



# **Glioblastoma multiforme: aspectos radiobiológicos del tratamiento**

Br. Lucía Facal

Br. Ángela Gasparotti

Br. Victoria Laduche

Br. Diego López

Br. Ana Schwarzkopf

Orientadora: Dra. Olga Lillo

Laboratorio de Radiobiología

Depto. de Biofísica, Facultad de Medicina -UdelaR

## **Índice**

Resumen .....	2
Introducción.....	2
Objetivos .....	9
Discusión.....	9
Conclusión.....	24
Anexos .....	26
Apéndices .....	34
Agradecimientos .....	38
Bibliografía.....	39

## **Resumen**

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario maligno del sistema nervioso central más frecuente y agresivo en adultos. A pesar de los esfuerzos para mejorar tratamientos existentes y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos, el pronóstico continúa siendo pobre, con una supervivencia global a 5 años del 5%. El tratamiento de primera línea está constituido por la cirugía más radioterapia (RT) con temozolamida (TMZ) concomitante.

El objetivo principal de la presente revisión bibliográfica es analizar los aspectos radiobiológicos relacionados al tratamiento del GBM.

La RT como tratamiento complementario o adyuvante dirigida a la enfermedad macroscópica y microscópica residual, mejora el control local y la supervivencia posterior a la resección. Cuando no es posible realizar la resección, la RT se indica con un criterio pretendidamente curativo en concomitancia con agentes de quimioterapia (QT). El tratamiento radiante se implementa administrando la dosis probadamente letal al tumor y a la diseminación microscópica peritumoral (entre 50 y 60 Gy en RT convencional), con la menor dosis posible sobre tejidos sanos. La técnica de RT más utilizada es la conformada. Otras técnicas como RT de intensidad modulada, RT con técnica estereotáctica y hadronterapia deben ser administradas teniendo en cuenta las equivalencias radiobiológicas y las mismas no han demostrado un mayor beneficio en la mediana de supervivencia en comparación con la RT convencional.

El microambiente, las células madre tumorales (GSCs), la mayor expresión de genes involucrados en el metabolismo de especies reactivas del oxígeno, y la hipoxia al disminuir los efectos de estos últimos, contribuyen a la radio-resistencia del GBM.

El tratamiento con RT y TMZ concomitante se basa en su sinergismo; la adición de este agente alquilante a la RT determina un aumento de la mediana de supervivencia.

Aún así, la radio-resistencia del GBM es un desafío, por lo que comprender las respuestas moleculares de sus células a la radiación ionizante puede ofrecer nuevos objetivos para el desarrollo de tratamientos más eficaces, o para aumentar la radiosensibilidad y la respuesta al tratamiento de primera línea.

**Palabras clave:** glioblastoma multiforme; modelos radiobiológicos; radioterapia.

## **Introducción**

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) representan el 2% de todos los tumores malignos del adulto, formando un grupo complejo en cuanto a patología y curso clínico, dado su íntima relación con zonas elocuentes. En Uruguay, la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer reportó en el período 2007-2011, 578 y 487 casos de tumores primitivos del SNC en hombres y mujeres, respectivamente (1). Se trata de los tumores sólidos más frecuentes en niños, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer en menores de 15 años, y la tercera entre los 15 y 34 años. Los gliomas constituyen entre 50-70% de los tumores malignos primitivos del SNC, estando constituida la mitad de los mismos por el glioblastoma

multiforme (GBM) (2). La incidencia de los gliomas disminuye con la edad, a excepción del GBM cuya incidencia aumenta con la misma, registrándose cifras de 50 casos por 100000 habitantes en adultos mayores de 75 años (3). La mayor incidencia de este último se registra entre los 65-75 años y la supervivencia es inversamente proporcional a la edad, siendo entre 9 y 12 meses (2). En la infancia, el 70% de los gliomas se encuentran en tronco encefálico y cerebelo, a diferencia de los adultos en los cuales se topografían a nivel supratentorial (4,5).

Los gliomas se clasifican según sus características histológicas (atipia nuclear, índice mitótico, neoangiogénesis, necrosis e invasión) en cuatro grados de malignidad. Los gliomas de bajo grado, que generalmente se presentan en menores de 40 años, corresponden a los grados I y II. El grado I está constituido por el astrocitoma pilocítico, más frecuente en la edad pediátrica. Los gliomas grado II están representados por el astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma. Estos se caracterizan por ser infiltrativos pero con baja actividad proliferativa. En contraposición, los gliomas de alto grado (mayor actividad mitótica y atipia nuclear) corresponden a los grados III (astrocitoma y oligodendroglioma anaplásicos) y IV que es el GBM (apéndice I) Las características histopatológicas que diferencian al GBM del resto de los gliomas son: un foco necrótico central rodeado por células hipóxicas en pseudoempalizada, hiperplasia microvascular, y crecimiento infiltrante en la periferia tumoral (6), y se relacionan con su excepcional resistencia a la radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).

El enfoque terapéutico y el pronóstico se definen principalmente según el grado histológico. Adicionalmente, es importante mencionar los distintos marcadores moleculares. Los más relevantes son la co-delección 1p/19q, las mutaciones en los genes isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 y 2, y la metilación del promotor de la 06-metilguanina ADN metiltransferasa (MGMT). Una mejor respuesta al tratamiento y una mayor supervivencia se asocian con la co-delección 1p/19q (Anexo II). Con respecto a las mutaciones IDH, el GBM se divide en IDH salvaje y mutante (7). Los primeros constituyen el 90% de los GBMs, son frecuentemente primarios, predominan en mayores de 55 años, se topografían frecuentemente a nivel supratentorial, presentan necrosis extensa y un peor pronóstico (supervivencia de 9,9 meses con cirugía más RT, y 15 meses con cirugía más RT-QT concomitante). Contrariamente, un 10% de los GBMs presentan mutación en la IDH, frecuentemente se desarrollan a partir de astrocitomas grado II-III, predominan en pacientes más jóvenes, la localización es preferentemente frontal, presentan necrosis limitada y un pronóstico significativamente más favorable (24 meses con cirugía más RT, y 31 meses con cirugía más RT-QT concomitante) (7,8). La metilación del promotor MGMT determina una mayor sensibilidad a agentes alquilantes del ADN y es un factor pronóstico de supervivencia global.

Con respecto a la presentación clínica de los gliomas, estos tienen una evolución loco-regional y raramente determinan diseminación a distancia. La clínica de los gliomas se explica por dos mecanismos: efecto de masa debido al volumen del tumor más edema peri-tumoral, y a la

destrucción del tejido normal por infiltración. En la mayoría de los casos no se puede realizar la confirmación anátomo-patológica (6).

El rol del tratamiento quirúrgico en los tumores malignos del SNC es realizar la excéresis con criterio citorreductor, en vistas a complementar el tratamiento con RT con criterio adyuvante. También se realiza cirugía con fines paliativos. La RT es junto a la cirugía, el tratamiento de mayor relevancia. El tratamiento radiante puede indicarse como complemento de la cirugía, o como tratamiento único si la cirugía no es factible. El objetivo es pretendidamente curativo, y si esto no es posible, consta en paliar la sintomatología e incrementar la sobrevida. El tratamiento radiante se implementa administrando la dosis probadamente letal al tumor y a la diseminación microscópica peritumoral, con la menor dosis posible sobre tejidos sanos (9–11). La gran mayoría de los tratamientos radiantes se realiza con fotones. El tratamiento radiante puede clasificarse según la indicación (radical, adyuvante o paliativo), oportunidad de irradiación (preoperatorio, postoperatorio, intraoperatorio), en relación a la QT (concomitante o secuencial) y según la modalidad de RT utilizada (teleterapia o braquiterapia) (12).

El proceso de interacción física de las radiaciones ionizantes (RI) con los tejidos genera ionizaciones, ya sea por procesos colisionales para partículas, o para radiación electromagnética por efecto fotoeléctrico, Compton y formación de pares (apéndice II) (11,13,14).

Se debe tener en cuenta, para evaluar la dosis absorbida por los tejidos, que la energía de las radiaciones corpusculares es:  $\frac{1}{2} \times \text{masa} \times \text{velocidad}^2$ ; y la energía de los fotones es:  $h \times v$ , donde  $h$  es la constante de Planck y  $v$  es la frecuencia de oscilación. La dosis corresponde a la cantidad de energía depositada, y la unidad que se utiliza es el Gray (Gy). 1 Gy corresponde a 1 Joule/kg. La dosis absorbida refiere a la cantidad de energía depositada por unidad de masa del medio absorbente.

A nivel microscópico, la energía de la RI puede depositarse con cierta homogeneidad o generando ionización agrupada. La misma dosis (igual cantidad de ionización generada) de diferentes tipos de radiación no produce igual efecto biológico. Es decir, que los efectos biológicos difieren entre los distintos tipos de radiaciones, en parte debido a la diferencia en los patrones de depósito de energía. También se debe considerar la radiosensibilidad de cada línea celular o tejido, lo que explica un efecto diferente de una misma dosis de RI (ley de Bergonié y Tribondeau: establece que la radiosensibilidad es mayor en tejidos con altos índices mitóticos y pobre diferenciación celular).

El principal objetivo del tratamiento radiante es la letalidad de todas las células neoplásicas con capacidad clonogénica (esterilización). Las lesiones del ADN pueden resultar del impacto directo de la radiación o de la acción indirecta mediada por especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (ROS y NOS respectivamente), siendo el radical hidroxilo el principal en generar efecto deletéreo, no por su elevada reactividad sino por su elevada concentración. Dos tercios de los daños producidos por rayos X y  $\gamma$  son mediados por acción indirecta (11,13). La interacción

directa con el ADN es el principal proceso en las radiaciones de alta transferencia lineal de energía (LET) como neutrones, protones y partículas  $\alpha$ . El concepto de transferencia lineal de energía hace referencia al promedio de energía cedida por parte de un haz de radiación (ionización generada) por unidad de distancia recorrida.

Los daños mediados por los radicales libres se modifican según la presencia o ausencia de oxígeno u otros compuestos químicos como grupos tioles o fenoles, a diferencia del mecanismo de acción directo que no se modifica. A nivel celular los radicales libres producen también peroxidación de los lípidos insaturados, provocando alteración estructural y funcional de la membrana celular (13). Se ha demostrado la formación de ceramida en las membranas de células expuestas a RI y su rol en la vía extrínseca de la apoptosis, relativizando al ADN como único blanco de la radiación (15).

Los efectos de vecindad (bystander effect) son daños en el ADN de células no irradiadas que comparten el medio con células irradiadas, cuando se utilizan bajas dosis de radiación. Estos efectos están mediados por uniones gaps y/o por secreción de factores que difunden en el medio intercelular. Asimismo, se observaron efectos adaptativos en células vecinas a las irradiadas. Existe adaptación cuando células sometidas a una dosis baja de radiación, presentan una respuesta menor a una dosis mayor aplicada posteriormente. En el caso del tratamiento radiante del GBM, el efecto de vecindad podría ser relevante en los tejidos normales adyacentes irradiados con muy bajas dosis.

Respecto de los efectos letales de la RI, la sobrevida se define como la razón entre el número de células sobrevivientes ( $N_s$ ) y el total de células tratadas ( $N_0$ ), para una determinada dosis. Las curvas de sobrevida celular describen la relación entre la dosis absorbida de radiación y la población de células que sobreviven, y permiten determinar los efectos letales de las radiaciones y la radiosensibilidad de las diferentes líneas celulares.

Se aplican modelos matemáticos que permiten predecir la letalidad frente a las RI en diferentes líneas celulares, cuantificar la interacción entre RI y QT, medir la acción de radiosensibilizantes y radioprotectores, realizar proyecciones clínicas de resultados obtenidos a nivel celular, calcular la dosis acumulada a nivel tumoral y en órganos de riesgo, y calcular la dosis de compensación cuando ocurren interrupciones no programadas del tratamiento radiante. Es importante destacar que la cinética de repoblación de las células tumorales no se correlaciona estrictamente con la duplicación del volumen tumoral, ya que en el mismo existen zonas de necrosis tumoral con células hipóxicas y anóxicas.

Los dos modelos más utilizados son: “modelo de múltiples blancos” y “el modelo lineal cuadrático”. El primero admite que se requiere sólo un impacto en cada uno de los N blancos letales para lograr la muerte celular, y la ecuación es la siguiente:

$$N/N_0 = 1 - (1 - e^{-D/D_0})^N$$

D es la dosis absorbida. N es el número teórico de blancos moleculares sensibles a los efectos de letalidad celular.  $D_0$  es la dosis requerida para disminuir hasta un 37% la sobrevivencia celular. Se relaciona con la pendiente de la siguiente manera:

$$\text{Pendiente} = 1 - (1/e) / D_0$$

El modelo considera un hombro de sobrevivencia que representa la dosis de radiación que produce lesiones reparables. Se caracteriza por el parámetro dosis quasi-umbral ( $D_q$ ) y se relaciona con  $D_0$  mediante:  $D_q = D_0 \ln N$ .

Las desventajas del modelo de múltiples blancos para su aplicabilidad clínica se deben a que no presenta pendiente inicial, y la pendiente no se modifica a altas dosis como ocurre en células de mamífero, no se ajusta a datos experimentales utilizando bajas dosis de RI, y presenta varios parámetros a considerar.

El modelo lineal cuadrático (LQ) es el modelo matemático utilizado en la clínica para calcular las equivalencias radiobiológicas. Ha sido utilizado para calcular los efectos de la RI en células normales y neoplásicas, calcular la dosis isoefecto entre diferentes regímenes terapéuticos, y describir la muerte de células tumorales. La importancia de estas curvas dosis-efecto radica en que permiten conocer los mecanismos de acumulación de daño subletal (apéndice III) y además estimar los peligros de la radiación. Las curvas de sobrevivencia a RI de células de mamíferos se ajustan mejor al modelo LQ:

$$N/N_0 = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

Teóricamente,  $\alpha$  representa la probabilidad, por unidad de dosis y por célula, de la inducción de doble rotura del ADN (DSB) por el pasaje del mismo haz de radiación (un impacto).  $\beta$  está vinculado a la probabilidad, por unidad de dosis al cuadrado y por célula, de inducción de DSB por dos impactos independientes o dos haces de radiación (uno en cada cadena). En base a los conocimientos moleculares y en forma esquemática se puede adjudicar al componente  $\alpha D$  la letalidad generada por lesiones no reparadas y al componente  $\beta D^2$  la letalidad generada por lesiones reparables. La curvatura de la gráfica se representa por el parámetro  $\alpha/\beta$  y tiene como unidad al Gy (13). La relación  $\alpha/\beta$  se basa en datos paraclínicos, y corresponde a aproximadamente 3 para tejidos con respuesta tardía (2 para SNC) y aproximadamente 10 para tejidos con respuesta temprana. La relación  $\alpha/\beta$  es necesaria para determinar y comparar la dosis biológica equivalente de diferentes regímenes de RT convencional. Esta relación se puede utilizar para determinar la dosis para el control tumoral, minimizando la toxicidad de tejidos normales. En general, los tumores malignos del SNC presentan una relación  $\alpha/\beta$  alta, próxima a 10, como la mayoría de los tumores y los tejidos normales con respuesta temprana (alto índice mitótico). Contrariamente, los tumores cerebrales benignos con un crecimiento lento (adenomas pituitarios, malformaciones arterio-venosas y meningiomas benignos) presentan una relación  $\alpha/\beta$  inferior, próxima a 3, representativa de tejidos con respuesta tardía (16).

El modelo LQ presenta numerosas ventajas como las que se describen a continuación: describe

correctamente los efectos de la radiación cuando se utilizan dosis por debajo de 5-6 Gy, presenta un parámetro (relación  $\alpha/\beta$ ), es matemáticamente simple, constituye un modelo con cierta base mecanicista, y considera las bases biológicas del fraccionamiento de RT (17). Sin embargo, su validez ha sido cuestionada cuando se utilizan altas dosis por fracción, lo cual es relevante en el hipofraccionamiento. El modelo LQ no es aplicable a la radiocirugía (SRS: stereotactic radiosurgery) debido a que al daño celular se suma el daño vascular, lo cual determina necrosis directa. Asimismo, el modelo LQ subestima el control tumoral observado con dosis utilizadas en SRS y no refleja el impacto de sub-poblaciones celulares radio-resistentes (18). La pendiente del modelo LQ se curva continuamente, lo cual no coincide con observaciones experimentales con altas dosis (la relación dosis-respuesta se rectifica por encima de 5-6 Gy) (19).

La RT fraccionada consiste en la administración repetida de pequeñas dosis de radiación a un blanco terapéutico. Los campos de irradiación, son las áreas de superficie corporal por las que ingresa la radiación para depositar una parte de la dosis planificada total para ese día (dosis fracción), en el volumen tumoral ubicado a una profundidad (distancia piel-tumor) conocida. Con la RT fraccionada la entrega de una dosis homogénea de radiación dentro del volumen objetivo es lo deseable. Una mala distribución de la dosis puede generar dentro del tumor diferencias en la letalidad que comprometa la eficacia del tratamiento. El fraccionamiento de la dosis total explica en parte la adecuada relación riesgo (alteraciones en tejidos normales) / beneficio (muerte de células neoplásicas).

Las bases radiobiológicas del fraccionamiento fueron descritas por Withers (1975) en las llamadas "4 R". Se agregó posteriormente el concepto de radiosensibilidad intrínseca (20, 21).

- Reparación: el fraccionamiento de la dosis total permite que los daños producidos por la dosis que llega a tejidos normales en cada fracción se puedan reparar en los intervalos entre fracciones.
- Reoxigenación: cada fracción de la dosis total mejora la circulación tumoral maximizando los efectos de la fracción siguiente.
- Redistribución en el ciclo: las neoplasias presentan células en todas las fases del ciclo celular, con la primera fracción mueren las células más sensibles (las que están en mitosis) y con sucesivas fracciones se van sincronizando las células sobrevivientes, que al progresar en el ciclo es más factible dañarlas en forma conjunta en mitosis.
- Repoblación: la dosis diferencial en tejidos normales y tumorales, permite mayor recuperación en los primeros, mediante proliferación celular durante los intervalos entre fracciones.
- Radiosensibilidad intrínseca: las características genéticas de las células determinan diferencias inherentes en su radiosensibilidad.

La radiosensibilidad tumoral depende de la sensibilidad celular intrínseca, la fracción hipóxica,

la vascularización y las modificaciones de la misma entre las aplicaciones repetidas de radiación. Además, depende de la naturaleza de la RI, de la dosis absorbida y de la composición del medio intercelular ( $pO_2$ , pH, temperatura, estado redox y concentración de radioprotectores o radiosensibilizadores).

A modo de esquema, las células tumorales se pueden distribuir de la siguiente manera:

- Células oxigenadas: se encuentran rodeando los capilares y el oxígeno puede difundir fácilmente.
- Células hipóxicas: se encuentran más distanciadas y reciben menos oxígeno y nutrientes.
- Células necróticas: reciben una cantidad insuficiente de oxígeno y nutrientes.

El GBM se organiza en tres capas, cada una con distintos fenotipos celulares (22). La capa periférica es la más vascularizada y contiene células diferenciadas que expresan factores pro-angiogénicos y pro-diferenciación, casi ausentes en células de la capa interna. Las células de la periferia muestran una tasa proliferativa baja, expresan niveles altos de factor de crecimiento vascular (VEGF) y bajos de factor inducible por hipoxia (HIF). La capa intermedia (hipóxica) contiene células madre que expresan altos niveles de la subunidad HIF-1 $\alpha$  co-expresado con VEGF. El núcleo anóxico del GBM y las células madre presentan fuerte expresión de MGMT. Dicho núcleo anóxico con fenotipo inmaduro, se encuentra rodeado por una capa de células hipóxicas con alta tasa proliferativa, y esta a su vez se encuentra rodeada por una capa de células vascularizadas y oxigenadas (22).

El oxígeno es un poderoso radiosensibilizador, su presencia en el medio irradiado aumenta el efecto biológico de la radiación electromagnética (OER: oxygen enhancement ratio). Se considera que las células hipóxicas son tres veces más resistentes a los daños inducidos por RI. La irradiación transforma a las células previamente hipóxicas en oxigenadas, y por lo tanto, más radiosensibles. El oxígeno favorece la acción de la radiación de baja LET, a diferencia de las de alta LET ya que el efecto biológico de estas últimas es por mecanismo directo.

Existen distintos tipos de muerte celular por RI: muerte celular en interfase, muerte celular diferida (muerte mitótica), apoptosis, necrosis, catástrofe mitótica y autofagia. La muerte celular en interfase es la inhibición o cese de las funciones metabólicas de la célula (10). Este mecanismo se presenta en algunas células radio-sensibles dentro de las 6-8 horas después de la irradiación a dosis bajas, lo cual tiene traducción clínica y debe tenerse en cuenta en el hiperfraccionamiento (10, 12). Inicialmente la evidencia surgió de la clínica y posteriormente se corroboró a nivel celular y molecular. La muerte celular diferida tiene lugar cuando la dosis administrada de radiación es baja o moderada, la exposición a ésta es fraccionada y el volumen de irradiación es parcial. El efecto a nivel celular es la pérdida de la capacidad de proliferación. La apoptosis es un proceso metabólico activo, y depende en general de la activación del gen p53. La necrosis es un proceso que tiene lugar en respuesta a la radiación, consecuencia del

daño vascular generado (10). Es un tipo de muerte celular que no presenta signos de apoptosis o autofagia, por lo que su definición es de exclusión. Morfológicamente la célula se encuentra edematizada (oncosis), al igual que los organelos citoplasmáticos. Ocurre una ruptura de la membrana plasmática, por lo que los constituyentes citosólicos son liberados al espacio intercelular determinando una respuesta inflamatoria. La catástrofe mitótica ocurre cuando una célula es destruida durante la mitosis. Los fallos mitóticos están dados por puntos de control del ciclo celular defectuosos, y cuando estos son detectados se conduce a la muerte celular. Si las células no sufren la catástrofe mitótica se generan tipos celulares aneuploides en la división posterior (23, 24). La autofagia es un proceso mediante el cual las células eucariotas reciclan parte de su contenido, secuestrando una porción del citoplasma en un autofagosoma que es enviado al lisosoma para su digestión por enzimas hidrolíticas. La autofagia responde rápidamente al estrés celular para cumplir una función citoprotectora (25).

### **Objetivos**

El objetivo principal de la presente revisión bibliográfica es analizar los aspectos radiobiológicos relacionados con el tratamiento del GBM. El objetivo específico es: evaluar las distintas modalidades del tratamiento radiante y los principios de su combinación con QT, basados en los mecanismos de acción de la radiación ionizante, los principios del fraccionamiento de la dosis, y la influencia de la hipoxia y el microambiente tumoral.

### **Discusión**

#### **Aspectos moleculares del tratamiento radiante en GBM:**

La muerte celular inducida por RI en tumores sólidos se debe fundamentalmente a DSB, por lo que una mayor reparación de las mismas por recombinación aumenta la radio-resistencia. Las DSB inducen la activación de la subunidad catalítica de proteínas quinasa dependientes del ADN (DNA PKcs) determinando reparación no homologa. En estudios pre-clínicos se evidenció en el 40% de los GBM la amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que determina la reparación no homóloga. El enlace entre la señalización EGFR y la reparación de DSB ocurre mediante las vías fosfatidilinositol 3-quinasa-proteína quinasa B (PI3K-Akt) o MAPK. La vía PI3K-Akt podría encontrarse activada, potenciando la reparación además de estimular constitutivamente el crecimiento tumoral y la invasión. Una variante mutante del EGFR se expresa frecuentemente en el GBM (30-50%), especialmente la variante III, en la cual la delección del dominio extracelular activa constitutivamente las vías PI3K-Akt/mTOR y confiere resistencia a la radiación (26).

La autofagia es una de las vías metabólicas inhibidas por el EGFR, el cual actúa vía mTOR o inhibiendo directamente la proteína citoplasmática Beclin1 que induce la autofagia. Pacientes con GBM con baja expresión de EGFR y alta expresión de Beclin1, que reciben RT y temozolamida (TMZ), presentan una mediana de supervivencia significativamente mayor

comparada con pacientes con GBM con alta expresión de EGFR y alta o baja expresión de Beclin1 (26).

Existen diferencias en la metilación del ADN entre células radio-sensibles y radio-resistentes. Asimismo, la RT induce modificaciones como fosforilación y cambios en la metilación de histonas. La mitad de los GBM presentan mutaciones somáticas que determinan la metilación del ADN, la modificación de histonas y posicionamiento del nucleosoma (26). Es importante destacar que el silenciamiento epigenético de la MGMT no afecta principalmente la recombinación no homóloga, relevante para las DSB inducidas por radiación. Los micro-ARNs (secuencias pequeñas de ARN no codificantes) pueden ejercer una regulación epigenética a la baja de determinados genes. La sobreexpresión de miR-181a sensibiliza a las células gliales malignas a la radiación y disminuye el ARNm y la expresión de la proteína BCL-2 que regula la apoptosis. Esta última se asocia con radio-resistencia, cumple un rol anti-apoptótico y es frecuentemente sobre-expresada en células tumorales humanas. La detención del crecimiento y la apoptosis debidas a la radiación, pueden aumentar al inhibir el miR-21 en células de GBM, al anular la detención en G2-M. La resistencia a la RT y QT podría deberse a eventos epigenéticos mencionados como a las alteraciones en el estado de metilación génica (26).

Otro factor que contribuye a la resistencia a la radiación es la composición intrínseca del GBM, el cual presenta poblaciones celulares heterogéneas que derivan de células madre (GSCs: glioma stem cells) a través de múltiples eventos genéticos y epigenéticos que incluyen la quiescencia celular, la alteración del control del ciclo celular, la activación de vías de reparación del ADN e interacciones complejas con el microambiente tumoral. Los GBMs irradiados contienen más GSCs que los no expuestos, lo cual sugiere un rol de estas células en la radio-resistencia. Mediante el implante de GSCs en ratones, se comprobó que presentan una continua auto-renovación y se diferencian en células gliales y neurales. Las GSCs presentan una resistencia intrínseca a la radiación, sistemas de reparación del ADN más eficaces, mayores niveles de factores anti-apoptóticos, y una expresión sostenida de factores que mantienen su pluri-potencialidad (27). Asimismo se observó que células diferenciadas de GBM son capaces de desdiferenciarse a GSCs después de su exposición a RI. La survivina es una proteína inhibidora de la apoptosis que regula esta plasticidad radio-inducida, y provoca una rápida recurrencia de estos tumores cuando permanecen con células clonogénicas y un alto nivel de resistencia a la RT. Al inhibirse la survivina y la AKT por la RI (que controla la expresión de survivina) ocurre un bloqueo potente de la formación de GSCs post-radiación (27). Asimismo, las GSCs podrían tanto estimular la neo-angiogénesis (lo cual es sugerido por la alta expresión de VEGF) como la diferenciación en células tumorales endoteliales y pericitos. La neo-angiogénesis también podría depender del reclutamiento de células de la médula ósea mediado por HIF para la restauración de la vascularización dañada por la radiación (28).

Algunos autores han demostrado que las GSCs no presentan necesariamente un fenotipo más

radio-resistente en comparación con una línea celular humana clásica de GBM (28). Adicionalmente se señala que la jerarquía intratumoral es más dinámica y que la adquisición de características de GSCs podría estar influenciada por factores de nicho, vinculados a la exposición a la hipoxia, la transición hacia un estado invasivo y la comunicación intercelular con células del estroma (microglías), derivadas del endotelio o médula ósea (BMDC). El GBM recurrente se origina en unas pocas células residuales que permanecen después de la cirugía denominadas células iniciadoras de glioblastoma recurrente (R-GIC). La población de R-GIC escapa de su estado latente, cambia al fenotipo angiogénico, crece exponencialmente y se desarrollan tumores recurrentes macroscópicos. El reclutamiento de BMDC constituye un punto importante en este proceso, al igual que la comunicación glioma-microglía (28). De ahí la necesidad de RT postoperatoria como terapia adyuvante. La biología descrita del GBM da cuenta de su resistencia a diferentes tratamientos.

Las líneas celulares de GBM in vitro, incluyendo las GSCs no presentan una radio-resistencia importante. En base a esto, en un estudio se comparó la respuesta a la radiación de GSCs de GBM in vitro e in vivo como xenoinjerto ortotópico, para determinar si el microambiente tumoral afecta la radio-sensibilidad intrínseca de las células de GBM. Las células tumorales en el xenoinjerto ortotópico presentaron una menor inducción de DSB por la radiación y una mayor capacidad para repararlas, en comparación con las células in vitro. Como las DSB son lesiones críticas en la muerte celular inducida por radiación, y su inducción y reparación son determinantes fundamentales de la radio-sensibilidad, estos resultados sugieren que el microambiente tumoral contribuye con la radio-resistencia del GBM. Adicionalmente, otro determinante de la inducción de DSB es la capacidad anti-oxidante del tejido o célula. La eliminación enzimática y no enzimática de especies reactivas del oxígeno (ROS) protege a las células del daño en el ADN inducido por la radiación. Los genes involucrados en el metabolismo de ROS y en la respuesta anti-oxidante se expresan en mayores niveles en el xenoinjerto ortotópico en comparación con las GSCs in vitro, lo que explica en parte, la menor inducción de DSB (29).

Un determinante fundamental de la radio-resistencia del GBM son los sitios hipóxicos especializados (nichos), compuestos por células estromales e inmunes y componentes no celulares, que producen señales que determinan el fenotipo de las GSCs (26). Uno de los primeros eventos celulares ante la exposición a la hipoxia es la activación de HIF-1 $\alpha$ , el cual mediante su unión a elementos de respuesta hipóxica, induce la expresión de genes involucrados en la angiogénesis, invasión, supervivencia celular y metabolismo de la glucosa. HIF-1 $\alpha$  es uno de los responsables de la radio-resistencia del GBM (30).

A diferencia de lo que se consideraba previamente, el cerebro no es inmuno-privilegiado, particularmente cuando ocurre una disrupción de la barrera hemato-encefálica (BHE) y existe

inflamación asociada al tumor. Al igual que en otras neoplasias, ocurre una neoangiogénesis patológica, siendo el GBM la neoplasia sólida más vascularizada.

Otra dificultad del GBM, es que en la práctica clínica sólo en una pequeña cantidad del tumor (de la resección quirúrgica parcial o total) se analizan mutaciones genéticas, lo cual puede explicar la ausencia de respuesta a determinadas terapias. Por ejemplo, si una parte del tumor presenta una mutación tirosina quinasa, la terapia inhibidora (asumiendo que puede acceder al tumor desde el compartimento vascular) puede inhibir la parte del tumor donde la quinasa se encuentra activada. Esto determina que el resto de las células tumorales proliferen y que potencialmente adquieran resistencia. Similarmente, si determinada permeabilidad de la BHE es necesaria para que agentes alquilantes accedan al GBM, el tratamiento concurrente con un inhibidor VEGF puede dificultar el tratamiento con éstos. Observaciones clínicas sugieren que asumir que un tratamiento será potencialmente útil basándose únicamente en una única mutación genética, puede no beneficiar al paciente y puede causar toxicidad (31).

### **Tratamiento del glioblastoma multiforme**

Los gliomas de alto grado se tratan en la mayoría de los casos con la modalidad combinada de cirugía más adyuvancia de RT y QT concomitante (32,33).

#### *Cirugía*

Se requiere un diagnóstico histológico (e inmunohistoquímico) para todo tratamiento oncológico, el cual sólo puede obtenerse mediante resección quirúrgica o biopsia estereotáctica en el caso de tumores del SNC. La biopsia estereotáctica se realiza cuando la situación clínica del paciente contraindica la cirugía. En pacientes con presunción de gliomas de alto grado (frecuentemente por imagenología) se recomienda una resección quirúrgica máxima que preserve la función neurológica y adyuvancia con RT más QT. La RT sobre el lecho quirúrgico optimiza la cirugía y la QT concomitante aumenta el efecto terapéutico de la RT. En ciertos casos, puede optarse por una resección subtotal según la topografía y tamaño tumoral, el estado general del paciente y los objetivos globales del tratamiento.

Estudios observacionales en adultos mayores, utilizando datos de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), sugieren que una resección total y subtotal se asocian con una mejor supervivencia en comparación con una biopsia o ninguna intervención quirúrgica (34). En el estudio SEER, la resección total confirió una supervivencia 2-3 meses mayor, en comparación con la resección subtotal; ajustada al tamaño tumoral, topografía y haber recibido RT. Lo mencionado se observó en todos los grupos de edad, sin embargo, la magnitud del beneficio disminuye a mayor edad.

#### *Principales modalidades de radioterapia y sus efectos diferenciales:*

La RT como tratamiento complementario o adyuvante va dirigida a la enfermedad macroscópica y a la microscópica residual mejorando el control local y la supervivencia respecto de la cirugía exclusiva. El beneficio de la RT adyuvante se demostró inicialmente en tres estudios

clínicos aleatorizados (ECA) que utilizaron RT holoencefálica (Whole brain radiation therapy-WBRT) (35–37), aumentando la supervivencia respecto de la cirugía de 14 a 35 semanas (34). También fue demostrada la superioridad de la adyuvancia con RT exclusiva comparada con adyuvancia con QT exclusiva (33). Independientemente de la extensión de la resección la dosis óptima de tratamiento radiante holoencefálico en los gliomas malignos es de 50-60 Gy, presentando mayor beneficio que los tratamientos con dosis menores o mayores (38, 39).

La WBRT ha sido reemplazada por la RT conformada (IFRT: involved field RT) para minimizar la toxicidad por radiaciones (32). La razón para limitar el campo de radiación se basa en la observación de que las recurrencias de gliomas de alto grado se desarrollan en un 80-90% de los casos dentro de los 2-3 cm del sitio tumoral original. En menos del 10% las recurrencias son multifocales (40–43). Por lo tanto, la mayoría recurren en la topografía que recibió altas dosis de radiación (28). La administración de dosis de RT (60 Gy) se planifica delineando el lecho quirúrgico más un margen de seguridad de 2-3cm para mantener el volumen a tratar. El volumen a irradiar y el que se debe proteger se delinean en base a la imagenología.

Actualmente la RT 3D conformacional se realiza con aceleradores lineales, con varias entradas de haces de rayos X de alta energía. El volumen irradiado con dosis de tratamiento corresponde al volumen tumoral o lecho quirúrgico más el margen de seguridad. Las puertas de entrada de los haces deben ser cuidadosamente seleccionadas para que los tejidos que reciben altas dosis no correspondan a órganos de riesgo vital. En el GBM ha disminuido la cantidad de tejido normal irradiado cuando se compara con la RT convencional 2D con haces opuestos y paralelos (44,45). La planificación con TC y RNM es útil para aumentar la definición del objetivo. No se demostró en esta patología el beneficio en la supervivencia libre de progresión ni en la global con el PET o con la espectroscopia por RNM (46,47).

La RT de intensidad modulada (IMRT) se basa en la utilización de múltiples haces de rayos X que provienen de distintas direcciones y cuya intensidad se modula según la vulnerabilidad de las estructuras sanas que atraviesa. Se requiere de un colimador multiláminas o múltiples moldes unidos a avanzados sistemas informáticos de planificación dosimétrica y verificación de dosis. El objetivo es lograr altas dosis en el volumen tumoral, reduciendo la dosis en tejidos normales circundantes. Esto último se logra aumentando las puertas de entrada de los haces de baja intensidad. Debido a que con la IMRT la dosis administrada al tejido normal es menor, se pueden administrar dosis de radiación más altas. Proporciona ventajas particularmente cuando el blanco de radiación se encuentra adyacente a estructuras con una alta sensibilidad a la radiación como globos oculares, nervios ópticos, quiasma óptico, oído interno y tronco encefálico. Una desventaja potencial que presenta la IMRT es que la multiplicidad de entradas de baja intensidad aumenta el volumen irradiado con bajas dosis, lo cual aumenta la probabilidad de segundos tumores primarios radio-inducidos. Esto es importante en pacientes pediátricos. Otra desventaja potencial es la inhomogeneidad de la dosis. La IMRT no

proporciona un mejor control local sin aumentar la dosis, en comparación con la RT convencional en pacientes con GBM (48).

La RT con técnica estereotáctica es una modalidad de RT externa que consiste en la entrega de una o un número limitado de dosis relativamente grandes, administradas a un pequeño y definido volumen blanco. Cuando la dosis total se administra en una única aplicación el procedimiento se denomina radiocirugía. La administración de la dosis total en pocas fracciones se denomina radioterapia estereotáctica fraccionada, y se administra con camilla, cabezal y brazo del equipo girando a la vez en el isocentro, que coincide con el centro de la región. La dosis terapéutica completa está limitada al área donde todos los haces no paralelos convergen, mientras que las áreas que no son el objetivo, reciben dosis menores de uno o pocos haces. Esta técnica requiere el correcto posicionamiento del paciente durante el tratamiento mediante fijación con marco estereotáctico que no permita una movilización mayor a 1 mm. La planificación se acepta, dependiendo de si se alcanza la dosis adecuada en la lesión y en el margen. El gradiente de dosis es alto. Típicamente la dosis marginal entregada en una sola aplicación varía entre 8 y 30 Gy, dependiendo de la lesión objetivo (49). La radiación absorbida por los tejidos adyacentes disminuye a medida que se alejan del objetivo. La homogeneidad de la dosis presenta mucha menor relevancia que para el tratamiento de volúmenes mayores a 4 cm. Los factores que influyen en la elección entre RT estereotáctica y RT convencional son: el volumen tumoral, la proximidad a pares craneanos y la localización de la lesión.

- Volumen tumoral: a medida que aumenta el volumen tumoral la irradiación incidental del tejido normal adyacente también aumenta. Esto es importante en la RT estereotáctica ya que se aplican dosis mayores de radiación. Las dosis marginales recomendadas para RT estereotáctica son: 24 Gy para lesiones menores de 2 cm, 18 Gy para lesiones de entre 2 y 3 cm y 15 Gy para lesiones entre 3 y 4 cm. No se recomienda en lesiones mayores de 4 cm debido a que no se alcanza un control tumoral adecuado sin una toxicidad inaceptable del tejido normal adyacente. Sin embargo, en Uruguay no se recomienda para tumores mayores a 2,5 cm (anexo I).
- Proximidad a pares craneanos: los pares craneanos II y VIII son los más sensibles a la radiación. La RT estereotáctica debe evitarse cuando se requiere no es posible administrar menos de 10 Gy en el nervio óptico.
- Localización de la lesión: el riesgo de daño permanente después de la RT estereotáctica varía dramáticamente entre diferentes localizaciones. Un mayor riesgo de complicaciones neurológicas se observó en lesiones localizadas en la sustancia gris profunda o tronco encefálico, mientras que un menor riesgo se observó en lesiones temporales o frontales.

En el GBM la SRS se utiliza principalmente para proporcionar un refuerzo de dosis en un volumen tumoral residual o en una recurrencia después de finalizar el tratamiento con RT

convencional y QT. La RT estereotáctica se ha utilizado en combinación con RT fraccionada para el tratamiento del GBM recién diagnosticado. No se demostró el beneficio de la RT estereotáctica más IFRT más carmustina versus IFRT más carmustina. La mediana de supervivencia fue similar en ambos brazos (13,6 y 13,5 meses respectivamente) (50).

Existen diferencias significativas en los efectos biológicos de la SRS y de la RT fraccionada convencional. La ventaja radiobiológica de la SRS es su habilidad para limitar la repoblación de células tumorales, que constituye una desventaja de la RT convencional (16).

Con respecto a los modelos matemáticos, con dosis mayores a 5-6 Gy, frecuentemente utilizadas en la radioterapia estereotáctica fraccionada, se plantean modelos diferentes al LQ. En el modelo lineal cuadrático cúbico (LQC) se realiza un simple ajuste adicionando un término cúbico a la ecuación (apéndice IV):

$$-\ln(S) = \alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3$$

$$P(S) = e^{(-\alpha D - \beta D^2 + \gamma D^3)}$$

Por otro lado, el modelo letal-potencialmente-letal (LPL) cuenta con 4 parámetros:  $n_L$  y  $n_{PL}$  que representan el número de lesiones letales y potencialmente letales por célula por unidad de tiempo,  $T_{1/2}$  que constituye el tiempo de reparación, y  $\epsilon_{2PL}$  que corresponde a la interacción entre lesiones. A bajas dosis, el modelo LQ y el LPL son similares, sin embargo, estos difieren significativamente a altas dosis.

Muchos autores han propuesto extensiones del modelo LQ que describan mejor la curva de supervivencia celular a altas dosis. El modelo lineal-cuadrático-lineal (LQL) o modelo lineal cuadrático modificado (LQM) es una extensión del modelo LQ que introduce un parámetro adicional  $G$  ( $\delta D$ ) que representa la reducción en la supervivencia debido a la interacción entre lesiones. Este nuevo parámetro determina que la curva de supervivencia sea más lineal a altas dosis, y ha sido estimado utilizando datos *in vivo* e *in vitro*. El modelo LQL es equivalente al modelo LPL para todas las dosis, con la ventaja de preservar los parámetros conocidos del modelo LQ ( $\alpha/\beta$ ). La curva de supervivencia del modelo LQL es la siguiente:

$$S_{LQL} = \exp(-\alpha D - \beta D^2 G(\mu T + \delta D))$$

El parámetro  $\delta$  se puede obtener experimentalmente en base a parámetros de curvas de supervivencia experimentales del modelo de múltiples blancos y del modelo lineal cuadrático. Así,  $\delta = 2\beta D_0 / (1 - \alpha D_0)$

Brenner et al. sostienen que la evidencia preclínica y clínica no fundamenta la necesidad de modificar el modelo LQ, o la existencia de otros fenómenos más allá de las “5 R”, excepto en algunos tumores en los cuales altas dosis de radiación pueden potenciar la respuesta inmune anti-tumoral (49).

También debemos considerar la terapia con hadrones acelerados con protones que ya se realiza en países económicamente desarrollados. Un hadrón es una partícula subatómica constituida por quarks que permanecen unidos por la interacción nuclear fuerte que presentan entre ellos.

Existen dos tipos de hadrones: bariones y mesones (51). Estos difieren en su masa y en la cantidad de quarks que los componen. Los bariones significan “pesado”, contienen 3 quarks (ejemplos: protón y las demás partículas pesadas). Los mesones, que significan “entre”, contienen partículas con masa entre la del electrón y la del protón; y están compuestos por un quark y un antiquark. La RT convencional utiliza fotones y electrones que rápidamente interactúan con el medio, van depositando energía desde la superficie, la cual va disminuyendo exponencialmente, irradiando tejidos que se interponen en el camino. En contraposición, la terapia con protones e iones pesados posee la ventaja de que pierden poca energía en el recorrido del haz hasta alcanzar determinada profundidad (localización tumoral) donde depositan la mayor parte de su energía (pico de Bragg) (51). Esto posibilita evitar el daño de tejidos ubicados más allá del tumor (apéndice V).

En el caso de protones este pico es solo de unos milímetros de amplitud por lo que en la mayoría de los casos 2 a 6 haces de protones son enviados hacia el blanco desde diferentes incidencias para cubrir todo el tumor (51, 52, 53).

La hadronterapia es una buena elección para tumores que requieren gran precisión en el tratamiento por estar ubicados en la proximidad de órganos vitales o en órganos que presumen riesgo (principalmente en región de cabeza y cuello). Esto es debido a que los haces de hadrones una vez que ingresan al cuerpo tienen menor dispersión que los haces de electrones y rayos gamma. De esta manera, las células normales ubicadas cerca de la trayectoria del haz reciben mínima dosis. Actualmente, existen dudas acerca de los efectos secundarios de este tipo de radiación. Los mismos pueden deberse al depósito de dosis adicionales y por fragmentos originados en las colisiones inelásticas del proyectil con el tumor. Se requiere de mayor información para determinar qué tipo particular de hadrón será más eficaz en un tipo particular de tumor. La hadronterapia disminuye la dosis y el volumen irradiado, por lo tanto, es poco probable que se generen tumores secundarios radio-inducidos. Los neutrones son hadrones que si bien no presentan pico de Bragg, comparten las características mencionadas previamente de selectividad de blanco tumoral y preservación del tejido normal circundante (51).

La RT con partículas pesadas, protones y neutrones se ha utilizado en forma aislada o en combinación con la RT convencional en GBM (32). Con hadronterapia se puede depositar más energía en el tumor que con radiaciones electromagnéticas o electrones debido a que son radiaciones de alta LET. Las partículas pesadas y protones, pueden superar la radio-resistencia de las células tumorales hipóxicas debido a que actúan por impacto directo sobre el ADN. Asimismo inducirían daño en más sitios en comparación con la RT convencional, por lo cual las células tumorales serían menos capaces de reparar el daño (54,55). En un estudio fase I/II, la mediana de supervivencia fue de 14 meses en pacientes con GBM que recibieron tratamiento con WBRT más RT con partículas pesadas (iones de helio o neón) (56). No se ha demostrado un mayor beneficio en la mediana de supervivencia que con la RT estándar (56). Con respecto a la RT

con iones de carbono, estudios in vitro demuestran una mayor muerte celular en comparación con la irradiación con fotones. La inducción de apoptosis, autofagia y senescencia celular son los mecanismos que subyacen a la mayor muerte celular con estas partículas pesadas. Adicionalmente, inhiben la migración celular al disminuir la expresión de integrinas, y podría superar la radio-resistencia inherente de las GSCs. En un estudio clínico fase I/II la supervivencia de pacientes con GBM que recibieron RT con iones de carbono aumentó de forma dependiente de la dosis (57).

La braquiterapia intersticial consiste en la colocación intra-operatoria de radioisótopos (generalmente yodo-125) en el tumor o cavidad de resección. Estos últimos liberan bajas tasas de dosis (58). La braquiterapia intersticial permite la entrega de dosis altas de radiación en el volumen tumoral, protegiendo los tejidos circundantes ya que la intensidad de la dosis decae con el cuadrado de la distancia. La entrega de dosis continua en lugar de intermitente, disminuye la reparación del daño subletal y aumenta la susceptibilidad tumoral debido a que las células progresan a una fase más sensible del ciclo celular. A pesar de las ventajas teóricas dosimétricas y biológicas de la braquiterapia, ECAs han demostrado que el beneficio en el tratamiento de gliomas de alto grado es marginal (59–61). En un ECA la diferencia en la mediana de supervivencia con la adición de braquiterapia no fue estadísticamente significativa (68 versus 59 semanas sin braquiterapia) (62). La aplicabilidad de la braquiterapia es limitada en pacientes con tumores de mayor tamaño, inaccesibles o que involucran áreas cerebrales elocuentes (los cuales constituyen un 75% de los pacientes con gliomas de alto grado) (63).

Existe información limitada de la utilidad de la RT con haz de protones en el GBM. En una serie de pacientes que recibieron esta modalidad de RT posterior a la cirugía, se evidenció una alta tasa de necrosis, síntomas neurológicos progresivos y necesidad de intervención quirúrgica, con una dosis equivalente a 90 Gy (64).

Los radio-sensibilizadores son compuestos que se administran de forma simultánea con la RT con el objetivo de aumentar el efecto terapéutico. Diferentes clases de sensibilizadores han sido estudiados en estudios clínicos. Sin embargo, ninguno ha sido aprobado para el tratamiento de gliomas de alto grado.

Con respecto a los efectos adversos de la RT, los factores que influyen en su aparición son el volumen de tejido normal irradiado, la dosis total de radiación, el plan de fraccionamiento, la edad del paciente (se observan más efectos adversos en menores de 5 años y adultos mayores), el uso de QT concurrente y factores genéticos poco definidos. Los efectos secundarios de la RT se pueden dividir en agudos, subagudos o diferidos precoces, y tardíos. Los agudos ocurren durante la radiación o hasta 6 semanas después, los subagudos aparecen hasta 6 meses después del tratamiento y los tardíos luego de los 6 meses. Los efectos adversos agudos y subagudos generalmente son reversibles, mientras que los tardíos son irreversibles. Los efectos secundarios agudos más frecuentes de la IFRT son: fatiga, náuseas, vómitos, dermatitis,

alopecia y edema cerebral. Más infrecuentes son las alteraciones en la audición, mielosupresión, mucositis, parotiditis y encefalopatía aguda. Los efectos subagudos pueden comprender síntomas focales neurológicos, pseudo-progresión y síndrome de somnolencia (65).

Las complicaciones de la SRS difieren de las de la IFRT ya que la SRS está restringida a un volumen más pequeño y utiliza una dosis superior en una sola fracción. Las reacciones agudas severas son infrecuentes pero presentan una alta mortalidad. Pueden comprender desde convulsiones, déficit focal neurológico hasta hemorragia intra-tumoral. Reacciones de menor severidad se asocian con inflamación, la cual inicia entre 12-48 horas después de la SRS. Dentro de las dos semanas siguientes a ésta, un tercio de los pacientes presenta náuseas, mareos, vértigo, cefalea o convulsiones. A mayores dosis de radiación aumenta la incidencia de efectos secundarios inmediatos. Sin embargo, los efectos agudos mencionados generalmente no predicen el desarrollo de toxicidad tardía. Además de la potencial neurotoxicidad, en la SRS se debe inmovilizar al paciente con un marco rígido con fijadores que penetran la piel, lo cual determina un discomfort temporal y contusiones auto-limitadas en los sitios en donde se colocaron los fijadores (65).

#### *Tratamiento con RT y QT concomitante*

La TMZ es un triazeno que en el organismo se convierte en su metabolito activo metiltriazenoimidazol-carboxamida (MTIC) responsable de su actividad citostática. La TMZ es un agente alquilante, lo cual significa que induce citotoxicidad mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleofílicas de las células. La absorción de la TMZ es rápida por vía oral, atraviesa BHE y alcanza en el LCR el 30% de su concentración plasmática. Su vida media es corta, de aproximadamente 2 horas. La TMZ puede reaccionar con células incluso en fase G<sub>0</sub>. Sin embargo, las células son más susceptibles a la alquilación en la replicación, por lo tanto la alquilación es más eficaz al final de la fase G<sub>1</sub> y en la S. Aunque son muchos los componentes celulares que sufren el proceso de alquilación (ADN, ARN, proteínas y membranas), es la interacción con el ADN el mecanismo antitumoral más importante, siendo las bases nitrogenadas las más afectadas. La citotoxicidad está mediada por la metilación en la posición O<sub>6</sub> de la guanina de la cadena de ADN, y el daño ocasionado es reparado por la MGMT. La alquilación provoca importantes cambios en las propiedades químicas de la guanina favoreciendo la hidrólisis y el proceso de despurinación, desestabilizando el ADN y favoreciendo la escisión de la cadena. No se conoce bien la causa de muerte celular pero está relacionada con lo mencionado anteriormente. La acción citotóxica más frecuente y la que más limita la dosis, es la que ejerce sobre la médula ósea.

Uno de los responsables de la resistencia a la TMZ puede ser el incremento en la capacidad celular de reparar el ADN dañado, por ejemplo, retirando los nucleótidos alquilados y sustituyéndolos por normales. Otros mecanismos propuestos son la disminución de la penetración del fármaco en la célula, el incremento en el contenido intracelular de grupos tiol

capaces de inactivar el compuesto alquilante, o una facilitación de los mecanismos de degradación (66).

Se ha observado un mayor beneficio con TMZ al igual que una mayor seguridad y tolerancia en comparación con nitrosoureas. Su eficacia se demostró en un ECA fase III en el cual pacientes con GBM recién diagnosticado fueron randomizados a IFRT postoperatoria (30 fracciones diarias de 2 Gy, 5 días a la semana por 6 semanas, para una dosis total de 60 Gy) versus IFRT más TMZ (75 mg/m<sup>2</sup> diarios desde el primer día hasta el último día de RT) más hasta 6 ciclos de TMZ adyuvante (150-200 mg/m<sup>2</sup> diarios por 5 días, cada 28 días) (67). En el seguimiento a cinco años, los resultados más importantes se describen a continuación (68):

- La adición de TMZ a la IFRT determina un aumento de la mediana de supervivencia de 2,5 meses (de 12,1 a 14,6 meses) o una reducción del riesgo relativo de muerte del 37%.
- La combinación de IFRT más TMZ se asoció con una prolongación de la supervivencia global (27 versus 11% y 10 versus 2% al año y a los 5 años; [HR] muerte 0,63, IC 95% 0,51-0,75). En menores de 50 años, la supervivencia a los 5 años fue 17%.
- La metilación del promotor MGMT fue el factor predictor más importante de mayor supervivencia y beneficio de la TMZ. En pacientes con metilación, la supervivencia a 2 años fue del 49% con tratamiento combinado y del 24% con sólo IFRT. En los pacientes sin metilación, fue del 15% y del 2%.

La TMZ se administra concomitantemente con la RT en un esquema continuo debido a las siguientes observaciones:

- La administración continua determina una depleción de la MGMT (69), una enzima que es inducida por las radiaciones ionizantes y es necesaria para reparar los daños del ADN causados por agentes alquilantes (70).
- El sinergismo entre la TMZ y la RT se ha observado *in vitro* en distintas líneas celulares de GBM: inhiben el crecimiento celular (71), la TMZ determina que el ciclo celular se freene en G2/M (fase más radio-sensible) (72), tiene un efecto potenciador de la radiación (73), aumenta las DSB y la muerte celular inducida por radiación, pero sólo cuando se administra concomitantemente con RT y no en forma secuencial (74), e inhibe la invasión inducida por radiación mediante la inhibición de integrinas (75). Con respecto a esta última observación, la RT selecciona células gliales tumorales con un poder invasivo mayor, y la TMZ inhibe dicha invasión inducida por radiación. Dosis subletales de radiación determinan la expresión de la integrina  $\alpha$ - $\beta$ , alteración de la expresión y actividad de las metaloproteasas de matriz 2 y 9, MTI y TIMP-2, la activación por fosforilación de la quinasa de adhesión focal (FAK), y una alteración del binomio BCL-2/BAX, favoreciendo la resistencia a la apoptosis, todo lo cual promueve la invasión celular. La TMZ a su vez induce la activación de caspasas en las células gliales. Se ha observado que la TMZ tanto en células irradiadas como no irradiadas

promueve la escisión del FAK a través de las caspasas, sugiriendo que el FAK es el mediador crítico de los efectos anti-invasivos de la TMZ. El FAK es requerido para la señalización integrino-dependiente y modula la adhesión, migración y supervivencia de las células tumorales (75).

En relación al esquema, no se ha demostrado una mayor efectividad que el esquema convencional post-RT de 5 días cada 28 días. Con respecto a la duración, no existen estudios clínicos que determinen el beneficio de prolongar el tratamiento más allá de 6 ciclos en pacientes con enfermedad estable (33).

En Uruguay, en un análisis de sobrevida de 65 casos de GBM que recibieron tratamiento en el Hospital de Clínicas desde 1980 a 2000, la mediana de sobrevida fue de 46,6 semanas y la sobrevida global al año fue de 28%. La probabilidad de sobrevida al año fue 0 en los pacientes que recibieron cirugía exclusiva, 0,23 en los que se agregó RT, y 0,62 en los tratados con Procarbazida ( $p=0,0001$ ) (2). Los primeros resultados nacionales del tratamiento con RT y TMZ concomitante se obtuvieron con una cohorte de 81 pacientes en el período 2009-2011. La mediana de sobrevida global fue de 18 meses y 33% de los pacientes se encontraban vivos a los 2 años, similar a lo reportado a nivel internacional y mayor que lo descripto para el tratamiento con RT exclusivamente. En relación a los efectos adversos, se evidenciaron efectos adversos grado 1 y 2, fundamentalmente efectos adversos gastrointestinales leves en la mitad de los pacientes, y escasos grado 3 y 4, principalmente hematológicos que requirieron disminución de la dosis o suspensión del tratamiento (76).

Por otro lado, ciertos fármacos antiepilépticos pueden afectar el resultado terapéutico de pacientes que reciben RT y TMZ concurrente mediante la inhibición de histona deacetilasas (HDACi), y la consecuente acetilación de histonas que descompacta la cromatina, determinando una mayor accesibilidad del ADN a drogas antineoplásicas y aumentando el efecto citotóxico de la radiación. Lo mencionado se observó con el ácido valproico, el cual es el antiepiléptico más utilizado en pacientes con GBM en tratamiento con RT, por la menor incidencia del síndrome de Stevens-Johnson. Este fármaco podría actuar como radio-sensibilizador, ya que induce apoptosis independientemente del estado p53 y autofagia en GBM. Asimismo, puede aumentar la biodisponibilidad de la TMZ al reducir el clearance del metabolito que metila el ADN. Recientemente, se evaluó el efecto de diferentes concentraciones de ácido valproico utilizadas en la clínica, en células humanas primarias de GBM. Se demostró que el ácido valproico en combinación con la radiación aumenta la muerte celular, y cuando se combinó con TMZ y radiación se observó un efecto aditivo. Este trabajo proporciona un estímulo para la búsqueda de nuevas indicaciones para terapias existentes para el tratamiento del GBM (77). Sin embargo, no hay evidencia de que el ácido valproico aumente la sobrevida en pacientes que reciben RT y TMZ concomitante (78).

Los últimos enfoques en el tratamiento del GBM incluyen la inhibición de la invasión

(integrina, EGFR, CD95, y la inhibición de mTOR), antiangiogénicos y moduladores del estroma (TGF- $\beta$ , VEGF, angiopoyetina, e inhibidores de CMET) y la activación de la respuesta inmune.

#### *Otros tratamientos*

Tumor Treating Fields (TTFields): es un dispositivo que se aplica en el cuero cabelludo y debe utilizarse como mínimo 22 horas diarias. Genera campos eléctricos alternantes de baja intensidad. Ha sido aprobado por agencias reguladoras para el tratamiento del GBM recién diagnosticado y recurrente. Resultados de un ECA sugieren que aumenta la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en pacientes que reciben TMZ mensual post-RT (79). Sin embargo, la información disponible es controversial debido a que constituye un análisis provisorio, y a la ausencia de control con placebo. La actividad biológica deriva del efecto antimitótico de los campos eléctricos alternantes, los cuales interfieren con las subunidades cargadas de tubulina y la formación del huso mitótico (80,81).

Implantes de carmustina (Gliadel): son colocados en el momento de la resección quirúrgica. No han sido comprados directamente con TMZ y no existe información suficiente que demuestre un beneficio en la sobrevida ni establezca la seguridad de la combinación con RT y TMZ (33).

Terapia antiangiogénica: la angiogénesis es un requisito para el crecimiento de todos los tumores sólidos por encima de 1 mm<sup>3</sup>. La RT ha demostrado ejercer efectos anti-angiogénicos directos. Sin embargo, la liberación parácrina de factores de crecimiento angiogénicos por el tumor y/o el estroma, y la regulación ascendente de receptores angiogénicos en el endotelio constituyen mecanismos mediante los cuales se evade el daño de células endoteliales y la apoptosis inducidas por radiación. Se demostró que resensibilizar el endotelio tumoral al bloquear mecanismos pro-angiogénicos (inhibición de VEGF, FGF- $\beta$ , EGF, mTOR, PDGF) aumenta los efectos anti-angiogénicos y anti-tumorales de la RT. A diferencia de la angiogénesis, la vasculogénesis consiste en la generación de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes. Se señaló que la vasculogénesis está mediada por la diferenciación de BMDC en progenitores endoteliales, las cuales desempeñan un rol crítico en la resistencia al tratamiento, en la transformación de un tumor latente en un fenotipo angiogénico y en la recaída tumoral.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al VEGF, el cual cumple un rol fundamental en el desarrollo de la vascularización de gliomas de alto grado y otros tumores. Se desconoce si el tratamiento de mantenimiento con bevacizumab bloquea parcialmente la angiogénesis dependiente de VEGF, y por lo tanto selecciona células tumorales con una mayor sobrevida en condiciones hipóxicas y una mayor capacidad de invasión.

En estudios fase II disminuyó los requerimientos de corticoides y se asoció con evidencia imagenológica de respuesta tumoral (82–84). Estos resultados determinaron su aprobación para el tratamiento del glioma de alto grado recurrente. En el estudio AVAglio, pacientes recibieron bevacizumab o placebo más RT y TMZ, y se observaron los siguientes resultados (85):

- La mediana de supervivencia libre de progresión fue mayor en los tratados con bevacizumab comparados con placebo (10,6 versus 6,2 meses; [HR] 0,64, IC 95% 0,55-0,74).
- La mediana de supervivencia global no fue significativamente diferente ([HR] 0,88, IC 95% 0,76-1,02).
- Se observó una mayor frecuencia de efectos adversos serios en aquellos que recibieron bevacizumab comparados con placebo (67 versus 51%).

En el estudio RTOG 0825, se observaron los siguientes resultados (86):

- La mediana de supervivencia libre de progresión fue mayor en los tratados con bevacizumab comparados con placebo, pero no se cumplió con un nivel de significancia predefinido de  $p < 0,004$ .
- La mediana de supervivencia global no difirió entre los 2 grupos ( $p = 0,21$ ).
- Se observó una mayor frecuencia de efectos adversos serios con bevacizumab y una peor calidad de vida y deterioro neurocognitivo.

Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con bevacizumab en combinación con RT y TMZ en pacientes con GMB recién diagnosticado, fundamentalmente debido a que no demostró un beneficio en la supervivencia global y aumenta el riesgo de toxicidad (87).

Recientemente, ha habido un creciente interés en combinar la SRS con bevacizumab debido a la evidencia de que el bevacizumab puede sensibilizar el endotelio tumoral a los efectos de la RT. En pacientes con GBM recurrente tratados con SRS seguido de bevacizumab en combinación con QT, se observó una mayor mediana de supervivencia libre de progresión y una mayor mediana de supervivencia global, en comparación con SRS sin bevasizumab (16).

#### *Tratamiento del GBM en adultos mayores*

La mitad de los pacientes con GBM tienen 65 años o más al diagnóstico. El peor pronóstico de los adultos mayores (mediana de supervivencia de 6 meses) (88) y la falta de información proveniente de ensayos clínicos en este grupo de edad, han determinado incertidumbre acerca del tratamiento óptimo. Las decisiones sobre el tratamiento pueden encontrarse obstaculizadas por comorbilidades, polifarmacia y mayor susceptibilidad a efectos adversos (89). Asimismo, estos pacientes tienden a recibir tratamientos menos agresivos, lo cual podría estar influyendo en los resultados (90). Los factores pronósticos más importantes son la edad y el performance status. En un estudio retrospectivo en pacientes con GBM mayores de 70 años, la mediana de edad al diagnóstico fue 75 y la mediana para el Karnofsky performance status (KSP) fue 70 (91). El análisis de particiones recursivas demostró 4 grupos pronósticos, con medianas de supervivencia global estratificadas según edad, performance status y grado de resección:

- Subgrupo 1 (resección total o parcial, edad menor a 75,5): 8,5 meses.
- Subgrupo 2 (resección total o parcial, edad mayor o igual a 75,5): 7,7 meses.

- Subgrupo 3 (biopsia, KPS mayor o igual a 70): 4,3 meses.
- Subgrupo 4 (biopsia, KPS menor a 70): 3,1 meses.

Las alteraciones moleculares también presentan valor pronóstico en adultos mayores. Sin embargo, como se mencionó previamente, mutaciones de la IDH y la co-delección 1p/19q son infrecuentes en este grupo. El factor pronóstico molecular más importante en adultos mayores es la metilación de la MGMT, la cual se encuentra presente en la mitad de los pacientes mayores de 70 años, y se asocia con una sobrevida mayor (Anexo II) (92).

La selección del tratamiento inicial depende del estado general funcional postoperatorio y del estado de metilación del promotor de la MGMT para elegir entre RT y/o TMZ (93). La modalidad combinada (RT y QT concomitante) constituye el tratamiento estándar en adultos con edades entre 18 y 70 años, en base a los resultados del estudio conducido por Stupp et al. (67). En contraposición, la terapia de modalidad única es mejor tolerada en adultos mayores y es frecuentemente utilizada en aquellos con un status funcional bajo.

RT y TMZ concomitante y adyuvante: se recomienda en menores de 70 años y con un buen performance status (KPS mayor o igual a 70). También es una opción en mayores de 70 años con un buen performance status utilizando RT hipofraccionada, pero los riesgos de toxicidad con TMZ se acercan a los beneficios en términos de sobrevida. En el estudio conducido por Stupp et al., el 30% correspondía a pacientes con edades entre 61 y 70 años (67). En este subconjunto de pacientes, la mediana de sobrevida global con la modalidad combinada comparada con RT única fue similar (10,9 versus 11,8 meses). Sin embargo, hubo una prolongación significativa de la sobrevida con TMZ debido a un aumento en el número de sobrevivientes a largo plazo (22 versus 6% a los 2 años, y 7 versus 0% a los 5 años; [HR] 0,7, IC 95% 0,5-0,97). En relación a la dosis y esquema de RT, en un estudio, pacientes mayores de 70 años y con un KPS mayor o igual a 60 fueron tratados con un curso corto de RT (40 Gy en 15 fracciones en 3 semanas) más TMZ diaria, seguido por hasta 12 ciclos de TMZ adyuvante (94). La mediana de sobrevida global fue 12,4 meses, con una sobrevida a 2 años del 20%. En otro estudio, la RT hipofraccionada (40 Gy) más TMZ diaria, fue mejor tolerada que la RT estándar (60 Gy) más TMZ diaria y se asoció con una sobrevida similar (12,5 versus 12 meses) (95).

RT única: es una alternativa efectiva en adultos mayores que no son candidatos a un tratamiento combinado con un pobre status funcional o comorbilidades. Se prefiere en lugar de TMZ única en pacientes con MGMT no metilada. En relación a la eficacia, el beneficio en la sobrevida se demostró en un estudio en el cual pacientes mayores a 70 años, recibieron IFRT (50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy) (96). La sobrevida libre de progresión y global fueron significativamente mayores con RT en comparación con el mejor tratamiento de soporte. No se asoció con una menor calidad de vida o función cognitiva. La RT hipofraccionada tiene una eficacia similar con menor toxicidad a corto plazo y es apropiada en mayores con un status funcional pobre. En un

estudio, mayores de 60 años fueron asignados a 40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas o 60 Gy versus 30 fracciones durante 6 semanas (97). Las sobrevividas fueron similares (5,6 versus 5,1 meses) y menos pacientes requirieron un aumento en la dosis de corticoides (23 versus 49%).

TMZ única: se recomienda en adultos mayores que no son candidatos a un tratamiento combinado y presentan metilación del promotor de la MGMT. Dos estudios conducidos exclusivamente en pacientes mayores (NOA-08 y Nordic) comparan una estrategia inicial de TMZ como monoterapia versus RT única. Ambos estudios concluyen que la RT hipofraccionada única o la TMZ única son opciones terapéuticas razonables en pacientes mayores, y que la TMZ única es más efectiva en aquellos con la MGMT metilada (98,99).

#### *Enfermedad recurrente o progresiva*

Ocurre en la mayoría de los pacientes en el primer año después del diagnóstico. Las opciones terapéuticas incluyen cirugía, bevacizumab, QT de segunda línea, y re-irradiación.

#### **Conclusión**

El tratamiento actual para la mayoría de los pacientes con GBM consiste en terapias que han estado en la práctica clínica por aproximadamente diez años y no han mejorado los resultados, lo cual difiere de otros cánceres en los cuales hubieron avances significativos. El mejor tratamiento radiante es aquel que deposita el máximo de la dosis en la zona tumoral y/o zona de riesgo de recidiva y preserva a los tejidos sanos de efectos adversos. La elección del volumen de irradiación, la dosis total, el fraccionamiento, y la indicación de otros tratamientos adyuvantes, conforman la base de la planificación en RT. Existen cuatro maneras para mejorar la RT: mejorar los estándares de la prescripción de dosis y administración, mejorar la distribución de la dosis, integrar la imagenología para la administración de la RT, y aprovechar las iniciativas radiobiológicas.

Es importante destacar el sinergismo entre la RT y la TMZ; ésta última aumenta las DSB y la muerte celular inducida por radiación cuando se administra en forma concomitante. Se ha observado que la RT selecciona células gliales tumorales con un poder invasivo mayor y la TMZ disminuye esta invasión mediante la inhibición de integrinas.

Por otro lado, existe un creciente interés en resensibilizar el endotelio tumoral mediante el bloqueo de mecanismos proangiogénicos (por ejemplo con bevacizumab) con el objetivo de aumentar los efectos antiangiogénicos y antitumorales de la RT.

El microambiente tumoral protege a las células del GBM de las DSBs inducidas por radiación y facilita su reparación, lo cual indica que el microambiente tumoral modula la radio-sensibilidad intrínseca de las células gliales tumorales. Por lo tanto, los estudios pre-clínicos dirigidos a desarrollar radio-sensibilizadores deben considerar el microambiente tumoral. Asimismo, las GSCs contribuyen con la recurrencia y resistencia del GBM al tratamiento.

Una mayor comprensión de las vías moleculares involucradas en la transducción de señales, la angiogénesis y la proliferación celular, ha dado lugar al desarrollo de numerosos agentes

dirigidos, muchos de los cuales están siendo actualmente investigados.

## **Anexos**

### Anexo I: Entrevista al Dr. Pedro Kasdorf. Profesor Titular Grado 5 de Oncología Radioterápica de la Universidad de la República. Director del Servicio de Radioterapia del INCA.

1. *¿Cuáles son los beneficios del tratamiento con RT en los gliomas de alto grado y cómo actúa a nivel biológico?*

Para los gliomas de alto grado el tratamiento esencial es la cirugía, principalmente cuando ésta se realiza de forma completa, aunque biológicamente la resección nunca es completa, a pesar de que el neurocirujano afirme que la resección fue completa, no es totalmente así. Históricamente, se supo que la RT aumentaba la sobrevida en pacientes con GBM y luego se fueron agregando distintos esquemas que fueron mejorando los resultados, de cualquier forma, los resultados son decepcionantes. Es uno de los tumores más frustrantes para tratar. Desde el punto de vista de la RT, se han realizado diversos intentos y ninguno ha dado resultados importantes que hagan la diferencia, ya que es un tumor de alta replicación. Se han probado tratamientos radiantes con dosis fraccionadas cercanas a 100 Gy que no han tenido importantes diferencias. Actualmente, se está desarrollando la posibilidad de tratamiento con partículas pesadas. La ventaja de esta última, es la descarga de una dosis muy importante a una profundidad determinada que se puede regular. Tiene el mecanismo del pico de Bragg, logra liberar alta concentración de energía en un volumen determinado y así alcanzar un efecto físico de mayor importancia en una determinada zona, a diferencia de los fotones. Hasta ahora no hay una certificación clínica de mejores resultados con este tipo de técnica, además son tratamientos costosos, aunque el centro de protones ha crecido mucho en estos últimos años. Las potenciales indicaciones con protones o partículas pesadas son relativamente limitadas por su relación costo/beneficio.

2. *Con respecto a los efectos adversos de la RT: ¿Cuáles son los más frecuentes a corto y mediano plazo? ¿Cuáles pueden determinar la interrupción o postergación de la misma? ¿Cómo se pueden prevenir?*

En agudo la RT puede provocar inflamación del SNC que se refleja como edema, que en una cavidad inextensible puede determinar problemas, en general esto se evita con la aplicación de dexametasona que actúa contrarrestando el efecto inflamatorio de la RT. Se cuida que los pacientes no presenten cefaleas. Es relativamente poco frecuente que les provoque vómitos, pero en general, con una terapia corticoidea adecuada, esto se maneja. En agudo ocurre por impregnación radiante general, fatiga, cansancio y pérdida de pelo en la zona irradiada, ocasionada por la colección de RT a nivel de los folículos pilosos. En lo alejado, primero se debe planificar la parte balística. Implica concentrar la máxima dosis en el blanco elegido y hacer que los órganos o zonas del cerebro que uno quiere evitar irradiar, reciba la menor dosis posible. A nivel del SNC, se puede provocar necrosis mas allá de lo que se pueda provocar en el tumor. Esto en el tratamiento de los gliomas de alto grado es más relativo, porque los resultados al momento actual en la sobrevida son malos y en la mayoría de los casos no llegan a plantearse

los problemas de la RT por su corta supervivencia. Años atrás se realizaba una irradiación holocraneana, sobre la base de que es un tumor tan infiltrante y agresivo que se entendía que se debía hacer esto. Luego se empezó a discutir este concepto porque se vio que las fallas de estos tumores se daban siempre en el mismo lugar o en zonas muy cercanas al mismo, esto llevo a disminuir el rango irradiado y centrarlo en el propio tumor, de acuerdo a su potencial diseminación.

### 3. *¿Cómo se define el campo de irradiación?*

Primero se debe definir si la persona tiene el tumor o si éste ya fue resecado. Si el tumor fue resecado, el espacio que ocupaba el tumor se minimiza, por esto, se debe tener en cuenta el volumen inicial de la lesión, no sólo el lecho operatorio, sino que se debe integrar la imagen de lo que era la lesión previo a ser resecada e incluir la zona de edema peri-lesional porque seguramente existan células tumorales. Por este motivo, los volúmenes a considerar difícilmente son pequeños. De acuerdo al área que se va a irradiar, se utiliza el término GTV (gross tumor volume) que corresponde a la definición macroscópica del tumor y CTV (clinical target volume) que significa hasta dónde puede llegar la diseminación microscópica del tumor. Los volúmenes que tienen relación con las variables que pueden implicar la irradiación, corresponden al PTV (planning target volume). Para llegar a dar la dosis deseada en el CTV, hay que irradiar un volumen mayor de tejido para poder llegar al objetivo. En otros lugares como tórax, donde hay movimientos respiratorios, esa irradiación necesita mayor precisión ya que los órganos se movilizan con la excursión diafragmática, moviendo el blanco de la RT. Por ende, se necesita definir el volumen a irradiar y la manera de brindarle la mejor dosis al volumen objetivo, evitando dañar los tejidos sanos.

### 4. *¿Qué dosis se utiliza en el GBM? ¿Cómo es el fraccionamiento?*

Una dosis de 60 Gy es adecuada. Se da en un fraccionamiento de 180-200 cGy/día, pero también hay un esquema de dosis menor con fracciones mayores que se usa en pacientes más añosos, y que inclusive se ha visto su beneficio con el agregado de TMZ.

### 5. *¿Qué rol cumplen la TC, RNM, PET y espectroscopía por RNM en la planificación de la RT?*

La imagenología es básica para realizar la RT y lo habitual es usar la TC para planificarla, dependiendo de los sistemas de planificación. Se puede superponer las imágenes de RNM y TC para interpretarlas mejor. Con respecto al PET, no está claramente establecido su rol en la RT, lo que aporta el PET es la parte biológica, se ha definido el BTV (biological tumor volume), que no necesariamente coincide con el GTV. Hay individuos que pueden tener un gran GTV y tener menor actividad, porque éste término tiene que ver con su diseminación microscópica. Lo que no está bien definido es el límite del tejido a irradiar de acuerdo al PET. La espectroscopía no tiene gran aporte en estos casos

6. *¿Cuáles son los beneficios de la RT 3D conformacional y la RT de intensidad modulada?*

Los haces de RT se proyectan como un cuadrado. Si no se interfiere en su trayecto para modificarlo antes de llegar al cerebro, la emisión del haz sale siempre igual, pero se define de acuerdo a su blanco, interponiendo material y definiendo formas geométricas. Actualmente la RT 3D conformacional permite tener una noción del volumen tumoral y eventualmente irradiar mayor cantidad del campo para que el tumor reciba homogéneamente toda la radiación. La IMRT es una RT conformada más perfeccionada. Cuando un equipo emite radiación, lo hace en forma pareja, se irradia un campo rectangular y éste lo recibe relativamente parejo, salvo en los márgenes donde hay un decaimiento, siendo que el eje recibe más que la periferia, pero la diferencia es mínima. La IMRT interpone la dosis, por ejemplo, si la radiación dura un minuto, no todos los puntos van a estar recibiendo la misma radiación durante 10 seg, porque aparece una interposición que luego se retira, esta zona en ese minuto no recibió la misma dosis, por eso se dice que se modula la intensidad de la radiación. Presenta además otro elemento relacionado con la planificación que puede determinar para cada volumen un nivel de dosis, y el programa arma la estructura que va a recibir el tratamiento, es lo que se llama planificación inversa, porque se invierte la forma de planificar, permitiendo una menor irradiación de los tejidos circundantes y eventualmente brindar una dosis mayor al tumor en caso de que fuera beneficioso, aunque en estos tumores no es esencial.

7. *¿Cuál es el mecanismo de los sensibilizadores de la radiación? ¿Cuáles son los más importantes?*

Los sensibilizadores pueden llegar a tener mayor efecto en la irradiación con los fotones. Estos por tener baja transferencia lineal de energía, tienen mayor dependencia del efecto oxígeno. Las irradiaciones con partículas pesadas son mucho menos dependientes del efecto oxígeno porque son de alta transferencia lineal de energía. Su mecanismo de lesión es predominantemente directo y lesiona sitios claves en la célula a nivel del ADN, produciendo muerte celular directa, a diferencia de la muerte celular diferida, que es lo que sucede habitualmente con las radiaciones X y gamma. El oxígeno fija la lesión producida por radiación, y provoca que los daños sean menos reparables. Los radiosensibilizadores trabajan en el mismo sentido que el oxígeno y el clásico que se ha utilizado es el misonidazole que no ha funcionado en estos tipos de tumores.

8. *¿En qué consiste la radiocirugía estereotáctica y cuál es la técnica más utilizada?*

La radiocirugía es administrar radiación con precisión quirúrgica. Se debe contar con un sistema de fijación que permita asegurar que no ocurra desplazamiento. Normalmente en el cerebro se fija con una máscara y aún en el interior de ella hay movimientos de milímetros. Asimismo es importante tener haces finos. Se puede seleccionar el sitio en donde los haces convergen y concentrar la dosis. El problema es el volumen, debido a que no se puede realizar este

procedimiento en un volumen de 4-5 cm porque ocurre la necrosis del tejido rápidamente. La radiocirugía se inició con un aparato en forma de casco con múltiples fotones de cobalto con haces gamma y se los hacía coincidir con un centro a tratar y luego se fue desarrollando la cirugía con fotones X, con aceleradores en los cuales, con el paciente fijado, se hacen arcos en donde un haz muy fino de radiación se hace concentrar. Se irradia fijando el centro, pero la radiación que se necesita que llegue es repartida desde muchos caminos generando que la dosis por cada camino es menor que la que recibe el tumor en sí. La ventaja de las partículas pesadas, con el pico de Bragg, es que en el camino se deja muy poca dosis.

9. *¿En qué pacientes estaría indicada la radiocirugía estereotáctica?*

En el GBM no se realiza porque el volumen excede los límites para realizarla. Los casos en los que se realiza es excepcional. Es muy utilizada en metástasis.

10. *¿Qué rol cumple la RT en el tratamiento de las recurrencias?*

Depende de si recibió RT previa. Si así fue, depende de la cantidad de dosis recibida y de la localización tumoral.

Anexo II: Entrevista al Dr. Robinson Rodríguez. Colaborador honorario del Servicio de Oncología Clínica. Coordinador de la Unidad de Neuro-Oncología, Departamento de Oncología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

1. *¿Qué resultados jerarquiza acerca de la sobrevida de los pacientes con gliomas de alto grado a nivel internacional y en nuestro país?*

En términos estadísticos, hablamos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global. En los gliomas agresivos se utiliza la sobrevida a 6 meses o a 1 año. Por ejemplo, el bevacizumab fue aprobado basado en un estudio fase II; no existe un estudio fase III en segunda línea. Basado justamente en los porcentajes en torno al 40-50% de sobrevida con bevacizumab, muy superior a otras drogas que eran menos del 20%; aproximadamente un 50-60% de los pacientes que lo recibieron como tratamiento sobrevivieron 6 meses. Por lo que la sobrevida a 6 meses es un parámetro importante.

2. *¿Qué variables influyen en el pronóstico?*

Si bien ocurren sobre todo en el paciente añoso, a mayor edad el pronóstico es más pobre, al igual que el estado neurológico y el grado de exéresis. Está demostrado que en pacientes en los que se ha realizado una cirugía completa, ésta suele ser una variable muy influyente en el pronóstico, en comparación con pacientes que únicamente fueron sometidos a una biopsia con fines diagnósticos.

3. *¿Qué variables guían el tratamiento del paciente con GBM?*

En los pacientes con GBM son condicionantes del tratamiento el estado general del paciente, su estado neurológico y el performance status.

4. *¿Qué rol cumplen la TC, RNM, espectroscopia por RNM y PET?*

La TC no se utiliza para el diagnóstico y tampoco para el seguimiento de los gliomas, y particularmente en el GBM. Suele ser útil sólo en urgencias y cuando no contamos con una RNM, y luego el estudio debe ser completado con una RNM, al igual que el seguimiento. La espectroscopia mide distintas sustancias y plantea la existencia de tumor viable o necrosis. El PET con fluorodesoxiglucosa es un método de estudio que no se realiza en el SNC, ésta es reemplazada por la metionina en los gliomas.

5. *¿Cuándo se deben solicitar biomarcadores (por ejemplo: 1p/19q, IDH1/2, metilación del promotor MGMT)?*

Los tres marcadores fundamentales, aunque existen otros en desarrollo, son la IDH1, la co-delección 1p/19q y la metilación del promotor MGMT. Se podría solicitar la mutación del gen p53. Actualmente están descriptos gliomas de bajo grado que presentan IDH1 salvaje y el gen p53 salvaje, y que no presentan la co-delección. Se los denomina triple negativos y por lo general son gliomas muy agresivos que rápidamente se transforman en GBM, incluso el encare terapéutico es diferente. El EGFR se ha estudiado, así como existe la mutación del EGFR en cáncer de pulmón y existen drogas (gefitinib y erlotinib), pero desde el punto de vista de la

respuesta al tratamiento y la evolución, los resultados han sido negativos.

6. *¿Cómo se manejan las recurrencias?*

La recurrencia o progresión lesional ocurre en pacientes en los cuales no se logró una remisión completa. Su incidencia va a depender nuevamente del performance status, del estado general, del estado neurológico y de las comorbilidades que presente. En estos casos podría realizarse una nueva cirugía, lo que aumentaría la sobrevida del paciente. También puede volver a utilizarse la TMZ sola o asociada a bevacizumab o irinotecan, por ejemplo, en pacientes que hayan finalizado el tratamiento con la misma hace más de 6 meses. Otra opción terapéutica sería volver a irradiar el tumor. Por lo general, actualmente de ser así, no se irradiaría con un tratamiento estándar de 180-200 cGy/día, sino más bien con un hipofraccionamiento de 400-800 cGy en 2 o 3 fracciones.

7. *¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de la TMZ?*

La TMZ es un alquilante que por lo general no presenta complicaciones mayores, sobre todo complicaciones hematológicas como neutropenia y plaquetopenia en bajos porcentajes, y linfopenia que se potencia con la RT, ya que la RT de por sí es inmunosupresora.

8. *¿Qué rol cumple el bevacizumab en el GBM recién diagnosticado y en la recurrencia?*

Se han realizado estudios prospectivos randomizados y no existe evidencia de que prolongue la sobrevida, por lo que en la actualidad no constituye una indicación de primera línea.

9. *¿Cuáles son las líneas de investigación sobre tratamiento a nivel internacional más prometedoras?*

En el presente se están realizando estudios acerca de la creación de una vacuna que se relacione con la IDH1 y la respuesta que produce en el sistema inmune de quien la recibe, y el tratamiento con drogas como el interferón gamma. Existen estudios como por ejemplo el Nordic, que involucran pacientes añosos, que por lo general no están representados en los estudios de investigación, y teniendo en cuenta que el 60% de los tumores se ven en pacientes mayores de 60-65 años, podría decirse que no existe evidencia al respecto. El estudio Nordic plantea tres brazos, en uno de ellos se encuentra la RT con fraccionamiento estándar de 180-200 cGy, 7 días, de lunes a viernes, llegando a 6000 cGy. Otro brazo consiste en RT hipofraccionada (se entregan mayores dosis en menos sesiones); y en el último brazo se administraba sólo TMZ. Se demostró que en aquellos pacientes que habían recibido RT hipofraccionada o sólo TMZ, y presentaban metilación, obtenían una mayor sobrevida que los pacientes que habían recibido RT con fraccionamiento estándar. Éste resultado depende del cumplimiento del tratamiento. En pacientes añosos, si bien se les administraban dosis mayores de RT, el tratamiento se cumplía en tiempos más cortos, lo que permitió que casi el 100% de los pacientes cumplieran el protocolo, en cambio en aquellos que recibían el fraccionamiento estándar el tratamiento duró aproximadamente 6 semanas y sólo un 70% completó el mismo. En el Congreso Americano de Oncología en Chicago se presentaron los avances sobre el tema y se seleccionaron dos trabajos;

uno de ellos trataba de GBM en pacientes mayores de 65 años donde se realizaron dos brazos de tratamiento, uno con RT exclusiva hipofraccionada, dosis total de 40 Gy, recibiendo diariamente 26 cGy, para finalizar dicho tratamiento en forma completa en 15 días. Se evidenció que no había diferencias en la SV. Esto habilita a realizar RT hipofraccionada en uno de los brazos, y en el otro RT hipofraccionada más TMZ a dosis de  $75 \text{ mg/m}^2$ , con la ventaja de que este tratamiento dura sólo 21 días a diferencia de los 42 días que dura habitualmente, porque incluye los días sábado y domingo. La adyuvancia era la misma con una duración de 5 días cada 28 días. El tratamiento en este caso era de hasta 12 meses en vez de 6, dando un aumento en la SVLP y principalmente en la SVG. Se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos en éste último estudio presentaban un performance status de hasta 2. En este congreso también se presentaron estudios sobre oligodendrogliomas grado III y oligoastrocitomas. Un estudio trataba sobre PCV (procarbazona, lomustina y vincristina) en pacientes que ya recibían RT y después se seguía con PCV. El otro estudio se estudió el tratamiento con PCV pero con dosis mayores, y en lugar de administrarlo luego de la RT se administraba antes de ésta, y en vez de ser de 6 ciclos se realizaban 4. Estos esquemas siempre son cada 42 días. El seguimiento a largo plazo permitió observar el beneficio no solo en la SVLP sino también en la SVG; los pacientes que más se beneficiaron fueron los que presentaban la co-delección 1p/19q. Posteriormente, se realizó una nueva publicación sobre lo que sucedía en aquellos pacientes con la mutación del gen IDH1, en comparación con los que no la tenían. Se comprobó que aquellos que presentaban la mutación IDH1 tenían una mejor SV y un mejor pronóstico que tener la co-delección 1p/19q. Gracias a este estudio la mutación del gen IDH1 cobró importancia, y pasó a ser un estudio complementario al momento de estudiar los gliomas. Tiene la ventaja de ser de fácil realización, porque se lleva a cabo por inmuno-histoquímica, y presenta bajo costo. La co-delección 1p/19q recién está comenzando a implementarse en el Hospital Militar en el servicio de genética, y en cuanto a la MGMT, aún no se hacen estudios en Uruguay; se va a intentar introducir su uso en el banco de tumores del INCA. La mayoría de los centros utilizan TMZ por la toxicidad y baja disponibilidad de PCV. Existe evidencia de que los gliomas, incluso en pacientes con oligodendrogliomas que progresaron con PCV responden a TMZ en un 50%. Recientemente ha sido publicado un estudio donde se estudiaron 4 brazos, uno de ellos utilizaba sólo RT, en otro RT más TMZ adyuvante, en otro RT más TMZ concurrente, y en el último RT más TMZ concurrente y adyuvante. El objetivo de este estudio era investigar si la TMZ adyuvante después de la RT aumentaba la SV, o si en realidad era la concurrencia la determinaba los mejores resultados. Los pacientes incluidos presentaban gliomas grado III que no tenían la co-delección 1p/19q, es decir de mal pronóstico, e igual se beneficiaron del tratamiento con RT y TMZ adyuvante. En pacientes menores de 40 años con gliomas de bajo grado en los cuales la cirugía había sido completa, se les realizó éste tratamiento y se los observó; y en aquellos mayores de 40 años o en los cuales la cirugía había sido incompleta e

independientemente de la edad, se los randomizó a RT estándar (teniendo en cuenta que en la RT para gliomas de bajo grado no se utilizan dosis de 60 Gy sino de 54 Gy). Un grupo recibió dosis de 54 Gy y otro la misma dosis en combinación con PCV, es decir, el mismo esquema utilizado en otro estudio en gliomas grado III, por 6 semanas. Se observó que existía beneficio en la SVLP pero no así en la SVG. Más tarde, en un seguimiento a 12 años se comprobó que existía beneficio no sólo en la SVLP sino también en la SVG. En el presente año se publicó un trabajo en el que se estudiaron pacientes con la mutación IDH1, y se demostró que éstos eran los que más se beneficiaban de la QT (se les duplicaba la SV a más de 7 años). Las guías NCCN recomiendan PCV o TMZ en los gliomas de bajo grado e incluso en gliomas grado III. Se realizó un estudio fase II en el cual no existía un brazo control, que consistió en tratar a estos pacientes con cirugía, luego recibieron TMZ, observándose un beneficio en los pacientes con gliomas de bajo grado. Esto es importante ya que el 70% de estos pacientes presentan la co-delección 1p/19q, y habitualmente asocian la mutación IDH1; estos pacientes son los que más se benefician.

## **Apéndices**

### Apéndice I: Clasificación de tumores del SNC

La clasificación de tumores del SNC más actualizada es la de la OMS 2016 (8). Ésta, además de definir los diferentes orígenes de estos tumores, agrega parámetros moleculares para establecer el diagnóstico. Sin embargo, crea una larga lista de tumores que no se pueden incluir dentro de estas entidades tan específicas a nivel histológico y molecular, por lo cual se los designa NOS (no hay suficiente información para asignar un código más específico). El uso diagnóstico de parámetros histológicos y moleculares también aumenta la posibilidad de resultados discordantes; un ejemplo sería un glioma difuso con características histológicas del astrocitoma, que contiene la mutación IDH y la co-delección 1p/19q (típica del oligodendroglioma). En estos casos de discordancia histológica-molecular siempre prevalece lo molecular siendo el ejemplo mencionado un oligodendroglioma IDH mutante con co-delección 1p/19q, a pesar de que histológicamente se presenta como un astrocitoma. La nomenclatura de los tumores del SNC consiste primero en el nombre histopatológico (por ejemplo: oligodendroglioma) seguido por las características genéticas (por ejemplo: mutación IDH y co-delección 1p/19q) (8). Actualmente se agrupan juntos todos los gliomas infiltrantes difusos (ya sean astrocitomas u oligodendrogliomas), no solamente por su mismo patrón de crecimiento y conducta sino también por sus mutaciones en los genes IDH1 e IDH2 (isocitrato deshidrogenasa).

Dentro de los gliomas difusos se encuentran los astrocitomas y oligodendrogliomas grado II y III, el GBM y el glioma difuso de la línea media H3K27M-mutante. Éste último es una nueva entidad de la clasificación mencionada, y se presenta en la edad pediátrica. No se incluyen en la categoría de gliomas difusos a aquellos astrocitomas que tienen un patrón de crecimiento más circunscripto, falta de alteraciones en IDH y que presentan frecuentes alteraciones en el gen BRAF (astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomórfico) o en TSC1/TSC2 (astrocitoma subependimario de células gigantes). Con respecto a los astrocitomas grado II y III, estos se dividen en IDH-mutante, IDH-salvaje y NOS. La mayoría son IDH-mutante; los IDH-salvaje son infrecuentes y presentan peor pronóstico. Los AA afectan a los adultos principalmente (edad media de presentación de 45-51 años) y se localizan preferentemente en los hemisferios cerebrales. Pueden ser primarios (origen de novo) o secundarios a un astrocitoma grado II. Tienen una fuerte tendencia a progresar a GBM. Presentan peor pronóstico que los oligodendrogliomas. El diagnóstico de oligodendroglioma grado II o III requiere la demostración de la mutación IDH y la co-delección 1p/19q. Ante la presencia de un oligodendroglioma típico histológicamente, en el que no se pueden confirmar las alteraciones genéticas mencionadas, se lo debe diagnosticar como NOS. Son infrecuentes los casos reportados como verdaderos oligoastrocitomas. Estos deben ser incluidos en la entidad oligoastrocitoma grado II-III, NOS y constituye un diagnóstico de exclusión (7,8).

## Apéndice II: Interacción física de las RI con la materia

- Efecto fotoeléctrico: si la energía de la radiación es suficiente, un electrón orbitario puede ser arrancado del átomo y proyectado con determinada velocidad. Implica la absorción total del fotón incidente. El electrón eyectado es denominado fotoelectrón, éste pierde energía cinética al interactuar con moléculas y átomos vecinos mediante excitación e ionización. El átomo queda excitado por su alta energía por un tiempo breve, hasta que se estabiliza por el pasaje de un electrón de un orbital más externo hacia la posición vacante. Durante este proceso se emite la radiación electromagnética (rayos X). El átomo está ionizado cuando se encuentra libre el espacio que ocupaba el electrón en la órbita más externa.
- Efecto Compton: ocurre cuando un fotón incidente interactúa con un electrón que se encuentra unido débilmente al átomo, de manera que en el proceso de expulsión del electrón se absorbe parcialmente la energía del fotón que incide. Una porción de la energía inicial se convierte en energía cinética del electrón eyectado, mientras que la energía restante del fotón permanece en otro fotón que tiene menor energía y que sale del átomo en una dirección distinta al incidente. Se denomina electrón Compton al electrón que se eyecta.
- Formación de pares: si un fotón con una superior a 1,02 MeV pasa cerca de un núcleo, puede ser completamente absorbido originando un par: electrón y positrón. Se forman dos masas electrónicas si la energía del fotón incidente es suficiente. El positrón tiende a aniquilarse con un electrón del medio.

El efecto Compton y el de formación de pares son los efectos más frecuentes con las energías utilizadas en RT como se observa en la siguiente imagen (13):

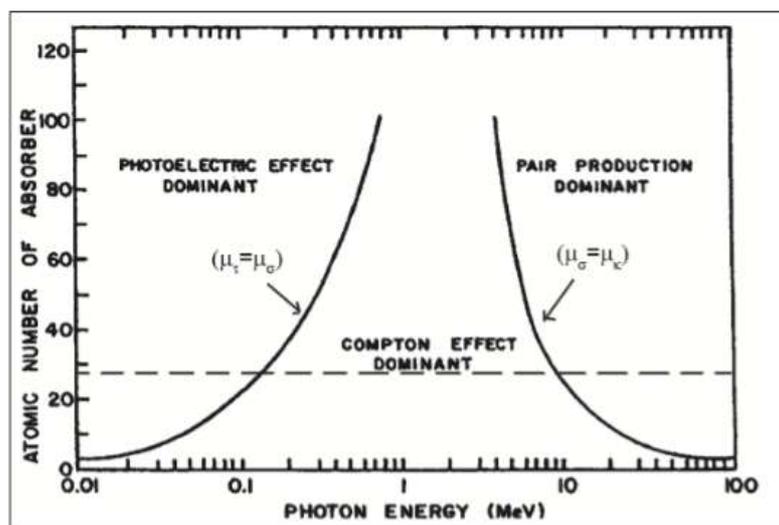


Imagen 3.6. Se muestra la relación entre número atómico del elemento ( $Z$ ) y la energía del haz electromagnético ( $E$ ), para las tres interacciones mencionadas: efecto fotoeléctrico, Compton y formación de pares. Se ve en que energías predomina cada efecto. En línea punteada está delimitado el  $Z$  de los elementos biológicos ( $Z$  menores a 26).

Junto con la distribución desigual de las radiaciones a lo largo de la trayectoria en el tejido, es importante conocer los clusters de acontecimientos ionizantes y la agrupación de estos en dicha trayectoria. Un cluster es la cantidad de ionización que produce una partícula sobre una célula. Las radiaciones densamente ionizantes generan clusters. Las radiaciones corpusculares interactúan a través de colisiones, de esta forma es que las partículas producen excitación e ionización de átomos en moléculas biológicas, es posible además que las que poseen mayor energía generen inestabilidad en núcleos atómicos (13).

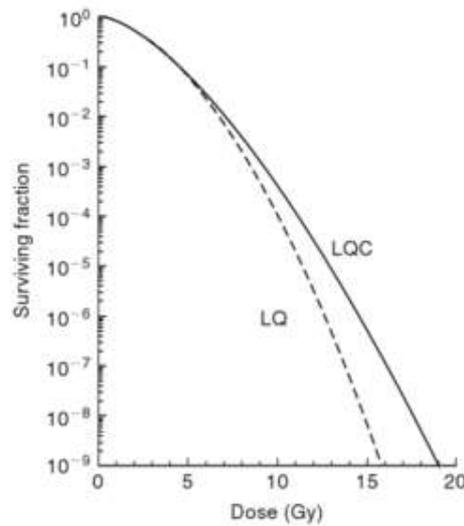
Las partículas  $\alpha$  poseen una masa mucho mayor que la de los electrones, por lo que al interactuar con electrones no son desviadas significativamente, de forma que su trayectoria es aproximadamente recta hasta depositar casi toda su energía al final de su recorrido. Estas partículas interactúan principalmente con electrones orbitarios, también por excitación de átomos, y al interactuar con el núcleo atómico se da la formación de pares de iones, que emitirán los rayos X para lograr estabilidad. Las partículas  $\beta$ , por otro lado, sin producir ionizaciones recorren largas trayectorias y, a diferencia de las partículas  $\alpha$ , se desvían con facilidad por electrones orbitarios, por lo que su trayectoria se torna tortuosa. Son poco densamente ionizantes (baja LET al igual que las radiaciones electromagnéticas). Pueden disipar energía en forma de rayos X por su frenado sobre algunos materiales, lo que se conoce como radiación de frenado. Por otro lado, los protones ionizan directamente el material que atraviesan por estar cargados, y generan ionizaciones en su trayectoria recta, depositando toda su energía al final. Los neutrones, pueden recorrer grandes trayectos rectos y depositar su energía en un núcleo, porque no poseen carga y por tanto no son desviados por los electrones orbitarios (13).

#### Apéndice III: Lesiones radio-inducidas

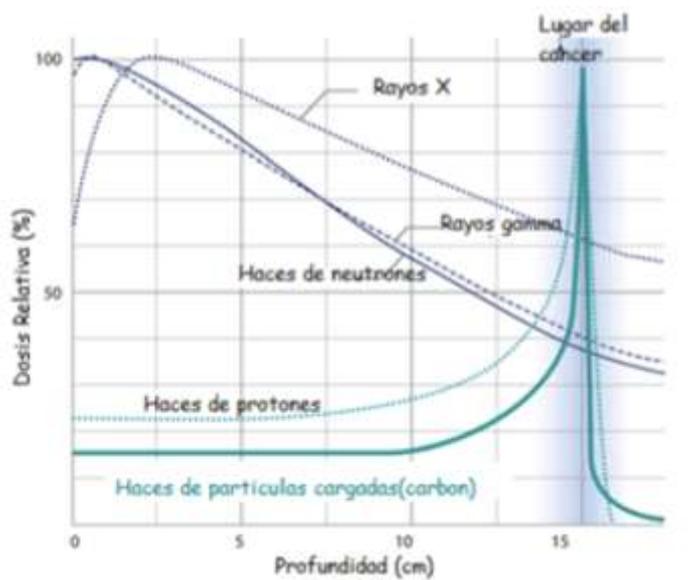
Cuando las células son irradiadas con rayos X se observan roturas en una sola cadena, las cuales presentan escasa importancia biológica debido a que son rápidamente reparadas por recombinación utilizando la cadena opuesta como molde. Si la reparación es incorrecta puede dar lugar a una mutación. La DSB es la lesión del ADN más deletérea producida por las RI. La interacción de dos DSB induce aberraciones cromosómicas y puede resultar en muerte celular, mutación o carcinogénesis. Los efectos hereditarios y la carcinogénesis son riesgos potenciales estocásticos para pacientes que recibieron RT que sobreviven a largo plazo. Algunas de las aberraciones cromosómicas letales son la formación de anillos, formación de cromosomas dicéntricos, y la pérdida excesiva de material genético con formación de puentes en la anafase. El número de cromosomas dicéntricos está estrechamente relacionado con la dosis de radiación, lo cual permite realizar una dosimetría biológica. Las lesiones de bases son lesiones procesadas por enzimas de la vía de reparación escisional, con muy baja probabilidad de error. Cuando el proceso de reparación presenta errores o es incompleto puede dar lugar a mutaciones puntuales o de jerarquía (13).

Una lesión letal conduce a la muerte celular debido a que el daño es irreversible e irreparable. Una lesión subletal puede ser repararse posterior a la irradiación si no se producen nuevas lesiones subletales por fracciones de dosis subsiguientes que determinen letalidad. Una lesión potencialmente letal lleva a la muerte celular debido a condiciones del medio intercelular del tejido irradiado durante y después de la radiación (13).

Apéndice IV: La gráfica permanece recta para el modelo LQC hasta 18 Gy (12)



Apéndice V: Pico de Bragg (51)



**Figura** Distribución de Dosis relativa en profundidad para diferentes tipos de radiación  
 La región denominada pico de Bragg, se encuentra ubicada en el lugar del tumor y en ella hay mayor concentración de dosis. En la radioterapia convencional se emplean rayos X, y rayos gamma; este tipo de radiación interactúa rápidamente con el medio irradiando a los tejidos posteriores y previos al lugar en el que se encuentra el cáncer, mientras que partículas como protones e iones pesados pierden poca energía en la entrada y luego al alcanzar una profundidad depositan la mayor cantidad de energía (Pico de Bragg).

### **Agradecimientos**

Agradecemos la colaboración del Dr. Robinson Rodríguez y del Dr. Pedro Kasdorf por su disponibilidad para la realización de las entrevistas, a la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer por proporcionarnos el material solicitado y a la Dra. Olga Lillo por su tutoría en la presente monografía.

## Bibliografía

1. Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C. IV Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay 2007-2011. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer - Registro Nacional de Cáncer; 2014.
2. Rodríguez DR, Lombardo K, Roldán G, Silvera J, Lagomarsino R. Glioblastoma multiforme cerebral hemisférico. Análisis de sobrevida de 65 casos tratados en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas, desde 1980 a 2000. *Rev Méd Urug.* 2012;28(4):250–61.
3. Verger E, Vargas M, Valduvicio I. Localizaciones tumorales específicas, diagnóstico y tratamiento. En: Calvo, F. *Oncología Radioterápica*. España: Arán; 2010. 8:589-594.
4. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology.* 1985;35:219–26.
5. Mehta M, Volgelbaum MA, Chang S, et al. Neoplasms of the central nervous system. En: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1700-49.
6. Cátedra de Oncología Clínica. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Tumores primitivos del SNC: Gliomas. Pautas de Oncología Médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Available from:  
[www.oncologiamedica.hc.edu.uy/images/PAUTAS\\_2014.pdf](http://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/images/PAUTAS_2014.pdf)
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol [Internet]*. 2016;131(6):803–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109.
9. Lassman AB, Schifter D, Corn BW. High-Grade Gliomas. En: Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical Radiation Oncology*. Third Edition. USA: Elsevier Saunders; 2012. 25:461-472.
10. González C, Serrano F, Calvo F. Radioterapia oncológica: principios, técnicas y resultados actuales. En: Cortés-Funes H., Colomer R. *Tratado de Oncología*. Tomo I. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009. 9:183-200.
11. Hall EJ, Cox JD. Physical and Biologic Basis of Radiation Therapy. En: Cox JD, Kian Ang K. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*. Ninth Edition. USA: Mosby; 2010. 1:3-42.
12. Joiner M, Van Der Kogel A, Steel G. Introduction: the significance of radiobiology and

- radiotherapy for cancer treatment. En: Joiner M, Van Der Kogel A. Basic Clinical Radiobiology. Fourth edition. Great Britain: Hodder Arnold; 2009. 1:1-10.
13. Lillo, O. Biofísica de Radiaciones Ionizantes. Aplicaciones en Medicina. Montevideo: Oficina del Libro; 2012.
  14. Hall E, Giaccia A. Radiobiology for the radiologist. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
  15. Coleman C. International Conference on Translational Research and Preclinical Strategies in Radio-Oncology (ICRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;43:301–9.
  16. Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, Kim I, Silverman JS. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro Oncol.* 2015;17(1):29–44.
  17. Brenner D. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining iso-effective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):234–9.
  18. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The Linear-Quadratic Model Is Inappropriate to Model High Dose per Fraction Effects in Radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18:240–3.
  19. Astrahan M. Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation. *Med Phys.* 2008;35(9):4161–72.
  20. Withers HR. The Four R's of Radiotherapy. In: *Advances in Radiation Biology.* 1975. p. 241–71.
  21. Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The radiobiology of human cells and tissues. In vitro radiosensitivity. The picture has changed in the 1980s. *Int J Radiat Biol [Internet].* 1989;56(5):525–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2573641>
  22. Fidoamore A, Cristiano L, Antonosante A, D'Angelo M, Di Giacomo E, Astarita C, et al. Glioblastoma Stem Cells Microenvironment: The Paracrine Roles of the Niche in Drug and Radioresistance. *Stem Cells Int.* 2016;
  23. Castedo M, Perfettini J, Roumier T, Andreau K, Medema R, Kroemer G. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene.* 2004;23:2825–37.
  24. Kroemer G, El-deiry W, Golstein P, Peter M, Vaux D. Classification of cell death : recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ.* 2005;12:1463–7.
  25. Ohsumi Y, Nakatogawa H. Autophagy: Close contact keeps out the uninvited. *Curr Biol.* 2014;24(12).
  26. Pirtoli L, Gravina G, Giordano A. Radiobiology of Glioblastoma. *Recent Advances and Related Pathobiology. Current Clinical Pathology.* Humana Press; 2016.
  27. Dahan P, Martinez Gala J, Delmas C, Monferran S, Malric L, Zentkowski D, et al. Ionizing radiations sustain glioblastoma cell dedifferentiation to a stem-like phenotype

- through survivin: possible involvement in radioresistance. *Cell Death Dis* [Internet]. 2014;5:1543. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/cddis.2014.509>
28. Debus J, Abdollahi A. For the next trick: new discoveries in radiobiology applied to glioblastoma. *Am Soc Clin Oncol Educ B* [Internet]. 2014;34:95–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857153> \n<http://meetinglibrary.asco.org/sites/meetinglibrary.asco.org/files/edbook/144/pdf/zds00114000e95.pdf>
  29. Jamal M, Rath BH, Tsang PS, Camphausen K, Tofilon PJ. The Brain Microenvironment Preferentially Enhances the Radioresistance of CD133+ Glioblastoma Stem-like Cells. *Neoplasia* [Internet]. 2012;14(2):150–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3306260&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  30. Marampon F, Gravina GL, Zani BM, Popov VM, Fratticci A, Cerasani M, et al. Hypoxia sustains glioblastoma radioresistance through ERKs/DNA-PKcs/HIF-1 $\alpha$  functional interplay. *Int J Oncol*. 2014;44:2121–31.
  31. Fay M, Head R, Martin J. Where is the radiobiology and pharmacology research to improve outcomes in glioblastoma? *J Neurooncol* [Internet]. 2015;124(1):1–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-015-1816-z>
  32. Shih H, Batchelor T. Adjuvant radiation therapy for high-gradogliomas. UpToDate. Last updated Jul 22, 2015.
  33. Batchelor T. Initial postoperative therapy for glioblastoma and anaplastic astrocytoma. UpToDate. Last updated Jan 13, 2016.
  34. Noorbakhsh A, Tang J a, Marcus LP, McCutcheon B, Gonda DD, Schallhorn CS, et al. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *J Neurosurg* [Internet]. 2014;120(1):31–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205904>
  35. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander Jr. E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* [Internet]. 1980;303(23):1323–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7001230> \n<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM198012043032303>
  36. Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* [Internet]. 1978;17(6):475–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/216238>
  37. Walker MD, Alexander Jr. E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley Jr. MS, Mealey Jr. J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* [Internet]. 1978;49(3):333–43. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1978.49.3.0333>
38. Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH. Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. Vol. 22, *Neurosurgery*. 1988. p. 465–73.
  39. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 1983;52(6):997–1007.
  40. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*. 1980;30:907–11.
  41. Wallner K, Galicich J, Krol G. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1989;16:1405–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301689909413>
  42. Choucair A, Levin V, Gutin P, Davis R, Silver P, Edwards M, et al. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg*. 2009.
  43. Liang B, Thornton A, Sandler H, Greenberg H. Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg* [Internet]. 1991;75:559–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1653309>
  44. Ten Haken RK, Thornton AF, Sandler HM, LaVigne ML, Quint DJ, Fraass BA, et al. A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiother Oncol*. 1992;25(2):121–33.
  45. Thornton AF, Hegarty TJ, Ten Haken RK, Yanke BR, Lavigne ML, Fraass BA, et al. Three-dimensional treatment planning of astrocytomas: A dosimetric study of cerebral irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(6):1309–15.
  46. Gross M, Weber W, Horst J, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M. The value of F-18 Fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. 1998;41(5):989–95.
  47. Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, Tralins KS, Krohn KA, Muzi M, et al. [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for targeting radiation dose escalation for patients with glioblastoma multiforme: Clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):886–91.
  48. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: Clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):892–7.
  49. Brown J, Carlson D, Brenner D. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: Are more

- than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014;88(2):254–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.022>
50. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):853–60.
  51. Quiroga AM. Aspectos Físicos de la Hadronterapia. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Física. Bogotá: 2014.
  52. Chen CC, Chapman PH, Loeffler JS. Stereotactic cranial radiosurgery. UpToDate. Last updated Mar 11, 2015.
  53. Khan FM. Stereotactic Radiosurgery. En: Khan FM. *The Physics of Radiation Therapy*. Fourth Edition. Wolters Kluwer; 2009. p. 453-464.
  54. Cohen L, Hendrickson FR, Kurup PD, Mansell JA, Awschalom M, Rosenberg I, et al. Clinical evaluation of neutron beam therapy. Current results and prospects, 1983. *Cancer*. 1985;55(1):10–7.
  55. Laramore C, Nelson J, Hendrickson F. Fast neutron radiation therapy for glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol*. 1983;6:661–7.
  56. Castro J, Saunders W. A phase I-II trial of heavy charged particle irradiation of malignant glioma of the brain: a northern california oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11.
  57. Mizoe J-E, Tsujii H, Hasegawa A, Yanagi T, Takagi R, Kamada T, et al. Phase I/II clinical trial of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas: combined X-ray radiotherapy, chemotherapy, and carbon ion radiotherapy. *Radiat Oncol Biol*. 2007;69(2):390–6.
  58. Marin L, Smit C, Langston M. Response of glioblastoma cell lines to low dose rate radiation. *Radiat Oncol*. 1995;31(4):833–40.
  59. Sneed P, Lamborn R, Larson D, Prados M, Malec M, Mcdermott MW, et al. Demonstration of brachytherapy boost dose-response relationships in glioblastoma multiforme. 1996;35(1):37–44.
  60. Koot RW, Maarouf M, Hulshof MC, Voges J, Treuer H, Koedooder C, et al. Brachytherapy: Results of two different therapy strategies for patients with primary glioblastoma multiforme. *Cancer* [Internet]. 2000;88(12):2796–802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10870063>
  61. Laperriere NJ, Leung PM., McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. Vol. 41, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 1998. p. 1005–11.

62. Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Deutsch M, Arena VC, Gilder JC Van, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* [Internet]. 2002;51(2):343–57. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=12182772&retmode=ref&cmd=prlinks\papers3://publication/uuid/405BD6C6-FB88-4BBE-9975-C78FFE49C126>
63. Wilson C, Larson D, Gutin P. Radiosurgery: A New Application? *J Clin Oncol*. 1992;10(9):1373–4.
64. Fitzek M, Thornton A, Rabinov J, Lev M, Pardo F, Munzenrider J, et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg*. 1999;91(2):251–60.
65. Ballonoff A, Eichler AF. Acute complications of cranial irradiation. *UpToDate*. Last updated Nov 16, 2015.
66. Florez J. Quimioterapia antineoplásica. En: Florez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. Quinta Edición. Barcelona: Elsevier; 2008. 59:1147-1155.
67. 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* [Internet]. 2005;352(10):987–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>
68. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459–66.
69. Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, Geyer C, Hammond LA, Patnaik A, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer* [Internet]. 2003;88(7):1004–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671695>
70. Friedman BHS, Mclendon RE, Kerby T, Dugan M, Bigner SH, Henry AJ, et al. DNA Mismatch Repair and O6 -Alkylguanine-DNA Alkyltransferase Analysis and Response to Temodal in Newly Diagnosed Malignant Glioma. 1998;16(12):3851–7.
71. Wedge S, JK P, Glaser M, Marcus K, Newlands E. In vitro evaluation of temozolamide combined with X-irradiation. *Anti-Cancer Drugs*. 1997. p. 92–7.
72. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. p53 Effects Both the Duration of G2/M Arrest and the Fate of Temozolomide-treated Human Glioblastoma Cells. *Cancer Res*. 2001;61:1957–63.

73. Van Rijn J, Heimans JJ, Van Den Berg J, Van Der Valk P, Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(3):779–84.
74. Chakravarti A, Erkinen MG, Nestler U, Stupp R, Mehta M, Aldape K, et al. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: A report on underlying mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2006;12(15):4738–46.
75. Wick W, Wick A, Schulz JB, Schulz B, Dichgans J, Rodemann HP, et al. Prevention of Irradiation-induced Glioma Cell Invasion by Temozolomide Involves Caspase 3 Activity and Cleavage of Focal Adhesion Kinase Prevention of Irradiation-induced Glioma Cell Invasion by Temozolomide Involves Caspase 3 Activity and Cleavage of Foc. *Cancer Res.* 2002;(12):1915–9.
76. Piñeiro DN, Baldizzoni LM. Estudio de una cohorte uruguaya de pacientes portadores de Glioblastoma tratados con radioterapia y Temozolamida. *Arch Med Interna.* 2014;36(3):133–6.
77. Hosein AN, Lim YC, Day B, Stringer B, Rose S, Head R, et al. The effect of valproic acid in combination with irradiation and temozolomide on primary human glioblastoma cells. *J Neurooncol.* 2015;122(2):263–71.
78. Happold C, Gorlia T, Chinot O, Gilbert MR, Nabors LB, Wick W, et al. Does valproic acid or levetiracetam improve survival in glioblastoma? A pooled analysis of prospective clinical trials in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):731–9.
79. Stupp R. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma. *JAMA.* 2015;314(23):2535–43.
80. Kirson E, Gurvich Z, Schneiderman R, Dekel E. Disruption of Cancer Cell Replication by Alternating Electric Fields. *Cancer Res.* 2004;64:3288–95.
81. Kirson ED, Dbalý V, Tovaryš F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 2007;104(24):10152–7. Available from: <http://www.pnas.org/content/104/24/10152.abstract>
82. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, Pope WB, Solis OE, Selch M, et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):142–8.
83. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Reardon DA, Peters KB, Herndon JE, Marcello J, et al. The addition of bevacizumab to standard radiation therapy and temozolomide followed by bevacizumab, temozolomide, and irinotecan for newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(12):4119–24.
84. Omuro A, Beal K, Gutin P, Karimi S, Correa DD, Kaley TJ, et al. Phase II study of bevacizumab, temozolomide, and hypofractionated stereotactic radiotherapy for newly

- diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(19):5023–31.
85. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(8):709–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1308345>
  86. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong T, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):699–708.
  87. Khasraw M, Ameratunga MS, Grant R, Wheeler H, Pavlakis N. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008218.pub3>
  88. Buckner J. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol*. 2003;30(19):10–4.
  89. Batchelor T, Shih HA. Management of glioblastoma in older adults. *UpToDate*. Last updated Apr 06, 2016.
  90. Lutterbach J, Bartelt S, Momm F, Becker G, Frommhold H, Ostertag C. Is older age associated with a worse prognosis due to different patterns of care? A long-term study of 1346 patients with glioblastomas or brain metastases. *Cancer*. 2005;103(6):1234–44.
  91. Scott JG, Bauchet L, Fraum TJ, Nayak L, Cooper AR, Chao ST, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for glioblastoma patients aged 70 years or older. *Cancer*. 2012;118(22):5595–600.
  92. Gerstner E, Yip S, Wang D, Louis D, Iafrate A, Batchelor T. MGMT Methylation Is a Prognostic Biomarker in Elderly Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *Neurology*. 2009;73(18):1509–10.
  93. Zarnett O, Sahgal A, Gosio J, Perry J, Berger M, Chang S, et al. Treatment of Elderly Patients With Glioblastoma A Systematic Evidence-Based Analysis. *JAMA Neurol*. 2015;72(5):589–96.
  94. Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, Arcella A, et al. Phase II study of short-course radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012;83(1):93–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1992>
  95. Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Terrenato I, Esposito V, Arcella A, et al. Standard (60 Gy) or short-course (40 Gy) irradiation plus concomitant and adjuvant temozolomide for elderly patients with glioblastoma: A propensity-matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2015;91(1):109–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.013>
  96. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al.

- Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(15):1527–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429084> <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa065901>
97. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated Course of Radiation Therapy in Older Patients With Glioblastoma Multiforme: A Prospective Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004;22(9):1583–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051755>
  98. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(7):707–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70164-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70164-X)
  99. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(9):916–26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70265-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70265-6)