

## **Glioblastoma multicéntrico tratado con radioterapia hipofraccionada holocraneal y temozolomida concurrente: presentación de tres casos clínicos**

Multicentric glioblastoma treated with hypofractionated holocraneal radiotherapy and concurrent temozolomide

Mercedes Martín Sánchez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5122-0343>

Eva Fernández Lizarbe<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1265-5042>

Sonsoles Sancho García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3141-2011>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Oncología Radioterápica. Madrid, España.

\* Autor para la correspondencia: [mercedes.martinsanchez@hotmail.com](mailto:mercedes.martinsanchez@hotmail.com)

---

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Describir la tolerancia y supervivencia de tres pacientes con glioblastoma multicéntrico tratados con radioterapia holocraneal hipofraccionada y temozolomida concurrente.

**Casos clínicos:** Se presentan tres pacientes, dos varones y una mujer, diagnosticados con glioblastoma multicéntrico en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid, España), entre los años 2016 y 2017. La edad media fue de 62 años. Presentaban al menos cuatro lesiones cerebrales y afectación bilateral. Se estudió la presencia de metilación del gen promotor del MGMT, la mutación en el gen de isocitrato deshidrogenasa, la mutación en el gen que regula la función de la proteína ATRX, la mutación en el gen supresor de tumores p53, y la pérdida de heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 1 (1p) y en el brazo largo del cromosoma 19 (19q). Los tres pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y con posterioridad recibieron radioterapia holocraneal: esquema hipofraccionado a dosis 37,5 o 40,05 Gy en 15 fracciones (2,5 Gy y o 2,67 Gy/fracción respectivamente) con temozolomida concurrente (75 mg/m<sup>2</sup>), seguido de temozolomida adyuvante. La supervivencia media fue de diez meses. Dos pacientes fallecieron por progresión tumoral; y el otro, por infección respiratoria.

**Conclusiones:** El tratamiento con radioterapia holocraneal con hipofraccionamiento y temozolomida concurrente es muy bien tolerado y obtiene supervivencias similares a otros esquemas más complejos y de mayor duración. Por tanto, puede ser una opción terapéutica en pacientes con glioblastoma multicéntrico.

**Palabras clave:** glioblastoma multicéntrico; radioterapia hipofraccionada; quimioterapia concurrente; radioterapia holocraneal; temozolomida; tumor cerebral.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To describe the tolerance and survival of three patients with multicentric glioblastoma treated with hypofractionated holocraneal radiotherapy and concurrent temozolomide.

**Case report:** Three patients are reported here, two men and one woman, they were diagnosed with multicentric glioblastoma at the Ramón y Cajal Hospital (Madrid, Spain), from 2016 to 2017. The average age was 62 years. They had at least four brain lesions and bilateral involvement. This research studied the presence of gene promoter MGMT methylation, the mutation in isocitrate dehydrogenase gene, the mutation in ATRX protein function regulating gene, the mutation in p53 tumor suppressor gene, and the heterozygosity loss in the short arm of chromosome 1 (1p) and in the long arm of chromosome 19 (19q). These three patients were surgically operated and subsequently received holocraneal radiotherapy: hypofractionated scheme at 37.5 or 40.05 Gy doses in 15 fractions (2.5 G and 2.67 Gy / fraction respectively) with concurrent temozolomide (75 mg / m<sup>2</sup>), followed by adjuvant temozolomide. The average survival was ten months. Two patients died from tumor progression; and the other, for respiratory infection.

**Conclusions:** The treatment with holocraneal radiotherapy with hypofractionation and concurrent temozolomide is very well tolerated and similar survivals is obtained to other more complex and longer lasting managements. Therefore, it may be a therapeutic option in patients with multicentric glioblastoma.

**Keywords:** multicentric glioblastoma; hypofractionated radiation therapy; concurrent chemotherapy; holocraneal radiotherapy; temozolomide; brain tumor.

Recibido: 13/01/2019

Aprobado: 24/06/2019

## Introducción

El glioblastoma es el tumor primario maligno más frecuente en adultos. El tratamiento estándar consiste en la mayor resección tumoral posible seguida de tratamiento con radioterapia sobre lecho quirúrgico con temozolomida concurrente y, luego, temozolomida adyuvante.<sup>(1)</sup> Normalmente, son tumores unifocales, pero en un porcentaje de los casos los pacientes debutan con varias lesiones, o sea, con glioblastoma multifocal o multicéntrico. Aunque no está claro el origen, parece que hay ciertas anomalías genéticas que predisponen esta forma de presentación.

Existen controversias sobre qué tratamiento es el más adecuado para los pacientes con glioblastoma multifocal: qué tipo de cirugía, qué tipo de tratamiento radioterápico y qué tipo de quimioterapia. Como la incidencia de esta enfermedad es baja, no existe un consenso sobre cuál es el tratamiento óptimo. En la literatura existen recogidos casos con multitud de esquemas de tratamiento.

El objetivo de esta presentación es describir la tolerancia y supervivencia de tres pacientes con glioblastoma multicéntrico tratados con radioterapia holocraneal hipofraccionada y temozolomida concurrente.

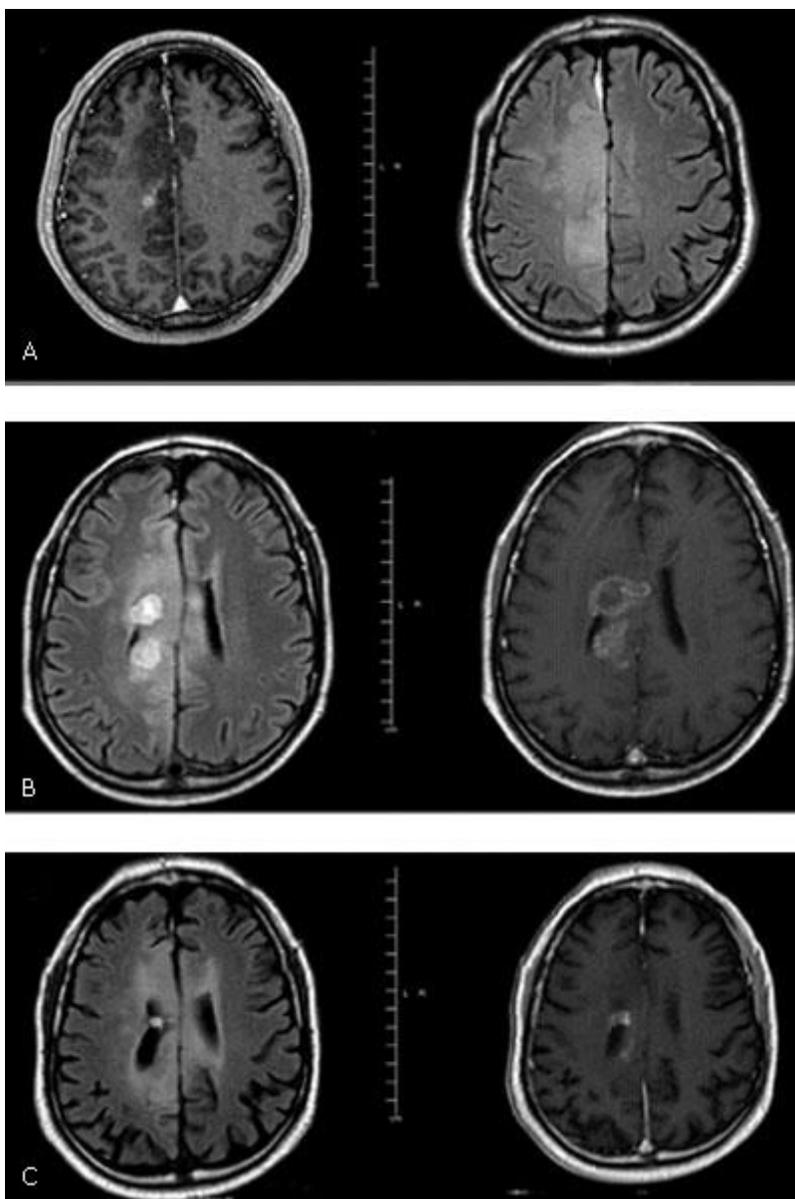
## Caso clínico (no. 1)

Paciente varón, de 67 años de edad, que asistió a consulta por disfasia motora con KPS (índice de Karnofsky) 70. Se le realizó resonancia cerebral (IRM) donde se observaron múltiples lesiones cerebrales: una frontal parasagital derecha y otras dos frontoparietales izquierdas. Se le extirpó la lesión frontal derecha con resultado anatomopatológico de glioblastoma con Ki67 de 35 %. Presentó metilación del gen promotor del MGMT (MGMT), pero sin mutación en el gen de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH-1) y sin pérdida de heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 1 (1p) y el brazo largo del cromosoma 19 (codelección 1p 19q). El gen que regula la función de la proteína ATRX (ATRX) estaba conservado, o sea, no mutado, y el gen supresor de tumores p53 (p53) también estaba no mutado. Recibió tratamiento con radioterapia holocraneal (dosis 37,5 Gy a 2,5 Gy/fracción) y temozolomida concurrente a 75 mg/m<sup>2</sup>. Durante el tratamiento, el paciente presentó empeoramiento clínico consistente en hemiparesia derecha y plaquetopenia grado 2 (G2). Al mes de finalizado el tratamiento, se le realizó IRM con progresión. Continuó con temozolomida adyuvante hasta completar dos ciclos (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>). Preciso aumento de dosis de dexametasona (4 mg cada 8 horas) y de

levetiracetam (750 mg cada 12 horas) por crisis focales motoras. El paciente falleció a los cinco meses del diagnóstico por sepsis secundaria debido a infección respiratoria.

### **Caso clínico (no. 2)**

Paciente varón, de 49 años de edad, que debutó con crisis focal motora en hemicuerpo izquierdo con posterior hemiparesia y KPS 50. En el estudio de IRM se visualizó una extensa alteración de la señal cortico-subcortical y aumento de perfusión en los giros fronto-parieto-occipitales de las convexidades hemisféricas derechas e izquierdas. Se le realizó biopsia estereotáxica cerebral de región frontal derecha con resultado anatomopatológico de glioblastoma con Ki67 de 25 %, presencia de metilación MGMT, pero mutación IDH-1 y codelección 1p19q negativas, ATRX no mutado y p53 desconocido. Se le indicó radioterapia holocraneal (dosis 37,5 Gy a 2,5 Gy/fracción) y temozolomida concurrente a 75 mg/m<sup>2</sup>. Tras finalizar el tratamiento, presentó alteración del perfil hepático y mejoría de la movilidad. Al mes de finalizado el tratamiento, se le realizó IRM donde se observó aumento de dos lesiones esféricas en el margen derecho del cuerpo caloso, con ausencia de perfusión, sugerente de pseudoprogresión. En posteriores controles radiológicos, se observó una disminución en el tamaño de las lesiones anteriormente descritas (Fig. 1). Recibió nueve ciclos de temozolomida adyuvante (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>). El paciente falleció a los 20 meses después del diagnóstico por progresión de la enfermedad

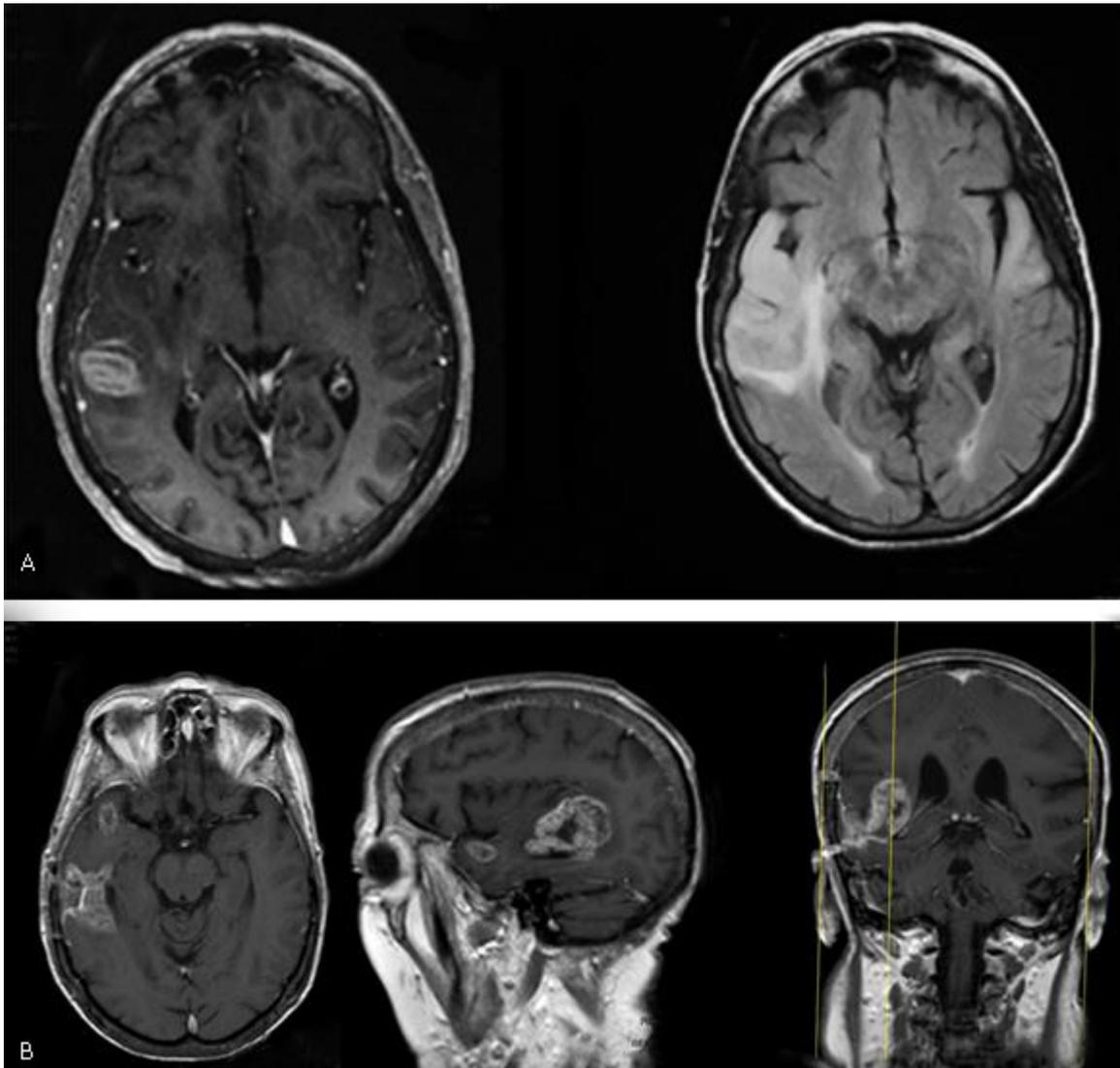


**Fig. 1** - IRM T1 con contraste y FLAIR. A) IRM al diagnóstico con afectación bilateral en FLAIR y lesión captante en hemisferio derecho. B) IRM al mes de finalizar tratamiento radioquimioterápico con crecimiento de dos lesiones en hemisferio derecho, pseudoprogresión. C) IRM a los ocho meses del diagnóstico con disminución de tamaño de las lesiones en hemisferio derecho.

### **CASO CLÍNICO (No. 3)**

Paciente mujer, de 71 años de edad, que debutó con desorientación y lenguaje incoherente y tenía KPS 80. Se le hizo una IRM donde se observó aumento de señal en el opérculo temporal izquierdo y derecho. Se le realizó biopsia estereotáxica cerebral de lesión temporal derecha con resultado

anatomopatológico de glioblastoma con Ki67 de 20 %, metilación MGMT, mutación IDH-1, codelección 1p 19q y p53 negativos, ATRX no mutado. Recibió tratamiento con radioterapia holocraneal (dosis 40,05 Gy a 2,67 Gy/fracción) y temozolomida concurrente a 75 mg/m<sup>2</sup>. Al mes del tratamiento, se le realizó IRM con aparición de un nódulo adyacente a la lesión temporal derecha sugestiva de progresión. Continuó con temozolomida adyuvante; se le administró tres ciclos más (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>). La paciente falleció a los seis meses del diagnóstico por progresión de la enfermedad (Fig. 2).



**Fig. 2** – Estudio de resonancia magnética (IRM). A) IRM T1 con contraste y FLAIR, al diagnóstico, que evidencia afectación de ambos lóbulos temporales. B) IRM T1 con contraste, tras un mes de finalizado el tratamiento radioquimioterápico, que evidencia progresión de la enfermedad.

## Discusión

El glioblastoma es el tumor cerebral maligno primario más frecuente en adultos. Representa 15 % de todos los tumores primarios del SNC y 46 % de los tumores primarios malignos cerebrales.<sup>(2)</sup> Su forma de presentación más habitual es una lesión cerebral con importante edema cerebral asociado. Entre 0,5 % - 20 % de los casos se observan más de dos lesiones cerebrales, lo que se conoce como glioblastoma multifocal o multicéntrico.<sup>(3,4,5)</sup> La distinción entre estas dos formas de presentación se realiza en función de la distancia de separación entre las diferentes lesiones: glioblastoma multifocal, si las lesiones tienen una separación de menos de 2 cm, y multicéntrico, si la separación es mayor de 2 cm y/o se presenta en ambos hemisferios y/o no existe conexión entre las lesiones en secuencias FLAIR o T2 de IRM.<sup>(3,6,7)</sup> La incidencia de glioblastoma multicéntrico se estima entre 4 % - 6 %.<sup>(5)</sup> La supervivencia aproximada es de 3 - 6 meses, menor que en tumores unifocales (14 meses) o multifocales (6 - 9 meses).<sup>(8)</sup>

Existen diversas teorías sobre la causa de la multifocalidad/multicentricidad de estos tumores. Sabiendo que las células *stem cell* con características astrocitarias se encuentran en la zona subventricular, Lim y otros estudiaron la relación de la afectación tumoral de esa zona con la multifocalidad.<sup>(9)</sup> De los pacientes del estudio, los que tenían tumores que contactaban con la zona subventricular e infiltraban la corteza cerebral presentaron multifocalidad en un 56 % de los casos. Los pacientes que no tuvieron esos factores de riesgo presentaron tumores con un solo foco.

En otro estudio de 2017 se planteó que el desarrollo de los diferentes focos podría ocurrir bien por separación de una subpoblación de células del tumor en una etapa posterior del desarrollo tumoral o por acumulación de anomalías adicionales por una evolución genética paralela de tumores, a partir de un clon de células precursoras tumorales común.<sup>(10)</sup> Además, se ha visto que, en un mismo paciente, los diferentes focos pueden presentar diferentes grados de agresividad e, incluso, diferentes alteraciones genéticas.<sup>(11)</sup> Se han comprobado dichas alteraciones con más frecuencia en los tumores múltiples: metilación del promotor CYB5R2, traslocación (t 1,15) o mutación en p53.<sup>(12,13)</sup>

En tumores unifocales, el tratamiento quirúrgico es uno de los principales factores pronósticos. A mayor grado de resección, mejor es la supervivencia. Sin embargo, en tumores multicéntricos es raro conseguir una resección completa. Por ello, en general, se recomienda resecar la lesión dominante para hacer un buen estudio histológico y mejorar la clínica neurológica. En el caso de que esto no sea

posible, se debe realizar una biopsia de la lesión dominante y/o de la lesión que radiológicamente impresione con mayor grado histológico.

Existe un estudio de 2011 que propone la realización de varias craneotomías en un mismo acto quirúrgico para reseca completamente todos los tumores.<sup>(4)</sup> Se estudiaron 11 pacientes con glioblastoma multifocal y multicéntrico (11 y 9 pacientes, respectivamente), de los cuales 90 % tenían solo dos focos y 45 % recibió tratamiento adyuvante con radioterapia y/o temozolomida. Posteriormente, se comparó la supervivencia global de este grupo con uno de control que presentaba lesión única, sin encontrar diferencias significativas (9,7 meses vs 10,5 meses, respectivamente). Tampoco se observaron diferencias en relación con la morbimortalidad quirúrgica. Concluyeron, por tanto, que el papel tan limitado de la cirugía, en caso de multifocalidad/multicentricidad, debiera ser cuestionado.

En los casos de nuestra serie, dada la gran extensión de la enfermedad, se le realizó a un solo paciente la resección de la lesión dominante, mientras a los otros dos casos se les hizo una biopsia estereotáxica de la zona más representativa.

Tras la publicación en 2005 del estudio Stupp, el esquema estándar de tratamiento adyuvante en glioblastoma ha sido la administración de radioterapia sobre lecho quirúrgico a dosis de 60 Gy (2 Gy/fracción) con temozolomida concurrente (dosis 75 mg/m<sup>2</sup>) y, posteriormente, 6 ciclos de temozolomida adyuvante (dosis 150-200 mg/m<sup>2</sup>).<sup>(1)</sup> Con este esquema la supervivencia media de los pacientes es de unos 14 meses.

Más adelante y puesto que en el esquema Stupp solo se incluyeron pacientes menores de 70 años, se empezaron a realizar estudios con hipofraccionamiento en pacientes de mayor edad. El primero de todos fue el estudio canadiense que seleccionó pacientes mayores de 60 años con KPS >50 y comparó el esquema estándar de 60 Gy en 30 fracciones frente al esquema hipofraccionado de 40 Gy en 15 fracciones.<sup>(14)</sup> Se observó similar supervivencia en ambos grupos con la ventaja de que el esquema hipofraccionado tenía menor duración y era mejor tolerado (los pacientes requerían menor aumento de dosis de corticoides, había menor número de interrupciones del tratamiento y este lo finalizaban con mayor frecuencia).

En 2012 el grupo nórdico publicó un estudio fase 3 con una muestra de pacientes mayores de 60 años con KPS > 60, a los que se les aplicó tres esquemas de tratamiento: esquema estándar, hipofraccionamiento con dosis 34 Gy en 10 fracciones y temozolomida.<sup>(15)</sup> Concluyeron que, en pacientes mayores de 70 años, tanto el hipofraccionamiento como la temozolomida fueron bien

tolerados sin diferencias en supervivencia entre ambos. Al comparar el esquema hipofraccionado y la temozolomida con el estándar se demostró mejor supervivencia. *Mallick* y otros, en un ensayo fase 2, han comparado el fraccionamiento convencional con un esquema hipofraccionado de 60 Gy en 20 sesiones (3Gy/sesión) sin encontrar diferencias en supervivencia.<sup>(16)</sup> En pacientes de edad avanzada y frágiles también puede ser una opción el tratamiento con radioterapia hipofraccionada en 5 sesiones de 5 Gy/fracción.<sup>(17)</sup> Igualmente, se ha estudiado la combinación del tratamiento hipofraccionado con temozolomida; y se ha observado un aumento en la supervivencia con respecto a la radioterapia exclusiva. No se encontraron diferencias cuando se combinaba la quimioterapia con el esquema estándar o con el hipofraccionado.<sup>(18,19,20)</sup>

En tumores multicéntricos no existe un protocolo estándar de tratamiento adyuvante. Hay controversias sobre qué tratamiento realizar (radioterapia exclusiva o radioquimioterapia concurrente), cómo realizarlo (radioterapia holocraneal *versus* radioterapia conformada 3D) y qué dosis administrar (60 Gy a 2 Gy/fracción *versus* otros fraccionamientos).<sup>(8)</sup> *Showalter* y otros estudiaron una serie de factores pronósticos en 50 pacientes con glioblastoma multifocal.<sup>(3)</sup> La mayoría de los pacientes tenía solo dos lesiones (88 %). Se les realizó radioterapia holocraneal a 32 %, radioterapia conformada 3D a 68 % y a 42 % se les administró quimioterapia de manera concurrente. En el análisis multivariante no se encontraron diferencias significativas en tiempo hasta la progresión y supervivencia entre realizar radioterapia holocraneal o conformada 3D. Sí se observaron diferencias a favor de dosis de al menos 60 Gy, la concurrencia con quimioterapia, la extensión quirúrgica y KPS > 70.

En otro estudio se realizó tratamiento con radioterapia 3D y temozolomida concurrente.<sup>(21)</sup> Dado el amplio volumen de tumores multicéntricos se les administró a los pacientes una dosis de 45 - 50,4 Gy con fraccionamiento convencional. La supervivencia media fue de 3,8 meses. A otra serie de 47 pacientes, de los cuales 20 tenían glioblastomas multicéntricos, se les hizo biopsia o resección parcial, seguido de radioterapia con temozolomida concurrente y tuvieron una supervivencia global de seis meses.<sup>(22)</sup> En otros casos publicados en la literatura se han empleado esquemas de radioterapia holocraneal o 3D a dosis 60 Gy con temozolomida concurrente y se han obtenido supervivencias similares de aproximadamente seis meses<sup>(5,6,23)</sup>

También se ha estudiado el uso de radioterapia holocraneal y temozolomida concurrente en pacientes con metástasis cerebrales. En 2018 se publicó un metaanálisis con 925 pacientes en el que se comparaba el tratamiento con radioterapia holocraneal *versus* radioterapia holocraneal con temozolomida concurrente. Añadir temozolomida a la radioterapia holocraneal fue bien tolerado.<sup>(24)</sup>

En la tabla adjunta se resumen los diferentes esquemas de tratamiento para el glioblastoma multicéntrico reflejados en los estudios más importantes publicados hasta la actualidad. Así mismo se comparan estos datos con los obtenidos en los tres pacientes de nuestro centro (Tabla).

**Tabla - Comparación de diferentes esquemas de tratamiento en glioblastoma multicéntrico en adultos**

Referencia	Años	No. de pacientes	Edad	Histología	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Supervivencia	Conclusiones
Estudio actual	2016-2017	3	62	Glioblastoma multicéntrico 100 %	Resección subtotal: 1 paciente, Biopsia: 2 pacientes	RT holocraneal 100 % 37,5 Gy a 2,5 Gy 40,05 Gy a 2,67 Gy	100 % TMZ concurrente	SG: 10 meses	Mal pronóstico. Buena tolerancia de RT holocraneal + TMZ
Showalter y otros <sup>(3)</sup>	1995-2005	50	61	Glioblastoma multifocal 88 % Glioblastoma multicéntrico 18%	66 % Resección subtotal, 12 % Resección total, 22 % Biopsia	RT holocraneal 32 % RT3D 68 %	42 % concurrente 18 % TMZ	SG: 8 meses SLP: 3 meses	Mejor pronóstico si KPS > 70, dosis RT 60 Gy, resección máxima y QT concurrente
Sridhar y otros <sup>(21)</sup>	2004-2006	12	68	Glioblastoma de gran tamaño Glioblastoma multicéntrico	42 % Resección subtotal, 58 % Biopsia	RT3D 45-50,4 Gy	100 % TMZ concurrente	SG: 3,8 meses	Mal pronóstico
Patil y otros <sup>(22)</sup>	2003-2010	47	61	Glioblastoma multifocal 57 % Glioblastoma multicéntrico 43 %	13 % Resección total, 30 % Resección subtotal, 57 % Biopsia	87 % RT	76 % TMZ concurrente	SG: 6 meses	Peor pronóstico si resección parcial/biopsia, edad > 65 años o KPS < 70
Arcos y otros <sup>(6)</sup>	-	3	49	Glioblastoma multicéntrico 100 %	100 % Resección subtotal	2 pacientes RT holocraneal	1 paciente TMZ concurrente	SG: 6 meses	Manejo controvertido

RT: Radioterapia; RT3D: Radioterapia conformada 3D; TMZ: Temozolomida; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; KPS: índice de Karnofsky.

Nuestros pacientes debutaron con al menos cuatro lesiones cerebrales en ambos hemisferios, hecho que limitó mucho los campos de irradiación. Además, dos de ellos tenían un KPS inferior a 70 lo que los conllevó a realizar el tratamiento hospitalizados. Por esos motivos se le realizó un tratamiento hipofraccionado (37,5 Gy a 2,5 Gy/fracción o 40,05 Gy a 2,67 Gy/fracción), esquemas que habían demostrado similar supervivencia que el estándar y con mejor tolerancia (muy importante en nuestros casos por tratarse de pacientes con regular estado general).<sup>(25)</sup> La dosis se administró a un volumen que incluyó holocráneo, sin observarse efectos secundarios importantes. Puesto que los pacientes no tenían contraindicación para el uso de quimioterapia se administró temozolomida concurrente a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> con buena tolerancia. Un paciente presentó alteración del perfil hepático leve y otra plaquetopenia G2, ambos en la última semana de tratamiento. Tras la finalización del tratamiento radioterápico, dos pacientes presentaron mejoría clínica de la movilidad y secundariamente de la calidad de vida. La supervivencia media tras el diagnóstico fue de 10 meses. El paciente del caso clínico 2 tuvo una supervivencia de 20 meses probablemente debido a la edad y a la afectación cerebral múltiple con diferentes grados de agresividad.

Aunque la incidencia de glioblastoma multicéntrico es muy escasa y, por tanto, sin evidencia sobre qué tratamiento realizar, el esquema utilizado en nuestro centro confiere una buena tolerancia, mejoría clínica y supervivencia similar a otros esquemas propuestos más complejos y de mayor duración. Por tanto, podría ser una opción terapéutica adecuada en pacientes con diagnóstico de glioblastoma multicéntrico que requieran amplios volúmenes de tratamiento radioterápico y con KPS limitado.

Nuestro estudio está limitado al tratarse de una revisión de la eficacia y tolerancia de un esquema de tratamiento en solo tres casos clínicos y sin comparar de manera prospectiva otros posibles tratamientos. Aunque se trata de una enfermedad con bajo índice de incidencia, sería conveniente analizar un mayor número de pacientes mediante estudios prospectivos y aleatorizados.

## Referencias bibliográficas

1. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 [citado: 5/11/2019];352(10):987-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>

2. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*. 2015;17(Suppl 4):1-62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189
3. Showalter TN, Andrel J, Andrews DW, Curran WJ, Daskalakis C, Werner-Wasik M. Multifocal glioblastoma multiforme: prognostic factors and patterns of progression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 [citado:23/1/2019];69(3):820-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499453>
4. Hassaneen W, Levine NB, Suki D, Salaskar AL, de Moura Lima A, McCutcheon IE, et al. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma. *J Neurosurg*. 2011;114(3):576-84. DOI: 10.3171/2010.6.JNS091326
5. Salvati M, Oppido PA, Artizzu S, Fiorenza F, Puzzilli F, Oriando ER. Multicentric gliomas. Report of seven cases. *Tumori*. 1991;77(6):518-22.
6. Arcos A, Romero L, Serramito R, Santín JM, Prieto A, Gelabert M, et al. Multicentric glioblastoma multiforme. Report of 3 cases, clinical and pathological study and literatura review. *Neurocirugía(Astur)*. 2012;23(5):211-5. DOI: 10.1016/j.neucir.2012.06.004
7. Lasocki A, Gaillard F, Tacey M, Drummond K, Stuckey S. Multifocal and multicentric glioblastoma: improved characterisation with FLAIR imaging and prognostic implications. *J Clin Neurosci*. 2016;31:92-8. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.02.022
8. Ampil F, Burton GV, Gonzalez-Toledo E, Nanda A. Do we need whole brain irradiation in multifocal or multicentric high-grade cerebral gliomas? Review of cases and the literatura. *J Neurooncol*. 2007 [citado:29/12/2017];85(3):353-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534578>
9. Lim DA, Cha S, Mayo MC, Chen MH, Keles E, Vandenberg S, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro Oncol*. 2007;9(4):424-9.
10. Abou-El-Ardat K, Seifert M, Becker K, Eisenreich S, Lehmann M, Hackmann K, et al. Comprehensive molecular characterization of multifocal glioblastoma proves its monoclonal origin and reveals novel insights into clonal evolution and heterogeneity of glioblastomas. *Neuro Oncol*. 2017;19(4):546-57. DOI: 10.1093/neuonc/now231
11. Kong DS, Kim J, Lee IH, Kim ST, Seol HJ, Lee JI, et al. Integrative radiogenomic analysis for multicentric radiophenotype in glioblastoma. *Oncotarget*. 2016;7(10):11526-38. DOI: 10.18632/oncotarget.7115

12. Liu Q, Liu Y, Li W, Wang X, Sawaya R, Lang FF, et al. Genetic, epigenetic, and molecular landscapes of multifocal and multicentric glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2015;130(4):587-97. DOI: 10.1007/s00401-015-1470-8
13. Krex D, Mohr B, Appelt H, Shackert HK, Shackert G. Genetic analysis of a multifocal glioblastoma multiforme: a suitable tool to gain new aspects in glioma development. *Neurosurgery.* 2003;53(6):1377-84.
14. Roa W, Brasher PM, 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.* 2004 [citado: 14/10/2019];22(9):1583-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051755>
15. Malmström A, Gronberg B, 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.* 2012;13(9):916-26.
16. Mallick S, Kunhiparambath H, Gupta S, Benson R, Sharma S, Laviraj MA, et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy (HART) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a phase II randomized trial (HART-GBM trial). *J Neurooncol.* 2018;140(1):75-82. DOI: 10.1007/s11060-018-2932-3
17. Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4145-50. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6606
18. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Addition of chemotherapy to hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: practice patterns, outcomes, and predictors of survival. *J Neurooncol.* 2018;136(2):307-15. DOI: 10.1007/s11060-017-2654-y
19. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1027-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977
20. Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Terrenato I, Esposito V, Arcella A, et al. Standard (60Gy) 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.* 2015;91(1):109-15. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.013

21. Sridhar T, Gore A, Boiangiu I, Machin D, Symonds RP. Concomitant (without adjuvant) temozolomide and radiation to treat glioblastoma: a retrospective study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009;21(1):19-22. DOI: 10.1016/j.clon.2008.08.008
22. Patil CG, Yi A, Elramsisy A, Hu J, Mukherjee D, Irvin DK, et al. Prognosis of patients with multifocal glioblastoma: a case-control study. *J Neurosurg*. 2012;117(4):705-11. DOI: 10.3171/2012.7.JNS12147
23. Liu Y, Hao S, Yu L, Gao Z. Long-term temozolomide might be an optimal choice for patient with multifocal glioblastoma, especially with deep-seated structure involvement: a case report and literatura review. *World J Surg Oncol*. 2015;13:142. DOI: 10.1186/s12957-015-0558-x
24. Xin Y, Guo W, Yang CS, Huang Q, Zhang P, Zhang LZ, et al. Meta-analysis of whole-brain radiotherapy plus temozolomide compared with whole-brain radiotherapy for the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Cancer Med*. 2018;7(4):981-90. DOI: 10.1002/cam4.1306.
25. Mohile NA. How I treat glioblastoma in older patients. *J Geriatr Oncol*. 2016;7(1):1-6. DOI: 10.1016/j.jgo.2015.12.001

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

#### **Contribución de los autores**

*Mercedes Martín Sánchez*. Conceptualización y diseño de la investigación, y redacción del documento.

*Eva Fernández Lizarbe*. Redacción del documento.

*Sonsoles Sancho García*. Ejecución de revisión y correcciones al documento.