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 Zagone¹

Cancer Medicine

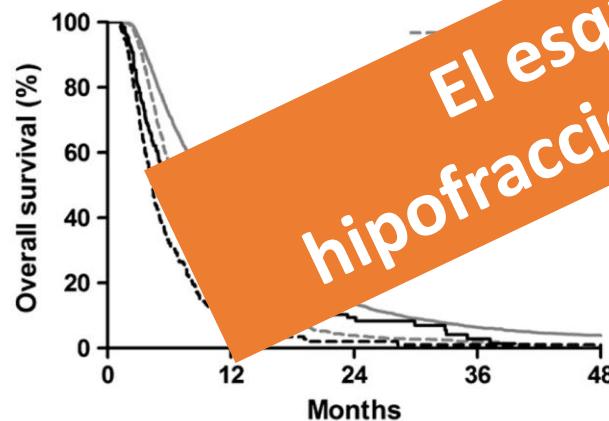
ORIGINAL RESEARCH

2017

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

Kimberley S. Mak , Ankit Agarwal, Muhammad M. Qureshi & Minh Tam Truong

Boston Medical Center, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

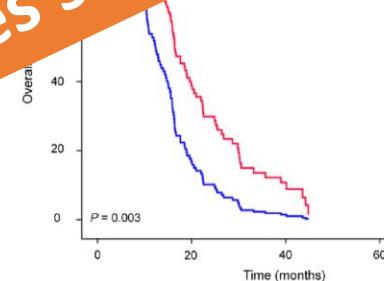


El esquema normofraccionamiento en pacientes mayores seleccionados

2020

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

Chan Woo Wee^{1,2} · Il Han Kim^{2,3} · Chul-Kee Park^{3,4} · Nalee Kim⁵ ·
Do Hoon Lim⁷ · Do-Hyun Nam⁸ · In Ah Kim^{2,3,9} · Chae-Yon Kim¹⁰ ·
Sung-Hwan Kim¹³



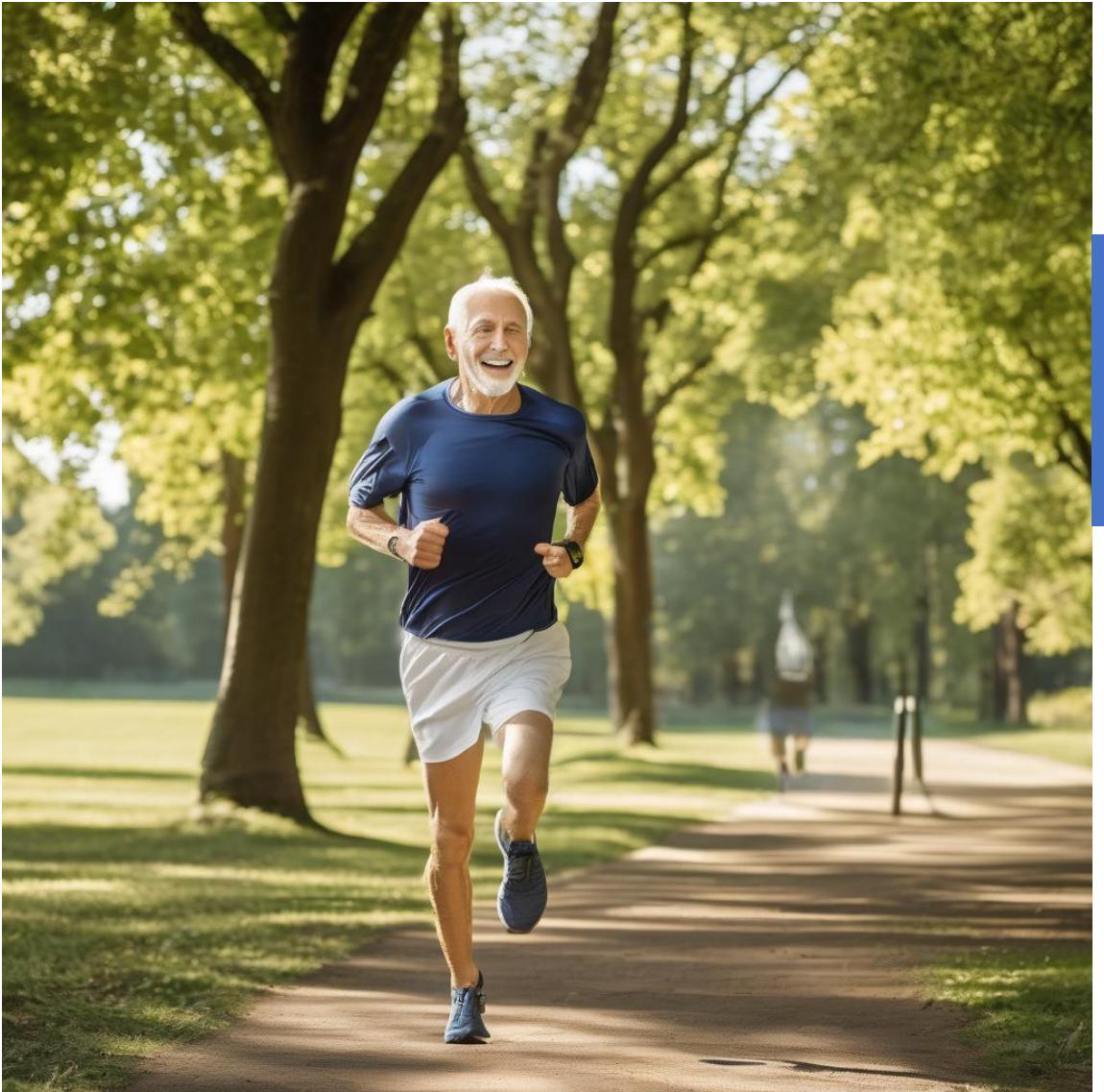
scientific reports



2021

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

Loïg Vaugier^{1,13} · 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 Roualdes³ · Loïc Campion^{4,5} &
Augustin Mervoyer¹



“Old” does not necessarily
mean “worse”

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



XXII Congreso Nacional
SEOR2024

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

#CONGRESOSEOR24

ORGANIZA:
SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

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

Haley K. Perlow, MD ^{iD} ¹; Rahul N. Prasad, MD ¹; Mike Yang, BS ²; Brett Klamer, MS ³; Jennifer Matsui, PhD ²; Livia Marrazzo, PhD ⁴; Beatrice Detti, MD ⁵; Marta Scorsetti, MD ⁶; Elena Clerici, MD ⁶; Andrea Arnett, MD, PhD ¹; Sasha Beyer, MD, PhD ¹; Mario Ammirati, MD ⁷; Arnab Chakravarti, MD ¹; Raju R. Raval, MD, DPhil ¹; Paul D. Brown, MD ¹; Pierina Navarria, MD ⁶; Silvia Scoccianti, MD ⁵; John C. Grecula, MD ¹; and Joshua D. Palmer, MD ¹

N=39

Esquemas
Hipofx
(40 Gy, 15 fx)

SG: 7,9 m

N=27

Esquemas
Hipofx
(40 Gy, 15 fx)

SG: 14,1 m

Perlow, 2019 ¹³ 30 72 70 8.4 5250 cGy/15 fractions

Perlow, 2022 ^{15 a} 20 69 70 8.0 5250 cGy/15 fractions

Scoccianti, 2018 ¹⁴ 7 69 80 11.6 5250 cGy/15 fractions with SIB to 6750 cGy

p=0,011

N=62

71 años

70 (66%)

Se necesitan ensayos aleatorizados para validar estos resultados

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

NO DIFERENCIAS EN SG, efectos 2^a ni QoL

XXII Congreso Nacional
SEOR2024

Hacia un horizonte + IN integrador
teractivo inteligente



International Journal of Radiation
Oncology*Biology*Physics

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. Patel ¹ , J. Amanie ¹, A.D. Murtha ¹, L. Rowe ¹, J. Easaw ², K. Young ³, L.J. Vos ⁴, S. Ghosh ⁵,
W. Roa ¹

Edad: 18-70 años

ECOG: 0-2

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

ORGANIZA:
SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

#CONGRESOSEOR24



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

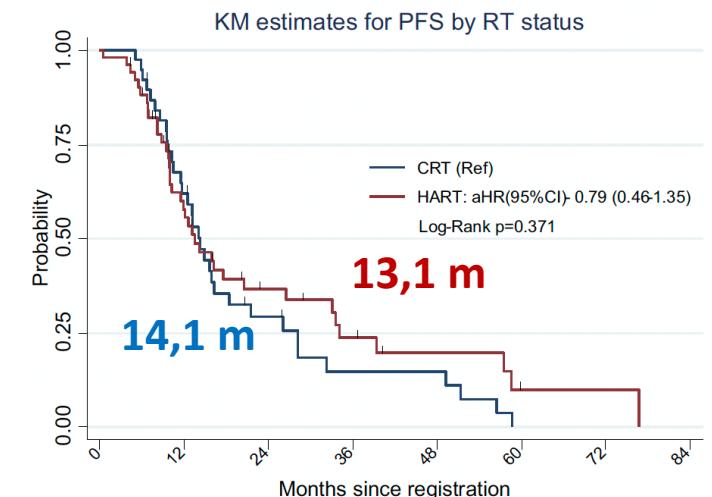
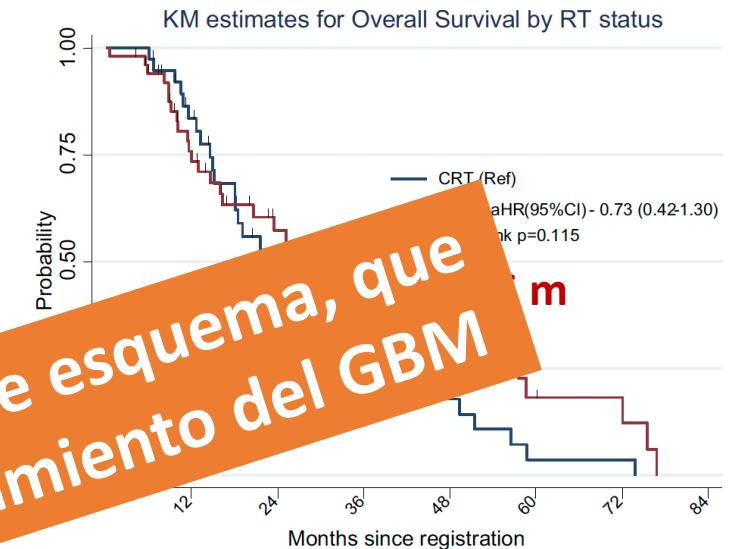
Supriya Mallick¹ · Subhash Gupta¹ · Adila Amariyil¹ · Haresh Kunhiparambath¹ · M. A. Lavira¹
Hari Krishna Raju Sagiraju² · Pramod Kumar Julka¹ · Dayanand Sharma¹ · Goura Kishore¹

N=83



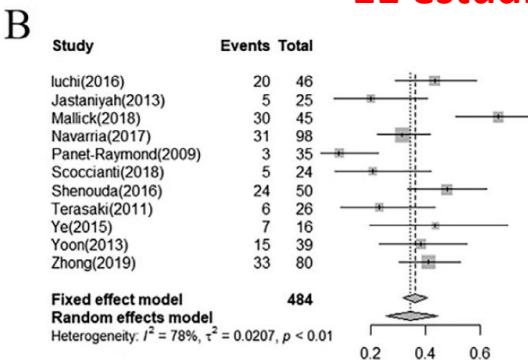
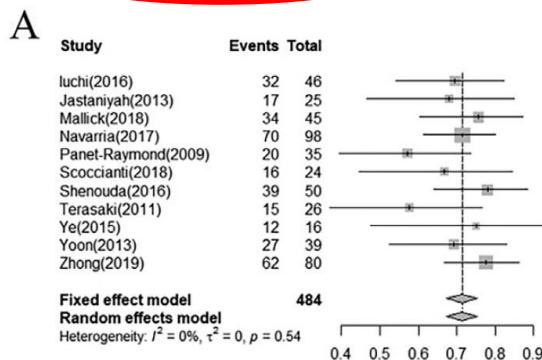
SG 5 años:
18,4% HART vs 3,8% en CRT.
No estadísticamente significativa.

NO DIFERENCIAS EN SG ni SLP

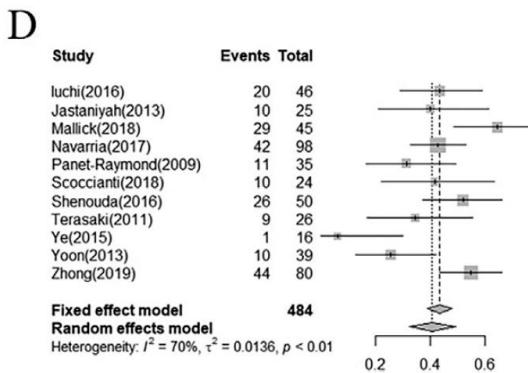
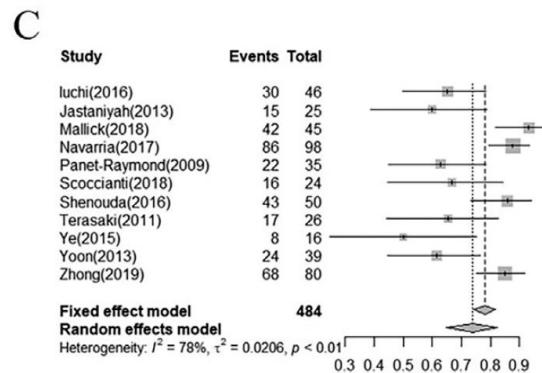


Review article

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 Haghghi^{4,5} · Mark B. Pinkham^{2,3} · James R. Whittle^{6,7,8,9} · Joseph Sia^{4,9}



N=41

Mediana edad: 58 años
Mayoría IK: 80-90

Esquema
Normofx
(60 Gy, 30 fx)

26

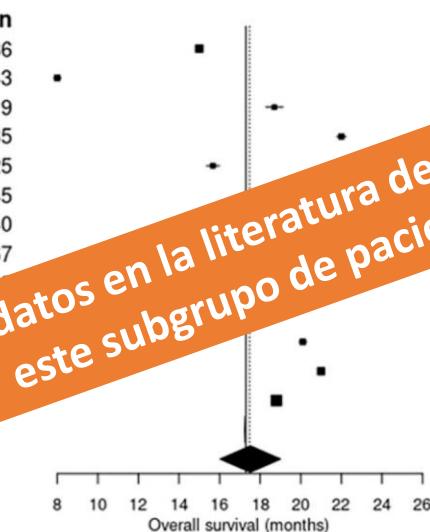
Esquema
Hipofx acel
(50 Gy, 20 fx)

15

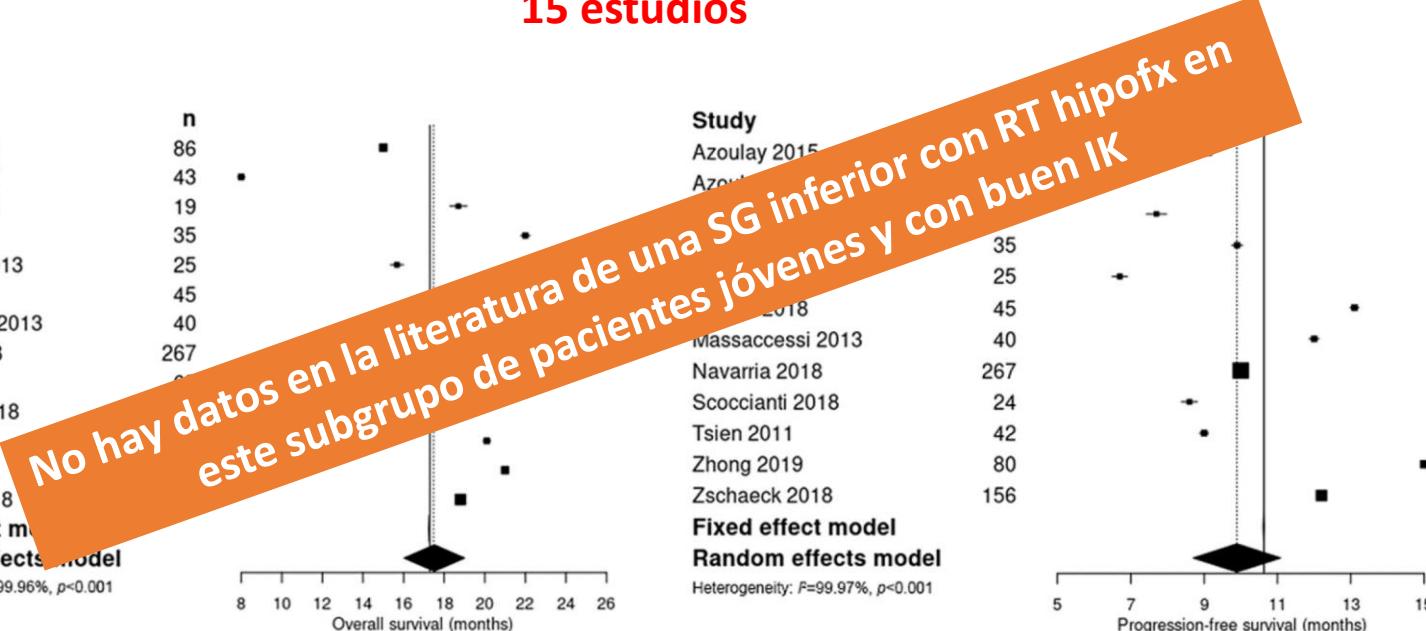
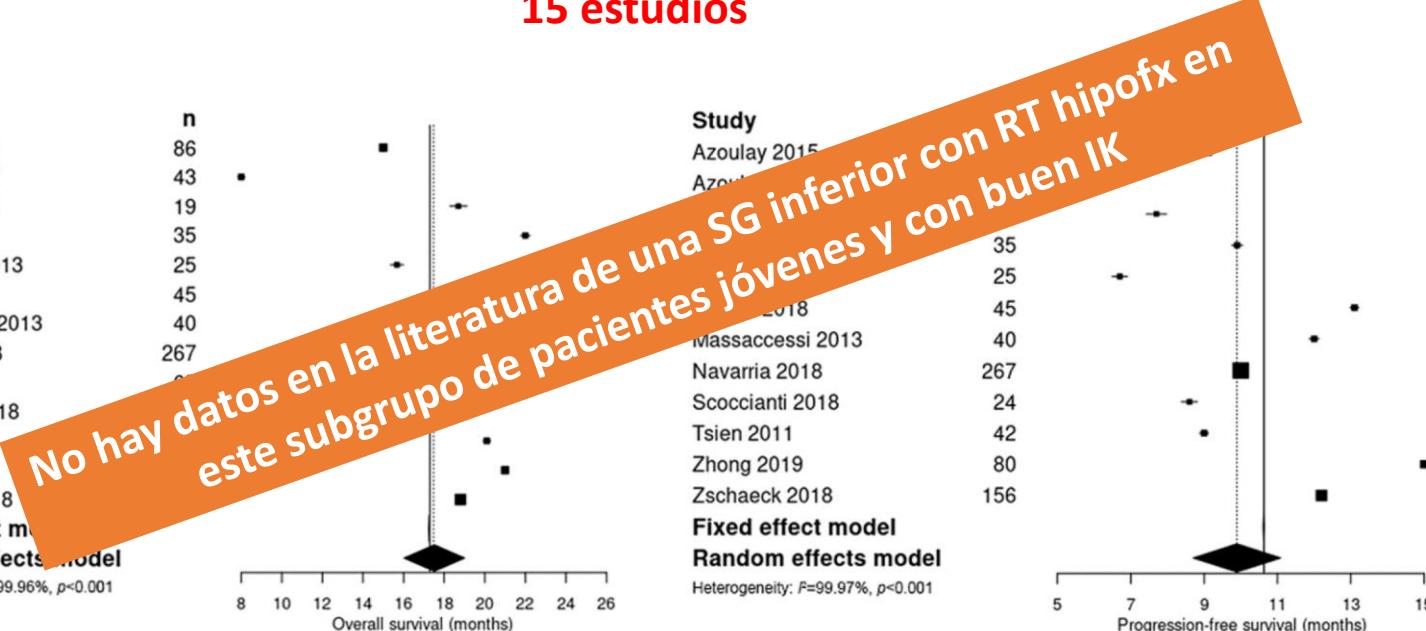
NO DIFERENCIAS EN SG ni SLP

- 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.

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	67
Scoccianti 2018	20
Tsien 2011	10
Zhong 2019	80
Zschaek 2018	156



15 estudios





¿Qué hacemos entonces con
nuestros pacientes?

CONOCER EL PRONÓSTICO

HERRAMIENTAS DE AYUDA

XXII Congreso Nacional
SEOR2024

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

#CONGRESOSEOR24

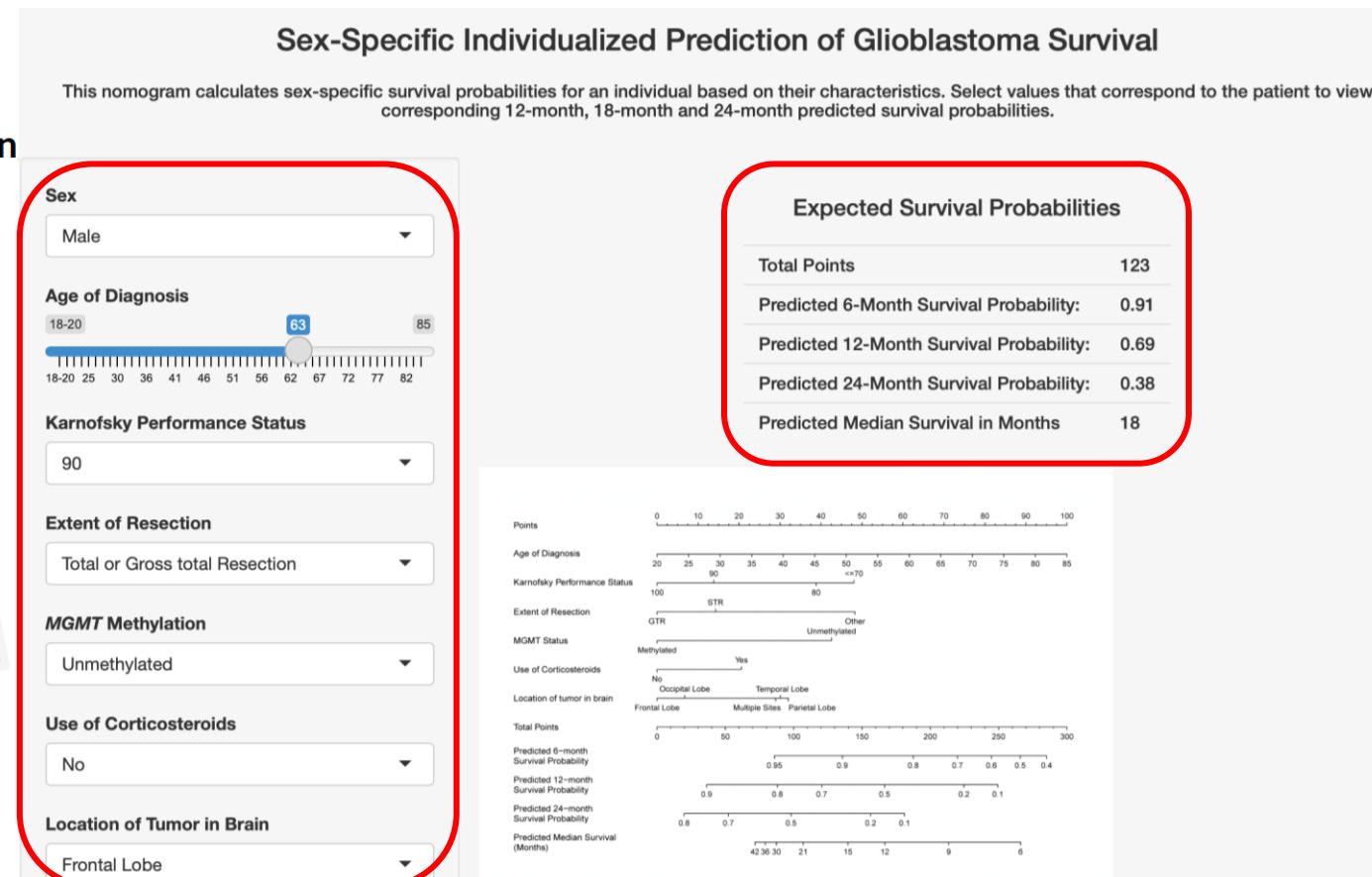
ORGANIZA:
SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

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>



2023

p<0.001

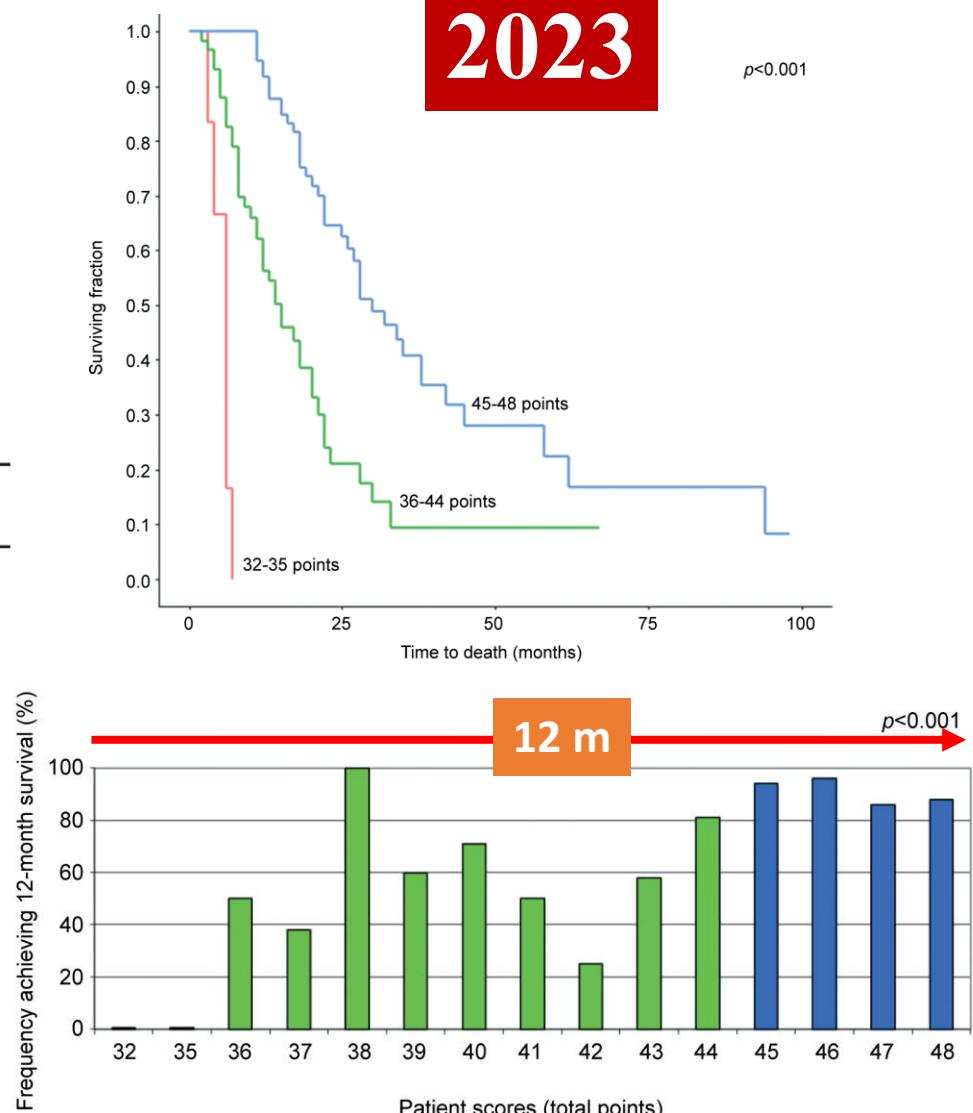
Identification of Patients With Glioblastoma Who May Benefit from Hypofractionated Radiotherapy

OKSANA ZEMSKOVA^{1,2}, NATHAN Y. YU³, PETER TRILLENBERG⁴,
MATTEO M. BONSANTO⁵, 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		
Biopsy only	82	8
≥30 mm resection	80	8
No gross total resection	43	4
Quimioterapia		
No	13	1
Yes	75	8

No incluye la edad



EN EL FUTURO??? ...

Mejor pronóstico



Peor pronóstico



VALORACIÓN GLOBAL





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

XXII Congreso Nacional
SEOR2024

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

#CONGRESOSEOR24

ORGANIZA:
SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA